



UKLANJANJE NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH FARMACEUTIKA
FOTOKATALITIČKOM DEGRADACIJOM PRIMENOM TITANIJUM-DIOKSIDA

REMOVAL OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS USING
PHOTOCATALYTIC DEGRADATION WITH TITANIUM DIOXIDE

Slavujko Alimpić, Mladenka Novaković, Ivana Mihajlović, Maja Petrović,
Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad

**Oblast – INŽENJERSTVO TRETMANA I ZAŠTITA
VODA**

Kratak sadržaj – Povećana upotreba nesteroidnih anti-inflamatornih farmaceutika kao što su ibuprofen, diklofenak i ketoprofen dovela je do njihove prisutnosti u procednim vodama deponija komunalnog otpada kao posledica neadekvatnog odlaganja. U radu su u toku 90 minuta rastvori ibuprofena, diklofenaka i ketoprofena sa dodatkom titanijum dioksida bili podvrgnuti UV zračenju, nakon čega su HPLC metodom određene koncentracije nerazgrađenih polaznih supstanci. Cilj rada jeste da se utvrdi mogućnost fotokatalitičke degradacije ovih farmaceutika pomoću titanijum dioksida u laboratorijskim uslovima.

Ključne reči: ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, titanijum dioksid, fotokataliza, HPLC

Abstract – The increased use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs like ibuprofen, diclofenac and ketoprofen lead to their presence in landfill leachate due to their inadequate disposal treatment. In this experiment during 90 minutes solutions of ibuprofen, diclofenac and ketoprofen with titanium dioxide are treated with UV light, and after that concentrations of remain drugs were detected using HPLC. The aim of the paper is to determine the possibility of photocatalytic degradation of ibuprofen, ketoprofen and diclofenac with titanium dioxide.

Keywords: ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, titanium dioxide, photocatalysis, HPLC

1. UVOD

Poslednjih godina velika pažnja je posvećena lekovima kao potencijalnim bioaktivnim supstancama u životnoj sredini, s obzirom da se različite vrste lekova koriste širom sveta. Lekovi se kontinualno unose u životnu sredinu u niskim koncentracijama što utiče na kvalitet vodenih medijuma, ekosistem i zdravlje akvatičnih organizama [1]. Neki od neželjenih efekata koji ispoljavaju aktivne komponente lekova, kada se nađu u životnoj sredini, su toksičnost prema živom svetu, razvoj otpornosti patogenih bakterija, genotoksičnost, kao i poremećaji endokrinog sistema živih organizama [2].

NAPOMENA:

Ovaj rad proistekao je iz master rada čiji mentor je bila dr Maja Petrović, docent.

Naime, decenijama su farmaceutske komponente prisutne u vodenim ekosistemima, međutim, razvojem osetljivijih analitičkih tehnika su kvantifikovane i definisane kao emergentni mikrokontaminanti. Primarni put ovih kontaminanta u životnu sredinu se ostvaruje preko vodenih tokova ili preko lanca ishrane [3]. Prisustvo lekova u vodenoj sredini najčešće se pripisuje otpadu iz industrije lekova, kao i otpadnim tokovima iz bolnica i domaćinstava.

Primena fotokatalitičke razgradnje u tretmanu kontaminiranih akvatičnih medijuma dovodi do delimične ili kompletne mineralizacije velikog broja organskih polutanata transformišući ih u mineralizacione produkte kao što su: voda i ugljen dioksid (CO₂). Titanijum dioksid (TiO₂) je dominantan poluprovodnik koji se primenjuje u fotokatalizi pre svega zbog svoje niske cene, hemijske stabilnosti i otpornosti na fotokoroziju [4].

Cilj istraživanja je implementacija fotokatalitičke dekompozicije odabranih nesteroidnih antiinflamatornih farmaceutika, kao što su ibuprofen, diklofenak i ketoprofen sa titanijum-dioksidom pri laboratorijskim uslovima.

2. TEORIJSKE OSNOVE

Farmaceutici su definisani kao smeše ili kombinacija aktivnih bioloških supstanci koji se primenjuju sa ciljem poboljšanja ili promene fiziološkog stanja i direktno utiču na imunološko, fiziološko ili metaboličko stanje organizma. Postoje različite grupe farmaceutikih jedinjenja koji se klasifikuju na osnovu oblasti na koju deluju, hemijskih karakteristika, terapijskog efekta i načina na koji se primenjuju.

Najčešći sistem klasifikacije farmaceutika je na osnovu anatomsko terapijsko hemijsko klasifikacionog sistema. Ovaj sistem deli farmaceutike u pet tipova u odnosu na organ ili sistem koji deluju, hemijskih i farmakoloških karakteristika, kao i terapijskog dejstva na organizam ljudi.

Iako je veliki broj aktivnih farmaceutičkih komponenata prisutan na tržištu, grupe od najvećeg značaja po ekološki status prirodnih recipijenata predstavljaju: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antibiotici, beta blokatori, lekovi protiv epilepsije i drugi.

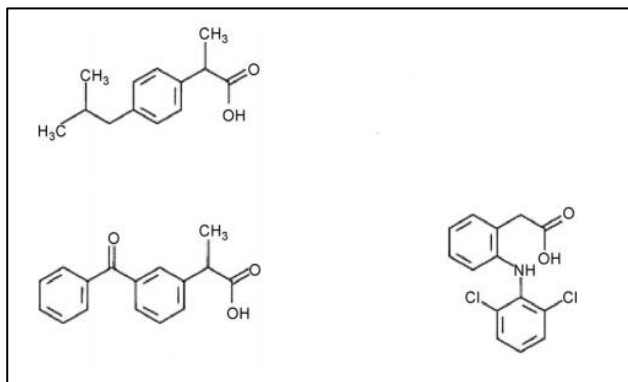
Farmaceutika jedinjenja su najčešća prisutna u akvatičnim matriksima u mešavini sa drugim organskim polutantima stoga je neophodno prilikom izbora adekvatnog i efikasnog tretmana vodenih medijuma uzeti u obzir i uticaj drugih prisutnih organskih emergentnih konstituenta.

2.1. Ibuprofen, diklofenak i ketoprofen

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su grupa farmaceutskih aktivnih jedinjenja koji se primenjuju zbog analgetskih, antipiretičkih i antiinflamatornih osobina. NSAIL su frekventno koriste prvenstveno zbog toga što ne izazivaju zavisnost, respiratorne probleme i ošamućenost [5]. Ukupna godišnja konzumacija iznosi do nekoliko hiljada tona u razvijenim zemljama [6].

Zbog visoke konzumacije i neadekvatnog tretmana otpadnih voda, farmaceutski mikropolutanti se kontinualno unose u niskim koncentracionim nivoima u različite akvatične medijume [7].

Najčešći farmaceutici ove grupe su ibuprofen, ketoprofen i diklofenak. Na Slici 1. predstavljene su hemijske strukture ova tri pomenuta farmaceutika.



Slika 1. Hemijske strukture analiziranih nesteroidnih anti-inflamatornih lekova: ibuprofen (gore), ketoprofen (dole) i diklofenak (desno)

2.2. Fotokatalitički proces

Fotokataliza predstavlja vrstu naprednog oksidacionog procesa koji se zasniva na primeni poluprovodnika i odgovarajućeg izvora zračenja. Titanijum dioksid je najčešće korišćen metalni oksid u fotokatalitičkom procesu zbog svojih povoljnih fotokatalitičkih osobina kao što su visoka stabilnost, dobre performanse i niske cene.

Proces se zasniva na primeni ultraljubičastog ili vidljivog izvora svetlosti u svrhu pobuđivanja aktivne površine metalnih oksida što dovodi do prelaska elektrona na viši energetski nivo i formiranja para elektron/šupljina. Pobuđeni elektron reaguje sa kiseonikom generišući superoksidne radikale ($O_2^{\cdot-}$), dok šupljina reaguje sa vodom ili vodoničnom grupom formirajući hidrosil radikal ($\cdot OH$).

Formirane reaktivne vrste se dalje koriste u redoks reakcijama razgradnje različitih polutanata procedne deponijske vode [8].

3. MATERIJAL I METODE

Eksperimentalne procedure fotokatalitičke razgradnje ibuprofena, diklofenaka i ketoprofena posredstvom katalizatora TiO_2 su sprovedene u akreditovanoj Laboratoriji za monitoring životne i radne sredine, na Departmanu za inženjerstvo zaštite životne sredine i zaštite na radu, Fakultet tehničkih nauka, Univerzitet u Novom Sadu.

3.1. Analitičko određivanje ibuprofena, ketoprofena i diklofenaka

Promene u koncentraciji selektovanih farmaceutskih jedinjenja (ibuprofen, ketoprofen i diklofenak) u toku fotokatalitičkog procesa su analizirane primenom tačne hromatografije visokih performansi (HPLC). Detekcija analiziranih analita tokom fotokatalitičke razgradnje je sprovedena na HPLC uređaju sa DAD detektorom (model 1260, proizvođač Agilent Technologies).

Razdvajanje ciljanih farmaceutskih komponenata je sprovedena na Zorbax Extend-C18 koloni (dimenzija 4,6x150 mm, veličine čestica 5 μm , proizvođač Agilent Technologies). Izokratsko razdvajanje je postignuto primenom binarnog sistema mobilnih faza (acetonitril i 0,1% sirćetne kiseline razblažene u ultračistoj vodi) čiji odnos iznosio 50:50.

Zapremina injektovanog uzorka bila je 10 μL . Protok mobilnih faza je iznosio 0,8 mL/min. Temperatura kolone je podešena 25°C, dok su maksimalne talasne dužine za ibuprofen, diklofenak i ketoprofen su iznosile 220 nm, 276 nm i 254 nm, respektivno. Retenciona vremena (t_R) su iznosila za ibuprofen 13,4 min, diklofenak 12,1 min i ketoprofen 5,3 min.

3.2. Fotokatalitička dekompozicija ibuprofena, ketoprofena i diklofenaka

Ciljana koncentracija ibuprofena je iznosila 5 mg/L. U pripremljeni rastvor ibuprofena zapremine 100 mL dodato je 40 mg titanijum dioksida čime se postigla koncentracija od 0,4 mg/L. Tokom fotokatalitičkog procesa, uniformna raspodela nanočestica titanijum dioksida u rastvoru izabranih farmaceutskih jedinjenja je postignuta primenom magnetne mešalice.

Pripremljen rastvor je izložen ultraljubičastom (UV) zračenju. Uzorci zapremine 5 mL su uzimani u vremenskim intervalima od 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 i 90 minuta. Potom su uzorci profiltrirani primenom sirindž membranskih filtera veličine pora od 0,45 μm (proizvođač Agilent Technologies). Cilj filtracije je bio izdvajanje nanočestica titanijum dioksida i izbegavanje zamućenosti analiziranog rastvora. Profiltrirani uzorak je kvantitvno prenešen u vijale za HPLC u zapremini od 1 mL. Uzorci su analizirani na HPLC uređaju u cilju utvrđivanja promene koncentracije ibuprofena tokom procesa fotokatalize. Objasnjeni eksperimentalni postupak primenjen je i za diklofenak i ketoprofen.

Procenat uklanjanja ($R\%$) nesteroidnih antiinflamatornih lekova tokom fotokatalitičke dekompozicije je izračunat prema sledećoj formuli:

$$R(\%) = \frac{c_0 - c_t}{c_0} \times 100 \quad (1)$$

gde je:

c_0 – početna koncentracija farmaceutika (mg/L)

c_t – koncentracija farmaceutika u vremenskom intervalu t (mg/L).

4. REZULTATI I DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih rezultata, značajne razlike u fotokatalitičkoj razgradnji ibuprofena, ketoprofena i diklofenaka se mogu primetiti.

Tokom 90 minuta UV izloženosti, procenat dekompozicije ibuprofena je iznosio 49,97% što odgovara promeni početne koncentracije od 5 mg/L do 2,50 mg/L, kao što je prikazano u Tabeli 1. Takođe je uočljivo da koncentracija naglo opada u prvih 20 minuta, dok u preostalom vremenskim intervalima koncentracija praktično stagnira, odnosno postoji veoma mala stopa degradacije ibuprofena.

Tabela 1. Promena koncentracije ibuprofena tokom vremena i efikasnost uklanjanja

Vreme (min)	Koncentracija (mg/L)	Efikasnost (%)
5	4,03	19,46
10	3,35	32,93
20	2,98	40,40
30	2,96	40,79
40	2,81	43,72
50	2,89	42,27
60	2,88	42,34
90	2,50	49,97

Na početku fotokatalitičkog procesa, značajan udeo diklofenaka je degradiran i procenat razgradnje je iznosio 47,23%. Porastom vremena UV zračenja, intenzivna dekompozicija diklofenaka je postignuta. Nakon 90 minuta, maksimalan procenat fototransformacije diklofenaka je iznosio 94,96% što odgovara smanjenju koncentracije diklofenaka od 5 mg/L do 0,27 mg/L kao što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Promena koncentracije diklofenaka tokom vremena i efikasnost uklanjanja

Vreme (min)	Koncentracija (mg/L)	Efikasnost (%)
5	2,64	47,23
10	1,34	73,11
20	1,33	73,46
30	1,32	73,63
40	0,62	87,70
50	0,52	89,59
60	0,42	91,58
90	0,27	94,69

Tokom UV zračenja u periodu od 90 minuta, maksimalan procenat dekompozicije ketoprofena je iznosio 90,88%, što odgovara smanjenju koncentracije sa 5 mg/L na 0,47 mg/L, kao što je prikazano u Tabeli 3. Nakon 5 minuta UV zračenja, koncentracija ketoprofena je iznosila 4,08 mg/L, odnosno 20,54% ketoprofena je razgrađeno. Takođe je uočljivo da koncentracija konstantno opada tokom trajanja eksperimenta, i da se postiže veoma visoka efikasnost uklanjanja, slično kao i kod diklofenaka.

Na osnovu dobijenih rezultata, najbrža razgradnja je postignuta u slučaju diklofenaka. Redosled razgradnje je sledeći: diklofenak > ketoprofen > ibuprofen.

Tabela 3. Promena koncentracije ketoprofena tokom vremena i efikasnost uklanjanja

Vreme (min)	Koncentracija (mg/L)	Efikasnost (%)
5	4,08	20,54
10	3,82	25,45
20	3,00	41,44
30	2,11	58,94
40	1,46	71,56
50	1,27	75,18
60	1,09	78,68
90	0,47	90,88

5. ZAKLJUČAK I PRAVCI DALJIH ISTRAŽIVANJA

Generisanje farmaceutskog otpada i njihovo neizbežno odlaganje na deponije komunalnog otpada, iziskuje potrebu za pronalaženjem adekvatnog tretmana procednih deponijskih voda. Optimalan tretman deponijskih procednih voda koji zadovoljava današnje sve zahtevnije zakonske regulative veoma je teško postići.

Biološki procesi predstavljaju tradicionalne tehnologije koje su najčešće proučavane u tretmanu procednih voda, mada sa savremenim načinom života i izazovima današnjice, efikasnosti ovih tretmana u postizanju zahtevanih rezultata nisu zadovoljavajući.

Prisustvo huminske kiseline, pesticida, farmaceutska jedinjenja i drugih polutanata čini deponijske procedne vode kompleksnim medijumom.

Sprovedenim fotokatalitičkim eksperimentima uz prisustvo TiO₂ kao fotokatalizatora postignuta je veoma visoka efikasnost uklanjanja diklofenaka i ketoprofena, preko 90%, dok je za ibuprofen efikasnost bila znatno niža, ispod 50%. Ova efikasnost postignuta je u periodu od 90 minuta, koji je znatno kraći od perioda insolacije u toku jednog dana, što ukazuje na moguću praktičnu primenu, odnosno upotrebu sunčeve energije za proces fotokatalize.

Dalja istraživanje će biti fokusirana na primenu fotokatalitičkog procesa za uklanjanje ibuprofena, diklofenaka i ketoprofena sa TiO₂ iz realnog uzorka procednih voda deponija komunalnog otpada.

ZAHVALNICA

Autori se zahvaljuju projektu Pokrajinskog Sekretarijata AP Vojvodine br.142-451-2387/2018-01/02.

6. LITERATURA

- [1] M., Hassan, Y., Zhao, B. Xie, "Employing TiO₂ photocatalysis to deal with landfill leachate: Current status and development", *Chemical Engineering Journal*, Vol 285, pp.264-275, 2015.
- [2] K. Ikehata, "Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review",

Ozone: Science and Engineering, Vol 28(6), pp.353-414, 2006.

- [3] K. Jyothi, S. Yesodharan, E. Yesodharan, "Ultrasound (US), Ultraviolet light (UV) and combination (US+UV) assisted semiconductor catalysed degradation of organic pollutants in water: Oscillation in the concentration of hydrogen peroxide formed in situ", *Ultrasonics Sonochem*, Vol 21(5), pp.1787-1796, 2014.
- [4] A. Kurniawan, L. Wai-hung, S. Chan, "Radicals-catalyzed oxidation reactions for degradation of recalcitrant compounds from landfill leachate", *Chemical Engineering Journal*, Vol 125(1), pp.35-57, 2006.
- [5] E. Meeroff, F. Bloetscher, V. Reddy, F. Gasnier, "Application of photochemical technologies for treatment of landfill leachate", *Journal of Hazardous Materials*, Vol 209-210, pp. 299-307, 2012.
- [6] D. Trebouet, P. Schlumpf, P. Jaouen, F. Quemeneur, "Stabilized Landfill Leachate Treatment by Combined Physicochemical-Nanofiltration Processes", *Water Research*, Vol 32(12), pp. 2935-2942, 2001.
- [7] M. Weller, 2013. Advanced oxidation treatment for ibuprofen, ketoprofen, and Naproxen in water and method for determining ibuprofen, ketoprofen, and naproxen concentration using liquid-liquid Extraction – gas chromatography-flame ionization detection. Worcester: University of Worcester.
- [8] F. Youngman, 2013. Optimization of TiO₂ photocatalyst in an advanced oxidation process for the treatment of landfill leachate. Boca Raton, Florida: Florida Atlantic University.

Kratka biografija:



Slavujko Alimpić rođen je 1988. godine u Novom Sadu. Diplomirao na Prirodno-matematičkom fakultetu, smer molekularni biolog. Master studije tretmana i zaštite voda na Fakultetu tehničkih nauka upisao 2017. godine.