

PĂTRUNDEREA ȘI TRANSFORMĂRILE CHIMICE ALE SUBSTANȚELOR ANTIBACTERIENE ÎN MEDIUL ÎNCONJURĂTOR

Veaceslav Boldescu,

drd., Catedra Chimie Industrială și Ecologică, USM

Viorica Gladchi,

dr., conf. universitar, Catedra Chimie Industrială și Ecologică, USM

prezentat la 10 ianuarie 2005

Summary: Recently, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) with their metabolites have been detected as common contaminants in surface waters throughout the world. The most frequently detected compounds were hormones, antibiotics, analgesics, fragrances, disinfectants, diagnostic agents, sunscreen agents, tranquilizers. The major possible impact of antibiotics and other antibacterial products is development of resistant bacteria and potential to disturb environmental bacterial community and processes. One of the main physico-chemical processes of PPCPs degradation is considered photolysis. This work is dedicated to the photodegradation of the antibiotic oxytetracycline hydrochloride. The study has been performed with and without addition of the copper (II) ions which are main catalysts in natural redox processes. It has been found that the photodegradation rate of oxytetracycline hydrochloride for the model system with addition of Cu^{2+} is lower than for the system without addition of Cu^{2+} . Moreover, there exists a qualitative difference between transformational products formed with and without addition of Cu^{2+} . It is obvious that the formation of Cu-antibiotic complexes causes these differences in the rates and products. Obtained results emphasize the importance of identifying the transformation products and the degradation rates of PPCPs in the presence of natural transition ions (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{4+}) and other cations (Ca^{2+} , Mg^{2+}), which can form complexes with PPCPs, in order to obtain results closer to the real environmental conditions.

Keywords: PPCPs, anti-bacterial products, oxytetracycline, photodegradation, metal ions

ARGUMENT

Sursele și căile de pătrundere a preparatelor antibacteriene în mediul înconjurător

Producerea și consumul mondial al preparatelor farmaceutice crește anual cu 8 - 9 % în ultimii 5 ani (fig. 1), circa 75 % dintre aceste produse consumându-se în SUA și Europa și circa 15% - în Japonia.

Preparatele farmaceutice și produsele de îngrijire personală

(Pharmaceuticals and Personal Care Products - PPCPs) consumate de către oameni și animale au fost depistate în apele de suprafață, freatice și în apă potabilă [1, 2].

Este cunoscut faptul că 30 % din medicamentele produse în anii 1992 - 1995 conțin principii active ce manifestă proprietăți lipofilice, ceea ce le permite să treacă prin membrana celulară, pătrunzând și concentrându-se în componenții diferitelor verigi ale lanțului trofic.

Primele cercetări, în care s-au determinat preparate farmaceutice în apele reziduale, au avut loc în anul 1976 la stația de tratare a apelor reziduale „Big Blue River Sewage Treatment Plant”, situată în Kansas City (SUA). Ulterior (1992), cercetători din Germania au depistat în apele de suprafață acidul clofibrice, preparat farmaceutic, care are structura apropiată cu cea a erbicidului popular 2,4-D.

Principalele căi de pătrundere a

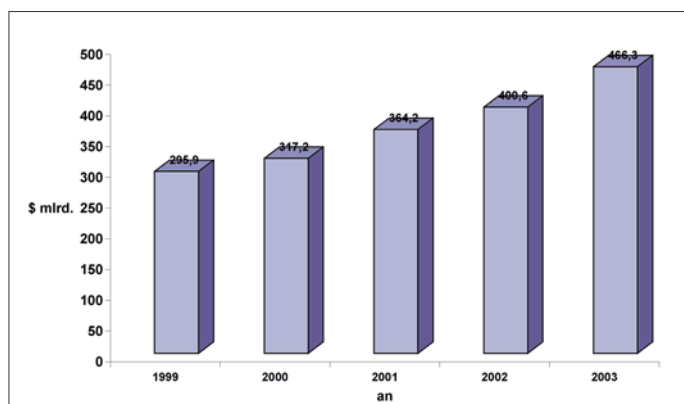


Fig. 1. Producerea mondială a preparatelor farmaceutice

preparatelor farmaceutice și produselor de îngrijire personală în mediul înconjurător sînt (1 – 9, fig. 2) [2]:

Soarta PPCPs și a substanțelor antibacteriene în sistemele acvatice
Soarta PPCPs în mediul încon-

jurător este următoarea (10, fig. 2): majoritatea PPCPs din soluri se transportă în mediul acvatic, unde o parte din ele se supun transformărilor fizico-chimice (fotoliza directă și indirectă), mineralizării și sorbției în sedimente sau volatilizării; o altă parte se supune biodegradării sau se depune în țesuturile adipoase ale organismelor acvatice; multe PPCPs și produse metabolice se concentrează în bila peștilor.

Unele cercetări denotă că degradarea fotochimică poate fi un factor de bază în soarta PPCPs în mediul înconjurător [3, 4]. Multe dintre aceste substanțe au în structura lor cicluri

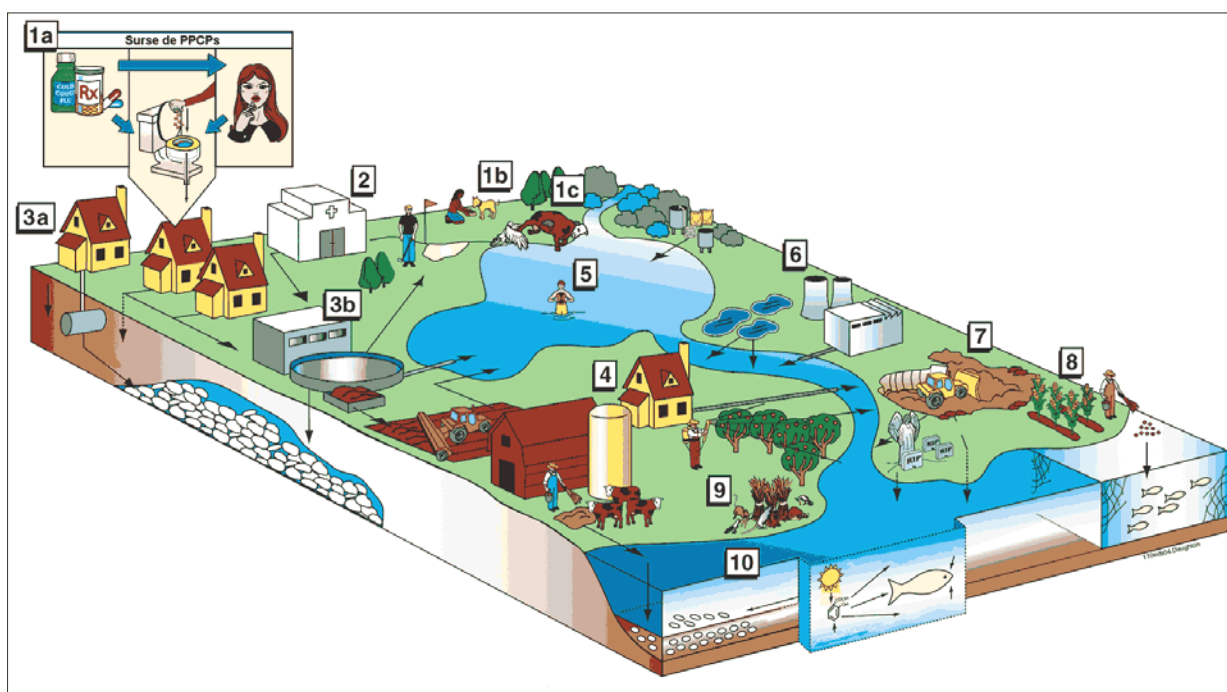


Fig. 2. Căile de pătrundere și soarta PPCPs în mediul înconjurător [10]

LEGENDA:

- 1a, 1b, 1c - diferite surse apărute în rezultatul utilizării preparatelor farmaceutice de către oameni și animale;
2. Aruncarea deșeurilor tratate sau neprelucrate de către spitale, farmacii, clinici (în afară de medicamente cu termene expirate, se aruncă agenții diagnostice și preparate toxice);
- 3a, 3b - apele reziduale din diferite surse;
4. Fertilizarea solului cu nămol activ și îngrășăminte organice obținute din animale tratate cu medicamente (antibiotice, hormoni); canalizarea directă în apele naturale de către consumatori privați;
5. Pătrunderea directă în cazul spălării, scăldării sau natației a persoanelor ce utilizează astfel de preparate;
6. Lansarea controlată și necontrolată (de către laboratoare clandestine) a deșeurilor industriale farmaceutice și a medicamentelor prohibite;
7. Depozitarea deșeurilor farmaceutice la gunoaste și scurgeri de pe poli nearanjate sau ilicite și de pe cimitire proiectate incorect;
8. Pătrunderea directă în apele de suprafață din piscicultură (tratarea peștilor cu antibiotice);
9. Pătrunderea în rezultatul utilizării preparatelor medicamentoase, ce manifestă activitatea dublă [4].

aromate, heteroatomi și alte grupări funcționale care pot absorbe radiația solară sau intră în reacție cu diferite specii de particule fotogenerate ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{R}$, S^* , $\cdot\text{OH}_2$, oxigenul singlet). În afară de aceasta, unii compuși de acest gen conțin grupele fenolice, nitro, naftoxile, care sunt prezente și la unele pesticide ce se supun fotodegradării.

Multe PPCPs manifestă proprietăți fotoreactive, determinate în contextul cercetărilor de fototoxicitatea lor, care pot fi extrapolate la studierea sorții fotochimice ale acestora în mediu.

Pentru unele preparate antibacteriene au fost cercetate legitățile de

fotodegradare în condițiile naturale. Cel mai bun exemplu, care subliniază importanța cercetărilor de degradare fotochimică a PPCPs în apele naturale este studiul *triclosanului*, pentru care a fost dovedit că fotoliza este o cale principală de distrugere a acestui preparat utilizat în proporții mari. Așa, *triclosanul* rapid se supune fotodegradării la pH-ul mai mare de 7,9 ($F = 0,73$ la pH 8,0, $\lambda > 290$ nm și concentrația *triclosanului* 3,4 μM). Unul dintre produsele fotodegradării *triclosanului* este *2,8-diclorodibenzo-p-dioxină* (fig. 3), care reprezintă 1-10 % din toate produsele degradării ($F = 3,0 \times 10^{-2}$ la pH 8,0, $\lambda > 290$ nm și concentrația *triclosanului* 3,4 μM) și este mai nocivă decât substanța inițială [4].

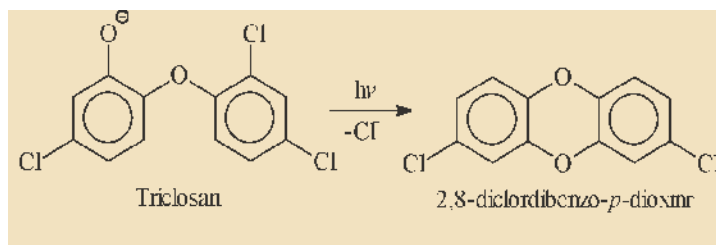


Fig. 3 Schema formării dioxinei din triclosan [7]

Multe antibiotice macrolide nu conțin grupe funcționale cromofore, ceea ce înseamnă că fotoliza directă ale acestora nu poate fi realizată. Excepție fac *tilosinul* și *virginiamicina*, pentru că conțin grupe cromofore și pot fi supuse fotodistrugerii în mediu.

Un rol important pentru degradarea PPCPs în apele naturale îl joacă oxigenul activat, radicalii hidroxil și alte particule active formate sub influența iradierii solare. Există câteva publicații referitoare la reacțiile dintre aceste particule și PPCPs.

Un interes deosebit îl reprezintă *oxitetraciclina* (OTC) din cauza activității sale biologice, și anume, a pătrunderii în celule prin transportul activ și influența ei asupra biotei.

Conținutul OTC depistat în bălăgarul porcilor constituie pînă la 21 mg/kg, iar în apele reziduale de la complexe de animaliere – pînă la 232 $\mu\text{g/l}$ [5]. În apele reziduale

au fost depistate pînă la 540 $\mu\text{g/l}$ de OTC. Pentru că OTC se folosește vast în piscicultură, se observă concentrații mari de antibiotice în sedimentele bazinelor de creștere a peștilor.

În lucrarea [6] este studiată cinetica degradării OTC în soluția apoasă. Autorii au constatat că timpul de înjumătățire în condiții acide (pH 3,0) pentru OTC constituie $46,36 \pm 4,92$ de zile, dar în condiții alcaline (pH 10,0) viteza de degradare s-a mărit pînă la τ $9,08 \pm 4,22$ de zile. Din păcate, nu există cercetări referitoare la cinetica transformării antibioticului la valorile pH-ului caracteristice apelor naturale.

OTC formează compuși complecși monometalici și bimetalici cu ionii metalici, datorită grupelor eno-

lice, cetonice și fenolice prezente în moleculă. Formarea sărurilor complexe este dependentă de pH, fiecare avînd un pH specific de formare, care poate varia între valorile pH-ului 7,0 și 9,0. În mod frecvent, la formarea acestor săruri complexe iau parte gruparea cetonică de la C₁₁ și gruparea enolică de la C₁₂ (Fig. 4, complexul A), dar se pot forma și complecși la care iau parte și gruparea fenolică și gruparea cetonică de la C₁ (Fig. 4, complexul B).

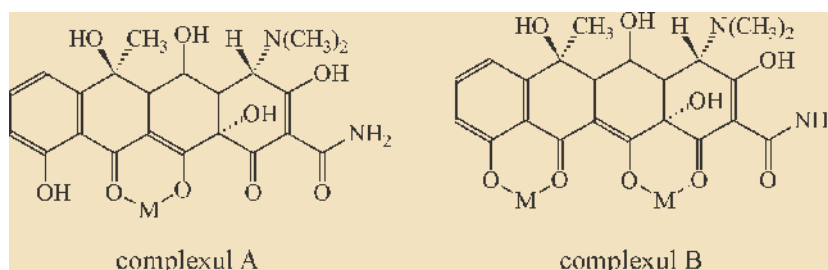


Fig. 4 Compuși complecși ai metalelor cu oxitetraciclina

METODE DE CERCETARE

Pentru a percepe mai bine influența OTC asupra proceselor chimice în mediul acvatic, legitățile realizării lor, s-au efectuat un șir de cercetări cu utilizarea diverselor sisteme-model. Pentru aceasta s-au modelat sisteme care includeau soluțiile de OTC fără și în prezența ionilor de Cu (II) la pH 7,0 și $t = 20$ °C. Ionii Cu (II) se adaugă în sistemele din cazul că ei joacă rolul catalizatorului principal în procesele de transformare fotochimică a poluanților în apele de suprafață.

Pentru aceste sisteme au fost determinate spectre de absorbție în domeniul UV-vis. Așa, a fost obținut spectrul de absorbție a soluției de OTC și a produselor de degradare ale acestora după expunerea substanței inițiale la iradiere cu razele UV timp de 30 și 60 de minute și expunere la raze solare timp de 14 de zile fără și în prezența ionilor de Cu (II).

Pentru pregătirea soluțiilor a fost utilizată apa distilată. Pentru efectuarea cercetărilor experimentale au fost utilizate spectrofotometru „CΦ - 26”, lampa cu raze UV de tip ДРШ – 100; pH – metru de tip pH – 340.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din spectrele de absorbție a OTC inițiale fără și cu adaosuri de ionii Cu (II) (fig. 5) se observă cîte trei maximumuri de absorbție în ambele cazuri. Însă în cazul sistemului OTC-Cu (II) se observă un efect hipsocromic și batocrom pentru primul și cel de-al treilea maximum de absorbție, ceea ce poate fi explicat prin formarea compusului complex a antibioticului

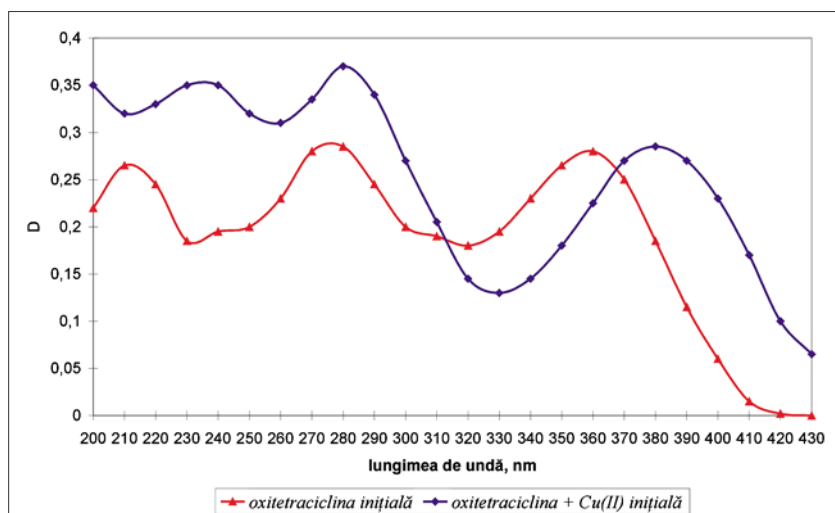


Fig. 5 Spectrele de absorbție a OTC inițiale fără și în prezența ionilor Cu^{2+} . $[\text{OTC}]_0 = 10,0 \text{ mg/l}$; $[\text{Cu}^{2+}]_0 = 1,0 \text{ mg/l}$; $\text{pH } 7,0$; $t = 20 \text{ }^\circ\text{C}$;
curba roșie - oxitetraciclina inițială,
curba albastră - oxitetraciclina + Cu(II) inițială

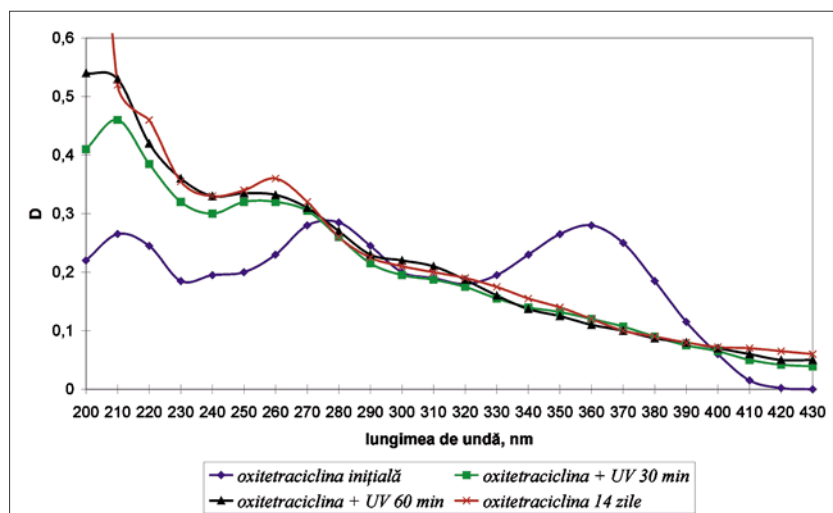


Fig. 6 Spectrele de absorbție a OTC și produselor ei de fotodegradare fără adăugarea ionilor Cu^{2+} . $[\text{OTC}]_0 = 10,0 \text{ mg/l}$; $[\text{Cu}^{2+}]_0 = 1,0 \text{ mg/l}$; $\text{pH } 7,0$; $t = 20 \text{ }^\circ\text{C}$;
curba albastră - oxitetraciclina inițială, curba verde - oxitetraciclina + UV 30 min, curba neagră - oxitetraciclina + UV 60 min, curba roșie - oxitetraciclina 14 zile

cu ionii metalului. Efectele denotă că aceste maxime de absorbție se referă la grupările cetonică și enolică, ce fac parte în formarea compusului complex OTC-metal.

Diferența dintre spectrele de absorbție ale produselor de degradare a OTC (fig. 6 și 7) cel mai mult se observă la lungimile de undă 300 – 320 nm, unde produsele de degradare, formate în prezența Cu(II) , au

un profil de absorbție larg, care practic nu se observă în cazul sistemului cu produse de degradare formate în soluție fără adaosuri de Cu(II) .

Comparația spectrelor de absorbție a produselor de degradare a OTC fără și în prezența ionilor Cu(II) ca funcție de timp (fig. 6, 7) denotă următoarea consecvență: în cazul sistemului cu ionii Cu(II) are loc schimbarea treptată a spectrelor de absorb-

ție în timp (peste 30 și 60 min.), spre deosebire de cazul sistemului lipsit de ionii Cu(II) , unde spectrele de absorbție în rezultatul fotodegradării peste 30 și 60 min sînt practic identice. Ultima observație ne oferă posibilitatea să concludem că ionii Cu(II) stabilizează molecula antibioticului studiat și o protejează de o fotodegradare rapidă. Acest fenomen are un impact negativ asupra mediului din cauza persistenței mai avansate ale unor astfel de combinații și majorarea perioadei de transformare ale acestora.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI GENERALE

1. Cercetările bibliografice și rezultatele cercetărilor noastre au demonstrat că *oxitetraciclina* pătrunde de pe teritoriul complexelor animaliere și din fermele de piscicultură în apele naturale în forma de metaboliți și substanța inițială, care formează compuși complecși cu metale, prezentate în mediul acvatic;
2. Produsele de degradare ale *oxitetraciclina* formate în sisteme fără adaosuri de Cu(II) diferă de cele formate în prezența ionilor metalului tranzițional;
3. Prezența ionilor Cu(II) stabilizează molecula *oxitetraciclina*, ceea ce rezultă în scăderea vitezei de fotodegradare a antibioticului;
4. Rezultatele obținute subliniază importanța efectuării cercetărilor cinetice de transformare fotochimică a PPCPs în prezența ionilor metalelor naturale;
5. Pentru măsurile de prevenire a pătrunderii antibioticelor și altor PPCPs în mediul ambiant propunem următoarele acțiuni:
 - substituirea substanțelor în forma de racemate cu stereoisomere pure (metode avansate de separare a izomerilor optici,

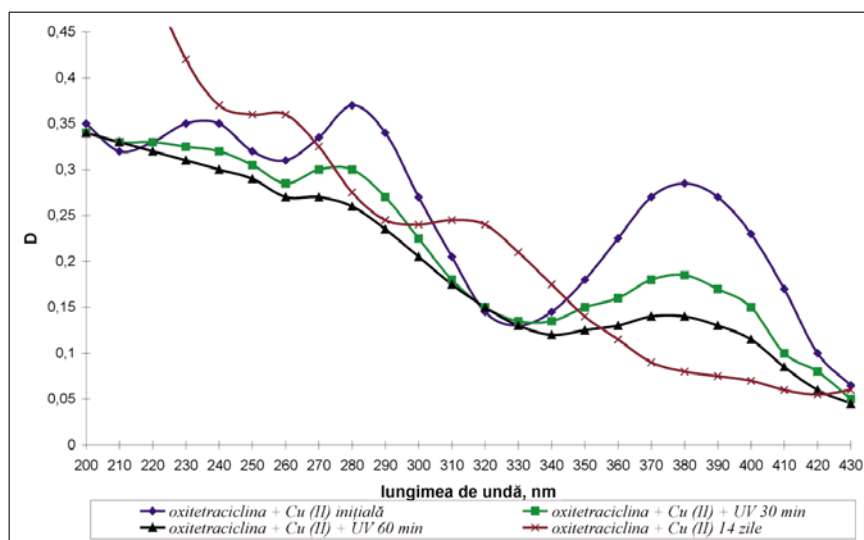


Fig. 7 Spectrele de absorbție a OTC și produselor ei de fotodegradare în prezența ionilor Cu^{2+} . $[\text{OTC}]_0 = 10,0 \text{ mg/l}$; $[\text{Cu}^{2+}]_0 = 1,0 \text{ mg/l}$; $\text{pH } 7,0$; $t = 20 \text{ }^\circ\text{C}$; curba albastră – oxitetraciclina + $\text{Cu}(\text{II})$ inițială, curba verde – oxitetraciclina + $\text{Cu}(\text{II})$ + UV 30 min, curba neagră – oxitetraciclina + $\text{Cu}(\text{II})$ + UV 60 min, curba roșie – oxitetraciclina + $\text{Cu}(\text{II})$ 14 zile

- sinteza stereoselectivă), ceea ce va contribui la micșorarea concentrațiilor necesare de substanță activă și toxicității produsului fin;
- prelungirea activității farmacologice a substanțelor și preparatelor farmaceutice prin modificarea structurii (obținerea preparatelor retard);
 - formularea preparatelor farmaceutice combinate, prin introducerea substanțelor biologic active cu efect de synergism, ceea ce va contribui la micșorarea concentrațiilor individuale a fiecărei substanțe și ca rezultat la scăderea impactului asupra mediului ambiant;
 - renovarea tehnologiilor de epurare a apelor reziduale la stațiile de tratare;
 - dezvoltarea concepției de responsabilitate extensivă a producătorului și a consumatorului de PPCPs;
 - dezvoltarea sistemului de monitoring a PPCPs în mediul ambiant pe baza rezultatelor cercetărilor pătrunderii și soartei lor în mediul ambiant.

BIBLIOGRAFIE

1. Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M. T. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance // *Environ. Science & Technology*, **2002**, vol. 36, № 6: 1202 - 1211;
2. Daughton C. G., Ternes T. A. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the environment: Agents of subtle change? // *Environmental Health Perspectives*, December **1999**, vol. 107: 907 - 938;
3. Albini, A. and E. Fasani "Photochemistry of drugs: an overview and practical problems", *Special Publication – Royal Society of Chemistry*, **1998**, 225: 1-73;
4. Latch D. E., Packer J. L., Arnold, W. A., McNeill K. Photochemical Conversion of Triclosan to 2,8-Dichlorodibenzo-*p*-dioxin in Aqueous Solution // *J. Photochem. Photobiol., A: Chemistry*, **2003**, vol. 158: 63 - 66;
5. Halling-Sørensen B., Lykkeberg A., Ingerslev F., Blackwell P., Tjørnelund J. Characterisation of the abiotic degradation pathways of the oxytetracyclines in soil interstitial water using LC-MS-MS // *Chemosphere*, **2003**, 50: 1331-1342;
6. Doi A. M., Stoskopf M. K. The Kinetics of Oxytetracycline Degradation in Deionized Water under Varying Temperature, pH, Light, Substrate, and Organic Matter // *Journal of Aquatic Animal Health*, **2000**, vol. 12, № 3: 246 – 253.