تقدير ومعالجة البيئة من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية في العينات النموذجية والحقيقية

وئام عصام صالح حكمي

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في العلوم

(كيمياء / كيمياء تحليلية)

تحت إشراف

د. لطيفة أبو بكر الخطيب

كلية العلوم

جامعة الملك عبد العزيز

جدة – المملكة العربية السعودية

١٤٣٨هـ - ٢٠١٦ م

المستخلص

تعتبر الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (المسكنات) من أهم الأدوية المستخدمة على نطاق واسع لعلاج وتخفيف الالتهاب والألم. ولكن قد يكون لهذه الأدوية بعض الآثار السلبية على الكائنات الحية إذا وجدت في النظام المائي بسبب الأنشطة البشرية المختلفة. وذلك لأنها تسبب اختلال في الغدد الصماء التي يمكن أن تسبب تغييرات في فسيولوجيا الحيوان.

في هذه الدراسة، تم وضع منهج تحليلي لتقدير وتحليل كلا من : الآيبوبروفين, الكيتوبروفين ، النابروكسين وديكلوفيناك الصوديوم في عدد من العينات النموذجية والحقيقية . تعتمد طريقة التحليل المستخدمة في هذه الدراسة على الفصل والتحليل باستخدام الكروماتوجرافيا السائلة ذات الكفاءة العالية مع اعتماد وسط متحرك ثابت أثناء التحليل في وقت استبقاء أقل من ١٥ دقيقة. ولقد تم دراسة تأثير عدة عوامل مختلفة مثل تأثير درجة الحرارة على كلا من : زمن الاستبقاء والانتقائية والفعالية ، وتأثير التركيز ، تأثير اختلاف نسبة المذيبات في الوسط المتحرك، تأثير معدل تدفق الوسط المتحرك وكمية الحقن على زمن الاستبقاء. ولقد كان الحد الأدنى للكشف باستخدام هذه الطريقة حوالي ٠,٠٠٧ (ميكروغرام / لتر) والحد الأدنى الذي يمكن قياسه حوالي ٠,٠٢ (ميكروغرام / لتر).

تم تطبيق طريقة التحليل السابقة التي تم تطويرها لتقدير وتحليل المواد قيد الدراسة على عينات المياه الحقيقية (مياه الصرف الصحي ومياه الصنبور)، وعلى بعض العينات البيولوجية (عينات يوريا)، وكانت نسبة استخلاص تلك المواد أعلى من ٩٠٪. أيضا، تم تطبيق نفس الطريقة لتحديد كمية وجود هذه المواد قيد الدراسة في بعض الأدوية التجارية المختلفة (BRUFEN بروفين، Profenid بروفينايد، Proxen بروكسين وVolraren Retared فولتارين ريتارد) باعتبارها أمثلة على أدوية حقيقية، وبلغت نسبة وجودها أكثر من ٩٠٪ .

قدمت هذه الدراسة أيضا طريقة لإزالة هذه المواد من المحاليل المائية المختلفة عن طريق الامتزاز بواسطة الجرافين الذي يظهر مساحة سطحية نوعية $٦٧٧,٥\ m^{٢}g^{-١}$ مع العديد من الطبقات الملساء وعدد من التجاعيد. ولقد تم دراسة تأثير عدة عوامل على الامتزاز مثل كمية الجرافين المستخدمة، الوقت، درجة الحموضة ودرجة الحرارة . ولقد تمت دراسة عملية الامتزاز دراسة حركية عند درجات حرارة مختلفة لتحديد رتبة التفاعل الحاصل والذي وجد أنه من الرتبة الثانية . ووجد أن ميكانيكية الامتزاز لا تتم من خلال خطوة واحدة بل من خلال خطوتين .كما تمت أيضا دراسة عملية الامتزاز دراسة ديناميكية حرارية لاستنتاج قيم التغيير في الطاقة الحرة والتغير في المحتوى الحراري ودرجة العشوائية ، حيث كانت قيم التغير في الطاقة الحرة سلبية بينما كانت قيم التغير في المحتوى الحراري و العشوائية إيجابية مما يعني أن التفاعل ماص للحرارة وتلقائي . ولقد أظهرت النتائج كفاءة كبيرة للامتزاز بواسطة الجرافين من العينات الحقيقية والنموذجية حيث تجاوزت نسبة الامتزاز ٨٠٪.

تم تطبيق طريقة الفصل المغناطيسي في هذه الدراسة عن طريق دمج الجرافين مع أكسيد الحديد الثانوي والثالثي بنسب مختلفة حيث أوضحت التحاليل التوزيع المتجانس لأكسيد الحديد على سطح الجرافين ، في هذه الطريقة يتم استخدام قضيب مغناطيسي لجمع الجرافين الممغنط في وقت قصير بدلا من عملية ترشيحه التي تحتاج لوقت أطول . وهنا أيضا تم دراسة تأثير عدة عوامل على الامتزاز بهذه الطريقة مثل كمية الجرافين الممغنط المستخدمة، الوقت، درجة الحموضة ودرجة الحرارة . ولقد تمت دراسة عملية الامتزاز دراسة حركية عند درجات حرارة مختلفة لتحديد رتبة التفاعل الحاصل والذي وجد أنه من الرتبة الثانية أيضا وأنه يتم من خلال خطوتين وليس خطوة واحدة. .وأخيرا فلقد كانت النسبة الإجمالية لامتزاز المركبات قيد الدراسة من العينات الحقيقية والنموذجية بواسطة الجرافين الممغنط بين (٥٠٪ -٩٠٪).

Determination and Environmental Remediation of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs from Model and Real Samples

By

Weaam Esam Saleh Hakami

A thesis submitted for the requirements of the degree of Master in Science (Analytical Chemistry)

Supervised By

Dr. Lateefa A. Al-khateeb

FACULTY OF SCIENCE

KING ABDULAZIZ UNIVERSITY

JEDDAH-SAUDI ARABIA

١٤٣٨H- ٢٠١٦G

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a group of medications widely used to treat and relieve inflammation and pain. Unfortunately, after use, these drugs may have some adverse effects on living organisms if found in the aquatic system due to different human activities. This is because NSAIDs are endocrine disruptors that can cause changes in animal physiology.

In this study, an analytical method was developed to determine Ibuprofen (Ibu), Ketoprofen (Keto), Naproxen (Nap) and Diclofenac sodium salt (Dic) in model and real samples. The analytical method used in this study based on the High Performance Liquid Chromatography (HPLC) using reversed phase (RP-HPLC) with isocratic elution at retention time (t_R) less than ١٥ minutes for the determination of the concentration of mixture contains the above mentioned compounds in water. The effect of temperature on retention, selectivity, resolution, efficiency and on retention mechanism were studied. Also, the effect of flow rate on retention and effect of injection volume were studied, with limit of detection (LOD) about ٠,٠٠٧ (µg/L) and limit of quantitation (LOQ) about ٠,٠٢ (µg/L).

The developed method was applied for the determination of the target NSAIDs compounds on real water samples; wastewater and tap water, and

biological samples; urine, and the recovery percentage obtained was above ٩٠٪ for all samples and compounds. Also, the developed method was applied for the determination of the target compounds in different commercial medicine formulation (Brufen, Profenid, Proxen and Volraren Retared) as an examples of real drugs, and the recovery percentage obtained was above ٩٠٪ for all samples and compounds, as well.

This study also explores the remediation and removal of these compounds from aqueous solution by high surface area nanographene (HSANGs) via adsorption procedure. The characterization showed the presence of graphene as over layered nanoplatelets , smooth surface and many wrinkles, and high specific surface area of ٦٧٧,٥ $m^{٢}g^{-١}$. The effect of different operational and environmental parameters which affect the removal process were studied and investigated; adsorption time, HSANGs mass, solution pH and temperature. The adsorption process was studied kinetically at different temperatures, and the experimental data were fitted well to the pseudo-second-order kinetic model. Also, the adsorption mechanism was explored using intra-particle diffusion and liquid film diffusion model, and the results revealed that none of these models was the rate-determination steps, and the adsorption may be controlled by both models. The adsorption was studied thermodynamically and the Gibbs free energy change (ΔG^{o}), enthalpy change (ΔH^{o}), and entropy change (ΔS^{o}), were calculated . The results showed that the removal was

spontaneous and entropy driving, due to the negative Gibbs free energy, positive entropy and the positive enthalpy values. The great efficiency of HSANGs showed when they were used for the removal of Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen and Diclofenac sodium salt from model samples above ٨٠٪. The remediation and removal of these compounds from real water samples; wastewater and tap water was explored also by HSANGs via adsorption procedure, and the removal percentage obtained was between (٧٠٪-٩٠٪).

Magnetic separation was applied in his work by study the adsorption of the four NSAIDs compounds under study from aqueous model and real soluion using magnetic nanographenes (MNGs) that prepared by Graphene nanoplates (GNPs) and Magnetite (Iron (II.III) oxide ($Fe_٣O_٤$)). This separation technique reduce separation time by replacing filtration step by the magnetic separation step using ordinary magnet to collect the MNGs from solution. The MNGs were characterized using different characterization techniques which showed the homogenous distribution of the magnetite nanoparticles at the surface of the GNPs and high specific surface area. Also, the effect of different operational and environmental parameters which affect the removal process were studied and investigated; in addition to the kinetic and thermodynamic studies for the removal of the target NSAIDs compounds from model solution which is evident from it that the adsorption process mainly followed the

pseudo-second-order kinetic model, and the adsorption mechanism may be controlled by intra-particle diffusion and liquid film diffusion model. Finally, the MNGs showed great efficiency in removal of Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen and Diclofenac sodium salt from samples. Also, the remediation and removal of these compounds from real water samples; wastewater and tap water was explored by MNGs via adsorption procedure, and the removal percentage obtained was between (٥٠٪-٩٠٪).