

SORPCE CYTOSTATIK PLATINOVÉ ŘADY Z ODPADNÍCH VOD NEMOCNIC

ZDEŇKA WITTLINGEROVÁ^a, MAGDALENA ZIMOVÁ^a, ANNA CIDLINOVÁ^a, ANNA PETRUŽELKOVÁ^a, MARTINA MATĚJKOVÁ^b a OLGA ŠOLCOVÁ^b

^a Fakulta životního prostředí, Česká zemědělská univerzita v Praze, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6 – Suchbátka,

^b Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Rozvojová 135, 165 02 Praha 6
cidlinova@fzp.czu.cz

Došlo 17.2.15, přepracováno 10.11.15, přijato 8.1.16.

Klíčová slova: cytostatika platinové řady, rizika, kontaminace, životní prostředí

Úvod

Počet nádorových onemocnění celosvětově narůstá. Česká republika je v počtu onkologicky nemocných na předním místě v Evropě, každý třetí obyvatel ČR rakovinou onemocní a každý čtvrtý na ni zemře¹. Z celkového počtu zemřelých v České republice jsou každoročně u cca 26 % lidí příčinou úmrtí novotvary².

Cytostatika řadíme mezi chemické látky s karcinogenními a bezprahovými účinky tzn., že u těchto látek nelze definovat bezpečnou míru expozice, která by neohrožovala zdraví exponovaných osob. Běžně se při chemoterapii v nemocnicích používá cca 50 typů cytostatik. Přibližně 75 % je podáváno pacientům ambulantně, zbytek hospitalizovaným pacientům¹.

Vzhledem k nebezpečným vlastnostem cytostatik a jejich metabolitů, ročnímu objemu a dynamice spotřeby, tak mohou vznikat nebo již vznikají závažná zdravotní a ekologická rizika pro životní prostředí a zdraví lidí. Osud léčiv a jejich toxických metabolitů, které po aplikaci končí v kanalizaci a následně kontaminují životní prostředí, je málo prozkoumán^{3–5}.

Přítomnosti cytostatik v odpadních vodách se věnoval jen několik autorů³. Rezidua cytostatik byla prokázána v kanalizacích nemocnic a v odpadních vodách, byla ale nalezena i v povrchových a pitných vodách. Je prokázáno, že biodegradovatelnost těchto léčiv je malá a nezávislá na jejich chemické struktuře a mechanismu účinku. Aktivní sloučeniny často procházejí komunálními čistírnami odpadních vod v nezměněné podobě. Jednou z možností zachycení kontaminantů v čistírnách odpadních vod je jejich

adsorpce na splaškový aktivovaný kal. Nejčastěji se koncentrace cytostatik v odpadních vodách pohybují v řádu ng l⁻¹ a v případě povrchových vod dokonce pod hodnotou 1 ng l⁻¹. V případě nemocničních odpadních vod jsou však koncentrace řádově vyšší, pro jednotlivou sloučeninu mohou dosahovat 50 µg l⁻¹. Koncentrace cytostatik a jejich metabolitů v odpadních vodách během dne výrazně kolísá, závisí na množství podávaných cytostatik v průběhu dne³.

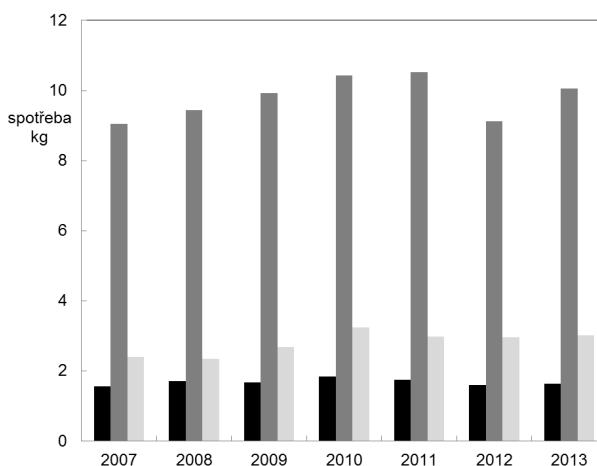
Do odpadních vod jsou také vylučovány aktivní metabolity cytostatik, které mohou zvýšit cytotoxický potenciál odpadních vod^{4,5}.

V ČR se k léčbě vybraných nádorových onemocnění podle údajů poskytnutých SUKL nejvíce používají cytostatika na bázi platinových derivátů (cisplatina, karboplatina, oxaliplatina). V rámci grantu č. FR-TI1/494 „Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace“ byl sledován vliv cytostatik platinové řady na kontaminaci životního a pracovního prostředí. Jedním z cílů projektu byl vývoj a odzkoušení technického zařízení pro realizaci způsobu odstranění platinových sloučenin v odpadních tekutinách na vybraném nemocničním pracovišti. Součástí tohoto cíle bylo i experimentální ověření sorpce platiny na vybraných sorpčních materiálech pro jejich použití v technickém zařízení.

Cytostatika platinové řady

Platina patří mezi kovy toxické a její zvyšující se obsah v životním prostředí představuje závažný rizikový faktor pro zdraví lidí. Obecně se vyskytuje v zemské kůře ve velmi nízkých koncentracích 0,001–0,005 mg kg⁻¹. Otázkou je, jaký podíl znečištění životního prostředí tvoří platinové kovy z aplikace cytostatik⁶.

V ČR i ve světě cytostatika na bázi platinových derivátů (cisplatina, karboplatina, oxaliplatina) patří mezi nej-



Obr. 1. Spotřeba cytostatik platinové řady v ČR v letech 2007 až 2013; cisplatina (■), karboplatina (■), oxaliplatina (■)

více používané v terapii nádorů varlat, prostaty, tlustého střeva a prsu. Většina cytostatik platinové řady se vylučuje močí, 10–40 % cisplatiny je vyloučeno do moči během 24 hodin. Karboplatina je vylučována močí v nezměněné formě (70 %) nebo ve formě metabolitů. Šedesát až sedmdesát procent metabolitů je vyloučeno močí během 24 hodin (cit.⁷). Na obr. 1 je uvedena spotřeba cytostatik platinové řady v České republice.

Dle provedených studií Kümmerera a spol.^{6,8} se pohybovaly průměrné denní koncentrace Pt v nemocničních odpadních vodách v rozmezí od 10 do 601 ng l⁻¹ Pt (od 20 do 3580 ng l⁻¹ ve dvouhodinových smíšených vzorcích). Podle údajů o spotřebě cytostatik se však očekávalo, že denní průměrné koncentrace v odpadních vodách by se měly pohybovat v rozsahu od 10 do 710 ng l⁻¹ Pt. Dle studie Kümmerera a spol.⁶ platina pocházející z léčby nádorových onemocnění činila v různých zemích EU dle odhadu 1,3 až 14,3 kg za rok, což bylo odhadnuto, že tvoří 3,3–12,3 % z celkového množství emisí platiny pocházející z automobilových katalyzátorů^{6,8}.

Odstranění cytostatik z odpadních vod

V současné době se problematika odstranění léčiv včetně cytostatik z odpadních vod ze zdravotnických zařízení řeší na úrovni výzkumu nebo ojedinělými pilotními projekty. Doposud se řešení problému odstranění úniku léčiv do životního prostředí charakterizuje v zásadě třemi vzájemně spolupracujícími koncepcemi⁹:

- optimalizace stávajících technologií (ČOV),
- vylepšení čištění na ČOV přidáním dalšího čistícího stupně,
- kontrola a separace zdrojů.

V ČR mají ČOV pouze vybrané nemocnice, které měly nebo mají infekční oddělení. Nemocnice obecně však nemají technologie na odstranění léčiv z odpadních vod. Odpadní vody většinou odcházejí přímo nebo po předčištění do městské kanalizace. Technologie na odstranění léčiv z odpadních vod jsou ve většině států ve fázi výzkumu. K čištění kontaminovaných vod se používají různé techniky jako např. oxidace, enzymatické čištění, sorpce, fotokatalytické čištění nebo biodegradace. Právě k odstranění těžkých kovů a jejich sloučenin je vhodné použít sorpční techniku pro její vysokou účinnost, relativně nízké náklady a jednoduchou aplikaci. Pro reálné aplikace by bylo vhodné použít jako sorbenty snadno dostupné přírodní materiály. Projekt se proto zaměřil na experimentální ověření sorpce cytostatik platinové řady na přírodním zeolitu Klinoptilolitu, jílu Bentonitu, zemině Lufa a komerčně dostupném aktivním uhlí Supersorbon^{10–13}.

Experimentální část

Texturní vlastnosti sorbentů

Texturní charakteristiky získané z fyzikální sorpce dusíku jako specifický povrch (S_{BET}), objem mikropórů

(V_{mikro}) a distribuce mesopórů byly měřeny na přístroji ASAP 2050 (Micromeritics, USA). Distribuce pórů i zdánlivá (rtuťová) hustota (ρ_{Hg}) byla získána pomocí AUTOPORE III (Micromeritics, USA) a skeletální (heliová) hustota (ρ_{He}) na přístroji Accupyc II 1340 (Micromeritics, USA). Z obdržných hodnot skeletální a zdánlivé hustoty byly vypočteny porozity (ε) jednotlivých materiálů podle rovnice:

$$\varepsilon = \frac{\rho_{\text{He}} - \rho_{\text{Hg}}}{\rho_{\text{Hg}}} \times 100$$

Sorpční experimenty

Sorpční vlastnosti všech sorbentů byly ověřovány pomocí modelových roztoků karboplatiny, oxaliplatiny a cisplatiny. Na dvou třepačkách zajišťujících míchání roztoků byly připevněny 4 baňky, které obsahovaly po 650 ml roztoku karboplatiny o koncentraci 1,5 $\mu\text{g l}^{-1}$, nebo oxaliplatiny o koncentraci 4 $\mu\text{g l}^{-1}$, či cisplatiny o koncentraci 0,06 $\mu\text{g l}^{-1}$. Do každé baňky byl přidán sorbent (Lufa, Supersorbon, Bentonit a Klinoptilolit) v množství vždy 1 g sorbentu na 100 ml roztoku; celkem 6,5 g sorbentu. Sorpční experimenty byly prováděny po dobu 24 h, přičemž prvních 6 hodin bylo po 1 hodině odebráno vždy 15 ml roztoku, který byl filtrován stříkačkovým filtrem nylon o průměru pórů 0,22 μm a který byl před analýzou umístěn do lednice. Mezi 6 a 24 hodinou sorpce nebyly roztoky míchány. Při sledování reprodukovatelnosti byl každý experiment 3× opakován. Koncentrace platiny v roztocích byla stanovována metodou ICP-MS.

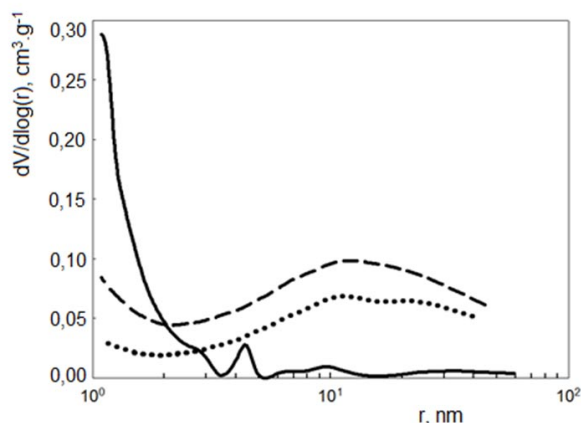
K sorpčním experimentům byla dále použita reálná neředěná odpadní voda z nemocnice bez jakéhokoliv předčištění či úpravy, či po odkalení na písčném filtru o délce 5 cm. Počáteční koncentrace platiny v odpadní vodě byla 2,49 $\mu\text{g l}^{-1}$. Na 100 ml odpadní vody byl vždy použit 1 g sorbentu, přičemž celkový objem suspenze byl 300 ml. Experimenty byly prováděny ve vsádkovém reaktoru. Baňky se suspenzí byly umístěny na třepačce zajišťující kontinuální míchání. Po 6 h bylo na analýzu odebráno 15 ml vzorku, který byl filtrován přes stříkačkový filtr nylon o průměru pórů 0,22 μm .

Výsledky a diskuse

Jako sorbenty vhodné pro odstranění cytostatik obsahujících platinu z odpadních vod nemocnic byly vybrány komerčně dobře dostupné přírodní materiály, a to Klinoptilolit (Zeocem, a.s., drcené kaménky o velikosti 3 × 5 mm), Bentonit Braňany (Keramost, prášek), půda Lufa 2.2 (Speyer) a aktivní uhlí Supersorbon (Degussa, extrudáty 4 × 7 mm). Při výběru se mimo obecné dostupnosti přihlíželo k jejich sorpčním vlastnostem testovaných na modelových roztocích vybraných cytostatik a jejich texturním charakteristikám.

Texturní charakteristiky

Texturní charakteristiky čtyř sorbentů (Klinoptilolit, Bentonit Braňany, Lufa a Supersorbon) získané výše popsanými metodami jsou sumarizovány v tab. I. Srovnání distribucí velikosti pórů vyhodnocených ze změřených isoterem fyzikální adsorpce dusíku a intruzních křivek rtuťové porozimetrie je znázorněno na obr. 2 a 3. Fyzikální adsorpce dusíku u vzorku Lufy nebyla pro její nízký povrch měřitelná. Ze získaných dat je zřejmé, že dle texturních vlastností nejvíce ovlivňujících sorpci, což je specifický povrch i intruzní objem, vykazuje viditelně nejvyšší hodnoty aktivní uhlí, které má také vysoké zastoupení pórů o velikosti pod 10 nm i pórů nad 100 nm usnadňujících pohyb molekul a tak i sorpci. U ostatních studovaných sorbentů výrazně klesá specifický povrch i intruzní objem, a to v pořadí Bentonit, Klinoptilolit, Lufa. Nicméně oba zmíněné sorbenty mimo Lufy mají značný podíl pórů v oblasti 10 nm i tzv. transportních pórů – v tomto případě póry o velikosti nad 100 nm. Malý intruzní objem a specifický povrch ve srovnání s aktivním uhlím je způsoben minimálním zastoupením mikropórů (póry o velikosti pod 2 nm).



Obr. 2. Distribuce mesopórů z adsorpční větve isotermy fyzikální adsorpce dusíku všech vzorků; — Supersorbon, --- Bentonit, ... Klinoptilolit

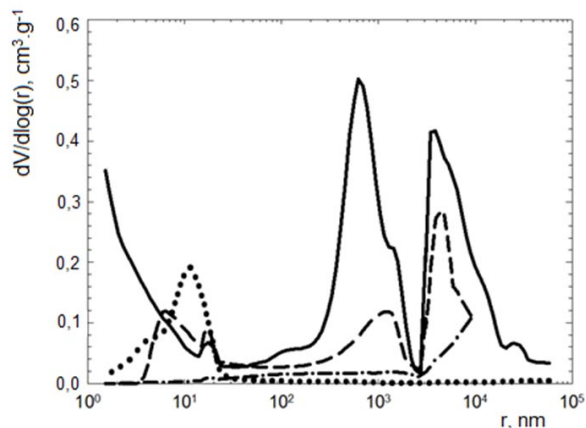
Výsledky sorpce modelových roztoků

Nejprve byly studovány sorpční experimenty na modelových roztocích jednotlivých Pt sloučenin (karboplatiny, cisplatiny a oxaliplatiny). U reálných odpadních vod, které obsahují mimo Pt sloučenin i další sorbující se látky, je nejdůležitějším faktorem pro čištění těchto vod kapacita sorbentu a rychlost sorpce. Proto byly sorpční experimenty s modelovými roztoky zaměřeny na kapacitu a rychlost sorpce na jednotlivých sorbentech.

Výsledky sorpce karboplatiny na všech testovaných sorbentech jsou uvedeny na obr. 4. Je zřejmé, že sorpce karboplatiny probíhá pouze na aktivním uhlí Supersorbon, a to s 95% účinností v průběhu 5 hodin. Ostatních testované sorbenty vykázaly sorpční aktivitu nižší než 5 %.

Dále byla ověřena reprodukovatelnost experimentů, která je pro odstranění karboplatiny z modelového roztoku při použití aktivního uhlí Supersorbonu zobrazena na obr. 5. Z obrázku je patrné, že experimentální chyba sorpčních experimentů se pohybovala v oblasti do 10 %.

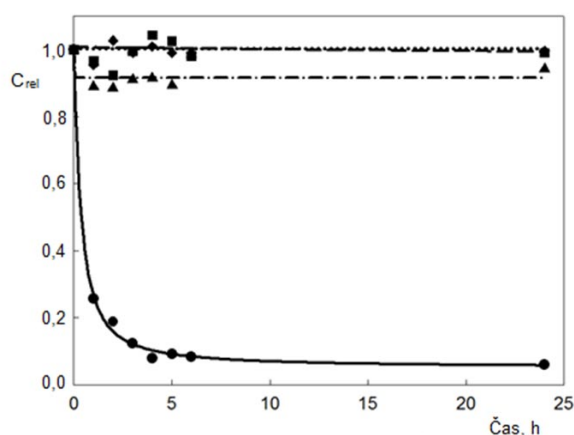
Vzhledem k tomu, že 90 % platiny v roztoku karboplatiny bylo při použití Supersorbonu zachyceno v průběhu prvních dvou hodin sorpce, byla zjišťována



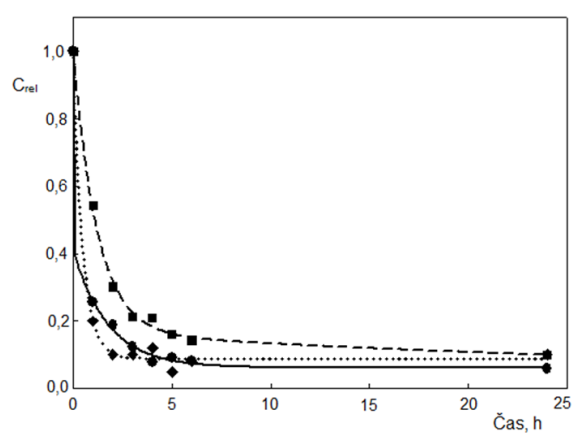
Obr. 3. Distribuce velikosti pórů všech vzorků ze rtuťové porozimetrie; — Supersorbon, --- Bentonit, ... Klinoptilolit, - · - Lufa

Tabulka I
Texturní vlastnosti sorbentů

Vzorek	S_{BET} [m ² g ⁻¹]	S_{meso} [m ² g ⁻¹]	V_{mikro} [mm ³ g ⁻¹]	Intruzní objem [cm ³ g ⁻¹]	ρ_{He} [g cm ⁻³]	ρ_{Hg} [g cm ⁻³]	ε [—]
Klinoptilolit	24	13,7	5,9	0,12	2,29	1,69	0,26
Bentonit	69	39,8	14,9	0,26	2,44	1,32	0,46
Lufa	1,1	—	—	0,06	2,59	2,18	0,16
Supersorbon	1213	441,5	373,4	0,69	2,01	0,58	0,71



Obr. 4. Časová závislost relativní koncentrace platiny v roztoku karboplatiny pro jednotlivé sorbenty; ● Supersorbon, ■ Bentonit, ◆ Klinoptilolit, ▲ Lufa



Obr. 5. Reprodukovatelnost – Relativní koncentrace platiny (C_{rel}) v čase sorpce; ● 1. experiment, ■ 2. experiment, ◆ 3. experiment

Tabulka II

Životnost Supersorbonu – relativní koncentrace platiny (C_{rel}) v čase sorpce 0 a 6 hodin

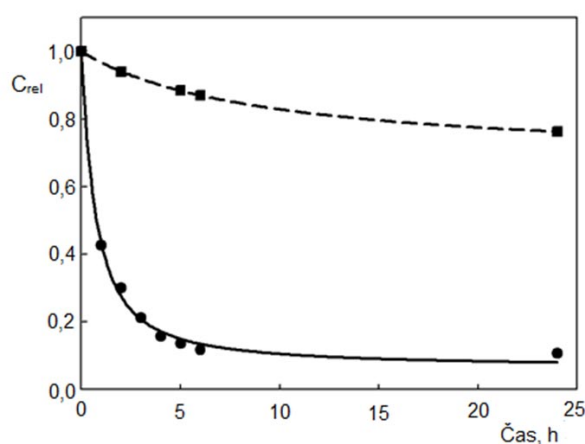
Doba sorpce [h]	Sorpce č.			
	1	2	3	4
0	1,00	1,00	1,00	1,00
6	0,08	0,17	0,15	0,18

životnost Supersorbonu při opakované sorpci. Opakovaná sorpce byla provedena celkem 4×, vždy na stejném vzorku Supersorbonu. Po každé sorpci byl sorbent zfiltrován a sušen na vzduchu za laboratorní teploty. Hmotnostní úbytky sorbentu po každé sorpci byly zanedbatelné (do 3 hm.%). Z výsledků uvedených v tab. II je patrné, že Supersorbon vykazoval i při opakované sorpci vysokou aktivitu mezi 82–92 %, což potvrdilo jeho vysokou životnost.

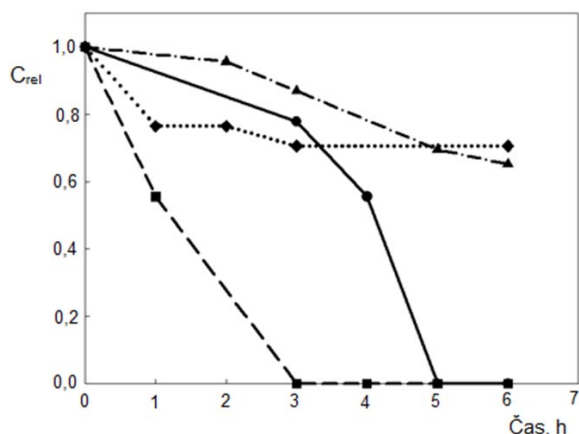
Obr. 6 znázorňuje časovou závislost sorpce platiny z modelového roztoku oxaliplatiny pro dva sorbenty; Supersorbon a Bentonit. Je zřejmý výrazný rozdíl v sorpční aktivitě a také kapacitě obou sorbentů. U Bentonitu byla nejvyšší dosažená sorpční kapacita 20 %, a to i po 24 hodinách sorpce, zatímco u Supersorbonu bylo ve stejném časovém intervalu dosaženo 95 % sorpce.

Časová závislost relativní koncentrace cisplatiny pro jednotlivé sorbenty je zobrazena na obr. 7. Vzhledem k velmi nízkým hodnotám koncentrace platiny v původním roztoku cisplatiny, které byly způsobeny její nízkou rozpustností, jsou na obrázku uváděny průměrné výsledky z tří opakovaných sorpčních testů. Navíc jsou tato data zatížena výrazně vyšší chybou analytického stanovení. Nicméně, i zde byl jako vysoce aktivní sorbent opět vyhodnocen Supersorbon, ale také Bentonit Braňany, což bylo způsobeno nižší počáteční koncentrací cisplatiny v modelovém roztoku ve srovnání s oxaliplatinou a karbo-

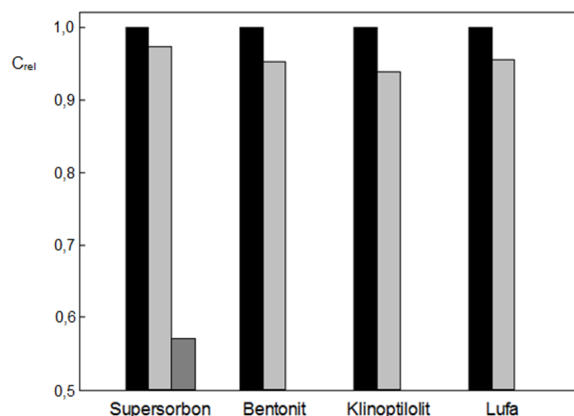
platinou, a to 2,5–6,5×. Oba zmiňované sorbenty dosáhly po 3, nebo 5 hodinách sorpce 100% účinnosti, zatímco u Klinoptilolitu a Lufy byla zjištěna po 5 hodinách 30% účinnost.



Obr. 6. Časová závislost relativní koncentrace platiny (C_{rel}) v roztoku oxaliplatiny pro jednotlivé sorbenty; ● Supersorbon, ■ Bentonit



Obr. 7. Časová závislost relativní koncentrace platiny v roztoku cisplatiny pro jednotlivé sorbenty; ● Supersorbon, ■ Bentonit, ◆ Klinoptilolit, ▲ Lufa



Obr. 8. Relativní koncentrace platiny v roztoku odpadní vody pro jednotlivé sorbenty; na počátku (■) a po 6 h sorpce (■); sorpce odpadní vody po filtraci (■)

Výsledky sorpce odpadní vody

Sorpční experimenty byly provedeny s nepředčištěnou odpadní vodou, která mimo Pt sloučenin obsahovala také kaly a další látky. Výsledky sorpce platiny z roztoku reálné odpadní vody jsou zobrazeny na obr. 8. Je zřejmé, že ve srovnání s modelovými roztoky byla účinnost sorpce výrazně nižší, a to max 8 %. Takto nízká aktivita byla způsobena jednak zanášením pórů sorbentů přítomnými kaly a částečně i probíhající kompetitivní sorpcí. Z těchto důvodů byl na Supersorbonu proveden experiment s částečně upravenou reálnou odpadní vodou, která byla před vlastní sorpcí předčištěna na písčném filtru o délce 5 cm. Z obr. 8 je zřejmé, že při použití takto předčištěné vody byla účinnost sorpce výrazně vyšší, a to 43 %.

Závěr

Pro testy týkající se ověření sorpce cytostatik platinové řady byly vybrány jako vhodné běžně komerčně dostupné sorbenty zeolit Klinoptilolit, jíl Bentonit Braňany, půda Lufa a aktivní uhlí Supersorbon. Jako efektivní sorbenty vhodné pro všechna testovaná cytostatika platinové řady bylo vyhodnoceno aktivní uhlí Supersorbon a Bentonit Braňany, to souvisí s jejich texturními vlastnostmi, jako je velký objem pórů, vysoká porozita i specifický povrch. Sorpční experimenty na modelových roztocích Pt sloučenin ukázaly, že jednotlivá testovaná cytostatika platinové řady vykazují odlišnou sorpční schopnost ve vztahu k vybranému testovanému sorbentu, přičemž ve všech případech vykázal nejvyšší účinnost sorbent Supersorbon. Také byla prokázána vysoká sorpční kapacita testovaného aktivního uhlí při následných sorpčních experimentech.

Při testech s reálnou odpadní vodou bylo zjištěno, že přítomnost kalů výrazně snižuje sorpční schopnost jakéhokoliv sorbentu. Také bylo prokázáno, že předřazení i jednoduchého filtru (v testovaném případě písku o délce lože 5 cm) výrazně zvýší sorpční účinnost díky zachycení kalů. Z výsledků dále vyplynulo, že jednotlivá cytostatika s obsahem platiny by relativně dobře mohla pronikat vrstvou zeolitového i bentonitového přírodního sorbentu, což je dáno iontovou podstatou testovaných cytostatik. Naopak velmi dobré zadržovací schopnosti projevil Supersorbon, kdy jeho sorpční a texturní parametry zásadní měrou ovlivnily rychlost průniku sorbujících se látek. Z těchto důvodů se jako optimální jeví aplikace sendvičových aktivních vrstev, která by využila různých vlastností sorbentů. Lze konstatovat, že získané výsledky mají zásadní význam, neboť umožňují směřovat další výzkumné práce na rozpracování technologií na zadržení cytostatik platinové řady obsažených v odpadních vodách, a to již pokud možno co nejdříve k místu jejich vzniku.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva průmyslu a obchodu ČR FR-TI1/494 programu TIP „Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnosti jejich recyklace“ a projektem Interní grantové agentury Fakulty životního prostředí České zemědělské univerzity v Praze č. 20154235 „Problematika odpadních vod ze zdravotnických zařízení a jejich vliv na životní prostředí a zdraví lidí“.

LITERATURA

1. Klener P., Klener P. jr.: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*, str. 232. Grada, Praha 2010.

2. ČSU: Statistická ročenka České republiky 2012.
3. Šídllová P., Podlípán R., Vaněk T.: Chem. Listy 105, 8 (2011).
4. Council Directive 80/68/EEG: 1991.
5. Council Directive 76/464/EEG: 2000.
6. Kümmerer K., Helmers E., Hubner P., Mascart G., Milandri M., Reinthaler F., Zwakenberg M.: Sci. Total Environ. 225, 155 (1999).
7. Zimová M., Wittlingerová Z., Matějů L., Cidlinová A., Petruželková A.: *Symposium odpadové fórum - 6. ročník česko-slovenského symposia Výsledky výzkumu a vývoje pro odpadové hospodářství*, Kouty nad Desnou, 13. – 15. duben 2011.
8. Kümmerer K., Helmers E.: Sci. Total Environ. 193, 179 (1997).
9. Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: Chem. Listy 7, 540 (2009).
10. Lenz K., Hann S., Koellensperger G., Stefanka Z., Stingeder G., Weissenbacher N., Mahnik S. N., Fuerhacker M.: Sci. Total Environ. 34, 141 (2005).
11. Chmielewska E., Konečný J., Bošan Z., Švancer J.: Chemagazín 2, 22 (2013).
12. Zhang J., Chang V. W. C., Giannis A., Wang J.-Y.: Sci. Total Environ. 445, 281 (2013).
13. Kraepiel A. M. L., Keller K., Morel F. M. M.: J. Colloid Interface Sci. 210, 43 (1999).

Z. Wittlingerová^a, M. Zimová^a, A. Cidlinová^a, A. Petruželková^a, M. Matějková^b, and O. Šolcová^b
(^a Faculty of Environmental Sciences, Czech University of Life Sciences Prague, Prague; ^b Institute of Chemical Process Fundamentals of the CAS, Prague): **The Sorption of Platinum Group Cytostatics of Hospital Wastewater**

Sorption properties of selected sorbents suitable to remove Platinum group cytostatics from hospital waste water and from model solutions of selected Pt group cytostatics were evaluated. Suitable sorbents – Clinoptilolite, Bentonite (Braňany, Czech Republic), Lufa and Supersorbon were selected for testing of Platinum cytostatics removal by the process of sorption from contaminated waste water. Supersorbon activated coal and Bentonite (Braňany) were evaluated as efficient sorbents suitable for all tested Pt cytostatics, which probably relates to their structure – the largest volume of pores, porosity and specific surface area. During testing, it was found that Platinum compounds precipitate out of the solutions, while this was insignificant only for the Carboplatin solution. This reached up to 85 % in several tests with Cisplatin and Oxaliplatin solutions. It was shown that this phenomena occurs also in case of the real hospital waste water.