

Streszczenie rozprawy doktorskiej

“PHARMACEUTICALS AND THEIR TRANSFORMATION PRODUCTS IN WATERS – ANALYTICS,
HYDROLYTIC STABILITY AND THEIR ADSORPTION ONTO MULTI-WALLED CARBON NANOTUBES”

mgr Michał Toński

Promotor: dr hab. inż. Anna Białk Bielińska, prof. UG

Rozprawa doktorska została przygotowana w Katedrze Analizy Środowiska

Głównym celem pracy było opracowanie nowych i czułych metod analitycznych do oznaczania wybranych farmaceutyków i ich produktów transformacji w wodnych próbkach środowiskowych oraz zastosowanie ich do kompleksowej analizy tych związków w różnych matrycach, a także podczas badań nad stabilnością hydrolityczną oraz do oceny ich usuwania z wody za pomocą wielościennych nanorurek węglowych - MWCNTs (co obejmowało badanie metod regeneracji i wydajności adsorbentu po takim procesie, jak również zastosowanie membran MWCNTs/chitozan). Anality wzięte pod uwagę w tych badaniach obejmowały przedstawicieli różnych grup terapeutycznych, takich jak leki przeciwpadaczkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), beta-blokery, antybiotyki, opioidowe leki przeciwbólne i przeciwnowotworowe oraz ich wybrane produkty transformacji.

Metody analityczne oparte na zastosowaniu techniki HPLC-UV/Vis zostały z powodzeniem opracowane dla 17 pojedynczych związków i zastosowane w modelowych eksperymentach dotyczących stabilności hydrolitycznej oraz w badaniach adsorpcji z MWCNTs. Ponadto, opracowano metody analityczne z wykorzystaniem techniki LC-MS/MS. W pierwszej kolejności, do opracowania metody i wyboru najlepszych warunków SPE do ekstrakcji analitów z próbek wodnych, wykorzystano technikę LC-MS/MS z pułapką jonową. Opracowana procedura analityczna została oceniona pod względem efektów matrycowych, wydajności ekstrakcji i odzysku bezwzględny. Następnie dokonano transferu tejże procedury analitycznej do innego zestawu LC-MS/MS - bardziej czułego i szybszego, wyposażonego w analizator typu potrójny kwadrupol. Została ona oceniona i poddana pełnej walidacji, a następnie zastosowana do oznaczania badanych związków w różnych próbkach wód środowiskowych, takich jak ścieki i wody powierzchniowe. Na podstawie uzyskanych wyników udowodniono, że w analizowanych próbkach można wykryć nie tylko farmaceutyki, ale także ich produkty transformacji, w tym metabolity na poziomie od setek ng/L do nawet kilku µg/L w przypadku ścieków lub nawet do 90 ng/L w wodach powierzchniowych. Należy jednak podkreślić, że generalnie wody powierzchniowe były znacznie mniej zanieczyszczone tymi związkami, a ich stężenia były o jeden, dwa, a nawet trzy rzędy wielkości niższe niż w ściekach. Niemniej, karbamazepina

występowała w prawie wszystkich analizowanych próbkach. Przedstawione dane są istotne z punktu widzenia przyszłej oceny ryzyka związanego z tymi substancjami w Polsce, gdyż stan wiedzy na ten temat (głównie w odniesieniu do produktów transformacji leków) jest nadal bardzo ograniczony.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki dotyczące ich potwierdzonej i nieuniknionej obecności w środowisku wodnym oraz wciąż ograniczone dane na temat ich stabilności w środowisku, przeprowadzono badania stabilności hydrolitycznej 17 farmaceutyków i produktów ich przemian zgodnie ze standardowymi wytycznymi OECD 111. Wykazano, że większość z wybranych analitów można zaklasyfikować jako stabilne hydrolitycznie w warunkach środowiskowych (ich $t_{1/2} > 1$ rok w temperaturze 25 °C). Jedynie cyklofosfamid, ifosfamid, epoksyd karbamazepiny, hydroksymetronidazol i 4-hydroksydiklofenak zostały ocenione jako niestabilne; jednakże w temperaturach występujących w środowisku (20 °C i mniej) prawie wszystkie z nich można uznać za trwałe. Jedynie epoksyd karbamazepiny w pH 4 ulegał dość szybkiej degradacji, a jego okres półtrwania w temperaturze 20 °C wynosił około 8 dni. Przedstawione dane mają kluczowe znaczenie dla przyszłej oceny ryzyka związanego z tymi substancjami, ponieważ stan wiedzy na temat ich losów w środowisku jest wciąż niewystarczający.

Ponadto, szczególną uwagę zwrócono na ocenę możliwości zastosowania wybranych typów MWCNTs do usuwania tego typu zanieczyszczeń z próbek wody. Aspekt ten obejmował ocenę możliwości ich regeneracji i ponownego wykorzystania, jak również możliwość zastosowania ich w połączeniu z chitozaniem jako membran. W rezultacie wykazano, że regeneracja termiczna MWCNTs może być z powodzeniem przeprowadzona w temperaturze 300 °C i nie zaobserwowano negatywnego wpływu na adsorpcję trzech leków przeciwnowotworowych - cyklofosfamidu, ifosfamidu i 5-fluorouracylu po tym procesie. Parametry wyznaczonych izoterm Freundlicha i Langmuira wskazywały, że pojemność sorpcyjna po regeneracji termicznej nawet wzrosła. Natomiast po regeneracji chemicznej za pomocą HNO₃ lub HCl nastąpił spadek poziomu adsorpcji cyklofosfamidu, ale udowodniono również, że kwasy te skutecznie usuwają metale z MWCNTs. Dodatkowo, membrany z MWCNTs i chitozaniem były oceniane w różnych konfiguracjach do eliminacji leków i ich produktów transformacji z wody w szybkim procesie. Zaobserwowano, że usuwanie było skuteczne tylko dla wybranych analitów (np. diklofenak, 4-hydroksydiklofenak, N⁴-acetylosulfametoksazol). Dlatego też tego typu membrany opierające się o połączenie chitozanu i MWCNTs powinny być dalej badane w celu znalezienia bardziej efektywnego sposobu ich zastosowania. Jednakże, taki materiał został wykorzystany po raz pierwszy do zbadania usuwania mieszaniny leków i ich produktów transformacji z wody.