

Edyta KUDLEK<sup>1</sup>, Mariusz DUDZIAK<sup>1</sup> i Jolanta BOHDZIEWICZ<sup>1</sup>

## WPLYW MATRYCY WODNEJ NA RETENCJĘ ZWIĄZKÓW FARMACEUTYCZNYCH W PROCESIE NANOFILTRACJI

### INFLUENCE OF WATER MATRIX ON THE RETENTION OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS BY NANOFILTRATION

**Abstrakt:** Wysokociśnieniowe procesy membranowe, do których zalicza się nanofiltrację i odwróconą osmozę, pozwalają na oczyszczenie strumieni wodnych z szerokiej gamy mikrozanieczyszczeń organicznych. Mogą znaleźć również zastosowanie w doczyszczaniu wód pod kątem eliminacji związków farmaceutycznych. W pracy przedstawiono porównanie stopnia retencji wybranych farmaceutyków z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, tj. ibuprofenu i diklofenaku oraz leków psychotropowych - karbamazepina, obecnych w różnych matrycach wodnych w procesie nanofiltracji. Oczyszczaniu poddano roztwory sporządzone na bazie wody zdejonizowanej oraz modelowy i rzeczywisty odpływ po biologicznym oczyszczaniu ścieków. Proces nanofiltracji prowadzono w układzie filtracji krzyżowej przy zastosowaniu rurowego modułu membranowego wyposażonego w poliamidową membranę AFC80 firmy PCI Membrane System Inc. Określono, że wraz z czasem filtracji membranowej wzrasta stopień retencji badanych związków farmaceutycznych niezależnie od składu oczyszczanej matrycy wodnej. Ponadto stwierdzono, że obecność w roztworze związków nieorganicznych oraz wysokocząsteczkowych substancji organicznych wpływa korzystnie na proces membranowej separacji mikrozanieczyszczeń.

**Słowa kluczowe:** diklofenak, ibuprofen, karbamazepina, nanofiltracja

### Wprowadzenie

Nasilający się problem obecności szerokiej gamy substancji farmakologicznych w środowisku stanowi jedno z zagadnień aktualnie podejmowanych badań w dziedzinie inżynierii i ochrony środowiska. Nadmierne spożycie leków, należących do substancji aktywnych biologiczne, może skutkować pogorszeniem stabilności wielu ekosystemów, w tym szczególnie ekosystemów wodnych [1]. Obowiązująca Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2013/39/UE z dnia 12 sierpnia 2013 r. [2] wskazuje na konieczność prowadzenia monitoringu substancji wymienionych w Decyzji Wykonawczej Komisji (EU) 2015/495 z dnia 20 marca 2015 r. [3], wśród których znajdują się również związki farmaceutyczne z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych - diklofenak i hormony syntetyczne - 17-alfa-etynyloestradiol. Zgromadzone w trakcie monitoringu dane pozwolą na podjęcie decyzji o zaklasyfikowaniu tych związków farmaceutycznych jako substancji priorytetowych, a tym samym wymuszą konieczność opracowania metod ich skutecznej eliminacji ze środowiska wodnego.

Wśród niekonwencjonalnych metod pozwalających na oczyszczenie strumieni wodnych z szerokiej gamy mikrozanieczyszczeń organicznych wymienia się wysokociśnieniowe procesy membranowe, tj. nanofiltrację i odwróconą osmozę. Efektywność tych procesów zależy od wielu czynników, do których należą parametry operacyjne procesu, własności fizykochemiczne stosowanych membran oraz usuwanych związków, jak również skład chemiczny oczyszczanej matrycy wodnej [4, 5].

<sup>1</sup> Instytut Inżynierii Wody i Ścieków, Politechnika Śląska, ul. S. Konarskiego 18, 44-100 Gliwice, tel. 32 237 16 98, fax 32 237 10 47, email: edyta.kudlek@polsl.pl

Praca była prezentowana podczas konferencji ECOpole' 15, Jarnołtówek, 14-16.10.2015

Celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu matrycy wodnej na stopień retencji związków farmaceutycznych z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych - diklofenak i ibuprofen - oraz leków psychotropowych - karbamazepina - w procesie nanofiltracji. Proces wysokociśnieniowej filtracji membranowej prowadzono w układzie krzyżowym przy wykorzystaniu instalacji wielkolaboratoryjnej wyposażonej w rurowy moduł membranowy wyposażony w membranę AFC80 firmy PCI Membrane System Inc. (USA). Ponadto w pracy podjęto próbę opisu mechanizmów separacji decydujących o retencji badanych mikrozanieczyszczeń.

### Materiały i metodyka badań

Badania nad efektywnością usunięcia mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych w procesie nanofiltracji prowadzono z wykorzystaniem trzech matryc wodnych, tj. roztworu sporządzonego na bazie wody zdejonizowanej oraz rzeczywistego i modelowego odpływu ścieków oczyszczonych po techniczno-biologicznym ciągu ich oczyszczania, do których dodawano wzorce wybranych mikrozanieczyszczeń (tab. 1).

Charakterystyka fizykochemiczna badanych roztworów wodnych

Tabela 1

Physicochemical characteristics of examined water solutions

Table 1

Matryca wodna	Woda zdejonizowana z dodatkiem mikrozanieczyszczeń	Odpływ modelowy* z dodatkiem mikrozanieczyszczeń	Odpływ rzeczywisty z dodatkiem mikrozanieczyszczeń
pH [-]	7,00	7,10	7,15
Przewodność [mS/cm]	0,271	0,992	1,109
Absorbancja ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) [ $\text{nm}^{-1}$ ]	0,038	0,064	0,269
OWO [ $\text{mg}/\text{dm}^3$ ]	5,02	29,25	30,16

\* Odpływ modelowy sporządzono na bazie bulionu suchego odżywczego, peptonu kazeinowego,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{CaCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  oraz  $\text{KH}_2\text{PO}_4$

Stężenia badanych związków farmaceutycznych w roztworach wodnych ustalono na poziomie  $1 \text{ mg}/\text{dm}^3$ . Wzorce niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych w postaci soli sodowej diklofenaku (DCL) i ibuprofenu (IBU), jak również leku psychotropowego - karbamazepina (CBZ) pochodził z firmy Sigma-Aldrich (Poznań, Polska) (tab. 2).

Proces nanofiltracji prowadzono w układzie krzyżowym z wykorzystaniem wielkolaboratoryjnej instalacji TMI 14 firmy J.A.M. INOX Produkt, w której zainstalowano przepływowy rurowy moduł membranowy wyposażony w poliamidową membranę AFC80 (cut-off < 200 Da) firmy PCI Membrane System Inc. (USA), o łącznej powierzchni filtracyjnej wynoszącej  $240 \text{ cm}^2$ . Proces filtracji membranowej prowadzono przez 180 minut do odebrania co najmniej 20% objętości nadawy. W ramach badań wstępnych oceniono wpływ ciśnienia transmembranowego na własności transportowe membrany (rys. 1). Objętościowy strumień permeatu wyznaczano dla wody zdejonizowanej niezawierającej związków farmaceutycznych zgodnie z równaniem (1). Procesowe ciśnienie transmembranowe stosowane podczas badań przyjęto na poziomie 2 MPa.

$$J_v = \frac{V}{F \cdot t} \quad (1)$$

gdzie:  $J_v$  - objętościowy strumień permeatu [ $\text{m}^3/\text{m}^2 \cdot \text{s}$ ],  $V$  - objętość permeatu [ $\text{m}^3$ ],  $F$  - powierzchnia membrany [ $\text{m}^2$ ],  $t$  - czas filtracji [s].

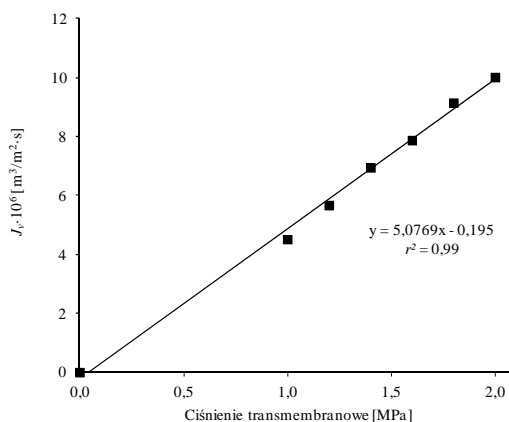
Charakterystyka mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych

Tabela 2

Characteristics of pharmaceutical micropollutants

Table 2

Związek farmaceutyczny	Sól sodowa diklofenaku	Sól sodowa ibuprofenu	Karbamazepina
Symbol	DCL	IBU	CBZ
Wzór sumaryczny	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Na}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
Masa molowa [g/mol]	318,13	228,26	236,3
Rozpuszczalność w $\text{H}_2\text{O}$ [ $\text{mg}/\text{dm}^3$ ]	50	100	17
$pK_a$	4,15	4,91	2,30
$\log K_{ow}$	4,51	3,97	2,45
Promień Stokesa [nm]	0,414	0,295	0,319



Rys. 1. Wpływ ciśnienia transmembranowego procesu na wartość objętościowego strumienia permeatu

Fig. 1. Influence of transmembrane pressure on the value of the permeate volumetric flow

Efektywność procesu wyrażano stopniem retencji badanych mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych, który był wyznaczany na podstawie wzoru:

$$R = \left( 1 - \frac{C_p}{C_n} \right) \cdot 100\% \quad (2)$$

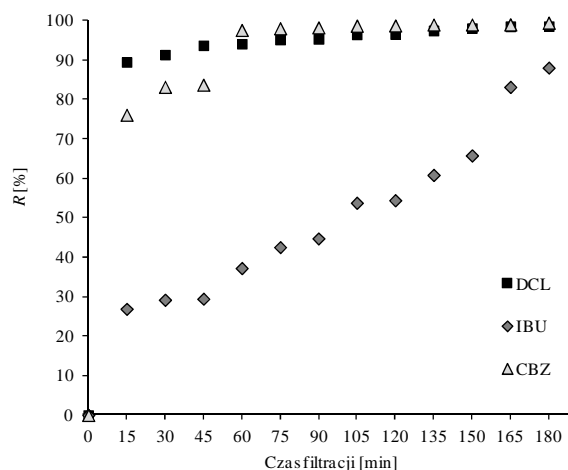
gdzie:  $R$  - stopień retencji [%],  $C_p$  - stężenie farmaceutyku w permeacie [ $\text{mg}/\text{dm}^3$ ],  $C_n$  - stężenie farmaceutyku w nadawie [ $\text{mg}/\text{dm}^3$ ].

Stężenie farmaceutyków badano, stosując wysokosprawną chromatografię cieczową HPLC z detekcją UV poprzedzoną ekstrakcją do fazy stałej SPE (etap przygotowania

próbki do oznaczeń chromatograficznych). W trakcie ekstrakcji SPE stosowano jednorazowe kolumnienki Supelclean™ ENVI-8 (objętość 6 cm<sup>3</sup> i 1,0 g fazy) firmy Supelco (Poznań, Polska). W celu solwatacji złożę oktylosilanowe (C<sub>8</sub>) kolumnienki przemywano 5 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie przepłukiwano taką samą objętością wody zdejonizowanej o pH równym 7. Następnie podawano na kolumnienkę ekstrakcyjną próbkę wody o objętości 20 cm<sup>3</sup>. Po ekstrakcji złożę osuszano pod próżnią. Uzyskany ekstrakt eluowano 3 cm<sup>3</sup> metanolu i poddawano osuszaniu pod strumieniem azotu. Przed oznaczeniem chromatograficznym ekstrakt rozpuszczano w 100 mm<sup>3</sup> metanolu. Do oznaczeń wykorzystano chromatograf HPLC firmy Varian wyposażony w kolumnę Hypersil GOLD firmy Thermo Scientific o długości 25 cm, średnicy 4,6 mm i uziarnieniu 5 μm. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina acetonitryl/woda w proporcjach 85/15 (v/v).

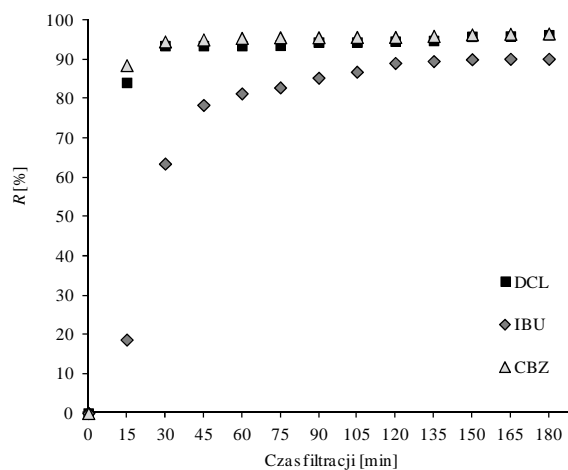
## Wyniki i dyskusja

Stopnie retencji badanych mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych uzyskane w trakcie filtracji roztworu sporządzonego na bazie wody zdejonizowanej zostały przedstawione na rysunku 2. Wraz ze wzrostem czasu filtracji obserwowano wzrost stopnia usunięcia poszczególnych związków. Tendencja ta była szczególnie obserwowana w przypadku IBU. Stopień retencji tego farmaceutyku po 15-minutowej filtracji wynosił ok. 27%, a po 120 minutach osiągał wartość 54%, natomiast po 180 minutach przekraczał 88%. Obserwowana tendencja nie jest typowa w porównaniu do wyników innych prac prowadzonych z tego zakresu, gdzie zazwyczaj retencja mikrozanieczyszczeń obniża się wraz z czasem filtracji membranowej [6]. W przypadku badanych farmaceutyków zależność ta mogła być spowodowana zmianą ładunku powierzchniowego membrany na skutek osadzania się w jej warstwie naskórkowej oraz w porach ujemnie naładowanych cząsteczek DCL ( $pK_a = 4,15$ ) lub obojętnych cząsteczek CBZ ( $pK_a = 2,30$ ).



Rys. 2. Wpływ czasu filtracji na stopień retencji związków farmaceutycznych obecnych w wodzie zdejonizowanej  
Fig. 2. Effect of the filtration time on the retention coefficient of deionised water spiked with pharmaceutical compounds

Wśród czynników wpływających na stopień retencji mikrozanieczyszczeń organicznych obok ładunku membrany wymienić należy również własności fizykochemiczne usuwanych związków. Związane jest to ze współwystępowaniem trzech różnych mechanizmów odpowiedzialnych za separację związków w procesie nanofiltracji [7], tj. mechanizmu wykluczenia, za który odpowiedzialny jest głównie tzw. efekt sferyczny, elektrostatycznego odpychania oraz interakcji fizykochemicznych występujących równocześnie pomiędzy mikrozanieczyszczeniami, składnikami oczyszczanego roztworu i powierzchnią membrany. W początkowym etapie filtracji (do 45 min) obserwowano, że retencja farmaceutyków zależała od ich masy molowej, która znajduje odniesienie w budowie sferycznej związku [8]. Zależność ta została potwierdzona również przez innych badaczy [9]. W najwyższy stopniu usuwany był DCL (stopień retencji wynosił ponad 93%) o masie molowej równej 318,13 g/mol, a w najniższym IBU o masie molowej wynoszącej 228,26 g/mol (stopień retencji nie przekraczał 30%). Dowodzi to, że dominującym mechanizmem separacji był wówczas efekt sitowy. Z kolei w dalszym czasie filtracji nie obserwowano już tak znaczących różnic w retencji badanych farmaceutyków. Wyznaczone wartości retencji DCL i CBZ były do siebie zbliżone. Może to być spowodowane faktem, że oba związki charakteryzowały się także niższą rozpuszczalnością w wodzie niż IBU. Natomiast w pracy [10] stwierdzono, że mała rozpuszczalność związku w wodzie wskazuje na wysoką jego zdolność do separacji w wysokociśnieniowych procesach membranowych. Można zatem przypuszczać, że na dalszym etapie filtracji efektywność separacji uzależniona była głównie od mechanizmu wykluczenia (tab. 2) oraz elektrostatycznego odpychania związanego ze zmianą ładunku membrany.

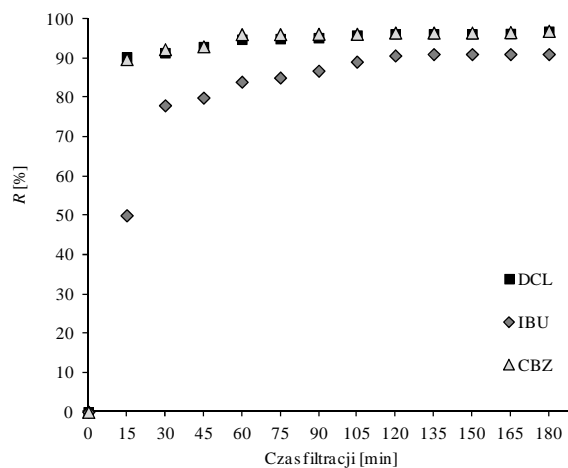


Rys. 3. Stopień retencji badanych leków w procesie nanofiltracji odpływu modelowego

Fig. 3. The retention coefficient of drugs during the nanofiltration process of model wastewater effluent

W kolejnym etapie badań filtracji poddano odpływ modelowy (rys. 3) i odpływ rzeczywisty (rys. 4) z dodatkiem wzorców substancji farmaceutycznych. W początkowych 45 minutach filtracji stopnie retencji wszystkich trzech badanych związków

farmaceutycznych obecnych w obu matrycach wzrosły w porównaniu do wartości obserwowanych w przypadku filtracji wody zdejonizowanej. Dla przykładu, po 45 minutach filtracji odpływu rzeczywistego retencja substancji farmaceutycznych wynosiła odpowiednio ok. 93% dla DCL i CBZ oraz 80% dla IBU. Wzrost stopnia retencji w tych warunkach może być spowodowany zdolnością mikrozanieczyszczeń do wiązania się z grupami funkcyjnymi wysokocząsteczkowych związków organicznych i tworzenia tzw. makromolekularnych kompleksów, które zatrzymywane są w większym stopniu niż pojedyncze mikrozanieczyszczenia [11]. Można również przypuszczać, że obecność wysokocząsteczkowych związków organicznych w roztworze powoduje powstawanie na powierzchni membrany dodatkowej przegrody filtracyjnej, tzw. membrany wtórnej, co skutkuje wzrostem oporów filtracyjnych, a w konsekwencji wzrostem stopnia retencji małowcząsteczkowych związków farmaceutycznych. Obecność membrany wtórnej, wywołana na skutek zjawiska foulingu, potwierdzona została przez wyznaczenie objętościowego strumienia permeatu, który w przypadku zarówno odpływu modelowego, jak i rzeczywistego obniżył się o ponad 7% w odniesieniu do wydajności filtracji wody zdejonizowanej. Pośrednio dowodzi o tym również fakt, że wzrost retencji IBU był o wiele szybszy podczas filtracji odpływu rzeczywistego czy też modelowego (rys. 3 i 4) niż podczas filtracji roztworu wody zdejonizowanej (rys. 2).



Rys. 4. Stopień retencji mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych obecnych w rzeczywistym odpływie w trakcie procesu nanofiltracji

Fig. 4. The retention coefficient of pharmaceutical micropollutants during the nanofiltration process of real wastewater effluent

Stopnie retencji DCL i CBZ wyznaczone pomiędzy 60 a 180 minutą filtracji w przypadku obu badanych odpływów przyjmowały wartości relatywnie stałe przekraczające odpowiednio 94% dla DCL i 95% dla CBZ. Podkreślić należy, że retencja tych farmaceutyków dla roztworu wody zdejonizowanej była w zakresie od 75 do 99% w zależności od rodzaju związku i czasu filtracji. Przyczyną tego zjawiska może być obecność związków nieorganicznych w roztworze, w tym szczególnie jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , które

obniżają ładunek powierzchniowy membrany, powodując obniżenie retencji ujemnie naładowanych cząsteczek mikrozanieczyszczeń [12]. Można więc sądzić, że w przypadku filtracji matryc zawierających substancje organiczne i nieorganiczne (odpływ modelowy i rzeczywisty) mechanizm separacji związków farmaceutycznych był zupełnie inny dla przypadku filtracji roztworu wody zdejonizowanej.

### Podsumowanie i wnioski

- Efektywność procesu filtracji zależy ściśle od parametrów fizykochemicznych usuwanych mikrozanieczyszczeń organicznych, ładunku membrany oraz składu nadawy. Ponadto rodzaj dominującego mechanizmu separacji ulega zmianie wraz z czasem filtracji i intensyfikacją zjawiska foulingu zazwyczaj występującego podczas realizacji procesów membranowych.
- Wraz z czasem prowadzenia filtracji obserwowano obniżenie się stężenie mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych w próbkach permeatów. Stopień retencji DCL i CBZ po 15 minutach filtracji wszystkich badanych roztworów wodnych przekraczał 76%. W przypadku IBU wartość ta wynosiła zaledwie 50% i wzrastała wraz z czasem filtracji i wzrastającą intensywnością zjawiska foulingu.
- Proces separacji DCL i CBZ zachodził najefektywniej w trakcie filtracji roztworu sporządzonego na bazie wody zdejonizowanej, natomiast stopień retencji IBU przyjmował najwyższą wartość dla odpływu rzeczywistego. Można zatem przypuszczać, że obecność wysokocząsteczkowych związków organicznych powoduje powstawaniem na powierzchni membrany tzw. membrany wtórnej przyczyniającej się do polepszenia jej właściwości separacyjnych w odniesieniu do małocząsteczkowych mikrozanieczyszczeń.

### Literatura

- [1] Duffy LK, Dunlap KL, Godduhn AR. *Environ Res Lett.* 2014;9:091004. DOI: 10.1088/1748-9326/9/9/091004.
- [2] Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. *Official J Eur Union.* 2013;L 226;1-17. <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj>.
- [3] Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. *Official J Eur Union.* 2015;78:40-42. [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2015/495/oj](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2015/495/oj).
- [4] Feng L, van Hullebusch ED, Rodrigo MA, Esposito G, Oturan MA. *Chem Eng J.* 2013;228:944-964. DOI: 10.1016/j.cej.2013.05.061.
- [5] Sin J-C, Lam S-M, Mohamed AR, Lee K-T. *Int J Photoenergy.* 2012;2012:1-23. DOI: 10.1155/2012/185159.
- [6] Xu P, Drewes JE, Kim TU, Bellona C, Amy G. *J Membr Sci.* 2006;279:165-175. DOI: 10.1016/j.memsci.2005.12.001.
- [7] Radjenović J, Petrović M, Ventura F, Barceló D. *Water Res.* 2008;42:3601-3610. DOI: 10.1016/j.watres.2008.05.020.
- [8] Vergili I. *J Environ Manage.* 2013;127:177-187. DOI: 10.1016/j.jenvman.2013.04.036.
- [9] Verliefde ARD, Cornelissen ER, Heijmana SGJ, Petrinic I, Luxbacher T, Amy GL, et al. *J Membr Sci.* 2009;330:90-103. DOI: 10.1016/j.memsci.2008.12.039.
- [10] Dolar, D, Košutić K. *Comp Anal Chem.* 2013;62:319-344. DOI: 10.1016/B978-0-444-62657-8.00010-0.
- [11] Dolar D, Vuković A, Asperger D, Kosutić K. *J Environ Sci (China).* 2011;23:1299-1307. DOI: 10.1016/S1001-0742(10)60545-1.
- [12] Bellona C, Drewes JE. *J Membr Sci.* 2005;249:227-234. DOI: 10.1016/j.memsci.2004.09.041.

## INFLUENCE OF WATER MATRIX ON THE RETENTION OF PHARMACEUTICAL COMPOUNDS BY NANOFILTRATION

<sup>1</sup> Institute of Water and Wastewater Engineering, Silesian University of Technology, Gliwice

**Abstract:** High-pressure membrane processes, including nanofiltration and reverse osmosis, allow for the removal of a wide range of organic micropollutants (including pharmaceutical compounds) from water streams. Those processes also may be an effective method for in-depth treatment of water containing pharmaceutical compounds. The paper presents a comparison of retention of selected pharmaceuticals from the group of non-steroidal and anti-inflammatory drugs, *i.e.*, ibuprofen and diclofenac and psychotropic drugs - carbamazepine, present in various aqueous matrices in the nanofiltration process. Deionized water based solutions as well as model and real wastewater effluents after biological treatment processes were subjected to the filtration process. The nanofiltration process was carried out in a cross-flow tubular membrane filtration system equipped with the AFC80 polyamide membrane from PCI Membrane System Inc. It has been found, that the retention of pharmaceutical compounds increased with the membrane filtration time, regardless of the composition of the treated aqueous matrix. Moreover, the presence of inorganic compounds and high-molecular organic substances had a positive effect on the membrane separation process of micropollutants.

**Keywords:** diclofenac, ibuprofen, carbamazepine, nanofiltration