

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
Факультет хімії та фармації  
Кафедра аналітичної та токсикологічної хімії

**Кваліфікаційна робота**

на здобуття ступеня вищої освіти Магістр

**«Розробка систем гідрофобних глибоко евтектичних розчинників  
для визначення кислотних нестероїдних протизапальних  
препаратів у водних зразках методом рідинної хроматографії з  
танDEMною мас-спектрометрією»**

«The development of hydrophobic deep eutectic solvent systems for the determination  
of acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs in water samples by liquid  
chromatography-tandem mass spectrometry»

Виконала: здобувачка вищої освіти

денної форми навчання

спеціальності 102 «Хімія»

**Корнілова Ієва Марківна**

Керівник: к. х. н., доц. Рахлицька О.М. \_\_\_\_\_

Рецензент: к.х. н., доц. Тимчук А.Ф. \_\_\_\_\_

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри

Захищено на засіданні ЕК № \_\_\_\_\_  
протокол № \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.

№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ .2024 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

\_\_\_\_\_ к.х.н., доц., Щербакова Т.М.  
(підпис)

\_\_\_\_\_ д. х. н. проф. Шевченко О.В.  
(підпис)

**Одеса 2024**

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова і присвячена розробці систем гідрофобних глибоко евтектичних розчинників для визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів у водних зразках методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. Робота є частиною та логічним продовженням наукових досліджень, що проводяться за тематикою кафедри «Рациональне поєднання методів концентрування, розділення і виявлення малих кількостей речовин різної природи».

Дослідження спрямоване на створення ефективних систем для визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у водних зразках. Основним завданням було використання гідрофобних глибоко евтектичних розчинників (DES) як альтернативних екологічно безпечних розчинників.

На початковому етапі розробки були створені різні композиції DES на основі катіонних солей, таких як бензилтриетиламоній хлорид і метилтриоктиламоній хлорид. Проведено тестування екстракції НПЗП з використанням DES на наноматеріалах. Оптимізація методики включала дослідження кількості сорбенту (5, 20, 50 мг), об'єму DES (1, 3, 5 мл) і розчинника для десорбції НПЗП (2, 5 мл та роздільне додавання 3+3 мл). У процесі експериментів встановлено, що 20 мг сорбенту, 1 мл DES та 5 мл десорбційного розчинника забезпечують найкращі результати. Отримані результати демонструють перспективність використання DES як інноваційного інструменту в аналітичній хімії.

Можлива область застосування: аналітична хімія, виділення та визначення НПЗП.

*Ключові слова:* глибоко евтектичні розчинники, нестероїдні протизапальні препарати, рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією.

Курсова робота складається з: 49 стор. машинописного тексту, 10 рис. , 4 табл., 47 використаних джерел літератури.

## ЗМІСТ

	Стор.
<b>ВСТУП</b>	5
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	
1.1. Предмет дослідження	7
1.2. Класифікація, властивості та застосування НПЗП	9
1.3. Принципи зеленої хімії та їх застосування у розробці методів очищення	13
1.4. Глибоко евтектичні розчинники (DES) як екологічно безпечні альтернативи	15
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	
2.1. Прилади і реактиви	23
<i>2.1.1. Приготування стандартних та робочих розчинів</i>	24
<i>2.1.2. Приготування розчинів глибоко евтектичних розчинників (DES)</i>	24
2.2. Методика проведення експерименту	26
<i>2.2.1. Екстракція</i>	26
<i>2.2.2. Деорбція з використанням магнітних наноматеріалів</i>	26
<i>2.2.3. Інструментальний аналіз</i>	27
<b>РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ</b>	
3.1. Екстракційні процеси в системах НПЗП-DES	30
<i>3.1.1. Оптимізація обсягу глибоко евтектичного розчинника (DES)</i>	32
3.2. Вилучення НПЗП із DES систем за допомогою магнетичних наноматеріалів	33
<i>3.2.1. Результати та обговорення сорбції НПЗП із DES систем 5,6,7 за допомогою магнетичних наноматеріалів</i>	33
<i>3.2.2. Результати та обговорення сорбції НПЗП із DES систем 4 за допомогою магнетичних наноматеріалів</i>	35

<i>3.2.3. Результати та обговорення сорбції цільового НПЗП - ібупрофену з DES системи - 4 за допомогою магнетичних наноматеріалів</i>	36
<i>3.3. Оптимізація сорбції з подальшою десорбцією НПЗП - з DES систем за допомогою магнетичних наноматеріалів</i>	37
<i>3.3.1. Оптимізація маси сорбенту (наноматеріалу)</i>	37
<i>3.3.2. Оптимізація об'єму елюенту для десорбції НПЗП з наноматеріалів</i>	40
<i>3.3.3. Оцінка ефективності багаторазової десорбції цільових НПЗП</i>	42
<b>ВИСНОВКИ</b>	44
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b>	46

## ВСТУП

Визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП, англ. НПЗП) є важливим завданням для моніторингу якості водних зразків і охорони навколишнього середовища. Через низькі концентрації цих сполук у воді та складність їх матриць, розробка ефективних методик їх попереднього концентрування та визначення є актуальною. Серед сучасних методів виділення і аналізу НПЗП провідне місце займають рідинна хроматографія (РХ) із тандемною мас-спектрометрією (МС/МС), а також комбіновані підходи із використанням сорбції та екстракції. Гідрофобні глибоко евтектичні розчинники (DES) є перспективними для застосування в аналітичній хімії завдяки їх екологічності, простоті синтезу та можливості налаштування фізико-хімічних властивостей для сорбційних і екстракційних процесів.

**Мета даної роботи** - Розробка ефективних систем глибоко гідрофобних евтектичних розчинників (DES) для виділення та визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з водних зразків методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (HPLC-MS/MS).

**Відповідно до мети роботи ставилися такі завдання:**

- Підбір компонентів для створення DES на основі катіонних солей, включаючи бензилтриетиламоній хлорид та метилтриоктилхлорид амонію.
- Дослідження сорбції НПЗП із використанням DES: оцінка ефективності переносу НПЗП із DES на наноматеріали та визначення факторів, що впливають на їх сорбційну здатність.
- Оптимізація параметрів виділення НПЗП: дослідження впливу кількості сорбенту (5, 20, 50 мг) на ефективність виділення; визначення оптимального об'єму DES (1, 3, 5 мл) для сорбції.
- Оптимізація умов десорбції НПЗП із наноматеріалів: вибір та оптимізація об'єму десорбційного розчинника (2 мл, 5 мл, 3+3 мл); оцінка ефективності десорбції для різних комбінацій DES та десорбційних розчинників.

- Визначення найкращої системи для вилучення НПЗП.
- Проведення кількісного аналізу методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (HPLC-MS/MS).

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Предмет дослідження

Розвиток фармацевтичної індустрії значно підвищив якість життя людей і тварин, а також збільшив їхню середню тривалість життя. Однак останні десятиліття посилилося надходження використаних лікарських препаратів у водні екосистеми, що створює серйозну загрозу для навколишнього середовища. Джерелами забруднення водного середовища фармацевтичними препаратами та засобами особистої гігієни (PPCPs) є стічні води з житлових будинків, промислових об'єктів, сільськогосподарських угідь, аквакультури та твердих відходів. Ці речовини потрапляють до навколишнього середовища як у незміненому вигляді, так і у формі їх метаболітів та продуктів трансформації. Фармацевтичні сполуки відносяться до унікальної категорії забруднювачів води, тому що навіть у низьких концентраціях здатні змінювати фізіологічні процеси живих організмів.

Кількість PPCPs, що потрапляють до систем очищення стічних вод (ОСВ), залежить від особливостей споживання, рівня життя та чисельності населення в конкретній країні. Серед лікарських препаратів широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які застосовуються для лікування запалень, болю у м'язах та суглобах, а також для зниження температури. Найбільш поширеними НПЗП є ібупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак та ацетилсаліцилова кислота. При цьому диклофенак — один з фармацевтичних препаратів, що найчастіше виявляються, у водному середовищі, який відрізняється високою стійкістю до розкладання. Цей препарат може викликати морфологічні та репродуктивні зміни у водних організмів, а навіть низькі його концентрації становлять загрозу для екосистем. Проте точна оцінка екологічного ризику фармацевтичних залишків утруднена через обмеженість даних про вплив водні види [1] [2].

Водне середовище піддається впливу антропогенних мікрозабруднювачів, які називаються «новими забруднювачами» (Emerging Contaminants, ECs), які стали предметом уваги вчених та громадськості за останні два десятиліття [3] [4] [5]. Особливе місце серед ECs займають фармацевтичні речовини через їхню здатність надавати біологічну дію в малих дозах [6] [7]. Їхнє інтенсивне використання в медицині та ветеринарії призвело до регулярного потрапляння в навколишнє середовище як самих речовин, так і їх метаболітів [6]. Дослідження, розпочаті ще в 1980-х роках [8], показали, що фармацевтичні залишки зустрічаються як у прісній, так і в морській [9] [10] [11] [12] [13] [14]. Таке забруднення становить серйозну загрозу екосистем [3] [7].

Стічні води, що містять фармацевтичні речовини, утворюються в лікарнях, ветеринарних закладах та домашніх господарствах [10] [15]. Ці речовини потрапляють у водне середовище через очисні споруди стічних вод (ОСВ). Близько 30–90% фармацевтичних речовин виводяться з організму у незміненому вигляді, а ефективність їх видалення в ОСВ залежить від фізико-хімічних властивостей сполук та використовуваних технологій очищення (Tran et al., 2018; Vasilachi et al., 2021). Біологічні методи обробки стічних вод видалюють від 20% до 90% таких забруднювачів (Mansouri et al., 2021), проте нові технології, такі як озонування і фотокаталіз, забезпечують більш високу ефективність. Проте їх використання обмежене через високу вартість та ризик утворення шкідливих побічних продуктів [16] [17] [1].

НПЗП широко застосовуються завдяки їх анальгезуючому, жарознижувальному та протизапальному ефекту. Щодня близько 30 мільйонів осіб використовують такі препарати [18], що призводить до їх постійного надходження у водні екосистеми. Дослідження показали, що навіть низькі концентрації нестероїдних протизапальних засобів можуть викликати хронічні зміни у водних організмів, включаючи порушення репродукції та поведінкові

зміни. Диклофенак виявляється у організмах риб, а й у тканинах птахів, що є на вершині харчової ланцюга [19].

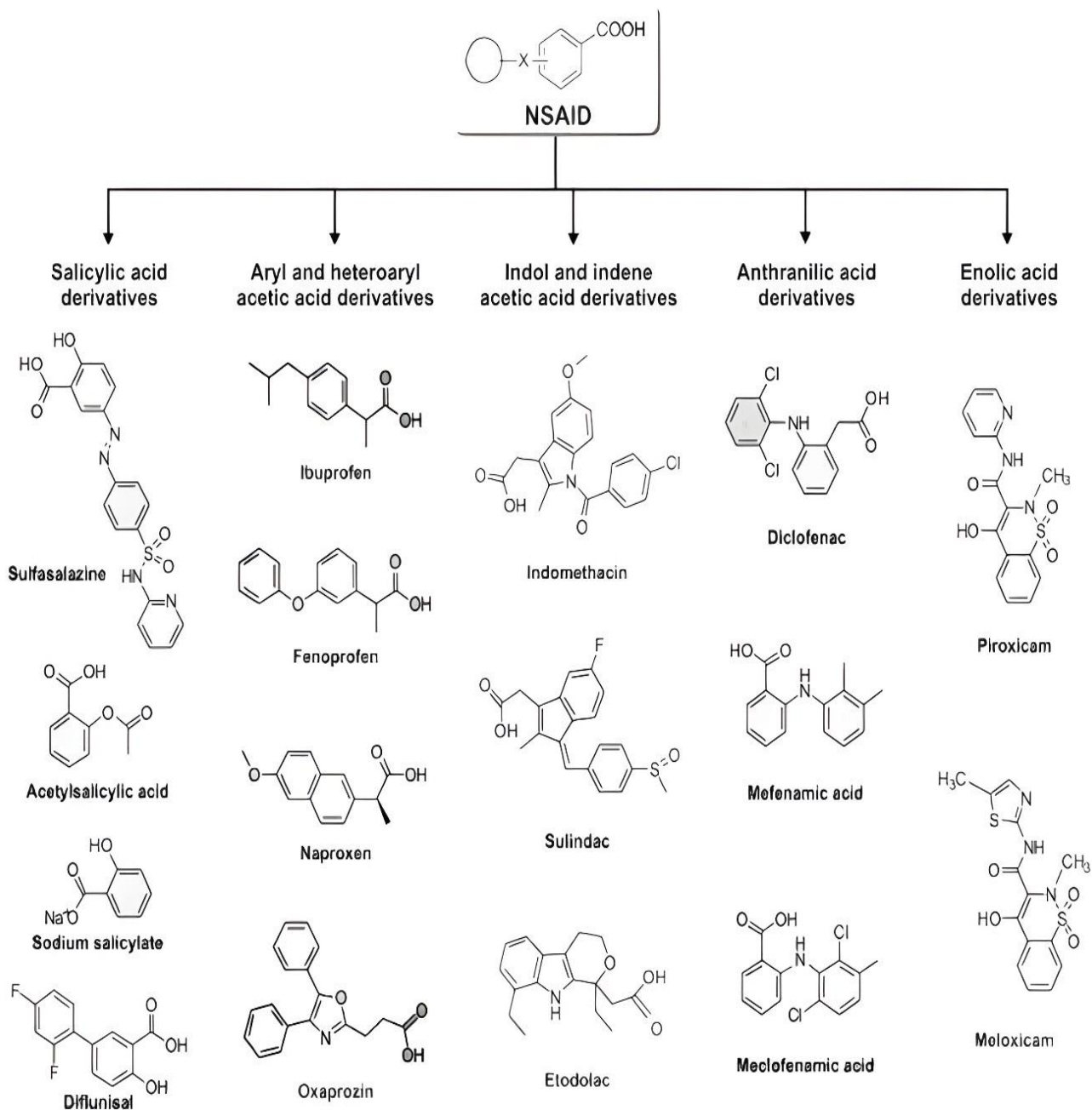
Незважаючи на екологічні ризики, пов'язані з присутністю фармацевтичних речовин у водному середовищі, на глобальному рівні відсутні чіткі законодавчі норми, що регулюють їхнє видалення. У 2022 році Європейська комісія запропонувала оновлення у Директиві про міські стічні води, які мають підвищити контроль за такими забруднювачами та скоротити їх концентрацію в ОСВ та біологічних опадах відповідно до Європейської Комісії (2022). Крім того, біотести стають важливим інструментом моніторингу екотоксичності нових забруднювачів, включаючи фармацевтичні препарати [21] [22] [1].

## **1.2. Класифікація, властивості та застосування НПЗП**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можна розділити на п'ять основних груп залежно від їхньої хімічної структури: саліцилати, похідні індол- та інденоцтової кислоти, похідні арил- та гетероарилоцтової кислоти, антранілати, а також похідні енолової кислоти. (Рис.1.)

Згідно з хімічною класифікацією, нестероїдні протизапальні засоби включають п'ять категорій: похідні саліцилової кислоти, індол- та інденоцтової кислоти, арил- та гетероарилуцтової кислоти, антранілової кислоти та енолової кислоти.

Друга група, що включає похідні арил- та гетероарилоцтової кислоти, поєднує такі відомі препарати, як ібупрофен, кетопрофен і напроксен, які відносяться до найбільш затребуваних нестероїдних протизапальних засобів. Ці сполуки характеризуються структурою  $Ar-CH(CH_3)-COOH$  та демонструють більш виражені ліпофільні властивості порівняно з ацетилсаліциловою кислотою [23].

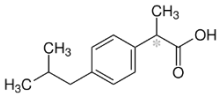
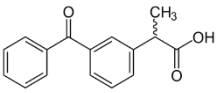
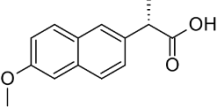
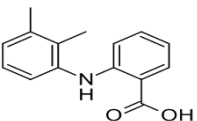
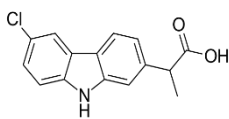
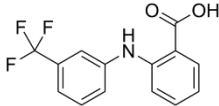
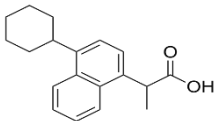


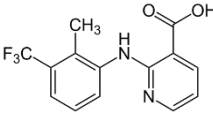
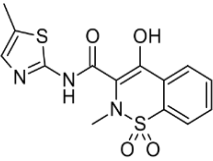
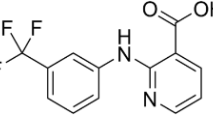
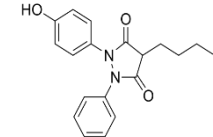
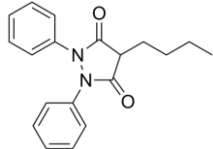
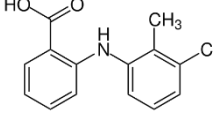
**Рис.1** Похідні енолової кислоти

Таким чином, похідні арил- і гетероарилоцтової кислоти, такі як ібупрофен, кетопрофен і напроксен, мають підвищену ліпофільність, що вигідно відрізняє їх від сполук, таких як ацетилсаліцилова кислота, і робить їх популярними серед НПЗП [23].

Таблиця 1

## Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Ibuprofen	2-(4-(2-Methylpropyl)phenyl)propanoic acid	$C_{13}H_{18}O_2$		3.79	5.3	58
Ketoprofen	2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid	$C_{16}H_{14}O_3$		3.0	4.45	36
Naproxen	(2 <i>S</i> )-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid	$C_{14}H_{14}O_3$		3.10	4.15	44
Mefenamic acid	2-(2,3-Dimethylphenyl)aminobenzoic acid	$C_{15}H_{15}NO_2$		5.4	3.89	21
Carprofen	2-(6-Chloro-9H-carbazol-2-yl)propanoic acid	$C_{15}H_{12}ClNO_2$		4.68	4.17	1.3
Flufenamic acid	N-(3-Trifluoromethylphenyl)anthranilic acid	$C_{14}H_{10}F_3NO_2$		5.12	4.2	0.1
Vedaprofen	2-(4-(2,6-Dichlorophenylamino)phenyl)propanoic acid	$C_{19}H_{18}Cl_2NO_3$		4.94	4.7	1.0

Flunixin	2-(2-Methyl-3-trifluoromethyl-phenyl)nicotinic acid	$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$		3.9	5.7	6.7
Meloxicam	4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide	$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$		4.1	4.0 8	0.02
Niflumic acid	2-[(3-Trifluoromethyl)phenyl]aminonicotinic acid	$C_{13}H_9F_3N_2O_2$		5.05	5.6	0.02
Oxephenbutazone	4-Hydroxy-2-(p-hydroxyphenyl)-2-phenylbutan-3-one	$C_{19}H_{20}N_2O_3$		2.75	4.7	0.003
Phenylbutazone	4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione	$C_{19}H_{20}N_2O_2$		2.88	4,5	0.014
Tolfenamic acid	N-(2-Methyl-3-chlorophenyl)anthranilic acid	$C_{14}H_{12}ClNO_2$		5.23	4.2	0.03

### **1.3. Принципи зеленої хімії та їх застосування у розробці методів очищення**

Згідно з визначенням, запропонованим Агентством з охорони навколишнього середовища США (EPA), зелена хімія — це наука, орієнтована на розробку продуктів та процесів, які мінімізують шкоду навколишньому середовищу, запобігаючи забрудненню. Продукти хімічного походження повинні створюватися таким чином, щоб після їх використання вони розкладалися на екологічно безпечні компоненти. Науковий підхід до скорочення використання рідкісних реагентів, зменшення енерговитрат та переходу від органічних розчинників до води приносить суттєві вигоди як на лабораторному, так і промисловому рівнях. Це дозволяє економити мільйони доларів за масштабного виробництва [2].

Зелена хімія не виділяється в окрему дисципліну, а є міждисциплінарним підходом, заснованим на інтеграції хімічних, екологічних та соціальних принципів [1].

#### **Основні тенденції у зеленій хімії**

Програма зеленої хімії спрямована на створення та використання хімічних процесів та продуктів, які мінімізують або виключають використання токсичних речовин. Її ключові цілі досягаються через низку напрямків [24]:

1. Дослідження каталітичних та біокаталітичних процесів для отримання чистих продуктів без утворення шкідливих побічних сполук.
2. Використання безпечних та відновлюваних сировинних джерел.
3. Розробка екологічно чистих хімічних речовин із мінімальною токсичністю.
4. Вивчення альтернативних реакційних середовищ, включаючи воду, іонні рідини та надкритичні флюїди.

5. Пошук та застосування нових альтернативних умов реакцій, наприклад, мікрохвильове випромінювання, ультразвук або світлові реакції.

6. Розробка методів очищення повітря та води, включаючи фотокаталітичні реакції, для покращення якості довкілля [2].

Дванадцять принципів зеленої хімії, сформульовані Полом Анастасом та Джоном Уорнером у книзі «Теорія та практика зеленої хімії» (1998), описують, як можна впровадити стійкі методи у практику. Незважаючи на складність дотримання всіх принципів одночасно, прагнення дотримуватися більшості з них на кожному етапі синтезу забезпечує прогрес у стійкій хімії.

### **Принципи зеленої хімії**

*Запобігання відходам.* Набагато ефективніше запобігати утворенню відходів, ніж займатися їх переробкою чи утилізацією. Цей принцип вважається основою концепції зеленої хімії, оскільки він економічно та екологічно вигідний [1].

*Атомна економічність.* Хімічні процеси мають бути організовані так, щоб максимізувати використання всіх реагентів та мінімізувати утворення відходів. Концепція, запропонована Баррі Тростом 1991 року, передбачає редизайн традиційних реакцій підвищення їх ефективності.

*Менш небезпечні синтези.* По можливості методи мають бути розроблені так, щоб мінімізувати токсичність реагентів та продуктів.

*Безпечні хімічні продукти.* Хімічні речовини повинні виконувати свої функції з мінімальним впливом на здоров'я та довкілля. Це потребує інтеграції хімії з принципами токсикології та екології.

*Екологічно чисті розчинники.* Використання допоміжних речовин, таких як розчинники, має бути мінімізовано, а перевага віддаватися екологічно безпечним та нетоксичним сполукам. Наприклад, традиційні органічні розчинники шкідливі

через токсичність та складність переробки, тому заміна їх на більш безпечні альтернативи важлива для сталого розвитку.

#### **1.4. Глибоко евтектичні розчинники (DES) як екологічно безпечні альтернативи**

Зелені розчинники все частіше застосовуються в органічному синтезі завдяки їх екологічній чистоті, низькій токсичності, доступній вартості та здатності швидко розкладатися в природі. Серед них особливо виділяються глибоко евтектичні розчинники (DES) та глибоко евтектичні іонні рідини (DEIL).

Цікавою особливістю DES є регульована полярність, що робить їх відповідною альтернативою іншим органічним розчинникам. Для їх приготування достатньо з'єднати акцептор водневих зв'язків (HBA) та донор водневих зв'язків (HBD) за температури близько 80 °C [25]. Крім того, DES знаходять застосування не тільки як розчинники, але і як вихідні матеріали або основні компоненти у створенні наноматеріалів, фармацевтиці, медичних дослідженнях, переробці біомаси, металургії, електроосажденні та інших сферах.

DES є комбінацією двох або більше твердих речовин, які у певній пропорції утворюють рідку фазу при кімнатній температурі. Вони формуються рахунок взаємодії між HBD і HBA чи кислот і підстав Льюїса. Зниження температури плавлення суміші, що помітно відрізняється від ідеального значення, пов'язане з інтенсивною взаємодією компонентів, що призводить до безладної структури речовини. В результаті такі суміші мають низький тиск пари і залишаються в рідкому стані при кімнатній температурі.

DES, особливо з природних компонентів, відрізняються низькою токсичністю, доступною ціною та простотою отримання без необхідності подальшого очищення. Широкий вибір поєднань HBA та HBD дозволяє створювати DES з індивідуально заданими властивостями, включаючи гідрофільні та гідрофобні. Вони використовуються як розчинники у

різноманітних процесах: екстракції, хімічних реакціях, газопоглинанні, металургії, формуванні наночастинок та доставці лікарських препаратів [24].

Новий клас розчинників, названих глибокими евтектичними розчинами, привернув увагу вчених завдяки своїй універсальності. Вперше їх описали Ебботт та колеги у 2004 році, вказавши, що такі суміші формуються з галогенідних солей та сполук, таких як аміни та карбонові кислоти. Ці розчинники легко готуються змішуванням мінімум двох компонентів, що утворюють суміші з температурою плавлення нижче, ніж у вихідних речовин. DES мають подібні характеристики з іонними рідинами (ILs), що складаються з органічних катіонів (наприклад, імідазолієвих) та різних аніонів ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $[\text{NTf}_2]^-$ ). Однак DES вигідно відрізняються від ILs: вони дешевші, менш токсичні та екологічно безпечні. Таким чином, на відміну від ILs, які не є екологічно нешкідливими, DES стали доступнішою альтернативою [25].

Ще одна інновація в цій галузі – природні глибоко евтектичні розчинники (PDES, англ. NADES). Їхнє відкриття пов'язане зі спостереженням природних евтектичних сумішей у живих організмах, які беруть участь у біологічних процесах, включаючи метаболізм погано розчинних у воді сполук. У клітинах рослин, тварин та мікробів такі речовини, як цукри, амінокислоти, холін та органічні кислоти (лимонна, яблучна, молочна), утворюють PDES, які розглядаються як третій тип розчинника поряд з водою та ліпідами. Наявність PDES може пояснити виживання організмів в екстремальних умовах, таких як низькі температури або нестача води.

Серед НВА можна знайти різні четвертинні амонієві солі, в той час як аміни, карбонові кислоти, спирти або вуглеводи відносяться до групи HBD DES знайшли застосування в різних областях досліджень, включаючи органічний синтез, електрохімію та біокаталіз. меншою токсичністю в порівнянні з іншими розчинниками, що робить їх особливо цікавими у зеленій хімії [25].

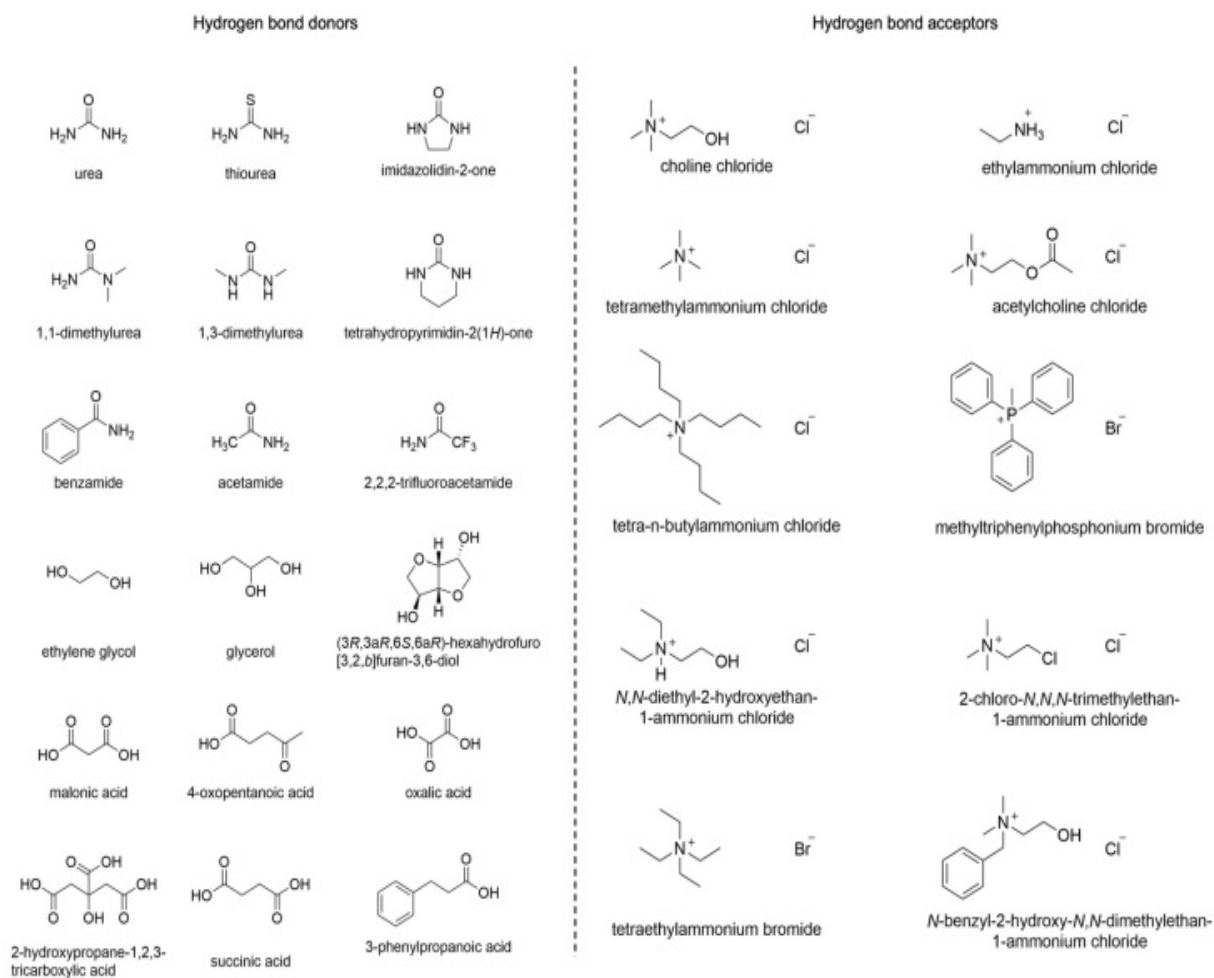


Рис. 2. Типові HBD та НВА, що використовують у DES.

Цікаво відзначити, що DES і PDES формують мережу водневих зв'язків, завдяки якій вони здатні розчиняти широкий спектр молекул. Їхні унікальні властивості роблять їх універсальними розчинниками, придатними для екстракції як полярних, так і неполярних сполук. Це робить їх привабливою альтернативою

традиційним органічним розчинникам, які часто є токсичними. Фізико-хімічні характеристики DES, такі як температура плавлення, щільність, в'язкість та провідність безпосередньо залежать від структури їх компонентів. Дослідження їх тривимірної структури показали, що взаємодія між HBD та HBA обумовлена переважно водневими зв'язками, хоча аніон також відіграє значну роль, опиняючись оточеними компонентами. Широка мережа водневих зв'язків сприяє високій в'язкості DES, обмежуючи рухливість молекул усередині розчину. На додаток до цього, на в'язкість також впливають ван-дер-ваальсові та електростатичні взаємодії. Для DES характерна значно знижена температура плавлення, яка може опускатися на  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  нижче за теоретичну температуру. Це зниження пов'язане з інтенсивністю взаємодій між компонентами суміші. Щільність DES зазвичай перевищує густину води, варіюючись від 1,041 до 1,63 г/см<sup>3</sup>. Серед використовуваних солей хлорид холіну (ChCl) є найбільш популярним вибором через свою низьку вартість та біорозкладність. ChCl можна комбінувати з HBD для отримання DES з різноманітними фізичними та хімічними властивостями, включаючи в'язкість, температуру плавлення, провідність та рН.

### **Фазові характеристики**

Ключовою особливістю глибоко евтектичних розчинників (DES) є евтектична точка, яка означає склад з мінімальною температурою плавлення. Для бінарної суміші А та В величина взаємодій між їх молекулами істотно впливає на різницю між теоретичною температурою плавлення та реальною температурою при евтектичному складі ( $\Delta T_f$ ). Чим вища інтенсивність взаємодій, тим більшою буде  $\Delta T_f$ .

Для евтектик типу I характерні взаємодії між металевими галогенідами та аніонами четвертинних солей амонієвих, які утворюють стійкі комплекси з ентальпією утворення  $\Delta T_f$  від 200 до 300  $^{\circ}\text{C}$ . Наприклад,  $\text{AlCl}_3$  (193  $^{\circ}\text{C}$ ),  $\text{FeCl}_3$  (308  $^{\circ}\text{C}$ ),  $\text{SnCl}_2$  (247  $^{\circ}\text{C}$ ),  $\text{ZnCl}_2$  (290  $^{\circ}\text{C}$ ),  $\text{InCl}_3$  (586  $^{\circ}\text{C}$ ),  $\text{CuCl}$  (423  $^{\circ}\text{C}$ ) та  $\text{GaCl}_3$  (78  $^{\circ}\text{C}$ ) формують евтектики, що плавляться при кімнатній температурі.

Евтектики типу II включають металеві гідрати, чії температури плавлення нижче, ніж у безводних солей, завдяки зниженню енергії решітки в присутності молекул води [26].

Для евтектик типу III утворення суміші зумовлено водневими зв'язками між HBD та аніонами солі, де співвідношення 1:1 компонентів відповідає евтектичній точці [27].

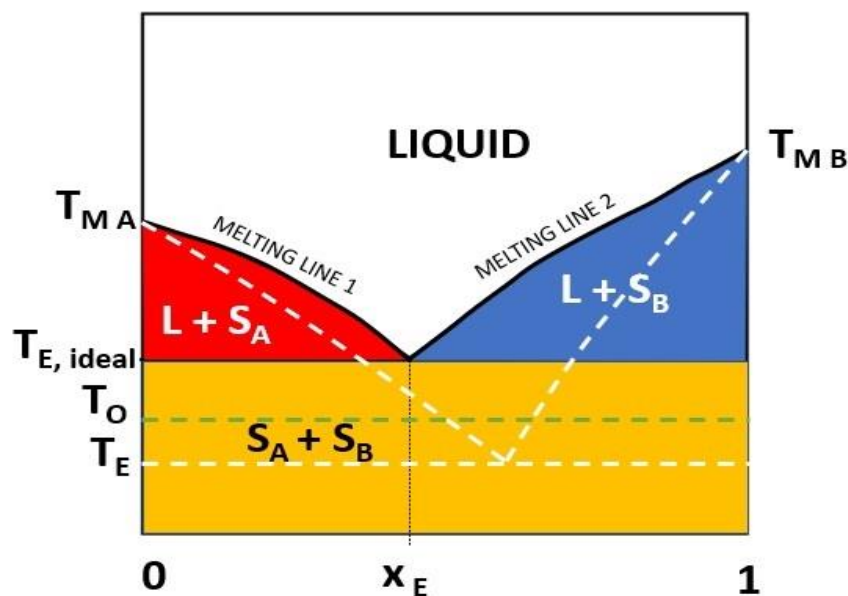


Рис. 3. Фазова діаграма бінарної системи, що показує залежність температури плавлення від складу суміші компонентів

### В'язкість

Комерційне застосування глибоко евтектичних розчинників (DES) дещо утруднене через їх високу в'язкість. Для пояснення високов'язкої природи DES було запропоновано безліч моделей. Серед них дві моделі, що найчастіше використовуються - це рівняння Арреніуса і рівняння Фогеля-Фульчера-Таммана (VFT) [28]. З цих двох моделей модель Арреніуса використовується частіше і представляється рівнянням (1):

$$\eta = A e^{E/RT}$$

, де  $A$ ,  $E$  [кДж моль<sup>-1</sup>] і  $R$  позначають префактор, енергію активації в'язкої течії та газову постійну, відповідно. Це рівняння може бути застосоване тільки для рідин, коли в'язкість вимірюється у вузькому діапазоні температур або за високих температур [29] [30]. На відміну від цього, модель VFT використовується, коли в'язкість вимірюється в широкому діапазоні температур [31]. Ця модель в основному враховує внесок міжмолекулярних взаємодій, таких як ван-дер-ваальсові взаємодії та водневі зв'язки [32], і допомагає пояснити в'язку природу DES [33] [30]. Рівняння VFT представлено рівнянням (2):

$$\eta = A' e^{B/(T - T_0)}$$

, де в'язкість виражається через  $A'$  [Па·с], «передекспоненціальний фактор»,  $B$  [К] - параметр підгонки, і  $T_0$  [К] - ідеальна температура склування (Galinski, 2006). Ґрунтуючись на цих двох моделях, було проведено різні дослідження систем DES, які успішно кількісно оцінили вплив змін параметрів тестування на в'язкість [34] [35] [36].

### Густина

Глибоко евтектичні розчинники (DES) мають більш високу щільність порівняно з водою, що дає важливу інформацію про міжмолекулярні взаємодії в цих системах [37]. У 2011 році Шахбаз із колегами розробили метод прогнозування щільності DES за різних температур [38]. Порівняння експериментальних та теоретичних даних показало, що середня абсолютна відносна помилка (ARPE) становила 1,9%. Зниження щільності зі збільшенням температури використовувалося для розрахунку ізобаричних коефіцієнтів теплового розширення, що дозволило оцінити вільний обсяг DES [35].

### Поверхневий натяг

Характеристики молекулярної структури DES можна вивчити через їх поверхневий натяг залежно від складу та температури. Шахбаз та співавтори запропонували два підходи для дослідження цього параметра [38]. Перший метод, заснований на рівнянні Відміру, показав середню похибку 2,57% для DES, використовуючи таку формулу:

$$\sigma(T) = \sigma_{ref} \left[ \frac{(T_C - T)}{(T_C - T_{ref})} \right]^{11/9}$$

де  $\sigma_{ref}$  і  $T_{ref}$  позначають еталонний поверхневий натяг і температуру, а  $T_C$  - критичну температуру.

У другому підході вимірювання ґрунтувалися на парахорах та щільності DES, із середньою помилкою 6,4%. Abbott і співавтори досліджували шість різних систем DES і виявили, що використання TFA як донора водневого зв'язку (HBD) значно знижує поверхневий натяг, збільшуючи частку порожнеч у структурі DES [27].

Дослідження 2019 року показало, що серед DES на основі  $\text{ChCl}$  з левуліновою кислотою, фенолом та етиленгліколем еталін має нижчий поверхневий натяг (45,66 мН/м при 298,15 К), ніж чистий етиленгліколь (48,90 мН/м), завдяки поверхнево-активним властивостям  $\text{ChCl}$  [39].

### Іонна провідність

Низька іонна провідність DES пояснюється високою в'язкістю та розмірами іонів. Abbott і колеги в 2006 році показали, що зменшення розміру катіонів і заміна HBD на фторсодержащие сполуки знижує в'язкість і підвищує провідність DES [40]. Також у дослідженнях розчинення солі  $\text{NiCl}_2$  в еталіні при температурах від 25 до

80°C знизило провідність розчину через збільшення в'язкості та зменшення вільного обсягу.

### **Водневі зв'язки**

Водневі зв'язки є основним фактором, відповідальним за зниження температури плавлення DES, поряд зі стеричними та іонними взаємодіями Stefanovic et al., 2017 [41]. Ozturk та співавтори (2018) встановили, що щільність DES ChCl:EG досягає максимуму при евтектичному складі, тоді як ChCl:Gly – при невеликому перевищенні евтектичного співвідношення. Це з відмінностями серед гідроксильних груп HBD [42]. Обчислювальне дослідження Stefanovic та колег підтвердило різні механізми формування водневих мереж для ChCl:сечовина, ChCl:EG та ChCl:Gly, демонструючи різноманітність їх структурних характеристик [41].

### **pH**

Вимірювання pH DES відіграє важливу роль у вивченні кінетики реакцій та корозійних процесів [43]. Наууан та колеги (2013) виявили слабку лінійну залежність pH DES ChCl:D-глюкозу від температури. Значення залишалися близькими до нейтральних в діапазоні від 25 до 45°C, трохи підвищуючись при 85°C [44]. Zhang та співавтори (2016) вивчили вплив pH на екстракцію білків бінарними та потрійними DES та виявили, що ефективність екстракції лише слабо залежить від pH у діапазоні 4–10 [45].

Цей огляд підкреслює фізико-хімічні властивості та перспективи застосування DES. Дослідження густини, поверхневого натягу, водневих зв'язків та pH демонструє їх значущість для органічної та електрохімії, адсорбції газів, десульфуризації та переробки біомаси.

## РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 2.1. Прилади і реактиви

- BioSan орбітальний змішувач (Multi Bio RS – 60);
- Ультразвукова ванна Elmasonic X-tra 70 Н (частота 35 kHz, 20 – 80°C термостат);
- Лабораторні ваги Precisa 160M (0,01 g);
- Аналітичні ваги KERN 770 ( $\pm 0,1$  mg);
- AEŠH Ultimate 3000 (Thermo SCIENTIFIC);
- AEŠH колонка: Hypersil GOLD 50 x 2,1 mm (Thermo SCIENTIFIC);
- Мас-спектрометр TSQ Quantiva (Thermo SCIENTIFIC);
- 10 mL мірні колби, А клас;
- Автоматичні піпетки зі змінним об'ємом 20, 100, 200, 300, 1000, 5000  $\mu$ L;
- Хроматографічні флакони з вкладишами;
- 50 mL поліпропіленові (PP) пробірки;
- 15 mL поліпропіленові (PP) пробірки;
- 2 mL поліпропіленові (PP) пробірки.

#### Використовувані реагенти:

- Деіонізована вода H<sub>2</sub>O (MilliQ система очищення);
- Метанол CH<sub>3</sub>OH (Honeywell  $\geq 99,9\%$ );
- Розчин гідроксиду амонію NH<sub>4</sub>OH (Chempur 25%);
- Хлористоводнева кислота HCl (Honeywell  $\geq 37\%$ );
- Бензилтриетиламоній хлорид (Sigma Aldrich 99%);
- Гептанова кислота (Sigma Aldrich  $\geq 99\%$ );
- Октанова кислота (Sigma Aldrich  $\geq 98\%$ );
- 1-Октанол (Sigma Aldrich  $\geq 99\%$ );
- Метилтриоктилхлорид амонію (Biosynth  $\geq 95\%$ ).

Магнітні наноматеріали: багат шарові вуглецеві нанотрубки (MWCNT), G 45% Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Стандартні речовини нестероїдних протизапальних засобів (не менше 95% чистоти; LGC Standard, European Directorate of the Quality of Medicine & Health Care (EDQM), Sigma Aldrich та ін.): диклофенак, флуфенамінова кислота, флуніксин, ібупрофен, кетопрофен, мефенамінова кислота, мелоксикам, ніфлумінова кислота, толфенамова кислота.

Всі реагенти були аналітичної або ВЕРХ-чистоти. Ацетонітрил та метанол (> 99% чистоти). Всі матеріали CNT використовувалися без будь-якої хімічної очистки. Аналітичні стандарти 12 кислотних НПЗП (ібупрофен, диклофенак, флуфенамова кислота, карпрофен, флуніксин, ведапрофен, кетопрофен, мефенамова кислота, мелоксикам, ніфлумамова кислота, толфенамова кислота, напроксен) були всі з чистотою не менше 94% і були отримані від Sigma-Aldrich TRC (США), Dr. Ehrenstorfer (Аугсбург, Німеччина) та Witega Laboratorien Berlin-Adlershof GmbH (Берлін, Німеччина).

### ***2.1.1. Приготування стандартних та робочих розчинів***

Стандартні вихідні розчини окремих НПЗП з концентрацією 1000 ng/μL були приготовані шляхом розчинення кожного стандарту в метанолі в мірній колбі 10мл.

Робочий стандартний розчин 0,1 ng/μL та 5 ng/μL були приготовані шляхом розведення відповідних обсягів вихідних розчинів у метанолі. Усі розчини зберігалися при температурі –20 °C до 1 тижня.

### ***2.1.2. Приготування розчинів глибоко евтектичних розчинників (DES)***

В рамках даного дослідження були приготовлені розчини глибоко евтектичних розчинників (DES) з різними компонентами та їх молярними співвідношеннями при температурі 90-100 °C у термостаті.

Термостатичне обладнання забезпечувало стабільну температуру, що важливо для мінімізації впливу температурних коливань на фізико-хімічні властивості розчину.

У процесі приготування розчину було проведено зважування всіх компонентів, що гарантувало необхідну концентрацію активних речовин. Підтримання температури в діапазоні 90-100 °С сприяло прискоренню процесів розчинення та рівномірному розподілу компонентів у розчині.

(MTOACl), у BTEACl

Таблиця 2

**Співвідношення компонентів глибоко евтектичних розчинників (DES)**

№	HBA	HBD	Ratios developed mol/mol		
1	1-Octanol	Octanoic acid	1:1	1:2	1:3
2	1-Octanol	Heptanoic acid	1:1	1:2	1:3
3	Benzyltriethylammonium chloride (BTEACl)	Octanoic acid	1:1	1:2	1:3
4	Benzyltriethylammonium chloride (BTEACl)	Heptanoic acid	1:1	1:2	1:3
5	Methyltrioctylammonium chloride (MTOACl)	Octanoic acid	1:1	1:2	1:3
6	Methyltrioctylammonium chloride (MTOACl)	Heptanoic acid	1:1	1:2	1:3
7	Methyltrioctylammonium chloride (MTOACl)	1-Octanol	1:1	1:2	1:3

## 2.2. Методика проведення експерименту

### 2.2.1. Екстракція

У пробірку об'ємом 15 мл було додано 10 мл деіонізованої води, 50 мкл робочого стандарту з концентрацією 1 нг/мкл, 30 мкл 1М НСІ, 3 мл DES. Пробірки перемішували 10 хвилин, потім центрифугували при 20000 об/хв протягом 10 хв при 4°C. Водний шар переносили у хроматографічні віали зі вставками.

Залишкові концентрації препаратів виявляли методом стандартних зразків. Ступінь екстракції визначали за формулою:

$$S = \frac{(C_{\text{вих}} - C_{\text{зал}})}{C_{\text{вих}}} \times 100, \%$$

$C_{\text{вих}}$  - концентрація препарату в вихідному розчині , нг/мкл;

$C_{\text{зал}}$  - концентрація препарату в рівноважному розчині , нг/мкл.

### 2.2.2. Сорбція на наноматеріали з подальшою десорбцією за допомогою десорбуючого розчину

У пробірку об'ємом 15 мл було додано 10 мл деіонізованої води, 50 мкл робочого стандарту з концентрацією 1 нг/мкл, для досягнення РН 3 додано 30 мкл 1М НСІ, 3 мл DES. Пробірки з вмістом перемішували 10 хвилин на орбітальній мішалці, потім центрифугували при 20000 об/хв протягом 10 хв при 4°C. У нову пробірку ємністю 15 мл було перенесено шар DES та 20 мг магнітного наноматеріалу як сорбент. Пробірки з вмістом перемішували 10 хвилин на орбітальній мішалці, потім центрифугували при 20000 об/хв протягом 10 хв при 4°C.

Шар ДЕС було видалено за допомогою водяного насоса та магніту для утримання магнітних наноматеріалів на дні пробірки. Частинки наноматеріалів були промиті від залишків ДЕС за допомогою 10 мл 10% MeOH. Далі в пробірку

було додано 5 мл 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  у метанолі, пробірки перемішували протягом 10 хвилин на орбітальному змішувачі, після чого центрифугували при 20 000 об/хв протягом 10 хвилин за температури  $4^\circ\text{C}$ . Шар 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  у метанолі було перенесено в нову пробірку та випарено до сухого стану під потоком  $\text{N}_2$  при  $45^\circ\text{C}$  із подальшою реконструкцією в 300 мкл реконструювального розчину. Отриманий розчин було перенесено у хроматографічні віали з вставками для подальшого аналізу.

### 2.2.3. Інструментальний аналіз

Визначення фармацевтичних сполук проводили за допомогою приладу AESH Thermo Scientific Ultimate 3000 (таблиця 3 і 4).

Таблиця 3

#### Параметри рідинної хроматографії для поділу НПЗП

<b>Аналітична колонка</b>	Hypersil Gold 1,9 $\mu\text{m}$ , 50 x 2,1 mm
<b>Температура колонки</b>	$30^\circ\text{C}$
<b>Рухлива фаза "А"</b>	$\text{H}_2\text{O} + 0,01\% \text{CH}_3\text{COOH}$
<b>Рухома фаза "В"</b>	ACN
<b>Швидкість потоку</b>	0,3 mL/min
<b>Об'єм та склад ін'єкції</b>	10 $\mu\text{L}$ (10% ACN + 0,01% $\text{CH}_3\text{COOH}$ )

### Параметри програми градієнта для поділу НПЗП

Програма градієнта		
Година, хв	А, %	В, %
0,0	90,0	10,0
4,0	70,0	30,0
5,0	70,0	30,0
8,0	5,0	95,0
10,5	5,0	95,0
11,0	90,0	10,0
16,0	90,0	10,0

Рідкісний хроматограф підключений до Thermo Scientific TSQ Quantiva, який нагрівається джерелом іонізації електророзпиленням.

У методі була використана колонка Hypersil Gold, яка має чутливість, зберігаючи при цьому селективність.

МС працював у режимі негативної (ESI(-)) іонізації для визначення нестероїдних протизапальних засобів. Одночасно проводилося ізолювання іонів, фрагментація та їх виявлення у максимально доступній роздільній здатності.

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження (Reinholds et al., 2017) вивчало визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів у водних зразках за допомогою методу рідинної хроматографії-потрійної квадрупольної мас-спектрометрії в поєднанні з твердофазною екстракцією на основі вуглецевих нанотрубок [47].

Чисті та функціоналізовані вуглецеві нанотрубки використовували як сорбувальні матеріали, вони (20 мг) показали найбільш оптимальну адсорбцію (від 94 до 100%). Сполуки були витягнуті на 40-95% з використанням 5% гідроксиду амонію в метанолі як десорбуючого розчину. Експерименти проводилися для оптимізації умов екстракції, сорбції та десорбції (тип і кількість сорбенту, час адсорбції, рН).

На основі вищезгаданого дослідження та активного інтересу до нового класу екологічно чистих розчинників - глибоко евтектичних розчинників (DES), які проявили себе як розчинники, що володіють чудовою термічною та електричною стабільністю і можуть легко розчиняти низку органічних і неорганічних речовин. Очікується, що нові зелені розчинники замінять традиційні органічні розчинники. Вони негорючі, хімічно стабільні, біосумісні, біорозкладні та мають низький вміст летких речовин. DES мають настроювані фізико-хімічні властивості, які можна адаптувати для задоволення потреб певного завдання [46].

На основі вищезазначених досліджень були побудовані нові експерименти з використанням гідрофобних DES систем і магнетичних наноматеріалів.

Поточне дослідження робить наголос на специфічних властивостях DES як розчинників. Очікувалося, що DES буде показувати високий відсоток екстракції НПЗП (85-100%) з подальшою сорбцією за допомогою магнетичних наноматеріалів і рідинною десорбцією для вилучення НПЗП.

### 3.1. Екстракційні процеси в системах НПЗП-DES

Для отримання результатів екстракції було використано рідинний хроматограф АЕШ Thermo Scientific Ultimate 3000, який був підключений до Thermo Scientific TSQ Quantiva. Були отримані вимірювання площ піків і проаналізовані за допомогою формули.

Відсоток екстракції показує як екстрагуються нестероїдні протизапальні препарати, результати відображені на графіку 5.

У DES зі складами і співвідношеннями «Octanoic acid + Methyltrioctylammonium chloride 1:1, 1:2, 1:3, Heptanoic acid + Methyltrioctylammonium chloride 1:2, 1:3; 1-Octanol + Methyltrioctylammonium chloride 1:1, 1:2, 1:3 було виявлено найбільший відсоток екстракції - 100%. У решти трьох DES з різними співвідношеннями також були високі показники вилучення 75-100%. Також, було припущено, що (Methyltrioctylammonium chloride, МТОАСІ) у складі 5, 6, 7 DES може краще екстрагувати на себе кислотні НПЗЗ (нестероїдні протизапальні препарати) завдяки своїм хімічним і фізичним властивостям:

*Іонний обмін.* МТОАСІ є катіонним сурфактантом і має позитивний заряд через амонійну групу. Це дозволяє йому ефективно взаємодіяти з негативно зарядженими молекулами кислотних НПЗЗ, таких як ібупрофен і напроксен, які в розчині присутні у формі аніонів.

*Гідрофобна взаємодія.* Молекула МТОАСІ містить довгі алкільні ланцюги, які можуть утворювати гідрофобні взаємодії з неполярними частинами НПЗЗ. Це посилює екстракцію за рахунок Ван-дер-Ваальсових сил і гідрофобного ефекту, особливо в органічній або змішаній фазі. (Структура компонента Methyltrioctylammonium chloride зображена на рисунку 4)

З огляду на всі фактори для подальшого продовження експериментів було обрано DES - 5, 6, 7 зі співвідношеннями 1:1, 1:2, 1:3.

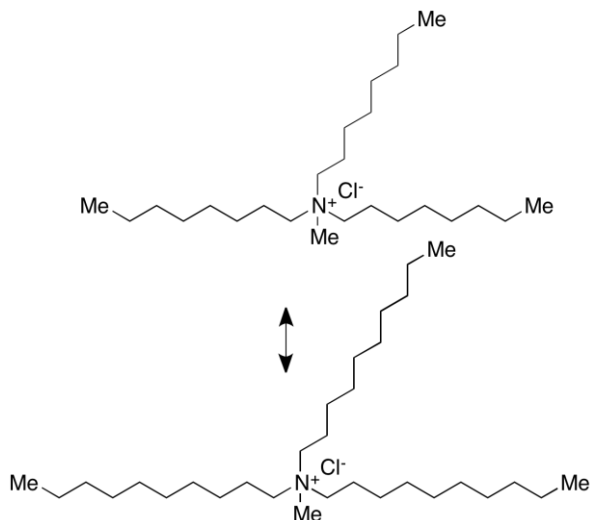


Рис. 4. Зображення структури компонента Methyltrioctylammonium chloride

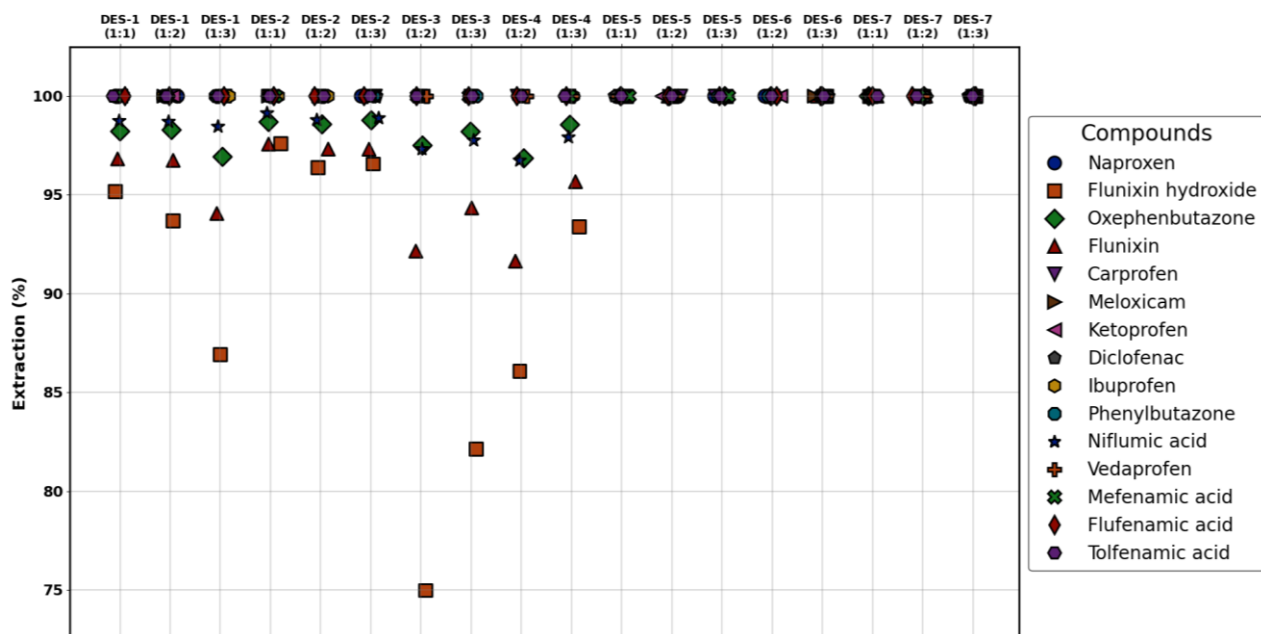


Рис. 5. Показники екстракції 15 нестероїдних протизапальних препаратів з використанням ДЕС систем з різним складом і мольними співвідношеннями

### **3.1.1. Оптимізація обсягу глибоко евтектичного розчинника (DES)**

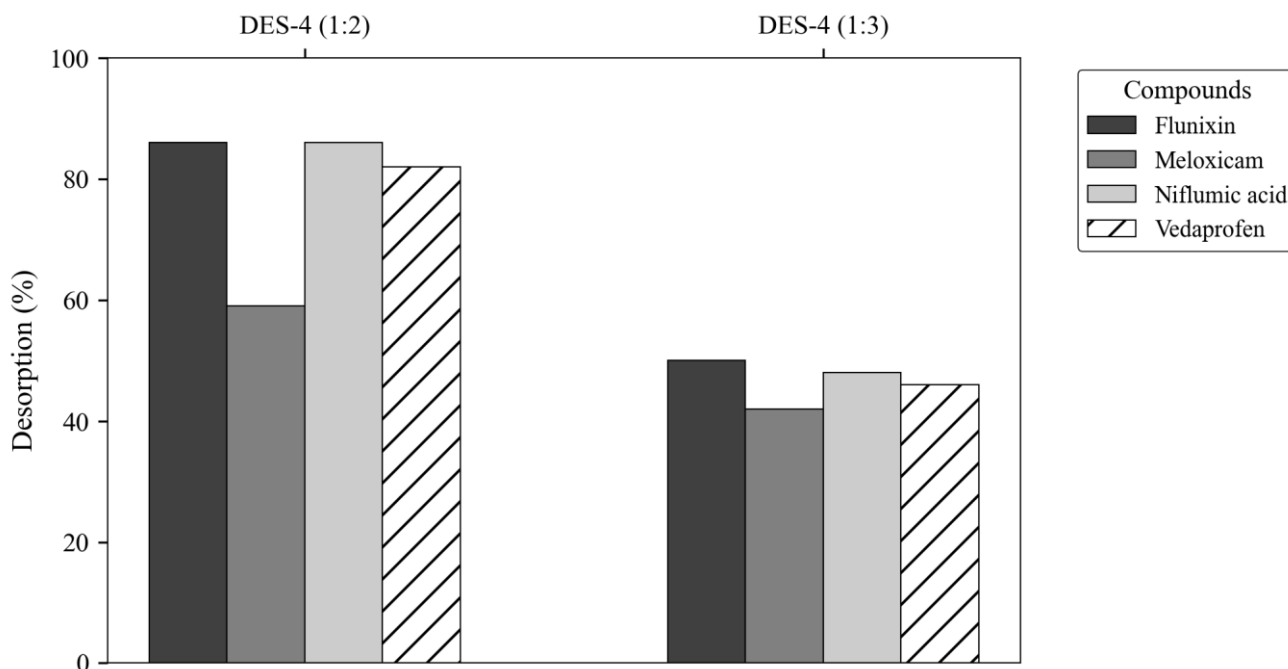
Під час оптимізації процесу екстракції та сорбції з подальшою десорбцією НПЗП з використанням наноматеріалів важливим параметром була кількість доданого гідрофільного глибоко евтектичного розчинника (DES). Було досліджено три варіанти об'єму DES: 1, 3 і 5 мл. Експериментальні результати показали, що використання 1 мл DES забезпечувало найкращу ефективність, тоді як збільшення об'єму розчинника призводило до зниження ефективності процесу.

Найкращі результати при об'ємі 1 мл DES можна пояснити оптимальним співвідношенням між об'ємом розчинника і масою сорбенту. Менший об'єм DES сприяє вищій концентрації НПЗП у розчині, що збільшує градієнт концентрації між розчином і поверхнею наноматеріалу. Цей градієнт є рушійною силою процесу сорбції, сприяючи більш повному перенесенню молекул НПЗП з DES на наноматеріал. Крім того, менший об'єм розчинника мінімізує ймовірність перерозподілу сорбованих речовин і полегшує подальшу десорбцію.

Збільшення об'єму DES до 3 і 5 мл погіршувало ефективність процесу. Це може бути пов'язано з розведенням розчину, що знижувало концентрацію НПЗП і, відповідно, зменшувало градієнт концентрації. В умовах низької концентрації молекул сорбату взаємодія з активними ділянками наноматеріалу стає менш інтенсивною, що призводить до зниження загальної сорбційної ємності системи. Також збільшення об'єму розчинника може ускладнювати рівномірний розподіл наноматеріалу в системі, що обмежує контакт між розчином і сорбентом.

Таким чином, обсяг доданого DES в 1 мл виявився оптимальним для досягнення максимальної ефективності сорбції НПЗП на наноматеріалах. Це пов'язано з вищою концентрацією сорбату, поліпшенням масопереносу та ефективнішим використанням активної поверхні сорбенту. Ці результати підкреслюють важливість вибору оптимального співвідношення об'єму

розчинника та маси сорбенту для підвищення ефективності аналітичних процедур.



**Рис. 8.** Оптимізація сорбції чотирьох НПЗП залежно від об'єму глибоко евтектичного розчинника (1, 3 і 5 мл. відповідно)

### 3.2. Вилучення НПЗП із DES систем за допомогою магнетичних наноматеріалів

#### 3.2.1. Результати та обговорення сорбції НПЗП із DES систем 5,6,7 за допомогою магнетичних наноматеріалів

Під час експерименту було виявлено, що обрані DES - 5, 6, 7 зі співвідношеннями 1:1 (Methyltrioctylammonium chloride : Octanoic acid), 1:2 (Methyltrioctylammonium chloride : Heptanoic acid), 1:3 (Methyltrioctylammonium chloride: 1-Octanol) не показали очікуваних результатів.

Є кілька передбачуваних причин неможливості сорбції НПЗП з обраних DES за допомогою магнетичних наноматеріалів. По-перше, сильна взаємодія з матрицею: МТОАСІ - катіонна сполука, що може утворювати сильні іонні зв'язки з деякими НПЗП, що призводить до труднощів у їх зворотному вивільненні. По-

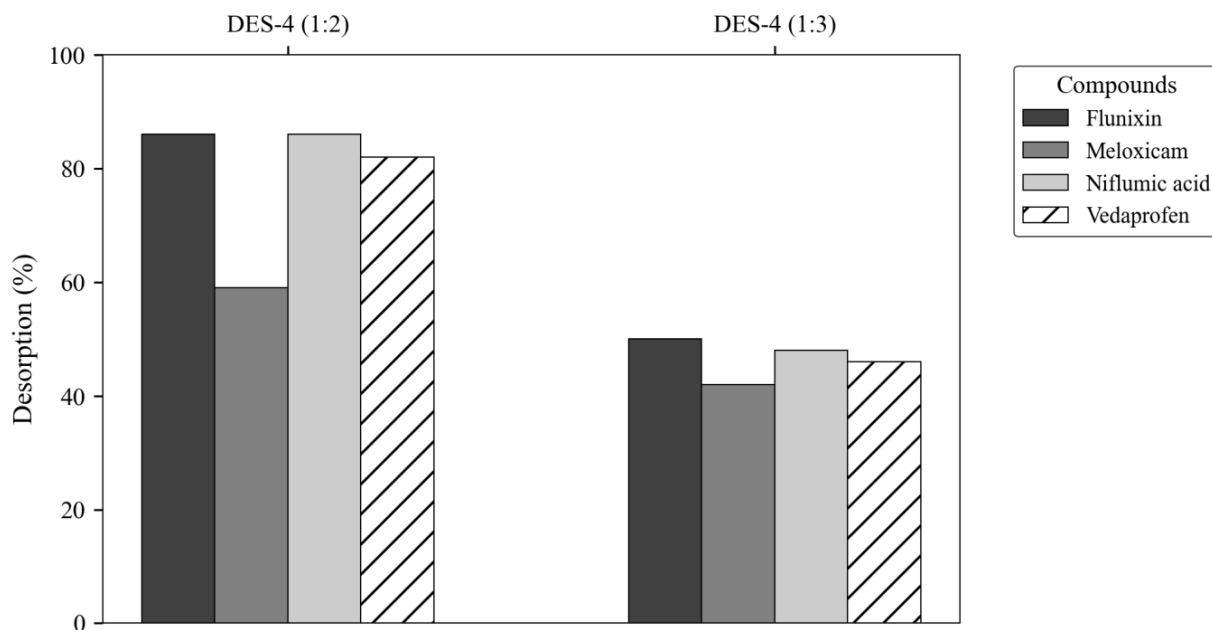
друге, висока ліпофільність: МТОАСІ має довгі алкільні ланцюги, що робить його більш ліпофільним. Це може посилювати взаємодію з молекулами НПЗП, ускладнюючи сорбцію, особливо якщо наноматеріал не може ефективно «виштовхнути» сполуку. По-третє, ефект «ув'язнення» в пористій структурі: Можливо, НПЗП глибоко проникли в структуру наноматеріалу або утворили стабільні комплекси, що ускладнює їхнє вивільнення. По-четверте, неоптимальні умови десорбції: Якщо обраний розчинник для десорбції недостатньо сильний для руйнування взаємодій, це може завадити повному вилученню сорбованих НПЗП.

Виходячи з перерахованих вище причин було вирішено використання DES (4) Benzyltriethylammonium chloride (BTEACl) + Heptanoic acid у співвідношенні 1:2. Порівняно з DES 5,6,7 з МТОАСІ у складі, у DES 4 є переваги в тому, що у нього менша ліпофільність. На відміну від МТОАСІ, у BTEACl коротші алкільні ланцюги, що знижує його ліпофільність. Це зменшує силу взаємодії з гідрофобними ділянками молекул НПЗП, полегшуючи сорбцію на поверхні магнетичних наноматеріалів. Також можливою перевагою є те, що BTEACl, маючи менший катіон, утворює менш стабільні комплекси з НПЗП порівняно з більшими іонами, як у випадку МТОАСІ. Це знижує міцність екстракції та полегшує зворотне вивільнення сполук.

Також, менший розмір і структура BTEACl можуть сприяти слабшим взаємодіям з молекулами НПЗП, що полегшує їхнє вилучення при взаємодії з наноматеріалами. Таким чином, сорбція з подальшою десорбцією може бути успішнішою з BTEACl завдяки слабшим взаємодіям з молекулами НПЗП та меншому впливу ліпофільності.

### ***3.2.2. . Результати та обговорення сорбції НПЗП із DES систем 4 за допомогою магнетичних наноматеріалів***

Дослідження показали, що ефективність вилучення для різних сполук істотно різниться залежно від складу та співвідношення DES. Найвищі показники сорбції при використанні DES 1:2 (BTEACl + Heptanoic acid) були досягнуті для таких сполук: Flunixin (86%), Niflumic acid (86%), Tolfenamic acid (83%) і Vedaprofen (82%). Для DES у співвідношенні 1:3 (BTEACl + Heptanoic acid) ефективність сорбції, як правило, нижча, що підтверджується зниженням показників для всіх сполук. Flunixin продемонстрував зниження десорбції з 86% при 1:2 до 50% при 1:3. Вилучення Niflumic acid знизилася з 86% до 48%, Vedaprofen - з 82% до 46%. Сполуки з з помірним вилученням з DES (1:2), такі як Meloxicam (59%), Mefenamic acid (58%), і Flufenamic acid (70%), також показують значне зниження сорбції у співвідношенні 1:3. Для деяких сполук, як-от Ketoprofen і Ibuprofen, вилучення взагалі не спостерігається за будь-якого зі співвідношень DES. Таким чином, співвідношення компонентів DES 1:2 показало вищу ефективність сорбції для більшості НПЗП, що свідчить про потенціал застосування цього складу для цільової екстракції цих сполук.



**Рис. 6.** Відсоткове співвідношення сорбції НПЗП із DES системи - 4 у мольних коефіцієнтах 1:2 і 1:3 за допомогою магнетичних наноматеріалів

### ***3.2.3. Результати та обговорення сорбції цільового НПЗП - ібупрофену з DES системи - 4 за допомогою магнетичних наноматеріалів***

*Сильне зв'язування ібупрофену з компонентами DES.* Глибокоєвтектичний розчинник може утворювати стійкі зв'язки з молекулами ібупрофену, такі як водневі та іонні взаємодії, які перешкоджають його переходу з DES на наноматеріали. Взаємодія ібупрофену з DES, можливо, сильніша, ніж його афінність до наноматеріалів, що обмежує його здатність вивільнятися з DES і сорбуватися на сорбенті. Інактивація при переході з DES на наноматеріали. Ібупрофен може сорбуватися на наноматеріалі у звичайних умовах, але його взаємодія з DES може змінювати його поведінку. Наприклад, компоненти DES можуть стабілізувати ібупрофен у такій формі, яка погано взаємодіє з поверхнею наноматеріалу. Це може перешкоджати ефективному переходу ібупрофену на наноматеріал.

*Конкуренція серед НПЗП при сорбції з DES.* У багатокomпонентній системі, що включає різні НПЗП, може виникати конкуренція за сорбцію на наноматеріалі. Якщо ібупрофен слабкіше сорбується з DES порівняно з іншими НПЗП, його молекули можуть залишатися в розчині, тоді як більш конкурентоспроможні НПЗП займають активні центри на наноматеріалах. Ці результати вказують на те, що, хоча ібупрофен здатний безпосередньо сорбуватися на наноматеріали, взаємодія з DES сильно впливає на його поведінку, перешкоджаючи його сорбції в даній системі.

*Неоптимальні умови десорбції для ібупрофену.* Після можливого переходу на наноматеріали молекули ібупрофену могли залишатися міцно пов'язаними з ними, якщо умови десорбції були недостатньо підходящими. Ібупрофен, як слабка кислота, може вимагати специфічних рН і умов для ефективного десорбування, і використання аміачного розчину в поточних умовах могло виявитися неефективним для його вивільнення.

### ***3.3. Оптимізація сорбції з подальшою десорбцією НПЗП - з DES систем за допомогою магнетичних наноматеріалів***

#### ***3.3.1. Оптимізація маси сорбенту (наноматеріалу) (рис.7)***

Під час оптимізації процесу сорбції та НПЗП наноматеріалами, одним із ключових параметрів була кількість сорбенту. Було протестовано три варіанти: 5, 20 і 50 мг наноматеріалу. Результати показали, що найвища ефективність сорбції досягалася за використання 20 мг наноматеріалу, тоді як за 50 мг ефективність була найменш задовільною. При використанні мінімальної кількості сорбенту (5 мг) поверхня наноматеріалу могла бути недостатньою для ефективно сорбції НПЗП. Відповідно, частина речовини могла залишатися в розчині DES і не піддаватися подальшій сорбції, що обмежувало загальний процес. Використання 20 мг наноматеріалу забезпечило оптимальне

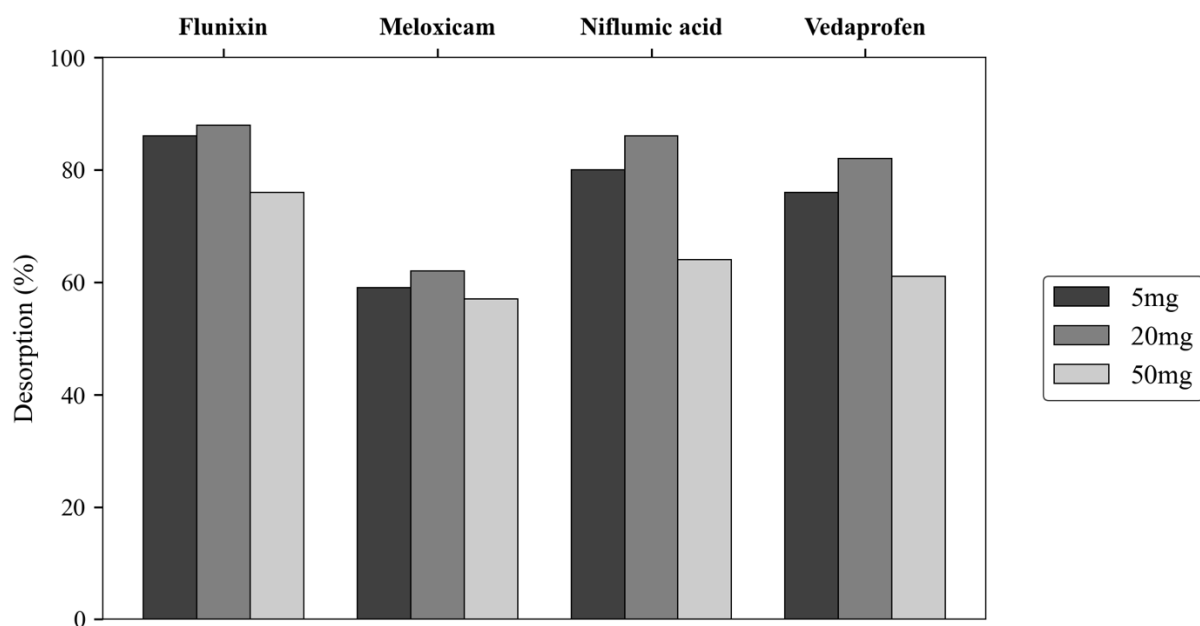
співвідношення сорбційної поверхні та кількості НПЗП. При цьому кожна молекула сорбату могла ефективно взаємодіяти з активними ділянками сорбенту, а подальша десорбція відбувалася з максимальною ефективністю.

Перевищення оптимальної кількості наноматеріалу (50 мг) призвело до зниження ефективності. Це може бути пов'язано з ефектом насичення сорбції. Оскільки загальна кількість НПЗП у розчині DES обмежена, збільшення маси сорбенту не призводить до збільшення сорбції, а лише створює надлишкову поверхню, яка не використовується.

Зі збільшенням маси сорбенту може виникати ефект перерозподілу сорбованої речовини всередині системи. Більш висока маса сорбенту призводить до збільшення об'єму міжчастинкових пор, що створює додаткові перешкоди для повного вилучення НПЗП.

При збільшенні кількості сорбенту виникають труднощі при перемішуванні та контакті розчину з поверхнею матеріалу. Це може знижувати доступність активних ділянок наноматеріалу та сповільнювати кінетику сорбції.

Таким чином, оптимізація кількості наноматеріалу показала, що найкращого результату можна досягти за використання 20 мг, що зумовлено збалансованою взаємодією сорбенту та сорбату, а також мінімізацією ефектів насичення та утрудненого перемішування. Збільшення маси сорбенту до 50 мг виявилось неефективним через надлишкову сорбційну поверхню, труднощі в забезпеченні рівномірного контакту з розчином, а також можливий перерозподіл речовини в системі.



**Рис. 7.** Оптимізація сорбції чотирьох НПЗП залежно від кількості наноматеріалу (5, 20 і 50 мг відповідно)

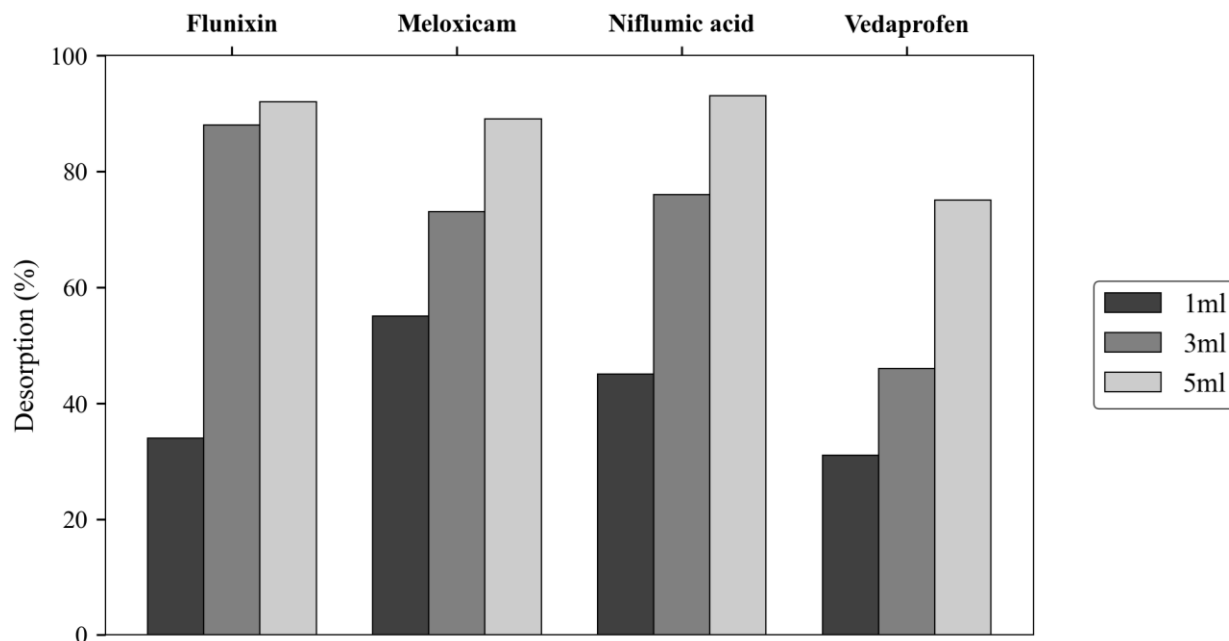
### ***3.3.2. Оптимізація об'єму елюенту для десорбції НПЗП з наноматеріалів***

При оптимізації процесу десорбції НПЗП з наноматеріалів важливим параметром була кількість доданого елюенту (аміачного розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Під час експерименту було протестовано об'єми екстрагента 1, 3 і 5 мл. Найкращого результату було досягнуто за використання 5 мл елюенту, що забезпечувало найбільш повне вилучення НПЗП з поверхні наноматеріалів.

Отримані результати можна пояснити тим, що при збільшенні об'єму елюенту зростає ефективність процесу десорбції завдяки поліпшенню умов для масопереносу. Більший об'єм розчину сприяє більш повній взаємодії між молекулами НПЗП та елюентом, а також знижує ймовірність утворення локальних концентраційних градієнтів, що можуть перешкоджати повному вилученню речовини. При цьому збільшується контактна поверхня між елюентом і наноматеріалом, що посилює процес десорбції.

Менші об'єми елюента (1 і 3 мл) показали нижчу ефективність. Це пов'язано з тим, що недостатня кількість елюента обмежує можливість повного вилучення сорбованих молекул, особливо при високому завантаженні наноматеріалу. В умовах недостатнього об'єму розчину частина НПЗП могла залишатися на поверхні сорбенту або перерозподілятися всередині пор, що знижувало загальний вихід десорбованої речовини.

Таким чином, використання 5 мл елюента виявилось оптимальним для досягнення найбільшої ефективності десорбції. Ці результати підкреслюють важливість вибору достатнього об'єму елюента для забезпечення повної взаємодії з сорбентом і вилучення цільових молекул.



**Рис. 9.** Оптимізація десорбції НПЗП залежно від об'єму елюента для змивання НПВП з наноматеріалів (1, 3 і 5 мл)

### ***3.3.3. Оцінка ефективності багаторазової десорбції цільових НПЗП***

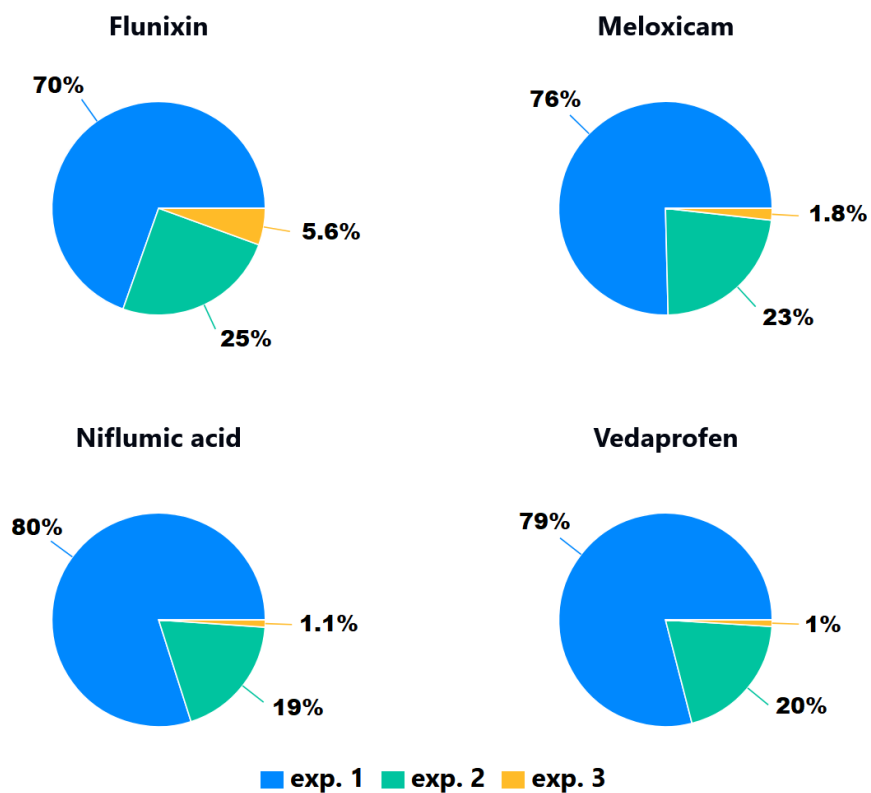
Основним завданням було визначити, чи достатньо одного змивання аміачним розчином для повного десорбування НПЗП з наноматеріалу, чи потрібне додаткове змивання для максимального вилучення цільових сполук.

Цей етап важливий для оптимізації протоколу вилучення НПЗП, оскільки мінімізація кількості змивок може скоротити трудомісткість, витрату реагентів і час аналізу, зберігаючи при цьому точність і відтворюваність методу. У процесі експерименту для кожного НПЗП було перевірено ступінь десорбції після першої та другої змивок, що дає змогу визначити, який підхід забезпечує найбільш повне вилучення.

Проведена десорбція в три етапи (рис. 10.) показала розподіл цільових сполук за трьома експериментами, що дало змогу визначити, чи достатньо одного змивання для видалення певних кислотних НПЗП.

На першому етапі десорбції спостерігається вилучення більшої частини кожної сполуки: від 70% (флуніксин) до 80% (ніфлумікова кислота). Це вказує на високу ефективність початкової десорбції для більшості цільових сполук. На другому етапі витягується значна кількість залишків сполук - від 19% до 25%. Це свідчить про те, що одноразового змивання недостатньо для повного вилучення більшості НПЗП, оскільки значна частина залишається пов'язаною з наноматеріалами після першої десорбції. На третьому етапі вилучається менше 6% кожної сполуки, що вказує на практично повне завершення процесу десорбції. Залишки речовини мінімальні, внесок третьої змивки в загальний вихід НПЗП є незначним.

Для більшості сполук двоетапної десорбції достатньо для практично повного десорбції НПЗП з наноматеріалів.



**Рис. 10.** Процентний розподіл десорбції чотирьох НПЗП за результатами першого, другого та третього вилучення

## ВИСНОВКИ

1. Проведено розробку та оптимізацію системи на основі гідрофобних глибоко евтектичних розчинників (DES) для визначення кислотних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у водних зразках методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією.
2. Показано, що всі обрані для експериментів гідрофобні DES демонструють високу ефективність екстракції НПЗП (75-100%) завдяки їхнім хімічним і фізичним властивостям. Експерименти з DES, що містять Methyltrioctylammonium chloride (МТОАСІ), показали найвищий відсоток екстракції, водночас найнижчий відсоток десорбції з використанням наноматеріалів через імовірну сильну взаємодію НПЗП з матрицею DES, що й ускладнило їх подальшу десорбцію.
3. Результати вивчення сорбції та десорбції НПЗП з DES з використанням магнітних наноматеріалів показали, що системи DES на основі Benzyltriethylammonium chloride (ВТЕАСІ) з меншою ліпофільністю забезпечують ефективнішу сорбцію та десорбцію НПЗП порівняно з системами на основі МТОАСІ. Максимальна ефективність сорбції (до 86%) спостерігалася при використанні DES 4 зі співвідношенням компонентів 1:2 (Benzyltriethylammonium chloride (ВТЕАСІ) + Heptanoic acid)
4. Найкращих результатів було досягнуто при використанні 1 мл DES. Оптимальна маса наноматеріалу становила 20 мг. Для десорбції оптимальним виявився об'єм аміачного розчину в 5 мл, у два етапи десорбції.
5. Дослідження підтвердило перспективність використання гідрофобних DES як розчинників для сорбції НПЗП. Однак складність десорбції з DES на основі МТОАСІ підкреслює необхідність вибору систем зі слабшими взаємодіями з цільовими аналітами, такими як DES на основі ВТЕАСІ. Подальша оптимізація експериментальних умов може поліпшити відтворюваність і ефективність методу, що робить його застосовним для аналізу НПЗП у складних матрицях

водних зразків. Запропонований підхід поєднує екологічність DES і високу селективність магнітних наноматеріалів, що відкриває нові можливості для створення стійких методів аналізу лікарських засобів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Stec M., Astel A. Occurrence and toxicological assessment of six non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in a wastewater treatment plant in Słupsk (Poland). *Ecohydrology & Hydrobiology*. 2024.
2. Praveenkumarreddy Y., Vimalkumar K., Ramaswamy B. R., Kumar V., Singhal R. K., Basu H., Gopal C. M., Vandana K. E., Bhat K., Udayashankar H. N., Balakrishna K. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drugs from selected wastewater treatment plants of Southwestern India. *Emerging Contaminants*. 2021.
3. Izadi P., Izadi P., Salem R., Papry S. A., Magdouli S., Pulicharla R., Brar S. K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the environment: Where were we and how far we have come? *Environmental Pollution*. 2020.
4. Ramírez-Malule H., Quiñones-Murillo D. H., Manotas-Duque D. Emerging contaminants as global environmental hazards. A bibliometric analysis. *Emerging Contaminants*. 2020.
5. Samal K., Mahapatra S., Ali M. H. Pharmaceutical wastewater as Emerging Contaminants (EC): Treatment technologies, impact on environment and human health. *Energy Nexus*. 2022.
6. Arnold T., Freundlich G., Weilnau T., Verdi A., Tibbetts I. R. Impacts of groundwater discharge at Myora Springs (North Stradbroke Island, Australia) on the phenolic metabolism of eelgrass, *Zostera muelleri*, and grazing by the juvenile rabbitfish, *Siganus fuscescens*. 2014.
7. Hejna M., Kapuścińska D., Aksmann A. Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Review on Eco-Toxicology and the Remediation Potential of Algae. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022.
8. Hignite C., Azarnoff D. L. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci*. 1977.

9. Lindqvist P., Waldenström A., Henein M., Mörner S., Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: A pulsed Doppler tissue imaging study: Umeå General Population Heart Study. *Echocardiography*. 2005.
10. Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R. M., Guwy A. J. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.* 2009.
11. Fisch K., Waniek J. J., Schulz-Bull D. E. Occurrence of pharmaceuticals and UV-filters in riverine run-offs and waters of the German Baltic Sea. *Marine Pollution Bulletin*. 2017.
12. Kruć R., Dragon K., Górski J. Migration of Pharmaceuticals from the Warta River to the Aquifer at a Riverbank Filtration Site in Krajkowo (Poland). *Water*. 2019.
13. Afonso-Olivares, C., Torres-Padrón, M. E., Sosa-Ferrera, Z., & Santana-Rodríguez, J. J. Assessment of the Presence of Pharmaceutical Compounds in Seawater Samples from Coastal Area of Gran Canaria Island (Spain). *Antibiotics*. 2013.
14. Björlenius B., Ripszám M., Haglund P., Lindberg R. H., Tysklind M., Fick J. Pharmaceutical residues are widespread in Baltic Sea coastal and offshore waters – Screening for pharmaceuticals and modelling of environmental concentrations of carbamazepine. 2018.
15. Anand N., Eguchi R., Mathews I. I., et al. Protein sequence design with a learned potential. *Nat Commun*. 2022.
16. Cuerda-Correa E. M., Alexandre-Franco M. F., Fernández-González C. Advanced Oxidation Processes for the Removal of Antibiotics from Water. An Overview. *Water*. 2022.
17. Loganathan K., Tiego J. Value-based decision-making network functional connectivity correlates with substance use and delay discounting behaviour among young adults. *Neuroimage Clin*. 2023.

18. Gunaydin G., Selcuk E., Yilmaz C., Hazan C. I Have, Therefore I Love: Status Quo Preference in Mate Choice. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2017.
19. Bean B. D. M., Dziurdzik S. K., Kolehmainen K. L., Fowler C. M. S., Kwong W. K., Grad L. I., Davey M., Schluter C., Conibear E. Competitive organelle-specific adaptors recruit Vps13 to membrane contact sites. *J Cell Biol*. 2018.
20. DiStefano R., Feliciano T., Mimna R. A., Redding A. M., Matthis J. Thermal destruction of PFAS during full-scale reactivation of PFAS-laden granular activated carbon. 2022.
21. Kudłak B., Wieczerek M., Yotova G., Tsakovski S., Simeonov V., Namieśnik J. Environmental risk assessment of Polish wastewater treatment plant activity. *Chemosphere*. 2016.
22. Białk-Bielińska A., Grabarczyk Ł., Mulkiwicz E. et al. Mixture toxicity of six pharmaceuticals towards *Aliivibrio fischeri*, *Daphnia magna*, and *Lemna minor*. *Environ Sci Pollut Res*. 2022.
23. Boison D. The Biochemistry and Epigenetics of Epilepsy: Focus on Adenosine and Glycine. 2016.
24. Universidad complutense de Madrid. Deep Eutectic Solvents (DES). 2024.
25. Svigelj R., Dossi N., Grazioli C., Toniolo R. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Application in Biosensor Development. *Sensors (Basel)*. 2021.
26. Jussing E., Milton S., Samén E., Moein M. M., Bylund L., Axelsson R., Siikanen J., Tran T. Clinically Applicable Cyclotron-Produced Gallium-68 Gives High-Yield Radiolabeling of DOTA-Based Tracers. *Biomolecules*. 2021.
27. Abbott L. J., Parker S. Audit Committee Characteristics and Restatements: A Study of the Efficacy of Certain Blue Ribbon Committee Recommendations. *Auditing: A Journal of Practice & Theory*. 2004.
28. Hansen B. B., Spittle S., Chen B., Poe D., Zhang Y., Klein J. M., Horton A., Adhikari L., Zelovich T., Doherty B. W., Gurkan B., Maginn E. J., Ragauskas A., Dadmun M.,

- Zawodzinski T. A., Baker G. A., Tuckerman M. E., Savinell R. F., Sangoro J. R. Deep eutectic solvents: a review of fundamentals and applications. *Chem. Rev.* 2021.
29. Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q., et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature.* 515. 2014.
30. Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. 2014.
31. Fulcher G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. 1992.
32. Mano J. F., Nunes-Pereira E. Data Analysis with the Vogel Fulcher Tammann Hesse Equation. *Journal of Physical Chemistry A.* 2004.
33. Sas O. G., Castro M., Domínguez Á., González B. Removing phenolic pollutants using Deep Eutectic Solvents. *Separation and Purification Technology.* 2019.
34. Altamash T., Nasser M., Elhamarnah Y., Magzoub M., Ullah R., Anaya B., Aparicio S., Atilhan M. Gas Solubility and Rheological Behavior of Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) via Combined Experimental and Molecular Simulation Techniques. *ChemistrySelect.* 2017.
35. Anusha B., Panda S., Gardas R. Acoustic, volumetric, transport, optical and rheological properties of Benzyltripropylammonium based Deep Eutectic Solvents. *Fluid Phase Equilibria.* 2017.
36. Altamash T., Nasser M., Elhamarnah Y., Magzoub M., Ullah R., Qiblawey H., Aparicio S., Atilhan M. Gas solubility and rheological behavior study of betaine and alanine based natural deep eutectic solvents (NADES). *Journal of Molecular Liquids.* 2018.
37. Mjalli F., Mousa H. Viscosity of aqueous ionic liquids analogues as a function of water content and temperature. *Chinese Journal of Chemical Engineering.* 25. 2017.
38. Shahbaz K., Mjalli F. S., Hashim M. A., AlNashef I. M. Prediction of deep eutectic solvents densities at different temperatures. *Thermochimica Acta.* 2011.

39. Gajardo Parra N., Lubben M., Winnert J., Leiva Á., Brennecke J., Canales R. I. Physicochemical properties of choline chloride-based deep eutectic solvents and excess properties of their pseudo-binary mixtures with 1-butanol. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 2019.
40. Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006.
41. Stefanovic E., Thierry A., Maillard M. B., Bertuzzi A., Rea M. C., Fitzgerald G., McAuliffe O., Kilcawley K. N. Strains of the *Lactobacillus casei* group show diverse abilities for the production of flavor compounds in two model systems. *J Dairy Sci*. 2017.
42. Ozturk B., Parkinson C., Gonzalez-Miquel M. Extraction of polyphenolic antioxidants from orange peel waste using deep eutectic solvents. *Separation and Purification Technology*. 206. 2018.
43. Hansen B. B., Spittle S., Chen B., Poe D., Zhang Y., Klein J. M., Horton A., Adhikari L., Zelovich T., Doherty B. W., Gurkan B., Maginn E. J., Ragauskas A., Dadmun M., Zawodzinski T. A., Baker G. A., Tuckerman M. E., Savinell R. F., Sangoro J. R. Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chem Rev*. 2021.
44. Hayyan M., Hashim M. A., Hayyan A., Al-Saadi M. A., AlNashef I. M., Mirghani M. E. S., Saheed O. K. Are deep eutectic solvents benign or toxic? 2013.
45. Zhang C. W., Xia S. Q., Ma P. S. Facile pretreatment of lignocellulosic biomass using deep eutectic solvents. *Bioresource Technology*. 2016.
46. Jagirani M. S., Soylak M. Deep eutectic solvents-based adsorbents in environmental analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2022.
47. Reinholds I., Pugajeva I., Zacs D., Lundanes E., Rusko J., Perkons I., Bartkevics V. Determination of acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs in aquatic samples by liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry combined with carbon nanotubes-based solid-phase extraction. *Environ Monit Assess*. 2017. 189(11):568.