

Ewa ADAMEK<sup>1</sup>, Justyna JAKUBCZYK<sup>1</sup>, Wojciech BARAN<sup>1</sup>, Andrzej MAKOWSKI<sup>1</sup>  
Ilona LIPSKA<sup>1</sup>, Justyna ZIEMIANSKA<sup>1,2</sup> i Andrzej SOBCZAK<sup>1,2</sup>

## FOTODEGRADACJA WYBRANYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH W ŚRODOWISKU WODNYM

### PHOTODEGRADATION OF THE SELECTED ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE AQUATIC ENVIRONMENT

**Abstrakt:** W ostatnich latach obserwuje się wzrost produkcji farmaceutyków oraz ich nadmiernej konsumpcji. Polska jest na piątym miejscu w Europie pod względem ilości sprzedawanych bez recepty *leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych* (NLPZ). Część tych farmaceutyków jest odporna na biodegradację i nie ulega całkowitej eliminacji podczas procesu biologicznego oczyszczania ścieków. W rezultacie trafiają one do ekosystemów wodnych w postaci niezmienionej lub jako aktywne metabolity. W ostatnich dziesięcioleciach z powodzeniem podejmuje się próby wykorzystania procesów zaawansowanego utleniania do oczyszczania wód powierzchniowych i ścieków ze związków trudno biodegradowalnych. Celem pracy było porównanie efektywności fotokatalitycznej degradacji leków przeciwzapalnych w roztworach modelowych oraz w próbkach rzeczywistych, do których dodawano badane związki. Na podstawie wstępnych badań ustalono, że wybrane farmaceutyki nie ulegają fotolizie. W trakcie doświadczeń roztwory leków naświetlano promieniowaniem UV-A ( $\lambda_{\text{max}} = 366 \text{ nm}$ ) w otwartych naczyniach w obecności fotokatalizatora (komercyjny  $\text{TiO}_2 \text{ P25}$ ). Po określonym czasie pobierano próbki, w których określano - metodą HPLC - stężenie farmaceutyków nierozłożonych w trakcie fotodegradacji. Na podstawie zależności  $\ln C/C_0$  od czasu naświetlania próbek wyznaczono stałe szybkości reakcji. Stwierdzono, że wybrane leki ulegają fotodegradacji zarówno w roztworach modelowych, jak i w ściekach komunalnych (po 60 min naświetlania ścieków stopień degradacji leków był rzędu 90%), a proces fotokatalitycznego utleniania przebiegał zgodnie z kinetyką reakcji pseudo-I-rzędu.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwbólowe, fotodegradacja, ścieki,  $\text{TiO}_2$

Farmaceutyki stanowią grupę aktywnych biologicznie i trwałych związków o potencjalnie negatywnym działaniu na różne ekosystemy. Dane przedstawione w raportach (np. Posejdon) potwierdzają powszechność występowania pozostałości leków w influentach i efluentach z oczyszczalni ścieków, wodach powierzchniowych (rzekach, strumieniach, jeziorach), wodzie gruntowej i pitnej [1]. Problem związany z obecnością leków w ekosystemach wodnych może się nasilać m.in. za sprawą rosnącej populacji ludzi, produkcji farmaceutyków oraz nadmiernej konsumpcji (zwłaszcza *niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych*, NLPZ) sięgającej w krajach wysokorozwiniętych nawet kilkuset ton rocznie. Na przykład w Europie największe spożycie ibuprofenu odnotowano w Niemczech (> 340 Mg/rok, co stanowi około 4,2 g/osobę rok) [2] i Hiszpanii (> 275 Mg/rok, co stanowi około 6,4 g/osobę rok) [3]. Ponadto, z roku na rok zwiększa się spożycie popularnych leków dostępnych w aptekach bez recepty (tzw. OTC, *Over-The-Counter*). Wyniki badań dotyczące występowania leków w wodach powierzchniowych (opublikowane przez amerykańską agencję U.S. Geological Survey w 2002 roku) wykazały, że w 80% analizowanych próbek (w 139 punktach pobierania) były obecne leki OTC [4].

<sup>1</sup> Zakład Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, email: ewa.adamek@wp.pl

<sup>2</sup> Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego, ul. Kościelna 13, 41-200 Sosnowiec

Ze względu na to, że leki są stale wprowadzane do ekosystemów wodnych (w postaci niezmięnionej lub jako aktywne metabolity) nawet w małych stężeniach, to ich pozostałości mogą ulegać kumulacji w organizmach żywych, a tym samym negatywnie oddziaływać na wiele pokoleń. NLPZ nie stwarzają raczej ryzyka wystąpienia ostrej toksyczności u organizmów wodnych, natomiast dane dotyczące skutków ich długotrwałego narażenia na subtoksyczne stężenia są niepełne, a niekiedy sprzeczne [5]. Część farmaceutyków jest odporna na procesy biodegradacji i nie ulega całkowitej eliminacji nawet podczas biologicznego oczyszczania ścieków. Oceny skuteczności eliminacji NLPZ (porównując ich stężenia w influencie i efluencie) mogą się różnić nawet o 99% [6, 7]. Z tego względu ważne jest poszukiwanie i wdrażanie metod, które pozwolą w skuteczny sposób na usunięcie i degradację tych leków występujących w ściekach.

Jedną z metod pozwalających na trwałe usuwania toksycznych zanieczyszczeń występujących w wodach powierzchniowych i w ściekach jest proces fotokatalitycznego utleniania (fotodegradacji), przebiegający przy udziale promieniowania UV lub światła słonecznego i w obecności półprzewodników (fotokatalizatorów). Najprawdopodobniej mechanizm tego procesu jest wolnorodnikowy i polega na generowaniu wysoce reaktywnych, a przy tym mało selektywnych rodników hydroksylowych ( $\text{HO}^\bullet$ ), należących do jednych z najsilniejszych utleniaczy [8]. Mogą one dokonać rozkładu niemal wszystkich substancji organicznych (a także bakterii [9]), z utworzeniem łatwiej degradowalnych produktów przejściowych lub powstania  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  i związków nieorganicznych (całkowita mineralizacja).

Jako katalizatory powszechnie stosuje się tlenki metali, np.  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{SnO}_2$ , oraz siarczki, np.  $\text{ZnS}$ ,  $\text{CdS}$ . Spośród badanych półprzewodników największe zastosowanie ma  $\text{TiO}_2$ , a zwłaszcza komercyjny  $\text{TiO}_2$  P25, będący mieszaniną 70% anatazu i 30% rutyłu. Charakteryzuje się on dużą aktywnością, stabilnością fotochemiczną, odpornością na zmiany pH środowiska, możliwością prowadzenia procesu w łagodnych warunkach (ciśnienie i temperatura) i obojętnością biologiczną [10].

Fotokatalityczna degradacja popularnych NLPZ w roztworach modelowych (w wodzie destylowanej) była przedmiotem licznych badań [11]. Niewiele jest jednak prac dotyczących praktycznego wykorzystania tej metody do usuwania farmaceutyków ze ścieków rzeczywistych (np. komunalnych). Wybrane do badań NLPZ są dosyć trwałe w środowisku naturalnym, a dane dotyczące skuteczności ich usuwania w konwencjonalnych oczyszczalniach ścieków są rozbieżne [12].

Celem niniejszych badań była optymalizacja fotokatalitycznej degradacji ibuprofenu i kwasu mefenamowego w roztworach modelowych oraz ocena możliwości wykorzystania tego procesu do degradacji NLPZ aplikowanych do ścieków rzeczywistych.

### **Materiały i metody**

W pracy stosowano dwa leki zaliczane do grupy NLPZ: sól sodową ibuprofenu (IBU, Sigma-Aldrich Chemical Co.) oraz kwas mefenamowy (MEF, Sigma-Aldrich Chemical Co.).

W badaniach modelowych stosowano  $0,1 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$  roztwory IBU i MEF w wodzie destylowanej, przy czym roztwór MEF (ze względu na jego małą rozpuszczalność w czystej wodzie) alkalizowano za pomocą NaOH do  $\text{pH} = 8,5$ . Stosowane w badaniach ścieki (przewodność elektryczna [konduktywność] właściwa  $0,792 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-1}$ , mętność

135 FTU, pH ~ 7,6) pochodziły z otwartego kolektora odprowadzającego ścieki komunalne w Zagórz (dzielnica Sosnowca). Podczas badań dodawano do nich roztworów IBU i MEF ( $10,0 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ) w takiej objętości, aby końcowe ich stężenia były równe  $0,1 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ . Próbkę (roztwory leków lub ścieki z dodanymi lekami) o objętości  $100 \text{ cm}^3$  naświetlano promieniowaniem UV-A o natężeniu  $8,76\cdot 10^{-9} \text{ E}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$  i maksimum emisji przy  $\lambda = 366 \text{ nm}$  w obecności stałego  $\text{TiO}_2 \text{ P25}$  (Aeroxide® Evonik Degussa GmbH) jako katalizatora. W celu ustalenia optymalnych wartości pH fotodegradacji stosowano korektę roztworów IBU lub MEF za pomocą roztworów NaOH lub HCl, natomiast w celu ustalenia optymalnego stężenia fotokatalizatora do badanych roztworów dodawano 25, 50 lub  $100 \text{ mg TiO}_2 \text{ P25}$ . Przez 10 min przed rozpoczęciem i podczas naświetlania próbki były stale mieszane w mieszadłach magnetycznych i miały swobodny kontakt z powietrzem. Postęp fotodegradacji IBU i MEF oceniano na podstawie zmian ich stężenia oznaczanego metodą HPLC (detektor Waters TAD-486, pompa Knauer 64). Szczegółowe warunki rozdzielania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Warunki rozdzielania chromatograficznego

Table 1

Conditions for chromatographic separation

| Badany lek            | Kolumna  | Faza ruchoma  | Przepływ [ $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ ] | Czas retencji [min] | $\lambda_{\text{max}}$ [nm] |
|-----------------------|--|---|--|---------------------|-----------------------------|
| Ibuprofen (IBU)       | Supelcosil LC-18 ziarno $5 \mu\text{m}$ , $250\times 4,6 \text{ mm}$ | $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ( $10 \text{ mmol}/\text{dm}^3$ , pH = 8,2) : $\text{CH}_3\text{CN}$ , 95:5 (v/v)  | 1,2  | 2,44                | 220                         |
| Kwas mefenamowy (MEF) | Cadenza HS-C18 ziarno $3 \mu\text{m}$ , $150\times 3,0 \text{ mm}$   | $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ( $20 \text{ mmol}/\text{dm}^3$ , pH = 8,2) : $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60:40 (v/v) | 1,1  | 3,46                | 220                         |

Stałą szybkości ( $k$ ) fotokatalitycznej degradacji leków (reakcja pseudo-I-rzędu) wyznaczono jako współczynnik kierunkowy z równania regresji liniowej:

$$\ln(C/C_0) = kt + b \quad (1)$$

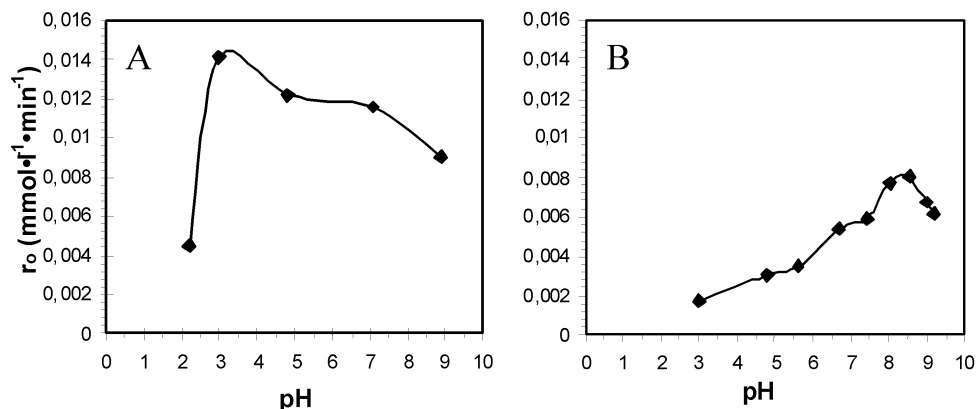
gdzie:  $C_0$  - stężenie początkowe leków,  $C$  - stężenie po czasie naświetlania  $t$  [min].

Szybkość początkową reakcji ( $r_0$ ) wyznaczono na podstawie ogólnego równania kinetycznego dla reakcji pierwszego rzędu:

$$r_0 = k C_0$$

## Wyniki i ich omówienie

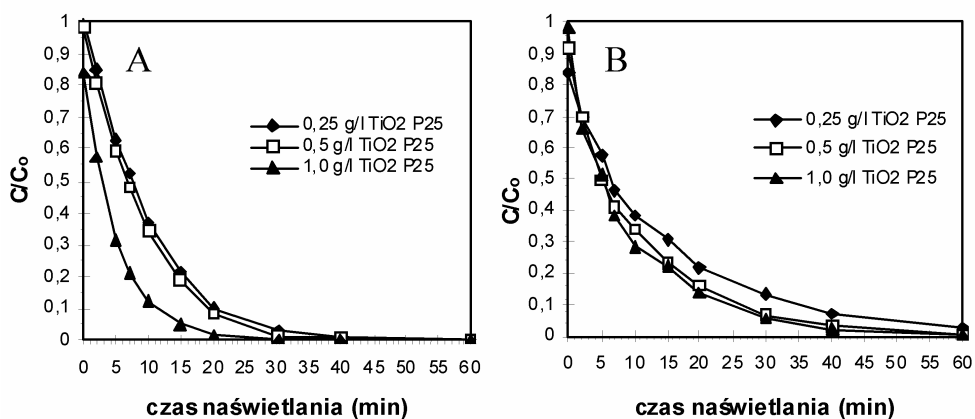
Wstępnie przeprowadzono ocenę podatności na fotolizę badanych leków. W tym celu wyjściowe roztwory IBU i MEF o stężeniu  $0,1 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$  (bez dodatku  $\text{TiO}_2 \text{ P25}$ ) naświetlano przez 60 min. Stwierdzono, że w badanych warunkach żaden z wybranych związków nie ulegał fotolizie. W dalszej kolejności ustalano optymalne pH do prowadzenia fotodegradacji IBU i MEF. Ponieważ w początkowym etapie naświetlania można było wyznaczyć liniowe zależności  $\ln C/C_0 = f(t)$ , to na podstawie uzyskanych wyników wyznaczono zależności pomiędzy szybkościami początkowymi reakcji  $r_0$  a pH badanych próbek (rys. 1).



Rys. 1. Wpływ pH na szybkość początkową  $r_0$  degradacji IBU (A) i MEF (B) w obecności  $\text{TiO}_2$  P25 (50 mg), stężenie początkowe  $C_0 = 0,1 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Fig. 1. Effect of pH on the initial degradation rate  $r_0$  of IBU (A) and MEF (B) in the presence of  $\text{TiO}_2$  P25 (50 mg), the initial concentration  $C_0 = 0.1 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Oba związki ulegają fotodegradacji w obecności  $\text{TiO}_2$  P25, a szybkość degradacji zależy od pH. Z wykresów zamieszczonych na rysunku 1 wynika, że najwyższą wartość  $r_0$  fotodegradacji IBU osiągnięto przy pH ~3, natomiast dla MEF efektywność tego procesu była największa w środowisku zasadowym przy pH ~8,5. Dynamikę degradacji IBU i MEF przy różnych stężeniach fotokatalizatora (przy ustalonych wartościach pH) przedstawiono na rysunku 2.



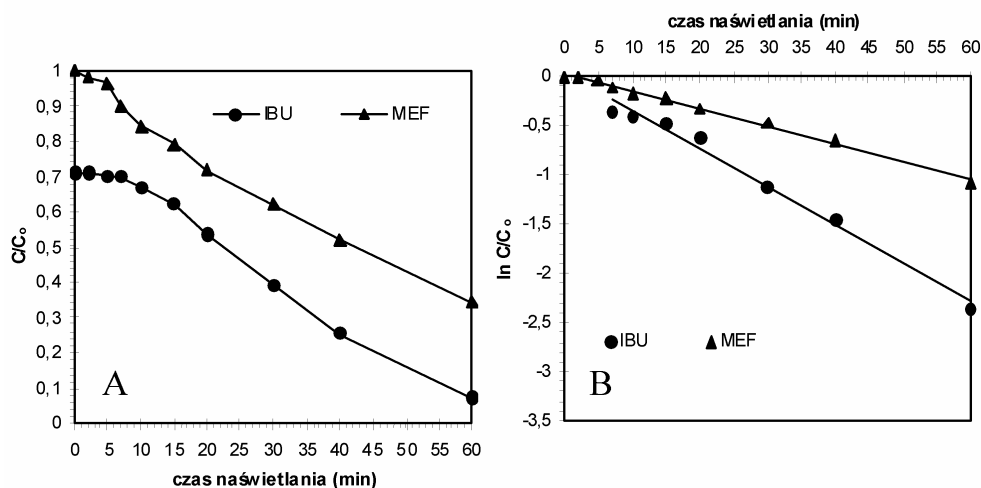
Rys. 2. Dynamika degradacji IBU (pH ~3,0) (A) oraz MEF (pH ~8,5) (B) podczas naświetlania roztworów promieniowaniem UV-A w obecności  $\text{TiO}_2$  P25

Fig. 2. Dynamics of degradation of IBU (pH ~3.0) (A) and MEF (pH ~8.5) (B) during UV-A irradiation of solutions in the presence of  $\text{TiO}_2$  P25

Stwierdzono, że degradacja obu badanych związków najefektywniej przebiega przy stężeniu  $\text{TiO}_2$  P25 wynoszącym  $1,0 \text{ g}\cdot\text{dm}^{-3}$ . Już po 30 min naświetlania obserwowano prawie całkowity rozkład IBU (rys. 2A) oraz ponad 90% rozkład MEF (rys. 2B). Zmniejszenie stężenia IBU (o około 15%) obserwowane po dodaniu katalizatora, a przed rozpoczęciem naświetlania było spowodowane jego adsorpcją.

W celu oceny możliwości praktycznego wykorzystania metody fotokatalitycznego utleniania procesowi degradacji poddano rzeczywiste ścieki komunalne, do których dodawano badane leki. Ścieki nie były poddane żadnym wstępnym procesom. Do 100 ml ścieków dodawano  $1,0 \text{ cm}^3$  roztworu IBU lub MEF ( $10,0 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ) oraz  $\text{TiO}_2$  P25 (100 mg), ustalano optymalne pH (za pomocą NaOH lub NaOH) i naświetlano je promieniowaniem UV-A. Na podstawie uzyskanych wyników przygotowano wykresy (rys. 3).

Stwierdzono, że oba związki ulegają fotokatalitycznej degradacji w ściekach rzeczywistych. Efektywniej przebiegała degradacja IBU - po 60 min naświetlania ponad 90% związku uległo rozkładowi. Fotodegradacja MEF przebiegała z mniejszą wydajnością - po 60 min naświetlania około 65% związku uległo rozkładowi. Obserwowano również adsorpcję IBU na powierzchni katalizatora - przed rozpoczęciem naświetlania, a po dodaniu  $\text{TiO}_2$  stężenie leku zmniejszyło się o około 30%.



Rys. 3. Zmiana stężenia IBU i MEF (A) oraz zależność logarytmu naturalnego  $C/C_0$  od czasu naświetlania ścieków (B); IBU pH  $\sim 3,0$ ; MEF pH  $\sim 8,5$ ;  $\text{TiO}_2$  P25  $1 \text{ g}\cdot\text{dm}^{-3}$

Fig. 3. Changes in concentration of IBU and MEF (A) and relationship between the natural logarithm of  $C/C_0$  and irradiation time (B) of wastewater; IBU pH  $\sim 3,0$ ; MEF pH  $\sim 8,5$ ;  $\text{TiO}_2$  P25  $1 \text{ g}\cdot\text{dm}^{-3}$

W ściekach niedostatecznie natlenionych często występują związki o charakterze redukującym (np. siarczki), które - oprócz agregacji cząstek fotokatalizatora czy pochłonięcia części promieniowania UV-A - mogą brać udział w konkurencyjnych reakcjach wolnorodnikowych. Ich obecność może w ten sposób negatywnie wpłynąć na efektywność fotodegradacji, a nawet zahamować omawiany proces. W przeprowadzonych

badaniach wykazano, że fotokatalityczne utlenianie IBU i MEF okazało się w pełni skuteczne, chociaż czas naświetlania potrzebny do efektywnej degradacji obu związków był dłuższy niż w przypadku roztworów modelowych. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność procesu fotokatalitycznej degradacji do usuwania leków przeciwpalnych ze ścieków komunalnych.

### Wnioski

Badane niesteroidowe leki przeciwpalne (NLPZ), mianowicie: ibuprofen (IBU) i kwas mefenamowy (MEF), charakteryzują się trwałością w środowisku wodnym oraz wykazują odporność na działanie promieniowania UV-A (nie rozkładają się podczas fotolizy). Ulegają fotokatalitycznemu utlenieniu w obecności  $\text{TiO}_2$  jako fotokatalizatora, a reakcje te przebiegają zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu. Proces fotodegradacji najefektywniej przebiegał przy pH  $\sim 3,0$  dla IBU oraz przy pH  $\sim 8,5$  dla MEF, a optymalnym stężeniem  $\text{TiO}_2$  P25 było  $1,0 \text{ g}\cdot\text{dm}^{-3}$ . Badane związki ulegają efektywnej degradacji w ściekach komunalnych.

### Podziękowania

Praca była finansowana z umowy statutowej KNW 1-015/10.

### Literatura

- [1] Ternes T.A., Janex-Habibi M.-L., Knacker T., Kreuzinger N. i Siegrist H.: Poseidon. detailed report to the overall project duration: January 1st, 2001-June 30th, 2004. <http://www.eu-poseidon.com/>
- [2] Fent K., Weston A.A. i Caminada D.: *Aquat. Toxicol.*, 2006, **76**, 122-159.
- [3] Werner J.J., McNeill K. i Arnold W.A.: *Chemosphere*, 2005, **58**, 1339-1346.
- [4] Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B. i Buxton H.T.: *Environ. Sci. Technol.*, 2002, **36**, 1202-1211.
- [5] Santos L.H.M.L.M., Araujo A.N., Fachini A., Pena A., Delerue-Matos C. i Montenegro M.C.B.S.M.: *J. Hazard. Mater.*, 2010, **175**, 45-95.
- [6] Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L.: *Water Res.*, 2005, **39**, 2219-2228.
- [7] Ternes T.A.: *Water Res.*, 1998, **32**, 3245-3260.
- [8] Herrmann J.M.: *Catal. Today*, 1999, **53**, 115-129.
- [9] Banerjee S., Gopal J. i Muraleedharan P.: *Current Sci.*, 2006, **90**, 1378-1383.
- [10] Carp O., Huisman C.L. i Reller A.: *Progr. Solid State Chem.*, 2004, **32**, 33-177.
- [11] Mendez-Arriaga F., Esplugas S. i Gimenez J.: *Water Res.*, 2008, **42**, 585-594.
- [12] Tauxe-Wuersch A., De Alencastro L.F., Grandjean D. i Tarradellas J.: *Water Res.*, 2005, **39**, 1761-1772.

## PHOTODEGRADATION OF THE SELECTED ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE AQUATIC ENVIRONMENT

<sup>1</sup> Department of General and Inorganic Chemistry, Silesian Medical University, Sosnowiec

<sup>2</sup> Institute of Occupational Medicine and Environmental Health, Sosnowiec

**Abstract:** During the last decades, it has been observed a significant increase in the production of pharmaceuticals and their consumption. In Europe, Poland takes fifth place in the quantities of *painkillers and anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) that are sold without a prescription (*over the counter*, OTC). Some of these pharmaceuticals are resistant to biodegradation and are not eliminated completely during biological wastewater treatment. As a result, they get into aquatic ecosystems as unchanged or as active metabolites. Since the 1990s, it has made attempts to apply the advanced oxidation processes for the treatment of surface water and wastewater from non-biodegradable compounds. The aim of this study was to compare the efficiency of photocatalytic degradation of selected drugs in

model solutions and in real samples. Based on preliminary studies it was found that selected pharmaceuticals did not undergo photolysis. In the experiments, drug solutions were irradiated with UV-A irradiation ( $\lambda_{\text{max}} = 366 \text{ nm}$ ) in open vessels, in the presence of photocatalyst (commercial  $\text{TiO}_2$  P25). After an appropriate time, aliquots of samples were taken out and concentrations of non-degraded drugs were determined using HPLC method. The reaction rate constants were estimated based on the dependence between  $\ln C/C_0$  and the irradiation time. It was found that the selected drugs underwent the photodegradation in the model solutions as well as in wastewater samples (the degree of degradation was above 90% after 60 min irradiation). Moreover, the process of photocatalytic oxidation proceeded in accordance with the pseudo-first-order kinetics.

**Keywords:** anti-inflammatory drugs, photodegradation, wastewater,  $\text{TiO}_2$