

# Rychlé zjišťování léčiv a jejich reziduí v ŽP

**Marek Martinec**

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze  
Fakulta technologie ochrany prostředí  
Ústav chemie a technologie ochrany prostředí

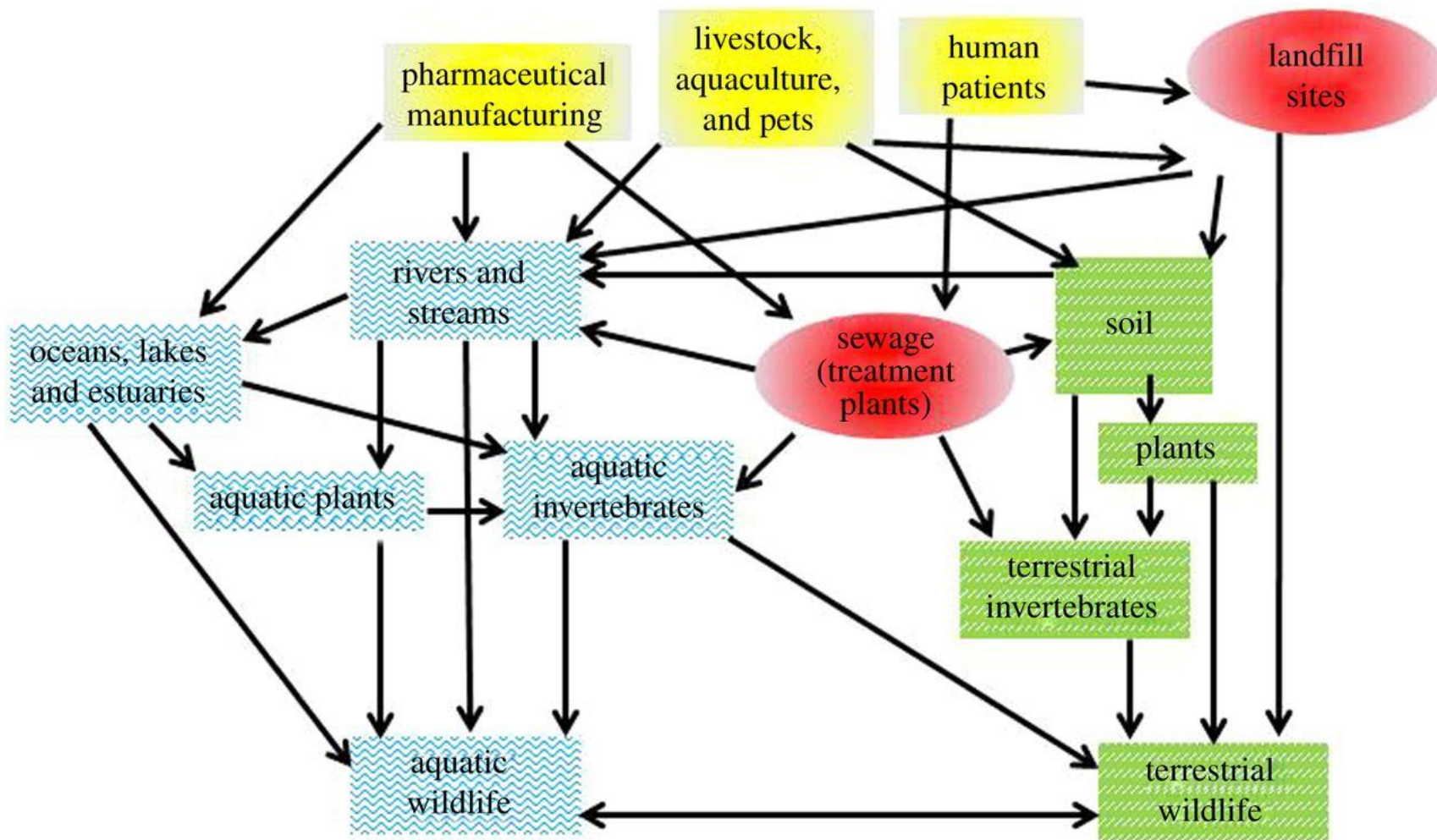
*Centralizovaný rozvojový projekt MŠMT č. C29:  
„Integrovaný systém vzdělávání v oblasti výskytu a eliminace reziduí léčiv v životním prostředí“*



## Léčiva a jejich rezidua v ŽP

- Spotřeba léčiv je značná a stále se zvyšuje.
- V Evropské unii je používáno v humánní medicíně více jak 3000 různých látek.
- Nejvíce analgetika, protizánětlivá léčiva, kontraceptiva, antibiotika, betablokátory, neuroaktivní látky a další.
- Jen ve Velké Británii, Německu a Austrálii se množství nejpoužívanějších léčiv pohybuje v řádu stovek tun ročně.

# Léčiva a jejich rezidua v ŽP



## Metody eliminace léčiv - sorpce

- Sorpce na aktivovaný kal dána dvěma hlavními mechanismy:
  - **Absorpce** probíhá na základě hydrofobní interakce alifatických a aromatických skupin léčiv s lipofilní membránou mikroorganismů a s lipofilními částmi kalu.
  - K **adsorpci** dochází působením elektrostatických sil mezi pozitivně nabitými skupiny xenobiotik a záporně nabitým povrchem biomasy.
- Léčiva kyselé povahy jako nesteroidní antiflogistika (kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, atd.) se vyskytují ve vodách jako rozpuštěné ionty s nízkou tendencí k adsorpci na kal.
- Sorpce těchto sloučenin a také např. protinádorové látky ifosfamidu probíhá pouze nespecifickými interakcemi a ve velmi omezené míře → koncentrace těchto léčiv ve vyhnílem kalu a sedimentech je relativně nízká.
- Bazická léčiva a zwitterionty (tj. obojetné ionty, obsahující v molekule aniontové a kationtové centrum s výsledným nábojem nula) se mohou adsorbovat na kal ve významné míře (prokázáno u fluorochinolonových antibiotik).
- Série laboratorních studií sorpčního chování karbamazepinu, diklofenaku a ibuprofenu v písčných sedimentech prokázala nízkou sorpci.

## Metody eliminace léčiv - biodegradace

- V případě léčiv vyskytujících se především v rozpuštěné fázi je biodegradace považována při čištění odpadních vod za nejdůležitější eliminační proces.
- Může nastat:
  - v aerobní zóně zpracování aktivovaného kalu,
  - anaerobně při jeho vyhnívání a stabilizaci.
- Obecně se biologický rozklad mikropolutantů (léčiv) zvyšuje prodloužením doby zdržení.
- Pozitivní vliv má také zvyšující se stáří aktivovaného kalu.

## Metody eliminace léčiv – Abiotická transformace

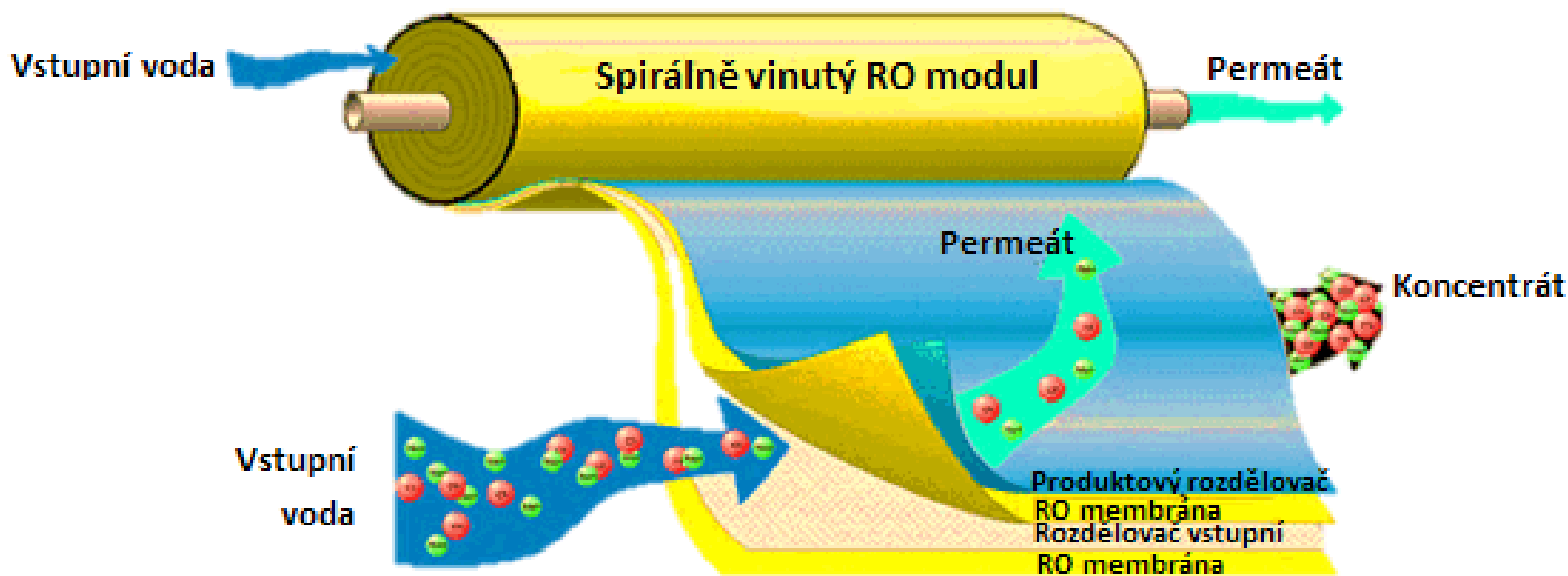
- V povrchových vodách dochází převládají abiotické transformační reakce.
- U humánních léčiv je hydrolýza obecně zanedbatelná, fotodegradace těchto sloučenin v povrchových vodách hraje významnou roli.
- Fotolýza v povrchových vodách prokázána jako hlavní odstraňovací proces, např. u diklofenaku.
- Významná role přímé i nepřímé fotolýzy při odstraňování látek z prostředí byla experimentálně prokázána i u dalších léčiv (sulfamethoxazolu, ofloxacinu, propranololu).
- Účinnost fotodegradace závisí na: vlastnostech sloučenin, síle slunečního záření a také na dalších látkách přítomných ve vodě (mohou působit jako fotosenzitizéry generující hydroxylové radikály a singletový kyslík např. nitráty, huminové kyseliny).

## Metody eliminace léčiv – Fytoremediace

- Fytoremediace je technologie využívající rostliny a asociované mikroorganismy v rhizosféře k odstranění, přeměně či zadržení toxických chemických látek nacházejících se v půdě, sedimentech, spodní vodě, povrchové vodě a dokonce i v atmosféře.
- Například alternativou při pokusu o snížení emisí léčiv do životního prostředí může být použití kořenových čistíren odpadních vod, které fungují na principu rhizofiltrace (dochází k precipitaci kontaminantů na kořenovém systému nebo k absorpci přímo na kořenech)

# Metody eliminace léčiv – membránová separace

- Reverzní osmóza je způsob filtrace, vycházející z fyzikálního jevu zvaného osmóza.
- Hlavní hnací silou tohoto procesu je tlak – rozdílný tlak látky před a za membránou vede k transportu látky přes membránu.





## Analýza léčiv v životním prostředí

- Současné analytické metody schopny detegovat a identifikovat více polární organické látky ve stopových množstvích bez předchozí derivatizace např.:

Chromatografické metody:

- kapalinové: HPLC, HPTLC, TLC, LC-MS
- plynové: GC, GC-MS

Spektrometrické:

- fluorimetrie, fosforimetrie, ramanova spektrometrie (RS, FTR), infračervená spektrometrie (IR, FT-IR), NIR, UV-VIS
- Rentgenová fluorescence (XRF)
- NMR

Titrační, elektrochemické, elektrophoretické a kinetické metody

# Mobilní Ramanovy spektrometry

- Pro detekci neznámých a nebezpečných látek – FirstDefender RM/RMX
- Pro farmacii a chemický průmysl – TruScan, TruScan GP
- Pro detekci zakázaných narkotik – TruNarc
- Další Ramanovy spektrometry:



# Identifikovatelné látky

## □ Pevné látky, kapaliny, gely, pasty

### ○ Organické sloučeniny

- ropné produkty, pesticidy, hnojiva, plasty, průmyslové materiály
- drogy, léky
- chemické zbraně
- “bílé prášky”

### ○ Anorganické sloučeniny

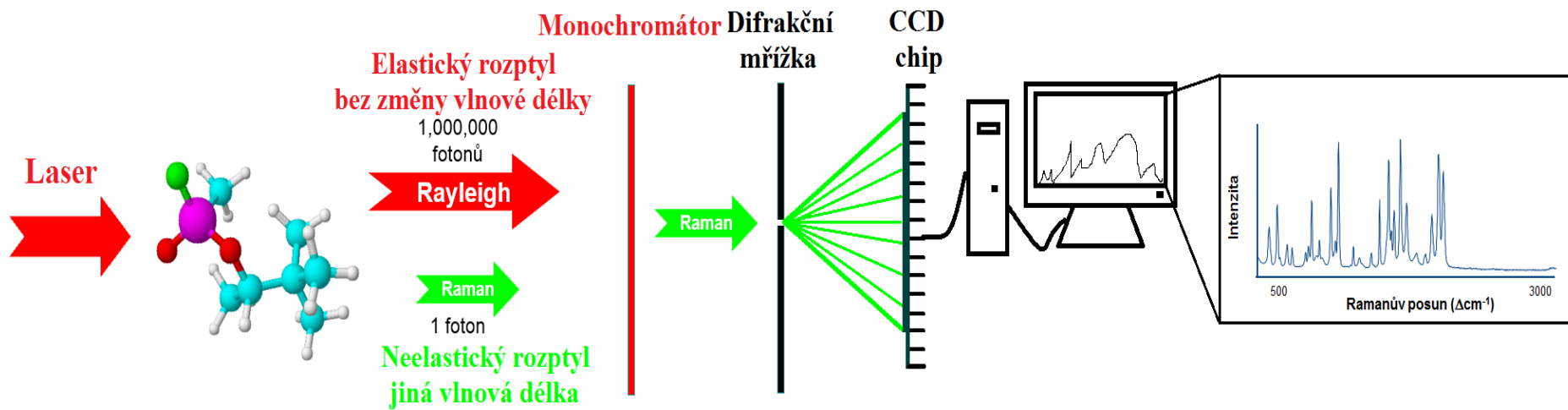
- minerální kyseliny (sírová, dusičná, ...)
- anorganické oxidy (rez, oxid titaničitý, ...)
- některé iontové sloučeniny (*sírany, fosforečnany, chloristany, uhličitany*)
- krystalické polokovy (*křemík*)

### ○ Vodné roztoky

# Obtížně identifikovatelné látky

- **Černě nebo velmi tmavě zbarvené vzorky**
- **Vysoce fluoreskující materiály**
  - Rozsáhlé kruhové molekuly (steroidy)
  - Některé přírodní produkty, detergenty
  - Některé jasně zbarvené fluoreskující materiály (obzvláště modře nebo zeleně zbarvené)
- **Většina kovů a elementárních látek**
- **Jakékoli substance s velmi slabým Ramanovým signálem**
  - (*voda*)
- **Biologické materiály**
  - Obvykle fluoreskující
  - proteiny, lipidy, karbohydráty

# Princip Ramanova spektrometru



# Mobilní FT-IR spektrometry

- Mobilní FT-IR spektrometr  
TruDefender FT/FTi, FTX/FTXi
- Další FTIR spektrometry:



# Princip IČ

- Infračervená spektroskopie je určena především pro identifikaci a strukturní charakterizaci organických sloučenin a také pro stanovení anorganických látek
- Absorpce IČ záření o různé vlnové délce
- Změny rotačně vibračních energetických stavů molekuly v závislosti na změnách dipólového momentu molekuly
- Infračerveným zářením je v rozsahu vlnových délek 0,78 – 1000  $\mu\text{m}$ , což odpovídá rozsahu vlnočtů 12800 – 10  $\text{cm}^{-1}$ .
- Blízká IČ - NIR (13000 - 4000  $\text{cm}^{-1}$ )
- **Střední IČ - MIR (4000 - 200  $\text{cm}^{-1}$ ) (nejpoužívanější)**
- Vzdálená IČ - FIR (200 - 10  $\text{cm}^{-1}$ )

# Mobilní NIR analyzátoři

- MicroPHAZIR GP - Univerzální ruční analyzátor, umožňuje kvalitativní i kvantitativní analýzu potravin, zemědělské produkce, chemických materiálů, kapalných, pevných a pastovitých látek, kontrolu kvality, kontrolu výrobního procesu Food, feed and agriculture analysis
- (1,3 kg, analýza v řádu sekund)
- MicroPHAZIR PC – pro identifikaci plastů
- MicroPHAZIR RX – pro farmaceutický průmysl
- MicroPHAZIR AS – pro identifikaci azbestu
- MicroPHAZIR AG – pro zemědělské laboratoře
- Další NIR spektrometry:





# Princip NIR

- spektrometrie v blízké infračervené oblasti („near-infrared spectrometry“ – NIR spectrometry)
- **využívá spektrální oblast blízkého infračerveného záření (oblast vlnových délek 800 – 2500 nm resp. vlnočtů 12500 – 4000 cm<sup>-1</sup>)**
- absorpce záření v NIR oblasti je obvykle způsobena energetickými přechody mezi vibračními hladinami molekul nikoli přechody fundamentálními (hrají dominantní roli v MIR)
- absorpce záření v NIR oblasti je při stejné tloušťce vzorku běžně o jeden až dva řády slabší než v MIR oblasti
- přiřazení absorpčních pásů jednotlivým kombinačním přechodům a svrchním tonům je poměrně obtížné, a proto se běžně neprovádí rozbor spekter směřující k identifikaci funkčních skupin v molekulách, jak je obvyklé při interpretaci spekter v MIR oblasti
- Využívá se při analýze léčiv, lékařské diagnostice (cukr v krvi a pulsní oxymetrie), kontrola kvality potravin a agrochemie, výzkum paliv atd.

# Mobilní kombinované spektrometry



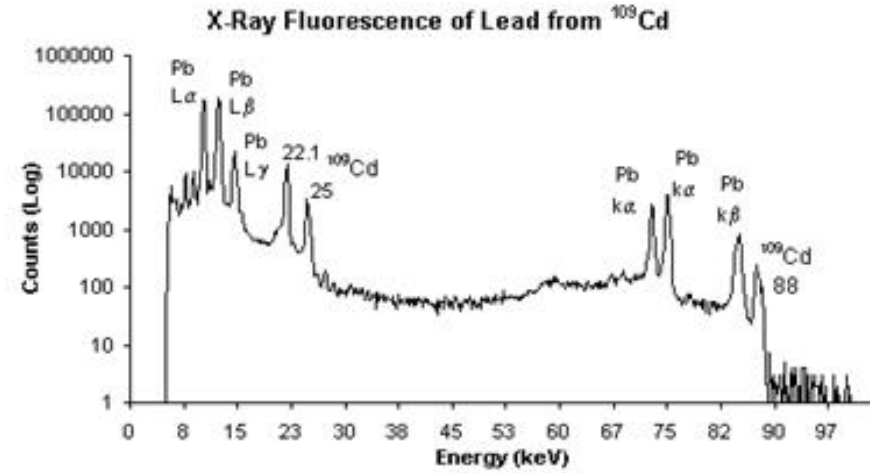
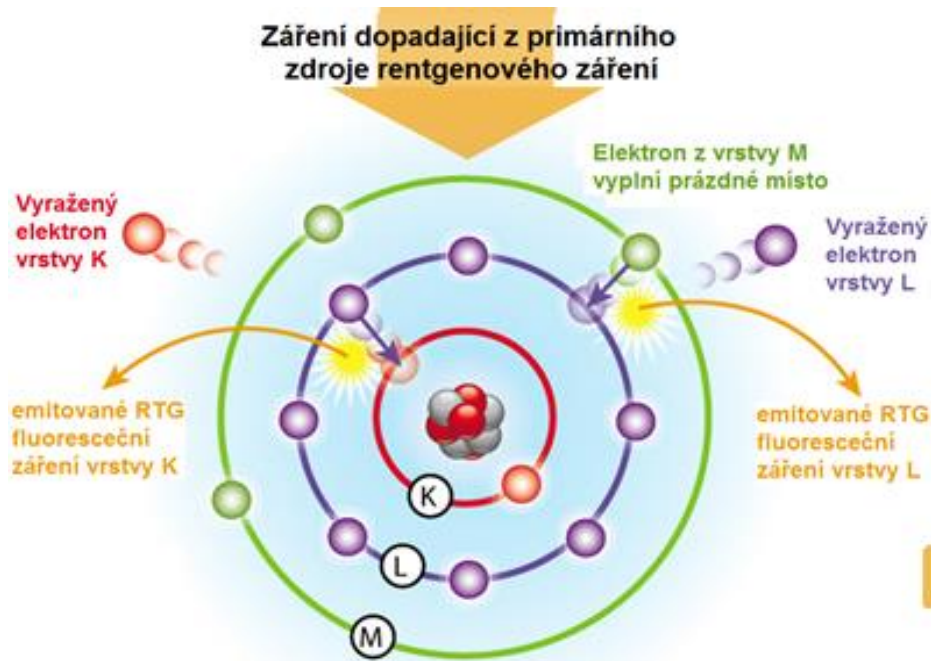
- V jednom přístroji je integrován jak Raman včetně flexibilní sondy (FD RMX), tak i FT-IR jako u TD FTX.
- Ramanův spektrometr s budícím laserem 785 nm. Spektrometr je přitom osazen pancéřovanou optickou sondou u Ramanova spektrometru, která umožňuje i bezkontaktní měření na hůře přístupných místech, Ramanova spektra je možná měřit i v integrovaném držáku vialek.
- FT-IR spektrometr je osazen diamantovým ATR s motorizovaným přítlačným raménkem, které umožňuje automatické přitlačení vzorku přesně definovanou silou na ATR.
- Knihovna spektrometru obsahuje více jak 16 000 látek.
- Spektrometr je řízen velmi výkonným interním PC a je osazen velkým grafickým dotykovým LCD, který splňuje armádní normy a je ho možné ovládat v ochranných rukavicích, všechny funkce spektrometru je ale možné současně ovládat i z integrovaných kláves.
- Spektrometr se všemi výše uvedenými vlastnostmi má přitom hmotnost menší jak 2 kg a umožňuje několikahodinový nepřetržitý provoz na baterie.

# Mobilní XRF spektrometry

- ElvaX Mobile - přenosný energiově disperzní rentgenový fluorescenční analyzátor (ED XRF) umožňující přímou analýzu širokého spektra vzorků pracující v rozsahu od Mg po Pu. Spektrometr používá velkoplošný SDD detektor s vysokým rozlišením, absence kolimátorů a sevřená geometrie Ag, Ru rentgenka-vzorek-detektor umožňují velmi rychlou analýzu i stopových prvků. Spektrometr lze využít pro mobilní nedestruktivní prvkovou analýzu, včetně přesné kvantitativní analýzy i velmi nízkých koncentrací (ppm).
- ElvaX ProSpector II – ruční XRF analyzátor
- Další XRF analyzátory:



# Princip XRF



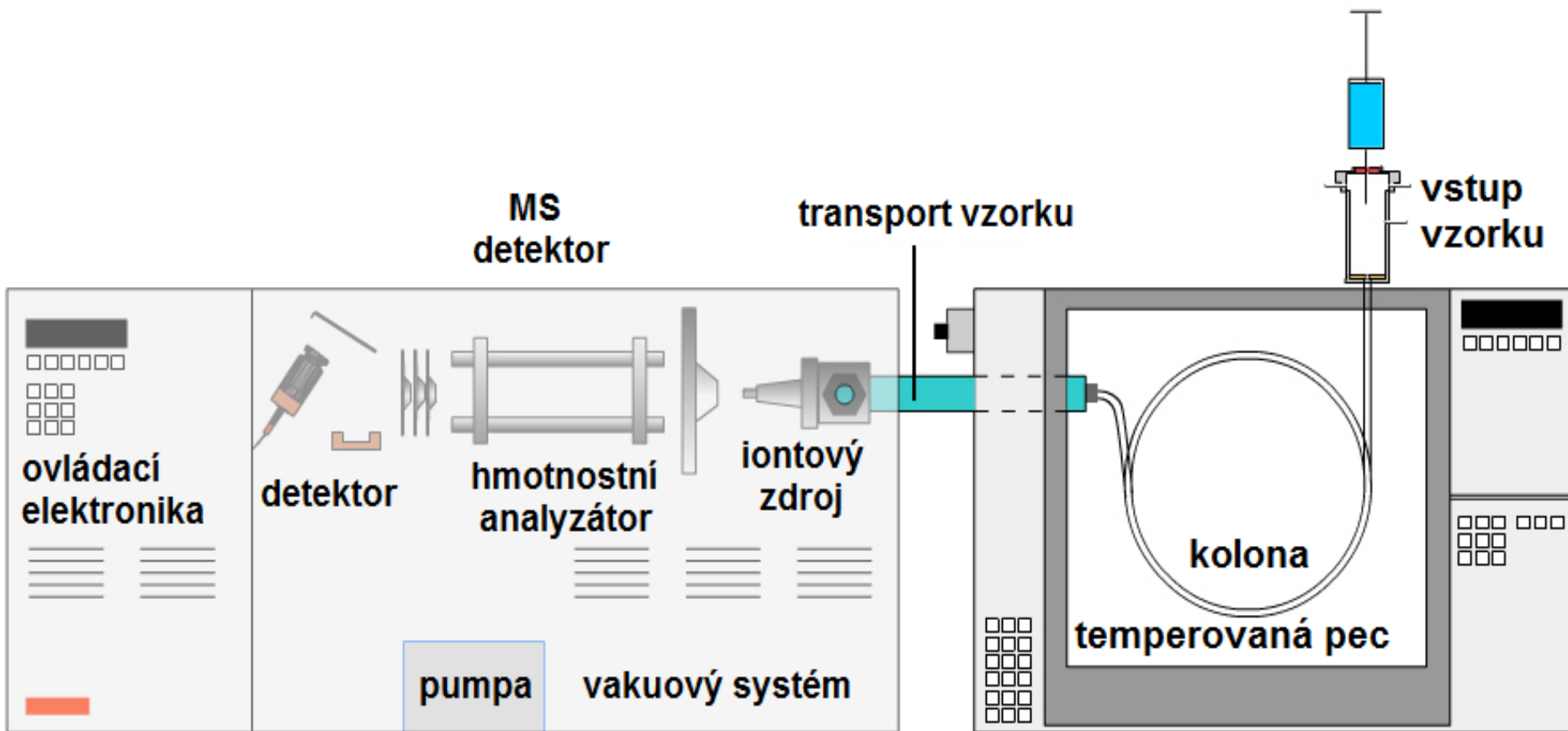
- Použití: prvková analýza, analýza kovů a slitin, detekce těžkých kovů v životním prostředí a výrobcích, detekce BFR (Brominated flame retardant), detekce chloru, analýza hornin, kapalných vzorků, nátěrů, prachů z filtrů atd.

# Mobilní GC-MS detektory

- GC-MS/MS jsou určeny pro HAZMAT týmy, vojenské a kriminalistické mobilní laboratoře a pro aplikace v oblasti analýzy životního prostředí. Vhodné i pro mobilní aplikace kde se požaduje nepřetržité sledování velmi nízkých koncentrací.
- Jsou použitelné na bojové chemické látky, jejich prekurzory i produkty degradace, průmyslové toxické látky, těkavé organické látky, drogy, pesticidy, fungicidy a další látky. Detekční limity jednotky až desetiny ppb pro plynné látky a jednotky ppm až stovky ppb pro kapaliny. S předkoncentrací na sorpční jednotce se detekční limity posouvají až k hodnotám ppt u plynných látek.
- Griffin 460 (FLIR, USA), HAPSITE Smart Plus (Inficon, USA)

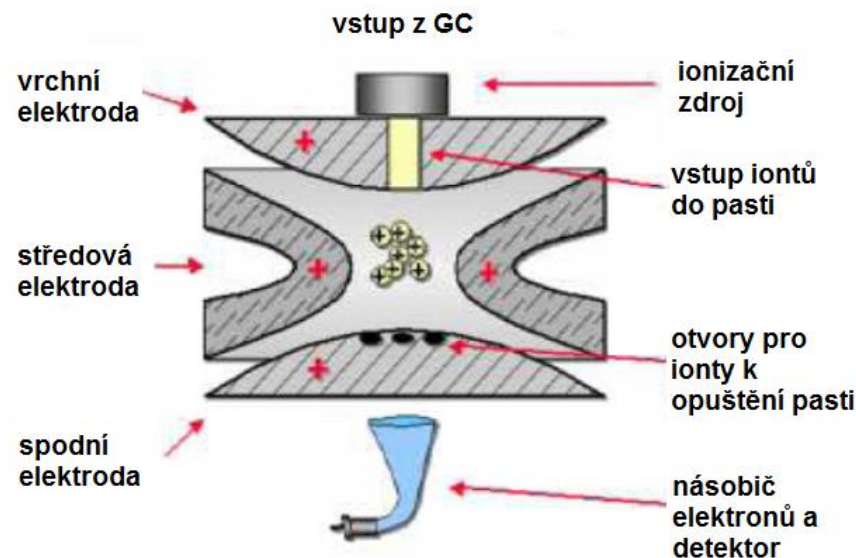


# Princip GC-MS detektorů



# Princip GC-MS detektorů (Iontová past)

- Účinkem elektrického pole jsou ionty uzavřeny v ohraničeném prostoru. Iontová past se skládá ze vstupní a z výstupní elektrody kruhového průřezu a z prstencové středové elektrody. Krajní elektrody jsou uzemněny, na středovou elektrodu je vkládáno vysokofrekvenční napětí s proměnnou amplitudou.
- Ionty jsou nuceny pohybovat se uvnitř iontové pasti po uzavřených kruhových drahách → s rostoucí amplitudou napětí se ionty s rostoucím  $m/z$  dostávají na nestabilní trajektorie a opouštějí prostor iontové pasti směrem do detektoru

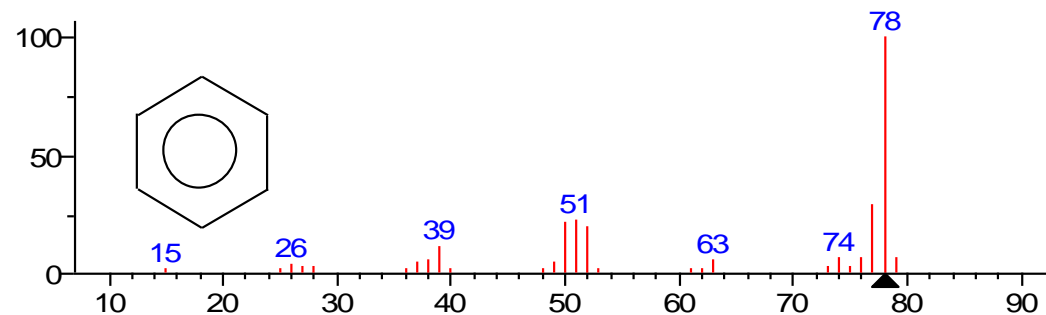
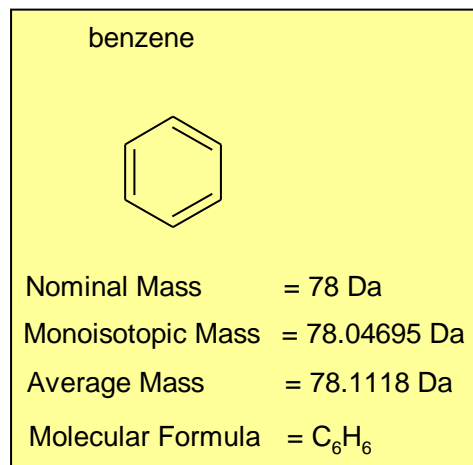


# Princip GC-MS detektorů

Molekulová hmotnost - jednotka dalton  
(Da)

1 Da = 1 amu (atomic mass unit) =  
hmotnost 1/12 izotopu  $^{12}\text{C}$

1 Da = 1,660 338 782 x  $10^{-27}$  kg



(mainlib) Benzene

**monoisotopická** - v praxi počítána z hmotností  
nejstabilnějších (nejvíce  
zastoupených izotopů prvků)

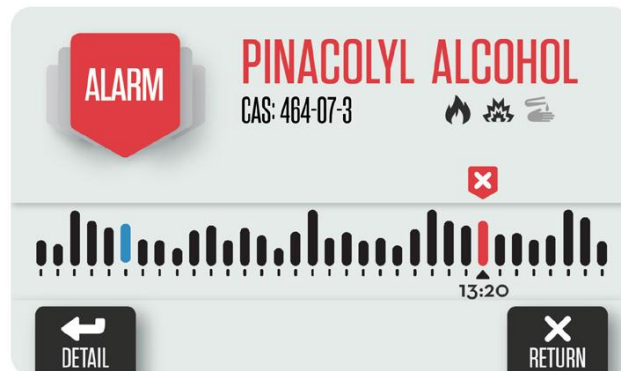
**průměrná** - zohledňuje hmotnosti všech izotopů prvků

**nominální** - zaokrouhlená (celočíslná) monoisotopická  
hmotnost



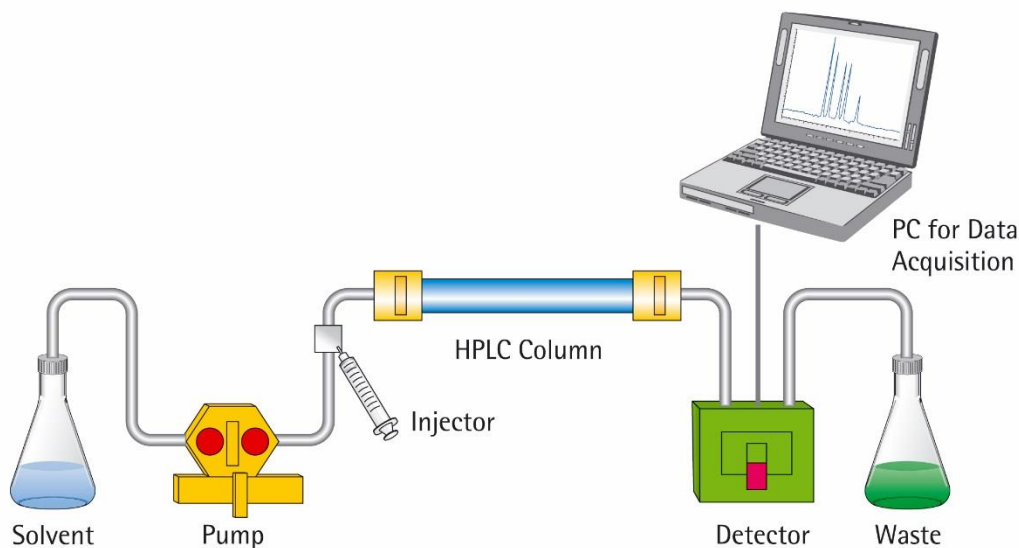
## Mobilní MS/MS spektrometry

- M908 je mobilní MS/MS spektrometr M908 pro detekci nebezpečných látek. Zařízení používá technologii miniaturizované iontové pasti pracující za zvýšeného tlaku (nepoužívá standardní vakuové pumpy).
- Zařízení umožňuje přímou analýzu plynných vzorků i analýzu pevných vzorků a stěrů.

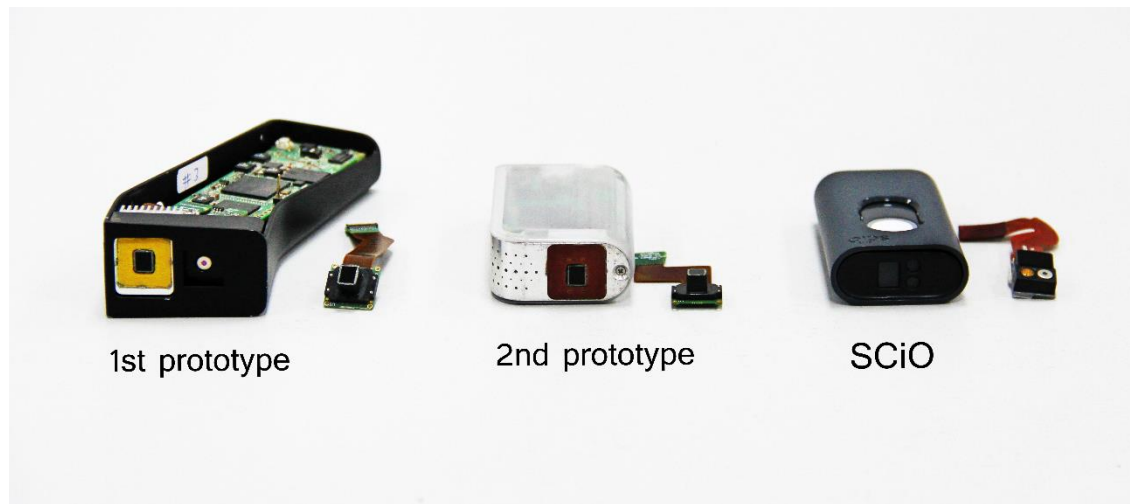


# Mobilní HPLC detektory

- **HPLC** (*high-performance liquid chromatography*)
- chromatografická technika sloužící k separaci složek vzorku za účelem stanovení jejich přítomnosti i koncentrace, popř. k izolaci jednotlivých složek směsi (tzv. preparativní chromatografie).
- Na rozdíl od běžné sloupcové chromatografie je součástí HPLC aparatury výkonné vysokotlaké čerpadlo, které umožňuje průtok mobilní fáze kolonou menších rozměrů, v níž je stacionární fáze vázaná na částice o velikosti pouze



# SCiO – Near Infra-Red Spectroscopy



1st prototype

2nd prototype

SCiO



# SCIO – Specifikace



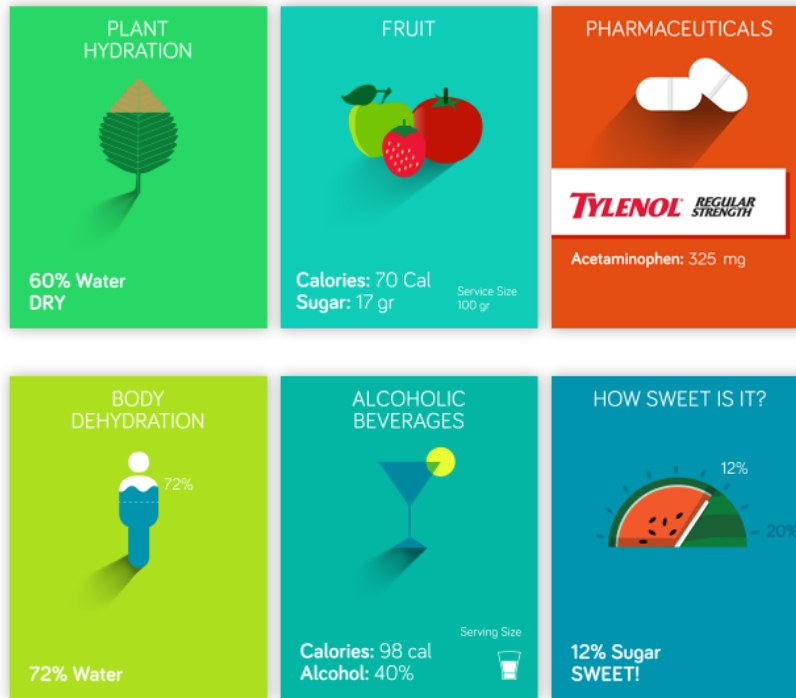
Illumination	Wide-Band NIR, Eye Safe
Sensor	Near IR Spectroscopy
Measuring Time	1.5 sec
Measuring Distance	5-15 mm
Connectivity	Wireless connection
Battery	One week under typical use Charged via micro USB
Charge Time	Up to 3 hours
Length x Width x Height with Cover	18.8 x 40.2 x 67.7 mm
Length x Width x Height without Cover	15.4 x 36.4 x 54 mm
Weight	35 gr
Operating Temperature	5-35 C
Compability	1. iPhone 4S and above, iOS 7 and higher 2. Android 4.3 or higher, requires a Bluetooth Low Energy device



# SCIO – Near Infra-Red Spectroscopy



# SCIO – Výsledky analýz



## Zdroje informací

- ŠÍDLOVÁ, Petra, Radka PODLIPNÁ a Tomáš VANĚK. CYTOSTATICKÁ LÉČIVA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ. *Chemické listy*. Praha: VŠCHT Praha, 2011, **105**(1): 8-14. ISSN 1213-7103.
- <https://www.consumerphysics.com/myscio/>
- <https://www.thermoscientific.com>
- <http://www.rmi.cz/>

***Děkuji za pozornost!***