

Universitatea POLITEHNICA din București
Școala Doctorală “Chimie Aplicată și Știința Materialelor”



TEZĂ DE DOCTORAT

**Aplicațiile membranelor polisulfonice pentru retenția
reziduurilor medicamentelor oncologice**

Polysulfone membranes applications for oncology drugs residue

(Rezumatul tezei de doctorat)

Doctorand
Ing. Chim. Ștefania Simionescu (Bejan)

Conducător de doctorat
Prof. Dr. Ing. Gheorghe Nechifor

București, septembrie 2020

CUPRINS

(corespunzator tezei de doctorat)

Cuprins	3
Capitolul 1 Introducere	4
Capitolul 2 Medicamente Oncologice	8
Capitolul 3 Membrane polimerice	16
<i>3.1 Membrane polimerice obținute prin inversie de fază</i>	<i>20</i>
<i>3.2 Procese de membrană. Osmoza inversă (OI)</i>	<i>24</i>
<i>3.3 Prepararea membranelor polimerice de osmoză inversă</i>	<i>28</i>
Capitolul 4 Medicamente oncologice în apele uzate	30
Capitolul 5 Oxizii fierului	38
<i>5.1 Structura cristalină a magnetitei</i>	<i>41</i>
<i>5.2 Proprietățile fizico-chimice ale magnetitei</i>	<i>43</i>
<i>5.3 Chimia suprafeței magnetitei</i>	<i>44</i>
<i>5.4 Proprietăți magnetice ale magnetitei</i>	<i>45</i>
Capitolul 6 Tehnologii neconvenționale de depoluare	45
<i>6.1 Reacții de fotodegradare ale medicamentelor</i>	<i>46</i>
<i>6.2 Procese fotochimice și fotofizice</i>	<i>47</i>
<i>6.3 Procedee fotochimice utilizate în dezactivarea poluanților acvatici</i>	<i>48</i>
<i>6.3.1 Fotoliza omogenă</i>	<i>49</i>
<i>6.3.2 Fotoliza heterogenă</i>	<i>50</i>
<i>6.4 Principiile fotocatalizei</i>	<i>51</i>
<i>6.5 Tipuri de reactoare</i>	<i>55</i>
Capitolul 7 Metode de analiză	59
<i>Metode optice de analiză</i>	<i>59</i>
<i>Metode termice de analiză</i>	<i>67</i>
Capitolul 8 Rezultate obținute	104
<i>8.1 Fluxul tehnologic propus</i>	<i>117</i>
Capitolul 9 Concluzii și rezultate originale	120
Capitolul 10 Perspective	121
Listă lucrărilor publicate	122
Bibliografie	124

Dezvoltarea accelerată a industriilor poluatoare și impactul acestora asupra mediului înconjurător, dar și asupra calității vieții oamenilor au impulsionat dezvoltarea de noi tehnologii pentru combaterea poluării. Dintre aceste tehnologii se pot aminti și cele care utilizează membranele în scopul separării și reținerii diferiților poluanți ca de exemplu medicamentele, produși cu un impact negativ asupra calității mediului. La ora actuală se încearcă ca aceste molecule să fie separate și reținute înainte de eliminarea lor în mediu. De asemenea, se depun eforturi pentru înlocuirea vechilor tehnologii, adesea foarte poluante, cu tehnologii noi, prietenoase cu mediul.

Tehnologiile clasice de separare, ca de exemplu filtrarea, centrifugarea, distilarea, extracția, absorbția, adsorbția, utilizate până nu demult, au fost înlocuite cu tehnologii noi de separare și recuperare bazate pe utilizarea membranelor. Dintre aceste tehnologii care au aplicații în diferite ramuri industriale se pot aminti: micro-, ultra-, hiper- și nano-filtrarea, electro-dializa și electro-ultrafiltrarea, pervaporația și pertracția.

Dezvoltarea rapidă a acestor metode s-a datorat apariției de noi materiale, dar și avântului cercetării în domeniul nanomaterialelor, în direcția dezvoltării de materiale compozite și hibride, precum și descoperirea de noi tehnici și tehnologii.

În acest context se intensifică și cercetările privind dezvoltarea de membrane compozite utilizate în procesele de reținere a poluanților de natură organică, prezenți în concentrații scăzute, din diferite ramuri industriale.

Există mai mulți compuși polimerici susceptibili de a fi utilizați la prepararea membranelor. Printre aceștia se numără și polisulfona (PSU). Polisulfona (PSU) posedă proprietăți fizice care, o recomandă ca fiind adecvată preparării membranelor. Aceste proprietăți pot fi îmbunătățite dacă are loc impregnarea polisulfonei (PSU) cu nanoparticule. Acest proces duce la creșterea hidrofilității și reducerea fouling-ului (colmatarea cu materii organice) membranelor în procesele de filtrare.

Membranele astfel obținute (prin impregnarea cu nanoparticule) sunt considerate a fi compuși multifuncționali deoarece au atât proprietăți specifice nanoparticulelor cât și cele specifice membranelor, conducând la îmbunătățirea proprietăților acestor compuși.

Lucrarea de față își propune sinteza și caracterizarea unor noi tipuri de membrane compozite pe bază de polisulfonă pentru posibila lor utilizare la retenția reziduurilor medicamentelor oncologice.

Organizația Mondială a Sănătății, definește medicamentul ca fiind orice substanță sau asociere de substanțe care modifică un proces fiziologic sau patologic în beneficiul celui care îl folosește sau orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi administrată la om sau

animale, în vederea stabilirii unui diagnostic sau a restaurării, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice.

Medicamentele sunt constituite din substanțe, ingrediente sau componente. [1]

Clasificarea medicamentelor se poate face după mai multe criterii, cum ar fi de exemplu, modul în care au fost obținute – produse din plante sau medicamente homeopate și medicamente de sinteză, obținute în urma unor reacții chimice. De asemenea, medicamentele se pot clasifica în funcție de substanța activă conținută sau în funcție de afecțiunile tratate.

Metodele utilizate în tratarea cancerului s-au schimbat în ultimele decenii ca urmare a identificării de noi tratamente curative pentru multe din cancerele considerate ca fiind fatale, cum ar fi cancer testicular, limfoamelor sau leucemie.

Compușii utilizați în chimioterapie au o structură variată și diferite mecanisme de acțiune. Dintre aceștia se pot aminti: agenți alchilați ; analogi ai acidului folic, pirimidinei sau purinei, produși naturali, hormoni și o mare varietate de agenți direcționați către ținte moleculare specifice.

Proprietățile benefice ale *Brebenocului de Madagascar* sau *Catharantus roseus* (cunoscută și ca *Vinca rosea*), o specie de mirt, au fost descrise în folclorul medicinal. Extractele din această plantă au atras interesul datorită efectului lor hipoglicemic în tratarea diabetului. Alcaloizii purificați, incluzând vinblastina și vincristina, au condus la regresia limfoamelor la șoareci și au fost printre primii utilizați în tratamentul leucemiei și a cancerului testicular. [6]

Alcaloizii Vinca sunt compuși dimerici asimetrici formați prin condensarea vindolinei și a subunităților de catarantină.

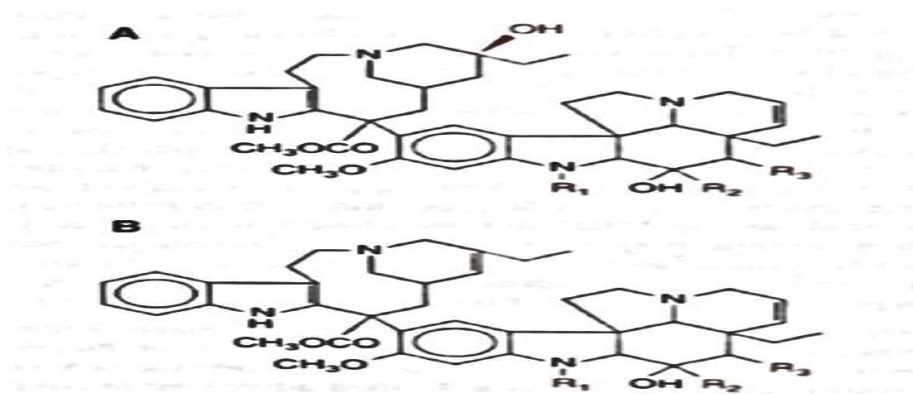


Fig.1 Structura alcaloizilor vinca,

Acești compuși chimici se găsesc frecvent în amestec cu alți alcaloizi în plante. Extractele din brebenocul de Madagascar conțin până la 70 de alcaloizi diferiți. Datorită prezenței atomului de azot, extractele din aceste plante pot fi purificate printr-o extracție acid-

bază urmată de extracția cu solvent (cel mai adesea diclormetan). Separarea celor doi alcaloizi, în substanțe pure s-a făcut utilizând tehnicile cromatografice.



Fig.2 Catharanthus roseus

Cele două substanțe au o structură similară singura diferență fiind gruparea carbonil prezentă în compoziția vincristinei comparativ cu o grupare metil în aceeași locație în structura vinblastinei.

Vinblastina și vincristina sunt alcaloizi dimerici izolați din Madagascar periwinkle (figura 3) (*Catharanthus roseus*). Aceștia prezintă activitate citotoxică semnificativă și sunt utilizați în terapia antitumorală ca agenți antineoplazici.

Într-un raport al organizației United Nation World Water Development se arată că în anul 2050 scăderea surselor de apă potabilă va afecta aproximativ sfert din populația lumii [19]. Alături de lipsa resurselor de apă potabilă o altă problemă cu care se va confrunta omenirea va și contaminarea apelor cu diferiți poluanți (metale grele, compuși farmaceutici, compuși chimici utilizați în agricultură, etc.) în continuă creștere. La ora actuală, la scară industrială sunt utilizate diferite tehnologii pentru tratarea apelor în scopul potabilizării lor sau pentru epurarea lor. În general aceste tehnologii sunt relativ scumpe cu consumuri energetice mari.

Procesele de membrana și-au găsit rapid aplicabilitatea în diferite domenii industriale ca de exemplu: tehnologii de tratare a apelor uzate, tehnologii medicale, diferite sectoare ale industriei chimice. Perfecționarea tehnicilor de preparare și caracterizare a membranelor a condus la o evoluție rapidă și la o diversificare a acestor tehnologii.

Acestea permit separarea componentelor unui sistem complex, format dintr-un solvent în care sunt dizolvate specii chimice ionice, molecule și macromolecule, agregate moleculare și particule. Tehnicile membranare, cu aplicabilitate pe o scară largă, s-au dezvoltat pe cinci direcții (microfiltrarea, ultrafiltrarea, osmoza inversă, dializa și electro-dializa)[19]. Aceste tehnologii acoperă tot domeniul de mărimi ale particulelor ce urmează a fi separate, cu rezultate mai bune decât separarea în câmp centrifugal.

Desfașurarea proceselor membranare are loc ca urmare a acțiunii unor factori externi numiți forța motrice a procesului. Astfel, în funcție de tehnicile utilizate, forța motrice poate fi diferită. [24-26].

Principala caracteristică a membranelor polimerice sau anorganice, naturale sau sintetice este structura lor. Aceasta se referă la textura membranelor sau morfologia lor. În funcție de textura lor, membranele se clasifică în membrane simetrice, membrane asimetrice sau membrane compozite.

Membranele omogene sunt preparate din materiale care nu conduc la formarea structurilor asimetrice sau compozite. Acestea sunt destinate unor aplicații care utilizează morfologii membranare anizotrope sau pentru care debitul de produs nu are un flux mare. Regulile de selecție a materialelor membranare sunt influențate în principal de structura membranelor care joacă un rol esențial în mecanismele de transport și separare.

În cazul membranelor neporoase, deoarece porii acestora sunt nedetectabili microscopic, acestea sunt considerate din punct de vedere al sturcturii cu un solvent imobil pentru moleculele supuse transportului. Procesul de transport prin acest tip de membrane decurge printr-un mecanism de solubilizare-difuzie, ceea ce înseamnă că speciile chimice se dizolvă și difuzează în interiorul membranei sub influența gradientului de concentrație și/sau de presiune. În cazul acestor membrane este foarte importantă interacțiunea dintre faza fluidă și membrană. În urma acestui proces poate avea loc gonflarea membranei în fluid sau dizolvarea completă a acesteia.

Osmoza inversă este un proces fizico-mecanic de separare, încadrat în categoria tehnicilor de filtrare înaintată. Deoarece are ca forță motrice diferența de presiune, osmoza inversă aparține **proceselor de baromembrană**, procese ce ocupă primul loc în gama aplicațiilor industriale [45].

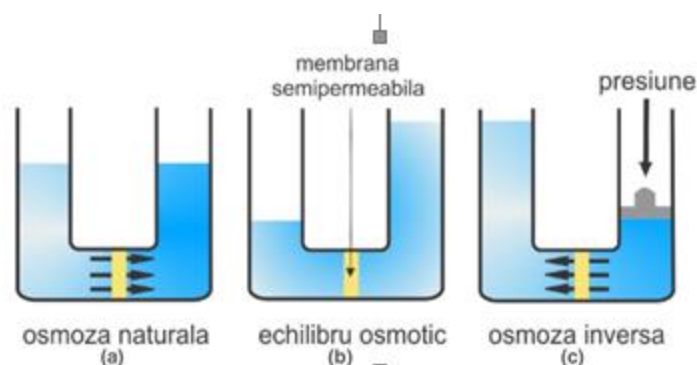


Fig.3 Procesul de osmoză: (a) osmoza naturală, (b) echilibrul osmotic sau presiunea osmotică, (c) osmoza inversă [46].

Osmoza este procesul prin care moleculele unui solvent trec printr-o membrană semipermeabilă dintr-o soluție mai puțin concentrată într-una mai concentrată, sistemul tinzând

spre egalizarea concentrațiilor, conform principiului al doilea al termodinamicii (osmoza naturală, fig.3a). Transferul de masă are ca rezultat apariția unei diferențe de presiune pe membrană, numită *presiune osmotică* (fig.3b). Presiunea hidrostatică, egală cu presiunea osmotică, egalează presiunea cu care apa pătrunde prin membrana semipermeabilă. Atunci când asupra soluției concentrate se aplică o presiune mai mare decât presiunea osmotică, se produce fenomenul invers, de trecere a soluției mai puțin concentrată prin membrană, având loc procesul de *osmoza inversă* (fig.3c).

Osmoza inversă sau hiperfiltrarea permite separarea substantelor dizolvate cu dimensiuni moleculare (între $10^{-4} \dots 10^{-3}$ μm , respectiv $1 \dots 10$ Å). Aceasta permite reținerea glucozei, clorurii de sodiu, etc. Membranele semipermeabile ce sunt utilizate în procesul de osmoză inversă sunt obținute din acetat de celuloză, nylon și poliamide. Nylonul se utilizează în procese de epurare sau tratare a apelor (fiind foarte permeabil pentru cloruri, întâlnite frecvent în apele naturale sau în apele uzate) sau la concentrarea sucurilor de fructe. Membranele cele mai utilizate se obțin din acetat de celuloză. Acestea au o structură poroasă asimetrică formată dintr-o peliculă compactă foarte subțire și una poroasă. Principiul pe care funcționează aceste membrane, în cazul desalinizării apei este acela al permeabilității. Acesta fiind datorat mecanismului de difuzie al soluției. Forța motrice a mecanismului de difuzie al apei este dat de gradientul de presiune, respectiv curgerea prin membrana semipermeabilă. Gradientul de concentrație determină difuzia substanțelor dizolvate [43].

Creșterea afecțiunilor oncologice, din ultimele decenii, în rândul populației globului a condus la creștea producției și a consumului acestor medicamente. Ca urmare a acestui fapt s-au înregistrat concentrații crescute ale acestor substanțe în apă. Prezența lor în apă este dăunătoare organismelor acvatice și chiar sănătății umane, datorită modului lor de acțiune. Prezența lor în concentrații de până la $100 \mu\text{g/l}$ a fost detectată în efluenții spitalelor. În absența unei stații de epurare proprii, aceste ape sunt deversate direct în rețeaua de canalizare unde are loc diluția lor, ceea ce conduce la scăderea concentrației citostatice în apa uzată.

Studiile arată că unele citostatice, cum ar fi citarabină, doxorubicină, etoposidă, gemcitabină, IF și vinorelbină la concentrații de până la 15 ng / L în influent / efluent, sunt întâlnite frecvent în apele deversate în rețeaua de canalizare, iar concentrația lor în efluentul stațiilor de epurare clasice (instalație de tratare tradițională cu nămol activ, fără unitate de îndepărtare azot) se reduce foarte puțin.

Eficiența eliminării diferitelor medicamente citostatice este dependentă de proprietățile lor fizico-chimice dar și de parametrii de funcționare a stațiilor de epurare. Utilizarea avansată a sistemelor de tip bioreactor cu membrană (MBR), operat timp îndelungat în prezența unei

comunități microbiene diversificate, favorizează biotransformarea și mineralizarea produselor farmaceutice.

Sursele de poluare a apelor cu medicamente oncologice sunt prezentate în fig.4

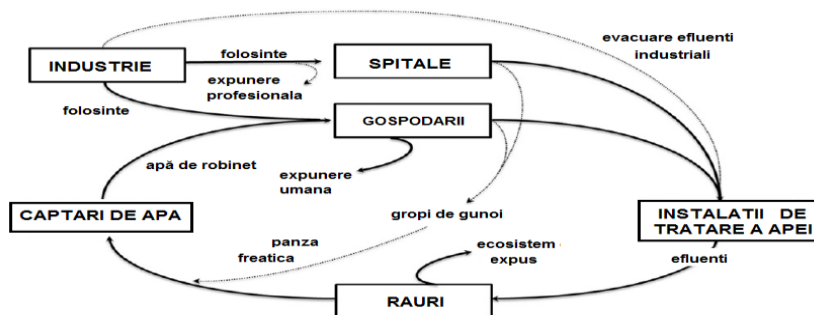


Fig.4 Traseul de intrare și transport al medicamentelor citostatice în mediul înconjurător. Liniile întrerupte indică rute incerte.

Conform figurii se pot identifica următoarele surse de poluare cu citostatice: [48]

- **Spitalele** – produc cantități mari de substanțe chimice și microbiologice; în general efluenții sunt deversați direct în rețeaua de canalizare fără o tratare prealabilă.
- **Efluenți de uz casnic** – aceștia sunt produși de pacienții care beneficiază de îngrijire acasă;
- **Efluenți de la fabricile de medicamente** – provin de la fabricile de medicamente și reprezintă un amestec al apelor tehnologice rezultate din procesul de fabricare a medicamentelor și al apelor uzate menajere. În cazul apelor uzate tehnologice, acestea pot conține compușii farmaceutici în formele lor intactate (fără a fi metabolizați) ceea ce ar putea crea sarcini suplimentare în stațiile de tratare;
- **Eliminarea ca deșeuri solide** – reprezintă produsele care sunt eliminate ca urmare a expirării termenului de valabilitate sau subprodușii rezultați în timpul procesului de fabricație. Deși în majoritatea țărilor eliminarea acestor deșeuri este reglementată prin lege, totuși se înregistrează concentrații ridicate ale acestor compuși, în deșeurile solide sau în levigatele gropilor de gunoi.

Pentru îndepărtarea citostaticelor din apele uzate s-au propus diferite tehnici, care prevăd combinarea tehnologiilor clasice de tratare cu filtrarea prin membrane.

Absorbția pe carbune activ, reprezintă o tehnologie avansată de reținere a compușilor organici dar și a urmelor de poluanți organici ca azot, sulfuri și metale grele. Înainte de treapta de filtrare pe carbune activ, apa supusă tratării este filtrată prin filtre conținând material de granulație medie pentru a îndepărta suspensiile solide prezente în apă.

În tehnologiile avansate de tratare a apelor uzate se utilizează procedee de oxidare chimică pentru scăderea concentrației de amoniu, a substanțelor organice precum și pentru reducerea conținutului bacterian și a virusurilor. Deoarece, în cazul utilizării clorului pentru oxidarea poluanților din apă, se pot forma THM (trihalometani) s-au găsit alternative la această metodă. Astfel, clorul poate fi înlocuit cu dioxid de clor (ClO_2) sau ozon (O_3). [50]

În cazul apelor cu conținut ridicat de produse farmaceutice, se utilizează ozonarea prin „*Advanced Oxidation Process*”. Acest procedeu presupune introducerea în apa de tratat a unui amestec de apă oxigenată și ozon ($\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$) sau procedeul Fenton, care constă în tratarea apei cu un amestec format din săruri feroase, de obicei sulfat feros și apă oxigenată. Plecând de la aceste procedee s-au dezvoltat și alte procedee cum ar fi „*Advanced Oxidation Process*”, care presupune utilizarea radiațiilor UV alături de ozon sau apă oxigenată sau procedeul foto-Fenton, care utilizează lumina UV împreună cu sărurile feroase și apa oxigenată. [51]

Osmoza inversă este un proces în care sărurile dizolvate în apă sunt separate prin filtrarea pe membrane semipermeabile la presiuni mai mari decât presiunea osmotică. Membranele dezvoltate la ora actuală și echipamentele folosite permit utilizarea unor presiuni de lucru variind între presiunea atmosferică până la 6900 kN/m^2 . Avantajul acestui proces este acela că sunt eliminate substanțele organice care sunt mai dificil de eliminat prin alte tehnologii. Datorită costurilor de operare și de întreținere ridicate, acest procedeu este aplicat mai rar pentru epurarea apelor uzate. [52-53]

O altă tehnică utilizată în procesele de epurare a apelor uzate cu conținuturi ridicate de materii organice este electrodializa. Prin această tehnică, ionii compușilor sunt separați cu ajutorul unor membrane semi-permeabile.

Procesul constă în aplicarea unei diferențe de potențial între doi electrozi, imersați în soluția de tratat. La trecere curentului, cationii vor migra către electrodul negativ, iar anionii către electrodul pozitiv. În spațiile din interiorul membranei semipermeabile, gradientul de concentrație variază. Eficiența procesului este influențată de foarte mulți factori dintre care se pot aminti: temperatura apei; intensitatea curentului utilizat în proces; tipul și concentrația ionilor ce urmează a fi separați; permeabilitatea membranei; potențialul încrustant al apei; debitul apei de tratat.

Tehnologiile prietenoase pentru mediu (EST – Environmentally Sound Technologies) reprezintă baza întregului proces de tranziție către o economie durabilă prin ansamblul mai cuprinzător al unor întregi sectoare economice: tehnologii fără deșeuri, reducând impactul poluării, gestionarea eficientă a resurselor naturale, reducerea consumurilor energetice,

creșterea competitivității și numărului alternativelor tehnologice disponibile și o calitate mai bună a vieții.[66]

Prezența poluanților organici în sistemele apoase este datorată utilizării intensive a substanțelor organice la nivel mondial. Aceste substanțe, care în general prezintă rezistență la degradare, evacuate în sistemele apoase devin poluanți organici persistenți. Trebuie menționat că mulți dintre acești compuși se regăsesc în concentrații mici în apele de suprafață, iar descărcarea lor continuă în stațiile de epurare a apelor uzate sau direct în receptorii naturali poate constitui o potențială amenințare pe termen lung pentru ecosistemele acvatice și terestre precum și pentru populația dependentă de acestea. Din acest motiv se impun implementarea unor tehnologii performante care să permită degradarea / eliminarea acestor poluanți înainte de descărcarea în mediul înconjurător.

Multe substanțe medicamentoase cu structură moleculară diferită s-au dovedit a fi fotoreactive. Ele suferă degradări reacții în solvenți organici prin diferite căi la expunerea la lumină. Aceste reacții pot să apară prin intermediul intermediarilor de radicali liberi, care implică mai mulți pași ce conduc la produsele finale.

Utilizarea procedeelor fotochimice în dezactivarea unora din poluanții acvatici, reprezintă în ultimul deceniu o alternativă viabilă de purificare a apelor industriale. Fotoliza directă a poluanților organici, mai ales aromatici este stimulată de radiația luminoasă cu lungimi de undă cuprinse în domeniul 290-400 nm[73].

În ultimii ani s-au elaborat o serie de tehnologii denumite „Enhanced Oxidation Process” (EOP) sau „Advanced Oxidation Process” (AOP), capabile să convertească poluanții în substanțe chimice utile. Ele sunt denumite procese de oxidare deoarece promovează reacții ce sunt foarte asemănătoare cu o reacție de oxidare completă (sau mineralizare) a poluanților, cu obținerea de CO_2 și o mică cantitate de acid halogenat, cu azot sau sulf. Aproape, toate reacțiile de acest tip sunt exergonice și spontane; totuși sunt lente din punct de vedere cinetic în absența inițiatorilor,[21].

Tehnologiile EOP se bazează pe generarea unor radicali liberi foarte reactivi, cum ar fi hidroxilul (OH^\cdot), care să funcționeze ca inițiatori. Există trei direcții majore ale EOP dezvoltate în prezent :

- 1) Fotoliza omogenă ($\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$ și UV/O_3) – aceste procese utilizează fotoliza UV a apei oxigenate și/sau O_3 alți aditivi pentru a genera OH^\cdot și alți radicali în soluție omogenă.
- 2) Fotoliza heterogenă (UV/TiO_2)-aici particulele de semiconductor de TiO_2 absorb lumina UV și generează radicali OH^\cdot precum și alți radicali în reacție heterogenă la suprafața particulei.
- 3) Radioliza – o sursă de energie ionizată mare (de exemplu, un accelerator linear) este utilizat

pentru iradierea apei poluate. Prin radioliza apei sunt generați radicali OH^- , H^+ , electroni hidratați și alți radicali.

În cadrul lucrărilor experimentale s-au utilizat pentru determinările la scara de laborator următoarele materiale:

- ✓ Vincristină; (SINDOVIN 1mg; contine 1mg sulfat de vincristina; producator TEVA B.V Olanda);
- ✓ Vinblastină; (VINBLASTINA 1mg; contine 1mg sulfat de vinblastina; producator TEVA B.V. Olanda
- ✓ Visudyn; (VISUDYN 2mg; contine 2mg veterporfirina; producator Novartis A.G.)
- ✓ Polisulfona (PSf) Tip Udel (Aldrich-M = 22000 Da), folosită ca material de bază pentru toate variantele de membrane preparate din soluții de N-metil piroolidonă (NMP) (Merck).

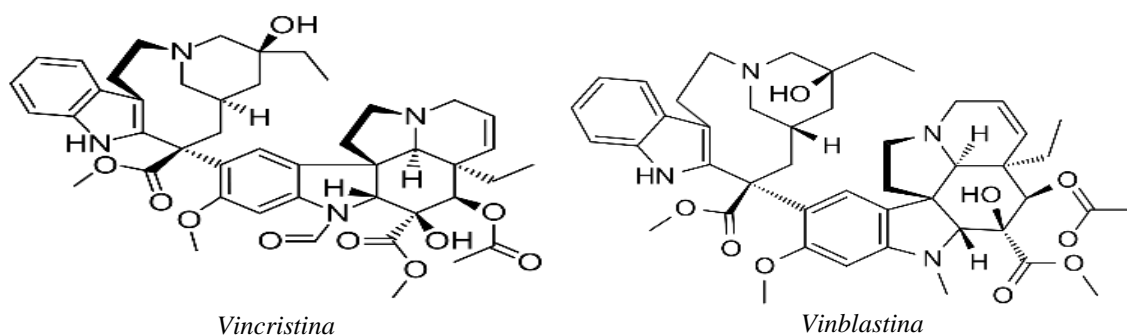


Fig.5 Structurile VB și VC

În cadrul testelor de laborator s-au preparat probe de magnetită, cu particule cu diametre medii de aproximativ 10 nm, prin coprecipitare chimică din soluție de cloruri, ferică și feroasă, iar agentul de precipitare utilizat a fost hidroxidul de sodiu.

Modul de preparare a fost următorul: într-un balon cu trei gâturi de 100 ml, s-a dizolvat clorură ferică anhidră (FeCl_3), în 12,5 ml apă distilată și apoi s-a barbotat argon timp de 30 minute. S-a adăugat clorură feroasă, ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), tot sub atmosferă de argon. Într-un balon cu trei gâturi de 500 ml, am dizolvat NaOH în 125 ml apă distilată, astfel încât să rezulte concentrația $[\text{OH}^-]$. Am încălzit soluția de NaOH în baia de apă termostată până a atins temperatura de reacție, după care am adăugat soluția de săruri de fier prin picurare în soluția bazică. Imediat s-a format un precipitat negru. Soluția de reacție a fost amestecată puternic timp de 30 minute (din momentul adăugării soluției de săruri de fier). La sfârșitul celor 30 minute, am scos balonul de reacție din baia de apă și, cu ajutorul unui magnet permanent, s-au separat particulele de magnetită de restul soluției. După spălare cu apă distilată și apoi cu aproximativ 100 ml de soluție 0,01M de HCl, pentru neutralizare, s-au filtrat particulele separate și s-a uscat precipitatul în exicator cu CaCl_2 . Pentru a obține particule de maghemită

(γ - Fe_2O_3), am continuat procesul deoarece structura de spinel invers a magnetitei ($[\text{Fe}^{3+}]_{\text{tetra}}[\text{Fe}^{3+}\text{Fe}^{2+}]_{\text{octa}}\text{O}_4$) este predispusă la oxidare, deci se poate transforma printr-un proces de oxidare totală până la γ - Fe_2O_3 care are aceeași structură, dar posedă doar o treime din locurile cu vacanțe octaedrice. S-au tratat particulele de magnetită cu acid azotic.

Temperatura are impact asupra morfologiei particulelor. Forma sferică este cea dorită deoarece formele poliedrice pot crea zone supra-tensionate în structuri compozite. Deși la pregătirea probelor, particulele au fost dispersate cu ajutorul unui surfactant și prin sonicare, încă mai au tendință de aglomerare.

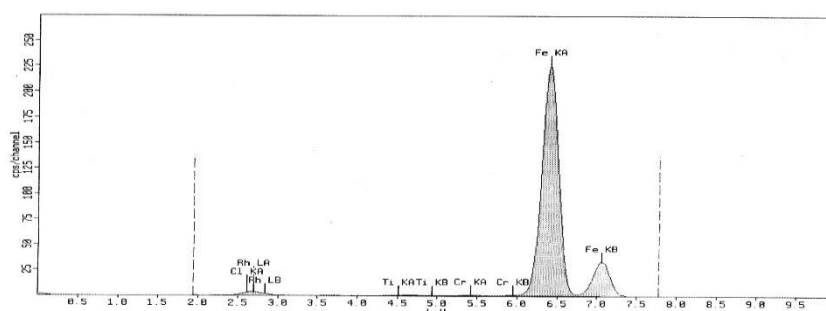


Fig.6 Fluorescența de raze X a magnetitei

Prin *difracție de raze X*, am demonstrat că particulele de oxizi de fier din compozitul rezultat sunt nanocristaline cu faze mixte, fiind prezente atât α - Fe_2O_3 cât și Fe_3O_4 .

Dimensiunea medie a particulelor de magnetită Fe_3O_4 s-a situat în jurul valorii de 35 nm iar acestea au prezentat tendință de aglomerare care a crescut odată cu temperatura de tratament termic, rezultând grupări de particule cu dimensiuni medii de până la 100 nm și chiar până la circa 120 nm. Când temperatura tratamentului termic a crescut peste 350 °C, a avut loc reacția inversă de oxidare a magnetitei, cu reformarea fazei α - Fe_2O_3 sau γ - Fe_2O_3 . Prezența fazelor γ - Fe_2O_3 și Fe_3O_4 a determinat comportamentul magnetic al pulberilor obținute.

Pentru prepararea membranelor utilizate la realizarea acestei teze, s-a utilizat:

- ✓ polisulfonă – tip Polysulfone resin (PSf), pellets, nominal M.W. 75000; densitate: 1,24 g/cm³;
- ✓ 1-Metil-2-pirolidonă (N-metilpirolidonă-NMP): C₅H₉NO – Merck (NMP); conținut: 99%; masa moleculară: 99,13 g/mol; densitate la 20 °C: 1,03 g/ml; solubilitate în apă: 1000 g/l la 25 °C; temperatura de fierbere: 202 °C.

Prepararea soluției de polisulfonă. Cantitatea necesară de solvent este introdusă într-un pahar Erlenmeyer și sub agitare magnetică se adaugă treptat polimerul purificat, până la atingerea concentrației dorite. (15% polisulfonă în amestec de solvenți NMP:anilină =

95:5). Dacă se utilizează polimer reprecipitat și uscat, soluția polimerică se obține în cca. 4h. Înainte de a fi utilizată soluția, este deaerată într-un exicator vidat, timp de 30 de minute.

Dispersarea nanospeciilor. Dispersarea particulelor magnetice, care au fost preparate printr-o variantă a metodei Massart, în soluția polimerică de turnare PSf/NMP-A în concentrație de 10% față de polimer se realizează prin ultrasonare, timp de 4 ore în baia de ultrasonare Branson 1510. La fine se obține o dispersie de culoare brun închis cu concentrație de 2-5% nanoparticule în soluția polimerică.

Formarea membranelor. Se iau aproximativ 5ml din soluția preparată și se depun pe un suport de sticlă spectrală. Cu ajutorul unui raclor de tip cromatografic se întinde soluția până la o grosime standard de 250 μm. Pelicula astfel depusă pe suportul de sticlă este apoi imersată într-o baie de coagulare. (apa distilată și iso-propanol, 50%), special pregătită. Formarea membranei s-a realizat în timp de 15 min. Aspectul membranelor este prezentat în figura 7.

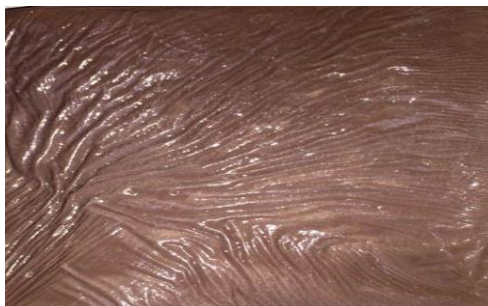


Fig.7 Membrane compozite polisulfonă NMP-magnetită

În experimentările de laborator s-au sintetizat membrane compozite din sistemul dispers polisulfonă – nanoparticule magnetice / NMP / isopropanol.

Soluția membranei compozite a fost obținută după adăugarea a 0.87 g de material nanocompozit într-o soluție de 20% Psf în DMF (80ml) în autoclava morii coloidale (Retsch PM 100) prevăzută cu dispozitiv de măcinare din cuarț, cu diametrul de 1 mm

Pentru obținerea soluției de membrană compozită s-au adăugat 0.87g de material nano compozit dispersat într-o soluție de 20% Psf în DMF (80ml) în autoclava morii coloidale (Retsch PM 100) prevăzută cu dispozitiv de măcinare din cuarț, cu diametrul de 1 mm.

Amestecul astfel obținut a fost amestecat timp de 3 ore la 300rpm. O mică porțiune din soluția de membrană nano compozită a fost depusă pe o sticlă spectrală și cu ajutorul unei raclete a fost întinsă până la o grosime standard de 250μm.

Membrana nano compozita, de culoare maro-negricioasă a fost scufundată în baia de coagulare, la temperatura de 25°C. După 30 de minute membrana a fost spălată cu apa distilată în scopul îndepărtării urmelor de coagulant și solvent.



Fig. 8 Instalația experimentală de retenție a medicamentelor



Fig. 9 Aspectul membranei înainte de trecerea medicamentelor (fără magnetită (stânga) și cu magnetită (dreapta))

Separarea moleculelor prin membrane și procese membranare urmărește în principal prevenirea poluării mediului cu substanțe periculoase, ca de exemplu medicamentele dar și separarea și recuperarea acestora înainte de deversarea lor în ape. De asemenea se urmărește îmbunătățirea tehnologiilor utilizate în prezent cu tehnologii mai puțin poluante.

Utilizarea nanoparticulelor magnetice (MNP), și în special a magnetitei (Fe_3O_4), reprezintă o alternativă tehnologică importantă și interesantă în domeniul separărilor. Magnetita este utilizată pe scară largă în analizele chimice prin luarea în considerare a principalelor sale avantaje:

1. sinteza este simplă, ieftină și decurge cu randament ridicat;
2. prezintă o capacitate mare de sorbție datorită suprafeței mari;
3. toxicitatea este scăzută și are proprietăți magnetice puternice;
4. aceste particule sunt superparamagnetice și asigură o extracție rapidă și o separare ușoară de proba tratată prin utilizarea unui câmp magnetic extern;
5. este biocompatibilă și ușor de modificat.

Experimentul de iradiere a fost efectuat într-un vas de reacție folosind o lampă policromatică cu Hg de medie presiune. Probe de 2 ml soluție de medicament au fost colectate la diferiți timpi de iradiere (de la 1 la 45 min) în cuvetă de cuarț și apoi a fost analizat întregul conținut al fiecărei cuve. Pe langa scăderea permanentă a absorbantelor VNB, apar noi compuși, decelabili prin UV-Vis și FTIR.



Fig.10 Instalația experimentală de iradiere

În prezenta lucrare s-au testat diferite filtre de membrane (PSf). Răspunsurile obținute pentru compușii citostatici din analiza acestor probe au fost apoi comparate cu cele obținute din analiza aceluiași probe de apă cu vârful compușilor la același nivel de concentrație, dar după etapa de filtrare. Înainte de analiză, toate probele au fost diluate 1: 1 (v/v) cu apă de puritate HPLC pentru a reduce efectele matricei potențiale. Rezultatele cu privire la retenția citostaticelor țintă au arătat diferențe în funcție de materialul filtrant și de matrice și nici o diferență în funcție de dimensiunea porilor, celuloza fiind cel mai recomandat filtru pentru acești compuși.

În scopul accelerării și eficientizării degradării acestor medicamente din deversările de ape uzate, se pot folosi și procesele fotosensibilizate la care să se supună aceste soluții de medicamente, prin utilizarea de sensibilizatori de tip porfirine.

Visudyne, medicamentul ce conține ca substanță activă verteporfina, este un derivat de benzoporfirină, recunoscut drept medicament pe piața farmaceutică (omologat), cu acțiune de agent fotosensibilizator în terapia fotodinamică. Întrucât acest medicament este extrem de fotosensibil, se impune necesitatea separării formelor fotodegradate ale acestui medicament, și în această lucrare ne propunem să abordăm o nouă metodă de separare a acestora prin utilizarea membranelor polimerice de tip membrană compozită polisulfonă-N-metil-pirolidonă (PSf-NMP). Sunt prezentate rezultatele oferite de diverse tehnici spectrale (spectrofotometria de absorbție UV-Vis, microscopie optică) asupra acestor forme ionizate ale Visudyn și separarea formelor ionizate prin trecere peste membrane de tip polisulfonă (Psf) cu N-metil-pirolidonă (NMP) și magnetită.

Verteporfirina este substanța activă a medicamentului Visudyn (forma porfirinică de bază a medicamentului), homologat și aflat în utilizare în afecțiunile și formele tumorale oftalmologice.

Verteoporfina (Visudyne, BPD) (Vys) este un derivat de benzoporfirină. Structura chimică este prezentată în fig.11. Formula moleculară a acestui compus este $C_{41}H_{42}N_4O_8$, iar masa moleculară este 718.8.

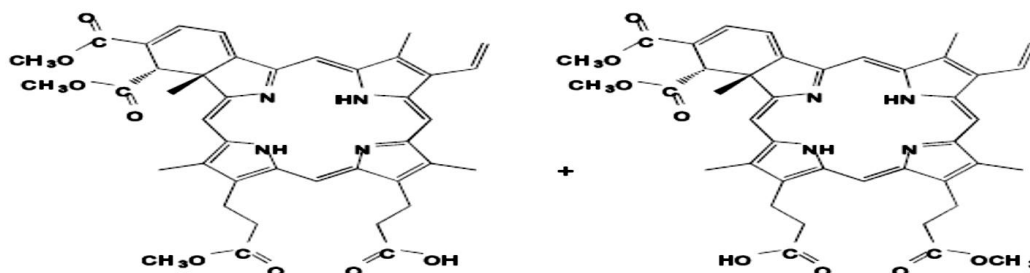
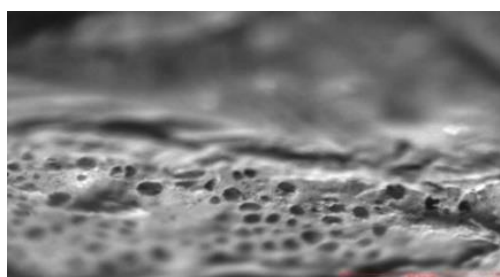
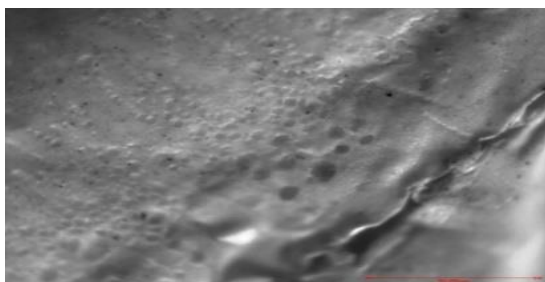


Fig.11 Structura formelor izomere ale Verteoporfina (1:1)

Analizate prin microscopie optică, membranele sunt diferite ca porozitate și integritate și după trecerea produselor de fotodegradare ale Visudyne (fig.12), porii devin mai mari și nu uniform distribuiți. Practic, membranele arată ca o sită cu un număr mare de pori și foarte fragili, ușor de spart, ce poate fi explicat prin structura acidă a formelor finale fotodegradate ale Vys.



Înainte de trecerea Vys fotodegradat *După după trecerea Vys*
Fig.12 Microscopia optică membranei, înainte (stânga) și după trecerea (dreapta) Vys fotodegradat

Cele mai importante avantaje aduse de utilizarea PMR cu fotocatalizator în suspensie sunt reprezentate de:

- Separarea avansată facilă a particulelor de catalizator din soluția tratată;
- Posibilitatea de recuperare a fotocatalizatorului și reutilizarea acestuia în cicluri viitoare de tratare cu diminuarea corespunzătoare a costurilor de operare prin scăderea consumului de TiO_2 proaspăt și implicit a spațiilor de depozitare a fotocatalizatorului uzat;
- Scăderea costurilor de tratare a apelor în special datorită scăderii consumului de energie (nu mai sunt necesare etape suplimentare de coagulare – floclulare – sedimentare) și necesităților de spațiu.

În acest caz, membrana este supusă iradierii directe cu lumina și este expusă la agenți oxidanți produși de reacția fotocatalitică. Fluxul tehnologic propus are la bază aplicarea unui procedeu hibrid fotocataliză heterogenă – proces membranar (reactor fotocatalitic membranar – PMR cu fotocatalizator în suspensie) și este compus din două etape principale:

- Fotocataliza heterogenă în următoarele condiții:
 - pH=6,5;
 - $[TiO_2]= 200$ mg/L (ciclul 1), adaus de TiO_2 pentru ciclurile 2-5;
 - $t = 90$ min;
- Separarea și apoi reutilizarea fotocatalizatorului prin ultrafiltrare utilizând o membrană polimerică 12% polisulfonă, în următoarele condiții:
 - Presiune = 2 bar;
 - Raport de concentrare = $\frac{1}{2}$.

Prin aplicarea fluxului propus se asigură îndepărtarea TCS (>93%) și reducerea consumului de fotocatalizator proaspăt (52%).

Față de reactoarele fotocatalitice pentru care consumul de TiO_2 este de 80 mg x 5 cicluri = 400 mg / secvență de tratare, utilizarea PMR conduce la o diminuare a acestuia cu 192 mg / secvență de tratare (cinci cicluri) ceea ce reprezintă o reducere de 52% a consumului de fotocatalizator comparativ cu reactoarele fotocatalitice clasice.

Configurația aleasă a fost cea de reactor fotocatalitic membranar cu catalizator în suspensie care prezintă următoarele avantaje comparativ cu reactoarele fotocatalitice membranare cu fotocatalizator imobilizat pe / în membrană:

- Posibilitatea reutilizării fotocatalizatorului comparativ cu procesele clasice de fotocataliză heterogenă. S-a obținut reducerea consumului de fotocatalizator cu 52 %;
- Scăderea costurilor de tratare în special datorită reducerii consumului de TiO_2 proaspăt dar și scăderii consumului de energie ca urmare a faptului ca nu mai sunt necesare etape suplimentare de separare a fotocatalizatorului.

Fluxul de tratare propus este compus din două etape principale: o primă etapă de fotocataliză heterogenă urmată de separarea fotocatalizatorului utilizând o membrană polimerică și reutilizarea acestuia în ciclul următor de tratare împreună cu un adaos de fotocatalizator proaspăt.

Studiile efectuate au demonstrat că acest ciclu de tratare poate fi repetat de cinci ori fără ca eficiențele de îndepărtare a medicamentelor oncologice din sistem să scadă sub 93%. Eficiențele de degradare au variat între 99,72% (ciclul 1) și 93,52% (ciclul 5). Faptul ca eficiențele de degradare sunt pentru toate ciclurile de tratare mai mari după trecerea prin

modulul membranar comparativ cu ieșirea din fotocataliza heterogenă demonstrează faptul ca membrana joacă un rol dublu atât de separare a fotocatalizatorului cât și de îndepărtare a poluantului.

În ceea ce privește fluxurile prin membrană în procesul de separare al fotocatalizatorului acestea se încadrează în domeniul specific ultrafiltrării, scăzând cu 25% față de fluxul maxim, în cel de-al 5-lea ciclu de separare. Colmatarea membranei a fost calculată pe baza fluxurilor medii de apă distilată înainte și după trecerea suspensiilor de fotocatalizator prin membrană, rezultând un grad de colmatare de 16,2%.

În concluzie se poate afirma ca testele la nivel de laborator pe sisteme apoase reale au confirmat faptul ca utilizarea reactoarelor fotocatalitice membranare reprezintă o alternativă promițătoare pentru tratarea apelor uzate cu conținut de poluanți organici.

LISTA LUCRARILOR PUBLICATE

Lucrări publicate in jurnale ISI

STEFANIA SIMIONESCU, SOFIA TEODORESCU, RODICA-MARIANA ION, GHEORGHE NECHIFOR, Polymer Membranes for Selective Separation of Ionizing Forms of TPPS4 as Drug in Photodynamic Therapy, *Materiale Plastice*, 53, vol. 2, 2016, 194-197

STEFANIA SIMIONESCU, SOFIA TEODORESCU, RODICA MARIANA ION, ELENA VOICILA, GHEORGHE NECHIFOR, Polymeric Membrane for Verteporfin Purification, *Materiale Plastice*, 54, No.1, 2017, 14-17

GHEORGHE NECHIFOR, MIHAI STEFANES CU, NICOLAE IONUT CRISTEA, STEFANIA SIMIONESCU, CARMEN FRUNZULICA (MELINTE), Removal of trichloroethylene from water by biological and ultrasonic processes, *U.P.B. SCI. BULL, SERIES 82, VOL. 3, 2020 (ACCEPTAT)*

Lucrări publicate in jurnale non- ISI

Ștefania Simionescu, Rodica-Mariann Ion, Melatonin Dosage by First-derivate Spectrophotometry, *The Scientific Buletin of Valahia University — Materials and Mechanics* Nr.10, 2015, 95-98.

Participări la congrese naționale/internaționale

Ștefania Simionescu, Rodica Mariana Ion, Spectrophotometric methods for estimation of melatonin and vitamin C from the combined capsules dosage form, *Simpozion International PRIOCHEM, București, 29-30 oct., 2015, Book of Abstract, p. 134, ISSN 2285 8334; IS SN-L 2285-8334*

Ștefania Simionescu, Ioana-Raluca Suica-Bunghez, Rodica-Mariana Ion, UV-VIS Spectrophotometric and thin-layer chromatographic determination of melatonin, *Book Abstracts of the 1st National Congress of Toxicology, 16-18 octombrie 2015, București, Book of Abstracts, p.112*

Membru în echipe Contracte de cercetare (susținere publică referate)

Ștefania Simionescu, Ioana Demetrescu, Rodica-Mariana Ion, Metode si metodologii de investigare în evaluarea utilizării melatoninei in terapia orală, *Proiect POSDRU 155536 Cunoaștere, inovare și dezvoltare prin burse doctorale (CID)*

Abrevieri utilizate la redactarea tezei

<i>VB</i>	<i>Vinblastina</i>
<i>VC</i>	<i>Vincristina</i>
<i>OI</i>	<i>Osmoza inversă</i>
<i>md</i>	<i>Concentrație medie</i>
<i>MBR</i>	<i>Bioreactor cu membrană</i>
<i>THM</i>	<i>Trihalometani</i>
<i>BOD₅</i>	<i>Consum biochimic de oxigen la cinci zile</i>
<i>COD</i>	<i>Consum chimic de oxigen</i>
<i>hc</i>	<i>Hexagonal compact</i>
<i>cc</i>	<i>Cubic compact</i>
<i>EOP</i>	<i>Enhanced Oxidation Process</i>
<i>AOP</i>	<i>Advanced Oxidation Process</i>
<i>UV</i>	<i>Ultraviolet</i>
<i>UV-Viz</i>	<i>Ultraviolet — Vizibil</i>
<i>MS</i>	<i>Dynamic Light Scattering</i>
<i>PCS</i>	<i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
<i>SLS</i>	<i>Static Light Scattering</i>
<i>Psf</i>	<i>Polisulfonă</i>
<i>NMP</i>	<i>N-metilpirolidonă</i>
<i>FTIR</i>	<i>Spectrometrie IR cu transformată Fourier</i>
<i>AFM</i>	<i>Microscop de forța atomică</i>
<i>SEM</i>	<i>Microscopie electronică de scanare</i>
<i>EDX</i>	<i>Spectroscopia cu raze X cu dispersie energetică</i>
<i>CF</i>	<i>Ciclofosfamide</i>
<i>IF</i>	<i>Isofosfamide</i>
<i>SMPR</i>	<i>Fotoreactor cu membrană separată</i>
<i>IMPR</i>	<i>Fotoreactor cu membrană integrate</i>
<i>HPD</i>	<i>hematoporfirina</i>
<i>DHE</i>	<i>dihematoporfirina eter</i>
<i>CiAl-TSPc</i>	<i>ftalocianina sulfonată de aluminiu</i>
<i>BPD-MA</i>	<i>derivatmonoacid de benzoporfirină</i>
<i>PTD</i>	<i>Terapia fotodinamică a cancerului</i>
<i>PNM</i>	<i>Foto-nano medicină</i>
<i>Vys</i>	<i>Vysudine BPD</i>

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. I.Popovici, D.Lupuleasa – Tehnologie farmaceutica, vol.1, Ed. Polirom, 2017
6. R.Cooper; J.Deakin – Africa's gift to the world; Education in Chemistry 21 Dec 2015; European Pharmacopoeia 9th Edition;
19. L.R.Jordan; A.K.Shukla, T. Behrsing, N.R. Avery, B.C. Muddle, M. Forsyth, Diffusion layer parameters influencing optimal fuel cell performance, J.Power Sources 86 (2000) pp. 250 -254;
21. P. Sridhar; N Perumal; N. Rajalakshmi; M. Raja; K.S Dhatatreyam, Humidification studies on polymer electrolyte membrane fuel cell, J. Power Sources 101 (2001), pp 72 – 78
24. D.M. Bernardi; M.W. Verbrugee – A mathematical model of solid-polymer electrode fuel cell, J. Electrochem. Soc 139 (1992) pp. 2477-2490
26. J.A. Kerres – Development of ionomer membranes for fuel cells, J. Membr. Sci. Vol.185, issue 1, 200, pp 3 – 27., *Terminology for Pressure Driven Membrane Operations*”, The European Society of Membrane Science and Technology, Lund 1986
43. Andra Predescu, A. Predescu, Ecaterina Matei, *Metode avansate de tratare a apelor contaminate cu compusi organici*, ProEnvironment/ProMediu, Vol 2, No 3, 2009, ISSN: 2066-1363.
45. V. Booker; C. Halsall; N. Llewellyn; A. Johnson; R. Williams – Prioritising anticancer drugs for environmental monitoring risk assessment purposes. Sci. Of Total Environment 473 – 474 (2014); pp.159 – 170
46. J. Zhang; V. W.C. Chang; G. Apostolos; J.Y. Wang – Removal of cytostatics drugh from aquatic environment; A review Science of teh Total Environment; 445 – 446 (2013) 281 – 298
48. W.W. Eckenfelder Jr. – Industrial water pollution control, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1989
50. I.J. Kugelman – Status of Advanced Waste Treatment in H.W. Gehm and J.I. Bregman (eds.), Handbook of Water resources and Pollution Control, Van Nostrand, New York, 1976
51. Water Pollution Control Federation: Removal of Hazardous Waste in Wastewater Facilities; Halogenated Organics, Manual of Practice FD-11, 1986
52. Water Pollution Control Federation: Wastewater Treatment Plant Design, Draft Manual of Practice no.8, October 1988
53. C.D. Nenitescu „Chimie Generala” Ed. Tehnica, Bucuresti 1963
66. R. Robberecht. In The Science of Photobiology 2nd ed., K. C. Smith (Ed.), pp. 73. Hoffmann, M.R., Martin, S.T., Choi, W., Bahnemann, D.W., Environmental application of semiconductor photocatalysis, Chemical Review 95 (1995) 69-96. Mills, A., Le Hunte, S., An overview of semiconductor photocatalysis, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 108 (1997) 1-35