



Fraunhofer Institut
Umwelt-, Sicherheits-,
Energietechnik UMSICHT

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

**Entwicklung eines Behandlungsverfahrens
zur Zerstörung von Zytostatika und
Antibiotika in Krankenhausabwässern
Bestimmung des Substanzabbaus
mittels HPLC-MS/MS**

Dipl.-Chem. Jochen Türk

Bereich Umweltmedizin

Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA)

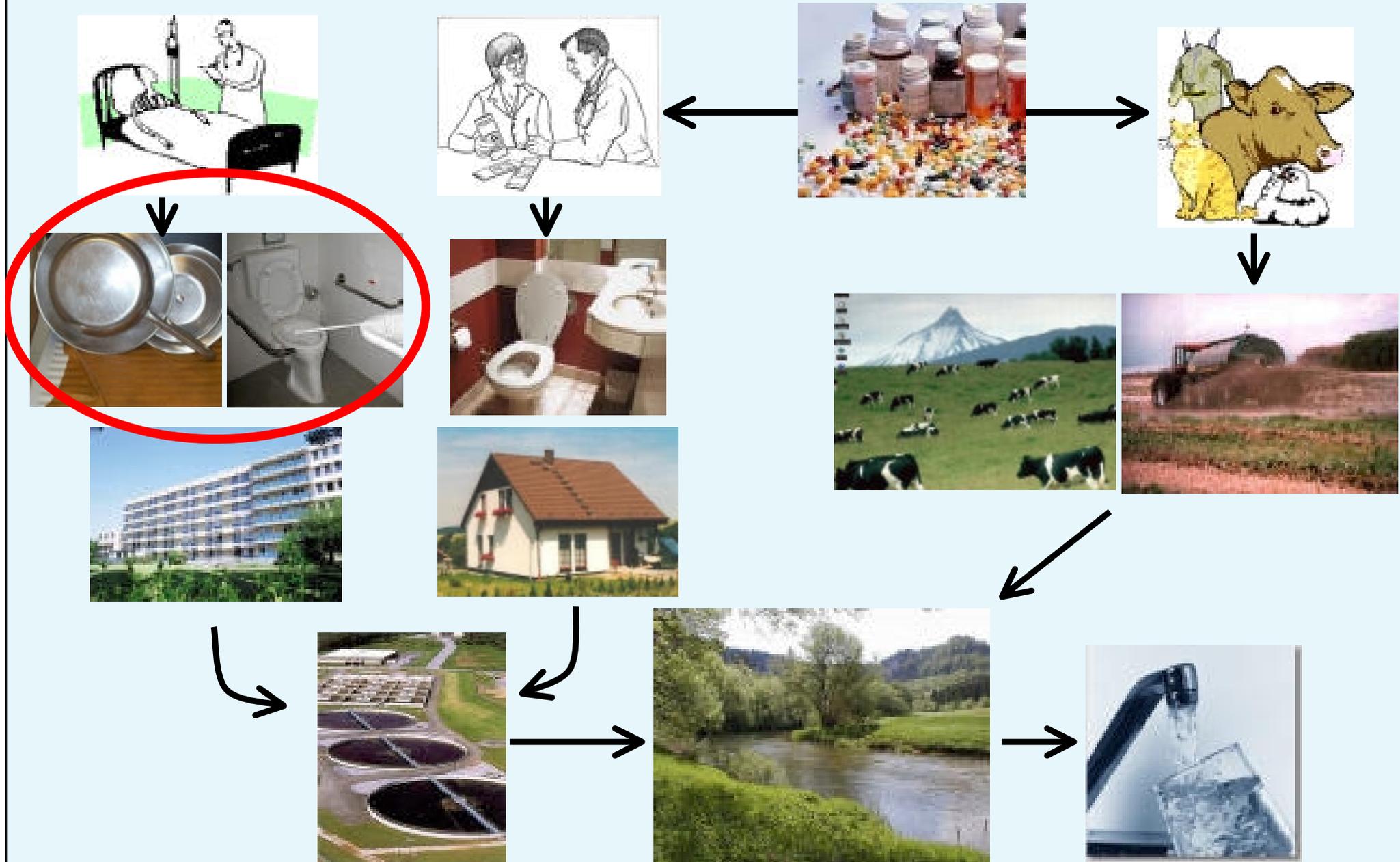
Gliederung

- **Einleitung**
- **Pharmazeutika-Analytik mittels LC-MS/MS**
- **Erweitertes Oxidationsverfahren (AOP)**
 - Verfahrensentwicklung
 - Ergebnisse
- **Ausblick und Diskussion**
 - Bau einer Pilotanlage

Einleitung

- **Pharmaka in der aquatischen Umwelt**
 - Persistent,
 - Toxische, mutagene und/oder endokrine Eigenschaften,
 - Bildung von Antibiotikaresistenzen ?!
- **Krankenhausabwasser = Eintragsquelle**
- **Verfahrensentwicklung für eine effektive und kostengünstige Behandlung hochbelasteter Klinikabwasser-Teilströme**

Eintrag und Reduktion von Arzneimitteln



Entwicklung der Substanzanalytik

- **CE-DAD, CE-LiF und HPLC-DAD**
 - schlechte Nachweisgrenzen
 - Matrixstörungen bei realem Abwasser
- **GC-MS**
 - Derivatisierung notwendig → nur wenige Substanzen
 - Matrixstörungen durch Probenvorbereitung reduzierbar
 - gute Nachweisgrenzen
- **LC-MS/MS**
 - Multimethoden
 - Matrixeffekte durch Matrixkalibration reduzierbar
 - gute Nachweisgrenzen (0,1 - 5 µg/L)

Substanzen

➤ *Zytostatika*

- Chlorambucil
- **Cyclophosphamide**
- Cytarabine
- Etoposide
- 5-Fluorouracil
- Ifosfamide
- Methotrexate

➤ *Antibiotika*

- (Amoxicillin)
- Cefuroxime
- Chloramphenicol
- **Ciprofloxacin**
- Ofloxacin
- (Penicillin V)
- Sulfamethoxazole
- Trimethoprim

LC-MS/MS-Analysenbedingungen

Direkte Injektion nach Filtration durch 0,45 µm Spritzenfilter

(SPE: Strata X bzw. C18 PolarPlus)

HPLC: 125x2 mm Nucleodur 100-5 C18 EC – Säule

H₂O-ACN-Gradient mit 0,1 % HCOOH

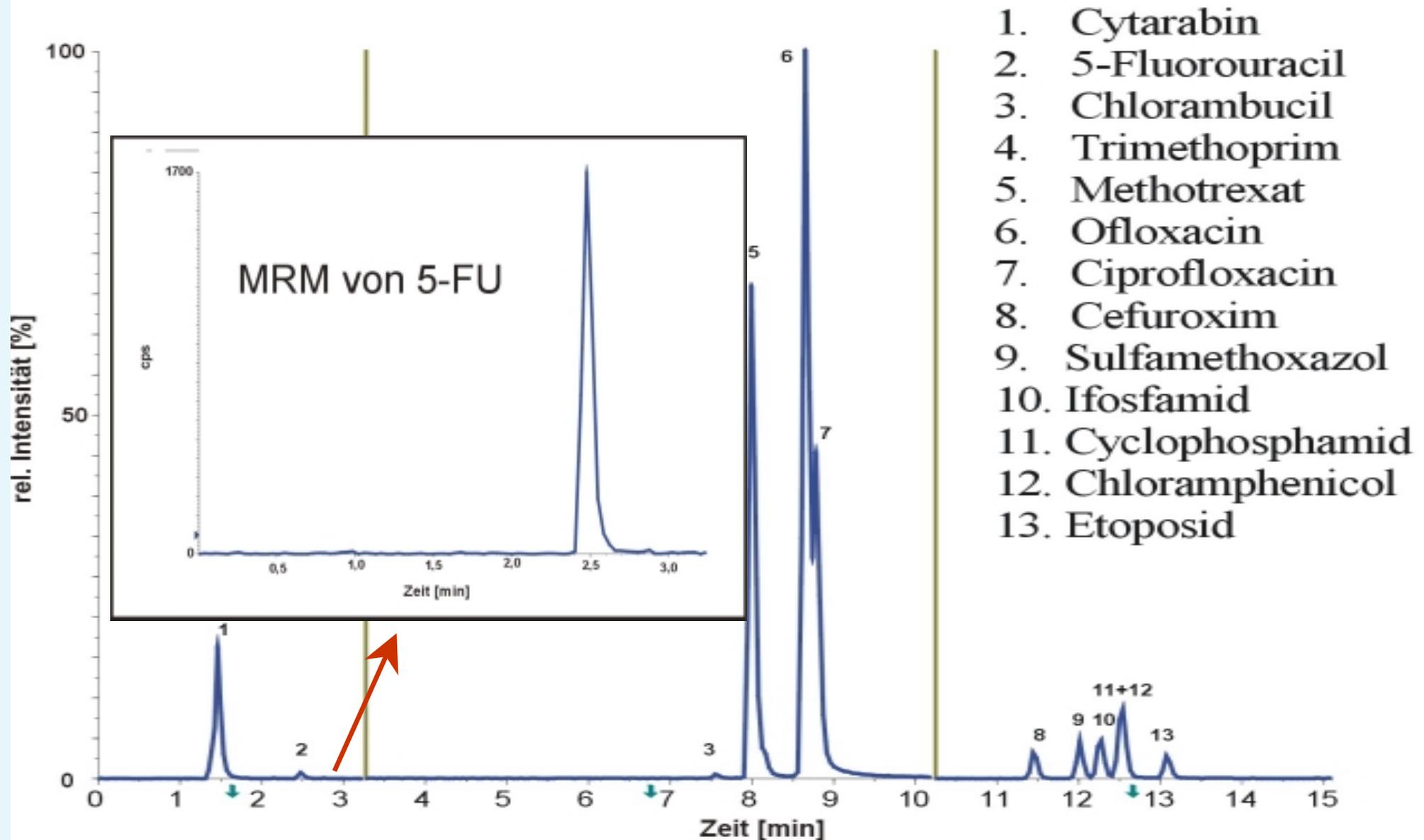
Injektion: 20 µL

Ionisierung: TurboIonSpray™ (ESI)

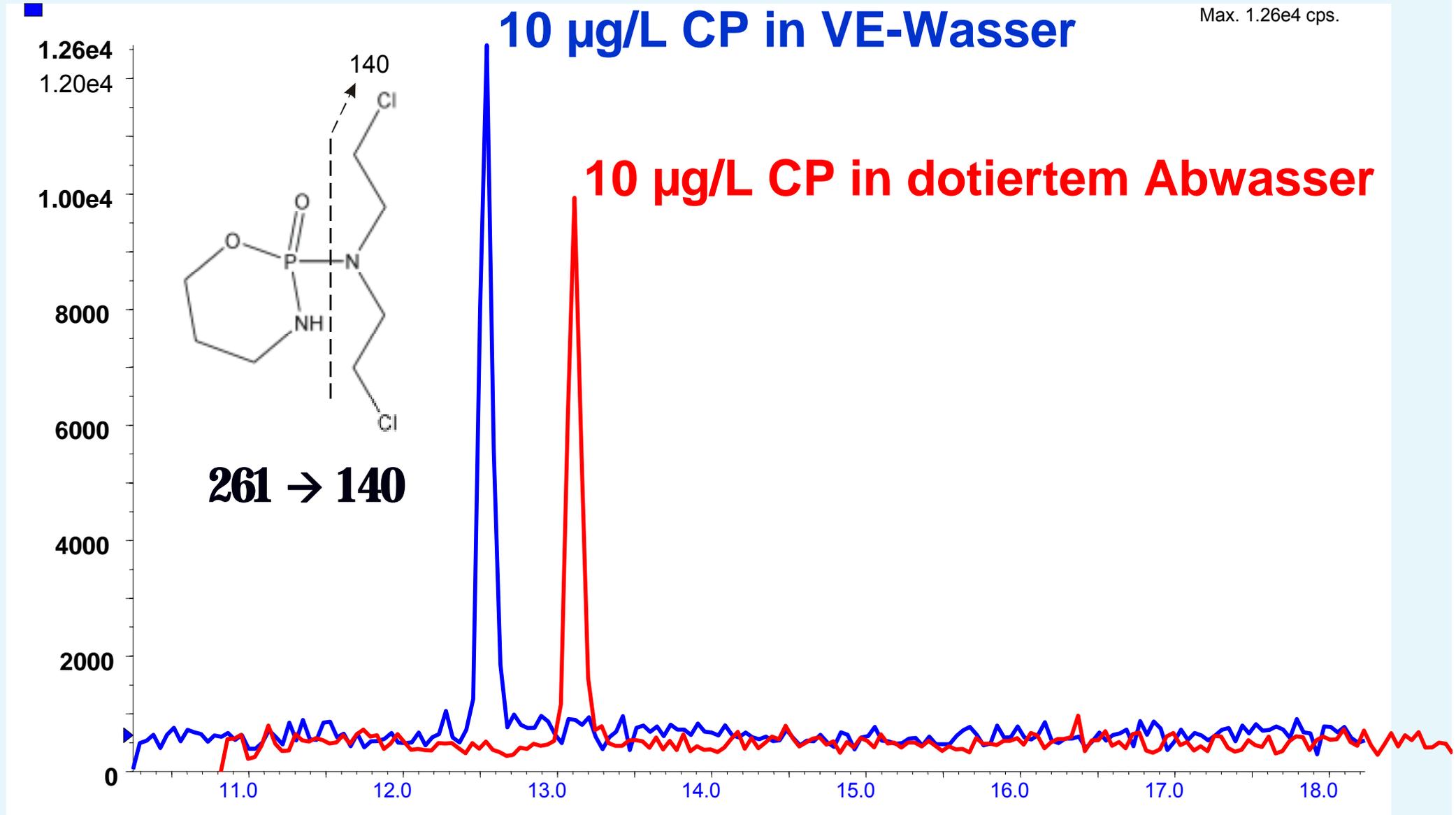
schneller Polaritätswechsel in einem Lauf

MS/MS: MRM in 3 Zeitfenstern

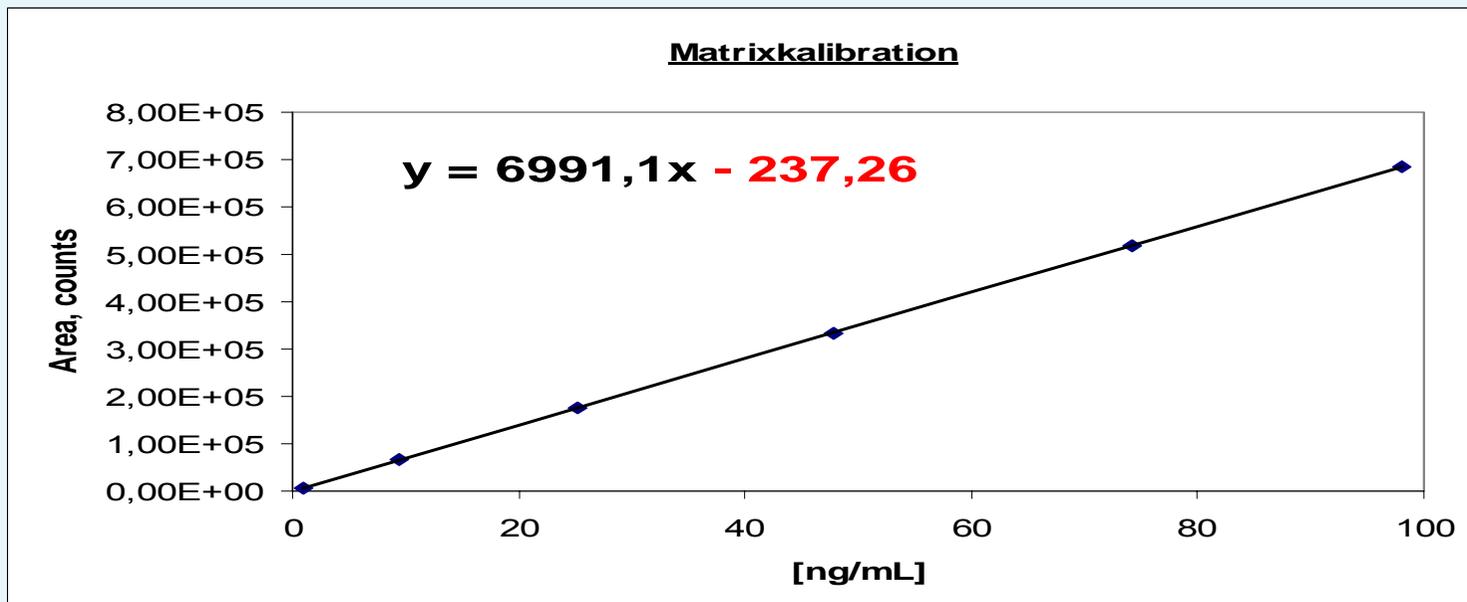
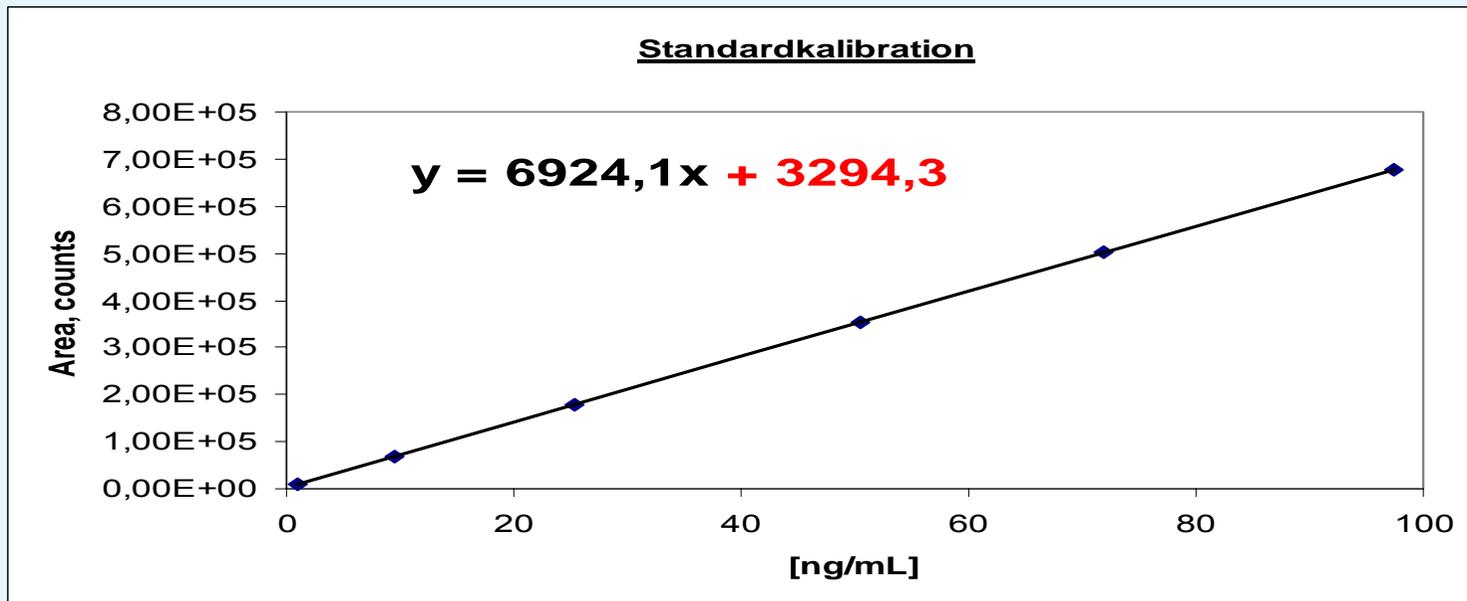
LC-MS/MS – Chromatogramm



Signal suppression durch Matrixeffekte

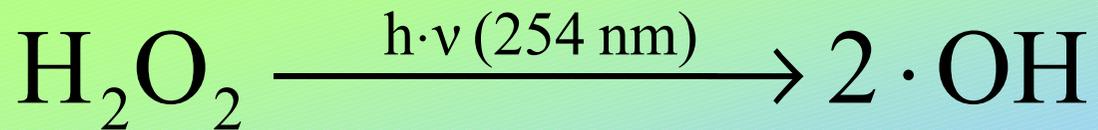


Cyclophosphamid - Kalibrationen



Erweitertes Oxidationsverfahren advanced oxidation processes (AOP)

- Bildung von Hydroxyl-Radikalen durch UV-Licht in Gegenwart von Oxidationsmitteln
 - H_2O_2 , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_3$ und O_3 , (TiO_2)



Oxidans	$E_{\text{H}}^0 [\text{V}]$
F_2	2,87
$\cdot \text{OH}$	2,81
O_3	2,07
H_2O_2	1,76
MnO_4^-	1,70
Cl_2	1,36
O_2	1,23

Optimierte Parameter

- **Matrix:** Wasser > synth. Abwasser \approx **Toilettenabwässer**
- **Separation:** Sedimentation > Filtration
- **UV-Quellen:** Hg-Niederdruck und Hg-Mitteldruckstrahler
- **Oxidationsmittel:** $\text{H}_2\text{O}_2 > \text{H}_2\text{O}_2 / \text{O}_3 > \text{O}_3 (> \text{TiO}_2)$
- **Konzentrationen:**
0.1 - 7.5 g/L H_2O_2
25 - 80 mg O_3 /min L^{-1}
- **Temperatur:** 20 - 40°C
- **Behandlungsdauer:** 30 - 120 min

UV-Bestrahlungsapparaturen



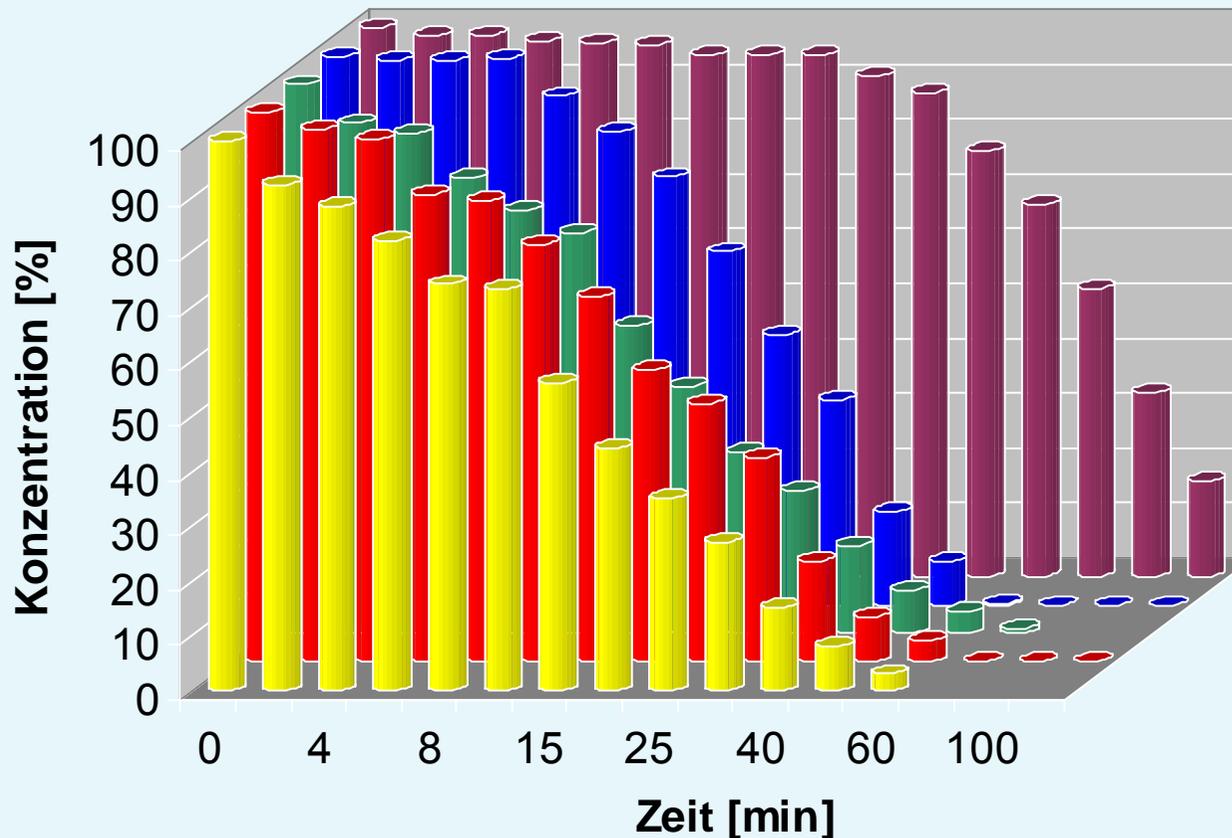
Laboranlage



Halbtechnischer Strahler

Oxidationsmittel-Vergleich

Cyclophosphamid-Abbau in dotiertem Abwasser



■ 2,5 g/L H₂O₂

■ 5 g/L H₂O₂

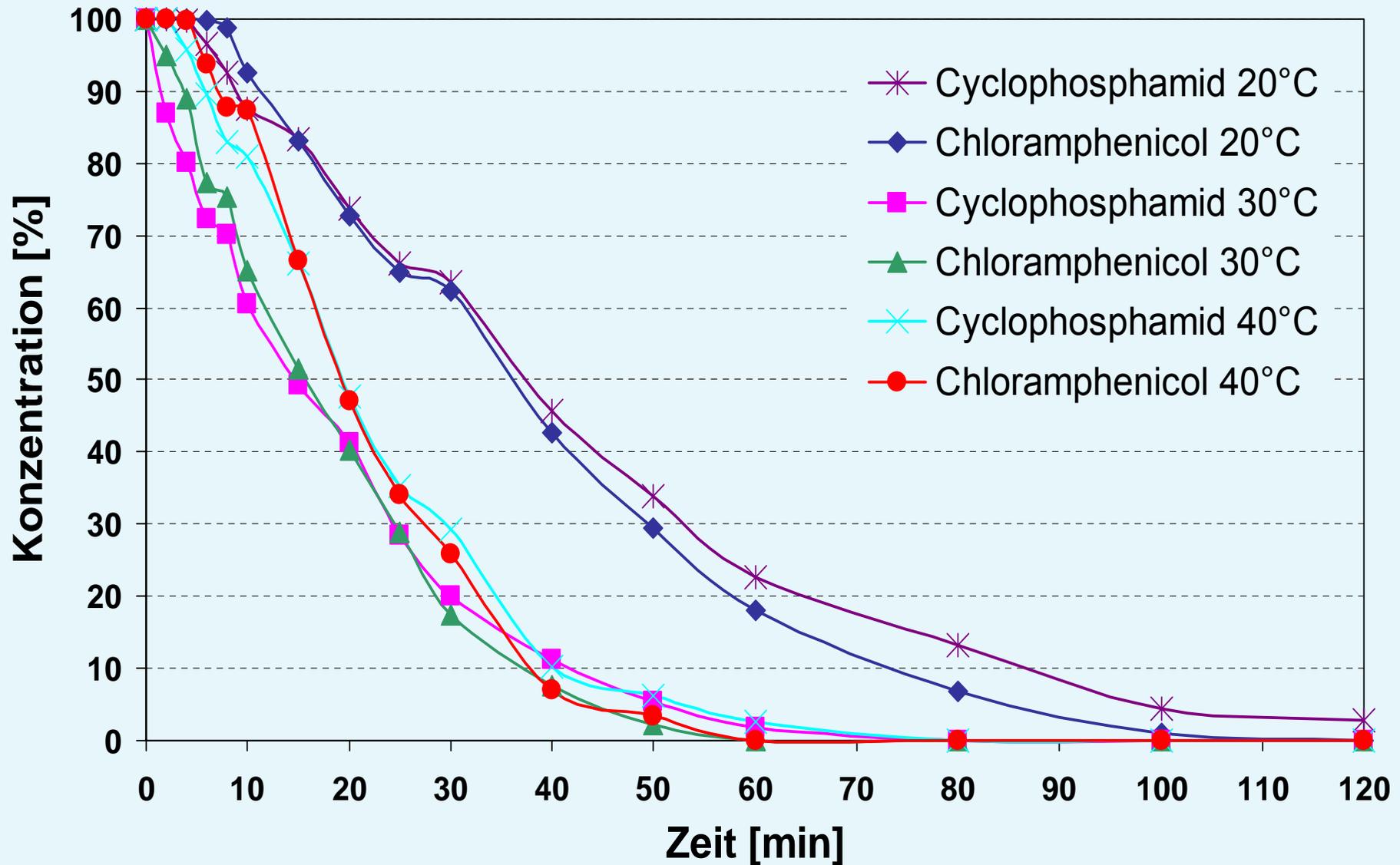
■ 7,5 g/L H₂O₂

■ 5 g/L H₂O₂ + O₃

■ 0,5 g/L H₂O₂ + O₃

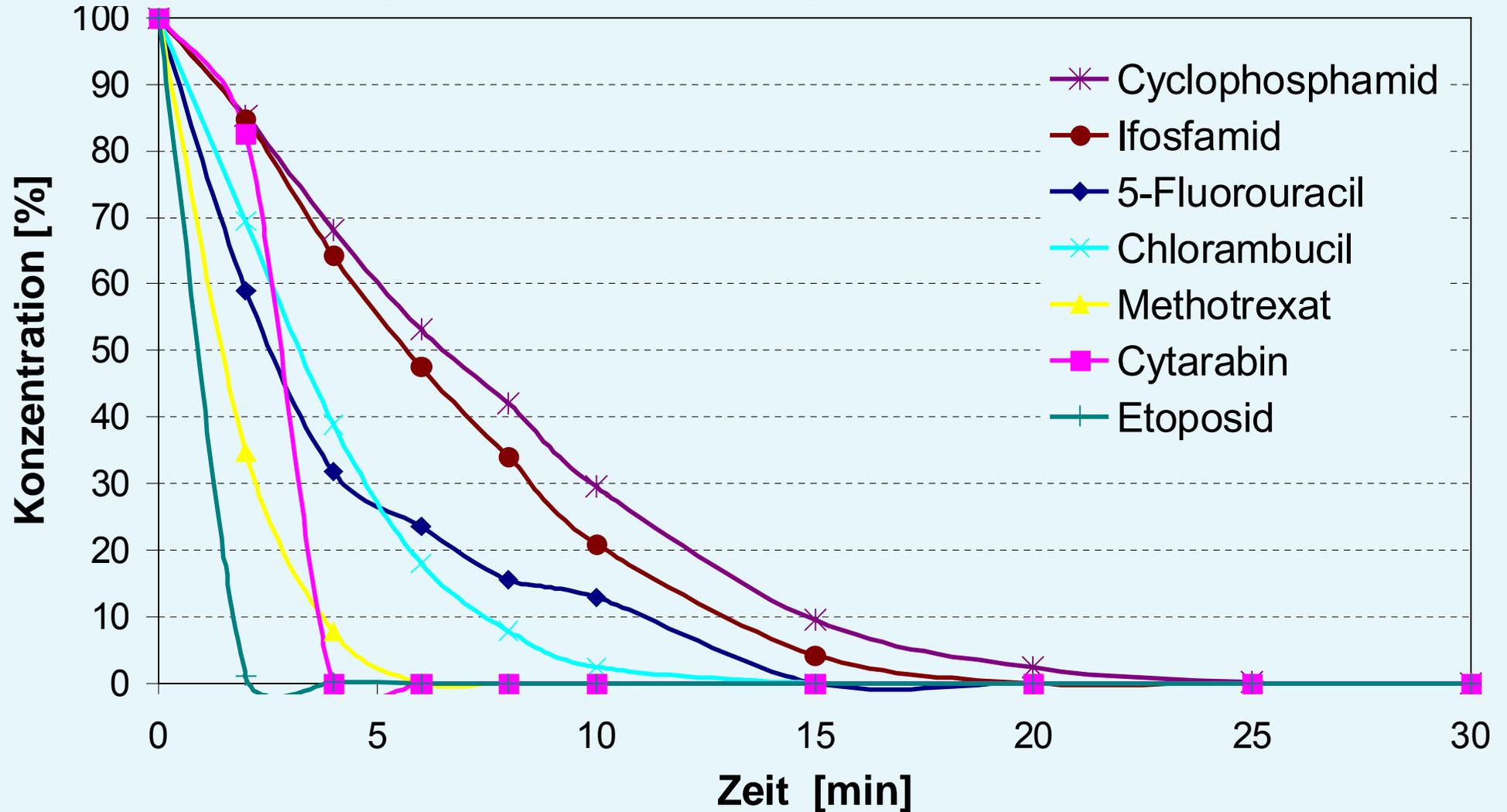
Temperaturabhängigkeit

Dotiertes Toilettenabwasser, Hg-Nd (15 W/L) + 2,5 g/L H₂O₂



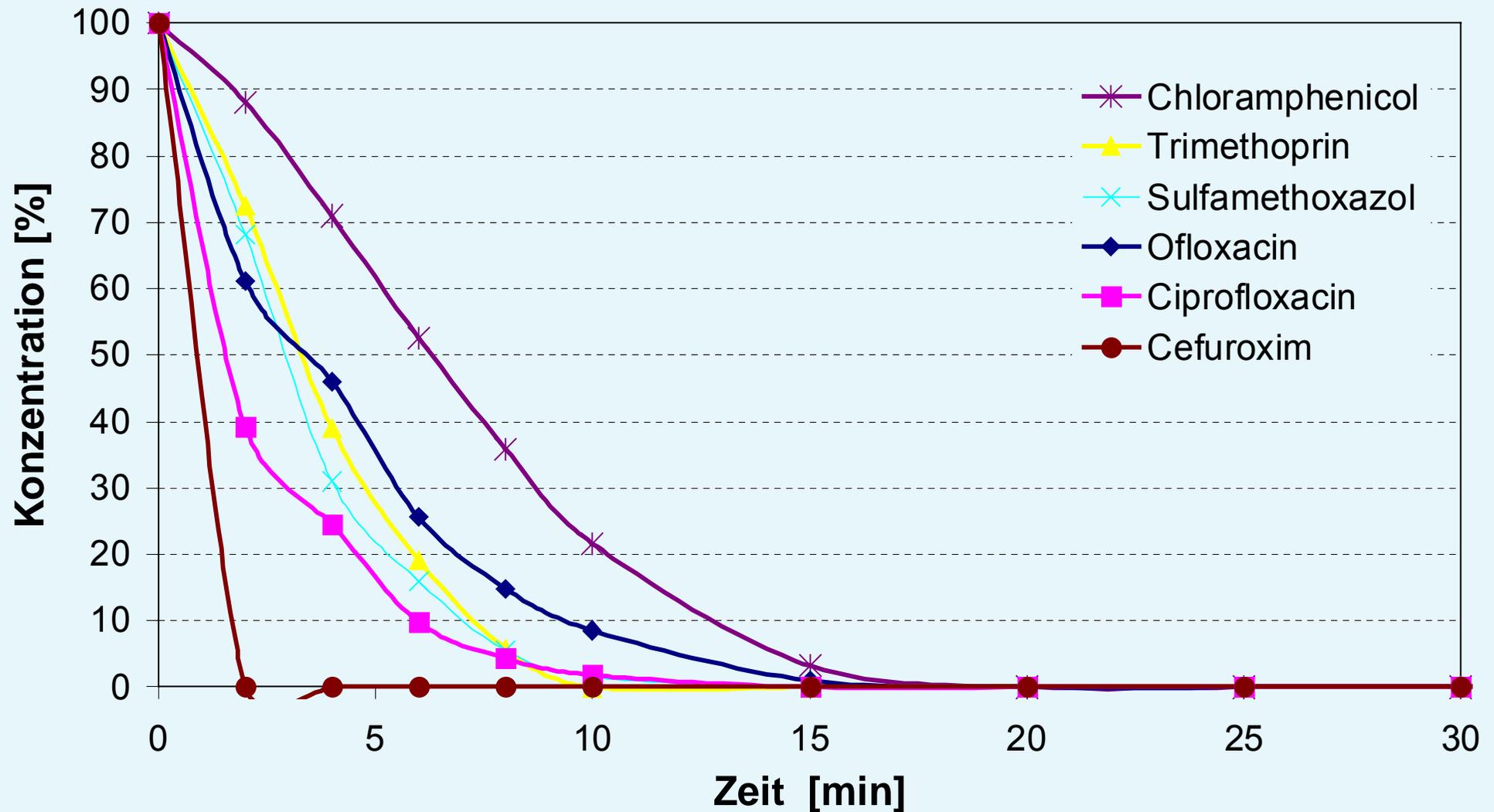
Zytostatika-Abbau

Dotiertes Toilettenabwasser (100 µg/L); 24 h Sedimentation;
Hg-Nd (15 W/L) + 1 g/L H₂O₂; 30°C,



Antibiotika-Abbau

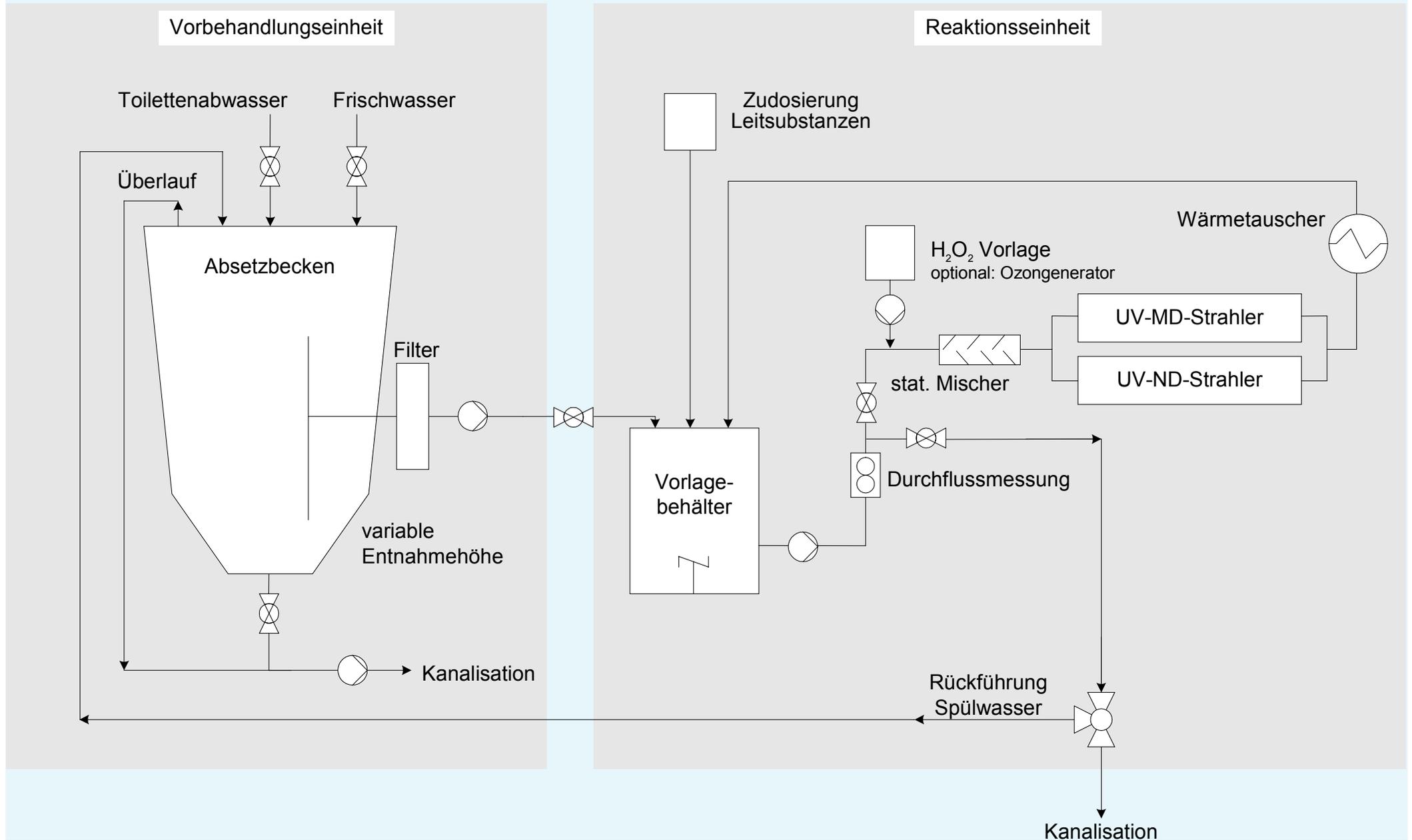
Dotiertes Toilettenabwasser (1000 µg/L); 24 h Sedimentation;
Hg-Nd (15 W/L) + 1 g/L H₂O₂; 30°C,



Ergebnisse der versch. AOP-Varianten

	τ (CP) [min L ⁻¹]	Toxizitätsreduktion (umu-Test) [%]
Hg-Nd (15 W/L)	-	n.b.
Hg-Nd (15 W/L), 1 g/L H₂O₂	3,9	> 98
Hg-Nd (120 W/L), 1 g/L H ₂ O ₂	3,8	n.b.
Hg-Md (150 W/L), 2 g/L H ₂ O ₂	26	n.b.
Hg-Md (2100 W/L), 1 g/L H₂O₂	0,4	> 99
Hg-Md (2100 W/L)	12	n.b.
O ₃ (Laborreaktor), 80 mg/min L ⁻¹	> 40	n.b.
O₃ (Blasensäule), 25 mg/min L⁻¹	2,6	> 99

Schema der geplanten Pilotanlage



Zusammenfassung und Ausblick

- Entwicklung einer robusten und empfindlichen LC-MS/MS-Methode zur Analytik von Pharmazeutika in Toiletten- und Krankenhausabwässern
- Entwicklung eines Oxidationsverfahrens für Krankenhausabwässer-(Teilströme)
 - ✓ 6 - 10 h Sedimentation
 - ✓ **Substanz- und Toxizitäts-Abbau (> 99%)** ist mit versch. AOP-Varianten möglich
 - ✓ Abbau weiterer Antibiotika und Hormone ist möglich
- Folgeprojekt: Bau einer Pilotanlage (2005-2006)

Danksagung

- *J. Plöger, K. Koivisto, O. Hesse, M. Reinders, T.K. Kiffmeyer; IUTA*
- *B. Becker, S. Kabasci; Fraunhofer UMSICHT*
- *H.-M. Kuß; Universität Duisburg-Essen*
- *F. Pfeifer; DMT*
- *Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (FV 13147)*
- *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen*

