

## **Adsorption of selected pharmaceuticals on LDPE, PA, and PET microplastics**

Angelina Mitrović<sup>1</sup>, Danijela Prokić<sup>2</sup>, Jelena Lukić<sup>2</sup>, Dušan Milojkov<sup>1</sup>, Danijela Smiljanić<sup>1</sup>,  
Tatjana Djurkić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Institute for Technology of Nuclear and Other Mineral Raw Materials (ITNMS), Belgrade, Serbia*

<sup>2</sup> *Innovation Center of the Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade, Serbia*

<sup>3</sup> *Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Serbia*

Unappropriated disposing of unused drugs leads to an increase in their concentration in the environment. Furthermore, wastewater treatment plants are not sufficient to prevent the transport of drugs. Microplastics (MPs), which are also recognized as important pollutants, can be divided into primary and secondary. The primary MPs are produced for commercial purposes, while the secondary MPs are formed by the decomposition of plastic residues. The hydrophobic nature and large specific surface area of MPs facilitate pollutants binding. Animals misunderstand MPs for food and consume it, which could have harmful health impacts because both MPs and adsorbed pollutants are ingested. In this paper, the adsorption of the selected drugs - azithromycin, carbamazepine, sulfamethoxazole, and diclofenac on low-density polyethylene (LDPE), polyamide (PA), and poly(ethylene terephthalate) (PET) microplastics are presented. The experiment showed that drugs bind best to PA and that azithromycin has the highest binding affinity.

## **Adsorpcija odabranih lekova na LDPE, PA i PET mikroplastici**

Angelina Mitrović<sup>1</sup>, Danijela Prokić<sup>2</sup>, Jelena Lukić<sup>2</sup>, Dušan Milojkov<sup>1</sup>, Danijela Smiljanić<sup>1</sup>,  
Tatjana Đurkić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Institut za tehnologiju nuklearnih i drugih mineralnih sirovina (ITNMS), Beograd, Srbija*

<sup>2</sup> *Inovacioni centar Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Srbija*

<sup>3</sup> *Tehnološko-metalurški fakultet, Univerziteta u Beogradu, Srbija*

Neadekvatno odlaganje neiskorišćenih lekova dovodi do povećanja njihove koncentracije u životnoj sredini. Pored toga, postrojenja za prečišćavanje otpadnih voda nisu dovoljna barijera za sprečavanje transporta lekova. Mikroplastika (MP), koja je takođe detektovana kao bitan polutant, može se podeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna se proizvodi za komercijalne svrhe, a sekundarna nastaje razgradnjom plastičnih ostataka. Hidrofobna priroda i velika specifična površina MP olakšava adsorpciju polutanata na ove materijale. Životinje mešaju MP sa hranom i unose je u svoj organizam, što može imati negativni uticaj na njihovo zdravlje, jer se tako unose i MP i adsorbovani polutanti. U ovom radu je prikazana adsorpcija odabranih lekova - azitromicina, karbamazepina, sulfametoksazola i diklofenaka na sledećim vrstama mikroplastike - polietilenu niske gustine (LDPE), poliamidu (PA) i poli(etilen tereftalatu) (PET). Eksperiment je pokazao da se lekovi najbolje vezuju za PA, kao i da azitromicin ima najveći afinitet vezivanja.

## Uvod

Prema najnovijim istraživanjima mikroplastika (MP) je označena kao polutant čije prisustvo u životnoj sredini intenzivno raste. MP je pronađena u zemljištu, površinskim vodama, lagunama i estuarima, priobalnim regionima mora, arktičkoj slatkoj vodi, ledu i okeanima [1]. Svaki komad plastike prečnika od 100 nm do 5 mm definiše se kao MP [2]. Ona se u životnoj sredini može naći u raznolikim oblicima npr. u obliku kuglica, nepravilnih fragmenata ili vlakana [3]. Sintetički plastični peleti, perle, vlakna i praškovi proizvedeni u komercijalne svrhe poznati su kao primarna MP [4]. Sekundarna MP nastala je razgradnjom plastičnih ostataka pod dejstvom različitih fizičkih, hemijskih i bioloških faktora kao što je UV zračenje, degradacija mikrobima, mehanička abrazija, rad talasa i slično. Zahvaljujući hidrofobnoj prirodi i velikoj specifičnoj površini MP može vezati i transportovati organske zagađujuće materije u vodenoj sredini. Akumulacija lekova na MP, koju životinje unose zajedno sa hranom, može da ima negativan uticaj na živi svet [5].

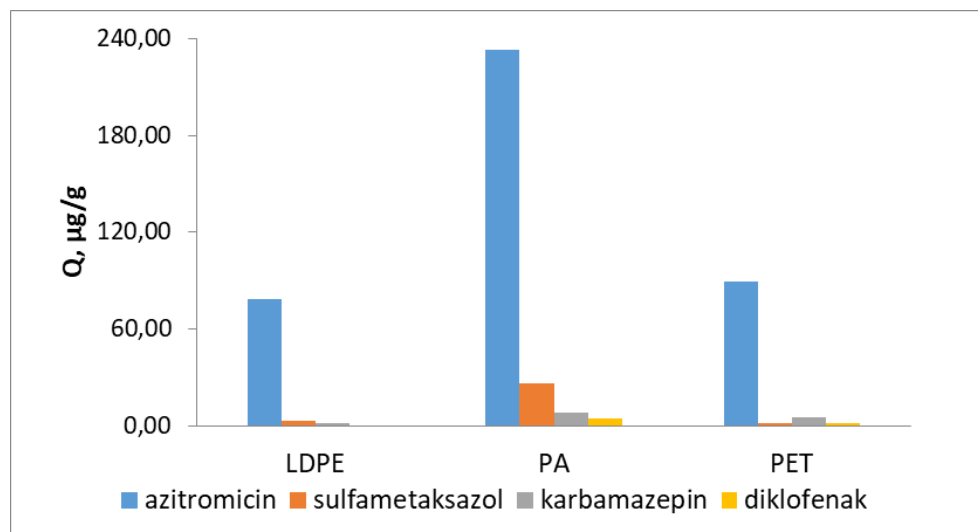
U ovom radu ispitivana je adsorpcija odabranih lekova na MP. Tipovi MP koji su korišćeni su poli(etilen tereftalat) (PET), polietilen niske gustine (LDPE) i poliamid (PA). Odabrani lekovi su antiepileptik karbamazepin, antibiotici sulfametoksazol i azitromicin i analgetik diklofenak. Karbamazepin je jedan od najčešće detektovanih lekova u akvatičnoj sredini [6]. Azitromicin i diklofenak su se nalazili na prethodnim verzijama tzv. "liste posmatranja" (Watch List under the European Water Framework Directive), a sulfametoksazol se nalazi na trenutnoj verziji liste. Azitromicin je široko korišćen kao dopunska terapija u lečenju obolelih od virusa COVID-19 [7], pa je njegovo prisustvo u životnoj sredini povećano i iz tog razloga je izabran za analizu.

## Eksperimentalni deo

Efikasnost adsorpcije odabranih polutanata ispitivana je u šaržnom sistemu sa konstantnim mešanjem od 150 o/min tokom 48 h. Mase čestica MP su bile 0,1167 g, 0,0398 g, 0,1106 g za LDPE, PA i PET respektivno. One su potopljene u vodene rastvore smeše lekova zapremine 20 ml, koncentracije 500 ppb i pH  $\approx$  6. Nakon adsorpcije, svi uzorci su profiltrirani kroz PVDF filtere, 0,45 mm. Koncentracija ispitivanih lekova je analizirana metodom tečne hromatografije u sprezi sa tandem-masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) - Dionex UltiMate 3000® LC system u sprezi sa LTQ XL linearnim jonskim trapom (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Korišćena je kolona Zorbax Eclipse XDB-C18, (75 mm  $\times$  4,6 mm  $\times$  3,5  $\mu$ m), Agilent Technologies, USA. Mobilna faza se sastojala od 75% metanola i 25% mravlje kiseline (0,1% vodenog rastvora) protoka 0,3 ml/min. Metoda je bila izokratska. Jonizacija elektrosprejom se koristila u pozitivnom režimu. Za svaki analit praćena je odgovarajuća reakcija fragmentacije protonovanog molekuskog jona - azitromicin (749 $\rightarrow$ 591), sulfametoksazol (254 $\rightarrow$ 188), karbamazepin (237 $\rightarrow$ 194) i diklofenak (296 $\rightarrow$ 278).

## Rezultati i diskusija

Rezultati, prikazani na slici 1, pokazuju da PA ima izrazito veći kapacitet sorpcije odabranih lekova u poređenju sa LDPE i PET. Razlog tome može biti to što on jedini poseduje amidnu grupu (donor protona), koja omogućava formiranje vodoničnih veza sa karbonilnom grupom lekova (akceptor protona) [8]. Takođe, poroznost ove vrste plastike može uticati na adsorpciju što je pokazano u ekperimentima pronađenim u literaturi [9].



Slika 1. Adsorpcija lekova na MP

Tabela 1. Fizičko-hemijski parametri odabranih lekova

Naziv leka	Mr	logKow	pKa
azitromicin	749	4,02	8,50
sulfametoksazol	253	0,89	1,83
karbamazepin	236	2,45	13,90
diklofenak	295	4,51	4,15

Među odabranim lekovima azitromicin ima najveći afinitet vezivanja za mikroplastiku, što je u skladu sa visokom vrednošću logKow (tabela 1) i pretpostavkom da je hidrofobnost organskih polutanata bitan faktor koji utiče na stepen adsorpcije na MP. Sa druge strane, hidrofobnost ne objašnjava u potpunosti razlike u kapacitetima adsorpcije ostalih lekova. Na primer, primećeno je da se diklofenak slabo vezuje za MP i pored visoke vrednosti logKow. Pored hidrofobnosti, elektrostatička privlačenja/odbijanja mogu imati bitnu ulogu

pri adsorpciji. Za većinu plastičnih materijala tačka nultog naelektrisanja ( $pH_{PZC}$ ) je oko 4 [8], tako da je površina MP pri odabranim uslovima negativno naelektrisana. U zavisnosti od eksperimentalne vrednosti pH, lekovi mogu biti prisutni u različitim oblicima: kao katjoni, zwitter-joni ili anjoni. Na pH vrednosti ~ 6 diklofenak je prisutan u anjonskom obliku i najverovatnije dolazi do elektrostatičkog odbijanja sa MP.

## Zaključak

Mikroplastika je prepoznata kao nosilac različitih organskih kontaminanata i raste zabrinutost obzirom na njihov loš potencijalni uticaj na ekosistem i ljudsko zdravlje. U ovom radu ispitivana je adsorpcija četiri vrste lekova na tri vrste mikroplastike. Rezultati su pokazali da se stepen adsorpcije lekova razlikuje na različitim vrstama mikroplastike. Svi ispitivani lekovi su imali najveći afinitet prema PA, verovatno zbog formiranja vodoničnih veza. Azitromicin je imao najveći afinitet vezivanja, što se može pripisati njegovoj visokoj vrednosti koeficijenta  $\log K_{ow}$ . Međutim, iako takođe ima visoku vrednost koeficijenta  $\log K_{ow}$ , diklofenak se veoma slabo vezao za MP, što implicira da i elektrostatičke interakcije imaju ulogu u adsorpciji lekova na MP.

## Literatura

1. Y. Huang, Q. Liu, W. Jia, C. Yan, J. Wang, *Environ. Pollut.* **2020**, 260
2. O. Alimi, J. Farner Budarz, L. Hernandez, N. Tufenkji, *Environ. Sci. Technol.* **2018**, 52, 1704–1724.
3. J. Wang, Z. Tan, J. Peng, Q. Qiu, M. Li, *Mar. Environ. Res.* **2016**, 113, 7–17.
4. A. Cincinelli, T. Martellini, C. Guerranti, C. Scopetani, D. Chelazzi, T. Giarrizzo, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2018**, 110, 321–326.
5. W. H. Li, Y. L. Shi, L. H. Gao, J. M. Liu, Y. Q. Cai, *Chemosphere*, **2012**, 89, 1307-1315.
6. S. Grujić, Određivanje tragova lekova u vodi metodom tečne hromatografije sa tandem masenom spektrometrijom, doktorska disertacija, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, **2009**.
7. N. Bleyzac, S. Goutelle, L. Bourguignon, *Clin. Drug Investig.* **2020**, 40, 683–686.
8. F. Torres, D. Dioses-Salinas, C. Pizarro-Ortega, G. De-la-Torre, *Sci. Total Environ*, **2020**, 757, 14387-5.
9. J. Li, K. Zhang, H. Zhang, *Environ. Pollut.* **2018**, 237, 460-467.

## Zahvalnica

Izradu ovog rada je finansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije kroz ugovore br. 451-03-68/2022-14/200023, 451-03-68/2022-14/200135 i 451-03-68/2022-14/200287