

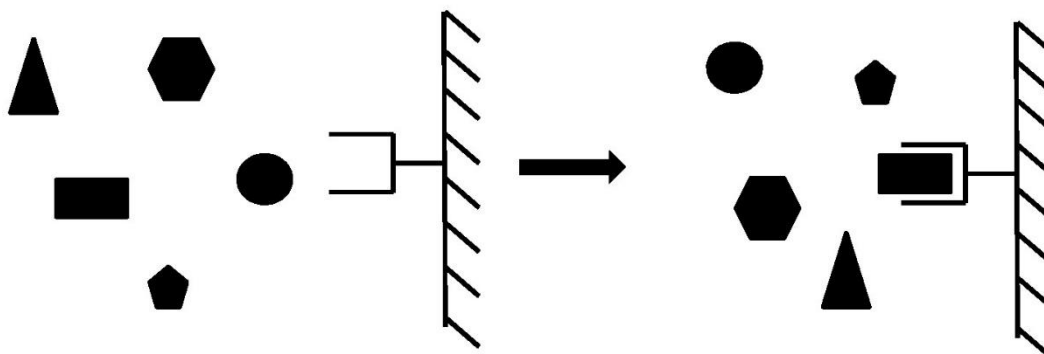
Medicijnen binden in het toilet: CatchAmed

Roberta Hofman-Caris, Patrick Bäuerlein (KWR Watercycle Research Institute), Harry Tolkamp (KWR Watercycle Research Institute, waterschap Limburg), Bartek Prusisz (Sibelco)

Er is steeds meer aandacht voor medicijnen in afvalwater en hoe die efficiënt en effectief verwijderd kunnen worden. In plaats van een extra zuiveringsproces op een RWZI zouden medicijnen ook al bij de bron, in het toilet, zodanig kunnen worden vastgelegd dat ze op een RWZI goed te verwijderen zijn. In een TKI-project is het adsorbens CatchAmed ontwikkeld, dat specifiek bepaalde medicijnen uit het water kan binden. Met dit adsorbens hebben KWR en waterschap Limburg onderzoek uitgevoerd in een kantoorgebouw en een ziekenhuis. Het concept blijkt technisch haalbaar en mensen waren best bereid een extra handeling te verrichten voor het milieu.

De laatste tijd is er steeds meer aandacht voor de aanwezigheid van medicijnen in het milieu. Veel medicijnen komen via urine en ontlasting in het afvalwater terecht. De zuivingsprocessen op rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) zijn oorspronkelijk niet ontworpen voor het verwijderen van dergelijke stoffen. Ongeveer 70 procent van de geneesmiddelen kan in een RWZI worden verwijderd, maar de rest wordt met het gezuiverde afvalwater op oppervlaktewater geloosd. Het hangt sterk af van de structuur van de aanwezige stoffen in welke mate de individuele medicijnen kunnen worden verwijderd. Medicijnen in het oppervlaktewater kunnen negatieve gevolgen hebben voor het milieu, doordat ze ook effect hebben op andere organismen. Bovendien moeten ze worden verwijderd als het oppervlaktewater als bron voor drinkwater wordt gebruikt.

In het afvalwater worden medicijnen uit urine sterk verdund en gemengd met allerlei andere stoffen. Hierdoor is het relatief lastig om ze op een RWZI efficiënt uit het water te verwijderen. Direct bij de bron waar het menselijk lichaam de niet-verbruikte hoeveelheid medicijn weer uitscheidt, dus in het toilet, is het aantal verschillende stoffen beperkter en zijn de concentraties hoger, waardoor effectievere verwijdering kan plaatsvinden. Een mogelijkheid hiervoor is het toepassen van het principe van affiniteitsadsorptie [1]. Bij deze methode wordt gebruik gemaakt van functionele groepen in de molecuulstructuur van een geneesmiddel. Deze groepen kunnen een specifieke interactie aangaan met bepaalde functionele groepen die op het oppervlak van een adsorberende stof (adsorbens) zijn aangebracht, zoals een sleutel in een slot past (zie afbeelding 1).



Afbeelding 1. Principe van affiniteitsadsorptie (Sleutel-Slot-principe)

Voorbeelden van interacties die hiervoor kunnen worden gebruikt zijn π - π interacties (tussen aromatische ringen van verschillende moleculen), waterstofbruggen, ladings- en Van der Waals-interacties. Doordat de adsorptie is gebaseerd op een specifieke interactie tussen het oppervlak van het adsorbens en bepaalde onderdelen van het medicijn, wordt de verwijdering niet gehinderd door de aanwezigheid van andere stoffen, zoals natuurlijk organisch materiaal (NOM) als humuszuren, dat in afvalwater in hoge concentraties aanwezig is. Bij andere adsorbentia, zoals actieve kool, concurreert dit NOM om de beschikbare adsorptieplekken, waardoor de adsorptiecapaciteit van het materiaal voor medicijnen afneemt. In een eerdere studie [1], [2], waarbij gemodificeerde kunststofkorreltjes als adsorbens werden gebruikt, is aangetoond dat dit effect bij affiniteitsadsorptie inderdaad niet, of in veel mindere mate, optreedt.

Die kunststof bolletjes zijn echter niet geschikt voor grootschalige toepassingen. Ze zijn niet in grote hoeveelheden verkrijgbaar en relatief duur. Een ander en belangrijker probleem is dat hun dichtheid ongeveer gelijk is aan die van water, waardoor de deeltjes, met daarop geadsorbeerd de medicijnen, moeilijk uit het water te verwijderen zijn. Daarom werd voor een vervolgonderzoek gezocht naar dragermaterialen met een dichtheid van minstens 2 gram per milliliter, die eenvoudig via bezinking te verwijderen zijn. Om een zo groot mogelijk oppervlak te verkrijgen moeten de deeltjes zo klein mogelijk zijn, maar gebruik van nanodeeltjes levert mogelijk ook problemen op met de verwijdering ervan. In eerste instantie werden silicadeeltjes met silanen erop getest. Deze hadden een grootte van ongeveer 50 μm en een oppervlak van circa 500 m^2/g .

Deze materialen gaven goede resultaten voor de verwijdering van carbamazepine en diclofenac, maar waren te duur voor grootschalige toepassingen. Vervolgens heeft Sibelco verschillende dragermaterialen getest en uiteindelijk gekozen voor een aluminosilicaat met een specifiek oppervlak van ongeveer 20 m^2/g . Dit materiaal werd gemodificeerd met een silaan met een positief geladen ammoniumgroep. Deze ammoniumgroep zou een interactie moeten kunnen aangaan met diclofenac, dat in water bij een pH-waarde van rond 7 negatief geladen is. Het materiaal werd 'CatchAmed'

genoemd. Thermogravimetrische analyse gaf aan dat het dragermateriaal circa 0,21 mmol actieve groepen per gram materiaal bevatte.

Met dit materiaal zijn adsorptie-experimenten uitgevoerd met diclofenac in 'Milli-Q-water' (gedistilleerd en gede-ioniseerd water, zonder NOM of zouten), drinkwater en kunstmatige urine. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Adsorptie van diclofenac in Milli-Q, drinkwater en kunstmatige urine

| Adsorptie | Milli-Q | drinkwater | Kunstmatige urine |
|-----------|---------|------------|-------------------|
| mg/g | 33 | 48,78 | 46,36 |
| mmol | 0,111 | 0,165 | 0,157 |

Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat de adsorptie inderdaad niet (significant) gehinderd wordt door andere aanwezige componenten en bovendien dat ongeveer 76 procent van alle oppervlaktegroepen bezet is. Sterische hindering kan mogelijk verklaren waarom de bezettingsgraad niet hoger was, maar met deze adsorptiecapaciteit is het wel mogelijk een praktisch haalbaar systeem te maken, waarbij de hoeveelheid adsorbens die in het toilet moet worden toegevoegd hanteerbaar blijft. De optimale modificatiegraad van het deeltjesoppervlak moet nog worden vastgesteld, maar deze eerste resultaten zijn hoopgevend.

Niet alleen diclofenac, maar ook andere medicijnen zouden hetzelfde type interactie moeten kunnen aangaan met het adsorbens. Daarom werd ook een experiment uitgevoerd met een mengsel van medicijnen in kunstmatige urine. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Adsorptie van een mengsel van medicijnen in kunstmatige urine

| Stof | Adsorptiecapaciteit (mg/g adsorbens) | Adsorptiecapaciteit (mmol/g adsorbens) |
|-------------------------|--------------------------------------|--|
| Diclofenac | 28,0 | 0,095 |
| Bezafibraat | 0,4 | 0,001 |
| Gemfibrozil | 1,2 | 0,005 |
| Sulfamethoxazol | 0,6 | 0,002 |
| Ketoprofen | 0,6 | 0,002 |
| Naproxen | 0,5 | 0,002 |
| Salicylzuur | 0,9 | 0,006 |
| Totaal excl. diclofenac | 4,2 | 0,018 |
| Totaal inc. diclofenac | 32,2 | 0,113 |

Hoewel de oppervlaktemodificatie specifiek gericht was op diclofenac, blijken ook andere medicijnen via hetzelfde mechanisme verwijderd te kunnen worden, maar wel iets minder efficiënt dan diclofenac. In dit geval ging het vooral om de ladings-interactie: de andere geneesmiddelen hadden dezelfde lading als diclofenac bij die pH. Dit effect was dan ook te verwachten. Dat de totale adsorptiecapaciteit nu iets lager uitkomt wordt waarschijnlijk veroorzaakt door sterische hindering door moleculen op het oppervlak.

Uit de resultaten blijkt dat dit adsorbens geschikt moet zijn om in een toilet toe te passen om medicijnen die daar aanwezig zijn te binden. Het beladen adsorbens komt dan in het afvalwater terecht en daarmee in een RWZI, waar het eenvoudig in de zandvang, in de voorbezinktank of met het slib verwijderd kan worden. Metingen hebben uitgewezen dat de adsorptie van de medicijnen voldoende snel plaatsvindt om ervoor te zorgen dat de medicijnen al gebonden zijn voordat ze in het rioolstelsel belanden. Bovendien blijkt de adsorptie vrij irreversibel zijn: 24 uur mengen met Milli-Q-water leverde geen meetbare desorptie op, wat ook een vereiste is voor grootschalige toepassing van het materiaal.

Pilotonderzoek

Voor een succesvolle toepassing van affiniteitsadsorptie is het belangrijk dat mensen bereid zijn om het adsorbens op het toilet te gebruiken. Een extra vraag hierbij was of bijvoorbeeld van patiënten of verplegend personeel gevraagd kan worden iets extra's te doen voor het milieu, of dat dat tot een te grote belasting zou leiden. Daarom zijn twee pilotonderzoeken uitgevoerd: één in het Universitair Medisch Centrum Utrecht en één in het kantoorgebouw van Waterschapsbedrijf en waterschap Limburg in Roermond. Iedereen werd gevraagd om het adsorbens te gebruiken bij toiletbezoek, ook mensen die geen medicijnen (c.q. diclofenac, de werkzame stof in veel pijnstillers) gebruiken. Het idee was dat zo het CatchAmed in het afvalwater ook diclofenac zou kunnen binden van mensen die wel het medicijn gebruiken, maar niet het adsorbens hebben toegevoegd.

UMC

Het eerste onderzoek vond plaats in het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht, gedurende een week in maart 2018. Tijdens deze pilot werden monsters genomen van het afvalwater van het betreffende gebouw. Hierin komt niet alleen water van de toiletten, maar ook van douches en keukens uit het hele, zeven verdiepingen tellende gebouw, samen. Uit lab-experimenten met dit afvalwater bleek dat CatchAmed ook goed functioneert in een complexe matrix als ziekenhuisafvalwater, zoals te zien is in tabel 3.

Tabel 3. Adsorptie in afvalwater van het UMC Utrecht en referentiemeting

| Kunstmatige urine Referentiemeting | | Afvalwater UMC Utrecht | |
|---------------------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| mg/g adsorbens | mmol/g adsorbens | mg/g adsorbens | mmol/g adsorbens |
| 46,36 | 0,157 | 16,18 | 0,055 |

De adsorptie van diclofenac is wel lager dan in de lab-experimenten (ca. 30 % van de eerder gemeten adsorptiecapaciteit), maar dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door andere componenten die ook in het afvalwater aanwezig waren. De monsters bevatten immers afvalstoffen uit het hele gebouw.

Het adsorbens CatchAmed werd in het experiment in het ziekenhuis gedoseerd via een bolletje van gemiddeld 0,76 gram dat met de hand gedoseerd werd voor de stoelgang (één bolletje per toiletbezoek).

Op twee verpleegafdelingen van het UMC werd op alle toiletten en in de spoelkeukens een bakje met bolletjes geplaatst, met een informatieblad ernaast over wat de bedoeling hiervan was. Tijdens koffiepauzes werd aan het personeel het doel van de pilot uitgelegd en overal op de afdelingen werd ook informatie neergelegd. Daarnaast werd er ook mondeling aan patiënten en bezoekers uitleg gegeven. Tijdens de week werd regelmatig gewogen hoeveel bolletjes adsorbens er gebruikt waren en werd de hoeveelheid in de bakjes aangevuld.

Uit de gegevens van het aantal patiënten dat elke dag aanwezig was, bleek dat er opgeteld in totaal 275 patiëntdagen geteld waren. De patiënten hadden samen in vijf dagen tijd 450 bolletjes gebruikt. Uiteraard zullen sommige patiënten meerdere dagen aanwezig zijn geweest, maar daarvoor is niet gecorrigeerd (één patiënt die vijf dagen aanwezig is telt in het onderzoek als vijf patiëntdagen). Het gebruik van de bolletjes lijkt misschien niet zo hoog, maar hierbij moet worden aangetekend dat sommige kamers in deze periode niet of slechts gedeeltelijk bezet waren, sommige patiënten de afdeling misschien al na korte tijd verlieten en dat niet alle patiënten zelfstandig gebruik konden maken van het toilet. Dit laatste blijkt ook uit het feit dat in de spoelkeukens, waar bedpannen en urinalen werden schoongespoeld, 252 bolletjes gebruikt zijn. Verplegend personeel bevestigt dat urine van deze patiënten inderdaad in de spoelkeuken wordt verwerkt. Dit laatste geeft tevens aan dat het verplegend personeel bereid was mee te doen met het experiment.

In het personeelstoilet werden 145 bolletjes gebruikt, wat ook wijst op de medewerking van het personeel. Uit de reacties van personeel, patiënten en bezoekers bleek dat de meeste mensen zich nooit hadden gerealiseerd dat het gebruik van medicijnen leidt tot de aanwezigheid van medicijnen (via het afvalwater) in het oppervlaktewater en dat veel mensen best bereid waren hier iets extra's tegen te doen. Er waren geen negatieve reacties.

Kantoor WBL/WL

De tweede pilot vond plaats in mei 2018 in het kantoor van Waterbedrijf Limburg (WBL) en waterschap Limburg (WL) in Roermond. Hier werken ongeveer 330 mensen in twee aaneengeschakelde gebouwen. Hier werd geen gebruik gemaakt van bolletjes, maar werd een bakje met poeder geplaatst, met een schepje erbij waarmee per keer ongeveer 1,5 gram adsorbens kon worden gedoseerd. Mensen werden door middel van intranetberichten en posters op de hoogte gebracht van de bedoeling van het onderzoek. Net als in Utrecht waren de reacties positief. Op de toiletten werd ook een lijst gehangen waarop het aantal toiletbezoeken geturfd kon worden. Dit leverde de resultaten uit tabel 4 op.

Tabel 4. Gebruik van CatchAmed bij WBL en WL en Roermond

| | Dinsdag 22 mei | | Woensdag 23 mei | | Donderdag 24 mei | |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
| | g | g/toiletbezoek | g | g/toiletbezoek | aantal | g/toiletbezoek |
| Totaal | 485 | 1,6 | 371 | 1,7 | 337 | 1,7 |
| Dames | 236 | 1,3 | 159 | 1,5 | 159 | 1,4 |
| Heren | 98 | 1,9 | 94 | 1,8 | 68 | 2,6 |
| Urinoirs | 142 | 1,4 | 110 | 1,7 | 103 | 1,5 |
| gehandicaptentoilet | 9 | 8,6 | 8 | 2,9 | 7 | 3,4 |

In het afvalwater werd ook het diclofenacgehalte gemeten, zowel in de week vóór als tijdens de pilot. Dit leverde de data uit tabel 5 op.

Tabel 5. Concentraties diclofenac in $\mu\text{g/l}$ in afvalwater van WBL en WL in referentieperiode en en tijdens de pilot

| datum | Nieuwe deel gebouw | | Oude deel gebouw | |
|------------------------|--------------------|------------|------------------|------------|
| | 's ochtends | 's middags | 's ochtends | 's middags |
| Di 15 mei - referentie | 0,60 | 0,98 | 0,13 | 0,04 |
| Do 17 mei - Referentie | 0,04 | 0,39 | 0,07 | 0,16 |
| Di 22 mei - Pilot | 3,20 | 2,60 | 0,14 | 0,12 |
| Do 24 mei - pilot | 0,42 | 0,13 | 0,05 | 0,03 |

Uit deze data blijkt dat er inderdaad meetbare concentraties diclofenac in het afvalwater van het kantoorgebouw aanwezig zijn. De variatie is echter te groot om met zekerheid te kunnen zeggen dat het toedienen van CatchAmed de concentraties in het water merkbaar verlaagt. Hiervoor zou een langdurige meting nodig zijn.

Het grootste nadeel van het gebruik van CatchAmed in de vorm die in de pilot is gebruikt, was dat het hechtte aan het sanitair en bijvoorbeeld aan de urinoirs in het ziekenhuis. Dit wordt veroorzaakt door het hydrofobe karakter van het materiaal. Hiervoor moet nog een oplossing worden gevonden. Mogelijk kan het adsorbens tegelijk met een zeep worden gedoseerd, bijvoorbeeld via een toiletblokje

of als een dispersie, waarbij dit probleem wordt voorkomen. Dit is echter een onderdeel van het geplande vervolgonderzoek.

Conclusies

Uit het onderzoek bleek dat het mogelijk is een adsorbens te maken dat specifiek medicijnen uit een watermatrix met andere stoffen kan binden. De adsorptie treedt snel genoeg op om bij toepassing in een toilet medicijnen te kunnen vastleggen voordat ze met het afvalwater in het rioolstelsel worden gemengd en is irreversibel genoeg om de medicijnen te kunnen vasthouden in het water. De adsorptiecapaciteit van het materiaal is hoog genoeg om door dosering van ongeveer 1-2 gram per toiletbezoek voldoende diclofenac te kunnen verwijderen. Door de relatief hoge dichtheid van het dragermateriaal moet het vrij eenvoudig zijn om het beladen adsorbens in een RWZI uit het water te verwijderen.

Uit het pilotonderzoek bij zowel een ziekenhuis als een kantoorgebouw bleek dat veel mensen zich niet realiseren dat medicijnen via afvalwater uiteindelijk in het oppervlaktewater terecht kunnen komen. De bereidheid om het adsorbens te gebruiken bleek groot, niet alleen bij gezonde mensen maar ook bij patiënten. Ook bleek verplegend personeel best bereid om iets extra's te doen als dat gunstig is voor het milieu.

Vooruitblik

CatchAmed is een interessante methode om ervoor te zorgen dat medicijnen effectief uit afvalwater kunnen worden verwijderd. Aanvullend onderzoek is nodig om adsorbentia te ontwikkelen voor andere typen medicijnen en om de adsorbentia en het gebruik ervan te optimaliseren. Sibelco, een van de projectpartners, heeft inmiddels een octrooi aangevraagd op de productie van het adsorbens. De betrokken partijen onderzoeken momenteel de opties voor vervolgonderzoek naar de ontwikkeling van meer adsorbentia en toepassingsmogelijkheden.

Ondertussen zijn ook vergelijkbare initiatieven op de markt gekomen. Een voorbeeld hiervan is het Zweedse PCure, waarbij enzymen via een soort toiletblokjes worden gedoseerd [3]. Bij deze methode kunnen echter niet alle medicijnen worden afgebroken.

Een andere mogelijkheid, waar veel onderzoek naar wordt gedaan, is de toepassing van actieve poederkool bij RWZI's. Actieve kool heeft echter het nadeel dat adsorptie van medicijnen sterke concurrentie ondervindt van andere organische stoffen (als NOM), die niet per se verwijderd hoeven te worden. Beide nadelen heeft CatchAmed niet, wat het een bijzonder geschikt materiaal maakt voor deze toepassing.

Dankwoord

Dit project is mede tot stand gekomen met subsidie van het programma Topconsortia voor Kennis en Innovatie (TKI's) van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat. De auteurs willen de overige partners van het TKI-project, Ad de Man (WBL), Marlies Verhoeven (HDSR), Maurice Franssen (WL), Harry Wernert (UMC Utrecht), Petri Mast van Sibelco en Edwin de Buijzer en Erwin Beerendonk (KWR) danken voor hun financiële en inhoudelijke bijdrage aan het project en hun medewerking aan de beide pilotonderzoeken.

Referenties

1. Hofman-Caris, C.H.M.; Bäuerlein, P.S.; Siegers, W.G.; Ziaie, J.; Tolkamp, H.H.; Voogt, P. de (2015). Affinity adsorption for the removal of organic micropollutants in drinking water sources; Proof of principle. *Water Science and Technology: Water Supply* **2015**, *15*, 1207-1219, doi:10.2166/ws.2015.084.
2. Bauerlein, P.S., Hofman-Caris, C.H.M., Voogt, P. Affiniteitsadsorptie in de waterzuivering. *H2O-online* 2013.
3. <https://www.pcure.se/en>.