

NETERMINĖS PLAZMOS TECHNOLOGIJOS TAIKYMAS FARMACINIŲ MEDŽIAGŲ SKAIDYMOI VANDENYJE

D. Buivydienė, vad. Doc. D. Jankūnaitė

Kauno technologijos universitetas, Aplinkosaugos technologijos katedra

Įvadas

Nors vaistai kuriami siekiant išgydyti ligas ir padėti žmonėms bei gyvuliams išlikti sveikiems, aktyviosios preparatų medžiagos, t. y. originalūs junginiai ar metabolitai gali patekti į aplinką bei egzistuoti, nors jų koncentracija ir labai maža. Viena iš pagrindinių vaistinių preparatų patekimo priežasčių – pacientų metabolizmo šalutiniai produktai, dėl kurių išskyrimo šios medžiagos patenka į nuotekų valymo įrenginius. Nuotekų valymo eigoje dalis medikamentų nėra visiškai suskaidomi. Dėl šios priežastis tam tikra dalis medžiagų gali būti išleidžiama į aplinką kartu su išvalytu nuotekų vandeniu (Cunningham ir kt. 2006).

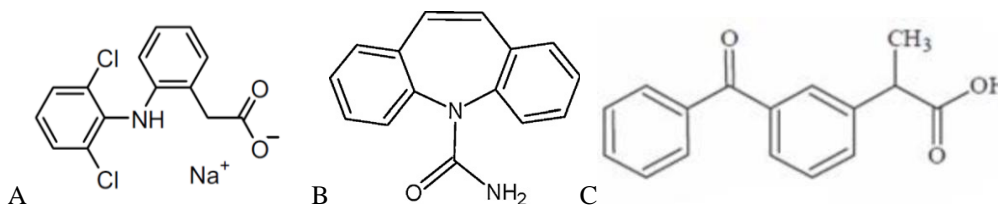
Medikamentai yra aptinkami daugybėje aplinkos vandenų mėginių, nuotekose, paviršiniuose ir požeminiuose vandenyse, kuriuose koncentracija svyruoja nuo pėdsakų iki $\mu\text{g/L}$. Dėl tokių mažų vaistų koncentracijų vandenyje ilgą laiką buvo manoma, kad jie nedarys pastebimo poveikio aplinkai, tačiau ši išvada buvo daroma remiantis pavienių preparatų trumpalaikiais tyrimais. Patikimų analitinių metodų trūkumas, netolygūs tyrimų duomenys ir patikimos informacijos stoka apie šių junginių ir/ar jų metabolitų likimą, transformacijas ir poveikį įvairiems organizmams vandens ekosistemose apsunkina tikslų rizikos vertinimą. Šiuo metu jau žinoma, kad vaistai mitybos grandine ar geriamuoju vandeniu gali grįžti į žmogaus organizmą. Taip pat yra teigiama, kad kai kurių iš jų koncentracija kenksminga vandenyje gyvenantiems organizmams, nors anksčiau ji buvo laikoma itin maža ir nekenksminga (Khetan, Collins, 2007).

Dažniausiai aptinkamos vaistų klasės – vaistai nuo uždegimo, analgetikai, antibiotikai, lipidų reguliatoriai, steroidai ir kiti hormonai, beta-blokatoriai bei priešvėžiniai medikamentai (Nikolaou, Meric, Fatta, 2007). Karbamazepinas, diklofenakas, ibuprofenas, gemfibrozilis, atenololis, propranololis, erytromycinas, ciprofloksacinas, ofloksacinas, sulfametoksazolis, ir amoksicilinas – vieni populiariausių junginių, kurie tyrimų metu aptinkami paviršiniame vandenyje bei nuotekose. Medikamentų buvimas vandens ekosistemose kelia daugybę dar neatsakytų klausimų, susijusių su jų biologiniu poveikiu florai, faunai ir žmogui, tokių kaip, endokrininės sistemos aktyvumo trikdymas bei kiti neigiami faktoriai (Fatta-Kassinos, Meric, Nikolaou, 2011).

Darbo tikslas – ištirti vaistų skaidymą žematemperatūre plazma įtakojančius veiksnius ir įvertinti proceso efektyvumą.

Tyrimo objektas ir metodika

Šiam darbui atlikti pasirinkti 3 medikamentai: diklofenakas (Diclofenac sodium salt), karbamazepinas (Carbamazepine) ir ketoprofenas (Ketoprofen, $\geq 98\%$ (TLC)) (1 pav.). Jie priklauso populiarių bei sunkiai skylančių medikamentų kategorijai, todėl yra itin svarbu patobulinti jų skaidymo procesus, taip išvengiant potencialaus pavojaus ekosistemoms bei žmonių sveikatai. Šie junginiai buvo pirkti Sigma – Aldrich, Co.

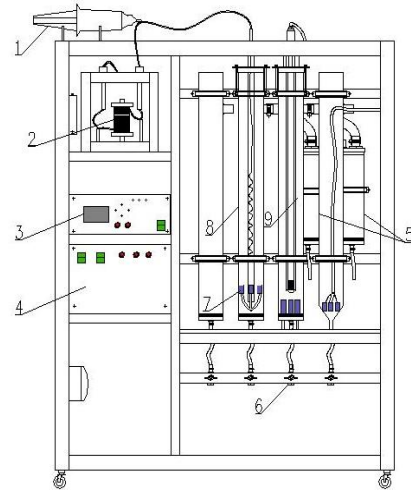


1 pav. Diklofenako (A), karbamazepino (B) ir ketoprofeno (C) struktūra (Ikehata, Naghashkar, El-Din, 2006; Liu et al. 2012; Kosjek et al., 2005)

Dielektrinio barjerinio išlydžio (DBI) reaktorius

Vaistų skaidymo tyrimai vykdyti sukonstruotame pilotiniame DBI reaktoriuje, kurio principinė schema pateikta 3 pav. DBI plazma susidaro tarpelyje tarp dviejų reaktoriuje esančių vamzdelių. Pirmasis yra centrinis aukštos įtampos elektrodas, jį supa išorinis elektrodas. Reakcijos indai pagaminti iš stiklinio vamzdžio. Pirmajame reaktoriuje (8) DBI plazma generuojama naudojant kintamosios įtampos maitinimo šaltinį, kuris sukuria 30 - 50 kV įtampą (3). Elektriniai impulsai patenka į aukštinantį įtampos transformatorių (2). Tyrimo metu darbinis dažnis buvo 8000 Hz.

Oras į reaktorių tiekiamas orapūte. Oras teka DBI išlydžio zonoje, kur iš ore esančio deguonies susidaro ozonas ir aktyvūs radikalai (Krause ir kt. 2011). Šis dujų mišinys išpučiamas į valomą vandenį naudojant keraminius difuzorius (7). Iš pirmojo reaktoriaus išeinančių dujų srautas nukreipiamas į antrąjį reaktorių (9) kuriame įrengta 40W galingumo UVC lempa. Skysčio dozavimo siurblys (4) naudojamas valomo vandens perpumpavimui. Mėginiai imami per vamzdelius (6) kurie įrengti kiekviename reaktoriuje.



3 pav. DBI reaktoriaus schema

Optimalių sąlygų nustatymo eksperimento planavimas

Siekiant nustatyti optimalias skaidymo sąlygas pirmame reaktoriuje eksperimento planavimui naudota programa Modde 7. Kaip kintamieji parametrai pasirinkti: oro debitas (3; 7; 12 l/min), reaktoriaus galingumas (12; 18; 25 %, atitinkamai 13,6; 39,2; 81,6 W) ir skaidymo trukmė (0,25; 6; 12 min). Viso atlikta skaidymo 31 eksperimentas. Skaidymo efektyvumas (%) įvertintas atlikus mėginių aukšto slėgio skystinę chromatografinę (HPLC) ir ultravioletinės/regimosios šviesos spektrofotometrines (UV-VIS) analizę. Be to nustatyta ir ozono koncentracija, mg/l. Tyrimas atliktas naudojant 10 mg/l diklofenako tirpalą paruoštą ištirpinat jį sintetiniame vandenyje.

HPLC/UV analizė

Į HPLC/UV tiekta 20 µL mėginio. Atskirymui naudota Supelcosil L-1 kolonelė (250 mm 4.6 mm, 5 µm). Eliuentą sudarė acetonitrilo ir HPLC klasės vandens mišinys (60:40). Eliuento tėkmės greitis – 1 ml/min, o matavimo bangos ilgis 230 nm. Duomenų analizė atlikta naudojant Unichrom V chromatografinių duomenų apdorojimo sistemą.

Spektrofotometrinė analizė

Spektrofotometrinė analizė atlikta naudojant Spectronic® Genesys™ 8 UV/regimosios šviesos spektrofotometrą. Jame įdiegta vieno spindulio optinė sistema su Tungsteno-halogeno ir deuterio lempomis. Analizės metu naudotas spektro intervalas, 190-400 nm, o žingsnis – 2 nm. Naudota 1 cm optinio kelio kvarcinė kiuvetė.

Sintetinio vandens ruošimas

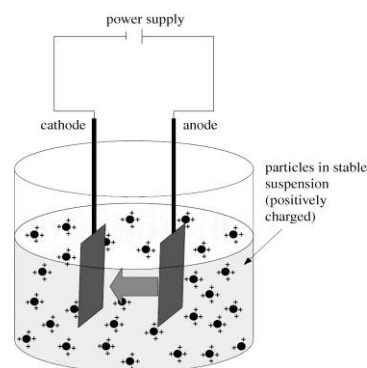
Vaistų skaidymui reaktoriuje buvo ruošiamas sintetinis vanduo, savo savybėmis (laidumas – 300; pH – 7,3) artimas paviršiniam vandeniui. Sintetinis vanduo ruoštas pagal J. B. Morrow ir kitų autorių (2008) ir Vytas Reipa, Jamie Almeida ir Kenneth D. Cole (2006) aprašytą metodą.

Skirtingų skaidymo veiksnių įvertinimas

Nustačius optimalias pirmojo reaktoriaus veikimo sąlygas (oro debitas – 7 l/min.; reaktoriaus galingumas – 20% t. y. 50.1W), vertinta atskirų veiksnių ir jų derinių įtaka skaidymo efektyvumui antrajame reaktoriuje į sistemą įtraukiant UV lempą (UV) ir TiO₂ katalizatorių (K). Šiam tyrimui modelinis vanduo (10 mg/l medikamento ištirpinto sintetiniame vandenyje) buvo 2 min. apvalomas pirmajame reaktoriuje jam veikiant optimaliomis sąlygomis. Tuomet vanduo buvo perpumpuojamas į antrąjį reaktorių, kuriame jis buvo toliau valomas. Įvertintas 7 skirtingų skaidymo sistemų (K; UV; O₃; K+UV; K+O₃; UV+O₃; K+UV+O₃) poveikis skaidymo efektyvumui ir energijos sąnaudoms. Atliekant skaidymą mėginiai imti iš antrojo reaktoriaus, po pradinio (2 min.) skaidymo pirmajame papildomai praėjus 0; 0,5; 1; 2; 3; 4,5; 6; 8; 10 min. Skaidymo efektyvumas (%) įvertintas atlikus mėginių ultravioletinės/regimosios šviesos spektrofotometrines (UV-VIS) analizę.

TiO₂ katalizatoriaus dangų dengimas

Paruošta 20 vnt. gofruotų 19,5 cm ilgio, 2,5 cm pločio ir 0,5 mm storio nerūdijančio plieno plokštelių. Prieš jas padengiant TiO₂, jos gerai nuplaautos sieros rūgštimi, distiliuotu vandeniu ir heksano tirpalu. Plokštelės TiO₂ dengtos elektroforezės metodu: paruošta 2g TiO₂ (P 25 Degussa) miltelių ir 100 ml. (99,5% grynumo) metanolio suspensija, į ją nardinta po dvi plokštelės. Atstumas tarp anodo ir katodo – 1,5 cm. Sintezė atlikta veikiant nuolatinei, 30 V srovei. Nusėdimo laikas – 30 s. Siekiant gauti geresnį TiO₂ sukibimą, visos plokštelės apie 5 val. kaitintos 500°C t.

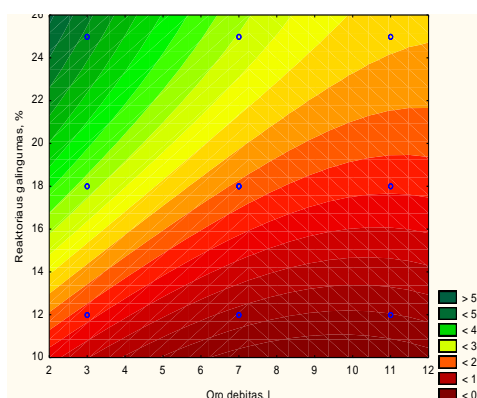


2 pav. Elektroforezės nusodinimo principas

Darbo rezultatai ir jų aptarimas

Optimalių skaidymo sąlygų nustatymas

Atlikus optimalių reaktoriaus veikimo sąlygų eksperimentą, atlikta statistinė rezultatų analizė, siekiant išsiaiškinti, kaip oro debitas ir reaktoriaus galingumas įtakoja vaistų skilimo procesus. Pastebėta, kad kuo mažesnis oro debitas, tuo ozono koncentracija didesnė. Ji taip pat didėja ir esant didesniai reaktoriaus galingumui. Taip pat pastebėta, kad esant mažiausiam reaktoriaus galingumui, ozono koncentracija ženkliai mažėja, didinant paduodamo oro kiekį. Atlikus koreliacinę analizę įsitikinta, kad reaktoriaus galingumą ir O₃ koncentraciją sieja stiprus, teigiamas ryšis ($p=0$). Nagrinėjant skaidymo efektyvumo priklausomybę nuo oro debito ir reaktoriaus galingumo, pastebėta, kad atskirai, šie veiksniai didelės įtakos efektyvumui neturi.



4 pav. Optimalios sąlygos, kai priklausomas kintamasis O₃ koncentracija

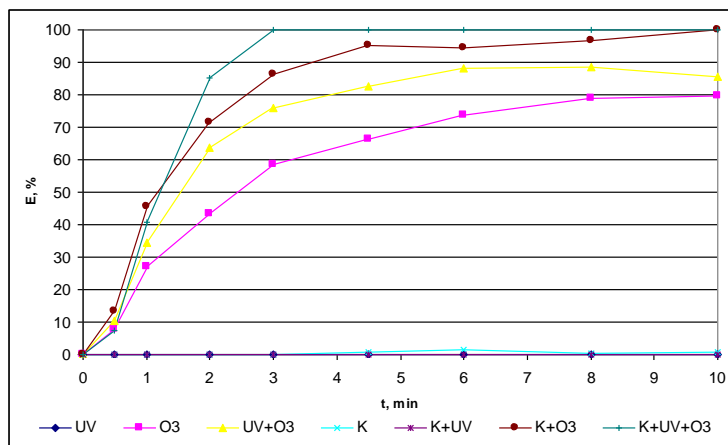
4 paveiksle pateikta, kokioms sąlygoms esant kintamieji pasiekia aukščiausias vertes. Kaip matyti, didžiausia ozono koncentracija pasiekama esant didžiausiam reaktoriaus galingumui ir mažiausiai aeracijai (4 pav). Tuo tarpu optimaliausios sąlygos reikalingos gauti didžiausiam skaidymo efektyvumui yra gan panašios tiek visiems junginiams (UV analizė), tiek ir tiesiog diklofenakui (HPLC analizė). Čia geriausias rezultatas pasiekiamas, kai oro debitas ≈ 8 l/min., o galingumas, 22 – 24 %.

Vis dėl to, kadangi vienas iš tikslų – panagrinti kompleksinį vandens valymo metodą papildomai taikat UV spinduliuotę ir TiO₂ katalizatoriaus, optimalios eksperimento sąlygos nėra orientuotos į efektyviausias skaidymo sąlygas DBI reaktoriuje. Tokiu būdu skaidymo trukmė mažinama ne didinant reaktoriaus galingumą, kam reikalingos didelės energijos sąnaudos, o pasitelkiant papildomas, mažiau energijai reiklias priemones. Taigi, optimalioms sąlygoms pasirinktas oro debitas – 7 l/min., o reaktoriaus galingumas – 20 % (50,1 W).

Skirtingų skaidymo veiksmų įvertinimas

Parinkus optimalias reaktoriaus veikimo sąlygas, toliau atlikta 7 papildomų priemonių kombinacijų įtaka skilimo procesams. Čia, po pradinio apskaidymo pirmame reaktoriaus cilindre tirpalas siurbliu perkeltas į antrąjį, kuriame ir stebėta jų įtaka skilimo procesams. Kadangi tirpalams buvo taikytas

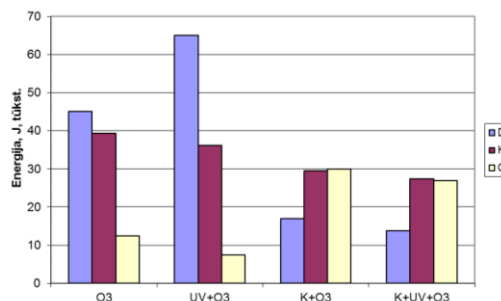
pirminis, 2 min apskaidymas I reaktoriuje skaičiuotas visas spektrofotometrinės smailės plotas darant prielaidą, kad taip, bendrosios organinės anglies pavidalu, fiksuojami įvairūs skilimo produktai.



5 pav. Diklofenako, skilimo produktų skaidymo efektyvumas keičiant parametrus 2 reaktoriuje

Gauti rezultatai perskaičiuoti į skilimo efektyvumą ir pateikti 5 pav. Kaip matyti visais atvejais, skilimo efektyvumas yra didžiausias, kai reakcijoje dalyvauja O₃. Tai tik patvirtina šio metodo tinkamumą vandens valymui. Diklofenako atveju efektyvumo kreivių išsidėstymas beveik idealiai atitinka teorinį, tai yra skilimas geriausiai vyksta naudojant O₃, TiO₂ katalizatoriaus ir UV spindulių kombinaciją ir atitinkamai mažėja pašalinus UV bei TiO₂. Ketoprofeno ir karbamazepino atvejais ši tendencija nėra tokia aiški. Čia visos kreivės išsidėsto gan tolygiai, tad galima teigti, kad šiems medikamentams UV spinduliuotės ar TiO₂ katalizatoriaus buvimas didelės įtakos neturi.

Kadangi diegiant naujas technologijas yra svarbus ne tik jų efektyvumas, bet ir energetinis naudingumas, nuspręsta palyginti, kiek energijos J reikia, skirtingomis variacijomis suskaidyti 95% medikamentų skilimo produktų.



6 pav. Energijos kiekio reikalingo suskaidyti 95% medikamento skilimo produktų, skirtingomis sąlygomis, palyginimas (Diklofenakas – D; ketoprofenas – K; karbamazepinas – C)

Kaip matyti 6 paveiksle, ryškiausi energijos sąnaudų skirtumai tarp skirtingų reaktoriaus modifikacijų matyti diklofenako ir karbamazepino atvejais. Skiriasi tik tai, kad kai 95 % diklofenako skilimo produktų suskaidyti reikalingas itin didelis energijos kiekis, karbamazepino skilimo produktai skyla itin greitai ir efektyviai ir atvirkščiai. Vis dėl to, atsižvelgiant į tai, kad norima gauti geriausią variantą visiems trimis medikamentams, galima teigti, kad energetiškai optimaliausia naudoti O₃ ir katalizatoriaus, bei visų trijų elementų kombinaciją.

Atsižvelgiant į jau gautus rezultatus, ateityje planuojama ir toliau gilintis į DBI reaktoriaus tinkamumą, vandens valymui nuo medikamentų priemaišų. Yra itin svarbu nustatyti, ar skaidant vaistus analizuotais metodais nesutaro potencialiai ekotoksiški junginiai, ir jei taip, ar galima metodą patobulinti gaunant technologiją atitinkančia visus darnaus vystymosi reikalavimus.

Išvados

1. Atsižvelgiant į rezultatus gautus atliekant planuotą vaistų skaidymo eksperimentą DBI reaktoriuje, nustatyta, kad skaidymui optimalios reaktoriaus veikimo sąlygos yra: oro debitas – 7 l/min; galingumas – 20 %, t. y. 50,1 W.
2. Nustatyta, kad DBI reaktoriuje apskaidytus vaistus toliau valant antrame reaktoriuje, į kurį tiekiamas perteklinis ozonas iš pirmojo, bei papildomai pridedant UV spinduliuotę, TiO₂ katalizatorių ar skirtingas jų kombinacijas pastebėta, kad nors skaidymo efektyvumas padidėja, šis skirtumas pakankamai žymus tik diklofenako atveju, o ketoprofeno bei karbamazepino skilimo produktų skaidymui didesnės įtakos neturi.
3. Įvertinus energijos sąnaudas tirtų trijų vaistų skaidymui taikant skirtingas modifikacijas galima teigti, kad energetiniu požiūriu optimaliausia naudoti O₃+K ir O₃+K+UV kombinacijas.
4. Siekiant išsiaiškinti ne tik technologiškai ir ekonomiškai optimaliausių vandens valymo metodą, tikslinga įvertinti pasirinktų vaistų skilimo produktų potencialų poveikį aplinkai t.y. jų ekotoksiškumą. Ekotoksiškumo tyrimas, atsižvelgus į visas padarytas išvadas, bus atliekamas naudojant O₃+K ir O₃+K+UV metodus, bei palyginimui, vandens valymą tik O₃.

Literatūra

1. Cunningham V. I., Buzby M., Hutchinson T., Mastrocco F., Parke N., Roden N. 2006. Effects of human pharmaceuticals on Aquatic Life: Next Steps. How do human pharmaceuticals get into the environment, and what are their effects? *Environmental Science & Technology*. Vol. 40 (11), p. 3456–3462.
2. Fatta-Kassinos D., Meric S., Nikolaou A. 2011. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*. Vol. 399 (1), p. 251–275.
3. Ikehata K., Naghashkar N. J., El-Din M. G. 2006. Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review. *Ozone: Science and Engineering*. Vol. 28, p. 353–414
4. Khetan S. K., Collins T. J. 2007. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to Green Chemistry. *Chemical Reviews*. 107 (6), p. 2319–2364.
5. Kosjek, T., Heath, E., & Krbavcic, A. 2005. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environment International*. Vol. 31 (5), p. 679–685.
6. Krause H., Schweiger B., Prinz E., Kim J., Steinfeld U. 2011. Degradation of persistent pharmaceuticals in aqueous solutions by a positive dielectric barrier discharge treatment. *Journal of Electrostatics*. 69, p. 333–338.
7. Liu Y., Meia S., Iya-Soub D., Cavadiasb S., Ognier S.. 2012. Carbamazepine removal from water by dielectric barrier discharge: Comparison of ex situ and in situ discharge on water. *Chemical Engineering and Processing*. Vol. 56, p. 10–18
8. Morrow J. B., Almeida J. L., Fitzgerald L.A., Cole K. D. 2008. Association and decontamination of Bacillus spores in a simulated drinking water system. *Water research*. 42 (2), p. 5011-5021.
9. Nikolaou A., Meric S., Fatta D. 2007. Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 387 (4), p. 1225–1234.
10. Reipa V., Almeida J., Cole K. D. 2006. Long-term monitoring of biofilm growth and disinfection using a quartz crystal microbalance and reflectance measurements. *Journal of Microbiological Methods*. 66 (3), p.449–459.