

УДК [502.51:502.4]:661.12

ОЦЕНКА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПОСТУПАЮЩИХ В ВОДНЫЕ ОБЪЕКТЫ

А.С. Майорова, М.А. Кустикова, Е.А. Быковская, А.В. Ступников

Университет ИТМО, maiurova@corp.ifmo.ru

Рассмотрены различные естественные процессы элиминации диклофенака из меромиктического озера Кадагно в связи с широким распространением фармацевтических активных соединений в водной среде. Скорость элиминации оценивается с использованием периода полураспада диклофенака с применением модели поведения органических соединений в меромиктических озерах для пяти различных процессов элиминации летом. Доказано, что фотолиз является наиболее подходящим процессом для элиминации диклофенака без учета некоторых абиотических факторов.

Ключевые слова: диклофенак, озеро Кадагно, биологически активные вещества, фотолиз, постоянная скорости первого порядка.

THE ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL ACTIVE COMPOUNDS LIFE CYCLE DISCHARGED IN AQUATIC ENVIRONMENT

A.S. Maiurova, M.A. Kustikova, E.A. Bykovskaia, A.V. Stupnikov

ITMO University

Various natural processes of diclofenac elimination from the meromictic Lake Cadagno due to the wide spread of pharmaceutical active compounds in the aquatic environment are considered. Elimination rate is estimated using the half-life time of diclofenac applied the behavior model of organic compounds in meromictic lakes for five different elimination processes in summer. It is proved that photolysis is the most appropriate process for diclofenac elimination without taking into account some abiotic factors.

Keywords: diclofenac, Lake Cadagno, biologically active substances, photolysis, first-order constant rate.

Введение

В последнее десятилетие обеспокоенность общества по поводу сбросов биологически активных веществ из очистных сооружений неуклонно возрастает. Широкое распространение этих соединений обусловлено использованием их человеком в медицинских целях, попаданием в водоемы со стоками сельскохозяйственных, промышленных и муниципальных вод (в том числе очищенных). Концентрация лекарственных препаратов (ЛП) в водной среде зависит от многих факторов, таких как количество потребляемого вещества, скорость метаболизма человека, его биоразлагаемость и физико-химические свойства. Иногда концентрация ЛП слишком мала, чтобы ее можно было обнаружить, но это не означает, что ими можно пренебречь.

Лекарственные препараты создаются для того, чтобы оказывать влияние на живые организмы, и они часто не разлагаются при вторичной обработке стандартными очистными сооружениями. Вопрос сбросов ЛП широко обсуждается в некоторых европейских странах, таких как Норвегия и Швейцария. Это связано с тем, что они могут оказывать негативное воздействие на репродуктивные функции живых организмов, нарушать физиологические процессы, вызывать онкологические заболевания и образовывать опасные химические соединения в ходе различных реакций [1]. Одним из таких ЛП является диклофенак (формула: $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$, химическое название: 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензолуксусная кислота). Доказано, что он попадает в воду из очистных сооружений после использования людьми в медицинских целях [3].

Некоторые ученые [4] полагают, что концентрация диклофенака, равная 100 нг/л, безвредна для обитателей водоемов. Однако данный показатель значительно превышен во многих водоемах. В Швейцарии, например, средняя концентрация диклофенака составляет 200 нг/л.

Целью настоящей работы стала оценка времени полураспада диклофенака в озере Кадагно, Швейцария, в ходе естественных процессов.

Характеристики озера Кадагно и диклофенака

Озеро Кадагно находится в итальянской части Швейцарии и является одним из нескольких меромиктических озер в Европе. Вследствие четкого разделения гипolimниона и эпилимниона озеро является объектом множества научных исследований, связанных с жизненным циклом бактерий и протеканием процесса эвтрофикации. Концентрация диклофенака в этом озере составляла 12 нг/л в 2015 г. [7]. Поскольку озеро Кадагно представляет научный интерес и было доказано, что лекарственные препараты могут оказывать негативное воздействие на живые

Таблица 1

Основные характеристики озера Кадагно

Величина	Обозначение	Значение	Величина	Обозначение	Значение
Концентрация	$C_{i,r}$, нг/л	12	Коэффициент турбулентной диффузии	E_{th} , м ² /сут	1
Общий объем	V_{tot} , м ³	2 420 000	Площадь поверхности	A_{ρ} , м ²	260 000
Объем эпилимниона	V_E , м ³	1 800 000	Площадь термоклина	A_{th} , м ²	145 800
Объем гипolimниона	V_{HP} , м ³	620 000	Фракция органического углерода	f_{oc}	0,41
Скорость ветра на высоте 10 м	u_{10} , м/с	1,0	Соотношение фаз твердых частиц и воды	r_{sw} , мг/л	4,9
Скорость прохождения массы частиц сквозь единицу площади	F_s , мг·дм ⁻² ·сут ⁻¹	17,1	Средняя глубина	H_{avg} , м	9,3
Высота термоклина	d , м	8	Максимальная глубина	H_{max} , м	21

организмы экосистем, необходимо исследовать жизненный цикл медицинских препаратов в данном озере, и в частности период полураспада — время, за которое концентрация исследуемого вещества уменьшится вдвое. Необходимо оценить, происходит ли вымывание данных веществ из природных акваторий естественным путем. Основные характеристики озера Кадагно приведены в табл. 1 [7].

Для выполнения настоящей работы был выбран диклофенак как одно из самых распространенных веществ в акваториях Германии и Швейцарии. Основные характеристики диклофенака приведены в табл. 2 [5].

Таблица 2

Основные характеристики диклофенака

Величина	Обозначение	Значение	Величина	Обозначение	Значение
Молярная масса	M , г/моль	296,14	Коэффициент равновесия октанола и воды Коэффициент распределения коллоидного раствора с раствором органического углерода	K_{ow} ,	$10^{3,87}$
Коэффициент равновесия вода — воздух	K_{aw} ,	$10^{-9,3428}$		K_{doc} , $M^3 \cdot K_{doc}^{-1}$	$10^{3,3478}$
Коэффициент сорбции органического углерода	K_{oc} , $M^3 \cdot K_{oc}^{-1}$	$10^{3,5943}$			

Для расчета времени полураспада диклофенака необходимо рассчитать постоянную скорости первого порядка для всех процессов, которые могут происходить в меромиктическом озере: седиментации (k_s), перехода из воды в воздух (k_{aw}), турбулентного обмена (k_{ex}), фотолиза (k_{photo}) и гидролиза (k_h), реакции замещения (k_{sn}) и элиминации (k_{el}). Все процессы рассматриваются для двухуровневой модели меромиктического озера.

Расчет периода полураспада диклофенака

Седиментация или осаждение — это процесс оседания вещества в воде. В данной работе рассматривается процесс осаждения диклофенака в двух уровнях, эпилимнионе и гиполимнионе.

Используя для расчета данные, приведенные в табл. 1 и 2: $K_{oc} = 10^{3,6}$, $r_{sw} = 4,9$ мг/л, $f_{oc} = 0,41$, $F_s = 17,1$ мг·дм⁻²·сут⁻¹, $H_{avg} = 9,3$ м, $h_E = V_E/A_0 = 6,9$ м, $h_H^{sw} = V_H/A_{th} = 4,25$ м, получим следующие значения:

для эпилимниона

$$f_{dwE} = \frac{1}{1 + r_w K_d} = \frac{1}{1 + r_w K_{oc} f_{oc}} = 0,9922928,$$

$$v_{sE} = \frac{F_s}{r_w} = 4 \cdot 10^{-6} \text{ м/с},$$

$$h_E = 6,9 \text{ м},$$

$$k_s = \frac{v_{sE}}{h_E} (1 - f_{dwH}) = 4,4 \cdot 10^{-9} \text{ с}^{-1},$$

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_s} = 1823 \text{ сут,}$$

для гипоплимниона

$$f_{dwH} = f_{dwE} = 0,9922928,$$

$$v_{sH} = v_{sE} = 4 \cdot 10^{-6} \text{ м/с,}$$

$$h_H = 4,25 \text{ м,}$$

$$k_s = \frac{v_{sH}}{h_H} (1 - f_{dwH}) = 7,25 \cdot 10^{-9} \text{ с}^{-1},$$

$$\tau_{1/2} = 1106 \text{ сут,}$$

где $f_{dwE/H}$ — растворенная фракция диклофенака в эпилимнионе/гиполимнионе, $v_{sE/H}$ — скорость осаждения диклофенака в эпилимнионе/гиполимнионе, $h_{E/H}$ — высота эпилимниона/гиполимниона, k_s — постоянная скорости первого порядка для седиментации, $\tau_{1/2}$ — время полураспада.

По полученным данным можно сказать, что седиментация не является подходящим процессом для быстрого вымывания диклофенака в природных водоемах, так как скорость его осаждения слишком мала.

Далее рассмотрим переход вещества из воды в воздух. Данный процесс происходит только в эпилимнионе.

На основе данных, приведенных в табл. 1 и 2: $K_{i,aw} = 10^{-9,3}$, $M_i = 296,15$ г/моль, $u_{10} = 1$ м/с, $H_{avg} = 9,3$ м, $D_{H_2O,a} = 0,3$ см/с (коэффициент молекулярной диффузии воды в воздух)[3], получим следующие значения:

$$D_{d,a} = \frac{1,55}{M^{0,65}} = 0,038 \text{ см/с,}$$

$$v_{H_2O,a} = 0,2u_{10} + 0,3 = 0,5 \text{ м/с,}$$

$$v_{d,a} = \left(\frac{D_{d,a}}{D_{H_2O,a}} \right)^{1/2} v_{H_2O,a} K_{i,aw} = 9,03 \cdot 10^{-12} \text{ м/с,}$$

$$k_{a/w} = \frac{v_{d,a}}{H_{avg}} = 9,7 \cdot 10^{-13} \text{ с}^{-1},$$

$$\tau_{1/2} = 4,6 \cdot 10^{12} \text{ сут,}$$

где $D_{d,a}$ — коэффициент молекулярной диффузии диклофенака в воздух, $v_{H_2O,a}$ — скорость испарения воды, $vD_{d,a}$ — скорость испарения диклофенака, $k_{a/w}$ — постоянная скорости первого порядка для перехода вещества из воды в воздух.

Поскольку диклофенак имеет большой коэффициент равновесия вода — воздух, то из водной среды в воздушную он переходит очень медленно и редко. Этим

и обуславливается длительный период полураспада диклофенака в данном процессе.

Далее рассмотрим процесс турбулентного обмена диклофенака между эпилимнионом и гиполимнионом. Данный процесс характеризует вымывание вещества из одного слоя озера в другой. Используя для расчета данные из табл. 1 и 2: $V_E = 1\,800\,000\text{ м}^3$, $V_H = 620\,000\text{ м}^3$, $E_{th} = 1\text{ м}^2 \cdot \text{сут}$, $A_{th} = 145\,800\text{ м}$, $\delta = 8\text{ м}$, получаем:

$$k_{exE} = \frac{E_{th} A_{th}}{\delta_{th} V_E} = 0,01\text{ сут}^{-1},$$

$$t_{1/2E} = 69,3\text{ сут},$$

$$k_{exH} = \frac{E_{th} A_{th}}{\delta_{th} V_H} = 0,029\text{ сут}^{-1},$$

$$\tau_{1/2H} = 23,9\text{ сут}.$$

Полученные данные показали, что обмен веществами в рассматриваемом озере идет быстрее в сторону эпилимниона, так как его объем в несколько раз больше. Это касается всех веществ, а не только диклофенака, так как данный процесс характеризуется только параметрами озера.

Следующий процесс — вымывание. Этот процесс характеризует элиминацию какого-либо вещества путем оттока воды из озера. Отток происходит только из слоя эпилимниона. Используя необходимые для расчета данные из табл. 1 и 2: $V_E = 1\,800\,000\text{ м}^3$, $t = 0,2\text{ года}$ [7], получаем:

$$Q = \frac{V_E}{t} = 33\,120 \frac{\text{м}^3}{\text{сут}},$$

$$k_f = \frac{Q}{V_E} = 0,0184\text{ с}^{-1},$$

$$\tau_{1/2} = 37,7\text{ сут},$$

где Q — расход воды, t — время удержания воды в озере Кадагно.

Реакции замещения и элиминации невозможны в случае с диклофенаком, так как химическая формула данного вещества не позволяет выделить замещаемую группу. Гидролиз также можно не рассматривать, так как молекула уже содержит гидроксильную группу.

Известно, что фотолиз является наиболее подходящим процессом для удаления диклофенака из воды. В настоящей работе расчет фотолиза производился для глубины воды 1 м в течение летнего периода. Полученные оценки приведены в табл. 3 для различных длин волн, подходящих для прохождения реакции фотолиза диклофенака.

В результате расчета времени полураспада диклофенака были получены следующие значения:

Таблица 3

Данные из оценки времени полураспада диклофенака

λ , нм	ε , см ⁻¹ · моль ⁻¹	$W_0(24h)$ мЭ · см ⁻² сут ⁻¹	$W(24h)$ мЭ · см ⁻² сут ⁻¹	I_0 , мкВт · см ⁻² м ⁻¹	I , мкВт · см ⁻² м ⁻¹	α , см ⁻¹	α_D , см ⁻¹	S	k_{a0} , Э · моль ⁻¹ · сут ⁻¹	k_a , Э · моль ⁻¹ · сут ⁻¹
290	7500	1,17E-02	1,07E-04	0,05	0,001	0,0340	0,0408	0,2113	2,2205	0,4692
295	6000	1,19E-02	2,01E-04	0,06	0,002	0,0295	0,0355	0,2411	3,3357	0,8044
300	4000	1,21E-02	5,11E-04	0,7	0,05	0,0229	0,0275	0,3028	5,6440	1,7090
305	2500	1,23E-02	7,78E-04	2	0,2	0,0200	0,0240	0,3395	5,3703	1,8230
310	1450	1,25E-02	1,29E-03	10	1,5	0,0165	0,0198	0,3946	5,1499	2,0323
315	850	1,27E-02	1,85E-03	15	3	0,0140	0,0168	0,4432	4,3324	1,9202
320	350	1,29E-02	2,68E-03	26	7	0,0114	0,0137	0,5041	2,5890	1,3052
325	0	1,31E-02	5,20E-03	32,5	15	0,0067	0,0081	0,6523	0,0000	0,0000

$$\Phi = 0,22,$$

$$\alpha = \frac{I_0}{I} \cdot 1 \text{ м},$$

$$\alpha_D = \alpha \cdot 1,2,$$

$$S = \frac{1 - 10^{-(1,2)\alpha(\lambda)z_{\text{mix}}}}{2,3 \cdot 1,2 \cdot z_{\text{mix}} \alpha(\lambda)},$$

$$k_{a0} = 2,3 \cdot W_0 \cdot 1,2 / W,$$

$$k_a = k_{a0} \cdot S,$$

$$k_p = \sum k_a \cdot \Phi = 2,213 \text{ сут}^{-1},$$

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_p} = 0,31 \cdot d = 7,5 \text{ ч},$$

где λ — длина волны, ε — десятичный коэффициент поглощения, W и I — интенсивность излучения при разных λ в разных единицах измерения, α — коэффициент поглощения при разных λ , α_D — диффузный коэффициент поглощения при разных λ , S — экранирующий фактор, k_{a0} — приповерхностная удельная скорость поглощения света, k_a — удельная скорость поглощения света, z_{mix} — глубина, Φ — квантовый выход, k_D — постоянная скорости первого порядка, $\tau_{1/2}$ — время полураспада.

Данные о десятичном коэффициенте поглощения были взяты из работы [6], интенсивность излучения при разных λ в разных единицах измерения для локации озера Кадагно была определена с помощью программы GCSOLAR.

Результаты

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что лекарственные препараты могут вымываться из природных акваторий естественным путем. Самым

эффективным процессом для вымывания диклофенака является фотолиз. Время полураспада диклофенака летом составляет 7,5 часа. В данной работе также были оценены постоянные скорости первого порядка для всех процессов. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Постоянные скорости первого порядка для всех процессов	
Процесс	$\tau_{1/2}$, сут
Седиментация	1464,5
Переход из воды в воздух	4665 068 299 887
Вымывание	37,7
Турбулентный обмен	46,6
Фотолиз	0,3

Модель вымывания диклофенака из озера Кадагно построена как матрица из постоянных скоростей первого порядка и представлена на рис. 1.

Вымывание диклофенака путем естественной деградации зависит также от нескольких дополнительных параметров, таких как глубина воды и эвтрофикация.

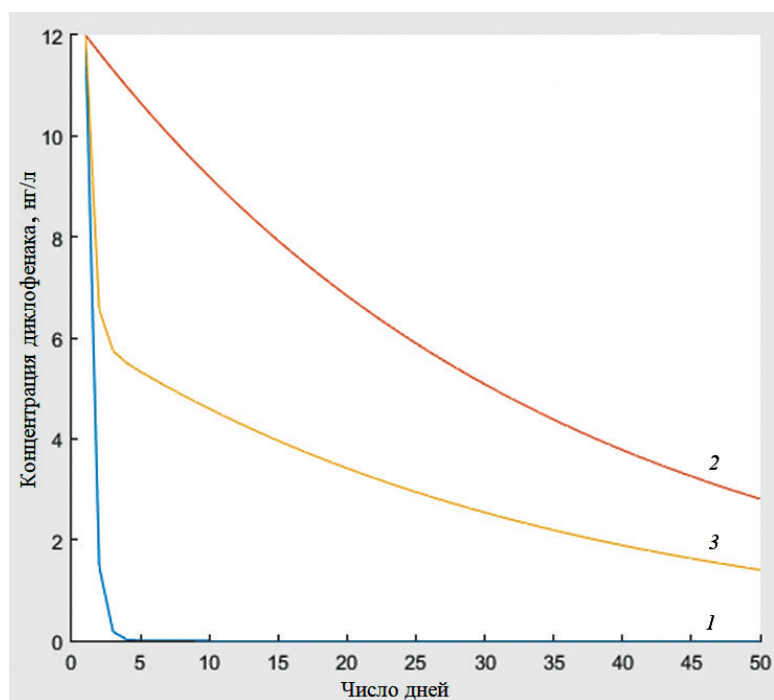


Рис. 1. Модель вымывания диклофенака из озера Кадагно.

1 — эпилимнион, 2 — гиполимнион, 3 — общее значение.

Заключение

Многие лекарственные препараты, используемые человеком, попадают в акватории даже с очищенными сточными водами. Концентрации этих веществ пока малы, и они могут деградировать вследствие естественных процессов, таких как осаждение, фотолиз, гидролиз и др. Однако поведение данных компонентов до сих пор не изучено на должном уровне, поэтому зачастую нельзя предсказать их влияние на флору и фауну водных объектов, а значит, и повторное влияние на человека.

В России исследование влияния ЛП только начинается. В 2012 г. НИЦЭБ РАН производили одновременное определение концентраций ряда лекарственных соединений. Концентрация диклофенака в Ладожском озере составила 28,5 нг/л, кетопрофена — 33 нг/л [4]. Практически во всех пробах присутствовал кофеин. Это значения меньше, чем в европейских странах, но формального ПДК для ЛП не существует, и его влияние трудно оценить.

Полученные данные показывают стабильную корреляцию с результатами аналогичных исследований, проведенных для озера Грейфенси в Швейцарии [2]. В этом исследовании было обнаружено, что с сентября по февраль концентрация диклофенака в озере Грейфенси стабильно возрастает за счет сброса сточных вод и отсутствия условий для фотолиза. Однако с марта и по август интенсивность излучения Солнца становится достаточной для фотолиза, и концентрация диклофенака снижается, достигая минимума в мае — июне.

Список литературы

1. Некрасова Л., Русских Я., Чернова Е., Жаковская З., Никифоров В. Одновременное определение ряда лекарственных соединений методом жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии высокого разрешения // Научно-технический журнал Аналитика. 2012. Вып. 2. С. 38—44.
2. Buser H.-R., Poiger T., Muller M. D. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug Diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake // Environ. Sci. & Technol. 1998. V. 32. No. 22. P. 3449—3456.
3. Daniel R. Dietrich, Simon F. Webb, Thomas Petry. Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment. Gamburg: Academic Press, 2004. 325 p.
4. Reemtsma T., Jekel M. Organic Pollutants in the Water Cycle. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. 368 p.
5. Rene P. Schwarzenbach, Philip M. Gschwend. Environmental Organic Chemistry, 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2003. 1285 p.
6. Salgado R., Pereira V.J., J.P. Noronha. Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diclofenac and atenolol in pure water and treated wastewater // J. Hazardous Materials. 2013. V. 244—245. P. 516—527.
7. Tonolla M., Storelli N., Danza F., Ravasi D., Peduzzi S., Posth N.R., et al. Ecology of Meromictic Lakes — Lake Cadagno // Microbial Life in Crenogenic Meromixis. 2017. Ch. 7, V. 228. P. 155—186.