

## НАНОФІЛЬТРАЦІЙНЕ РОЗДІЛЕННЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ІБУПРОФЕНУ

*Досліджено процес розділення водних розчинів ібупрофену нанофільтрацією. Показано важливу роль стеричного та електростатичного факторів у механізмі затримування ібупрофену мембранами ОПМН-П (Владипор) і ВЕ (Saahen). Вивчено вплив рН середовища на продуктивність процесу та затримувальну здатність мембран при додаванні до розчину карбоксиетильованого хітозану. Встановлено, що додавання у розчин полімерного комплексоутворювача дає змогу суттєво підвищити ефективність очищення води мембранним методом від фармацевтично-активної речовини.*

**Ключові слова:** вода, нанофільтрація, ібупрофен, карбоксиетильований хітозан.

### Вступ

Масштаби виробництва та споживання фармацевтичних препаратів, що постійно зростають, призводять до того, що їх дедалі частіше знаходять як у муніципальних стічних водах (СВ), так і природних, ба навіть у водопровідній воді [7]. Як правило, фармацевтично-активні речовини стійкі до біодеструкції в природних умовах, а очищення води від них традиційними методами малоефективне [3]. Питна вода, забруднена такими речовинами, навіть у дуже незначних концентраціях (нанограми на літр), здатна завдати значної шкоди організму людини, а потрапляння фармацевтичних препаратів зі СВ у природні водойми може призвести до незворотних катастрофічних змін у водних екосистемах [4]. Таким чином, враховуючи надто низьку ефективність очищення води від фармацевтично-активних сполук традиційними методами, пошук досконаліших способів є актуальним.

Серед сучасних способів очищення води від молекулярно-розчинних і колоїдно-дисперсних домішок одними з найбільш перспективних (особливо для локального очищення) є баромембранні методи [2; 10]. Разом із тим, оскільки проблема, пов'язана із фармацевтично-активними речовинами, виникла недавно, то закономірності та механізми їх мембранного затримування з водних розчинів дотепер вивчені недостатньо.

З-поміж нових речовин, що забруднюють природні та комунальні води, останнім часом досить часто виявляють ібупрофен, котрий широко використовується в медицині як нестероїдний протизапальний препарат. Щодо очищення річкової води з концентрацією ібупрофену 0,02–0,1 мг/дм<sup>3</sup> нанофільтрацією, то мембранами Trisep TS-80 і Desal H при рН 6,5–7,5 затримуються до 45–60 % фармпрепарату [12, с. 3232].

Іншими дослідниками встановлено, що при очищенні води з концентрацією ібупрофену 20 мг/дм<sup>3</sup> за допомогою адсорбції на активованому вугіллі ефективність ще нижча і становить не більше 23 % [11, с. 173]. Таким чином, зазначені методи адсорбції та нанофільтрації не забезпечують високого ступеню очищення води від ібупрофену.

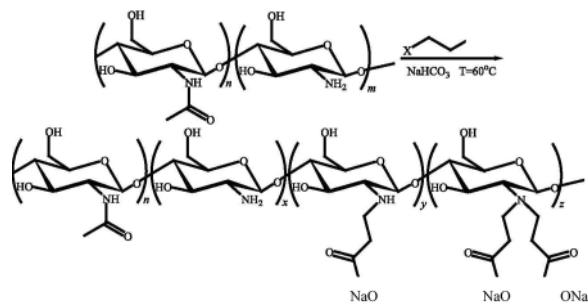
Одним із способів підвищення ефективності баромембранних методів при очищенні води від низькомолекулярних речовин є зв'язування їх за допомогою полімерних комплексоутворювачів у високомолекулярні комплекси, які ефективно затримуються мембранами. Наприклад, використання природнього полімеру хітозану запропоновано для очистки води від іонів важких металів [5] та гумінових речовин [8]. Водночас хітозану властиві низька розчинність та комплексоутворювальна здатність при значеннях рН, характерних для природних вод. Підвищити водорозчинність хітозану та здатність до утворення комплексів можна при введенні в його макромолекули додаткових функціональних груп (-COOH, -SO<sub>3</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> та ін.) за допомогою кислотної обробки [6; 9]. Саме такий модифікований хітозан використовували ми, досліджуючи залежності процесу нанофільтраційного розділення розчину ібупрофену від рН та ступеня відбору пермеату.

### Матеріали та методи

Експерименти проводили у непроточній фільтраційній камері об'ємом 250 мл та ефективною площею мембрани 64,2 см<sup>2</sup>. Використовували полімерні мембрани ОПМН-П (Владипор), NE (Saahen). Швидкість перемішування розчину становила 200 об./хв. Робочий тиск у камері під час нанофільтрації (1,2 МПа) підтримували за допомогою стисненого азоту. Ступінь відбору пермеату (відношення об'єму отриманого філь-

трату до загального об'єму розчину в камері) змінювали в інтервалі 10–85 %.

Використували ібупрофен виробництва Sigma-Aldrich. Карбоксетильований хітозан (КЕХ), структурна формула якого наведена нижче, отриманий у Санкт-Петербурзькій хіміко-фармацевтичній академії за методикою, описаною у праці [9]:



Концентрацію ібупрофену в пробах визначали за допомогою спектрофотометра UNICO UV/Vis при  $\lambda = 270$  нм. Концентрація розчинів фармацевтичного препарату в експериментах становила 10–25 мг/л. КЕХ додавали з розрахунку забезпечення в розчині співвідношення ібупрофен:КЕХ в інтервалі 1:(1–4). Час контактування компонентів перед нанофільтрацією становив 5 та 180 хв рН водних розчинів регулювали за допомогою 0,1 N HCl або NaOH, контролюючи водневий показник іономіром I-160 Г.

Ступінь затримувannya ібупрофену мембраною ( $R$ ) визначали за формулами:

$$R = \frac{C_0 - C_n}{C_0} \cdot 100\% \quad (1),$$

де  $C_0$  и  $C_n$  – концентрації ібупрофену в розчині та пермеаті відповідно, мг/дм<sup>3</sup>.

Продуктивність процесу нанофільтрації ( $I_v$ ) розраховували за формулою:

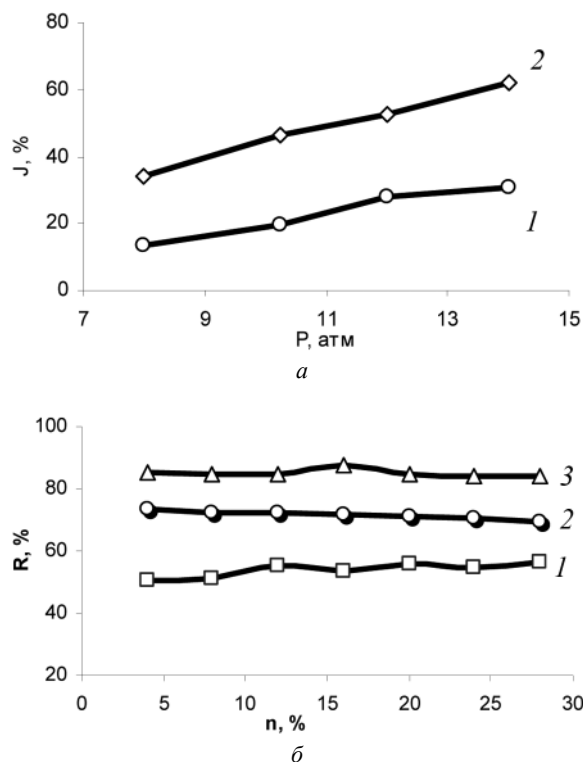
$$I_v = \frac{V}{S \cdot t} \quad (2),$$

де  $I_v$  – продуктивність процесу нанофільтрації, дм<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>·год;  $V$  – об'єм проби, дм<sup>3</sup>;  $t$  – час фільтрування до відбору проби, год;  $S$  – площа робочої поверхні мембрани, м<sup>2</sup>.

$\xi$ -потенціал мембран визначали за допомогою електрокінетичного аналізатора поверхні ЕКА (Anton Paar GmbH, Австрія) в 0,001 М розчині KCl при температурі 20±1 °С за рівнянням Гельмгольца–Смолуховського.

### Результати та обговорення

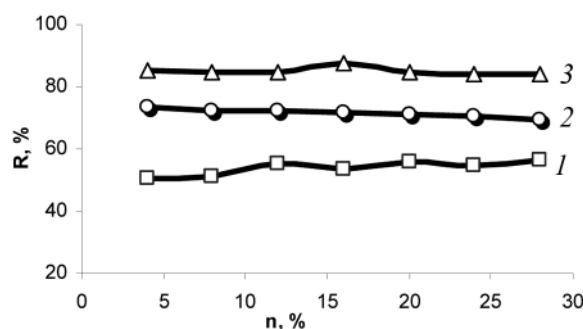
Як видно з рис. 1, б, затримувannya ібупрофену мембранами збільшується при підвищенні робочого тиску, при цьому ефективність мембрани ОПМН-П вища, ніж мембрани NE.



**Рис. 1.** Залежність продуктивності процесу нанофільтрації (а) та ступеня затримувannya ібупрофену мембранами NE (1) і ОПМН-П (2) від рН розчину. Робочий тиск 1,2 МПа, концентрація ібупрофену 20 мг/дм<sup>3</sup>, ступінь відбору пермеату – 10 %

Очевидно, це пояснюється більшим розміром пор мембрани NE, що підтверджується також і вищою її продуктивністю порівняно із мембраною ОПМН-П (рис. 1, а). Таким чином, одержані дані свідчать, що стеричний фактор (співвідношення розмірів пор мембрани і розчиненої речовини) відіграє важливу роль у механізмі затримувannya мембраною ібупрофену.

Разом із тим, як видно з рис. 2, ефективність затримувannya ібупрофену мембраною ОПМН-П підвищується з переходом від кислого до лужного середовища, що, ймовірно, пов'язане зі збільшенням ступеня дисоціації молекул ібупрофену у воді (рК 4,9) [13].



**Рис. 2.** Залежність ефективності затримувannya ібупрофену мембраною ОПМН-П від ступеня відбору пермеату та рН розчину: 4,4 (1), 7,0 (2), 10,8 (3). Робочий тиск 1,2 МПа, концентрація ібупрофену 20 мг/дм<sup>3</sup>

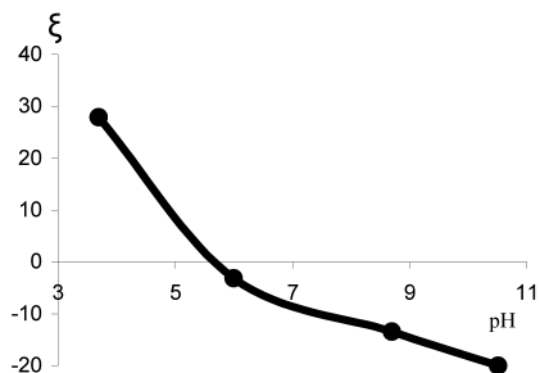


Рис. 3. Залежність зміни  $\xi$ -потенціалу мембрани ОПМН-П від величини рН розчину

Так, у кислому середовищі молекули ібупрофену переважно недисоційовані, і за таких умов їх затримування мембраною залежить тільки від стеричного фактора. Навпаки, при нейтральному та лужному значенні рН молекули ібупрофену дисоціюють на негативні заряджені іони органічної речовини та протони. Як видно з рис. 3, у нейтральній та кислій ділянці рН для поверхні мембрани ОПМН-П характерний негативний заряд, абсолютна величина якого зростає при підвищенні рН.

Таким чином, отриманий ефект покращення затримування мембраною ібупрофену з підвищенням рН пояснюється сумарним внеском як стеричного фактора, так і електростатичного відштовхування іонів розчиненої речовини від однойменної зарядженої поверхні полімерної мембрани.

Водночас, як видно з рис. 2, навіть у лужному середовищі затримування мембраною ібупрофену є недостатньо високим і забруднювальна речовина в значній кількості надходить у пермеат. Для підвищення ступеня очищення пермеату у водний розчин додавали КЕХ, який здатен зв'язувати ібупрофен за допомогою комплексоутворення. Молекулярна маса модифікованого хітозану становить 180 кДа [6], тому його макромолекули повністю затримуються мембраною. Як видно з рис. 4, за наявності у розчині КЕХ затримування мембраною фармацевтично-активної речовини суттєво підвищується. Так, наприклад, при рН 4,4 ефективність очищення пермеату при додаванні КЕХ зростала майже до 100 % (рис. 4, крива 2) порівняно з 60–62 % без нього (рис. 4, крива 1).

Таке підвищення ступеня очищення води від ібупрофену пояснюється утворенням високомолекулярних полімерних комплексів ібупрофен-КЕХ, які мембрана повністю затримує. Оскільки при рН 4,4 ібупрофен майже недисоційований, процес комплексоутворення, найвірогідніше, відбувається завдяки водневим зв'язкам, що виникають між карбоксильними групами КЕХ та ібупрофену. Необхідно зазначити, що при подо-

вженні контактування розчину ібупрофену з КЕХ перед подачею на нанофільтрацію з 5 хв до 3 год. (при перемішуванні), підвищується ефективність очищення пермеату, особливо при низьких ступенях його відбору (рис. 4, криві 2, 3). Одержані дані свідчать про залежність процесу комплексоутворення між КЕХ та ібупрофеном від часу контактування компонентів. При тригодинному контактуванні компонентів у кислому середовищі та наступній нанофільтрації досягається майже 100 % очищення води від фармацевтично-активної речовини.

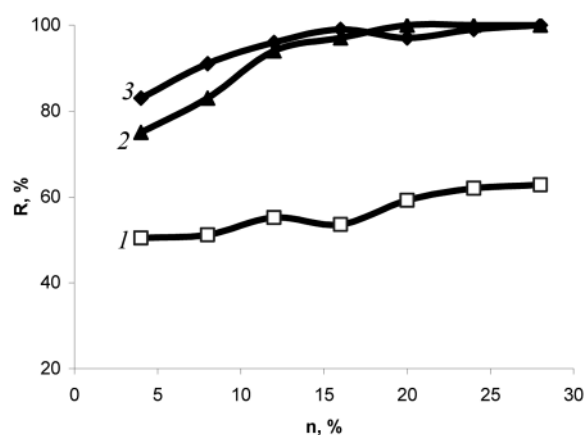
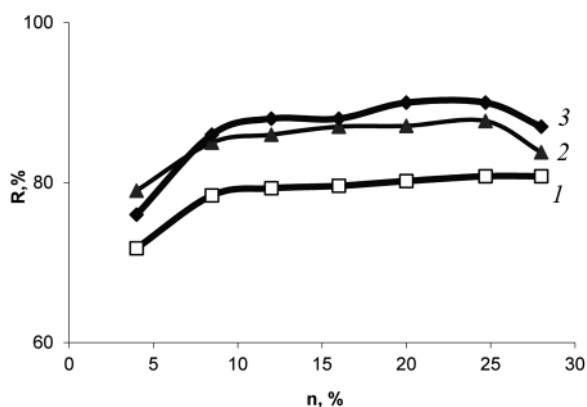


Рис. 4. Залежність затримування ібупрофену мембраною ОПМН-П від ступеня відбору пермеату без КЕХ (1) та при його додаванні у розчин (2, 3). Тривалість контактування компонентів 5 хв (2), 3 год (3). рН – 4,4, робочий тиск 1,2 МПа, концентрації ібупрофену та КЕХ 20 та 40 мг/дм<sup>3</sup> відповідно

При додаванні КЕХ у слабокислий або нейтральний розчин затримування ібупрофену теж суттєво підвищується з 50–55 % до 82–87 %, хоча дещо менше, ніж у кислому середовищі (100 %). Це пояснюється тим, що при рН < 7 молекули КЕХ набувають позитивного заряду внаслідок дисоціації:  $R_C-NH_2 + H^+ \leftrightarrow R_C-NH_3^+$  [6], що посилює їх взаємодію з негативно зарядженими іонами ібупрофену.

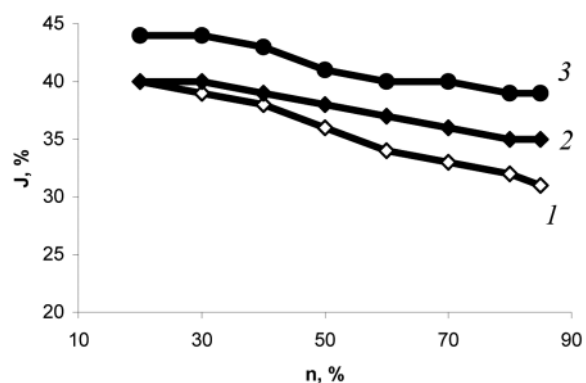
З іншого боку, при додаванні КЕХ до розчину ібупрофену з високим показником рН також спостерігається деяке підвищення ступеня затримування фармпрепарату (рис. 5).

Оскільки в лужному середовищі молекули ібупрофену дисоційовані і відповідно не утворюють водневі зв'язки з макромолекулами КЕХ, то підвищення затримування забруднювальної речовини за цих умов, ймовірно, пов'язане з формуванням на поверхні полімерної мембрани додаткового гелевого шару з макромолекул КЕХ, який також здатен частково затримувати ібупрофен. Власне, саме адитивністю затримувальної здатності гелевого шару і полімерної мембрани забезпечується підвищення ступеня очищення пермеату від ібупрофену.



**Рис. 5.** Залежність затримування ібупрофену мембраною ОПМН-П від ступеня відбору пермеату без КЕХ у розчині (1) та при його додаванні (2, 3). Тривалість контактування компонентів: 5 хв (2), 3 год. (3). рН 10,8, робочий тиск 1,2 МПа, концентрації ібупрофену та КЕХ 20 та 40 мг/дм<sup>3</sup> відповідно

Варто зазначити, що при постійному робочому тиску з підвищенням ступеня відбору пермеату інтенсивність зниження продуктивності процесу нанофільтрації за наявності у розчині КЕХ менша, ніж за його відсутності (рис. 6).

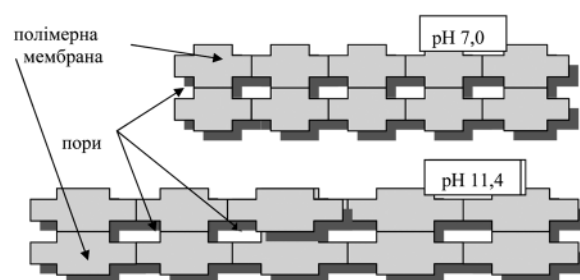


**Рис. 6.** Залежність продуктивності процесу нанофільтрації від ступеня відбору пермеату за наявності у розчині КЕХ (2, 3) та без нього (1) при рН 7,0 (1, 2) та 11,4 (3). Мембрана ОПМН-П, робочий тиск 1,2 МПа, концентрації ібупрофену та КЕХ 20 та 40 мг/дм<sup>3</sup> відповідно

Ймовірно, за відсутності у розчині КЕХ відбувається процес забруднення мембрани внаслідок надходження та адсорбції у її порах молекул ібупрофену. Внаслідок цього продуктивність нанофільтрації зменшується. При додаванні комплексоутворювача у розчин на поверхні мембрани формується гелеподібний полімерний шар із макромолекул КЕХ. Очевидно, утворений шар запобігає забрудненню полімерної мембрани, оскільки перешкоджає проникненню ібупрофену у її поровий простір. Підтвердженням цього припущення є підвищення продуктивності нанофільтрації, яке спостерігається за наявності у розчині макромолекул хітозану, незважаючи на

те, що утворений на мембрані гелевий шар зумовлює додатковий гідродинамічний опір трансмембранному потоку (рис. 6, криві 1, 2).

Підвищення продуктивності процесу нанофільтрації при зростанні рН розчину від 7,0 до 11,4 (рис. 6), ймовірно, зумовлене конформаційними змінами пористої структури мембрани (рис. 7), внаслідок чого розмір її пор дещо збільшується [1].



**Рис. 7.** Зміна пористої структури мембрани під впливом рН розчину

Можна припустити, що така трансформація пористої структури мембрани з підвищенням рН розчину пов'язана зі збільшенням ступеня дисоціації карбоксильних груп її активного шару, внаслідок чого посилюється взаємне відштовхування іонізованих полімерних макроланцюгів. Результатом є збільшення розміру пор активного полімерного шару мембрани, внаслідок чого зростає продуктивність процесу нанофільтрації.

## Висновки

Проведені експерименти підтвердили важливу роль стеричного фактора при очищенні води від ібупрофену: чим менший розмір пор мембрани, тим краще вона затримує розчинену речовину. При цьому під час нанофільтрації водного розчину фармацевтичний препарат в іонізованому стані затримується мембранами краще, ніж у молекулярному. Чітка залежність ефективності затримування ібупрофену від рН розчину вказує на суттєвий внесок електростатичного фактора в механізм затримування мембраною фармацевтично-активної речовини.

Установлено, що додавання КЕХ до розчину дозволяє значно підвищити ступінь затримування ібупрофену в процесі нанофільтрації, зокрема в кислому та нейтральному середовищах, що пояснюється ефективним зв'язуванням фармацевтично-активної речовини високомолекулярним комплексоутворювачем. При цьому гелевий шар із КЕХ, який формується на поверхні мембрани, перешкоджає проникненню та адсорбції ібупрофену в поровому просторі, що мінімізує забруднення мембрани. Це дає змогу підвищити ступінь відбору пермеату без зменшення затримувальної здатності мембрани.

### Література

1. Сияница В. В. Нанofильтрационная очистка водных растворов от триазиновых гербицидов / В. В. Сияница, В. М. Кочкодан, В. В. Гончарук // Журн. прикл. химии. – 2008. – Т. 81. – С. 408–411.
2. Baker R. W. Membrane Technology and Applications / R. W. Baker. – New York : McGraw-Hill, 2000. – P. 540.
3. The solids retention time – a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants / M. Clara, N. Kreuzinger, B. Strenn et al. // Water Research. – 2005. – Vol. 39. – P. 97–106.
4. Heberer T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water / T. Heberer // J. Hydrol. – 2002. – Vol. 266. – P. 175–189.
5. Juang R. Ultrafiltration rejection of dissolved ions using various weakly basic water-soluble polymers / R. Juang, C. Chiou // J. Membrane Sci. – 2000. – Vol. 177. – P. 207–214.
6. N-alkylation of chitosan by  $\beta$ -halopropionic acids in the presence of various acceptors / A. V. Pestov, Y. A. Skorik, G. Kogan, Y. G. Yatluk // Appl. Polym. Sci. – 2008. – Vol. 108. – P. 119–127.
7. Richardson S. D. Water analysis : emerging contaminants and current issues / S. D. Richardson, T. A. Temes // Anal. Chem. – 2005. – Vol. 77. – P. 3807–3838.
8. Siyanytsya V. Natural organic matter removal from water by complexation-ultrafiltration / V. Siyanytsya, V. Kochkodan, V. Goncharuk // Desalination. – 2008. – Vol. 223. – P. 91–96.
9. Complexation models of N-(2-carboxyethyl)chitosans with copper(II) ions / Y. A. Skorik, C. A. Gomes, N. V. Podberezskaya et al. // Biomacromolecules. – 2005. – Vol. 6. – P. 189–195.
10. Scott K. Industrial Membrane Separation Technology / K. Scott, R. Huges. – London : Blackie Academic, 2002. – P. 305.
11. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals / S. A. Snider, S. Adham, A. M. Redding et al. // Desalination. – 2007. – Vol. 202. – P. 156–181.
12. Influence of electrostatic interactions on the rejection with NF and assessment of the removal efficiency during NF/GAC treatment of pharmaceutically active compounds in surface water / A. R. D. Verliefde, S. G. J. Heijman, E. R. Cornelissen et al. // Water Research. – 2007. – Vol. 41. – P. 3227–3240.
13. Urase T. The effect of deterioration of nanofiltration membrane on retention of pharmaceuticals / T. Urase, K. Sato // Desalination. – 2007. – Vol. 202. – P. 385–391.

Z. Shkavro, Y. Skorik, V. Kochkodan

## NANOFILTRATION SEPARATION OF IBUPROFEN SOLUTIONS

*Nanofiltration separation of ibuprofen solution was studied. An important role of steric and electrostatic factors in mechanism of solute retention by OPMN-P (Vladipor) and BE (Saahen) membranes was shown. An effect of feed pH on the membrane retention and flux was studied when carboxyethylated chitosan was added in the solution. It was shown that the using of the polymer complexation agent essentially increases an efficiency of water purification from the pharmaceutical.*

**Keywords:** nanofiltration, ibuprofen, carboxyethylated chitosan.

Матеріал надійшов 03.04.2012