

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

IOHEXOL'ÜN ELEKTROOKSİDASYON YÖNTEMİ İLE
PARÇALANMASI VE İŞLETME PARAMETRELERİNİN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ESİN TUĞÇE YAZICI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

GEBZE
2017

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

IOHEXOL'ÜN ELEKTROOKSİDASYON
YÖNTEMİ İLE PARÇALANMASI VE
İŞLETME PARAMETRELERİNİN
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ESİN TUĞÇE YAZICI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. ANATOLI DIMOGLO

GEBZE

2017

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

**DEGREDAATION IOHEXOL WITH
ELECTROOXIDATION PROCESS AND
EXAMINING THE EFFECTS OF
OPERATING PARAMETERS**

ESİN TUĞÇE YAZICI
A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF ELECTRONIC ENGINEERING

THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. ANATOLI DIMOGLO

GEBZE
2017



YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 10/01/2017 tarih ve 2017/03 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 08/02/2017 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Esin Tuğçe YAZICI' nın tez çalışması Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Anatoli DIMOGLO

ÜYE

: Prof. Dr. Sevil VELİ

ÜYE

: Prof. Dr. Fatma YÜKSEL

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

ÖZET

Dünya çapında sağlık ve yaşam kalitesini artırmak için yapılan çalışmalar, farmasötik ilaç üretimine ve bu konudaki teknolojilerinin önemli oranda gelişimine neden olmuştur. Buna karşın farmasötiklerin aşırı kullanımı çevre ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Farmasötiklerin ve onların metabolitlerinin sucul çevrede ve içme suyunda da konsantrasyon artışları gözlemlenmektedir. Üretim proseslerinde ve hastanelerden çıkan atıklarda, insan ve hayvan atıklarında da farmasötikler gözlenmektedir.

Atık sularda ve yüzeysel sularda farmasötiklerin konsantrasyonları $\mu\text{g/L}$ gibi çok düşük seviyelerde olmasına rağmen bunların kronik etkileri nedeniyle araştırılmalarına gerek duyulmaktadır. Çevre ve sağlık problemlerine yol açan farmasötik mikrokirleticileri atık sulardan uzaklaştırmak için kullanılan klasik arıtma yöntemlerinin yetersiz olması sebebiyle ileri arıtma yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle elektrokimyasal prosesler bu tür mikrokirleticileri arıtmak için oldukça başarılı yöntemler olarak bilinmektedir.

Organik kirlilikleri parçalamak için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip bor katkılı elmas (BKE) ve karışık metal oksit (KMO) elektrotları ile elektrokimyasal oksidasyon metodunun uygulanması yüksek akım verimi çevresel uyumu nedeniyle tercih edilmektedirler. Çalışmada, bor katkılı elmas (BKE), $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ru}$, $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ta}_2\text{O}_5$, Pt/Ti , $\text{Ti/Ta}_2\text{O}_5\text{-SnO}_2\text{-IrO}_2$, Ti/Ru , $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ru}$ (EC 300), Ti/RuO_2 , $\text{Ti-SnO}_2\text{/Pt}$ (KMO), elektrotları ile Iohexol etken maddesini gidermek için elektrooksidasyon deneyleri yürütülmüştür. Akım yoğunluğu, pH, başlangıç etken madde konsantrasyonu ve elektrolit konsantrasyonu gibi işletme parametrelerinin değişimleri ile etken madde giderimi izlenmiş, etken maddenin parçalanma ürünlerine bakılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektrooksidasyon, onkoloji, farmasötik, Iohexol etken maddesi.

SUMMARY

Worldwide occupation for improving health and life quality provides development of pharmaceutical drug production and technology increase considerably. However overdosing of pharmaceutical threaten environmental and human health. Concentration raises of pharmaceutical and their metabolites are observed at aquatic environmental and drink water. Pharmaceutical are observed at manufacturing processes, the waste from hospitals, human and animal wastes.

Eventhough waste water and surface water pharmaceuticals concentrations have low levels like $\mu\text{g/L}$, they had to be well researched in case of chronical effects. Pretreatment technologies needed to separate micropollutants from wastewater cause classical methods could be insufficient. Especially elektrochemical processes are attracting notice as succesfull methods to treat micropollutants.

To decompose the orginical pollutants, electrochemical oksidation method with BDD and MMO is by reason of high current efficiency and being preferred environmental friendly . Electrooksidation experiments are used for removing boron doped dimond (BDD), $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ru}$, $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ta}_2\text{O}_5$, Pt/Ti , $\text{Ti/Ta}_2\text{O}_5\text{-SnO}_2\text{-IrO}_2$, Ti/Ru , $\text{Ti/IrO}_2\text{-Ru}$ (EC 300), Ti/RuO_2 , $\text{Ti-SnO}_2\text{/Pt}$ (MMO) electrot and active ingredient in Iohexol. Aktive material decomposition is tracked by changing current density, ph, beginning active material concentration and electrolit concentration, examining degradation product of aktive material.

Key Words: Electrooxidation, oncology, pharmaceutic, Iohexol active material.

TEŞEKKÜR

Başta, yüksek lisans eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasının yolunu açan danışmanım Prof. Dr. Anatoli DIMOGLO’ya,

Tez çalışması sürecinde bana bilgi birikimleriyle yardımcı olan araştırma görevlileri Özge Türkay ve Sibel BARIŞCI’ya,

Bütün çalışmam boyunca yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli arkadaşım Ebru ULUSOY’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İlaç ve İlaç Endüstrisinin Genel Özellikleri	5
2.2. İlaç Endüstrisi Proses Profili	8
2.2.1. Etken Madde Üretimi	10
2.2.1.1. Fermantasyon	10
2.2.1.2. Kimyasal Sentez	11
2.2.1.3. Tabi (Doğal) Ekstraksiyon	11
2.2.2. İkincil Üretim	11
2.2.2.1. Formülasyon	11
2.3. Onkoloji İlaçları	13
2.3.1. Onkolojik İlaç Literatür Özeti	14
2.3.2. Iohexol	15
2.4. İlaç Endüstrisinde Kirlilik Profili	17
2.4.1. Hammadde Girişi ve Kirletici Çıkışları	17
2.4.2. Hammaddeler	17
2.4.3. İlaç Endüstrisinde Oluşan Atıkların Genel Özellikleri	20
2.4.4. Atık su	21
2.5. İlaç Endüstrisi Arıtım Yöntemleri	22
2.5.1. Fiziko Kimyasal Yöntemler	22
2.5.2. Biyolojik Arıtma Yöntemleri	22

2.5.3. İleri Oksidasyon Prosesleri	23
2.5.4. Elektrokimyasal Yöntemler	24
2.5.4.1 Elektrokimyasal Prosesin Esasları	24
3. ELEKTROOKSİDASYON	27
3.1. Elektrooksidasyonda Kullanılan Elektrotlar	28
3.2. Literatür Geçmişi	29
4. MATERYAL ve METOT	31
4.1. Materyal	31
4.2. Numune Hazırlanması	32
4.3. Kullanılan Kimyasallar	33
4.4. Kullanılan Cihaz, Araç ve Gereçler	33
4.5. Çözelti hazırlanması	37
4.6. Analitik Yöntem	38
4.6.1. LC MS MS Analitik Yöntemi	38
4.6.2. Siklik Voltamogram Analizleri	41
5. DENEYSEL SONUÇLAR	42
5.1. Parametrelerin Giderim Verimine Etkisi	42
5.1.1. Elektrot Materyalinin Etkisi	42
5.1.2. Farklı Akım Yoğunluklarının Giderim Verimliliğine Etkisi	45
5.1.3. Başlangıç pH Etkisi	45
5.1.4. Elektrolit Konsantrasyonunun Etkisi	47
5.1.5. Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun Etkisi	48
5.2. Iohexol'ün Yan Ürünlerinin Analizleri	49
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u> <u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
µg	: Mikrogram
A	: Akım
E	: Potansiyel (Volt)
kg	: Kilogram
mA	: Miliamper
mg	: Miligram
M	: Molar
rPM	: 1 dakika içerisinde gerçekleştirilen dönüş/devir (revolutions per minute)
T	: Zaman
AAT	Atık su arıtma tesisi
AR-GE	: Araştırma Geliştirme
BDD	: Boron doped diamond (Bor Katkılı Elmas)
BKE	: Bor Katkılı Elmas
EF	: Elektroflasyon
EK	: Elektrokoagülasyon
EPA	: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Ajansı)
Eox	: Elektrokseidasyon
GTU	: Gebze Teknik Üniversitesi
HHS	: Sağlık ve İnsan Departmanı Servisi (Department of Health and Human Service)
HOMO	: Highest occupied molecular orbital (en yüksek enerjili moleküler orbital)
ICM	: Iodinated X-ray contrast media
ILO	International Labour Organization (Uluslararası Çalışma Örgütü)
İOP	: İleri Oksidasyon Prosesi
KMO	: Karışık Metal Oksit
LC MSMS	: Liquid chromatography mass spectrometry (Sıvı kromatografi, kütle spektrometrisi)

LUMO	: Lowest unoccupied molecular orbital (en düşük enerjili moleküler orbital)
Max	: Maksimum
MMO	: Mixed metal oxide
UV	: Ultraviyole
ONDCP	: Beyaz Saray Ulusal Uyuşturucu Kontrol Yönetmeliği (The White House Office of The National Drug Control Policy)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü'nün
vd.	: ve diğerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: İlaç endüstrisi üretim iş akış şeması.	9
2.2: Iohekol'un moleköl yapısı.	15
2.3: İlaç atıklarının çevreye yayılma profili.	21
2.4: Iohekol'un giderimi.	23
2.5: Elektrokoagölasyon/flotasyon prosesi etkileşimleri.	26
4.1: Iohekol'un moleköl yapısı.	31
4.2: Iohekol'un ilaç formu.	32
4.3: Iohekol çözeltisi.	32
4.4: Na ₂ SO ₄ tartımı.	33
4.5: Kütle spektrometresi.	35
4.6: Siklik voltamogram ölçüm cihazı.	35
4.7: Siklik voltamogram ölçüm cihazı.	36
4.8: İletkenlik cihazı ve pH metre.	36
4.9: Elektrooksidasyon prosesi düzeneği.	39
4.10: Iohekol'un kalibrasyon grafiği.	39
4.11: İyonların görüntüsü.	40
4.12: Analitik metot.	41
5.1: KMO ve BKE elektrotların Iohekol giderimine olan etkileri.	43
5.2: Elektrotların siklik voltamogram ölçümleri.	44
5.3: Akım yoğunluğunun Iohekol giderimine etkisi.	45
5.4: pH değerinin Iohekol giderimine olan etkisi.	46
5.5: Elektrolit konsantrasyonuna göre giderim verimliliğine etkisi.	47
5.6: Başlangıç etken madde konsantrasyonunun etkisi.	48
5.7: Atomların üzerindeki yüklerin gösterimi.	49
5.8: Atomların üzerindeki yüklerin gösterimi.	49
5.9: HOMO/LUMO yapıları.	50
5.10: Iohekol'un elektrooksidasyon sonucu oluşan parçalanma mekanizması ve oluşan yan ürünleri.	51

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa</u>
1.1: Sucul ortamda bulunan ilaçların konsantrasyonları.	3
2.1: Önemli ilaç grupları.	7
2.2: Önemli ilaç grupları.	8
2.3: Iohexol özellikleri.	16
2.4: İlaç endüstrisinde kullanılan maddeler ve kirlilik çıktıları.	18
2.5: İlaç endüstrisinde atık su özellikleri.	22
2.6: Elektrokimyasal redoks reaksiyonları.	25
3.1: BKE elektrotun özellikleri.	28
3.2: KMO elektrotların alan tipi ve alan hesabı.	29
4.1: Iohexol'ün özellikleri.	31
4.2: Kullanılan cihazların tablosu.	34

1. GİRİŞ

Dünya nüfusunun giderek artmasıyla birlikte hızla gelişen teknoloji sanayileşmeyi büyük oranda etkilemiştir. Gelişen sanayi tüketim hızını arttırarak buna bağlı olarak oluşan evsel ve endüstriyel atık suların fazlalaşmasına sebep olmuştur. Atıkların bir kısmı doğada bileşiklerine ayrılarak parçalanır ve zararsız hale gelir. Doğada parçalanamayan atıklar (ağır metaller ve bazı organik bileşikler) ise yıllarca bozulmadan kalabilir. Bu durum ise insan ve canlı yaşamı için büyük tehlike oluşturmaktadır [Saygı vd.,2012].

Kimya endüstrisinin bir alt dalı ilaç endüstrisidir [Kabataş, 2010]. Küreselleşen dünyamızda gelişen teknoloji ile birlikte son 40 yıl içerisinde ilaç sektörüne yapılan yatırımlar giderek artmaktadır. Türkiye’de ilaç tüketiminde yüzde 81,5 yerli üretim ile yüzde 18.5 ise ithalatla karşılanmaktadır. Türkiye’de yerli ve ithal olarak 5000 çeşit ilaç bulunmaktadır [ÇŞB,2013].

İlaçlar birtakım yollar ile çevreye verilmektedir. Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar ufak bir yapı değişikliği ile idrar veya dışkıyla atılıp çevreye verilebilir. İlaç üretme proses atık suları, çöplere dökülen ilaçlar içme sularının kirlenmesine neden olabilir. Atık su arıtma tesislerinde bu farmasötiklerin bazıları arıtılırken bazıları da atık su arıtma tesisi çıkışından alıcı ortama karışabilir. Bu farmasötikler kolayca atık su arıtma tesislerinde aktif farmasötik bileşikler haline dönüşebilir. Veteriner ilaçlarının ve besin katkı maddesi olarak verilen ilaçların da yoğun kullanıldığı yerlerde çevre kirliliği görülmektedir.

Farmasötik aktif maddelerin akuatik ortamdaki mevcudiyet araştırmaları çeşitli ülkelerde (Avusturya, Brezilya, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, Hollanda, İsviçre, İspanya, Hırvatistan, Yunanistan, Kanada, İtalya) yapılmıştır. Kanalizasyon, yeraltı ve yer üstü sularında seksenden fazla etkin madde $\mu\text{g/L}$ düzeylerine kadar ölçülebilmektedir. Almanya’da her yıl 500 ton asetil salisilik asit, 180 ton ibuprofen, 75 ton diklofenak satılmaktadır. Almanya’da yapılan bir çalışmada atık su arıtma tesisine gelen kanalizasyon suyunda 54 $\mu\text{g/L}$ salisilik asit, 7 $\mu\text{g/L}$ o-hidroksihippurik asit ve 5 $\mu\text{g/L}$ gentisik asit; atık su arıtma tesisinden çıkan sularda ise 0.22 $\mu\text{g/L}$ salisilik asit ölçülmüştür. Asetaminofen, arıtma tesislerinin %10 unda saptanmış, akarsularda ise saptanmamıştır. Sitotoksik ilaçlar da hastane atık sularında $\mu\text{g/L}$ düzeylerinde ölçülebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir araştırmada 45.000 bakım evi, 5.700 hastane de yılda 113,5 milyon kg farmasötik madde ve bu maddeler

ile kontamine olmuş ambalaj malzemesinin çöp olarak atıldığı görülmüştür. Bunlardan 45 milyon insanın su kaynağının etkilendiği saptanmıştır. İlaç atık yönetimi açısından, iyi organize olamamış gelişmekte olan ülkelerde farmasötik madde pazarının hızla büyümesi ile bu maddelerden kaynaklanabilecek çevre kirlenmesi boyutlarının değerlendirilebilmesi oldukça zorlaşmakta olduğu görülmüştür. Genellikle, yoğun yerleşim alanlarının olduğu şehirlerde arıtılmadan atık sular akarsulara verilmektedir. Bunun sonucunda da akarsular açık birer lağım kanalına dönüşmektedir [Saygı vd., 2012].

Çevrede ilaç kalıntıları yaygın, dirençli ve endokrin sistemine bozucu etki yapan maddeler gibi biyolojik olarak aktif madde kabul edilen potansiyel tehlikeli bileşiklerin başında gelmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin çevreye artan miktarlarda bırakılması ve sinerjik etkilerinden dolayı arzu edilmeyen etkileri olabilmektedir. İlaç endüstrilerinden, hastanelerden, insan ya da hayvanlar tarafından tamamen metabolize olmamış farmasötiklerin idrar ve dışkı yoluyla atılmasıyla evsel atık sulara karışmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca kullanılmamış ilaçların direk atılmasıyla toprak ve yeraltı suyu kirliliği olarak da karşımıza çıkmaktadır [Rabaaoui et al., 2012]. Yüzey sularında ve atık sularda bulunan farmasötiklerin toksik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu maddelerin iz seviyelerde dahi insan sağlığı ve çevre için risk oluşturmamasından oldukça önemlidir [Rabaaoui et al., 2012].

Yukarıdaki paragrafta da belirtildiği gibi tıbbi kimyasalların özellikle bazı antibiyotikler, anti-tümör ajanları ve ağrı kesiciler gibi grupları organik madde, azot, fosfor gibi nütrientlerin giderimi üzerine projelendirilmiş konvansiyonel atık su arıtma prosesleri ile etkin olarak giderilmemekte ve olumsuz etkiler yapacak konsantrasyonlarda sucül ortamlara deşarj edilmektedirler. Araştırmalar bu kimyasalların çoğunun uygulanan atık su arıtım tesislerinde tamamıyla giderilmediğini bu nedenle çıkış suyunda bulunduklarını belirtmiştir [Sönmez vd., 2013]. Bu giderim yetersizliği ve diğer kaynaklarla çevrede farmasötiklerin olduğu görülmektedir. Tablo 1.1’de sucül ortamda bulunan ilaçların konsantrasyonlarına ilişkin örnekler verilmiştir.

Tablo 1.1:Sucul ortamda bulunan ilaçların konsantrasyonları.

GRUPLAR	BİLEŞENİ	ÖLÇÜLMÜŞ MİKTARLAR	KAYNAĞI	KAYNAK
Farmosötikler Antibiyotikler	Ciprofloxacin	249-405 ngL ¹⁻ 3-87 µgL ¹⁻	AAT çıkışı Hastahane çıkışları	[Heberer et al., 2002]
	Amoxicillin	2.19 µgL ¹⁻	Sucul çevre	[Jones et al., 2002]
	Pennicillin-G	153 µgL ¹⁻ 1.68 µgL ¹⁻	AAT çıkışı AAT çıkışı	[Li et al., 2008]
	Erythromycin	0.81 µgL ¹⁻	Sucul çevre	[Jones et al., 2002]
	Trimethoprim	49 ngL ¹⁻	Yeraltısuyu	[Sacher et al., 2001]
	Sulfamethax- ole	410 ngL ¹⁻	Yeraltısuyu	[Sacher et al., 2001]
	Lyncomycin	0.07 µgL ¹⁻	AAT girişi	[Verlicchi et al., 2012]
	Chloram- phenicol	1 µgL ¹⁻	AAT girişi	[Verlicchi et al., 2012]
Anti- enflamatuar ilaçlar	Diclofenac	0.10-4.11 µgL ¹⁻	AAT girişi	[Verlicchi et al., 2012]
	Ibuprofen	0.17-83.5 µgL ¹⁻	AAT girişi	[Verlicchi et al., 2012]
	Acetamino- phen	0.2 ngL ¹⁻ 1.1 ngL ¹⁻	Mississippi AAT çıkışı	[Boyd et al., 2003].
	Naproxen	37-39 ng L ¹⁻ 22-107 ngL ¹⁻	Mississippi Nehri Göl	[Boyd et al., 2003].
	Acetylsalicyl- ic acid	100 µgL ¹⁻ 0.05-1.51 µgL ¹⁻ 0.05 µgL ¹⁻	AAT girişi AAT çıkışı Yüzey suları	[Feng et al., 2013]
	Flurbiprofen	0.21-0.34 µgL ¹⁻	STP çıkışı	[Andreozzi et al., 2003]

İlaç endüstrisinin önemli bir kolu olan onkolojik ilaçlarda yukarıda örneği verilen yollarla alıcı ortamlara karışmaktadırlar. İlaç endüstrisinde onkolojik ilaçlarının

yerini anlayabilmek adına kanser istatistikleri raporuna bakarsak, Türkiye'de her yıl 162 bin kişiye kanser tanısı koyulduğunu görmekteyiz [Web 3, 2016]. Dolayısıyla kanser hastalarının tedavi süreçlerinde kullandıkları onkolojik ilaçlar kanser vakalarının artışı ile artış göstermektedir. Hastane onkoloji bölümü atık suları incelendiğinde de bu ilaçların atık sularda bozulmadan bulunduğu görülmekte, başka kimyasal ürünlerle komplekslerinin beklenmedik etkilere yol açabileceği gözlemlenmiştir. Bu kompleksler doğal çevreye karışması ve tekrardan insan vücuduna girmesi istenmeyen ve sakıncalı bir durumdur. Bu nedenle özellikle onkoloji atık sularının arıtılması alıcı ortama karışmaması oldukça önem arz etmektedir.

1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Tez çalışmasında klasik arıtma yöntemlerinin yetersiz olması nedeniyle ileri oksidasyon proseslerinden elektrokimyasal arıtma prosesi ile atık sularda Iohexol etken maddesinin giderilmesi planlanmaktadır.

Organik kirlilikleri parçalamak için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip bor katkılı elmas (BKE) ve karışık metal oksit (KMO) elektrotları kullanılarak, elektrokimyasal oksidasyon metodunun uygulanmasının kolay olması, yüksek akım verimi ve çevresel uyumu gibi pozitif özelliklerinden yararlanılmıştır. En verimli elektrot materyalini seçebilmek için, LC-MS-MS analizleriyle Iohexol'ün, elektrooksidasyon prosesi sonucu arıtılabilirliği incelenmiştir.

Diğer yandan, bu tezde sunulan elektrokimyasal yöntem oldukça yeni, gelecek vadeden ve üzerinde çalışılması gereken bir metottur. Literatürde, sunulan teknolojilerden (bor katkılı elmas) BKE ile elektrooksidasyon prosesini organikleri gidermek için kullanan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç ve İlaç Endüstrisinin Genel Özellikleri

İlaç, insan ve hayvanlarda tedavi amacıyla kullanılan maddeler olarak verilmektedir, ilaç ve ilaç endüstrisini daha iyi anlayabilmek adına aşağıda terim tanımlarına yer verilmiştir.

İlaç; canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlar olarak tanımlanabilmektedir [Web 1, 2016].

Etken madde: Canlıda fizyolojik etki gösteren bir veya birkaç kimyasal madde karışımıdır [Web 1, 2016].

İlaçların insan vücudundaki etkilerini anlayabilmek için farmakinetik bizlere yardımcı olmaktadır. Farmakokinetik insanlarda veya hayvanlarda bir ilacın emilim, dağılım, biyodönüşümü ve ortadan kaldırılması ile ilgili metabolik süreçlerin bir çalışmasıdır. Farmakodinamik ilacın kimyasal yapısının insan ve hayvanlarda, biyokimyasal ve fizyolojik etkisi üzerine yapılan çalışmasıdır [ILO, 2016].

Tüm bu çalışmalar ve kullanım amacıyla ilaç endüstrisi; insan ve hayvan sağlığı için keşfedilen geliştirilen, üretim ve pazar ayağı ile birçok kamu ve özel kuruluşları oluşturan dünya çapında sağlık sistemlerinin önemli bir bileşenidir.

İlaç endüstrisi öncelikle hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için bilimsel araştırma ve geliştirmelere (Ar-Ge) dayanmaktadır. İlaç maddelerinin farmakolojik aktivite ve toksikolojik özellikleri mevcut olabilmektedir. Çağdaş, bilimsel ve teknolojik gelişmeler, geliştirilmiş terapötik aktivite ve düşük yan etkileri ile yenilikçi ilaçların keşfi ve gelişimini hızlandırıyor. Moleküler biyologlar, kimyagerler ve eczacılar ilaç gelişimleri üzerine çalışmakta ve bunu gerçekleştirmektedirler. Bu gelişmeler ve artan ilaç üretimi, tüketimi doğal çevreye atık olarak daha çok ilaç atılmasına neden olmakta, aynı zamanda bu işler ile ilgilenenlerin sağlığını tehdit etmektedir [ILO, 2016].

İlaç endüstrisinin diğer endüstrilerinin en önemli ortak özelliği ürün/hammadde oranının düşük olması ve ilaç üretiminde kullanılan proseslerin çeşitliliğidir. Kirlilik parametreleri değişkendir.

Üretim prosesinde; çeşitli ve çok sayıda hammadde kullanılmaktadır. Üretim proseslerinden % 87 oranında kesikli prosesler kullanılmaktadır. Oluşan atık sular prosese ve ürüne bağlı olarak miktar ve karakter bakımından önemli değişiklikler göstermektedir [Sert, 2006].

Aşağıdaki belirtilen Tablo 2.1’de ilaçların önemli grupları verilmiştir. Aktif maddeler doğal ve sentetik ilaçlar olarak adlandırılabilir. Sentetik ilaçların mikrobiyolojik ve kimyasal teknolojileri ile elde edilir. Doğal ürünler, bitki ve hayvan kaynaklarından elde edilir. Antibiyotikler, steroid ve peti hormonlar, vitaminler, enzimler, prostaglandinler ve feromonlar önemli doğal ürünlerdir. Bilimsel araştırma nedeniyle moleküler biyoloji, biyokimya, ilaçbilim ve bilgisayar teknolojisindeki son gelişmeler ile sentetik ilaçlara ilgi giderek artmaktadır.

Tablo 2.1: Önemli ilaç grupları.

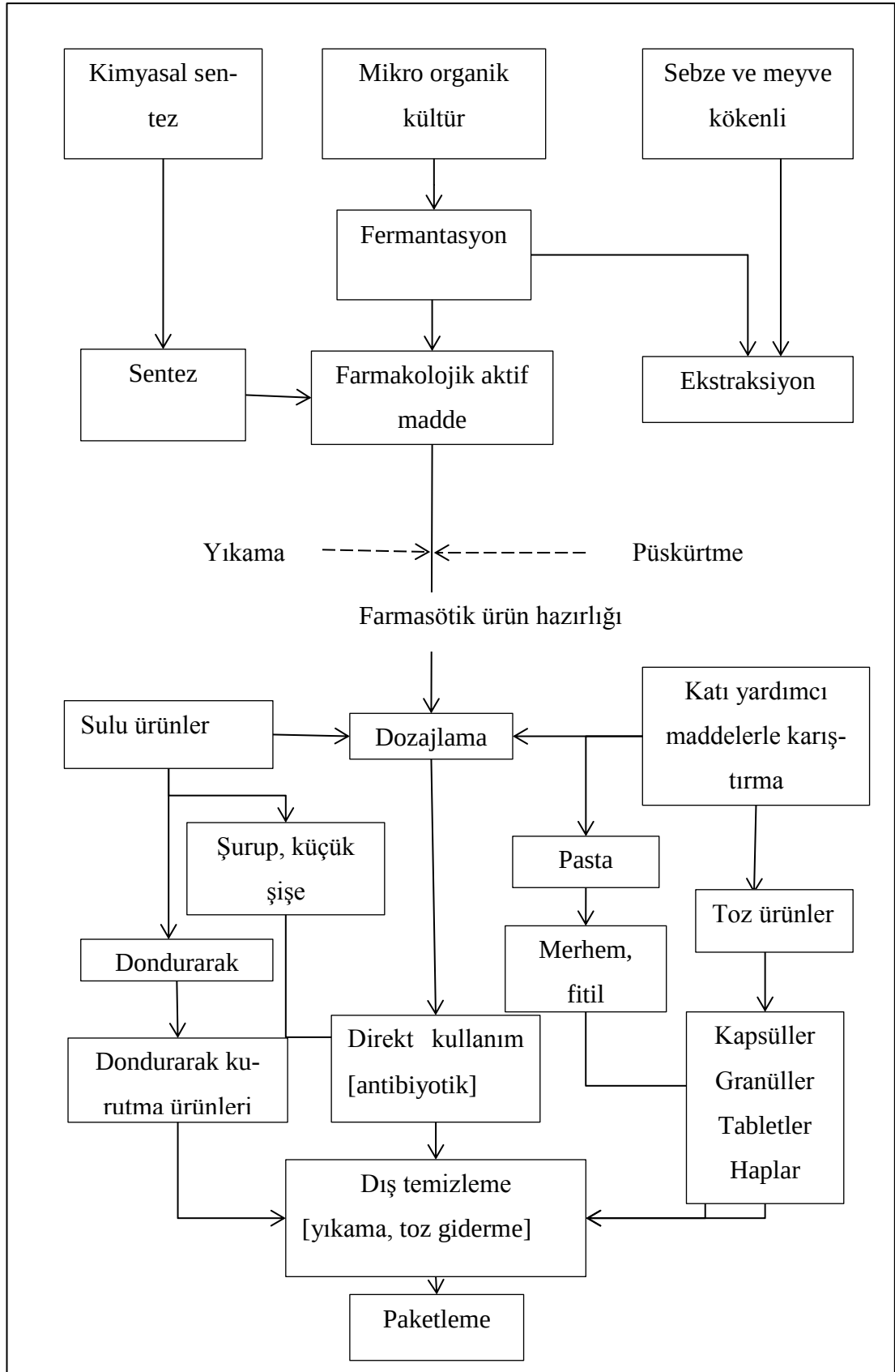
Sistemik sinir sistemi	Böbrek ve kardiyovasküler sistem	Gastrointestinal sistem	Antiefektif ve hedef organlar
Analjezikler Asetaminofen Salisilatlar Anestezik	Antidiabetikler Biguanidler Glikosidaz inhibitörü insülinler sülfonilüreler	Gastrointestinal ajanlar Antasitler Antiflatulentler Antidiareler Antiemetikler Antispazmodikler Laksatifler Prostaglandinler	Sistemik enfeksiyon önleyiciler AIDS tedavileri Antigelminitler Antibiyotikler Antifungaller Antimalaryaller Sulfonamidler Sefalosporinler, Penisilinler, tetrasiklinler, vs. Solunum ajanları Antitussifler Bronkodilatatörler Dekonjestanlar Ekspektoranlar Cilt ve mukoza ajanları Akne ilaçları Allergan Anti-enfektif Hazırlıkları yanık Yumuşatıcılar Üriner sistem ajanlar Anti-enfektif antispazmodikler vajinal hazırlıkları Antifungaller
Antikonvulzanlar Barbitüratlar Benzodiazepin Beta adrenerjik bloke edici ajanlar Serotonin reseptörü antagonistleri	Kardiyoprotektif ajanlar adrenerjik blokerler uyarıcılar angiotensin inhibitörleri antiaritmikler Kalsiyum kanalı bloke edicileri diüretikler vazodilatörler vazopressörler		
Narkotikler Opiatlar			
Psikoterapitler antidepresanlar			

Tablo 2.2: Önemli ilaç grupları.

Bağışıklık sistemi	Kemoterapi	Kan ve Kan Yapılandırıncılar	Endokrin sistem
Analjezikler Non steroid, anti-inflamatuvar maddeler Biyolojik Yanıt Değiştiriciler Alfa proteinaz inhibitörleri Antioksidanlar Bağışıklık serumları Toksoidler Aşılar	Antineoplastikler Yardımcı tedavi Alkilleyici ajanlar Antibiyotikler Antimetabolitler Hormonlar İmmünomodulatorler	Kan yapılandırıncılar Antikoagülanlar Antiplatelet ajanlar Koloni uyarıcı faktörler Hematinikleri Hemostatikler Plazma fraksiyonlar Damar genişleticiler Beyin damar genişleticiler	Tanı Adrenokortikal steroidler Glukokortikoidler Gonadotropinler Hipotalamus disfonksiyonu Tiroid fonksiyon testi Hormonlar Adrenal kortikosteroid önleyicileri Anabolik steroidler Androjenler Östrojenler Gonadotropinler Büyüme hormonu Progesteron Somatostatin

2.2. İlaç Endüstrisi Proses Profili

İlaç üretimi; etken madde üretimi ve etken maddenin ilaç haline getirilmesi şeklinde iki temel aşamalı bir süreci kapsamaktadır. Aşağıdaki Şekil 2.1’de ilaç endüstrisi üretim iş akış şeması verilmiştir.



Şekil 2.1: İlaç endüstrisi üretim iş akış şeması.

2.2.1. Etken Madde Üretimi

İlaç hammaddeleri sektörü kimya sektörüne benzemekte ve günümüzde dört metotla yapılmaktadır. Bunlar;

- Fermantasyon,
- Kimyasal sentez,
- Bitkisel ve hayvansal kökenli olup ekstraksiyon ve distilasyonla üretim,
- Yukarıdaki üç yöntemin çeşitli kombinasyonları ile üretim.

2.2.1.1. Fermantasyon

Bu yolla üretilen ürünler: antibiyotikler, steroid hormonlar, vitaminler, biyolojik ürünlerdir [ÇŞB, 2013].

Fermantasyon kimyasal ürün üretmek için seçilen mikroorganizmaları ve mikrobiyolojik teknolojilerin kullanıldığı bir biyokimyasal süreçtir. Kesikli fermantasyon süreçleri üç temel adım içerir; aşı ve tohum hazırlama, fermantasyon ve ürün geri kazanım veya izolasyon.

Aşı preparatı, bir spor numunesi ile başlar. Kültür edilmiş, saflaştırılmış, istenen ürünün üretilmesi için mikrobiyolojik teknikler kullanılır. Mikrobiyel aktivite sıcak su ve besinlerle başlar. Kültür hücreleri yoğun bir süspansiyon oluşturmak için kontrollü çevresel koşulları altında agar plakaları, test tüplerine yerleştirilir. Hücreler daha fazla büyüme için bir tohum tankına aktarılır. Tohum tankı aş büyümesini optimize etmek için tasarlanmış küçük bir fermantasyon kabı olarak bilinmektedir. Tohum tankından hücreler buharla sterilize üretim fermentörüne aktarılır. Aerobik fermantasyon sırasında fermentörünün içeriği optimum hava akış hızı ve sıcaklıkta delikli bir boru veya püskürtücü ile havalandırılır. Biyokimyasal reaksiyonlar tamamlandıktan sonra, fermentasyon sıvı kültür ortamı mikroorganizmaları uzaklaştırmak için süzülür. Filtre içinde kalan ürün çözücü ekstraksiyonu, çöktürme, iyon değişimi ve emilim gibi çeşitli adımlarla geri kazanılır [ILO, 2016].

2.2.1.2. Kimyasal Sentez

Kimyasal sentez prosesleri çok aşamalı ve kompleks bir üretim şemasına sahiptir. Fiziksel ve farmakolojik özelliklere sahip ilaçları üretmek için organik ve inorganik kimyasal hammaddeler kullanır.

Kimyasal reaksiyonlar serisi çok amaçlı reaktörlerde gerçekleştirilir. Ürün ayırma, kristalleştirme, süzme, karıştırılma, kaynatılma, soğutulma işlemleri ile ürün üretimleri gerçekleştirilir. Reaktörler, kimyasal sentez işlemlerinde birincil işleme ekipmanıdır, kesikli olarak üretim prensibi bulunan bu yöntemde pH, sıcaklık, basınç parametreleri reaktörlerde izlenmektedir [ILO, 2016].

2.2.1.3. Tabi (Doğal) Ekstraksiyon

Bu prosesde çok fazla hammadde kullanılır fakat ürün miktarı düşük seviyede olmaktadır. Bu proses bu nedenle daha pahalı bir yöntemdir. Tabi ekstraksiyon; insülin, alerji ilaçları, morfin ve yatıştırıcı ürünlerin üretilmesi işlemidir. Bu maddelerin üretimi için doğal kaynaklar (bitkilerin kök ve yaprakları, parazit mantarları, hayvan salgıları, bitki veya hayvan dokuları) kullanılır [Kabataş, 2010].

2.2.2. İkincil Üretim

2.2.2.1. Formülasyon

İlk aşama olarak ilaçların etken madde üretimi kimyasal sentez işlemi ile gerçekleşmektedir. Formülasyon, etken maddelerin belli reçetelere göre uygun dozajlarda tablet, kapsül, sıvı veya merhem şeklinde formüle edilmesidir. Tablet, kapsül, şurup, krem, merhem yaygın olarak kullanılan formlardır [Kabataş, 2010].

Katı formdaki tablet, kapsüller en çok ağız yoluyla oral olarak alınırlar. Likit formda ise en çok damar ve deri yoluyla alınmak üzere ağız yoluyla da alınabilen farmasötik ürünler iki gruba ayrılırlar: Steril (serum, damla, ampul) ve nonsteril (şurup gibi) [ÇŞB,2013].

Bir arada tutulması istenen ilaç aktif maddesi ve diğer yardımcı maddeler (nişasta ve mısır şurubu gibi) uygun oranlarda karıştırılmak üzere baskı makinelerinde

ilaç halini alırlar. Oluşturulan tabletler bir süre kurutulduktan sonra paketlenerek tüketiciye sunmak üzere hazır hale getirilir. Üretim aşamasında oluşan farmasötik ürünler şekilleri, yapıları ve içerikleri itibarıyla birbirinden ayrı işlemler görürler [Kabataş,2010]. Bu sınıflandırma kısaca özetlenmiştir.

- Kapsül Üretimi

Kapsül, katı ve sıvı ilaçların silindir, yassı veya zeytin benzeri şekillerde olan jelatin koruyucular içinde sunulduğu formdadır. Midede ya da bağırsakta eriyen çeşitleri vardır [Web 6, 2016]. Kapsül ilaç formu üretimi ilerleyen cümlelerde anlatıldığı şekilde gerçekleştirilir. Karıştırıcılarda belirlenen reçetelerdeki oranlarda hammaddeler karıştırılır, sonrasında hammaddeler nemliyse etüvde kurutulur. Karışım haline gelen hammaddeler, dolum makineleriyle boş jelatin kapsüle aktarılır. Kapsül ilaç üretimi basit şekilde sırasıyla karışım, kurutma, dolum şeklinde imal edilir.

- Tablet Üretimi

Kısaca toz halindeki ilaçların, sıkıştırılarak kesik silindir ya da yuvarlak şekillerde sunulmasıdır. Tabletlerin köpüren şekillerine “efervesan”, emilen şekillerine ”pastil” ve dilaltında eriyen şekillerine “sublingual” denilmektedir [Web 6, 2016].

Bu üretim proses, tablet hazırlama, tablet baskı ve ambalaj süreçlerinden meydana gelir. Karıştırıcılarda karıştırılan hammaddeler, hamur yapma makinasına aktarılır. Sonraki süreçte granül hale getirilir ve kurutulur. Sonrasında tablet baskı kısmı süreci başlamaktadır. Belirlenen ağırlık ve şekilde basılan tabletler ambalaj kısmında tablet doldurma makinaları ve diğer ambalaj makinalarına gönderilmektedir. Tablet olarak çeşitli ürünler üretilmektedir [Kabataş,2010].

- Draje Üretimi

Genel olarak draje kaplamada kullanılacak olan solüsyonlar hazırlandıktan sonra süzülürler. Süspansiyonlar bu proseste iyi dağılımın sağlanması için sık karıştırılmalıdır. Sonrasında tabletler draje kaplama kazanına verilirler. Sıcak hava ve sürekli döndürülme ile istenilen ilaç türüne göre kaplamalar yapılır. Drajeler istenilen ağırlığa kadar kaplanır [Polat vd., 2012].

- Şurup Üretimi

Şarjın büyüklüğüne göre 2-3 tonluk buhar ceketli ve soğutmalı karıştırıcı olan paslanmaz çelik kazanlarda yapılır. Hammaddeler tartılarak sırası ile yavaş yavaş ve karıştırılıp ilave edilir. İlaveler belirlenen sıcaklıklarda devam eder, sıcaklık değişimine izin verilmez. İmalatı biten ürün süzülerek dinlenme kazanlarına alınır. Kalite kontrol testleri uygunsa makinalara alınır paketlenir [Polat vd., 2012].

- Merhem Üretimi

Kazana eklenen hammaddelerin karıştırılması ve eritilmesi işlemi ile yapılır. Hazırlanan karışım dolgu makinelerine aktarılır [Kabataş, 2010]. Merhem, vücuda dışarıdan (cilde ve mukozaya) uygulanan; tereyağı kıvamında vazelin, lanolin, domuz yağı vb. katkı maddeleriyle hazırlanan yarı katı ilaçlardır [Web 6, 2016].

- Toz Antibiyotik Üretimi:

Toz antibiyotik steril sahada yer alan toz doldurma makinasında doldurularak üretilir [Kabataş, 2010].

2.3. Onkoloji İlaçları

Kemoterapide çeşitli ilaçlar kullanılır. Bunların bir kısmı tümör hücrelerini yok etmeye yönelik kemoterapötik ilaçlar (sitotoksik) bir kısmı tümörün biyolojisine etki ederek tümörün gelişimini, çoğalmasını önleyen ilaçlar (sitokinetik), diğerleri hormonlar ve bağışıklık yan etkilerini azaltmak veya yok etmek amacıyla kullanılır [Web 4, 2016].

Çağımızın hastalığı olan kansere karşı tedavi yöntemleri ve etkili ilaç geliştirme konusunda dünyada AR-GE çalışmaları hızla devam etmektedir. Ülkemiz ilaç sektörüne ayrılan ARGE payının az olması nedeniyle yerli üretim konusunda geç kalınmış olsa da son yıllarda hızla büyüme eğilimi göstermiştir. Onkoloji ilaç sektörünün yeni gelişiyor olması nedeniyle, endüstrinin atık sularını gidermeye yönelik belirli bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Ancak onkoloji atık suların toksik ve kalıcı özellikteki organik maddeleri içerdiği bilinmektedir [Web 5, 2016].

Türkiye ilaç pazarında 2012 yılında tedavi edici sınıflar içerisinde en çok harcama yapılan ürün grubunu %11,8 ile antibiyotikler oluşturmuştur. Antibiyotikleri;

%9,6 ile romatizma ilaçları, %9,3 ile kalp-damar ilaçları, %7,5 ile onkoloji ilaçları, %6,1 ile sinir sistemi ilaçları ve %5,1 ile solunum sistemi ilaçları izlemiştir. Buradan hareketle giriş bölümünde ve ilerleyen bölümlerde de belirtildiği gibi onkoloji ilaçlarının kullanımının artan kanser vakaları da göz önünde bulundurulduğunda büyüyecek arttığı görülmektedir [BSTB, 2013].

2.3.1. Onkolojik İlaç Literatür Özeti

Dünya’da ve Türkiye’de kanser vakalarının giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak kanser tedavisi için kullanılan ilaç tüketimi de artış göstermektedir [CRUK, 2011]. Türkiye’de de son yıllarda tüketimi karşılamak adına yerli onkolojik ilaç üretiminde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu sebeplerle farmasötik mikrokirleticilerin içerisinde antibiyotik ve analjeziklerin yanında onkolojik ilaçların da çevre ve insan sağlığı üzerine olan etkileri ve bu maddelerin arıtım yöntemleri araştırılmalıdır.

Başta ozonlama olmak üzere, fotokataliz, fenton, foto-fenton, sonikasyon gibi yöntemler bu farmasötiklerin giderimi için uygulanmış ve literatürde yer bulmuştur. Genellikle, uygulanan ileri oksidasyon yöntemleri ile basit yapıdaki farmasötik maddelerin gideriminde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Daha kompleks yapıdaki maddelerde ise düşük mineralizasyon yüzdeleri görülmektedir.

Onkolojik ilaçlara (antineoplastik ilaçlar da denir) odaklanmış sınırlı sayıda çalışma vardır [Zhang et al., 2012]. Fransız tüketim alışkanlıklarına dayanan bir araştırma, ülke çapında tahmin edilen çevresel konsantrasyonlarda antikanser ilaç için ekotoksikolojik riski değerlendirmenin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bunların yüksek güçteki etki mekanizması (sitotoksisite, genotoksisite, mutajenik ve teratojenite), herhangi büyüyen bir ökaryot organizma üzerinde olumsuz etkilere sebebiyet verebilme özellikleri vardır. Bu ilaçların genel özelliği, polaritesi yüksek ve büyük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir [Besse et al., 2012].

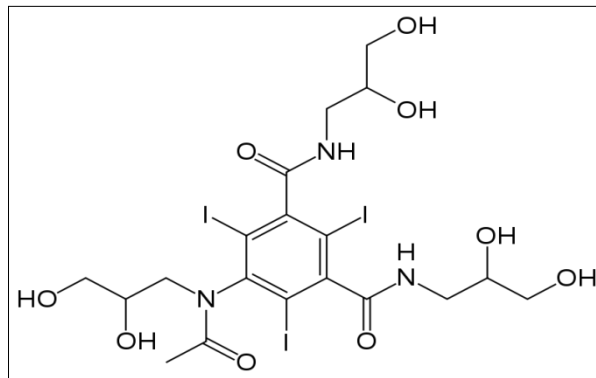
En çok çalışılan ilaç grupları analjezikler ve antibiyotiklerden oluşmaktadır. Bunların yanında bazı hormonlar, lipit düşürücüler ve anti-epileptik ilaçlarla ilgili çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Ancak bu tez çalışmasında çalışılacak olan onkolojik ilaç türünün (iyonlu x-ray kontrast madde) giderimi üzerine oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin Garcia ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada cyclophosphamide ve methotrexate’ın ozon ile giderimi amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular ozonun hedef maddeler üzerindeki reaktivitesinin maddelerin kimyasal ya-

pısına bağı olduğunu göstermiştir. Ozon methotrexate karşısında oldukça etkili olmuş fakat cyclophosphamide'in tamamen giderilmesi için yüksek oksidant konsantrasyonu ve temas süresi gerektiği ortaya konmuştur [Garcia et al., 2010]. Ayrıca aynı çalışmada ozonlama sonucu oluşacak yan ürünlerin belirlenmesi ve ozonun parçalanma ve toksisite üzerindeki etkisinin araştırılması gerekliliği de ortaya konmuştur. Bir başka çalışmada toz aktif karbon üç farklı kemoterapi ilacının (tamoxifen, irinoteca, cyclophosphamide) giderilmesinde kullanılmış ve toz aktif karbon dozajına bağı olduğu belirtilmiştir. Toz aktif karbonun tamoxifeni adsorplama kapasitesinin diğer iki maddeye göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ozon bu üç madde için uygulanmış ve tamoxifen ve irinotecan maddelerinin gideriminde etkili olmuş fakat cyclophosphamide'in parçalanmasında etkisiz kalmıştır. UV/H₂O₂ ileri oksidasyon prosesi ise test edilen üç kemoterapi ilacının parçalanmasında etkili olduğu belirtilmiştir.

2.3.2. Iohexol

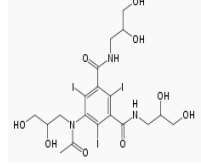
Iohexol suda çözünen iyotlu 821.14 g/mol molekül ağırlığına sahip, iyonik olmayan monomer kontrast maddedir [Lee et al., 2006].

İyonlu X-ray kontrast madde (ICM) organ ve dokular arasında organ detaylarının ayrıntılarının görünmesini sağlamaktadır [Wang et al., 2016]. Şekil 2.2'de molekül yapısı verilmiştir [Web 2, 2016]. Tablo 2.3'de Iohexol'ün özellikleri ile ilgili Şekil 2.2'de de Iohexol'ün molekül yapısı ile ilgili bilgiler verilmiştir.



Şekil 2.2: Iohexol'ün molekül yapısı.

Tablo 2.3: Iohexol özellikleri.

Etken Madde	Iohexol
Molekül formülü	C ₁₉ H ₂₆ I ₃ N ₃ O ₉
Molekül Ağırlığı	821.138 g/mol
Moleküler Yapı	
OEL* Seviyeleri	Non-toksik
Toksisite Değerleri	Fare, ağız yoluyla LD50=22000mg/kg
Atık suda bulunan etken madde konsantrasyonu	11 mg/L

İnsan vücudunda kanda Iohexol miktarını ölçmek için HPLC, MC MC analitik metodu ile araştırmalar yapılmış ve kandaki Iohexol miktarının zararlı düzeyde olup olmadığı Clayton ve Annesley tarafından araştırılmıştır, % 99 oranında insan vücudundan atıldığı sonucuna ulaşılmıştır [Annesley et al., 2009].

Dünyada yaklaşık yılda 3.5. 10⁶ kg ICM kullanılmaktadır. Konvansiyonel atık su arıtma tesisleri ile arıtılan bölgelerde yüzey sularında ICM konsantrasyonun arttığı saptanmıştır [Wang et al., 2016].

Kanser tedavilerde kemoterapi ilaçlarının yanında, teşhislerde kullanılan (röntgen, tomografi ve benzerleri.) kontrast madde olan Iohexol'ün atık sulardan giderimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Comminelles ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada farmasötik atık su arıtsularında Iohexol'ün BKE elektrodunda elektrokimyasal oksidasyonun kinetik deneyleri incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde BKE elektrodu ile yapılan elektrooksidasyonunda Iohexol'ün gideriminin uygun olduğunu göstermiştir, elektroksidasyon yöntemleri Iohexol'ün gideriminde umut vericidir [Comminelles et al., 2012].

Literatürde en çok çalışılan ilaç grupları analjezikler ve antibiyotiklerden oluşmaktadır. Kanser ilaçları ve teşhislerde kullanılan Iohexol'ün giderimi üzerine oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır.

2.4. İlaç Endüstrisinde Kirlilik Profili

2.4.1. Hammadde Girişi ve Kirletici Çıkışları

İlaç üretim prosesleri hammadde kullanımı açısından oldukça zengindir. Ortaya çıkan atıklar, makinelerin bakımı, verimliliğinden dizaynına kadar üretimde çalışanların özellikleri ile ilgili de farklılık gösterebilir.

Üretim proseslerinde karışıma gören çözücüler fiziksel olarak son üründen ayrılır. Bu çözücüler genelde tekrar ilaç üretim sürecinde kullanılmaz. Başka bir sektörde kullanılmak üzere satılabilir. Hammadde ve buna bağlı atıklar Tablo 2.4’de gösterilmektedir [Kabataş, 2010].

2.4.2. Hammaddeler

İlaç üretim endüstrisi, üretim süreçleri için binlerce hammadde çeşidi kullanır. Fermantasyon işlemi karbonhidratlar, karbonatlar, azot, fosfor çeşitli asit ve bazlar gibi farklı sınıflardan yeni hammaddeleri gerektirir. Bu kimyasallar fermantasyon sürecinde pH ayarında, karbon ve besin kaynağı olarak, köpük kontrolünde kullanılır. Çeşitli çözücüler, asitler ve bazlar da ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri için gereklidir. Endüstriyel alandaki kimyasal sentez süreçlerinde katı, sıvı, gaz formunda organik ve inorganik yüzlerce hammadde kullanılmaktadır. İlaç endüstrisindeki biyolojik ve doğal ekstraksiyon reaksiyonlarında, bitki ve hayvan dokuları da kullanılabilir.

İlaç endüstrisinde en sık kullanılan çözücü oksijen içeren organik bir bileşik olan metanoldür. Diğer kullanılan çözücüler etanol, aseton ve isopropanoldür [Kabataş, 2010]. Kullanılan madde ve kirlilik çıktıları Tablo 2.4’de verilmiştir.

Tablo 2.4: İlaç endüstrisinde kullanılan maddeler ve kirlilik çıktıları.

Proses	Girdiler	Hava Emisyon-ları	Atık su	Kalıntı Atıklar
1] Kim-yasal Sentez Reaksi-yonu	Çözücüler, reaktanlar; örn; benzen, kloroform, metilen, klor, toluene, metanol, etilen glukol, metal izobütil ke-ton, ksilen, HCl	Reaktör havalan-dırmalarından VOC emisyonları, malzeme yükleme ve boşaltma so-nucu uçucu org. ve inorganikler, asit gazları (halo-jen asitleri, sülfür dioksit, nitrit ok-sitler)	Harcanan çözücü-lerle proses atık suları, katalistler, reaktanlar, ekip-man temizleme atık suları, atık sular; yüksek miktarda BOİ, KOİ, AKM ve pH 1-11	Reaksiyon kalıntıları ve reaktör taban atıkları
Ayırma	Ayırma ve ekstraksiyon çözücüleri; örn: methanol, toluen, hekzan vb.	Santrifüj, tank ve vanalardan kaçan emisyonları içere-meyen filtreleme sistemlerinden kaynaklanan VOC emisyonları	Ekipman temiz-leme atık suları, döküntüler, sızın-tılar, kullanılmış ayırma slolventleri	Reaksiyon kalıntıları ve reaktör taban atıkları
Saflaştırma	Saflaştırma çözücüleri; Örn: Methanol, toluen, hek-zan vb.	Saflaştırma tank-larından çözücü buharları, kaçak emisyonlar	Ekipman temiz-leme atık suları, döküntüler, sızın-tılar, kullanılmış saflaştırma sol-ventleri	Reaksiyon kalıntıları ve reaktör taban atıkları

Tablo 2.4: Devam.

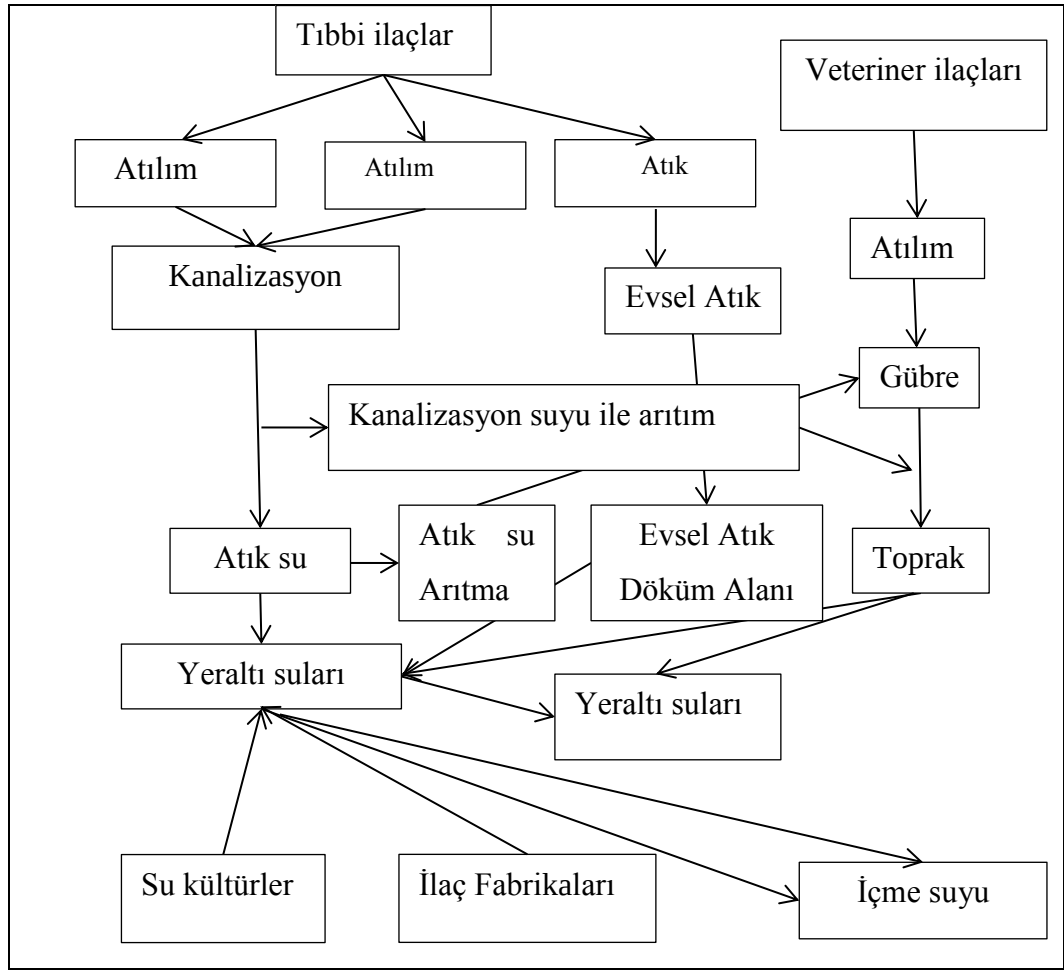
Kurutma	Bitmiş ya da ara ürün aktif ilaçlar	Elle yükleme ve boşaltma sırasında oluşan VOC emisyonları	Ekipman temizleme atık suları, döküntüler, sızıntılar	Reaksiyon kalıntıları ve reaktör taban atıkları
2]Tabi Ekstraksiyon	Bitkiler, kök-ler, hayvan dokuları, ekstraksiyon çözücüleri; örn; amonyak, kloroform, fenol, toluen vb.	Çözücü buharları ve kimyasalların ekstraksiyonlarından kaynaklanan VOC'lar	Ekipman temizleme suları, kullanılmış çözücüler [amonyak], natural ekstraksiyon atık suları düşük BOİ, KOİ, toplam katılar ve pH 6-8	Kullanılmış hammadde artıkları (bitkiler, kökler)
3]Fermentasyon	Aşı, şekerler, nişasta, besi maddeleri, fosfatlar, fermentasyon çözücüleri; örn; etanol, metanol, vb.	Kokulu gazlar, ekstraksiyon çözücü buharları, partiküller	Kullanılmış etsuyu, şekerleri içeren fermentasyon atık suları, vb.; atık sular yüksek BOİ, KOİ, Toplam katılar ve pH 4-8	Atık filtreler, fermentasyon kalıntıları
4]Formülasyon	Aktif ilaçlar, nişastalar, şeker ve şuruplar	Tablet tozları, diğer partiküller	Ekipman temizleme suları, döküntüler, düşük seviyelerde BOİ, KOİ, toplam katılar ve pH 6-8 sahiptir.	Partiküller, kontamine ambalaj atıkları, atılan tabletler, kapsüller

2.4.3. İlaç Endüstrisinde Oluşan Atıkların Genel Özellikleri

İlaçlar, uzun raf ömrü ve kolay içilebilmeleri amacı ile mümkün olduğu kadar dayanıklı ve sıvı fazda hareketlilikleri yüksek olacak şekilde üretilirler. Bu özelliklerinden dolayı, ilaç içindeki aktif maddeler ve biyotransformasyon ürünleri, ekosistemde birikerek çeşitli etkilere sebep olabilirler. Antibiyotikler, antibakteriyel ilaçlar, ağrı kesiciler ve ateş düşürücü ilaçlar, betablokerler, kolesterol ilaçları, sitostatik ilaçlar, sentetik steroidler v.b. çeşitli araştırmalarla ekosistemde tespit edilen ilaçlardır.

İlaçların, ilaç üretim aşamasında kullanılan veya sentezlerde yan ürün olarak elde edilen birtakım kimyasalların atık olarak çevreye geçtiklerinde ortaya çıkabilecek olası zararlı etkilerinin değerlendirilmesi, bu maddelerin yerüstü ve yeraltı su kaynaklarına geçen miktarlarının izlenmesi yakın gelecekte ciddi problemlerin önlenmesi açısından önem verilmesi gereken bir konudur [Saygı vd., 2012].

Analjezikler; yaygın kullanımlarından dolayı vazgeçilmez ilaçlar grubundandır. Çevre Koruma Ajansı (EPA: U.S. Environmental Protection Agency), HHS (Department of Health and Human Service) ve Beyaz Saray Ulusal Uyuşturucu Kontrol Yönetmeliği (ONDCP): The White House Office of The National Drug Control Policy ortak çalışmayla 2007’de bir yönetmelik hazırlamış, reçeteye tabi ilaçların suistimalini önleyecek şekilde vatandaşların bu ilaçları nasıl imha etmeleri gerektiğini belirlemişlerdir. Amaç, bu grup ilaçların kullanım amacı dışına çıkılmasının ve çevre sorunlarının önüne geçmektir. Bu yönetmeliğe göre, bir nedenle kullanılmamış, ihtiyaç dışı kalmış veya raf ömrü dolmuş ilaçlar sırasıyla; ilaç ambalajı üzerinde bariz imha etme talimatı varsa, ona uyulur. Özel bilgi yoksa, ilaç kesinlikle tuvalete dökülmez. Aşağıdaki Şekil 2.3’de ilaç atıklarının çevreye yayılması ile ilgili döngü verilmiştir.



Şekil 2.3: İlaç atıklarının çevreye yayılma profili.

2.4.4. Atık su

İlaç üreticileri ilaç üretim proseslerinde çeşitli amaçlarla su kullanmaktadırlar. Proseste ve proses dışındaki su kullanımı deşarj uygulamaları ve atık su karakteristiği üretim süreçlerine bağlı olarak değişiklik gösterir.

Proses atık suyu reaksiyon sırasında kullanılan veya oluşan, proses harici sular üretim ekipmanlarını ve genel temizlik için kullanılan suyu içerir. Proses harici atık su temassız soğutma suyu (ısı değıştiricilerde kullanılan), temassız dolaylı yardımcı su (kazan blöf suyu, şişe yıkama) ve diğer kaynaklardan atık su içerir. Tablo 2.5’de ilaç endüstrisinde atık su özellikleri verilmiştir [Kabataş, 2010].

Tablo 2.5: İlaç endüstrisinde atık su özellikleri.

Tehlikeli atık su	Üretim atık suyu
	Kirli Çözücüler
	Üretimden sonra ekipmanların temizliğinde kullanılan sular
	Laboratuvar atıkları
Endüstriyel atık su	Şişe yıkama suları
	Üretim alanı yıkama suları
	Depoların temizlik suları
Evsel atık su	Mutfak atık suları
	Temizlik amaçlı kullanılan su

2.5. İlaç Endüstrisi Arıtım Yöntemleri

2.5.1. Fiziko Kimyasal Yöntemler

Adsorpsiyon, koagülasyon-flokülasyon, iyon değişimi, membran sistemler, kimyasal çöktürme prosesleri fiziko kimyasal yöntemler olarak isimlendirilebilir. Adsorpsiyon prosesi organik maddelerin uzaklaştırılmasında ve inorganik iyonların giderilmesinde kullanılmaktadır. Adsorpsiyonun verimi çözücünden ayrılacak madde-nin yüzeye tutunma ilgisine bağlıdır. Adsorpsiyonun verimi, faz yüzeyindeki madde ile çözücünden ayrılacak madde arasındaki dinamik dengeye bağlıdır. Koagülasyon ve flokülasyon prosesler askıda katı madde ve organik maddelerin gideriminde tercih edilmektedir [Kav, 2011]. Koagülasyon çöktürme flakülasyon yüzdürme, kimyasal çöktürme de kimyasal ilavesi ile çöktürme prensibine dayanmaktadır.

2.5.2. Biyolojik Arıtma Yöntemleri

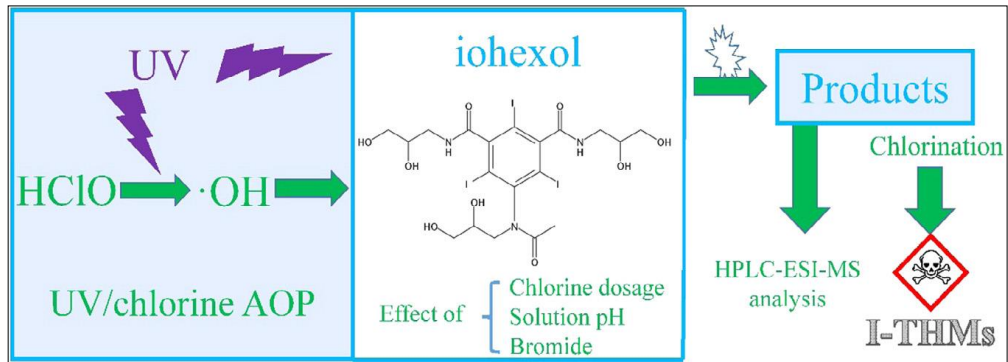
Farmasötik atık sularda biyolojik uygulama hem aerobik hem de anaerobik bir yöntemdir. Aerobik uygulama sistemleri geleneksel olarak kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu yöntem aktif çamur prosesi, granüller karbon içerikli çamur prosesi veya doğal veya genetik olarak incelenmiş mikroorganizmalar ve aerobik sabit büyüme sistemlerini içermektedir ki; bu son yöntem biyolojik temasları yönlendiren bir filtredir. Anaerobik yöntemler; membran reaktörler, sürekli karıştırmalı tank reaktörler ve üst akım anaerobik reaktörleri içermektedir. Askıda büyüme ve bağlı büyüme

sistemleri olan anaerobik hibrid reaktörler son zamanlarda popüler olmuşlardır. Farmasötik atık sular geniş bir aralıkta değişen organik kimyasal yapılarından dolayı biyolojik uygulamalarda zorluk çıkarırlar [Koğan, 2009].

2.5.3. İleri Oksidasyon Prosesleri

İlaç endüstrisi atık suları yüksek seviyelerde kimyasal oksijen ihtiyacı (KOİ) ve düşük seviyelerde biyokimyasal oksijen ihtiyacına (BOİ) sahip olduklarından dolayı biyolojik arıtma yöntemleriyle giderilemezler [Alaca, 2013]. İleri oksidasyon prosesleri, hidroksil radikallerinin oluşumuna bağlı bir yöntemdir. Bu yöntem ile toksik ve kalıcı özellik gösteren kirletici maddeler basit organik bileşiklere veya CO₂ ve H₂O gibi son ürünlere dönüşebilmektedir [Keriş, 2008]. İleri oksidasyon proseslerinin ilaç atık suları üzerinde çalışmaları aşağıda anlatılmaktadır.

Wang, ve diğerlerinin UV klorin ileri oksidasyon prosesi ile Iohexol'ün arıtılabilirliğini incelenmiştir. Iohexol'ün UV ve UV/Cl ile etkin bir biçimde giderildiği sonuç olarak görülmüştür. Şekil 2.4'de UV/Cl ile giderimi şematize edilmiştir [Wang, et al., 2016].



Şekil 2.4: Iohexol'ün giderimi.

Su içerisindeki ilaç kalıntılarının UV/H₂O₂, O₃/UV, Fe²⁺/H₂O₂ (fenton) ve O₃/UV/H₂O₂ gibi birleşik homojen ileri oksidasyon prosesleri ile giderim çalışmaları iyi sonuçlar vermektedir. Bu proseslerin hepsinde amaç suyun içerisindeki reaktiflerin fotoliz ve/veya hidroliz reaksiyonları sonucu fazla miktarda OH* radikali oluşturmalarını sağlamaktır [Sönmez vd., 2013].

UV/ H₂O₂ prosesinin 190-200 nm kadar yeterli ışık şiddetinin sağlandığı şartlarda tüm H₂O₂'i 1:2 oranında fotolitik olarak OH* radikaline dönüştürme potansiyeli vardır. Bu proses ozonlamaya kıyasla giderilmesi istenen türlere ve derişime daha az hassas olduğu için tercih edilmektedir. 9.32 kJ/m² UV (orta düzeyde basınçlı lamba), 7.8 mg/L H₂O₂ ve 3.0 x 10⁻⁶-120 x 10⁻⁶ mg/L arası ilaç derişimleri ile bir çalışmada ilaçların büyük çoğunluğu % 90'lar seviyesinde giderilmiştir. H₂O₂ derişimlerin aşırı artırılmasının reaksiyonların artmasına katkısının olmadığı da bir çalışmada bulunmuştur.

Fenton oksidasyonu detoksifikasyon ve biyolojik parçalanabilirliği artırılması açısından ilaç fabrikası atık sularının arıtılmasında etkili yöntem olarak bilinir Fe⁺²'nin homojen katalizör olarak rol aldığı asidik koşullarda fenton (Fe⁺²/ H₂O₂) reaktifinden OH* üretimine dayanır. Fenton prosesinin önemli bir avantajı oksidasyon reaksiyonlarından sonra askıdaki maddelerin koagülasyonunu teşvik eden demir (III) hidroksit komplekslerinin oluşumudur Fentonun uygulandığı tam ölçekli ilaç fabrikası atık suyunda %98 KOI ve % 98 BOI₅ giderimi sağlandığı da görülmüştür [Sönmez vd., 2013].

2.5.4. Elektrokimyasal Yöntemler

Bu tezde elektrooksidasyon prosesiyle arıtma söz konusu olduğundan elektrokimyasal prosesin iyi bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Aşağıda elektrokimyasal arıtım prosesleriyle ilgili bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

2.5.4.1 Elektrokimyasal Prosesin Esasları

Elektrokimyasal tepkimeler, elektrolitten hareket eden iyonik bileşiklerin anot ve katotta yükseltgendiği veya indirgendiği heterojen iyon transferi tepkimeleridir. Anot ve katotta genellikle metal, karbon veya bir yarı iletken elektrot kullanılmaktadır. Anot ve katotta gerçekleşen reaksiyonlar Tablo 2.6'da verilmiştir. Bir elektroliz işleminin gerçekleşebilmesi için; anot ve katot arasında bir bağlantı ve elektroliz çözeltisinde belli bir iletkenlik (anyon ve katyonlar) olması gerekir.

Tablo 2.6: Elektrokimyasal redoks reaksiyonları.

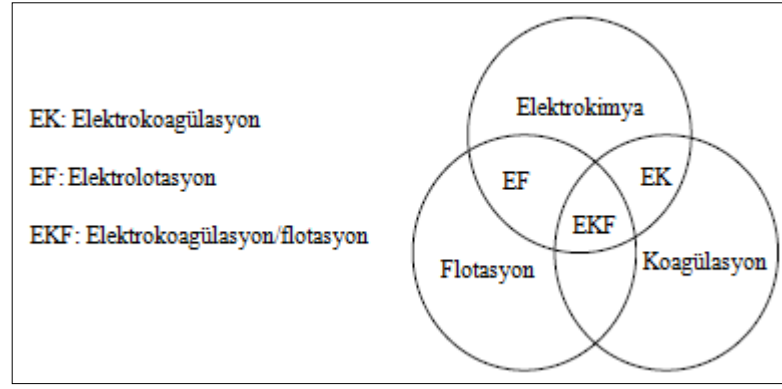
ANOT	KATOT
Anot elektron verir	Katot elektron alır
Anotta yükseltgenme olur.	Katotta indirgenme olur
Anotta çözünme olur	Katotta birikme olur
Anotta oksijen çıkışı gözlenir: $2\text{H}_2\text{O} + 4\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2\uparrow + 4\text{H}^+$	Katotta hidrojen çıkışı gözlenir: $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2\uparrow + 4\text{OH}^-$

Elektrokimyasal atık su arıtım proseslerini birbirinden ayıran en önemli özellik kirleticilerin giderilmesini sağlayan elektrokimyasal prosesin şekli ve yapısıdır. Bu durumu belirleyen kullanılan elektrotların özellikleridir [Koğan, 2009].

Elektrokimyasal atık su arıtımında en çok elektrooksidasyon (EOx), elektroflotasyon (EF) ve elektrokoagülasyon (EC) prosesleri kullanılmaktadır. Bu prosesler birlikte veya ayrı olarak bir sistem içerisinde olabilir. Atık suda bulunan kirleticiler bu prosesler ile okside, adsorbe veya reaktör yüzeyinde birikerek ayrımı sağlanmaktadır [Akarsu, 2014].

Elektrooksidasyon ve elektroflotasyon proseslerinde ortama karşı dayanıklı çözünmeyen inert metal veya metal alaşımlarından yapılmış elektrotlar (Ti/Sn, Ti/Ru, Pt/Ti/Ir, çelik gibi) kullanılmaktadır EOx’da elektrokimyasal olarak oluşan OH radikali ile organik maddelerin oksidasyonu olmaktadır. Elektroflotasyonda ise oksidasyondan ziyade çıkan gazlar (O_2 ve H_2) yardımıyla kirleticilerin reaktör yüzeyinde toplanarak ayrılması sağlanır. EC ‘da ortamda çözünen metal elektrotlar (Al ve Fe gibi) kullanılmaktadır. Bu elektrotlardan çözünen metal iyonları ortam koşulların göre metal-polimer kompleksleri oluşturarak kirleticileri adsorplayarak koagüle olmaktadır. EC prosesinde kirleticilerin kısmen de EOx gerçekleşmez. EC’nun diğer proseslerden farkı ortamdan kirletici gideriminin oksidasyon, koagülasyon ve flotasyon olayları birlikte olabilmektedir. Ancak EC prosesinde kirleticilerin oksidasyonu pek açık olmayıp, ortam şartlarına bağlıdır [Koğan 2009].

Elektrokoagülasyon, elektroflotasyon ve elektrooksidasyon prosesleri tek çalıştırılabildiği gibi bazı sistemlerde birkaç elektrokimyasal proses aynı anda, kombine şekilde çalışabilmektedir. Örneğin, elektrokoagülasyon prosesi işletimi sırasında oluşan gaz kabarcıkları elektroflotasyonda yolaçmaktadır. Elektrokoagülasyon/flotasyon proseslerinin etkileşimleri Şekil 2.5’de görülmektedir [Emamjomeh at al.,2009].



Şekil 2.5: Elektrokoagülasyon/flotasyon prosesi etkileşimleri.

3. ELEKTROOKSİDASYON

Bu proseste, çözünmeyen metal/metaloksit elektrotlar kullanılır. Bu elektrotlar, atık sudaki kirletici maddeleri okside eder [Koby, 2008]. Ana prensip, biyolojik olarak parçalanabilirliği zor olan maddelerin kolay parçalanabilir maddelere dönüşmesi veya CO₂ ve H₂O gibi maddelere dönüştürülmesidir. Elektrooksidasyonda aktif olarak rol oynayan elektrot anotdur. Dolayısıyla anodun katalitik aktivitesi çok önemlidir [İlhan, 2007].

Organik kirleticilerin elektrokimyasal oksidasyonu, diğer gelişmiş oksidasyon seçeneklerinden daha fazla avantaja sahip, son zamanlarda gelişmiş atık su arıtımında iyi bir seçenektir. Kullanılan kimyasallar bakımından az karbon ayak izini, geniş kimyasal spektrumunda yüksek giderme verimi, Prosesin sadeliğine bağlı olarak uyum, İnovatif elektrod materyali: Bor katkılı elmas materyali bu prosesin avantajları arasındadır [Tissot et al., 2012].

Zhou ve diğerlerinin azo boyar maddenin elektrooksidasyon metodu ile arıtımını ve işletme parametreleri etkilerini incelemişlerdir. Elektrot olarak karışık metal oksit ve Bor katkılı elmas elektrotla çalışmışlardır. BKE elektrotunun akım yoğunluğu pH gibi işletme parametrelerinden karışık metal oksit elektrotu kadar etkilenmediği deneyler sonucunda görülmüştür. Sonuç olarak BKE elektrotu elektrooksidasyon deneylerinde etkin sonuç vermekte olduğu gözlemlenmiştir [Zhou et al., 2011].

Elektrotların bulunduğu ortam çok önemli olup, iki tip oksidasyon söz konusudur. Bunlar anodik (direkt) ve dolaylı (indirekt) oksidasyondur.

Organik maddelerin iki veya üç boyutlu kararlı anotlarla oksidasyonu eşzamanlı oksijen oluşumu koşulları altında fiziksel olarak adsorblanmış hidroksil radikallerin kimyasal veya elektrokimyasal oksidasyonları ile meydana gelmektedir. Organik moleküllerin parçalanmasında soy metal anotlar veya metal oksit anotlar oksidasyonun daha etkili gerçekleşmesi amacıyla kullanılmaktadır Elektrokimyasal oksidasyonda, kirleticiler doğrudan veya dolaylı oksidasyon ile yükseltgenirler. Doğrudan oksidasyon prosesinde kirleticiler anot yüzeyine adsorplanır ve elektron transfer reaksiyonu ile parçalanırlar [Artut, 2008].

3. 1. Elektrooksidasyonda Kullanılan Elektrotlar

Organik kirlilikleri parçalamak için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip bor katkılı elmas (BKE) ve karışık metal oksit (KMO) elektrotları kullanarak uygulanan elektrokimyasal oksidasyon metodu uygulanmasının kolay olması, yüksek akım verimi ve çevresel uyumu nedeniyle, bor katkılı elmas (BKE Ti/IrO₂-Ru, Ti/IrO₂-Ta₂O₅, Pt/Ti, Ti-Ta₂O₅-SnO₂-IrO₂, Ti/Ru, Ti/IrO₂-Ru (EC 300), Ti/RuO₂, Ti-SnO₂/Pt (KMO), elektrotları ile Iohexol etken maddesi kullanılarak elektrooksidasyon deneyleri yürütülmüştür. Elektrooksidasyon deneylerinde kullanılan KMO'lar tel, plaka ve delikli olmak üzere üç tiptedir. KMO Elektrotların tipi ve alanları aşağıdaki Tablo 3.2'deki gibidir.

BKE elektrotlar ile elektrooksidasyon prosesi: BKE elektrotların en önemli özelliği diğer elektrot materyalleri ile karşılaştırıldığında geniş çalışma penceresine sahip olmasıdır. Katodik polarizasyonda, -1.5 V'tan başlayabilmekte ve anodik polarizasyonda 3 V'a ulaşabilmektedir Elektrotlar silikon substrata yerleştirilmiş bor katkılı elmas filminden oluşmaktadır. Elektrotun özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

BKE elektrotlar, elektrooksidasyon prosesinde kullanılan diğer elektrot materyallerine göre çok daha yüksek aşırı gerilim (overpotential) göstermektedirler. Bunun anlamı adsorblanan OH⁻ konsantrasyonunun çok daha fazla olması ve kirleticilerin daha çabuk bir şekilde oksidasyonunun sağlanmasıdır. Bu nedenle, bu tez çalışması kapsamında uygulanacak BKE ile anodik oksidasyon prosesinin, farmasötik organiklerin tamamen mineralize olmasında etkili bir metot olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Tablo 3.1: BKE elektrotun özellikleri.

Substrat		Elmas kaplama	
Materyal	p-silikon, 100 mΩ.cm, 2 mm kalınlık	Kalınlık	2 µm
Çap	100 mm	Dayanıklılık	100-150 mΩ.cm
Elektrot yüzeyi	70 cm ²	Katkı	Bor

Tablo 3.2: KMO elektrotların alan tipi ve alan hesabı.

Elektrot	Tipi	Alanı (cm ²)
Pt/Ti	Tel	34,94
Ti/RuO ₂	Plaka	77,18
Ti/Ru	Plaka	77,18
Ti/IrO ₂ -Ta ₂ O ₅	Delikli	38,6
Ti/IrO ₂ -RuO ₂	Plaka	77,18
Ti/IrO ₂ -Ru (EC-300)	Plaka	77,18
Ti-SnO ₂ /Pt	Delikli	38,6
Ti-Ta ₂ O ₅ -SnO ₂ -IrO ₂	Delikli	38,6
BKE	Plaka	49,06

3.2. Literatür Geçmişi

Literatürde en çok çalışılan ilaç grupları analjezikler ve antibiyotiklerden oluşmaktadır. Kanser ilaçları ve teşhislerde kullanılan Iohexol'ün giderimi üzerine oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Dünya'da ve Türkiye'de kanser vakalarının giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak kanser tedavisi için kullanılan ilaç tüketimi de artış göstermektedir [CRUK, 2011]. Türkiye'de de son yıllarda tüketimi karşılamak adına yerli onkolojik ilaç üretiminde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Bu sebeplerle farmasötik mikrokirleticilerin içerisinde antibiyotik ve analjeziklerin yanında onkolojik ilaçların da çevre ve insan sağlığı üzerine olan etkileri ve bu maddelerin arıtım yöntemleri araştırılması hususu dikkat çekmektedir.

Başta ozonlama olmak üzere, fotokataliz, fenton, foto-fenton, sonikasyon gibi yöntemler bu farmasötiklerin giderimi için uygulanmış ve literatürde yer bulmuştur. Genellikle, uygulanan ileri oksidasyon yöntemleri ile basit yapıdaki farmasötik maddelerin gideriminde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Daha kompleks yapıdaki maddelerde ise düşük mineralizasyon yüzdeleri görülmektedir.

Onkolojik ilaçlara (antineoplastik ilaçlar da denir) odaklanmış sınırlı sayıda çalışma vardır [Zhang et al., 2013]. Bu ilaçların genel özelliği, polaritesi yüksek ve büyük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir.

Kanser tedavilerde kemoterapi ilaçlarının yanında, teşhislerde kullanılan (röntgen, tomografi vb.) kontrast madde olan Iohexol'ün atık sulardan giderimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Comminelles ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada farmasötik atık su arıtsularında Iohexol'ün BDD elektrodunda elektrokimyasal oksidasyonun kinetik deneyleri incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde BDD elektrodu ile yapılan elektrooksidasyonunda Iohexol'ün gideriminin uygun olduğunu göstermiştir, elektroksidasyon yöntemleri Iohexol'ün gideriminde umut vericidir [Comminelles et al., 2012].

Tissot ve diğerlerinin Iohexol maddesi üzerinde BKE ile elektrooksidasyon deneyleri yapmışlardır. Comminelles tarafından geliştirilen teorik modeller ile COD akım yoğunluğu, kütle transfer parametrelerinin kontrolü ile Iohexol'ün oksidasyonunun limitli akımla çalıştığında geçiş ürünlerinin düşük miktarda olduğunu görmüşlerdir. Elektroliz boyunca % 100 akım verimliliği elde etmek için sınırlı akımda uygulanan akımın yeterli olduğu görülmüştür. Sonuç olarak BKE ile elektroksidasyon prosesinde Iohexol giderimi ekonomik olarak yapılabileceği görülmüştür [Tissot et al., 2012].

Babu ve diğerleri ilaç sektöründen kaynaklanan atık sularının elektrooksidasyonla arıtımı incelemişlerdir. Atık suyun içeriğinde gentamicin (Micromonospora purpurea tarafından meydana getirilen bir antibiyotik) ve deksametazon (sentetik bir adrenokortikal steroiddir. Glukokortikosteroidler veya kortikosteroidler olarak da bilinen, adrenokortikal steroidler doğal olarak vücutta böbreküstü bezinde oluşturulur.) bulunmaktadır.

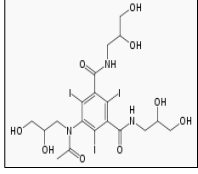
Babu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada farmasötik atık suların arıtımı için elektrokimyasal oksidasyon yönteminin uygulanabilir bir yöntem olduğu görülmüştür. Laboratuvar ölçekli deney sonuçları silindirik akım reaktörünün efektif ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Bu koşullar altında 4 A/dm^2 akım yoğunluğunda 10 l/h akış hızında, 3 g/L NaCl konsantrasyonunda COD giderim % 85,56 olarak bulunmuştur. Kütle akışı ve kütle transfer katsayısı yüksek akış hızı ve akış yoğunluğunda yüksek olduğu sonucu ortaya çıkmıştır ($0.8495 \text{ gCOD/hdm}^2$ ve 0.0149 cm/s). Bu yöntem diğer organik kirleticilerin arıtımında da kullanılabilir [Babu et al., 2009].

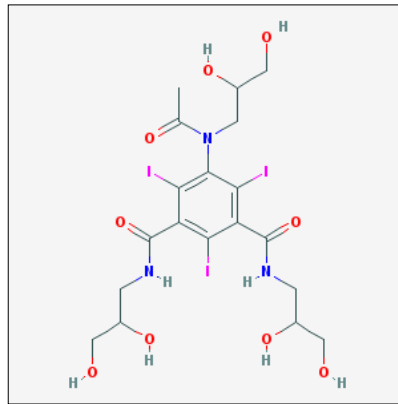
4. MATERİYAL ve METOT

4.1. Materyal

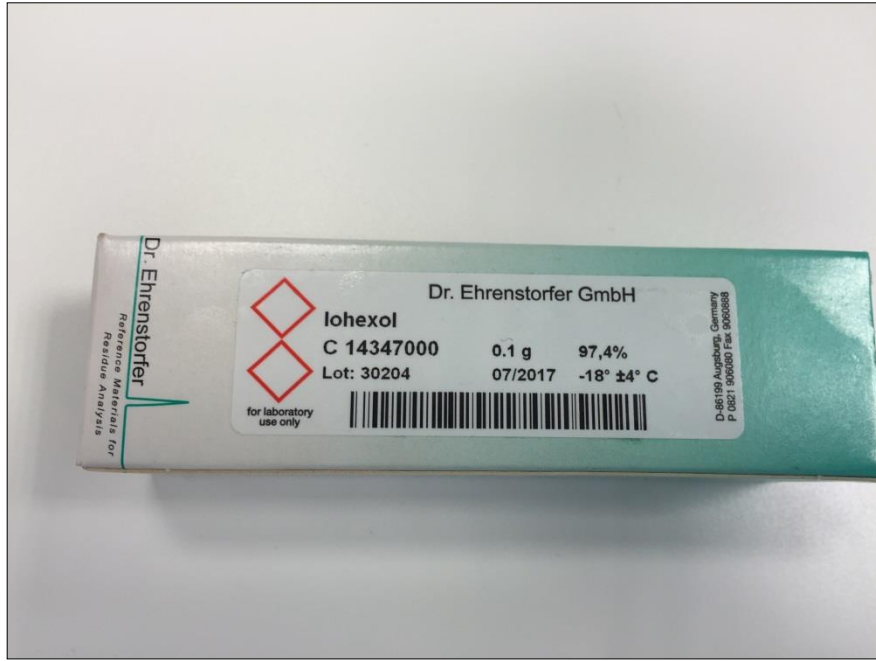
Bu tez çalışmasında, onkolojik bulguları saptamakta kullanılan ilaçların etken maddesi olan Iohexol'ün İyonlu X-ray kontrast madde (ICM) elektrooksidasyon yöntemiyle arıtımı incelenmiştir. Aşağıda Iohexol'ün özellikleri (Tablo 4.1) ve moleküler yapısı (Şekil 4.1), Iohexol'ün ilaç formu (Şekil 4.2) de verilmiştir

Tablo 4.1: Iohexolün özellikleri.

Etken Madde	Iohexol
Molekül formülü	$C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$
Molekül Ağırlığı	821.138 g/mol
Moleküler Yapı	
OEL* Seviyeleri	Non-toksik
Toksisite Değerleri	Fare, ağız yoluyla LD50=22000mg/kg
Atık suda bulunan etken madde konsantrasyonu	11 mg/L



Şekil 4.1: Iohexol'ün molekül yapısı.



Şekil 4.2: Iohexol'ün ilaç formu.

4.2. Numune Hazırlanması

İki farklı Iohexol etken madde konsantrasyonu için numuneler hazırlanmıştır. Bunlar 0,5 mg/l ve 10 mg/l lik çözeltilerdir.

0,5 mg/l lik Iohexol hazırlanışı: 0,5 mg Iohexol etken maddesi hassas terazide tartılıp üzerine 1 lt saf su eklenerek 0,5 mg /l lik Iohexol çözeltisi elde edilmesi sağlanır. Çözeltiye elektrolit olarak Na_2SO_4 eklenir(Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Iohexol çözeltisi.



Şekil 4.4: Na₂SO₄ tartımı.

4.3. Kullanılan Kimyasallar

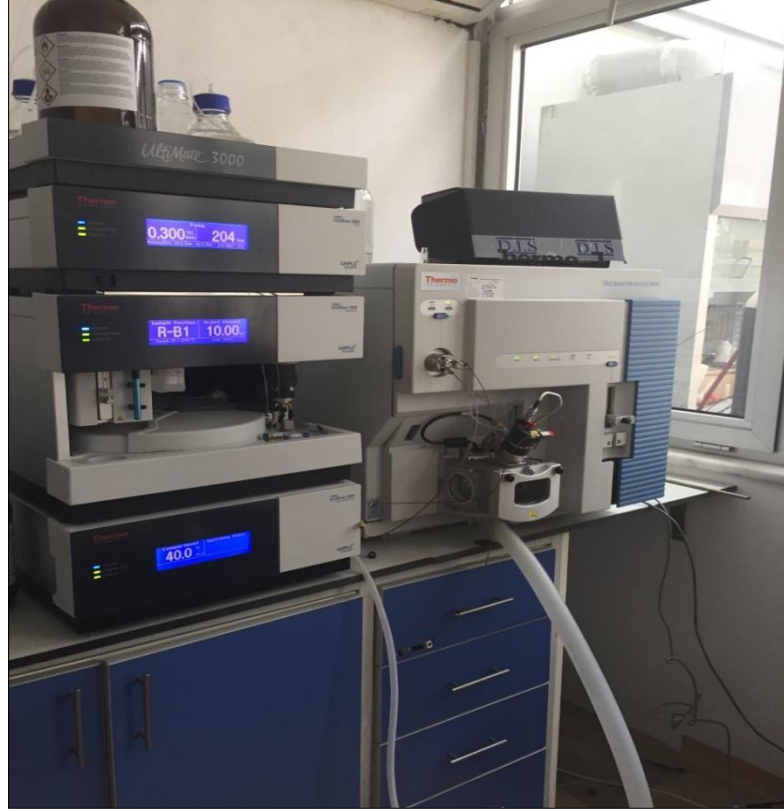
- Na₂SO₄
- Iohexol
- 5 mM Amonyum Format, % 0,1 Formik Asit (Mobil faz A LC MC MC cihazı için)
- Methanol (Mobil faz B LC MC MC cihazı için)

4.4. Kullanılan Cihaz, Araç ve Gereçler

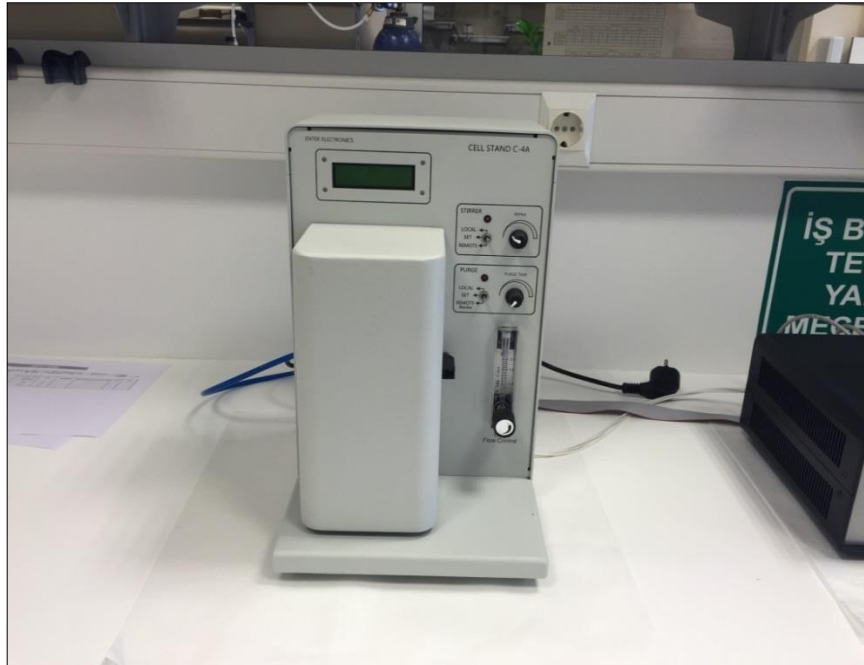
Çalışmada kullanılan araç ve gereçler Gebze Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü Elektrokimyasal Arıtma Laboratuvarı tarafından temin edilmiştir. Deneylerde kullanılan cihaz, araç ve gereçlerin genel bilgileri aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.2. Kullanılan cihazların tablosu.

CİHAZ ADI	AÇIKLAMA
LC-MS-MS (Kütle spektrometre- si)	Thermo Scientific TSQ Access Max Ultimate 3000 HPLC markalı (Triple Quadrupole) LC-MS-MS cihazı farmasötiklerin oksidasyon sonucu oluşan parçalanma ürün giderimi sıvı kromatografide belirlenmiştir (Şekil 4.5).
PHMETRE	Hazırlanan ilaç çözeltilerinin ölçümünde SG8 SEVENGPPO ve OHASUS STARTER 3100 marka pH metre kullanılmıştır (Şekil 4.8).
CYCLEC ANALYZER	CH Elektorochemical Analyzer (Şekil 4.6) (Şekil 4.7) (Siklik voltagram ölçüm cihazı).
İLETKENLİK CİHAZI	HQ 40d Multi cihazı çözeltilerin iletkenliğini ölçmek için kullanılmıştır (Şekil 4.8).
HASSAS TERAZİ	OHASUS Pioneer marka hassas terazi kullanılmıştır.
ULTRA SAF SU CİHAZI	Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılacak deiyonize su temin edilmesinde kullanılmıştır(ELGA).
MANYETİK KARIŞTIRICI	Reaktörün içindeki çözeltinin karışımını sağlayan manyetik karıştırıcı Heidolph marka MR 3001 modelidir.
GÜÇ KAYNAĞI	DC POWER SUPPLY RXN 305 ve TT T-ECHI-C RXN-3010D marka güç kaynağı kullanılmıştır.
ENJEKTÖR	Çalışmada 20, 50 100 ml lik plastik steril enjektörler numune alınmasında kullanılmıştır.
ELEKTROTLAR	(BKE), Ti/IrO ₂ -Ru, Ti/IrO ₂ -Ta ₂ O ₅ , Pt/Ti, Ti-Ta ₂ O ₅ -SnO ₂ -IrO ₂ , Ti/Ru, Ti/IrO ₂ -Ru (EC 300), Ti/RuO ₂ , Ti-SnO ₂ /Pt (KMO) Water Diam (Fransa)
FİLTRELER	CHMORAFIL CA-45/25 filtreleri çözeltilerin içindeki partikülleri süzmek için kullanılmıştır.



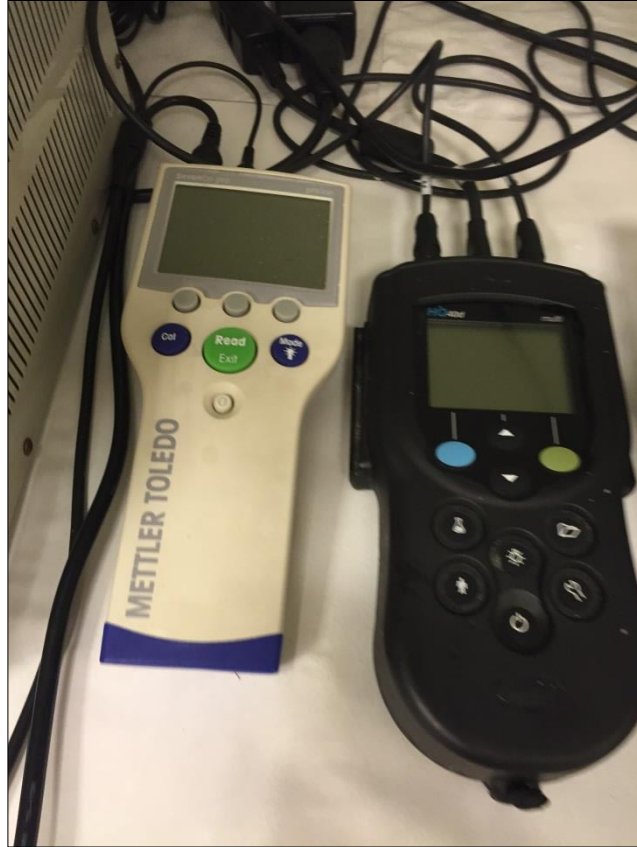
Şekil 4.5: Kütle spektrometresi.



Şekil 4.6: Siklik voltamogram ölçüm cihazı.



Şekil 4.7: Siklik voltamogram ölçüm cihazı.



Şekil 4.8: İletkenlik cihazı ve pH metre.

4.5. Çözelti hazırlanması

- Iohexol çözeltisi hazırlanması

0,5 mg/l lik Iohexol hazırlanışı: 0,5 mg Iohexol etken maddesi hassas terazide tartılıp üzerine 1 lt saf su eklenerek 0,5 mg /l lik Iohexol çözeltisi elde edilmesi sağlanmıştır.

10 mg /l Iohexol çözeltisi en verimli elektrot ve BDD, pH, akım yoğunluğu, elektrolit konsantrasyonlarında çalışılmak üzere hazırlanmıştır.

- Elektrolit hazırlanması

100mg/l lik elektrolit hesaplama:35 gram Na₂SO₄ tartılıp 100 ml Iohexol çözeltisine eklenerek çözelti hazırlanmıştır. Reaktör olarak 350 ml hacminde reaktörde çalışılmıştır. Hazırlanan çözeltiler 350 ml göre yapılmıştır.

Deneylerde elektrolit olarak Na₂SO₄ kullanılmıştır, deneyler boyunca 100, 200, 300 mg /l farklı elektrolitik konsantrasyonu kullanılmıştır.

4.4. Elektrokimyasal Düzenek ve Iohexol'ün Elektrooksidasyonla Giderimi

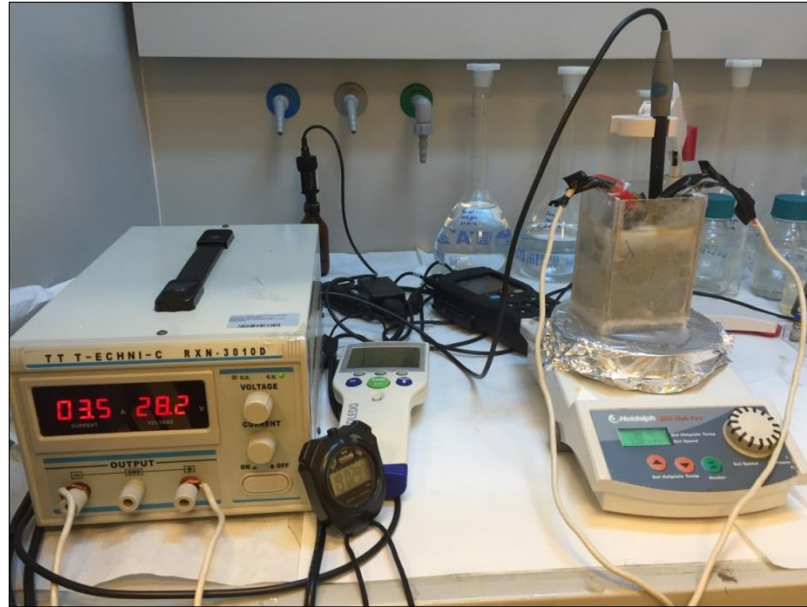
350 mL'lik reaktör içindeki Iohexol ile her deney düzeneği için farklı elektrotlar yerleştirilerek bu elektrotların giderim verimi hesaplanmıştır. 15, 30, 45 mA/cm² akım yoğunluğunda; 100, 200, 300 mg/l Na₂SO₄ elektrolit çözeltilerinde deneyler yapılmış ve bu deneylerde karıştırıcı 250 rpm olarak sabitlenmiştir. Arıtılacak suyun içerisindeki anot ve katoda bağlanan elektrotların birbirlerine paralel olarak konulmasına dikkat edilmiştir. Aynı zamanda karşılıklı olarak yerleştirilen elektrotların arasındaki mesafeye dikkat edilmiştir. Mesafe ne kadar azalırsa giderim verimi de o kadar yükselecektir. Deneylerde kullanılan farklı akım yoğunlukları aşağıdaki Eşitlik (4.1) yardımıyla hesaplanmıştır. Şekil 4.9.'de elektrooksidasyon prosesinin görülmektedir.

$$\text{Akım Yoğunluğu} \left(\frac{\text{mA}}{\text{cm}^2} \right) = \frac{\text{Akım}}{\text{Elektrot Alanı}} \quad (4.1)$$

Deneylerde IOX₀ (Co) olarak gösterilen Iohexol'ün ilk konsantrasyonudur. IOX (C) da Iohexol'ün son konsantrasyonunu ifade etmektedir. Aşağıdaki Eşitlik (4.2) yardımıyla hesaplamalar yapılmıştır.

- C: Iohexol'ün son konsantrasyonu
- Co:Iohexol'ün ilk konsantrasyonu

$$\text{Giderim verimi} = \frac{C \text{ mg/l}}{C_0 \text{ mg/l}} \quad (4.2)$$



Şekil 4.9: Elektrokoksiasyon prosesi düzeneği.

4.6. Analitik Yöntem

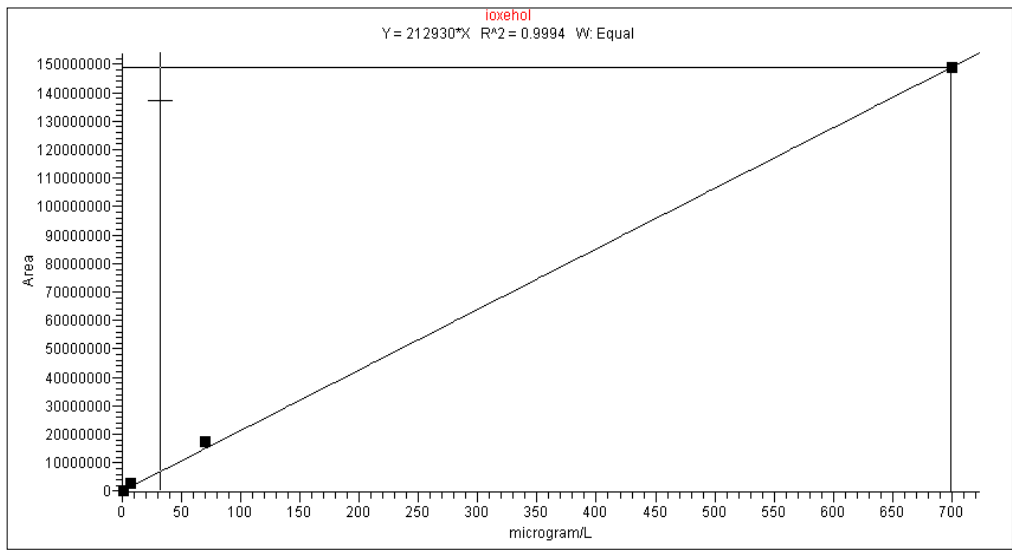
4.6.1. LC MS MS Analitik Yöntemi

Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) kütle spektrometresi (MS) kütle analizi yetenekleri ile sıvı kromatografisi (HPLC) fiziksel olarak ayrılması yetenekleri birleştiren analitik kimya tekniğidir [Web 7, 2016].

Kütle spektrumu, bileşiklerin kolaylıkla hareket edebilen iyonlara (çoğunlukla pozitif) dönüştürülmesi ve bu iyonların kütle/yük oranına göre sıralanmasıyla elde edilir. İyonizasyon işleminde, çoğunlukla kütle dağılımı ana maddeye göre özel olan, bir pozitif tanecikler serisi meydana gelir [Web 8, 2016].

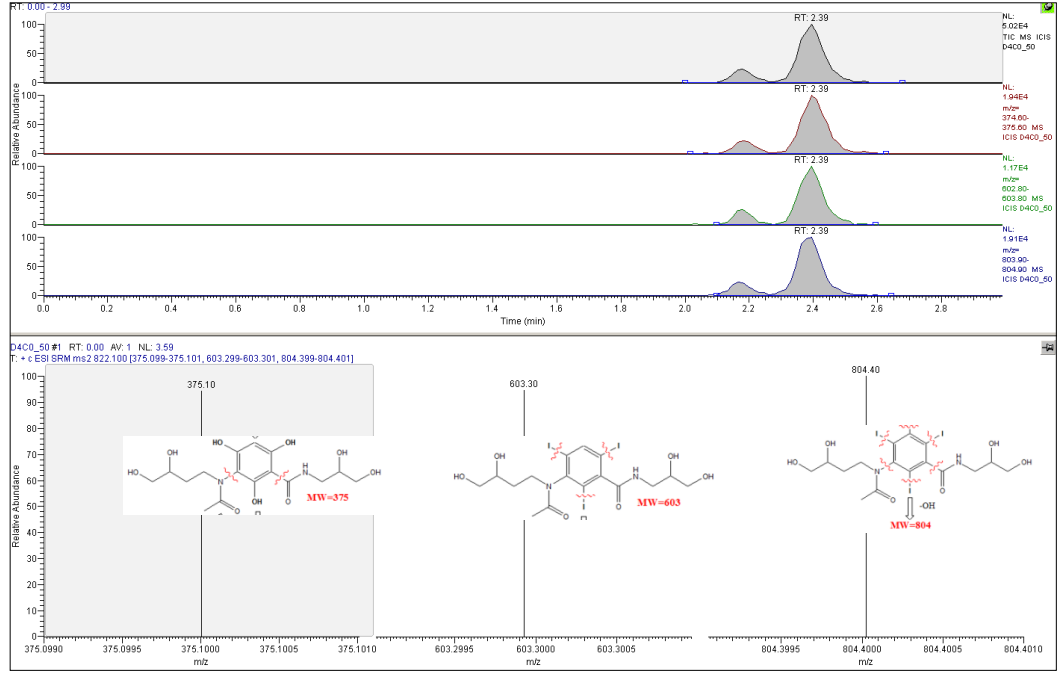
LC-MS yüksek hassasiyete sahip, güçlü bir tekniktir. LC-MS sistemi hızlı kitle yönelik araştırılması gereken karışımlar ve belirli maddelerin saflaştırılması için, ilaç, ziraai ilaç, gıda, diğer sanayi de kullanılabilir [Web 7, 2016].

Iohekol'un kalibrasyon eğrisi Şekil 4.10'de aşağıda verilmiştir. Kalibrasyonda 1, 7, 70, 700 µg/L noktaları belirlidir.



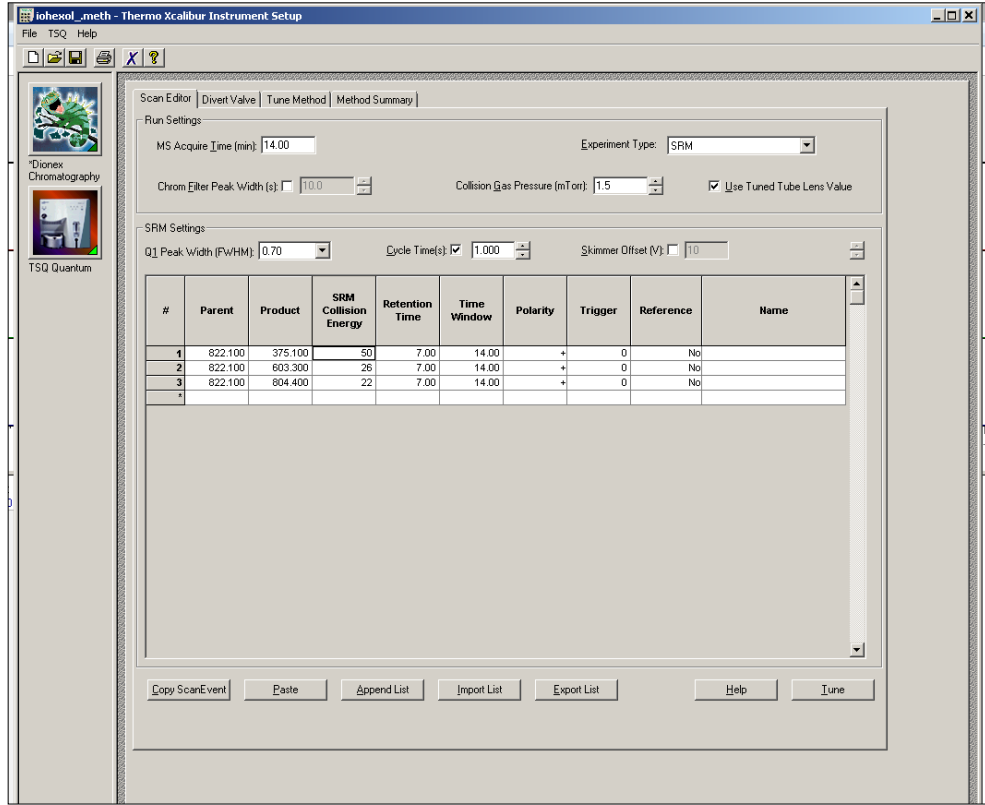
Şekil 4.10: Iohekol'un kalibrasyon grafiği.

Iohekol'un molekül ağırlığı 821.14 g/mol'dür. Cihaz çalışma prensibi Ma^{+1} (katyon) olarak çalışır. Cihazda iyonlaşma probunda katyon moleküle yapışır. Aşağıdaki Şekil 4.11'de görüldüğü gibi Iohekol de 3 pik oluşur.



Şekil 4.11: İyonların görüntüsü.

Iohexol metodu HPLC kısmında tabloda product (ürünler), collision energy (enerji seviyeleri), kalma süreleri belirlenir. Çarpışma enerjisi patlama seviyesini göstermekte olup, belirlenen ürün yakalanırsa pik oluşacağını ifade eder. Kolon sıcaklığı da 30⁰C olarak belirlenmiştir. Aşağıdaki Şekil 4.12’de HPLC metodu görülmektedir.



Şekil 4.12: Analitik metod.

4.6.2. Siklik Voltamogram Analizleri

Siklik voltamogram analizleri CH Instruments Electrochemical Analyzer potansiyostat ile gerçekleştirilmiştir. Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot, counter elektrot olarak platin tel elektrot kullanılmıştır. Tarama hızı 0.01 v/s olarak ayarlanmıştır.

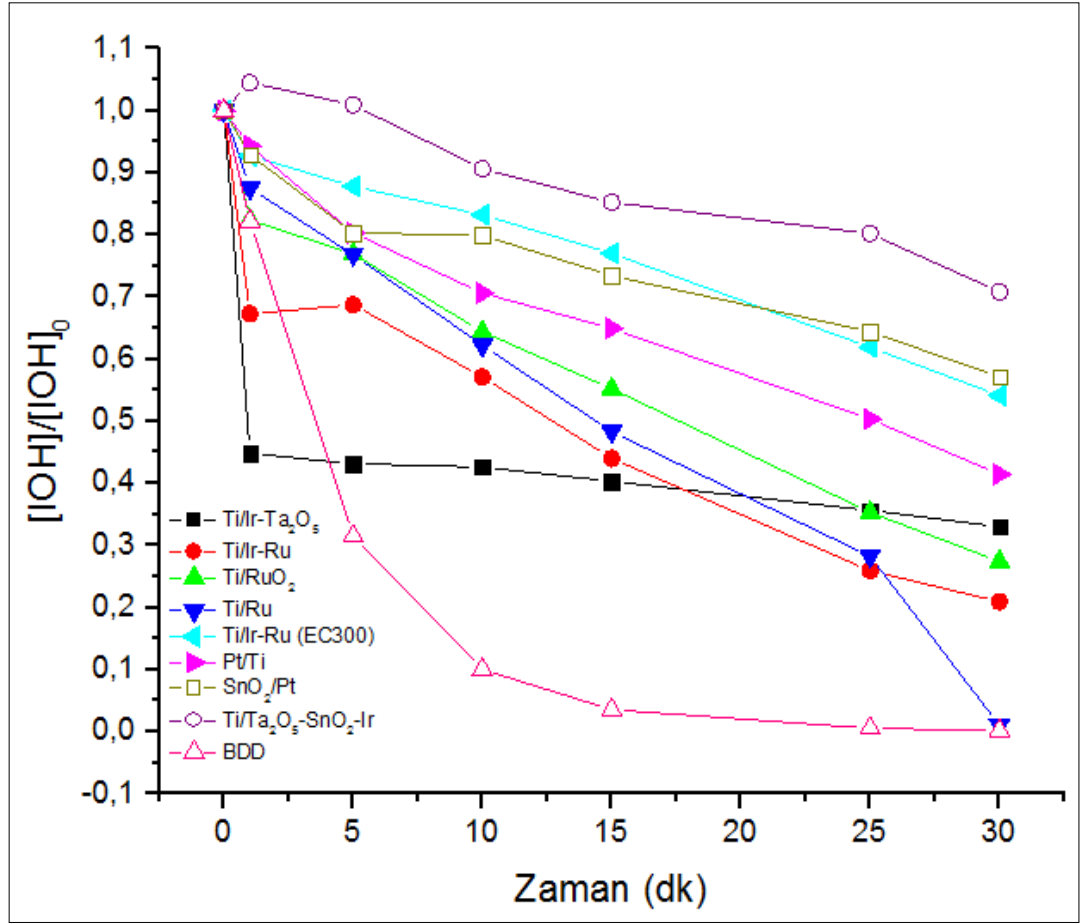
5. DENEYSEL SONUÇLAR

5.1. Parametrelerin Giderim Verimine Etkisi

Iohekol gideriminde akım yoğunluğu, pH, elektrot konsantrasyonları parametreleri ayrı ayrı olarak ele alınmış ve deneyler yapılmıştır. Iohekol'ün deneyler boyunca giderimi LC MS MS analitik yöntemiyle ölçülmüş, toplamda 26 deney gerçekleştirilmiştir. İlerleyen deneylerde işletme parametrelerinden verimli olanlar sabit tutulup en son olarak başlangıç Iohekol konsantrasyonu değiştirilip giderim verimine bakılmıştır.

5.1.1. Elektrot Materyalinin Etkisi

Iohekol çözeltisi bor katkılı elmas (BKE), Ti/IrO₂-Ru, Ti/IrO₂-Ta₂O₅, Pt/Ti, Ti-Ta₂O₅-SnO₂-IrO₂, Ti/Ru, Ti/IrO₂-Ru (EC 300), Ti/RuO₂, Ti-SnO₂/Pt (KMO) elektrotları ile ayrı ayrı deney düzenekleriyle çalışılmıştır. Karışık metal elektrotların yanında bor katkılı elmas elektrotunun giderim verimliliği incelenmiştir. Deneyler boyunca işletme parametrelerinden akım yoğunluğu 30 mA/cm², elektrolit konsantrasyonu da 200 mg/l olarak alınmıştır.

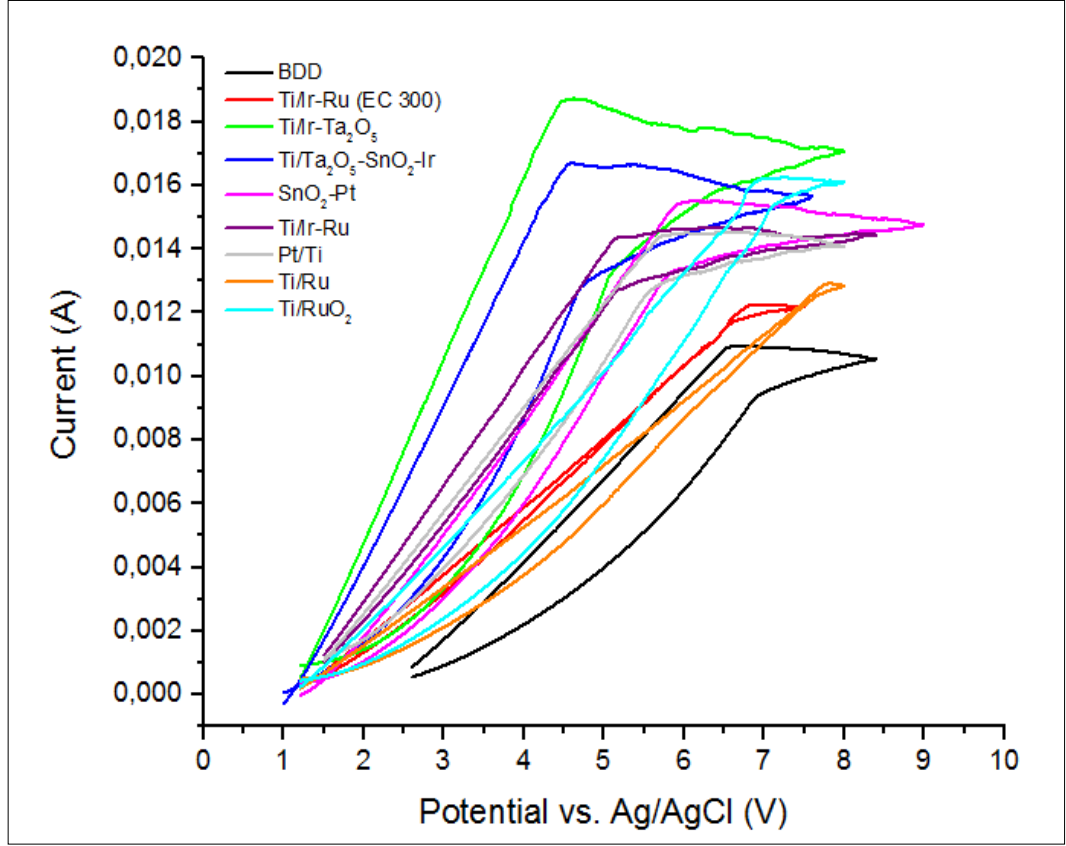


Şekil 5.1: KMO ve BKE elektrotların Iohexol giderimine olan etkileri (Deneysel şartlar: Akım yoğunluğu 30 mA/cm²; pH 7; yardımcı elektrolit konsantrasyonu (Na₂SO₄) 200 mg/L).

Deneyler sonucunda yukarıdaki Şekil 5.1'de de görüldüğü gibi bor katkılı elmas elektrotu en kısa sürede (15. Dakikada) %99 giderimin sağlandığı görülmüştür. Ti/Ir-Ta₂O₅ elektrotunun en kısa sürede (5 dakikada % 45 yakın giderim verimi) en iyi giderim verimine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kısa sürede giderim amaçlanırsa Ti/Ir-Ta₂O₅ elektrotunun kullanılması en uygun olacaktır. Fakat giderim verimi düşük olacaktır.

Karışık metal elektrotlar arasından en etkili giderim 30 dk. kadar incelendiğinde 0'a yaklaşan Ti/Ru elektrotu olduğu görülmektedir. BKE elektrotu en kısa sürede en iyi giderim verimliliğine sahip elektrottur. Karışık metal elektrotları içinde, Ti/Ru' BKE kadar giderim verimi açısından etkili bir elektrot olduğu sonucu çıkmıştır. Bundan sonraki işletme parametreleri deneyleri Ti/Ru elektrotuna göre gerçekleştirilmiştir.

Üçüncü bölümde belirtilen elektrotların hepsinin siklik voltamogramları ölçülmüştür. Şekil 5.2’de elektrotların siklik voltamogramları verilmiştir.

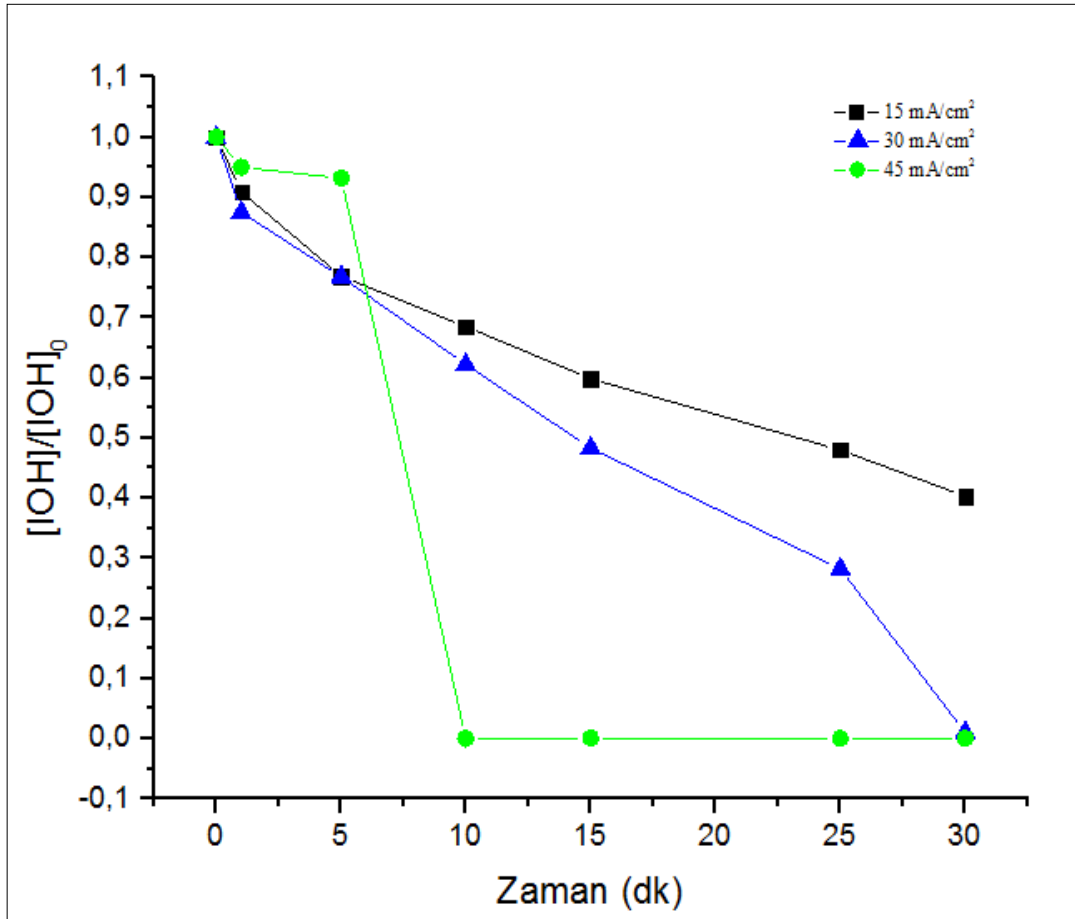


Şekil 5.2: Elektrotların siklik voltamogram ölçümleri.

Şekil 5.2’ye göre düşük akımlarda yüksek voltaja ulaşan elektrotlar, karışık metal oksitler arasında Ti/Ru, olarak görülmüştür. Amacımız enerji verimliliği olduğundan Ti/Ru elektrotu kullanımının uygun olduğu görülmektedir. BKE elektrotu da literatürden de bilindiği gibi deney sonuçlarında da siklik voltamogram ölçümü açısından uygun görülmektedir. BKE’yi diğer KME lerle karşılaştırma amaçlı deneylere eklediğimizden, işletme parametrelerini bir bütün olarak ele aldığımızda düşük akımlarda yüksek voltaja ulaşan karışık metal oksitler arasından bizim için en uygun elektrotun Ti/Ru olduğu görülmektedir.

5.1.2. Farklı Akım Yoğunluklarının Giderim Verimliliğine Etkisi

İşletme parametrelerinden akım yoğunluğunun giderim verimine etkisinin incelendiği deneyler Ti/Ru elektrodu ile gerçekleştirilmiştir. 15, 30, 45 mA/cm² akım yoğunlukları incelenmiştir.

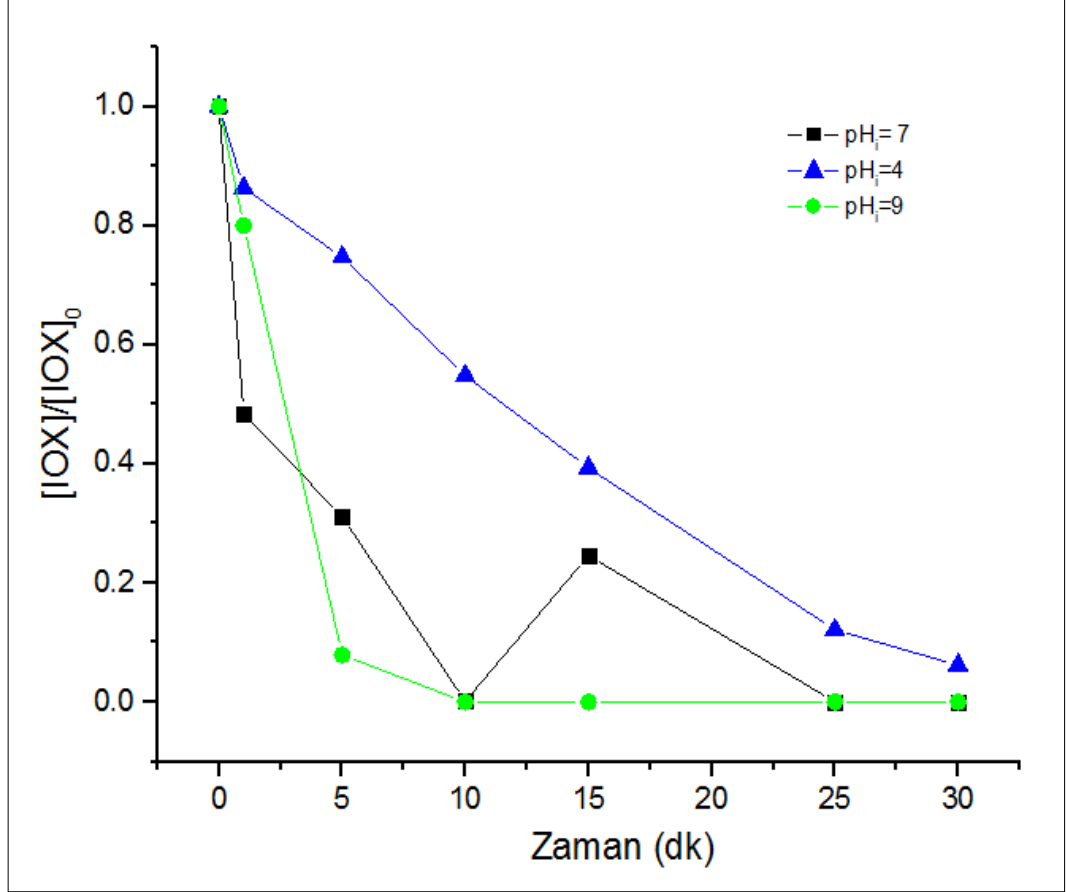


Şekil 5.3: Akım yoğunluğunun Iohexol giderimine etkisi (Deneysel şartlar: Ti/Ru elektrot; pH 7; yardımcı elektrolit konsantrasyonu (Na₂SO₄) 200 mg/L).

Yapılan deneyler sonucunda Şekil 5.3'de görüldüğü gibi en etkin giderim (%99'dan fazla) ve en kısa sürede (10 dakika da) 45 mA/cm² akım yoğunluğunda sağlanmıştır, optimum akım yoğunluğu 45 mA/cm² olarak belirlenmiştir. 30. dakika sonunda 30 mA/cm² akım yoğunluğundaki deneylerdeki verimlilik 45 mA/cm² akım yoğunluğundaki deneylerdeki verimliliğe eşit çıktığı görülmektedir. Kısa sürede giderim verimi için (%99'dan fazla) 45 mA/cm² kullanılabilir. Literatür araştırmalarından da elektrooksidasyon da akım yoğunluğu artışının sisteme artı yönde etkisi olduğu bilinmekteydi.

5.1.3. Başlangıç pH Etkisi

Ti/Ru elektrodu ile 30 mA/cm^2 akım yoğunluğu, 200 mg/l elektrolit konsantrasyonunda sabit tutularak, pH işletme parametresi 4, 7 ve 9 da deneyler yapılmış, giderim verimliliğine bakılmıştır. Reaksiyonlar boyunca pH değişmekte olup, buradaki pH değerleri başlangıç pH ını belirtmektedir.



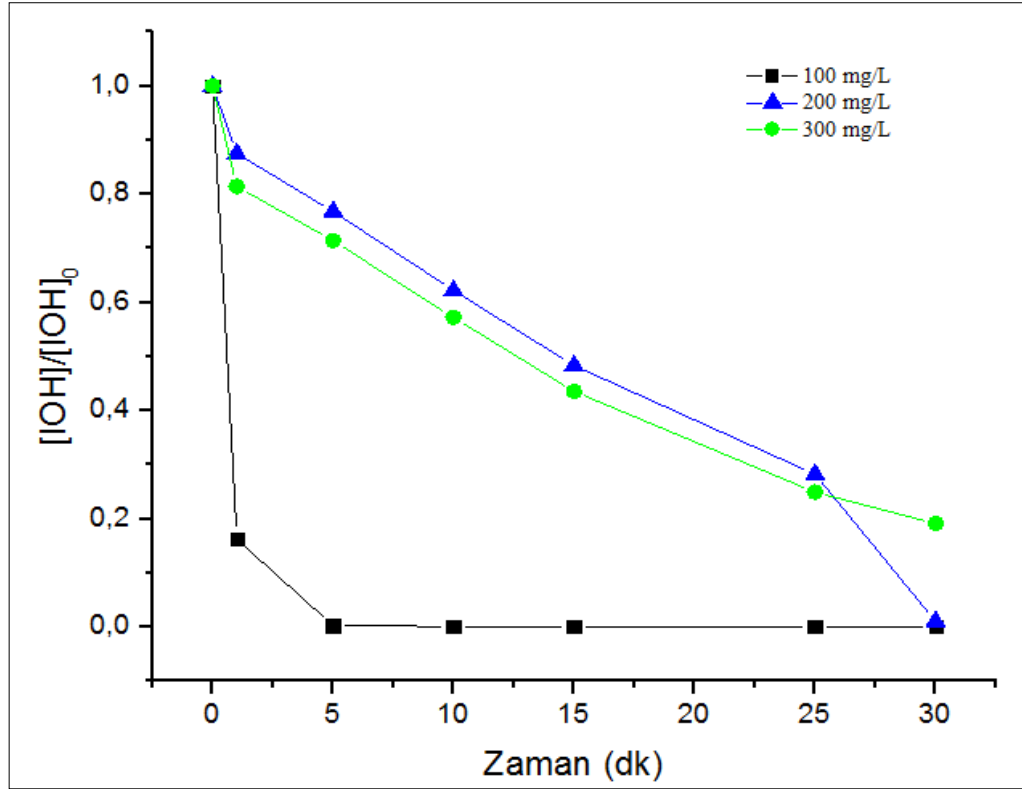
Şekil 5.4: pH değerinin Iohexol giderimine olan etkisi (Deneysel şartlar: Ti/Ru elektrot; akım yoğunluğu 45 mA/cm^2 ; yardımcı elektrolit konsantrasyonu (Na_2SO_4) 200 mg/L).

Şekil 5.4’de görüldüğü gibi 4, 7, 9 pH lar da yapılan deney sonucunda en etkin pH’ın 7 olduğu görülmüştür. Buna göre 30 dakika proses zamanı göz önüne alındığında nötral ve bazik pH değerlerinin Iohexol gideriminde daha etkili olduğu görülmektedir. Bununla beraber, asidik pH değeri de 30 dakika sonunda % 93.8 verim sağlayarak etkili olmuştur. Bu durumda maliyet göz önüne alınarak optimum pH olarak pH 7 değeri seçilmiş ve sonraki deneylere bu pH değeri kullanılarak devam edilmiştir.

5.1.4. Elektrolit Konsantrasyonun Etkisi

Elektrolit konsantrasyonu da elektrooksidasyon verimliliğini etkileyen önemli parametrelerden biridir. Elektrolit olarak deneylerde Na_2SO_4 kimyasalı kullanılmıştır.

Akım yoğunluğu, pH işletme parametrelerinden sonra elektrolit konsantrasyonları sırasıyla 100, 200, 300 mg/l de alınarak deneylere tabi tutulmuştur. Bu deneylerde pH 7, akım yoğunluğu 45 mA/cm^2 olarak alınmıştır.

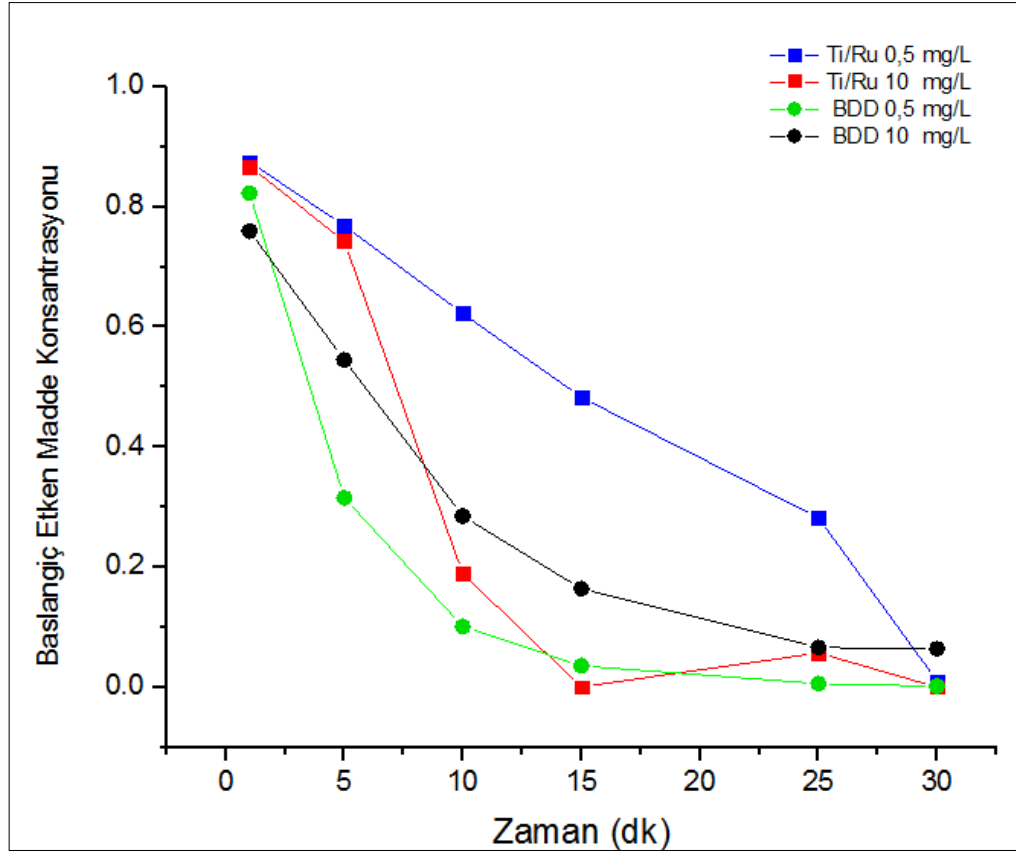


Şekil 5.5: Elektrolit konsantrasyonuna göre giderim verimliliğine etkisi (Deneysel şartlar: Ti/Ru elektrot; akım yoğunluğu 45 mA/cm^2 ; pH 7).

Na_2SO_4 konsantrasyonunun Iohexol giderimine olan etkisi üç farklı konsantrasyon için incelenmiştir (Şekil 5.5). En düşük elektrolit konsantrasyonu (100 mg/L) de 30 dakika sonunda % 99,99 giderim verimiyle en yüksek etkiyi sağlamıştır. Konsantrasyon 200 mg/L'ye çıkartıldığında verim % 99,97 olarak bulunmuştur. Daha fazla konsantrasyon artışının ise verimi arttırmadığı görülmüştür (% 80,9). Bu durumda optimum elektrolit konsantrasyonu Iohexol giderimi için 100 mg/L olarak belirlenmiştir.

5.1.5. Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun Etkisi

Iohekol giderimi için başlangıç etken madde konsantrasyonu 30 dakika sonundaki verimler incelendiğinde, giderim verimini çok fazla etkilemediği görülmektedir (Şekil 5.6). Belirlenen en etkili KMO elektrotla (Ti/Ru) yapılan çalışmada başlangıç etken madde konsantrasyonu 0.5 mg/L iken giderim verimi %99, 10 mg/L'ye çıktığında ise IOX'un tamamen giderildiği görülmüştür. BKE elektrot ile yapılan çalışmada ise, başlangıç etken madde konsantrasyonu 0,5 mg/L olduğunda giderim verimi % 99.99 olarak bulunurken, 10 mg/L başlangıç konsantrasyonunda ise %99.98 olarak belirlenmiştir. Sonuçlar göz önüne alındığında, etken madde konsantrasyonunun Iohekol gideriminde çok etkili bir parametre olmadığı görülmektedir.

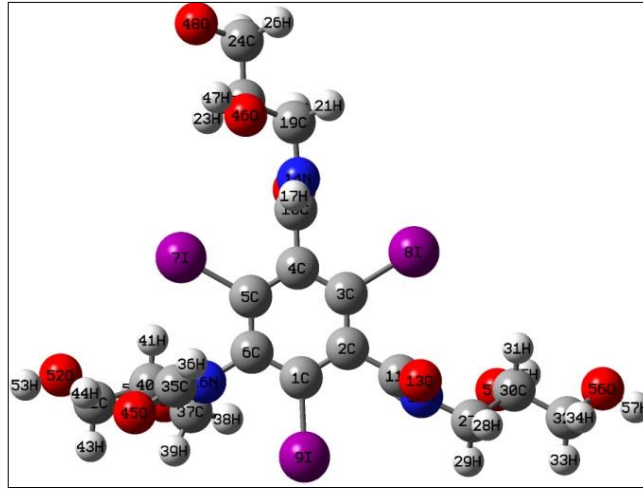


Şekil 5.6: Başlangıç etken madde konsantrasyonunun etkisi.

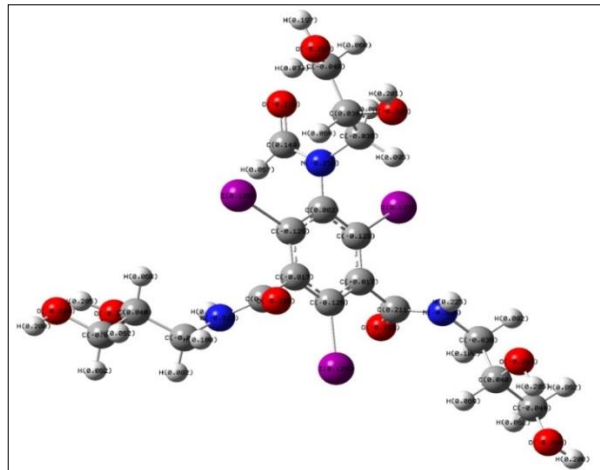
5.2. Iohexol'ün Yan Ürünlerinin Analizleri

Iohexol'ün yapısal formülü bir triiyodobenzen halkası, dihidroksipropil ve dikarboksamid grubu içerir. Molekül dağılmış bir yapıya sahip olup, büyük miktarda OH-, NH- ve C = O gruplarını içermektedir. Molekül atomlarının üzerindeki yüklerin gösterilimi Şekil 5.7 ve Şekil 5.8' de verilmektedir.

Iohexol elektronlarının olası parçalanma ürünleri, elektron yapı hesaplamaları ve bu bağlar üzerindeki elektrokimyasal olaylar ile parçalanabilme özelliğine sahip olması nedeniyle meydana gelmektedir.

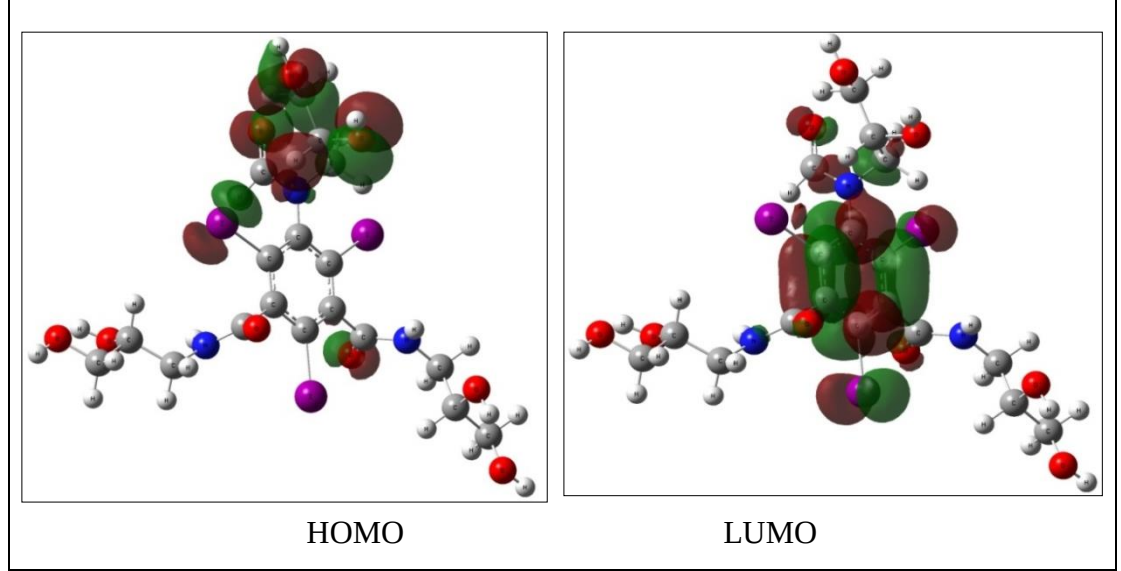


Şekil 5.7: Atomların üzerindeki yüklerin gösterimi.



Şekil 5.8: Atomların üzerindeki yüklerin gösterimi.

Beklenildiği gibi, maksimum negatif yükler oksijen ve azot atomları üzerinde yoğunlaşırken, pozitif yükler karbon ve hidrojen atomları üzerinde bulunmaktadır. Elektron yoğunluğu Şekil 5.9’da görüldüğü gibi HOMO/LUMO yapıları üzerindedir.

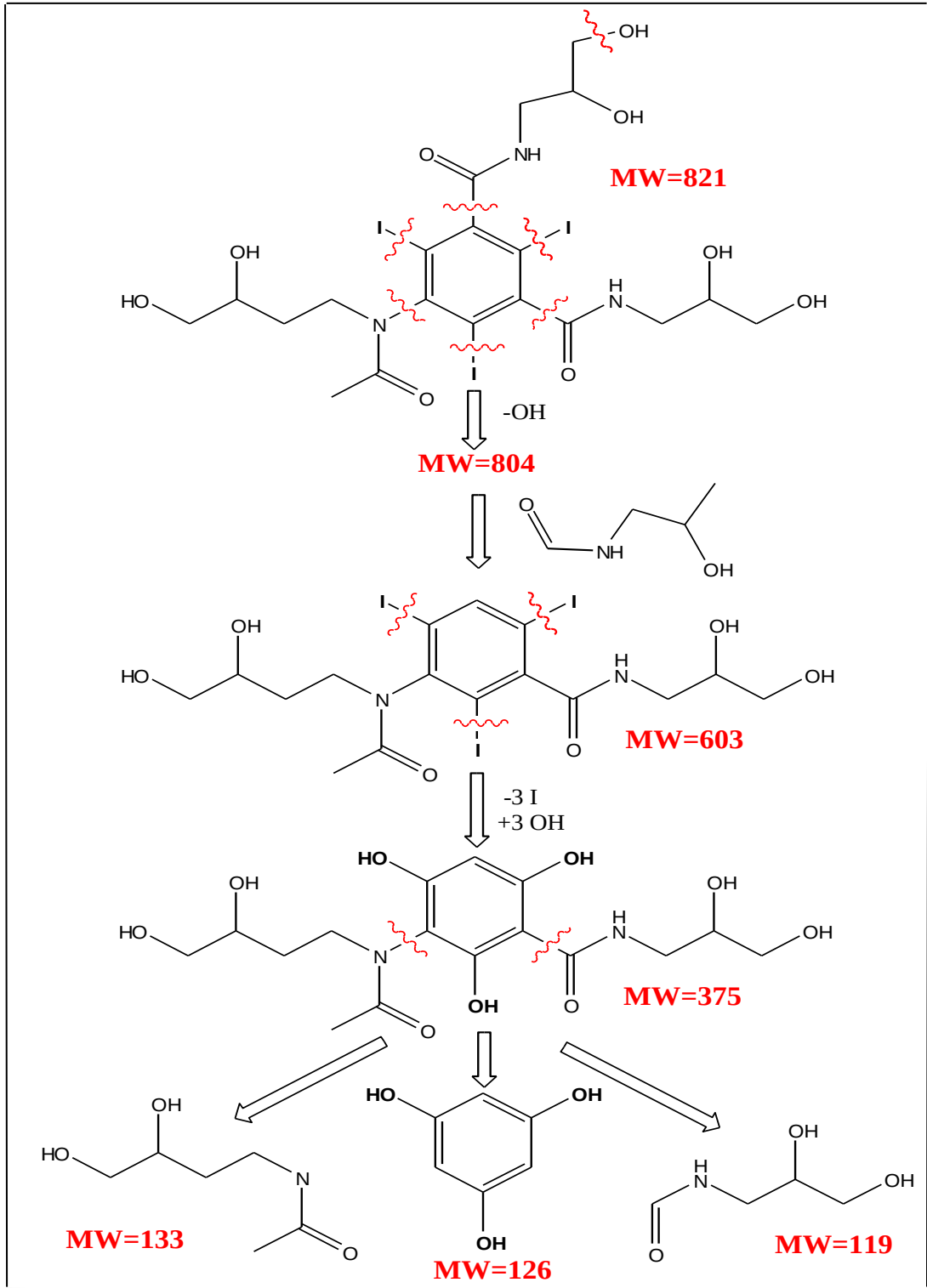


Şekil 5.9: HOMO/LUMO yapıları.

Şekilden de görüldüğü gibi, HOMO yapısı $-C(O)-NH-C_2H_3OH-CH_2OH$ olarak isimlendirilen molekül gruplarından birinin atomları üzerine yoğunlaşmaktadır. Orbital alıcı (LUMO) fenil halkasına bağlı fenil halka ve I atomlarından oluşur. Bu molekülün elektron değişikliklerinin nedeninin redox sürecine bağlı olarak molekül bağlarının parçalar halinde yıkılması ile ilgili olduğunu göstermektedir.

Hesaplama dataları (LC MS) ve veri sonuçları karşılaştırıldığında Iohexol yapısının Şekil 5.10’daki gibi olacağı gözükmemektedir. Şekil 5.10’da görüldüğü gibi OH grubunun ayrılması ile molekül ağırlığı 804 g/mol kalmaktadır.

C4-C10 ve C5-I7 bağlarının ayrılması ile de molekül ağırlığının 603 g/mol olduğu görülmektedir. I atomlarının ayrılması ve -OH gruplarının eklenmesi, bu bağların enerjisinin diğerleriyle karşılaştırıldığında daha düşük bir seviyede olmasıyla ilgilidir. (Ebond C-I = -0.49 a.u.). I atomlarının -OH gruplarıyla yer değiştirmesi ile molekül ağırlığı 375 g/mol olan parçalanma ürününün oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 5.10). Parçacıkların daha da parçalanması C2-C11 ve C6-N16 σ -bağlarının parçalanması ile 133, 126 ve 119 g/mol olan kütleli moleküllerin oluşması şeklinde devam etmektedir.



Şekil 5.10: Iohexol'ün elektrooksidasyon sonucu oluşan parçalanma mekanizması ve oluşan yan ürünleri.

6. SONUÇLAR

Tez çalışmasına konu olan Iohexol etken maddesi, iyonlu X-ray kontrast maddedir, organ ve dokular arasında organ detaylarının ayrıntılı görünmesini sağlamaktadır. Çalışma boyunca Iohexol etken maddesinin elektrooksidasyon prosesiyle arıtılabilirliği ve işletme parametrelerinin etkileri incelenmiştir.

İlk olarak elektrot materyalinin enerji verimliliğini bulmak için siklik voltamogramları ölçülmüştür. Siklik voltamogramları göz önüne alındığında düşük akımlarda yüksek voltaja ulaşan BKE ve Ti/Ru elektrotları ile çalışmanın etkili sonuçlar vereceği görülmüştür.

30 mA/cm² akım yoğunluğunda 200 mg/l elektrolit konsantrasyonunda, pH 7 değerinde bor katkılı elmas (BKE), Ti/IrO₂-Ru, Ti/IrO₂-Ta₂O₅, Pt/Ti, Ti-Ta₂O₅-SnO₂-IrO₂, Ti/Ru, Ti/IrO₂-Ru (EC 300), Ti/RuO₂, Ti-SnO₂/Pt (KMO) elektrotları ile Iohexol'ün giderim verimliliği değerlendirilmiştir. Bu ölçümler sonucunda bor katkılı elmas elektrotu en etkili sonuç verdiği görülmüştür. Literatür incelemelerinden BKE ile ilgili verimliliğin bu şekilde sonuçlanacağı bilinmekteydi. BKE yanında KME lerine bakıldığı Ti/Ru elektrotunun başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Bundan sonraki işletme parametreleri deneylerine Ti/Ru ile devam edilmiştir. 15, 30, 45 mA/cm² akım yoğunlukları ile yapılan deneyler sonucu optimum akım yoğunluğu 45 mA/cm² olduğu görülmüştür. 45 mA/cm² akım yoğunluğu 10 dk. da giderim sağlamış buna karşın 30 mA/cm² akım yoğunluğu 30 dakikada bozunmayı gerçekleştirmiştir. Yukarı da bahsedildiği gibi enerji hususu göz önünde bulundurulduğunda bekleme süresi kısa tutulmaması gerektiğinde akım 30 mA/cm² akım yoğunluğu seçilebilir.

100, 200, 300 mg/l elektrolit konsantrasyonlarında yapılan deneyler sonucunda en etkili elektrolit konsantrasyonu 100 mg/l olarak görülmüştür.

Tüm yapılan 26 deney sonucunda; elektrolit 100 mg/l konsantrasyonunda, 45 mA/cm akım yoğunluğunda 7 pH'ında ideal elektrooksidasyon düzeneği kurulduğu ve etkili verimin elde edildiği görülmüştür.

Tez çalışması sonucunda Iohexol'ün parçalanma ürünleri LC MS MS analitik yöntemi ile tespit edilmiş 133, 126 ve 119 g/mol molekül ağırlığına kadar parçalanma ürünleri modellenmiştir.

KAYNAKLAR

- Alaca S., (2013), “Bor Depolanmış Elmas Elektrotlar Kullanılarak Tetrasiklin Antibiyotığının Elektrokimyasal Yöntemle Degradasyon Analizi”, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi.
- Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P., (2003), “Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment”, *Chemosphere*, (50), 1319-1330.
- Annesley T., Clayton L., (2009), “Ultraperformance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Assay for Iohexol in Human Serum”, *Clinical Chemistry* 55(6), 1196–1202.
- Akarsu C., (2014), “Elektrokoagülasyon Prosesi ile Endüstriyel Atık su Arıtımı”, ISITES2014 Karabük, Çevre Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Türkiye.
- Artut K., (2008), “Sintine Suyunun Elektrokimyasal Yöntemlerle Arıtımının Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi.
- Babu B., Venkatesan P., Kanimozhi R., Basha C., (2009), “Removal of pharmaceuticals from wastewater by electrochemical oxidation using cylindrical flow reactor and optimization of treatment conditions”, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 44 (10), 985-994.
- BSTB, (2013), “İlaç Sektörü Raporu”, Rapor No:2015/01, Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı.
- Besse J., Latour J., Garric J., (2012), “Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?”, *Environment International*, 39, 73-86.
- Boyd G., Reemtsma, H., Grimm, D., Mitra S., (2003), “Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana”, USA and Ontario, Canada, *Science of the total Environment* 2003, (311), 135-149.
- CRUK (2011), “CancerStatistics Cancer Worldwide”, Report No: GLOBOCAN 2012 v1.0, International Agency for Reserch on Cancer, World Health Organization, USA, Cancer Research United Kingdom.
- Comninellis C., Kapalka A., Malato S., Parsons S., Poulios I., Mantzavinos D., (2008), “Advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D”, *Journal of Chemical Technology Biotechnology*, (83), 769–776.
- ÇŞB, (2013), “Türkiye’de Avrupa Birliği Çevre Mevzuatı İle Uyumlu Tehlikeli Atık Yönetimi”, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı.

Emamjomeh M.M., Sivakumar, M., (2009), “Review of Pollutants Removed by Electrocoagulation and Electrocoagulation/Flotation Processes”, J Environ Manage, (90), 1663-79.

Feng L., Van Hullebusch E. D., Rodrigo M. A., Esposito G., Oturan M. A., (2013), “Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes”, A review, Chemical engineering journal 2013, (228), 944-964.

Garcia A., Broséus B., Vincent S., Barbeau B., Prévost M., Sauvé S., (2010), “Oxidation kinetics of cyclophosphamide and methotrexate by ozone in drinking water”, Chemosphere, (79), 1056–1063.

Heberer T., (2002), “Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data”, Toxicology letters 2002,(131), 5-17.

ILO, (2016), “Encyclopedia of occupational health and Safety from the international labour Office, Chapter 79, Pharmaceutical Industry’s, Tait, Keith D, International Labour Organization.

İlhan F., Kurt U., Apaydın Ö., Arslankaya E., Gönüllü M.T., (2007), “Elektrokimyasal Arıtım Ve Uygulamaları: Katı Atık Sızıntı Suyu Çalışması”, Türkiye 2007 AB Sürecindeki Türkiye’de Katı Atık Yönetimi ve Çevre Sorunları Sempozyumu, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 11 Ağustos.

Jones O., Voulvoulis, N., Lester, J. (2002), “Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals”, Water research 2002 (36), 5013-5022.

Kav M. F.,(2011), “Adana Organize Sanayi Bölgesi Atık su Arıtma Tesisi Çıkış Sularının İleri Arıtma Yöntemleri Kullanılarak Tekstil Endüstrisinde Proses Suyu Olarak Geri Kazanılabilirliği”, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi.

Kabataş İ. S., (2010), “Formülasyonlu İlaç Sanayiinde Atık Minimizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

Keriş Ü.D., (2008), “Yüksek KOİ İçeriğine Sahip İlaç Sanayi Atıksularının Arıtılabilirlik Çalışmaları”, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Teknik Üniversitesi.

Koğan S., (2009), ‘İlaç Endüstrisi Atıksularının Elektrokimyasal Metot ile Arıtımı’, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Teknik Üniversitesi.

Lee S., Chun, M., Kim, D., Kim, j., (2006), “Determination of iohexol clearance by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [HPLC-MS/MS]”, Journal of Chromatography B, (839), 124–129

Li D., Yang M., Hu J., Zhang Y., Chang H., Jin F., (2008), “Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river”, Water Research 2008, (42), 307-317.

Polat A., Varınca K., (2012) “Beşeri İlaç Üretiminde Tehlikeli Atık Üretimi”, Yıldız Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü, Selçuk Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü.

Rabaaoui N., Allagui M. S., (2012.) “Anodic oxidation of salicylic acid on BDD electrode: Variable effects and mechanisms of degradation”, Journal of Hazardous Materials, 243, 187-192.

Saygı Ş., Battal D., Şahin N.Ö., (2012), “Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi”, Derleme, Marmara Pharmaceutical Journal (16), 82-90, 2012.

Sönmez G., Işık M., (2013), “Sulardaki İlaç Kalıntılarının İleri Oksidasyon Yöntemleri İle Giderimi”, Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi (6), 68-73, 2013 , ISSN: 1308-0040, E-ISSN: 2146-0132.

Sert N.D., (2006), “İlaç Endüstrisi Atık sularında Fenton Prosesi ile Renk ve KOİ Giderimi”, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi

Sacher F., Lange F. T., Brauch, H.-J., Blankenhorn I. , (2001), “Pharmaceuticals in groundwaters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany”, Journal of Chromatography A 2001, 938, 199-210.

Tissot G.B., Anglada A. Dimitriou-Christidis P., Rossi L., Samuel Arey J., Comninellis Ch., (2012), “Kinetic experiments of electrochemical oxidation of io-hexol on BDD electrodes for wastewater treatment”, Electrochemistry Communications 23 (2012) 48–51.

Verlicchi P., Al Aukidy M.; Zambello E. (2012), “Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—a review”, Science of the total environment 2012, (429), 123-155.

Web 1, (2016), <https://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0la%C3%A7>, (Erişim Tarihi: 03/02/2016).

Web 2 (2016), <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/iohexol#section=Top>, (Erişim Tarihi: 03/02/2016).

Web 3, (2016), <http://www.kanserveyasam.org/kanser-hakkinda/kanser-tedavisi/medikal-onkoloji/>, (Erişim Tarihi: 03/02/2016).

Web 4, (2016), <http://www.sozcu.com.tr/2014/saglik/kanser-in-turkiye-orani-479676/>, (Erişim tarihi: 28/03/2016).

Web 5, (2016), <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:P8Mo-3QFLqAJ:https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/BOLUM%2520I%2520HEMATOLOJIONKOLOJI%2520ILACLARI.xls+%cd=1&hl=tr&ct=clnk&gl=tr>, (Erişim tarihi: 28/03/2016).

Web 6, (2016), <http://www.acilveilkyardim.com/acilbakim/ilacbilgisi.htm>, (Erişim tarihi:28/03/2016).

Web 7, (2016), https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_chromatography%E2%80%93mass_spectrometry, (Erişim tarihi: 28/03/2016).

Web 8, 2016, http://www.bayar.edu.tr/besergil/kutle_2.pdf, (Erişim tarihi: 28/03/2016).

Wang Z., Lin Y., Xia S., Zhang T., Gao N., (2016), “ Degradation of Iohexol by UV/chlorine process and formation of ionidated trihalomethanes during post-childeren”, Journal of Chemical Engineering, 283 1090-1096.

Zhou M., Sarkka H., Sillanpaa M., (2011), “A comparative experimental study on methyl orange degradation by electrochemical oxidation on BDD and MMO electrodes”, Separation and Purification Technology, (78), 290-297.

Zhang J., Chang V. W. C., Giannis A., Wang J. Y. (2013), “Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: A review” , Science of The Total Environment, 445–446 (0), 281-298.

ÖZGEÇMİŞ

Esin Tuğçe YAZICI 1988 Kocaeli doğumludur. İlköğrenimini Kocaeli’ de, orta öğrenimini Yalova’da lise öğrenimini Kocaeli’ de tamamlamıştır. 2011 yılında Kocaeli Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümünden mezun olmuştur. Gebze Teknik Üniversitesinden işletme ikinci öğretim yüksek lisans programından 2016 yılında mezun olmuştur. Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında öğrenimine devam etmektedir.