

# DOKTORI ÉRTEKEZÉS

## *Gyógyszermaradványok analitikai meghatározása szilárd mintákból (Duna-üledék és szennyvíziszap) gázkromatográfiás- tömegspektrometriás csatolt technikával*

Írta

***Dobor József***

**Témavezető: Oltiné Dr. Varga Margit**  
egyetemi docens

Eötvös Loránd Tudományegyetem  
Kémiai Intézet, Analitikai Kémiai Tanszék



Környezettudományi Doktori Iskola

Vezető: Dr. Kiss Ádám

Környezetkémiai program

Vezető: Dr. Turányi Tamás

Budapest, 2011

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni kutató éveim alatti támogatásért, és a disszertációm elkészítésében nyújtott segítségért:

**Oltiné Dr. Varga Margit** egyetemi docensnek, témavezetőmnek.

**Dr. Záray Gyula** egyetemi tanárnak a kutatómunkámhoz nyújtott támogatásáért.

**Dr. Kiss Ádám** egyetemi tanárnak a kutatómunkámhoz nyújtott támogatásáért.

**Dr. Láng Győző** egyetemi tanárnak.

**Dr. Perlné Molnár Ibolya** egyetemi tanárnak szakmai támogatásáért, és munkatársainak: **Zsigrainé Dr. Vasanits Anikó** egyetemi adjunktusnak, és doktoranduszársaimnak **Helenkár Andrásnak** és **Dr. Sebők Ágnesnek** a munkámhoz nyújtott hasznos tanácsokért.

**Dr. Barkács Katalin** egyetemi adjunktusnak a TOC vizsgálatokért.

**Dr. Lovas A. György** egyetemi docensnek XRD vizsgálatokért.

**Bendő Zsoltnak** a SEM vizsgálatok elvégzéséért.

**Dr. Kiss Éva** egyetemi docensnek szakmai segítségéért.

A Fővárosi Csatornázási Művek Zrt. munkatársainak **Makó Denise Magdolnának** és **Erdélyi Istvánnak** a szakmai támogatásáért.

Az **Analitikai Kémiai Tanszék** munkatársainak.

Köszönöm Feleségemnek, **Rebekának** a segítségét, a támogatását és a türelmét.

Köszönet illeti még családomat: **Édesanyámat, Édesapámat, Nagymamámat** és **Húgomat** azért, mert hittek és hisznek bennem a hosszú, nehéz, tanulságos éveken át, amely alatt eljutottam álmaim közelébe.

Továbbá azoknak a személyeknek tartozom köszönettel, akik figyelemmel kísérték munkásságomat az elmúlt évtizedekben. Akik bízottak a kezdetekben, akik láttak bennem készletét a szakmai tenni akarásra.

A kémiai tudománnyal kapcsolatos identitásom köszönhető az alábbiaknak: **Petrik Lajos Vegyipari Szakközépiskola** (1988-1993); **Vituki Rt. Víztisztaság-védelmi Intézet** (1995-2005); **Eszterházy Károly Tanárképző Főiskola** (1999-2003); **Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar** (2003-2011).

# Tartalomjegyzék

<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	<b>2</b>
<b>TARTALOMJEGYZÉK</b> .....	<b>3</b>
<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	<b>5</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	<b>7</b>
2.1. SZILÁRD MINTÁK ANALÍZISÉRE SZOLGÁLÓ MÓDSZEREK ÁTTEKINTÉSE .....	7
2.1.1 <i>Mintaelőkészítés</i> .....	7
2.1.2 <i>Extrakció a szilárd fázisról</i> .....	7
2.1.3 <i>Minták tisztítása és dúsítása</i> .....	8
2.1.4 <i>A származékképzés</i> .....	10
2.1.5 <i>A GC-MS csatolt technika megvalósítása</i> .....	13
2.2 GYÓGYSZERMARADVÁNYOK ÉS SZERVES MIKROSZENNYEZŐ VEGYÜLETEK A KÖRNYEZETBEN .....	14
2.3 IRODALMI EREDMÉNYEK A NÉGY VIZSGÁLT GYÓGYSZERMOLEKULÁRA TERMÉSZETES VIZEKBEN (FOLYÓ, TÓ, PATAK) ÉS SZILÁRD MINTÁKON (TALAJ, ÜLEDÉK, SZENNYVÍZISZAP) .....	18
2.4 SZENNYVÍZISZAPOK VIZSGÁLATA .....	19
2.5 FOLYAMI ÜLEDÉKEK VIZSGÁLATA .....	21
2.6 GYÓGYSZEREK SZORPCIÓJÁNAK EGYENSÚLYI ÉS KINETIKAI VIZSGÁLATA .....	23
2.6.1 <i>Adszorpciós izotermák</i> .....	23
Langmuir izoterma .....	23
Freundlich izoterma .....	23
Redlich–Peterson izoterma .....	24
2.6.2 <i>Adszorpciós kinetika</i> .....	25
Elsőrendű és pszeudoelsőrendű kinetika .....	25
Másodrendű és pszeudomásodrendű kinetika .....	25
2.6.3 <i>Kinetikai és szorpciós vizsgálatok szilárd mintákon</i> .....	26
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	<b>29</b>
<b>4. KÍSÉRLETI RÉSZ</b> .....	<b>30</b>
4.1 A MINTAELOKÉSZÍTÉS MENETE .....	30
4.2 SZENNYVÍZISZAP .....	37
4.2.1 <i>Mintavétel</i> .....	37
4.2.2 <i>Az iszapminták előzetes vizsgálata</i> .....	37
4.2.3 <i>Mikrohullámú térrel és ultrahanggal segített oldószeres extrakció</i> .....	38
4.2.4 <i>Tisztítási folyamatok szennyvíziszap minták előkészítése során</i> .....	38
4.2.5 <i>Származékképzés</i> .....	39
4.2.6 <i>A gázkromatográfiás-tömegspektrometriás csatolt technika mérési paraméterei</i> .....	40
4.2.7 <i>Validálás</i> .....	41
4.3 DUNA MINTÁK VIZSGÁLATA .....	42
4.3.1 <i>Mintavétel</i> .....	42
4.3.2 <i>Az üledékminták előzetes vizsgálata</i> .....	44
4.3.3 <i>Mintaelőkészítés optimalálása és a visszanyerés tanulmányozása</i> .....	44
4.4 SZORPCIÓS VIZSGÁLATOK .....	46
4.4.1 <i>Mintavétel és az üledékminták jellemzése</i> .....	46
4.4.2 <i>Szorpciós kísérletek leírása</i> .....	46
4.4.3 <i>Mintaelőkészítés ismertetése és a műszeres mérés</i> .....	48
<b>5. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK</b> .....	<b>49</b>
5.1 SZENNYVÍZISZAP .....	49
5.1.1 <i>Előzetes vizsgálatok (oldószer, pH, ionerősség)</i> .....	49
5.1.2 <i>Az extrakciós hőmérséklet és idő hatása a visszanyerésre</i> .....	51
5.1.3 <i>A célvegyületek minőségi és mennyiségi azonosítása</i> .....	53

5.1.4 A kidolgozott mintaelőkészítési módszer validálása, visszanyerési értékei és a meghatározási határ (LOQ) szennyvíziszap mintákon.....	57
5.1.5 Gyógyszervegyületek mennyiségi meghatározása kevert és eleven iszap mintákban.....	59
5.2 DUNA ÜLEDÉKMINTÁK .....	60
5.2.1 Előzetes vizsgálatok (pH, ionerősség, TOC, TN, SEM, XRD) .....	60
5.2.2 A mintaelőkészítés optimalizálása (az extrakciós idő hatása a visszanyerésre) .....	63
5.2.3 A célvegyületek minőségi és mennyiségi azonosítása.....	64
5.2.4 A kidolgozott mintaelőkészítési módszer validálása, visszanyerési értékei és a meghatározási határ (LOQ) Duna üledékmintákon.....	66
5.2.5 Gyógyszervegyületek mennyiségi meghatározása Duna-víz és üledékminákban.....	67
5.3 SZORPCIÓS VIZSGÁLATOK.....	71
5.3.1 Szorpciós kinetika .....	71
5.3.2 A pH hatása a szorpciós folyamatra.....	73
5.3.3 Szorpciós izotermák.....	74
<b>6. MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK .....</b>	<b>81</b>
6.1 AZ ÚJ MINTAELOKÉSZÍTÉSI ELJÁRÁS ÖSSZEFOGLALÁSA .....	81
6.2 A DUNA-ÜLEDÉK VIZSGÁLATÁNAK ÖSSZEFOGLALÁSA .....	83
<b>7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK; ÖSSZEFOGLALÁS (TÉZISPONTOK).....</b>	<b>88</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>90</b>
<b>9. IRODALMI HIVATKOZÁSOK .....</b>	<b>92</b>
<b>10. CIKKEK, KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK, POSZTEREK .....</b>	<b>97</b>
Publikációk .....	97
Magyar nyelvű publikáció .....	97
Közlésre beküldve .....	97
Előadás.....	97
Poszterek .....	98
<b>11. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE, FOGALOMGYŰJTEMÉNY .....</b>	<b>99</b>
<b>12. MELLÉKLET (IRODALMI FELDOLGOZÁS) .....</b>	<b>101</b>
<b>13. MELLÉKLET (FÉNYKÉPEK GYŰJTEMÉNYE 3,5 ÉVES KUTATÓMUNKÁMRÓL) .....</b>	<b>117</b>

# 1. Bevezetés

1974-ben a világ népessége 4,0 milliárd fő volt, a 2011-es év végére pedig a becslések szerint meghaladja majd a 7,0 milliárdot. Minden másodpercben 5 ember születik és 2 hal meg. Ezek hihetetlenül nagy számok. Ez az embertömeg rengeteg vizet használ fel nap mint nap, ami azt eredményezi, hogy a Föld hatalmas terheket cipel. Bolygónk képessége arra, hogy tolerálja a népességnövekedés következtében kialakuló környezeti terheket egyre korlátozottabb.

A bolygónkon való élet egyik alapvető feltétele a víz. Évmilliók alatt kialakult, tökéletes körfolyamatok során újulnak meg környezetünk elemei. A körforgás egyetlen pillanatra sem áll meg. Minden, a természet által előállított anyagnak megvan a pontos helye és a fontos szerepe planétánkon. A papucsállatkától a kék bálnáig, valamennyi élőlény fontos szereplője bolygónk bonyolult és kifinomult ökológiai egyensúlyi folyamatainak. Az evolúció hosszadalmas útján megérkezett az ember. Az őskortól a középkorig a gyógyászati célokra felhasznált növényi kivonatok nem borítottak fel semmilyen egyensúlyt. Az ipari forradalmat követően a világ nyersanyagigényének növekedése új környezeti kihívásokat teremtett, aminek egy apró szeletét alkotja a gyógyszeripar belépése a környezetszennyező iparágak közé. E folyamatok oda vezettek, hogy míg az ember eljutott napjainkig, a csodálatos és semmihez sem hasonlítható, kék bolygót a szolgájává tette.

Rendkívül sok találmány és felfedezése könnyítette meg életünket. Műanyagok, szinte nem is tudnánk nélkülük létezni. A fosszilis energiahordozók bányászata és iparban, háztartásokban való felhasználása nélkül nem tudnánk teleket átvészelni, a mezőgazdaságban használatos műtrágyák és növényvédőszer alkalmazása nélkül pedig nehezen képzelhető el a termelés. Évente, csak óvatos becslések szerint 10.000 felett van az újonnan előállított vegyületek száma. A legújabb kor szakemberei rendelésre elő tudnak állítani különféle tulajdonságú molekulákat. Gyógyszerek millió tonnait bocsátják ki a gyárak évente a világon. Az emberek jelentős része pedig fogyasztja a jobbulást ígérő medicinákat. Az őskorból napjainkba eljutva könnyebb lett ugyan az életünk, de a gigantikus keringésben komoly zavarok támadtak. Az ember eltávolodott a természettől, amiből egykoron érkezett. A sérülékeny és érzékeny biológiai és kémiai körfolyamatok negatív visszacsatolásokkal válaszolnak nekünk.

Pozitív fordulat, hogy napjainkban egyre nagyobb teret nyer a környezetvédelem. Hibáinkat, a természet túl gyors kihasználását most megpróbáljuk jóvátenni.

A világ népessége által felhasznált gyógyszer mennyiség egy része a szennyvíztisztító rendszereken keresztül, más része pedig direkt módon a felszíni vizekbe kerül. A gyógyszer molekulák és a lebomlásukból származó termékeik (metabolitjaik) egy része igen perzisztens, vagyis a környezetben való lebomlása lassú, vagy nem megy végbe. A vízkezelés során alkalmazott reakciópartnerekkel nehezen vihetők reakcióba, vagy a folyamat során még toxikusabb metabolitok keletkeznek. Miután felszíni vizeink egy része vízfelhasználási forrás is egyben, ezért a gyógyszerek és a metabolitok visszajuthatnak a fogyasztókhöz az ivóvízen keresztül. Tehát a nehezen lebomló molekulák egy része visszakerül a körforgás elejére. Közvetlen kémiai, biokémiai hatásuk hosszabb időn át fejtheti ki káros hatását, nemcsak a vízi élőlényekre, hanem fejlettebb szervezetekre, és az emberre is.

Európában a környezettudatos magatartás egyre nagyobb teret hódít. Ma már előfordul, hogy maga a gyártó szervezi meg annak lehetőségét, hogy termékeinek útját nyomon követhessék a kutatók. A csatolt kromatográfiás analitikai mérési módszerek fejlődnek, aminek következtében a kimutathatósági határok jelentős mértékben csökkentek és csökkenni fognak.

Az ELTE Kémiai Intézetének Analitikai Kémiai Tanszékén kb. öt évvel ezelőtt kutatások kezdődtek a különösen nagy mennyiségben felhasznált, vízoldható és perzisztens gyógyszerek és testápoló szerek analitikai meghatározására vizekben és szilárd mintákban. Ebbe a kutatómunkába öt évvel ezelőtt kapcsolódtam be. Doktori értekezésem témája négy tudatosan kiválasztott savas karakterű gyógyszer molekula analitikai vizsgálata szilárd környezeti mintákon gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC-MS) csatolt technikával. Munkámmal e problémakör megoldásához szeretnék hozzájárulni.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### **2.1. Szilárd minták analízisére szolgáló módszerek áttekintése**

#### **2.1.1 Mintaelőkészítés**

A mintaelőkészítés a mintavételt követő legelső laboratóriumi műveletsor. A környezetből vett minta tulajdonképpen nem más, mint egy heterogén anyagi rendszer. Ezért az első lépés a homogenizálás. Talaj, ill. üledékminta esetében víztelenítés szűréssel, szárítással. Vízminta esetében szűrés, a szilárd alkotók eltávolítása. Ezt követi a szilárd minták porítása (dörzsmozsárban, malomban stb.), majd pedig a szitálás.

A homogenizált minta, amennyiben nem kerül azonnali előkészítésre, korlátozott ideig, zárt edényben, hűtve (max +4 °C) tárolható. Természetesen analitikai szempontból törekedni kell a minél korábbi feldolgozásra, hogy a minta minél jobban reprezentálja a vételi helyen előforduló koncentrációviszonyokat.

#### **2.1.2 Extrakció a szilárd fázisról**

Az extrakció hatékonyságának növelése érdekében, az extrakciós folyamat egyéb fizikai hatásokkal kiegészíthető. Néhány kombinált extrakciós előkészítést tartalmaz az alábbi felsorolás:

- mikrohullámmal segített oldószeres extrakció (ekkor a szilárd minta felszínén megkötött molekulák deszorpcióját a mikrohullámú energia felvétele segíti elő),
- ultrahanggal segített extrakció (az ultrahang által keltett rezgéshullámok segítik elő az extrakciót),
- nyomással segített extrakció (adott hőmérsékleten, szerves oldószerrel),
- Soxhlet-extrakció (az alkalmas oldószer folyamatosan forrásban tartják és a vizsgálandó minta mindig a tiszta extrahálószerrel találkozik),
- Szuperkritikus folyadék extrakció (szuperkritikus folyadék: pl. CO<sub>2</sub>, metanol általában hőre érzékeny, könnyen bomló vegyületek extrakciójára használatos).

Az említett módszerek közül részletesebben a mikrohullámmal segített extrakciót (Microwave-Assisted Extraction, MAE) tárgyalom. Ez zárt térben, emelt hőmérsékleten és/vagy nyomáson oldószerrel végrehajtott extrakció. A hőmérséklet a keverés következtében

az oldószer teljes térfogatában egyenletes. A felmelegedés sebessége az alkalmazott oldószer (mikrohullám) energia-elnyelésétől függ. A poláris molekulák nagyobb mértékben, az apoláris molekulák kevésbé nyelnek el (az elnyelés több tényezőtől függ, de a leglényegesebb szempont, hogy a nagyobb dielektromos állandóval jellemezhető molekula esetén jelentősebb a mikrohullámú energia elnyelése). Az extrakció alapja, hogy az oldószer deszorbeálja a szennyező anyagokat (vizsgálandó komponensek), és a mikrohullám segít eltávolítani az adszorbeált molekulákat a hordozó mátrixról (esetünkben a vizsgált szilárd mintáról). A mikrohullámú melegítés a mintában levő polarizálható molekulákat felmelegíti, hőmozgásukat növeli, ezáltal segíti elő a deszorpciót.

### 2.1.3 Minták tisztítása és dúsítása

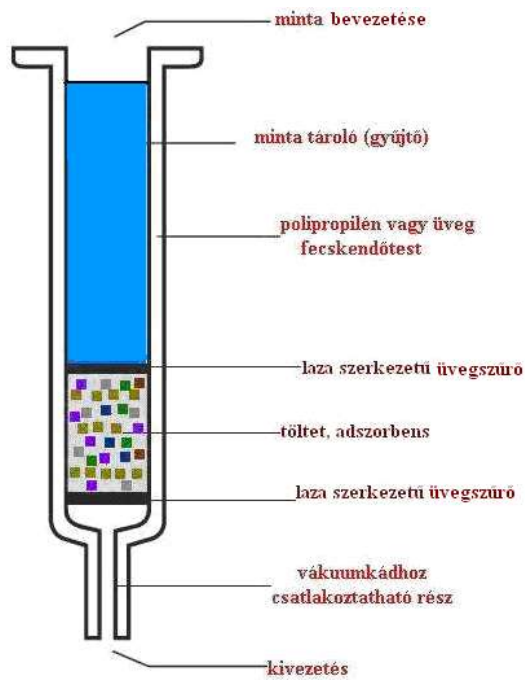
A mintaelőkészítés lényege a zavaró komponensek eltávolítása a mintából a célvegyületek eltávolítása nélkül. További fontos cél a vizsgálandó komponensek dúsítása, és a minta mérésre alkalmas állapotba hozása, ami gyakran oldószerváltást tesz szükségessé.

Néhány tisztítási és dúsítási módszer:

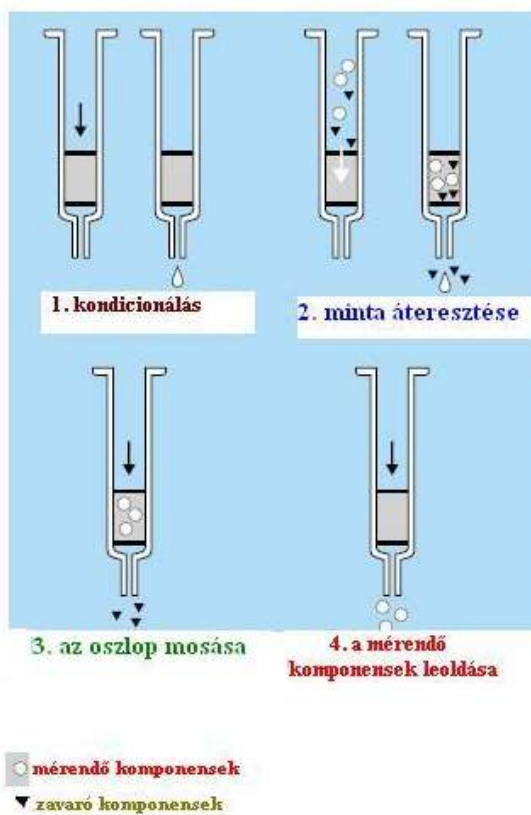
- SPE (szilárd fázisú extrakció)
- SPME (szilárd fázisú mikroextrakció)
- LLE (folyadék-folyadék extrakció)
- MSPD (szilárd fázisú mátrix feltárás)
- Gélkromatográfia
- Félkvantitatív HPLC

A továbbiakban a kutatásaim során általam is alkalmazott, retenciós SPE technikát ismertetem részletesebben. Itt a cél az, hogy a vizsgálandó vegyületek megkötődjenek a tölteten és onnan alkalmas oldószer megválasztásával eltávolíthatók legyenek. A töltetes oszlopot (**1. ábra**) arra alkalmas oldószerral kondicionálják. Ezt követően optimális sebességgel áteresztik rajta a vízmintát, és megszáritják. Ezután mosás, majd a minta leoldása következik (**2. ábra**). Mindezeket a folyamatokat vákuum alkalmazásával segítik (**3. ábra**).

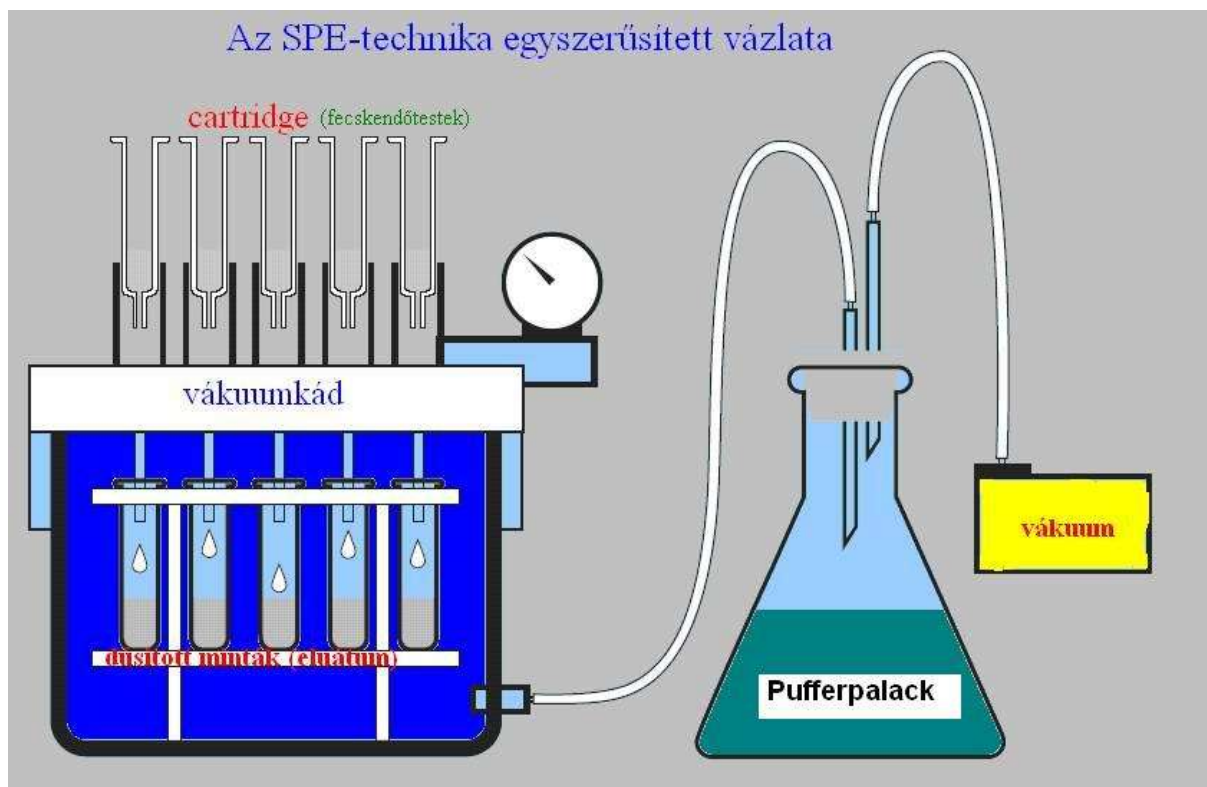




1. ábra Az SPE töltetes oszlopának szerkezete [1]



2. ábra A retenciós típusú szilárd fázisú extrakció mintaelőkészítésének főbb lépései [1]



3. ábra A szilárd fázisú extrakció megvalósítása a gyakorlatban [1]

### 2.1.4 A származékképzés

A környezetből származó minta többkomponensű rendszer. A keresett komponensek mellett sok egyéb zavaró vegyület van jelen, ezért nagy érzékenységgel és szelektíven kell tudni kimutatni a keresett szerves mikroszennyezőt [2].

Ha a vizsgált szerves vegyületek nem illékonyak, akkor közvetlenül gázkromatográffal nem vizsgálhatók. Amennyiben a detektálandó vegyület egyéb, hasonló illékonyssággal jellemezhető komponensekkel átfedő csúcsot ad, a származékképzés a megoldás. A jelalak javulása következtében az átfedés megszűnhet [14]. A nem illékony vegyületek kémiai átalakítással gázkromatográffal (csatolt technikákkal) is mérhetővé tehető. Azáltal ugyanis, hogy az analizálandó szerves vegyületet egy arra alkalmas reagenssel (annak megfelelő funkciós csoportjával) összekapcsoljuk, illékonyá alakítjuk. A gázkromatográf gyors, hatékony és szelektív elválasztást tesz lehetővé [3; 4].

A származékképzés céljai [13]:

- Illékony, hőálló, gázkromatográffal vizsgálható molekula előállítása.
- Az elválasztás hatásfokának befolyásolása.

- A detektálás érzékenyítése, szelektivitásának növelése.

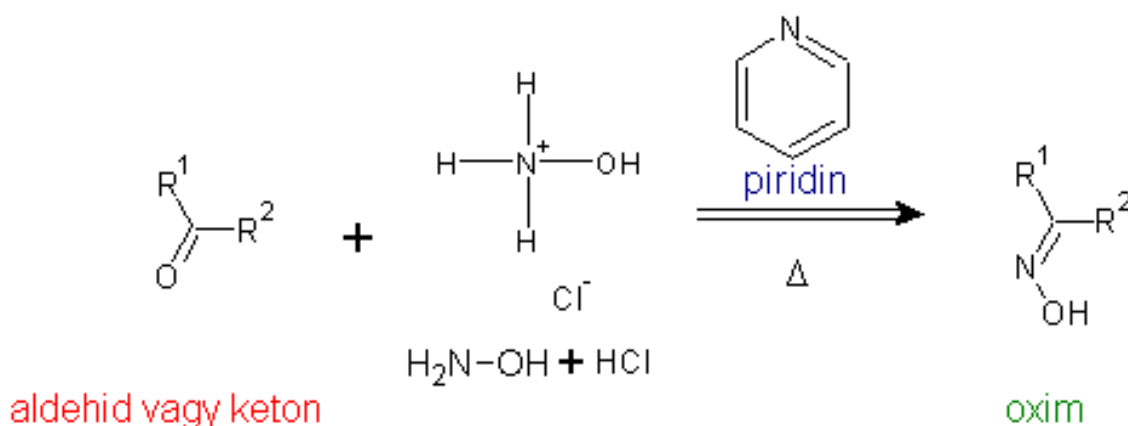
A poláris csoporttal (pl: -OH, -COOH, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -NH<sub>2</sub>, =NH, esetenként a =CO is.) rendelkező vegyületek hőérzékenyek. Minél több ilyen csoportot tartalmaz egy molekula, annál hőérzékenyebb. A poláris csoportok megvédése és a vegyületek illékonyságának növelésére az alábbi megoldások alkalmazhatóak [3; 4]:

- Szililezés
- Észterezés, átészterezés
- Alkil-éter képzés
- Acilezés
- Oximálás, hidrazonképzés.

A származékképzéssel szemben támasztott követelmények [3; 4]:

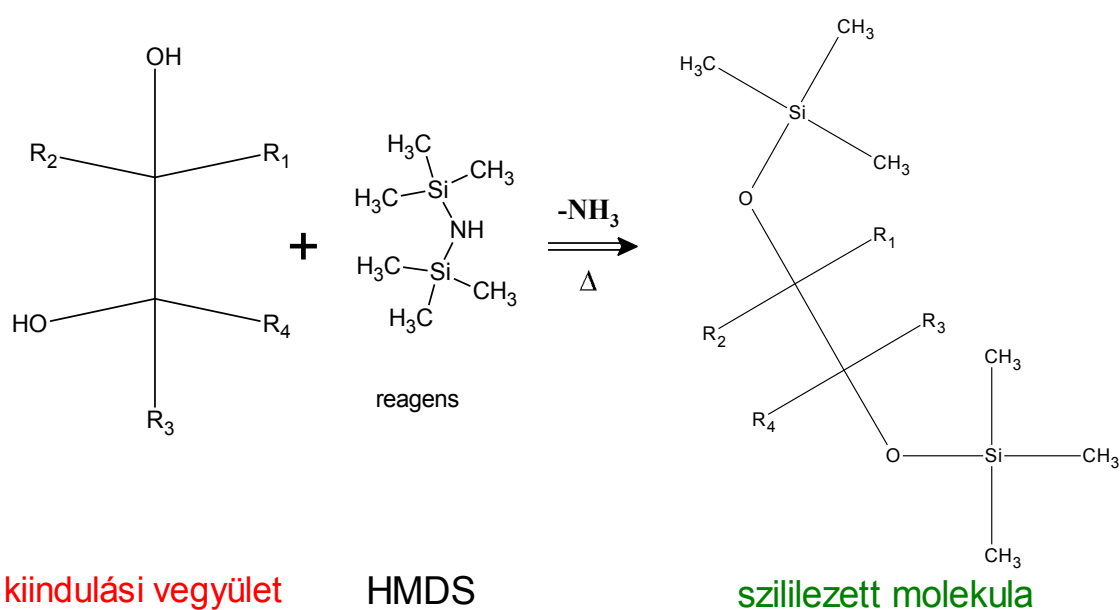
- szelektív legyen a reakció
- gyors, sztöchiometrikus reakció történjen
- a keletkező termékek stabilak legyenek
- a reagens ne legyen toxikus és drága
- a reagensek megfelelő tisztaságban álljanak rendelkezésre
- ne történjen racemizáció
- a reakciókörülmények viszonylag könnyen kivitelezhetőek és fenntarthatóak legyenek,
- a reakciótermékek eltávolítása könnyen megoldható legyen, a melléktermékek pedig ne zavarják a meghatározást.

Az oximálás során az aldehid- vagy ketocsoportot oxim vegyületté alakítják (**4. ábra**), ugyanis a szabad ketocsoportú vegyület válaszjele az esetek többségében jelentősen kisebb az oximmá alakítottéhoz képest.



**4. ábra** Az oximálási reakció menete [3; 4]

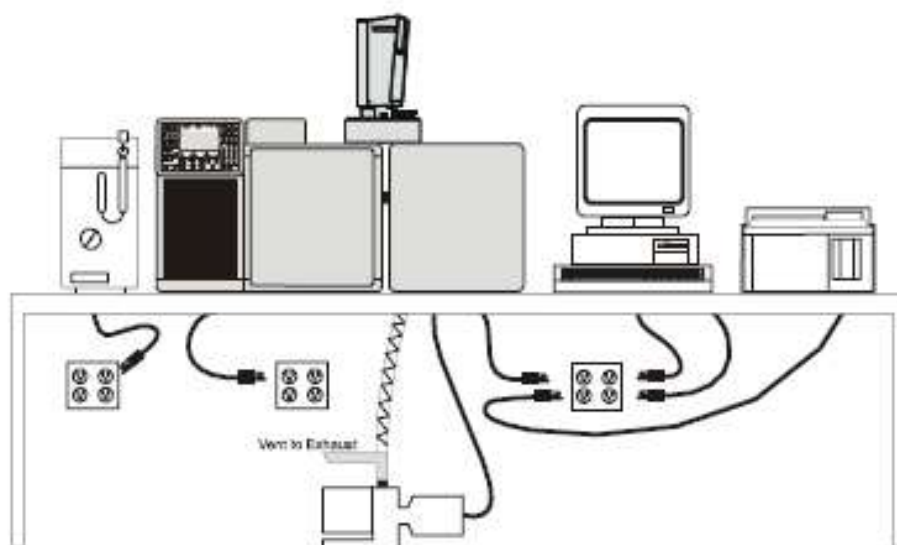
A szililezés aktív hidrogén kicserélése trimetilszilil csoporttal. Ezáltal csökkenthető a vizsgálandó vegyület polaritása és a H-híd kialakulásának esélye, növelhető a vegyületek illékonyága és termikus stabilitása. Analitikai követelmény az aktív hidrogén jelenléte a szililezendő csoportban (például: -OH, -SH, =SOH, =POH, =NOH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, =NH) [3; 4]. Az oldószer optimális megválasztása a szililezési reakcióhoz elengedhetetlen. A szililezési reakciók 50-100 °C-on végezhetőek, jól zárható üvegedényben, szililező reagens feleslegével trifluor-ecetsav jelenlétében. A reakcióelegy megfelelő hígítása után azonnali analízis szükséges. A leggyakrabban alkalmazott szililezőszer a hexametil-diszilazán (5. ábra).



5. ábra Származékképzési reakció folyamata szililezés esetén, hexametil-diszilazán reagenssel [3; 4]

## 2.1.5 A GC-MS csatolt technika megvalósítása

A gázkromatográfiás elválasztás és a tömegspektrometriás azonosítás összekapcsolása során az egymástól elválasztott komponensek minőségi azonosítása szelektíven valósítható meg. A műszerkombinációkat csatolt vagy kapcsolt módszereknek nevezik. A gázkromatográf kolonnájára injektált minta alkotói egymástól elválnak, s az anyagok időben elkülönülve jutnak a tömegspektrométerbe, ahol a tömegspektrumok alapján azonosíthatók [14].



6. ábra A Varian által ajánlott GC-MS csatolt technika műszerelrendezésének vázlata [15]

A mérés történhet scan (pásztázó) üzemmódban. Ekkor adott időközönként a tömegspektrométer tömegspektrumot készít. Az ionáramintenzitások integrálja adja a teljes ionáram kromatogramot (total ion chromatogram, TIC).

A másik mérési módszer a szelektív ionkövetés (SIM = selective ion monitoring). A SIM üzemmódban a vizsgált vegyületeknél csak a jellemző ionok intenzitásai kerülnek mérésre [14].

## **2.2 Gyógyszermaradványok és szerves mikroszennyező vegyületek a környezetben**

Magyarország lakosságának gyógyszerfogyasztása magas a hasonló fejlettségű országokéhoz képest. Hazánkra jellemző a túlzott gyógyszerfogyasztás, valamint a sokfajta gyógyszer egyidejű használata. A felhasznált gyógyszerek hatóanyagainak és metabolitjainak igen jelentős része a széklettel és a vizelettel távozik és így jut a szennyvizekbe és a nem megfelelő hatékonyságú szennyvíztisztítás miatt a felszíni vizekbe, így elszennyezheti a vízkivételi forrásainkat. A kis koncentrációban jelenlevő gyógyszerek és maradványaik kivonása egyrészt azért működik alacsony hatásfokkal, mert a mikroorganizmusok számára bőven rendelkezésre áll más, könnyebben lebontható táplálékforrás, másrészt az ezekre a speciális vegyületekre „szakosodott” mikrobák az alacsony gyógyszerkoncentráció miatt nem tudnak elszaporodni. A mikrobiológusok hathatós megoldások kidolgozásán munkálkodnak, hogy a nehezen lebomló szerves anyagok a szennyvíztisztítás során teljes mértékben eltávolításra kerüljenek.

A legfontosabb gyógyszercsoportok, amelyek vizsgálatával az irodalom behatóan foglalkozik:

- láz- és fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők,
- antibiotikumok és fertőtlenítőszer,
- nemi hormonkészítmények.

Kutatásaim során a láz- és fájdalomcsillapítók, gyulladáscsökkentők csoportjába tartozó négy gyógyszervegyülettel foglalkoztam. A négy vizsgált vegyület néhány adatát a **1. táblázatban** foglaltam össze.

A **2. táblázatban** az irodalomban alkalmazott mikrohullámmal segített extrakciós módszerek paramétereit és eredményeit gyűjtöttem össze különböző típusú környezeti minták, és szerves szennyezők vizsgálata esetén. A különböző típusú mintákra, és a vizsgált komponensekre viszonylag jó visszanyerési értékek jellemzik az eljárást, ezért is esett a választásom erre a módszerre a saját kutatásaim során.

1. táblázat A vizsgált gyógyszervegyületek összefoglalása [16;17;18]

VIZSGÁLT VEGYÜLET NEVE	IUPAC NÉV	CAS SZÁM	ÖSSZEGKÉPLET	SZERKEZETI KÉPLET	NÉHÁNY FIZIKAI KÉMIAI TULAJDONSÁG	GYÓGYSZER NEVE (AMELYBEN HATÓANYAG)
<b>diklofenak</b>	2-[2-(2,6-diklórfenil) aminofenil]etánsav 2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetic acid {2-[(2,6-diklórfenil)- amino]-fenilecetsav}	15307-86-5 15307-79-6 (Na-sója)	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$		M = 296.149 M = 318.13 (Na-só) T <sub>m</sub> = 283-285 °C logP = 3.9 pK <sub>a</sub> = 4.15 LD <sub>50</sub> = 390 mg/kg (orálisan egérben)	Cataflam Voltaren
<b>ibuprofen</b>	2-[4-(2-metilpropil)fenil]propánsav 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid {α-metil-4-(izobutil)-fenilecetsav}	15687-27-1	$C_{13}H_{18}O_2$		M = 206.28 T <sub>m</sub> = 76 °C logP = 3.6 pK <sub>a</sub> = 4.91 LD <sub>50</sub> = 1255 mg/kg (orálisan egérben)	Advil Algoflex Rhinathiol
<b>ketoprofen</b>	2-(3-benzoilfenil)propánsav (RS)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid {2-(3-benzoilfenil)propionsav}	22071-15-4	$C_{16}H_{14}O_3$		M = 254.29 T <sub>m</sub> = 94 °C logP = 3.2 pK <sub>a</sub> = 4.45 LD <sub>50</sub> = 62.4 mg/kg (orálisan patkányban)	Fastum Profenid Toprek
<b>naproxen</b>	2-(6-metoxinaftalin-2-il)propánsav 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid {-(+)-6-metoxi-α-metil-2-naftalin ecetsav}	22204-53-1	$C_{14}H_{14}O_3$		M = 230.259 T <sub>m</sub> = 152-154 °C logP = 2.8 pK <sub>a</sub> = 4.15 LD <sub>50</sub> = 400 mg/kg (orálisan egérben)	Aleve Naprosyn Naproxen natrium-B

M= moláris tömeg [g/mol]; T<sub>m</sub>= olvadáspont [°C]; logP= a vegyület lipofil jellegének mértéke; pK<sub>a</sub> = a savi disszociációs állandó negatív logaritmus; LD<sub>50</sub>= halálos adag [mg/kg]

**2. táblázat** Mikrohullámmal segített extrakciós előkészítési módszerek paramétereinek összehasonlítása, különböző típusú környezeti minták, és szerves szennyezők vizsgálata esetén

<u>MAE készülék típusa</u>	<u>MAE hőmérséklet/ időtartam/ energia</u>	<u>MAE oldószer/ analitikai vizsgálathoz használt műszer</u>	<u>minta típusa</u>	<u>vizsgált komponensek</u>	<u>extraktum tisztítása (clean-up)</u>	<u>vissza-nyerési értékek</u>	<u>LOQ/LOD</u>	<u>Irodalom/ kísérlet ideje</u>
MARS-X	90, 110, 130°C 5, 15, 25, 40 1200, 600W	metanol GC-MS	folyóvízi üledék- minta, Uck és Ouse folyó (Anglia)	17β-ösztadiol, ösztion, 17α-etinilösztadiol, 16α-hidroxiösztion, 4-nonil-fenol, 4-terc-oktil-fenol, biszfenol	SPE szilika	>74 %	0,5-3,4/ 0,2-1,0 (ng/g száraz anyagra)	[9] 2003
Soxwave 100 system (Prolabo, Briare, France)	10 -30 perc 30 -90 W	hexán-aceton (1:1) HPLC	szennyvíz- iszap	PAH	SPE szilika oszlopok (Supelcle an LC-Si, 1 g, 6 ml, Supelco)	65 %	-	[10] 2003
Ethos Microwave Extraction System (Milestone, Leutkirch, Germany)	130 °C 20 min.	aceton-metanol (1:1) GC-MS/MS	folyóvíz üledék (Spanyol.) szennyvíz- iszap (eleven- iszap)	2,4-DCP 2,4,6-TCP triklosan	60mg OASIS HLB SPE oszlop	>78,3 % >79,1 % 78-106%	LOQ 0.2 ng/ml (MS/MS) 4; 4; 2 ng/ml (MS - detektálás)	[11] 2005
Ethos E Touch Control Microwave Solvent Extraction Labstation (Milestone; Monroe, CT)	115 C 8+15 min 800 W	diklórmetán- metanol (2:1) GC-MS	szennyvíz- üledék minta (kilépő pont utáni)	koffein, 17β-ösztadiol, ibuprofen, ketoprofen, pézsmaketon, naproxen, triklosan	Pasteur pipetta megtöltve szilika géllel (1,11±0.0 1 g) +	62,1±22, 5% 69,9±15, 8%	0,11 ng 0,12 ng 0,02 ng 2,51 ng 0,26 ng 0,02 ng 0,10 ng LOD	[12] 2005



<u>MAE készülék típusa</u>	<u>MAE hőmérséklet/ időtartam/ energia</u>	<u>MAE oldószer/ analitikai vizsgálathoz használt műszer</u>	<u>minta típusa</u>	<u>vizsgált komponensek</u>	<u>extraktum tisztítása (clean-up)</u>	<u>visszanyerési értékek</u>	<u>LOQ/LOD</u>	<u>Irodalom/ kísérlet ideje</u>
CEM Explorer-Discoverer (Matthews,NC, USA)	150 °C 2x15 perc	1x aceton 2x acetonitril  GC-ICP-MS	üledék	szerves foszfát észterek, tripropil-foszfát (TPPrP), TiBP, TBP, TCEP, TDCP, TBEP, TPP, TEHP, TPPO, TCP	50mg szilikagél oszlopban, 1mL ethil acetat	>78 %	10 ng/ml 5 ng/ml	[5] 2009
Ethos E-320 (1000 W) Microwave Extraction System (Milestone, Leutleirch, Germany)	260 °C 35 bar	n.a.  HPLC	talajminta (erdőtűz utáni területről)	PAH	0.5 g of Florisil® és 0.5 g szilika tisztítás, és 6mL hexán-aceton (1:1, v/v)	43 – 99 %	LOD s/n = 3 (ng g <sup>-1</sup> ) 0,004 – 0,2  LOQ s/n = 10 (ng g <sup>-1</sup> ) 0,01 – 0,6	[7] 2007
n. a.	115 °C, 10 perc, 200 psi	hexán-aceton (20 ml) GC/MS/ MS	szilárd	szerves klórvegyületek (DDT, DDE, klórdán, aldrin, dieldrin, endrin, heptaklór epoxid, PCB-k, Dioxin)	HS-SPME: 60 perc, 65 °C	8-51 %	LOD = 0,02 – 3,6 ng/g	[8] 2006

### **2.3 Irodalmi eredmények a négy vizsgált gyógyszermolekulára természetes vizekben (folyó, tó, patak) és szilárd mintákon (talaj, üledék, szennyvíziszap)**

Az általam vizsgált négy vegyületet széleskörűen vizsgálták a világ számos országában különböző természetes mintákban. Az analitikai meghatározások szakirodalomban talált paraméterei és eredményei nagyon sokrétűek. A legfontosabbakat a **3. táblázat** tartalmazza, amely a *12. Melléklet* című fejezetben /*3. táblázat Természetes vizekben (folyó, tó, patak) és szilárd mintákon (talaj, üledék, szennyvíziszap) talált gyógyszerek (irodalmi összefoglaló a 2.3 fejezethez)*/ került elhelyezésre. Az összehasonlítás a különböző típusú minták, és a különféle előkészítési módszerek alkalmazása mellett széles spektrumú analitikai megközelítést mutat, de valamennyi eredményben az a közös, hogy az említett négy vegyület mind a vizes, mind a szilárd mintákban detektálható mennyiségben fordult elő.

## **2.4 Szennyvíziszapok vizsgálata**

Az állatgyógyászatban és a humán egészségügyben használt gyógyszerek kimutathatók a kommunális szennyvízkezelő üzemek kifolyó szennyvizében, ahogy azt az irodalomban több szerző is igazolta [19-33]. Mivel számos gyógyszer és más, az egészséget védő készítmény nem távolítható el teljesen a szennyvízkezelés során, a felszíni vizek és a vízforrások szennyeződnek azok maradványaival [34-36]. Többféle előkészítési és mérési módszert közöltek a szerves mikroszennyezők koncentrációjának meghatározására szennyvízben, illetve felszíni vizekben [22; 37-43]. A szennyvízkezelő telepeken alkalmazott mechanikai és biológiai kezelés során a szerves szennyezők részben kötődnek az iszaphoz, a szilárd és folyékony fázis közti megoszlást eredményező szorpciós folyamatok által [44,45]. Ennek következtében a szennyvíziszap különféle xenobiotikumokat és azok metabolitjait tartalmazza, ami befolyásolja a mezőgazdasági hasznosítást.

A fent említett okok miatt is fontos olyan analitikai eljárások kidolgozása, amelyek a szennyezett felszíni vízben kialakuló szennyvíziszap és üledék szerves mikroszennyezőinek azonosítására és mennyiségi meghatározására alkalmasak. A szilárd mátrixokban található gyógyszerek vizsgálatára szolgáló analitikai módszerek fejlesztését célzó kutatómunka az utóbbi évtizedben kezdődött [24-25, 46-47, 49, 50-52].

Az alkalmazott minta-előkészítési folyamatok tartalmazzák a szennyező anyag extrakcióját a szilárd felszínről ultrahanggal segített extrakció (UAE) [24,36,46,47,49,54], nyomással segített folyadék extrakció (PLE) [24,46,47,49,50], és mikrohullámmal segített oldószeres extrakció (MAE) [1,2,3,4,56,59,61] használatával. Ez utóbbi technikát főként az apoláris szerves szennyezők szilárd felszínről szerves oldószerrel történő eltávolítására használták. A minta-előkészítési folyamat következő lépése az extraktumok tisztítása szilárd fázisú extrakció [24,47,49,52,54,63,64], folyadék-folyadék extrakció [24,63] és más szorpciós extrakciós technikák [54,64] használatával. A biológiai mátrixok vizsgálatához a mátrix szilárd fázis diszperzió [64,54], és a diszperzív szilárd fázis extrakció [66,67] eljárások kerültek kifejlesztésre. Ez utóbbi eljárás extrakciós és tisztítási lépéseket foglal magában. A minta-előkészítési lépéseket követően a keresett komponensek mérése LC-MS-sel [24,46,47,55,63], vagy származékképzés után GC-MS-sel [25,46,49,63] történik.

A szennyvíziszapban lévő savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületek meghatározásához a legrészletesebb vizsgálatot Ternes és munkatársai végezték [49]. Azonosítottak és mennyiségileg meghatároztak számos gyógyszert és szerves maradványt,

ezek között a savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületeket is. Az említett vegyületek extrakciójához 0,5 g iszapminta felhasználásával szerves oldószereket (2x4 mL metanol és 2x2 mL aceton) és ultraszonikációt (USE) alkalmaztak. Az iszapot centrifugával elválasztották, az extraktumot pedig bepárolták körülbelül 200  $\mu$ L térfogatra, majd felhígították 150 ml desztillált vízzel. Az ily módon dúsított és hígított mintát SPE eljárásnak vették alá (Oasis HLB). A keresett, savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületeket folyadék kromatográfia- csatolt tömegspektrometriával határozták meg. Az analitikai módszer validálásához a fagyasztva szárított iszap felületére metanolban oldva vitték fel a komponenseket. A felvitel után egy szuszpenziót készítettek, melyben intenzív keveréssel biztosították a megfelelő kölcsönhatást a vizsgált komponensek és a mátrix között. A savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületek közül csak diklofenakot találtak az eleven és kevert iszapmintákban 0,2 és 0,45  $\mu$ g/g közötti értéktartományban, 49-52%-os teljes visszanyeréssel.

## **2.5 Folyami üledékek vizsgálata**

Sok analitikai eredmény támasztja alá, hogy szerves mikroszennyezők (gyógyszervegyületek és testápolási termékek) a szennyvizekből természetes vizekbe is bekerülnek [30,32,33,35,36]. Ebből a szempontból a legjelentősebbek a vízoldható gyógyszervegyületek (pl. a savas karakterű gyógyszerek) és testápolási termékek (PPCP-k). A vizes és a szilárd fázis közötti megoszlás miatt a mikroszennyezők bekerülnek az üledékbe és a talajba. E vegyületek szerkezetének polaritása miatt az adszorpciójuk a talajrészecskéken kevésbé jelentős, kimosódhatnak felszíni vízzel, és elszennyezhetik a talajvizet (a vízzáró réteg fölött) [31]. A szerves szennyezők további vándorlása vezethet ahhoz, hogy beszivárognak az ivóvízbázisokba. Ez a jelenség különösen akkor kerülhet előtérbe, ha az elégtelen biológiai szennyvíztisztítás következtében a szennyvíz bekerül az élővízi befogadóba, és az ivóvíz-kinyerési folyamat a parti szűrésű kutakon keresztül történik.

Ebből a szempontból azoknak a területeknek a vizsgálata fontos, amelyek veszélynek vannak kitéve. Az élővizek mikroszennyezőinek kimutatására számos analitikai eljárás ismert [13,22,27,34,37,39,40-43]. Hasonlóan a szennyvizek meghatározásához ezek a módszerek szilárd fázisú extrakcióból állnak, a tisztításhoz és a dúsításhoz pedig folyadék-folyadék extrakciót illetve szilárd fázisú mikroextrakciót alkalmaznak. Az analitikai meghatározásukat a származékképzést követően LC-MS, vagy GC-MS mérőműszerrel végzik. A vízoldható gyógyszermaradványok szilárd mátrixból történő meghatározására azonban sokkal kevesebb analitikai eljárás áll rendelkezésre. A minta-előkészítéshez hozzátartozó extrakciós lépés a szennyeződés szilárd felületről történő eltávolítása ultrahang segítségével [24,46,47,54,55], túlnyomással segített folyadék extrakcióval [24,46,47] és mikrohullámmal segített folyadék extrakcióval [3,4,56,59]. Az előkészítési folyamat következő lépése az extraktum tisztítása, amelyre szilárdfázisú extrakciót [46,47,52,54], folyadék-folyadék extrakciót [24] és egyéb szorpción alapuló extrakciós technikát alkalmaznak [52]. Ezt követően származékképzést, majd vizsgált komponensek mérésére LC-MS [24,46,47,54] vagy GC-MS módszert használnak [24,25,46,47].

Üledékmintákon a legrészletesebb vizsgálatokat Rice és Mitra [12] végezték. A szilárd fázis extrakciójára mikrohullámmal segített extrakciós (MAE) módszert fejlesztettek ki és hét különböző mikroszennyezőt kerestek (koffein, 17  $\beta$ -ösztradiol, ibuprofen, ketoprofen, pézsmaketon, naproxen, trklosan). Addicionált talajminta esetében 90 %-os visszanyerést kaptak három apoláris és 25 %-os visszanyerést értek el poláris vegyületek esetében. A savas

jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek között az ibuprofen és a ketoprofen 50-100 ng/g-os koncentráció-tartományban, míg a naproxen 10 µg/g koncentráció-tartományban volt detektálható.

Xu és munkatársai [25] analitikai eljárást dolgoztak ki hat különböző gyógyszervegyület (klofibrinsav, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak, triklosan) egy mintából történő meghatározására származékolást követően. A meghatározás talajmintából történt, különböző oldószerekkel és ultrahanggal segített extrakciós eljárással, amelyet SPE, származékképzés és GC-MS SIM módban történő mérés követett. A visszanyerések a hat komponensre 52 és 111 % között változtak. A kimutatási határ (LOD, limit of detection) 10 ng/g alatt volt ibuprofen és naproxen esetében.

Bossio és munkatársai [55] szerves mikroszennyezők (mint antropogén jelzőanyagok) meghatározására fejlesztettek ki eljárást ultrahanggal segített extrakciót használva. Visszanyerési értékek 46,1 % és 110 % illetve 49,2 % és 118,6 % között voltak talaj és üledék minták esetében.

A felszíni vizek monitorozására a legjelentősebb vizsgálatokat Zhao és munkatársai [26] végzeték, akik hormonok és savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek koncentrációját követték nyomon követték különböző folyóvizekben. A visszanyerési értékek 44, 91, 60 és 109 % voltak, ibuprofen, naproxen, ketoprofen és diklofenak esetében. A koncentrációtartományok rendre a következők voltak: 4,9-490; 24,7-118; 8,4-147 ng/L az ibuprofen, naproxen és diklofenak sorrendjében. Ketoprofent nem tudtak kimutatni.

Hernando és munkatársai [36] szennyvizet és különböző felszíni és ivóvíz mintákat tanulmányoztak, amelyeket különböző európai területekről gyűjtöttek össze. Munkájuk során savas karakterű gyógyszermaradványok (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak, klofibrinsav) kerültek meghatározásra. A kifolyó szennyvízből mért visszanyerés értékek 87% és 95% között voltak. Az ibuprofen, naproxen és diklofenak folyóvízmintából mért koncentrációja, 70-70, 26-72 és 60-152 ng/L-nek adódott. A ketoprofen értéke az LOQ alatt maradt.

## 2.6 Gyógyszerek szorpciójának egyensúlyi és kinetikai vizsgálata

### 2.6.1 Adszorpció izotermák

Az adszorpció izoterma – az adszorpció egyensúly esetében – az az egyenlet, amely kifejezi (állandó hőmérsékleten és nyomáson) az adszorbeált anyag mennyiségének változását az oldat koncentrációjának függvényében. Jelentőségük, hogy leírják az adszorpció mechanizmusát az adszorbens felszínén és a telítési értékek kiszámítását teszik lehetővé. A szerves mikroszennyezők szilárd fázison történő adszorpciója esetén a két leggyakrabban használatos izoterma a Langmuir és a Freundlich modell.

#### Langmuir izoterma

Ez az egyszerű modell a következő kiindulási feltételek esetén érvényes: sík felszínű szorbens, azonos energiájú kötőhelyek, az adszorpció monomolekuláris rétegben történik, a szorbens homogén. Az alábbi egyenlettel jellemezhető [19]:

$$\theta = \frac{q_e}{q_m} = \frac{bC_e}{1 + bC_e}$$

ahol,  $\theta$  = a réteg borítottságának (lefedettségének) mértéke;  $b = k_a/k_d$

$k_a/k_d$  = az adszorpció és a deszorpció aránya (**L/mg**),

$q_m$  = a telítési adszorbeált mennyiség (**mg/g**),

$q_e$  = az adszorbeált mennyiség az adszorbens egységnyi tömegére vonatkoztatva (**mg/g**),

$C_e$  = az egyensúlyi koncentráció az oldatfázisban (**mg/L**).

#### Freundlich izoterma

Ez az izoterma típus alkalmazható a heterogén fázisban zajló adszorpció jelenségek leírására akkor is, ha az adszorbeált réteg vastagsága nem monomolekuláris és az adszorbens felszíne kötőhelyek szempontjából nem homogén [19]. Egyenlete:

$$q_e = K_f C_e^n$$

ahol  $K_f$  = Freundlich-féle állandó (amely utal az adszorbens adszorpció kapacitásának a kötési energiával való kapcsolatára),

$n$  = a heterogenitási faktor, kifejezi az adszorpciós egyenestől való eltérést,

$q_e$  = az adszorbeált mennyiség az adszorbens egységnyi tömegére vonatkoztatva (**mg/g**),

$C_e$  = az oldatfázis egyensúlyi koncentrációja (**mg/L**).

### Redlich–Peterson izoterma

A Redlich–Peterson izoterma három paramétert tartalmaz és a Langmuir, valamint a Freundlich izoterma egyesítése [19]. Az egyenletből látható, hogy az adszorbeált mennyiség ( $q_e$ ) lineáris kapcsolatban van a számlálóban, és exponenciális kapcsolatban a nevezőben levő egyensúlyi koncentrációval ( $C_e$ ), összességében pedig minden feltételre kiterjedő, komplex, nemlineáris függést mutat az egyensúlyi koncentrációval:

$$q_e = \frac{AC_e}{1 + BC_e^g}$$

$A$ ,  $B$ ,  $g = (0 < g < 1)$  a Redlich–Peterson paraméter,

$q_e$  = az adszorbeált mennyiség az adszorbens egységnyi tömegére vonatkoztatva (**mg/g**),

$C_e$  = az oldatfázis egyensúlyi koncentrációja (**mg/L**).

A Langmuir izotermából kapott telítési adszorbeált mennyiség ( $q_m$ ) felhasználható a szorpciós állandó ( $K_d$ ) meghatározására. Ebben az esetben:

$$K_d = q_m / C_e$$

Számos, az irodalomban szereplő eredmény szerint a szerves mikroszennyezők olyan kis mennyiségben fordulnak elő természetes körülmények között, vagy olyan kis mértékben adszorbeálódnak, hogy az adszorbeált mennyiség egy-két nagyságrend intervallumban lineáris összefüggést mutat az oldat egyensúlyi koncentrációjával [73; 78]:

$$C_s = A C_w$$

$C_s$  = az adszorbeált mennyiség az adszorbens egységnyi tömegére vonatkoztatva (**mg/g**),

$C_w$  = az oldatfázis egyensúlyi koncentrációja (**mg/L**).

Az **A** paraméter ilyenkor megegyezik a szorpciós koefficienssel ( $K_d$ ), vagyis az alábbi egyenlet szerint, egyszerűen kiszámítható:

$$C_s = K_d C_w$$



## 2.6.2 Adszorpciós kinetika

Az adszorpció összetett folyamat, amelynek során az adszorpció-deszorpció mellett diffúziós jelenségek is hatnak. Összetett folyamat esetén a folyamat sebességét a leglassúbb részfolyamat határozza meg. Mivel a diffúzió sebessége általában kisebb, mint az adszorpció sebessége, ezért a diffúzió hatásának kiküszöbölése érdekében az adszorpciós kinetikát intenzíven kevert oldatban vizsgálják.

A szerves mikroszennyezők esetén két további tényező határozza meg az adszorpció sebességét (konstans hőmérsékleten és nyomáson) a mikroszennyező koncentrációja az oldatfázisban és a felületi kötőhelyek száma. Mivel ez utóbbihoz képest a szerves mikroszennyező koncentrációja elhanyagolható, ezért a telítési értéktől távoli koncentrációk alkalmazása esetén a kinetikát pszeudoelsőrendű modellel szokták leírni.

### Elsőrendű és pszeudoelsőrendű kinetika

A nemlineáris forma egyenlete a következő [19]:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_{ad}(q_e - q_t)$$

ahol  $q_e$  és  $q_t$  = az adszorbeált anyag mennyisége (mg/g) az egyensúly beálltakor, ill. adott  $t$  időpillanatban,

$k_{ad}$  = a pszeudoelsőrendű sebességi együttható (*l/min*).

A  $\log(q_e - q_t)$  a  $t$  függvényében ábrázolva egyenest szolgáltat, amelynek iránytangense a pszeudoelsőrendű sebességi együttható ( $k_{ad}$ ).

### Másodrendű és pszeudomásodrendű kinetika

Másodrendű kinetikai egyenletre akkor van szükség a szerves mikroszennyezők adszorpciójának modellezése, ha a kötőhelyek száma összemérhető az adszorbeálandó anyag mennyiségével, vagy ha a szorpció más anyagok deszorpciójával vagy egyéb folyamatokkal jár együtt (pl. funkciós csoportok deprotonálódása). A másodrendű sebességi egyenlet nemlineáris formája a következő [19]:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2(q_e - q_t)^2$$

Az egyenlet integrált formája:

$$\frac{1}{(q_e - q_t)} = \frac{1}{q_e} + k_2 t$$

ahol  $k_2$  = a másodrendű sebességi együttható ( $g/[mg \text{ min}]$ ),

$q_e$  és  $q_t$  = az adszorbeált anyag mennyisége ( $mg/g$ ), az egyensúly beálltakor, ill. adott  $t$  időpillanatban.

Az egyenlet lineárizált alakja:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{h} + \left(\frac{1}{q_e}\right)t$$

Ha a kinetika másodrendű sebességi egyenlettel írható le, akkor az egyenes iránytangenséből ( $1/q_e$ ) a  $q_e$  számítható és ennek ismeretében az egyenes  $y$  tengelymetszetéből ( $1/h$ ) a  $k_2$  meghatározható, az alábbi összefüggés alapján:

$$h = k_2 q_e^2$$

### 2.6.3 Kinetikai és szorpciós vizsgálatok szilárd mintákon

Amint azt a 2.5 fejezetben már említettem, a nem-szteroid gyulladáscsökkentő anyagok vízoldhatóságuk következtében bejuthatnak a felszíni vizekbe és a talajvízbe. Ezt a jelenséget már több országban is kimutatták [29,30,52]. A gyógyszervegyületek megoszlásának a szilárd és a vizes fázis között parti szűrésű ivóvíznyerés, a mesterséges, vagy a természetes talajvíz átáramoltatása, stb. esetén van jelentősége. Emellett a szennyvíz, vagy szennyvíziszap mezőgazdasági területen való elhelyezése esetén a gyógyszervegyületek bejuthatnak a telítetlen zónába (felszíni, felszín alatti és talajvíz rétegbe). Előfordulhat az is, hogy az említett jelenség, vízkivételi forrásokat veszélyeztethet [68,69,70,71]. Annak érdekében, hogy jobban megértsük a természetben lejátszódó folyamatokat, fontos tisztázni azokat a szorpciót jellemző kinetikai és egyensúlyi feltételeket, amelyek befolyásolják a gyógyszervegyületek vándorlását.

Számos cikk található az irodalomban, amely a gyógyszervegyületek szilárd mátrixban (talaj, üledék, iszap) lezajló szorpciós folyamatait vizsgálja [72,73,74]. Ezek közül viszonylag kevés foglalkozik a savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek

tanulmányozásával folyami üledékben, mivel úgy tartják, hogy ezek a vegyületek kevésbé adszorbeálódnak természetes körülmények között (semleges pH és közepes ionerősség, stb.).

Carballa és munkatársai [45] számos gyógyszervegyület (beleértve az ibuprofent, a naproxent és a diklofenakot) szilárd-víz megoszlási együtthatóját ( $K_d$ ) és szerves széntartalomra normalizált megoszlási együtthatóját ( $K_{oc}$ ) határozták meg kevert iszapmintákban. A minták hatóanyagtartalmát származékképzésnek vették alá, majd gázkromatográfiás-tömegspektrometriás csatolt technikával mérték. A célvegyületek  $K_d$  és  $K_{oc}$  értékeinek, a kevert iszapmintában történő meghatározásához megmérték azok koncentrációját vizes és szilárd fázisokban egyaránt. A kapott  $\log K_d$  értékek 0,8 és 1,9 közöttiek a savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületekre vonatkozóan (a  $\log K_{oc}$  1,8-3,5 között változott). A szennyvíziszap tipikusan biofilmmel bevont részecskékből áll, de a szerzők eredményeiket ebből a szempontból nem elemezték.

Zwiener és Frimmel [75] 1-2 mm részecskeméretű, biofilmmel bevont habkövet alkalmazott néhány savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyület (köztük ibuprofen és diklofenak) bioreaktorban történő eltávolításának vizsgálatához. A biofilmet kommunális szennyvízfeldolgozó telepről származó eleveniszap használatával fejlesztették a habköveken. Az eredmények szerint az ibuprofen eltávolítása 35-40%-os volt, míg a diklofenak 95%-ban változatlan maradt.

Scheytt és munkatársai [76] homokoszlopokon végeztek laboratóriumi kísérleteket, hogy tanulmányozzák a karbamazepin, a diklofenak, az ibuprofen és a propifenazon szorpciós paramétereit telítetlen körülmények esetén. A gyűjtött homokminták 98%-ban finom és közepes szemcseméretű homokot, és kevés (0,7%) iszapot tartalmaztak. Mintaelőkészítésre szilárd fázisú extrakciót (SPE) alkalmaztak, és a gyógyszervegyületek ezt származékképzés után GC-MS módszerrel mérték. Az oszlopkísérletek az ibuprofen (54%), a propifenazon (55%) és a diklofenak (35%) jelentős eltávolítását mutatták, míg a karbamazepin eltávolítását nem sikerült elérni. A retardációs faktorokra (megkötődés, a szorpció mértékét jellemzi) 1,84; 2,51; 3,00; és 4.80 értékeket mértek a karbamazepin, propifenazon, ibuprofen és diklofenak esetében.

Yamamoto és munkatársai [77] nyolc gyógyszervegyületet (köztük az ibuprofent) vizsgálták szorpciós kísérletekben, a szorpciós koefficiensét folyóüledékekre és modell talajmintákra számították ki. A gyógyszerek meghatározását HPLC technikával végezték. A kapott szorpciós koefficiensek ( $K_d$ ) sokkal magasabbak voltak az aminok, mint a semleges vegyületek, vagy a karbonsavak esetében. A szorpciós koefficiensek nőttek a szerves

széntartalommal (TOC), és a  $\log K_{oc}$  enyhe lineáris korrelációt mutatott az oktanol-víz megoszlási együtthatóval ( $\log D_{ow}$ ) semleges pH értéknél. Az eredményeikre alapozva feltételezték, hogy az elektrokémiai affinitás és a hidrofób kölcsönhatás fontos szerepet játszik a szorpciós mechanizmusban.

Xu és munkatársai [78] hat kiválasztott gyógyszervegyület – köztük az ibuprofen, a naproxen és a diklofenak – adszorpciós, és lebomlási folyamatait vizsgálták, különféle mezőgazdasági talajtípusokon. A gyógyszerek kinyerésére ultrahangos oldószeres extrakciót (USE), követően SPE-vel való tisztítást alkalmaztak és származékképzés után, GC-MS mérőműszerrel mérték. A vizsgált gyógyszerek közül a diklofenak, a naproxen és az ibuprofen adszorbeálódott a legkevésbé.

### 3. Célkitűzések

Célkitűzéseim az alábbiak voltak:

- a) Mintaelőkészítési módszer kidolgozása a vizsgált vegyületcsaládra (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak) szilárd minták (szennyvíziszap, Duna-üledék) hatóanyagtartalmának analitikai meghatározáshoz mikrohullámmal segített extrakciót követően, úgy hogy a mintaelőkészítés eredményeként kapott extraktum felhasználható legyen – a kutatócsoport más tagjai által – a vizes fázisra kidolgozott GC-MS és GC-MS-MS mérési technikákhoz.
- b) A mintaelőkészítési módszer validálása. Visszanyerés, relatív standard deviáció (RSD), kimutathatósági határ (LOQ) megállapítása.
- c) A szennyvíztisztítás végtermékeként képződő kevert és eleven iszap (mindkettő aerob lebontási termék) szennyezettségének megállapítása a további felhasználás, és a kezelés megítélése céljából.
- d) A Duna üledékminták szennyezettségének hosszú távú (egy éves monitoring) ellenőrzése a parti szűrésű kutak vízminőségének biztosítása céljából. Lehetséges összefüggések felderítése az időjárási tényezők (vízállás, vízhőmérséklet) és a szennyezettség mértékének változása között.
- e) A természetes vizekben (pl. Duna) végbemenő fizikai-kémiai folyamatok (szorpció-deszorpció) modellezése a kiválasztott vegyületcsaládon a természeteshez közel álló feltételek között a szorpciót befolyásoló legfontosabb tényezők megállapítása céljából.

## 4. Kísérleti rész

### 4.1 A mintaelőkészítés menete

Ebben a fejezetben az általam kidolgozott mintaelőkészítés általános menetét ismertetem, a további részleteket a megfelelő fejezetekben tárgyalom. A mintavétel leírása, valamint az azt közvetlenül követő lépések a szilárd és vízminták kezelésére a 4.2.1 és a 4.3.1 fejezetekben található, mivel itt különbség volt a szennyvíziszap és a Duna minták között. Az ily módon kapott minták egy meghatározott, teljesen homogén, kis részlete került további feldolgozásra az ebben a fejezetben ismertettek szerint.

Párhuzamosan minimum 3 minta előkészítése történt Duna-víz, -üledék és szennyvíziszap esetén is. Az összes módszernél alkalmazott reagens analitikai minőségű, a felhasznált oldószerek Sigma-Aldrich GC-minőségűek voltak.

#### *A mikrohullámmal segített extrakció*

Az üledékminták esetében 5 g, szennyvíziszap minták esetében 0.5 g szárított minta került analitikai pontossággal bemérésre, és 50 mL desztillált víz volt az extrahálószer. A mikrohullámmal segített extrakciót Milestone Start E Microwave Extraction System műszerrel végeztem (Milestone, Sorisole, Italy). Az extrahálásnál felhasznált edények anyaga TFM és PTFE, térfogatuk 100 mL. A leggyakrabban használt mikrohullám-program lépései a következők: **előfűtés** 700 W teljesítménnyel 5 percig 60 °C-ra, majd 600 W teljesítménnyel 5 percig 100 °C-ra; az **extrakció** 700 W teljesítményen, 100 °C-on, 30-20 percen át történik. A **visszahűtés** 10 percig zajlik. A művelet alatt a vizsgált mintát az edényben mágneses keverő tartja folyamatosan mozgásban. Az **4. táblázatban** foglaltam össze az extrakció vezérelt körülményeit.

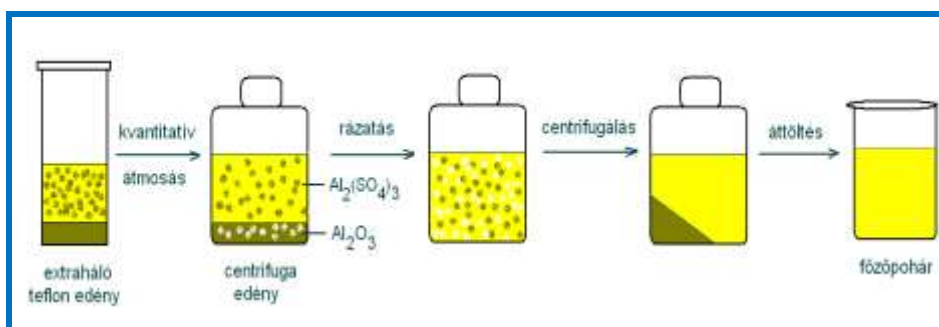
**4. táblázat** A mikrohullámmal segített extrakció vezérelt körülményei

Mikrohullámú segített extrakció method/2008_09_18.mpr			
<b>t [perc]</b>	<b>E [W]</b>	<b>T<sub>1</sub> [°C]</b>	<b>T<sub>2</sub> [°C]</b>
<b>5</b>	<b>700</b>	<b>60</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>600</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
<b>30</b>	<b>700</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
T <sub>1</sub> [°C] = a beállított hőmérséklet		T <sub>2</sub> [°C] =a biztonsági korlát	hűtés: 10 perc

A szennyvíziszap és a Duna üledékminták addicionálása az extrakció előtt történt, oly módon, hogy a standard oldat megfelelő részletét a bemért szilárd minta és desztillált víz elegyéhez injektáltam, majd intenzíven kevertetem az egyensúly beállításáig (ehhez fél óra elegendőnek bizonyult). Ezt követően az addicionált minta ugyanazokon a munkafolyamatokon ment keresztül, mint az addíció nélküli.

### *Az extraktumok tisztítása*

#### 1. Előtisztítás DME (diszperzív mátrix extrakció) alkalmazásával



**7. ábra** A diszperzív mátrix extrakció (DME) folyamatának lépései

Mintánként bemérem 1,0 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -ot (Brockmann I, mesh: 210; 0.07mm) és 0,25 g  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  vegyszereket a centrifugaedénybe, majd az extraktumokat kvantitatíve áttöltöttem az extraháló edényzetből a centrifuga edénybe, a szilárd részt 2x5 mL desztillált vízzel átmostam. Az így összeállított rendszert 10 percig **rázógépen** (Labor MIM, LE 203), 6-os fokozaton ráztattam (lásd **7. ábra**).

**2. szűrés:** tiszta fecskendőtestekbe méretre vágott, megnedvesített üvegszálás szűrőpapírkorongot helyeztem. A ráztatást követően a centrifugaedényekből 100 mL-es főzőpoharakba szűrtem a mintákat, vízsugárszivattyú vákuumhatásának segítségével. Majd kb. 2x5 mL desztillált vízzel átmostam.

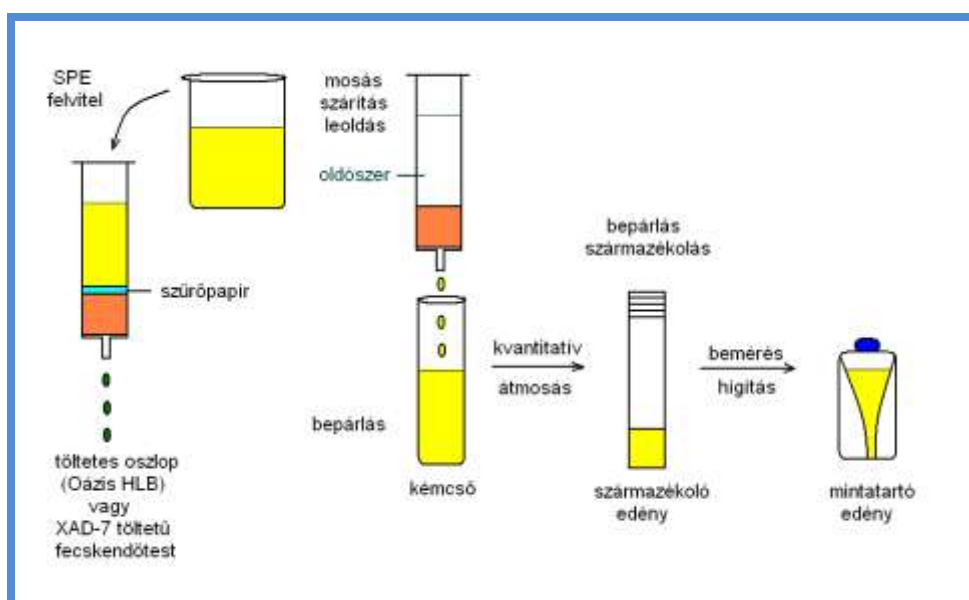
Az oldatok nem tartalmazhattak szemmel látható opálosodást (emulzió) vagy lebegő részecskéket (szuszpenzió). Miután ez a szennyvíziszap mintáknál nem teljesült ezért ott a szűrés helyett **centrifugálást** (VEB MLW Medizintechnik, Leipzig, Germany, típus MLWT54) alkalmaztam. Ennek lépései az alábbiak voltak:

- kiegyensúlyozás, párosával a szemben levő edényeket táramérlegen
- centrifugálás 10 percig
- az oldat tisztájának áttöltése a megfelelő számú főzőpoharakba

- teflonedény mosás (10 ml víz), áttöltés centrifuga edénybe, centrifugálás 10 percig, az oldat tisztájának áttöltése a megfelelő számú főzőpohárba minden mintánál.

### *A szilárd fázisú extrakció (SPE)*

Az SPE kivitelezése a következő eszközzel történt: a 12-port Visiprep DL Vacuum Manifold (Cat. No. 570449 from Supelco, Bellefonte, PA, USA), ami egy szabályozható vákuumkád. Az SPE folyamatot a kutatócsoportunk már korábban kidolgozta [22], én ennek további optimalizását és adaptálását végeztem el az extraktumok alkalmazása esetén. A felhasznált SPE oszlop Oasis® HLB (hydrophilic-lipophilic-balanced) cartridge 6cc/200mg, fordított fázisú, Waters gyártmányú (lásd **8. ábra**).



**8. ábra** A szilárd fázisú extrakció (SPE) és az azt követő munkafolyamatok

#### 1. az oszlopok kondicionálása (lásd **9. ábra**)

5,0 mL n. hexán

5,0 mL etil-acetát

10,0 mL metanol

10,0 mL desztillált víz

A vákuumkád szabályozása: a mintáknak optimális ideig szükséges az oszlop töltetével érintkeznie. Ennek elérése érdekében a megfelelő sebességet desztillált vízzel állítottam be, ez kb. csepp/másodperc sebesség. A töltet védelme érdekében méretre vágott üvegszálal szűrőpapír korongot helyeztem a töltetet lezáró üvegfrit tetejére a kondicionálás előtt.



## 2. a minták felvitele az Oasis HLB oszlopra (lásd 9. ábra)

A minták felvitele a szorbensre csepp/másodperc sebességgel történt. Ezt követően a tölteteket  $\text{SO}_4^{2-}$ -mentesre mostam 50 mL desztillált vízzel. Majd  $\text{BaCl}_2$  0,1 M oldatával ellenőriztem az oszlopról lecsöpögő oldat szulfátmentességét. A vákuumot vízszugár-szivattyúval hoztam létre. Vízminták esetén pH beállítás:  $4 \pm 0,2$  értékre minden főzőpohárban 0,1 M HCl-el vagy 0,1 M NaOH-dal történt. Az extraktumok pH beállítására nem volt szükség, mert az  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  alkalmazása optimálisra állította be a pH-t, amelyet minden esetben ellenőriztem.

## 3. Az SPE Cartridge-ok szárítása (lásd 9. ábra)

A szárítás vízszugár-szivattyúval vagy membránszivattyúval történt meghatározott ideig (10-30 perc). A szárítás a szennyvíziszapok esetén időnként hosszabb időt vett igénybe. Az oszlopok töltetének nedvességét vizuálisan ellenőriztem (egyrészt az oszlop falának hőmérséklete, másrészt a töltet állaga alapján).

## 4. Az SPE oszlopok leoldása (lásd 9. ábra)

A leoldás csak teljesen száraz oszlopok esetén ad optimális eredményeket. Sorban a következő oldószereket alkalmaztam: 5,0 mL n. hexán; 5,0 mL etil-acetát; 10,0 mL metanol. Az általam kidolgozott esetekben a hexánt csak a töltet mosására használtam, így csak az etil-acetát és a metanol oldószereket gyűjtöttem félkémcsőbe.

## 5. A minták bepárlása

A bepárlási művelet vegyi fülke alatt történt levegőáramban, törekedve arra, hogy a kémcsőben maradjon kb. 250-500  $\mu\text{L}$ -nyi besűrűsödött extraktum, ezt metanolos atmosféra követte a származékoló reakcióedényekbe. A metanolos atmosfért  $3 \times 0,5$  mL metanollal végeztem, a metanolt üvegbot segítségével oszlattam szét a kémcsővek falán a kvantitatív atmosféra érdekében. Ezt követően a 4,0 mL-es származékoló reakcióedényekben levő extraktumokat először a vegyi fülke alatt levegőáramban majd rotadeszt berendezés Büchi Rotavapor R-200 (Flawil, Switzerland), Büchi vákuumpumpa (V-700) segítségével teljesen szárazra pároltam.

A Duna vízminták addicionálása a standard megfelelő részletével az SPE eljárás előtt történt, majd ezt követően az addicionált minták ugyanazon a munkafolyamaton estek át, mint az addíció nélküliek.

### ***Származékképzés***

A minták származékolása, és mérése kutatócsoportunk által már korábban kidolgozásra és közlésre került [22]. A tisztítás utáni mintaelőkészítés ezután megegyezik a vízmintákra kidolgozott eljárással.

-1. lépés, oximálási reakció (lásd 3.1.4 fejezet)

2,5 vegyes %-os hidroxilamin-hidrokloridot tartalmazó piridin oldatot készítettem (1,25 g hidroxilamin-hidrokloridot oldottam 50 mL piridinben). Az így elkészített oldatból 125 µl-t injektáltam a jól zárható reakcióedénybe (teflonrétegű szeptummal borított, csavaros kupakkal rendelkező 2 vagy 4 ml-es kémcső), majd pedig 30 percen keresztül 70 °C-on tartottam.

-2. lépés, szililezési reakció (lásd 3.1.4 fejezet)

Analitikai tisztaságú hexametil-diszilazánból 225 µl-t, majd közvetlenül ezután 25 µl trifluor-ecetsavat injektáltam a reakcióedénybe. Majd pedig 90 percen keresztül 70 °C-on tartottam a mintákat.

Minden sorozathoz 2 különböző koncentrációjú standardot és 1 műveleti üres mintát is származékoltam. A standard oldatok megfelelő részleteit egyenesen a reakcióedénybe injektáltam, a műveleti üreshez pedig csak a származékoláshoz használt oldószereket adagoltam. A kutatás egy-egy meghatározott szakaszában sor került teljes munkafolyamat üres mérésre is, amely az összes alkalmazott reagent és oldószert tartalmazta az extrakciótól kezdve. Ebben az esetben az extrakció a szilárd minta felhasználása nélkül történt.

### ***A hígítás***

A származékképzést követően, közvetlenül a hígítás előtt a reakcióedényben a fázis heterogén (a hidroxilamin-hidroklorid miatt). Természetesen jó esetben a szilárd fázis leülepedett állapotú. Abban az esetben, ha a szilárd fázis zavarta az optimális hígítást, centrifugálást alkalmaztam. A lezárt reakcióedényt egy zárható, megfelelően kibélelt centrifuga-edénybe helyezem és kb. 10 percig 5000 fordulat/percen centrifugáltam.

A hígítást a szobahőmérsékletre történő lehűlés után végeztem. A minták tisztájából meghatározott részleteket 250-300 µL-es térfogatú GC-mintaadagoló edényekbe injektáltam, majd HMDS hozzáadásával hígítottam. A Duna mintákat 2,5-5,0-szörösére a szennyvíziszap mintákat 5,0-10,0-szeresére hígítottam úgy, hogy a várható koncentrációk a kutatócsoportunk

által már korábban megállapított linearitási tartományba kerüljenek [22].

### *A mérés*

A standard oldatok elkészítése, hígítása és a linearitási tartomány kimérése már előzetesen megtörtént [22]. (A standard oldatokat a kutatócsoport más tagjai készítették.) A mérés a 4.2.6 fejezetben leírtak szerint zajlott. A szekvencia lista legáltalánosabb formája a következő volt. Minden minta háromszor került injektálásra. Továbbá:

- 1- a standardok injektálását műveleti üres minta mérése követte, azért, hogy megbizonyosodjunk afelől, hogy vizsgálandó mintáinkba nem a standard oldatokból került be szennyezés,
- 2- három párhuzamos minta után az oszlop mosása történt a műveleti üres oldattal, azért, hogy a következő minta esetleges szennyeződését elkerüljük,
- 3- három különböző mintát követően az -1- pont ismétlődött.

**5. táblázat** A vizsgált gyógyszervegyületek kiértékeléséhez szükséges adatok

Vizsgált vegyület	MS	MS-MS	
		fragmentált	detektált
ibuprofen	160, 161, 263	161	145
naproxen	185, 243, 302	243	170
ketoprofen	104, 324, 325, 398	325	207, 250, 324
diklofenak	214, 242, 277	242	179, 207, 214

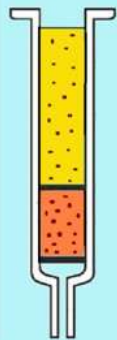
**6. táblázat** A Varian GC-MS kapcsolt technika általam alkalmazott néhány jellemző paramétere

<b>VARIAN 4000 GC/MS/MS SYSTEM (VARIAN, WALNUT CREEK, CA, USA)</b>	
AutoSampler típusa	CP-8400
Programozható injektor típusa	Varian CP-1079
Kolonna típusa	SGE (Victoria, Australia); SGE BPX5 forte: 30 m x 0,25 mm; f. =0,25 µm.
Hőmérséklet adatok <i>transfer line,</i> <i>ion trap</i> és <i>manifold</i>	280 °C, 210 °C 80 °C
Hőmérséklet program	Kezd 100 °C-on, 1percig marad 100 °C, ezt követően felfűtés 300 °C –ra (20 °C/min) 5,5 percig 300 °C-on (összesen 16,5 perc.)

## Az alkalmazott SPE-technológia ismertetése

OASIS® HLB oszlop, Waters gyártmány

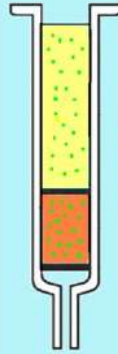
### 1. Az oszlop kondicionálása



5.0 ml n. hexán  
5.0 ml etil-acetát  
10.0 ml metanol  
10.0 ml deszt.víz  
oldószerekkel történik a kondicionálás.

Kondicionálás: a töltet nedvesítése, a szemcsék között elhelyezkedő levegő eltávolítása. A szorbens aktív ligandumjainak solvatációja, aktiválása.

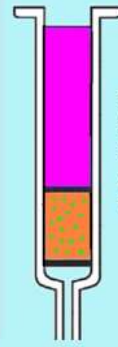
### 2. A minta felvitele és mosása



A vizsgált molekulák vizes extraktumai kerülnek az oszlopra, ahol megkötődnek.

A vizsgált komponensek megkötődése az Oasis® HLB töltetén.

### 3. A minta leoldása



5.0 ml n. hexán  
5.0 ml etil-acetát  
10.0 ml metanol  
oldószerekkel történik a leoldás.

A vizsgált vegyületek szerves fázisba kerülnek.

9. ábra Az alkalmazott SPE-technológia lépéseinek ismertetése

## **4.2 Szennyvíziszap**

### **4.2.1 Mintavétel**

Az Észak-pesti Szennyvíztisztító Telep Budapest egyik legnagyobb többlépcsős, mechanikai-biológiai szennyvíztisztító telepe (Fővárosi Csatornázási Művek Zrt.). Ez a szennyvíztisztító telep naponta 775.000-es populáció szennyvizét kezeli. A kevert iszap a mechanikai kezelésből származó primer iszap és a biológiai kezelés eleveniszap-többlétének keveréke. A keverési arány változik a befolyó és kifolyó szennyvíz aktuális összetételének és más technológiai paramétereknek a függvényében. Az eleven iszap a szennyvíztisztító telep egy feldolgozási végterméke, és részben mezofil anaerob lebontásnak vetik alá, részben szemétlerakókban helyezik el.

A kevert és eleven szennyvíziszap mintákat az Észak-pesti Szennyvíztisztító Telep munkatársai gyűjtötték, centrifugálták és zárt üvegedényben az ELTE laboratóriumába szállították. Ezután ezeket 40 °C-on vagy fagyasztva szárítottam, majd darálóban megőröltem, és homogenizáltam. Az ily módon előkezelt mintákat az elemzésig zárt üvegpalackokban, + 4 °C-on tároltam.

### **4.2.2 Az iszapminták előzetes vizsgálata**

Valamennyi iszapminta jellemzéséhez meghatároztuk a szerves és szervesetlen vegyületek arányát (az EN 12879:2001 Európai szabvány szerint), valamint a teljes szén és a szerves szén koncentrációját (EN 13137:2001 szerint). Ez utóbbi két adatból a teljes szerves széntartalmat (TOC) számítottuk ki. Ezekhez a mérésekhez Multi N/C 2100S berendezést (Analytik Jena AG, Jena, Németország) használtunk.

A szennyvíziszap mintaelőkészítésének kidolgozása során többféle oldószert próbáltam ki. Elsősorban erősen poláris oldószerek jöttek szóba, mivel az extrahálendő vegyületek polaritása is nagy. Ezért az alkalmazott oldószerek között metanol, metanol-desztillált víz különböző arányú elegyei és desztillált víz szerepeltek.

A desztillált víz használtát az is indokolta, hogy az alkalmazása során kialakuló feltételek álltak legközelebb a szennyvíztelepen és a természetes környezetben megvalósuló körülményekhez. A desztillált vizes extrakció esetén a pH hatásának tanulmányozására is szükség volt. 0,5 g fagyasztva-szárított szennyvíziszap mintát analitikai pontossággal

bemértem az extrakciós edénybe, majd hozzáadtam 50 mL desztillált vizet. A pH-értékét az eredeti 6.0-ról 4-es, 3-as, 2-es és 1-es pH-ra módosítottam megfelelő mennyiségű 0,1 mol/L HCl oldat hozzáadásával. A szennyvíz iszap mikrohullámmal segített extrakciója után centrifugálással elválasztottam a folyékony fázist a szilárdtól, majd megmértem az extraktum pH-ját és vezetőképességét.

#### **4.2.3 Mikrohullámú térrel és ultrahanggal segített oldószeres extrakció**

A mikrohullámmal segített extrakció a *4.1. fejezetben* leírtak szerint történt. Azért, hogy tisztázzam a hőmérséklet és a mikrohullámú tér hatását a gyógyszerkészítmények lehetséges lebomlására, 50 mL-es addicionált vízmintákat 100, 140 és 180 °C-ra melegítettem a mikrohullámú készülékben, majd pedig 30 percig ezen a hőmérsékleten tartottam. A mikrohullámmal segített extrakciós műveletet követően SPE (Oasis HLB) technológiát alkalmaztam a GC-MS mérés előtt (lásd a *4.1. fejezetben* a mintaelőkészítést).

A hatékony extrakcióhoz szükséges idő meghatározásához 0,5 g addicionált mintákat 50 mL desztillált víz extrahálószerrel, 100 °C-on 10, 20, illetve 30 percig extraháltam. A mikrohullámmal segített extrakció után, az SPE technológiát megelőzően DME tisztítási műveletet alkalmaztam a *4.1 fejezetben* leírtaknak megfelelően. A standard hozzáadását a *4.2.7 fejezetben* leírtak szerint hajtottam végre.

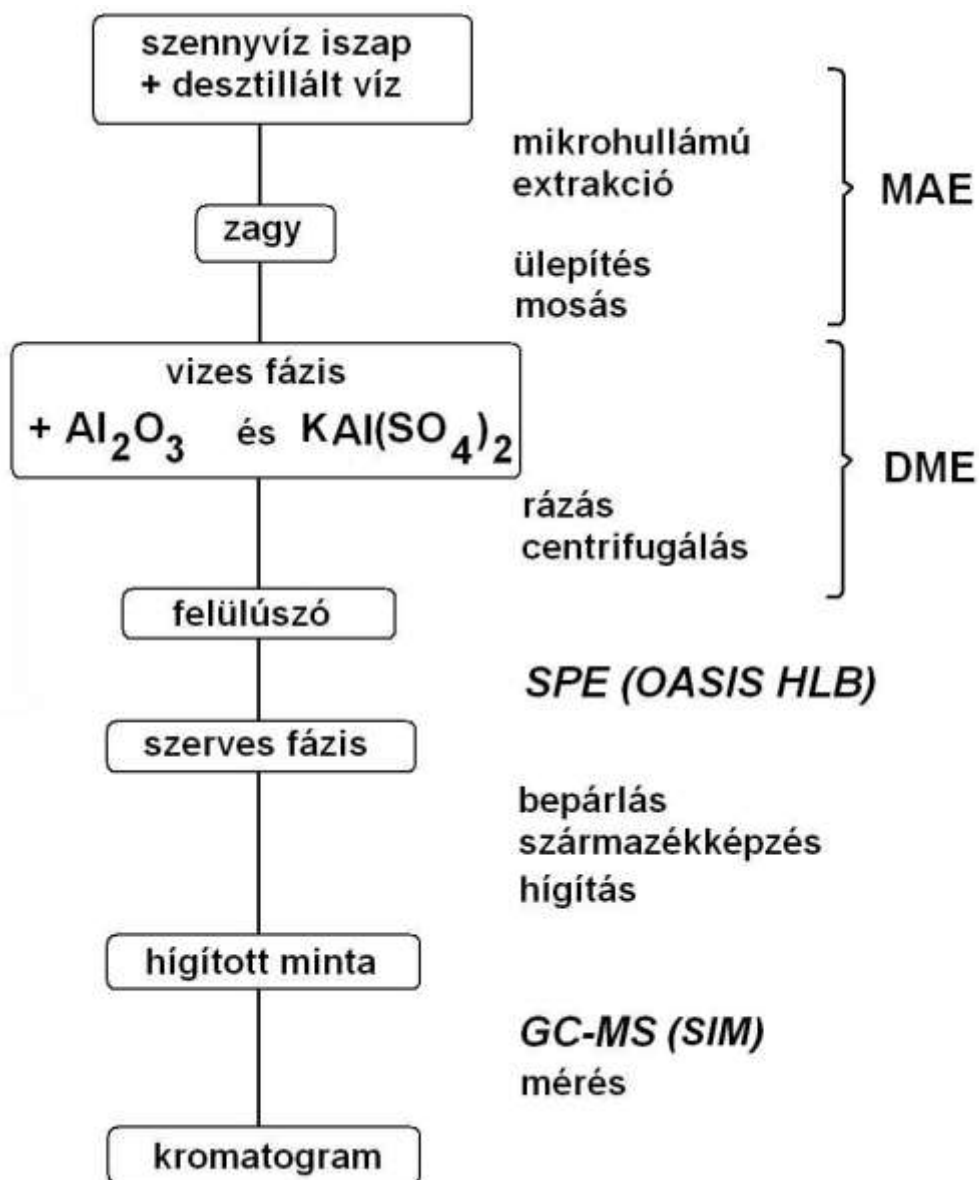
Az ultrahangos kezelés során ugyanolyan mennyiségű iszapot és desztillált vizet alkalmaztam, mint a mikrohullámú extrakciónál. Az elegyet tartalmazó üvegedényeket ultrahangos fürdőbe helyeztem (típus: RK 52 H Bandelin GmbH, Berlin, Németország), és szobahőmérsékleten 30 percig kezeltem a mintákat ultrahanggal. Az extrakciós folyamat után a minták kezelése a *4.1 fejezetben* leírtak szerint folytatódott.

#### **4.2.4 Tisztítási folyamatok szennyvíziszap minták előkészítése során**

Az extrakciót követően a folyékony fázist két különböző módon kezeltem. Az első esetben a kivonatot 5000 rpm-en 10 percig történő centrifugálással választottam el az iszaptól (VEB MLW Medizintechnik, Leipzig, Germany, típus: MLW T54), és a felülúszó folyadékot SPE tisztításnak vettem alá az OASIS-HLB (lásd *4.1 fejezet*) oszlopon [22]. A szilárd fázisú extrakciót egy Visiprep DL Vacuum Manifold 12 eszközzel végeztem el (lásd *4.1 fejezet*). Az SPE oszlopról történő leoldáskor félkémcsőben összegyűjtött szerves oldószert 1 mL-ig

elpárologtattam és átmostam a reakcióedénybe származékképzés céljából (lásd 4.1 fejezet).

A másik esetben a DME technológiát alkalmaztam az előtisztításhoz (lásd 4.1 fejezet).  
A teljes eljárást a **10. ábra** szemlélteti.



**10. ábra** A teljes munkafolyamat egyszerűsített ábrája

#### 4.2.5 Származékképzés

A tisztított extraktumot szárazra párologtattam és származékképzési reakciót hajtottam végre a 4.1 fejezetben ismertetett módon. A származékképzett mintákat HMDS-sel hígítottam, amíg a

gyógyszerek koncentrációja elérte a  $2 \times 10^{-9}$  and  $2 \times 10^{-10}$  mol/L közötti értéket (lásd a 7. táblázat). A külső standardok elkészítéséhez a négy gyógyszer-molekulát tartalmazó standard oldat adott térfogatát közvetlenül a reakcióedénybe injektáltam, megszáritottam, származékoltam és hígítottam, a mintákkal megegyező módon. Két-három különböző koncentrációt alkalmaztam a fent említett koncentráció-tartományban.

A vakminta elkészítéséhez a teljes származékképzési eljárást megismételtem anélkül, hogy a mintához standardot addicionáltam volna. Szükség esetén a mintában mért koncentrációértékeket korrigáltam a vakminta értékével.

7. táblázat Standard oldat készítése, koncentrációjának számítása

Ret. idő	Komponens	g /100mL bemérés mérőlombikba	std 1. hígítás	std származékolt térfogat [μL]	2. hígítás származékolás után	GC-be injektált mennyiség [pg / μL]
9,667	<b>ibuprofen</b>	0,02068	100x	100	10x	55,147
14,636	<b>naproxen</b>	0,02340	100x	100	10x	62,400
15,609	<b>ketoprofen</b>	0,02600	100x	100	10x	69,333
16,526	<b>diklofenak</b>	0,03242	100x	100	10x	86,453

#### 4.2.6 A gázkromatográfiás-tömegspektrometriás csatolt technika mérési paramétere

Egy Varian CP-8400 AutoSampler automatikus mintaadagolóval, és egy Varian CP-1079 programozható injektorral felszerelt Varian 4000 GC-MS2 gyártmányú rendszert (Varian, Walnut Creek, CA, USA) használtam a mérésekhez. A berendezés ioncsapda detektorral rendelkezik, az injektor hőfok-programozható, és természetesen számítógépes adatfeldolgozás lehetséges.

A kolonna (apoláros belső nedvesítésű, kapilláris) az SGE gyár terméke volt (Victoria, Australia); SGE BPX5 forte capillary: 30 m×0,25 mm; df.=0,25 μm. A transfer line, az ioncsapda és a manifold hőmérséklete 280 °C, 210 °C és 80 °C volt.

Az elválasztás optimalizált hőmérsékletprogramja a következő volt:

- az injektálások 100 °C-on történtek, és fél percig 100 °C-on tartás, azután felfűtés 270 °C-ra (200 °C/perc) és 3 percig 270 °C-on tartás,



- a kolonna hőmérséklete 100 °C-on indult és 1 percig ezen az érték volt, majd felfűtés 300 °C-ra (20 °C/perc) és 300 °C-on tartás 5,5 percig.

A teljes kromatografálási idő 16,5 perc volt.

A mérés során „On column” injektálást, vivőgázként állandó 1 ml/perc áramlási sebesség mellett 99,9999%-os tisztaságú héliumgázt alkalmaztam. A gyógyszervegyületek mennyiségi meghatározását selected ion monitoring (SIM) módban hajtottam végre. A laboratóriumunk által kifejlesztett teljes származékképzés és GC-MS (SIM) módszer korábban került publikálásra [22]. A vizsgálandó vegyületek azonosítása céljából néhány ellenőrző mérést GC-MS-MS módban is végeztem.

#### 4.2.7 Validálás

A módszer validálásához 0,5 g kevert és eleven iszapmintákat mértem be az extraháló edényekbe. Extrakciós folyadékként minden edénybe 50 mL desztillált vizet töltöttem. A gyógyszervegyületek standard oldatát a reakcióedényekbe injektáltam, ami a vizes fázisban  $2 \times 10^{-7}$  mol/L koncentrációt eredményezett minden komponensre nézve. Annak érdekében, hogy megállapítsam az új fejlesztésű tisztítási lépés hatékonyságát (DME használata az előtisztításhoz + SPE), a standard oldat különböző térfogatait adtam az iszap-víz keverékhez, amely  $2 \times 10^{-8}$  és  $2 \times 10^{-9}$  mol/L közötti koncentrációt eredményezett.

A zagyot 60 percig intenzíven kevertettem az extrahálási folyamat előtt, amelyet a 4.2.3 fejezetben közöltek szerint végeztem el. A kivonatokat pedig centrifugálással elválasztottam és tisztítottam a 4.1. fejezetben ismertetett módon. A koncentrációk a 4.2.6 fejezetben közöltek szerint, GC-MS (SIM) eljárással kerültek meghatározásra.

A teljes folyamatot standard hozzáadása nélkül is megismételtem. A visszanyerések számításához a nem addicionált iszapban mért átlagos koncentrációértékeket kivontam az addicionált iszap átlagos mérési eredményeiből, és összehasonlítottam a külső standard oldatban levő koncentrációval.

A teljes műveletet elvégeztem iszapminták nélkül is. Ebben az esetben csupán 50 mL desztillált vizet kezeltem, mely  $2 \times 10^{-7}$ , vagy  $2 \times 10^{-8}$  mol/L koncentrációban tartalmazta a gyógyszervegyületeket. A műveleti üres meghatározásához az extrahálóedény csak 50 mL desztillált vizet tartalmazott és a teljes folyamatot (lásd 4.1. fejezet szerint) megismételtem. Az utóbbi esetben a visszanyerések kiszámításához a mért értékeket szükség esetén korrigáltam a műveleti üres értékével. Minden mintacsoportból legalább három párhuzamos mérés készült.

## 4.3 Duna minták vizsgálata

### 4.3.1 Mintavétel

A Duna 2850 km hosszú, 10 országon folyik keresztül Nyugat- és Kelet-Európában, és 817.000 km<sup>2</sup> vízgyűjtő terület tartozik hozzá. Magyarországon Budapest a legnagyobb város (1,83 millió lakos), amely potenciális szennyező forrást jelent a folyó számára. A főváros szennyvizének a felét az Észak- és Dél-pesti Szennyvíztisztító Telep tisztította meg. A kifolyó és 2010-ig a maradék tisztítatlan szennyvíz a mechanikai tisztítást követően a Dunába került bevezetésre. A Budapesti Központi Szennyvíztisztító Telep (BKSZTT) megépülése után 2010-től a főváros teljes szennyvize biológiai tisztítást követően kerül a Dunába.

A mintavétel az 1642, 1635 és 1622 folyamkilométereknél (lásd **11. ábra**) történtek [28]). A BKSZTT a Duna 1641 és 1642 fkm-e között kerül el, és a mintavételek időpontjában még nem üzemelt. Az 1. mintavételi pont úgy került kijelölésre, hogy a tisztítatlan szennyvíz bevezetési helyek alatt és a később üzembe helyezett BKSZTT fölött helyezkedjen el. A 2. és a 3. mintavételi hely között parti szűrészű kutak találhatók, amelyekből az ivóvíztermelés történik [20; 21].



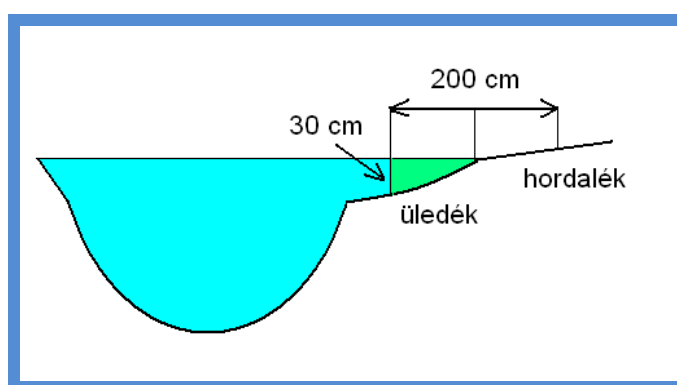
**11. ábra** Mintavételi helyek (1, 2 és 3) a Duna mentén (a, b: szennyvíztisztító telepek, c: a vizsgálat idejében még építés alatt álló szennyvíztisztító telep, d-d: parti szűrészű kutak, ivóvízkitermelésre, e kifolyó, tisztítatlan szennyvíz)

A mintavételi helyek a parttól max. 1 m távolságon belül voltak, és 5 cm felszínvastagságból (lásd **12. ábra** A Duna-üledék és -hordalék mintavétel vázlata) származnak. A mintavételi paramétereket (vízállás, vízhőmérséklet, az elmúlt napok csapadécai) írásban, sok esetben fényképpel is rögzítettem. A mintavételi pontok pontos kiválasztásánál figyelembe vettem a munkabiztonsági (munkavédelmi és balesetvédelmi) szempontokat is. A vízminták kivétele ugyanezekben a pontokon történt, esetenként 10-20 L minta vételére került sor. A mintavétel során az üledék- és vízmintákat üvegedényekbe töltve késedelem nélkül a laboratóriumba szállítottam.

A minták feldolgozását azonnal megkezdtem, miután beszállítottam a laboratóriumba. A vízminták esetében szűrés, homogenizálás és azonnali mintaelőkészítés történt. Az üledékmintáknál a szilárd részt szűréssel különítettem el a vizes fázistól, majd szobahőmérsékleten (20 °C) levegőátszívással szárítottam. Ezt követően egy durva szitálás történt a növényi és állati maradványok eltávolítása érdekében, majd a minták őrlésére került sor. Az így kapott mintákat 1 mm-es szemcseméretű szitán ismét átszitáltam, és az átszitált frakciót homogenizáltam. Az így előkészített minták sorszámozott üvegedényekben +4 °C-on kerültek tárolásra.

*Üledékminta:* maximum a felső 5 cm-es réteg, maximum 100 cm távolságban a meder szélétől, maximum 30 cm vízzel fedett terület alatti réteg.

*Hordalékminta:* maximum 100 cm távolságban a meder szélétől a part menti réteg (a disszertációban nem került ismertetésre).



**12. ábra** Duna-üledék- és hordalék mintavétel vázlata

### 4.3.2 Az üledékminták előzetes vizsgálata

A kiválasztott üledékminták jellemzéséhez meghatároztuk a szerves és szervetlen vegyületek arányát, valamint a teljes szén és a szerves szén koncentrációját *4.2.2 fejezetben* leírtak szerint. Ez utóbbi a két adatból a teljes szerves széntartalmat (TOC) számítottuk ki. A Duna üledékminták vizes oldatainak pH és a vezetőképesség vizsgálatára szintén sor került. Ebben az esetben a szárított üledékmintából 1,0 g volt a bemérés.

### 4.3.3 Mintaelőkészítés optimalizálása és a visszanyerés tanulmányozása

A vízminták esetében 3 liter Duna vízminta került addicionálásra a 4 komponensű gyógyszervegyületet tartalmazó oldattal, a koncentráció  $2 \times 10^{-8}$  mol/L volt minden egyes vegyületre. Ezt követően a mintaelőkészítés az SPE technika alkalmazásával folytatódott a már ismertetett módon (lásd *4.1 és 4.2.4. fejezet*) mind az addicionált, mind az addíció nélküli esetekben. A visszanyerés számításához a nem addicionált vízminták átlagos mérési eredményei kerültek levonásra az addicionált minták átlageredményeinek mért értékeiből.

A MAE szennyvíziszap mintára kifejlesztett kísérleti feltételeit [23] optimalizáltam a Duna üledékmintákra is. A kísérletben 10, 20, 30 perces extrakciós idők kerültek kipróbálásra. Analitikai pontossággal 5,0 g szárított üledékminta került bemérésre a teflonedénybe, és 50 mL desztillált vizet adtam hozzá.

Ezt követően az extraktumok tisztításának optimalizálását végeztem el. Itt a DME eljárásban annyi módosításra volt szükség a szennyvíziszap mintákra kidolgozott eljáráshoz képest, hogy a  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  mennyiségét 0,5 g-ra kellett emelni a szükséges pH eléréséhez, továbbá a centrifugálási lépést ki lehetett hagyni. Ezért a rázatást követően az elegyek szilárd és folyadék részét szűrővel választottam szét. A DME eljárást az SPE technika alkalmazása követte a *4.1 és 4.2.4. fejezet* szerint.

A validáláshoz az addicionált gyógyszervegyületek koncentrációi külön-külön  $2 \times 10^{-8}$  mol/L voltak. A zagy intenzív kevertetése mágneses keverővel szobahőmérsékleten történt, és időtartama 0,5-24 óra volt. Erre a mikrohullámmal segített extrakciós eljárás előtt került sor a zagymintában a szilárd-folyadék fázis között kialakuló egyensúly kialakítása érdekében. A további mintaelőkészítés ugyanúgy történt, mint a nem addicionált esetekben. A visszanyerések meghatározására két különböző TOC értékű üledékminta került felhasználásra, két különböző addíciós koncentrációnál ( $2 \times 10^{-8}$  és  $2 \times 10^{-9}$  mol/L). A

visszanyerési értékek számítása ugyanúgy történt, mint a Duna vízminták esetében. Minden mintafajta esetében 3 párhuzamos került előkészítésre és mérésre.

## **4.4 Szorpciós vizsgálatok**

### **4.4.1 Mintavétel és az üledékminták jellemzése**

A mintavétel és az üledékminták jellemzése a 4.3.1 és a 4.3.2 fejezetben leírtak szerint történt. Ezen kívül a homokfrakciók XRD (Röntgen-sugár diffrakció) fázisanalízisét CuK $\alpha$ -sugárzás ( $\lambda=0,154178$  nm) és szcintillációs detektor felhasználásával végeztük egy Bragg-Brentano geometriás Brueker D5000 diffraktométer segítségével. A méréseknél theta-theta elrendezést használtunk, egy másodlagos pirolitikus grafit kristály monokromátor, valamint elsődleges és másodlagos Soller-rések használatával a lépés-szkenneléshez.

Néhány kiválasztott minta esetében rögzítettük a felszín morfológiáját szkennelő elektronmikroszkóppal (SEM, típus: AMARY 1830) 20 kV-os gyorsuló feszültségnél. A SEM fotók különböző nagyításoknál (50x és 3000x közötti) készültek.

A TN és TOC tartalom, továbbá a SEM képek alapján az üledékmintákat két fő csoportra osztottam (üledék-A és üledék-B), amit a minták további kísérletekhez való kiválasztásánál figyelembe vettem.

### **4.4.2 Szorpciós kísérletek leírása**

A szorpciós kinetika tanulmányozása céljából 50 g szárított üledék-A-6 mintát (TOC: 11,3 mg/g, TN: 0,652 mg/g, TOC/TN=17) adtam 250 ml desztillált vízhez, és mágneses keverővel intenzíven kevertetem. A pH-t – néhány csepp 0,1 M-os HCl, vagy NaOH oldattal – 8,0-ra állítottam be (8,0 $\pm$ 0,5 az üledékminták jellemző pH-ja). Az ily módon előállított zagyot standard oldattal addicionáltam, ez így 4x10<sup>-7</sup> mol/L gyógyszerkoncentrációt eredményezett minden egyes vizsgált komponensre. Az első mintát 5 perc keverés után vettem, majd a mintavételt minden 10 percben megismételtem az első óra végéig, majd minden 30 percben a harmadik óra végéig. A zagy keverése 24 óra után fejeződött be, amikor az utolsó minták kivétele is megtörtént. Minden esetben 5 ml folyadék kivételére került sor Finnpipettával úgy, hogy kevertetési folyamat mindig leállításra került a mintavétel előtt körülbelül 30 másodpercre, míg a szilárd részek leülepedtek. Végül a szilárd részt szűréssel választottam el a cseppfolyós résztől, és szárítottam a 4.1 fejezetben leírtaknak megfelelően. A 24 órás kísérlet során a vizsgált gyógyszervegyületek biodegradációját 1 ml metanol zagyhoz adásával akadályoztam meg. A teljes folyamatot kétszer ismételttem.

A szorpciós egyensúlyi kísérleteket 25 g szárított szilárd minta és 125 ml desztillált víz 90 percig történő folyamatos, intenzív keverésével végeztem. A reakcióidő után a folyadék fázist szűréssel választottam el a szilárd fázistól. A pH hatását a szorpciós folyamatra az üledék-A-6-tal 3-12-es pH tartományban vizsgáltam. Azért, hogy tanulmányozzam az üledékek TOC tartalmának hatását a szorpciós folyamatra, hét - különböző TOC tartalmú és hasonló TOC/TN arányú (17-22) – mintát választottam ki (lásd **83. oldal 21. táblázat**) és vizsgáltam 8-as pH értéken. A gyógyszervegyületek koncentrációját  $4 \times 10^{-7}$  mol/L-re állítottam be standardoldat hozzáadásával.

A szorpciós diagram meghatározásához üledék-A-7-et (TOC: 18,0 mg/g; TN: 0,828 mg/g; TOC/TN=22) és üledék-B-1-et (TOC: 12,4 mg/g; TN: 0,208 mg/g; TOC/TN=60) használtam. Ezekhez a standardoldat adtam, mégpedig úgy, hogy az üledék-A-7-nél  $8 \times 10^{-8}$ ,  $1,6 \times 10^{-7}$ ;  $2,8 \times 10^{-7}$  és  $4 \times 10^{-7}$  mol/L az üledék-B-nél pedig  $1,6 \times 10^{-7}$ ;  $2,8 \times 10^{-7}$ ;  $5,6 \times 10^{-7}$ ;  $8 \times 10^{-7}$  mol/L legyen a koncentráció. A kísérleteket 8-as pH értéken végeztem, míg a többi feltétel a fentiekkel azonos volt. Minden kísérlet során a szilárd anyag-víz rendszer hőmérsékletét 25 °C-on tartottam. A kinetikai mérések esetében 5 ml folyadék-részletet, míg az egyensúlyi mérések esetében a vizes fázis 3x5, vagy 3x10 ml-es folyadék-részletét, valamint 3x5 g szárított szilárd mintát készítettem elő a GC-MS meghatározáshoz a *4.1 fejezet* szerint.

Az analitikai adatok alapján a teljes visszanyeréseket (*Rec%*) minden mintára kiszámítottam, az alábbi módon:

$$\text{Rec}\% = (C_s + C_w) / C_{\text{spike}} \cdot 100$$

ahol  $C_s$  a szilárd fázisban mért koncentráció,  $C_w$  a vizes fázisban mért koncentráció, a  $C_{\text{spike}}$  pedig az addicionált koncentráció. A mért koncentrációértékek szükség esetén korrekcióra kerültek azzal a hatóanyag mennyiséggel, amit a felhasznált üledék-minta az addíció előtt tartalmazott. A korrekció az esetek többségében szükségtelen volt, mivel az addicionált koncentráció 1,0-2,0 nagyságrenddel meghaladta a természetes körülmények között adszorbeálódott mennyiséget. Az addicionált koncentrációkat úgy választottam meg, hogy a  $C_{\text{spike}}$  értéke minimum 10-100-szor magasabb legyen, mint az LOQ, amit a vizes, és a szilárd fázisú mintákra kaptam [28].

#### **4.4.3 Mintaelőkészítés ismertetése és a műszeres mérés**

A szorpciós kinetikai és egyensúlyi vizsgálatokból származó folyadékreszleteket (5 vagy 10 ml) 40 ml desztillált vízbe töltöttem, majd DME+SPE tisztításnak vettem alá a *4.1 fejezetben* leírtak szerint.

A szorpciós kinetikai és egyensúlyi vizsgálatokból származó üledéket a vizes fázistól szűréssel választottam el, szárításuk pedig levegő átáramoltatással történt. Ezekből a szárított mintákból 5 g-ot analitikai pontossággal bemértem, és 50 mL desztillált vizet használtam extrakciós folyadékként. Ezt követően a mintaelőkészítés *4.1 fejezetben* leírtak szerint történt. Az analitikai mérések menetét a *4.2.6 fejezetben* ismertettem.



## 5. Kísérleti eredmények és értékelésük

### 5.1 Szennyvíziszap

#### 5.1.1 Előzetes vizsgálatok (oldószer, pH, ionerősség)

A teljes szerves és szervesetlen összetevők arányát, a teljes szerves és szervesetlen szénttartalom arányát, valamint a TOC adatokat a **8. táblázat** tartalmazza. Ezen adatokat összehasonlítva megállapítható, hogy a TOC tartalom csaknem megegyezik a kevert és az eleven iszapban annak ellenére, hogy a kevert iszap több szervesetlen szén és összességében több szervesetlen vegyületet tartalmaz. Mivel összefüggést találtak a szerves mikroszennyezők adszorpciója és a TOC között [73], ezért a kétféle iszap között nem várható jelentős különbség vizsgált gyógyszer-molekulák megkötése tekintetében.

**8. táblázat** A szennyvíziszap minták jellemzése a teljes szerves és szervesetlen vegyületek aránya, valamint a teljes szerves és szervesetlen szénttartalom alapján

	Szerves és szervesetlen vegyületek aránya (RSD %)	Szerves és szervesetlen szénttartalom aránya (RSD %)	TOC [mg/g] (RSD %)
kevert iszap	3,3 (±1,7)	25,1 (±3,2)	238 (±2,5)
eleven iszap	5,6 (±1,3)	61,7 (±6,2)	222 (±6,3)

A 4.2.2 fejezetben ismertettem, hogy oldószerként metanolt, metanol-desztillált víz különböző arányú elegyeit, és desztillált vizet alkalmaztam. Mind a metanol, mind a metanol-desztillált víz elegy nagyon hatékony extrahálószernek bizonyult a szennyező anyagok igen széles körére. Nemcsak a vízoldható, hanem az apoláris szerves oldószerekben jól oldódó anyagok is leoldódtak a szilárd mátrixról. Ez jelentős mértékben megnövelte az extraktum szervesanyag tartalmát a célvegyületekhez mérten, ami az LOQ értékek növekedéséhez vezetett a mátrixhatás miatt.

A másik probléma az volt, hogy az SPE tisztítási lépés előtt egy oldószercserét kellett végrehajtani, hogy a célvegyületek vizes fázisba kerüljenek és ebben a fázisban történjen a felvitel az oszlopra. Ehhez az extraktumok metanoltartalmát el kellett távolítani és a maradékot vízben feloldani. Az extrakciós maradék jelentős része természetesen nem oldódott fel vízben, és a célvegyületek egy részét zárványként vagy szorbensként megkötötte. Ennek

következtében a visszanyerések jelentősen csökkentek és minden esetben 30% alatt maradtak.

Előzetes tapasztalataim alapján tehát a desztillált víz, mint extrahálószer mellett döntöttem. Ennek alkalmazása esetén azonban meg kellett vizsgálni a pH és az ionerősség hatását is, mint olyan potenciális tényezőt, amelyek befolyásolhatják a vízdoldható molekulák deszorpcióját a szilárd mátrixról. Mivel az ionerősség összefüggésben van a vezetőképességgel, ezért a pH-n kívül az extraktumok vezetőképességének mérésére került sor. Megfigyeléseimet az alábbiakban összegzem:

- pH=2 alatt az iszap-víz keverék színe, szaga és fizikai megjelenése drasztikusan megváltozott, jelezve a kémiai bomlási folyamat megindulását és az iszap biofilm szerkezetének szétesését.
- Ha az extrahálószer kezdeti pH-ja 2 volt, akkor az iszap-víz keverék kialakított egy pH 5-ös puffer rendszert, míg ha az extrahálószer pH-ja a 3,0-6,0 tartományba esett, akkor a kivonat pH-ja 6-os körüli értékre állt be függetlenül a kezdeti pH értéktől.
- A vizes kivonatok vezetőképessége (ezzel együtt az ionerősség) jelentősen megnőtt a különböző szerves összetevők kioldásának következtében, ha az extrahálószer pH-ja 6,0-ról 2,0-ra csökkent (lásd **9. táblázat**).

**9. táblázat** A vizes extraktumok pH-jának és a vezetőképességének függése az extrahálószer kiindulási pH értékeitől szennyvíziszap esetén

extrahálószer pH értékei	kevert iszap		eleven iszap	
	extraktumok pH értékei (RSD %)	extraktumok vezetőképesség értékei [mS/cm] (RSD %)	extraktumok pH értékei (RSD %)	extraktumok vezetőképesség értékei [mS/cm] (RSD %)
6,0	6,1 (±0,5)	0,652 (±1,9)	6,0 (±0,4)	1,05 (±1,8)
4,0	6,2 (±0,6)	0,790 (±2,1)	6,1 (±0,5)	1,24 (±2,1)
3,1	6,2 (±0,7)	0,888 (±1,8)	6,1 (±0,6)	1,39 (±1,9)
2,1	5,1 (±0,7)	1,64 (±2,2)	5,0 (±0,7)	1,90 (±2,1)

Az ionerősség befolyását az extrakció hatásfokára külön kísérletekben, változó mennyiségű NaCl hozzáadásával is megvizsgáltam, de nem tapasztaltam különbséget. Ennek oka, hogy az ionerősség az extraktumban már NaCl adagolás nélkül is elég nagy, így a további ionerősség növelés nem okozhatott jelentős változást. Mivel a szennyvíziszap szerves komponenseinek pufferoló hatása miatt a pH-t nem volt érdemes változtatni, ezért az extrakcióknál továbbiakban azon a pH-n és ionerősségnél dolgoztam, ami a szennyvíziszap-desztillált víz rendszerben kialakult.

További problémát jelentett azonban, hogy az extraktum zsírszerű szennyeződései a szintén kioldódott tenzidekkel emulziót képeztek, ami problémát jelentett az SPE tisztítás során (az oszlop eltömődött), illetve a visszanyerésnél veszteség lépett fel, mivel az emulzió részecskéi magukba zárták a célvegyületeket is, lévén azok is amfoter karakterűek. Ezt az emulziót nem sikerült kisózással vagy egyéb szokásos módszerekkel megszüntetni, ezért került sor a DME előtisztítási lépés alkalmazására és fejlesztésére (lásd *4.1 fejezet*).

### 5.1.2 Az extrakciós hőmérséklet és idő hatása a visszanyerésre

Az extrakciós módszer kidolgozása során az első lépések egyike a hőmérséklet optimum megállapítása. Ennek érdekében desztillált vízbe addicionált gyógyszerkeverékkel dolgoztam (szilárd fázis nem volt jelen) és a *4.1 fejezetben* ismertetettek szerint végeztem el a mikrohullámú kezelést és a minták további feldolgozását. A hőmérséklet-optimalizálási kísérletek eredményeit a **10. táblázat** tartalmazza. Ebből látható, hogy 100 °C fölött a visszanyerés jelentősen csökken. 100 °C feletti hőmérsékleten az ibuprofen, naproxen és diklofenak számottevő vesztesége a gyógyszervegyületek részleges bomlásával magyarázható, melyet a magas hőmérséklet és/vagy a vizsgált molekulák mikrohullámú energia felvétele okozhat, ami megnöveli az egyes funkciós csoportok rotációs és vibrációs mozgását. Ezért a továbbiakban a legalacsonyabb hőmérsékletet alkalmaztam, ami még elégséges volt a szilárd fázisról történő közel kvantitatív extrakcióhoz.

Az extrakciós idő hatását a **11. táblázatban** foglaltam össze. Itt a *4.2.7 fejezetben* ismertetettek szerint addicionált szennyvíziszap-mintákkal dolgoztam és az extraktumok további kezelése a *4.1 fejezet* szerint történt. Figyelembe véve a kapott adatokat megállapítottam, hogy 30 perc szükséges az optimális extrakcióhoz. A 10 és 20 percnél tapasztalt hiány azzal magyarázható, hogy ez az idő nem elégséges a szennyvíziszap biofilm szerkezetének szétrombolásához, ami a maximális deszorpciót lehetővé tenné.

**10. táblázat** A hőmérséklet hatása a mikrohullámmal segített extrakcióra, a vizsgált gyógyszervegyületek visszanyerése alapján

Hőmérséklet [°C]	Idő [perc]	Visszanyerési értékek [%] (RSD %)			
		Ibuprofen	Naproxen	Ketoprofen	Diklofenak
100	30	97 (±5)	99 (±4)	97 (±5)	97 (±4)
140	30	60 (±6)	80 (±5)	97 (±5)	71 (±4)
180	30	50 (±4)	61 (±4)	92 (±5)	58 (±5)

Az addicionált gyógyszervegyületek koncentrációja:  $2 \times 10^{-8}$  mol/L

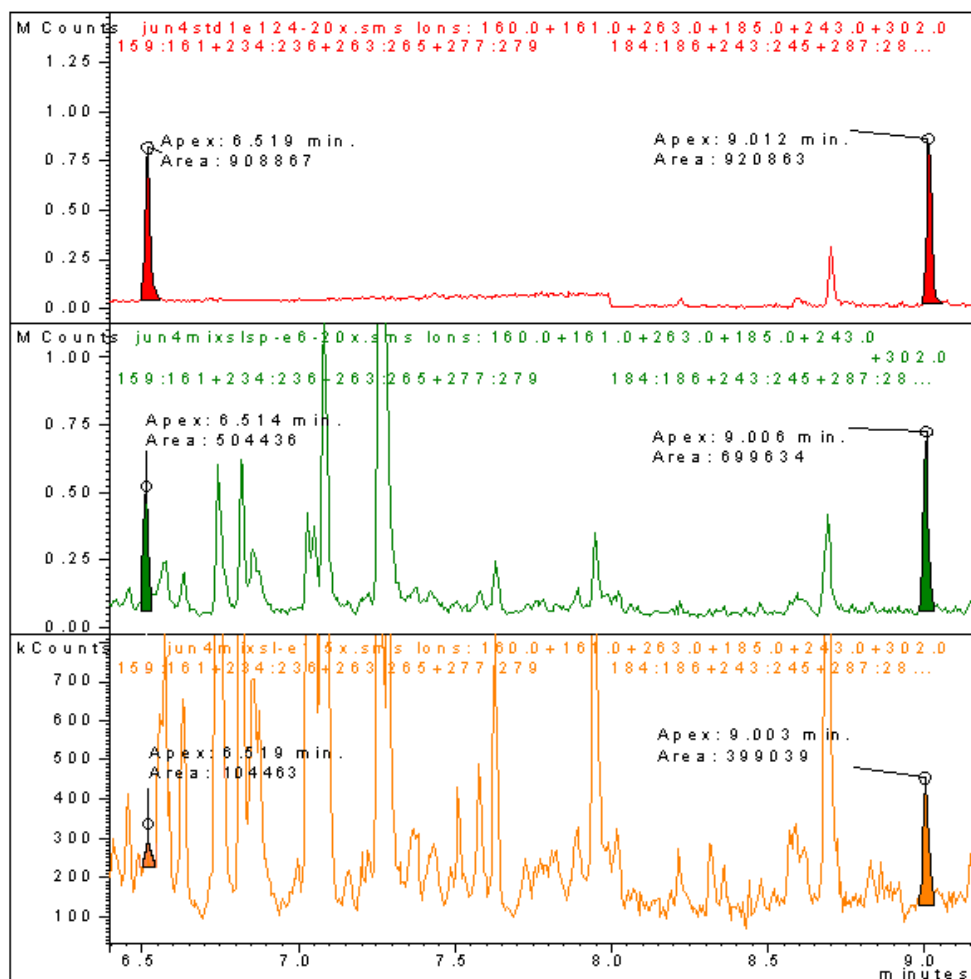
**11. táblázat** Visszanyerési értékek a mikrohullámmal segített extrakció idejének függvényében, kevert és eleven iszap mintákon, 100 °C-on

	extrakciós idő [perc]	kevert iszap visszanyerési érték [%] (RSD %)	eleven iszap visszanyerési érték [%] (RSD %)
ibuprofen	30	103 (±12)	101 (±12)
	20	77 (±11)	89 (±14)
	10	47 (±16)	69 (±16)
naproxen	30	103 (±11)	98 (±12)
	20	87 (±12)	89 (±14)
	10	64 (±14)	72 (±15)
ketoprofen	30	101 (±13)	99 (±14)
	20	81 (±16)	80 (±16)
	10	64 (±17)	54 (±18)
diklofenak	30	106 (±12)	103 (±10)
	20	76 (±11)	69 (±13)
	10	57 (±16)	55 (±17)

Az addicionált gyógyszervegyületek koncentrációja:  $2 \times 10^{-8}$  mol/L

### 5.1.3 A célvegyületek minőségi és mennyiségi azonosítása

A kiértékelés, legalább olyan fontos analitikai feladat, mint az azt megelőző lépések. A **13. ábrán** szennyvíziszap minta kromatogramja látható, GC-MS-sel (SIM módszerrel) mérve. Az ábra felső részén az ibuprofen, és a naproxen csúcsai láthatóak a standardminta esetén. Az ábra középső részén egy addicionált, kevert szennyvíziszap minta felvételén az ibuprofen és a naproxen csúcsai azonosíthatók, míg az ábra alsó részén egy addíció nélküli kevert szennyvíziszap minta felvétele látható, amely mintában az ibuprofen 25 ng/g, a naproxen-t 38 ng/g értékben volt kimutatható.



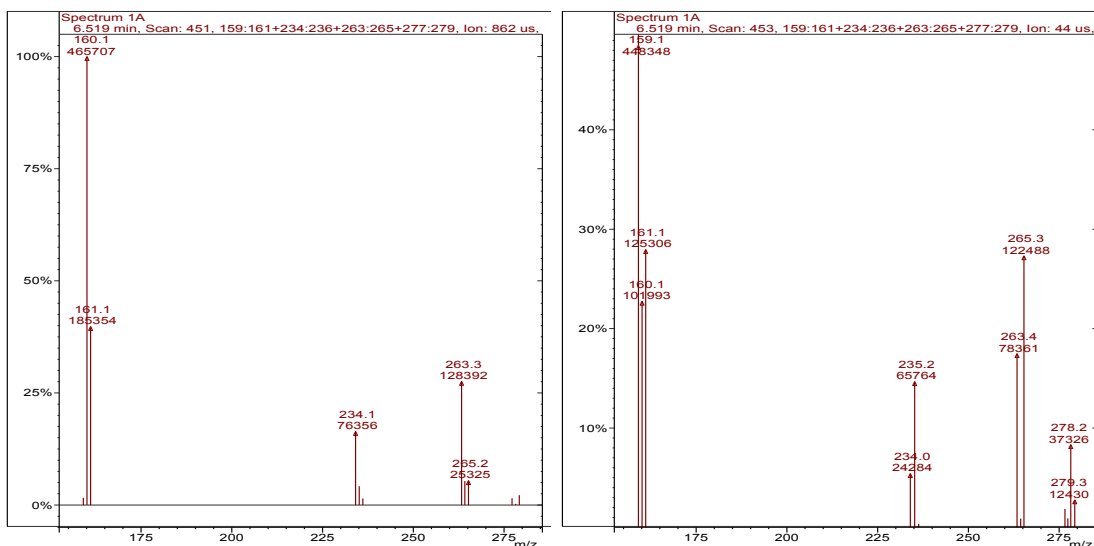
**13. ábra** Szennyvíziszap minták (SIM módszerrel mérve)

**1. kromatogram:** standard, ibuprofen, naproxen

**2. kromatogram:** addicionált kevert szennyvíziszap minta, ibuprofen, naproxen

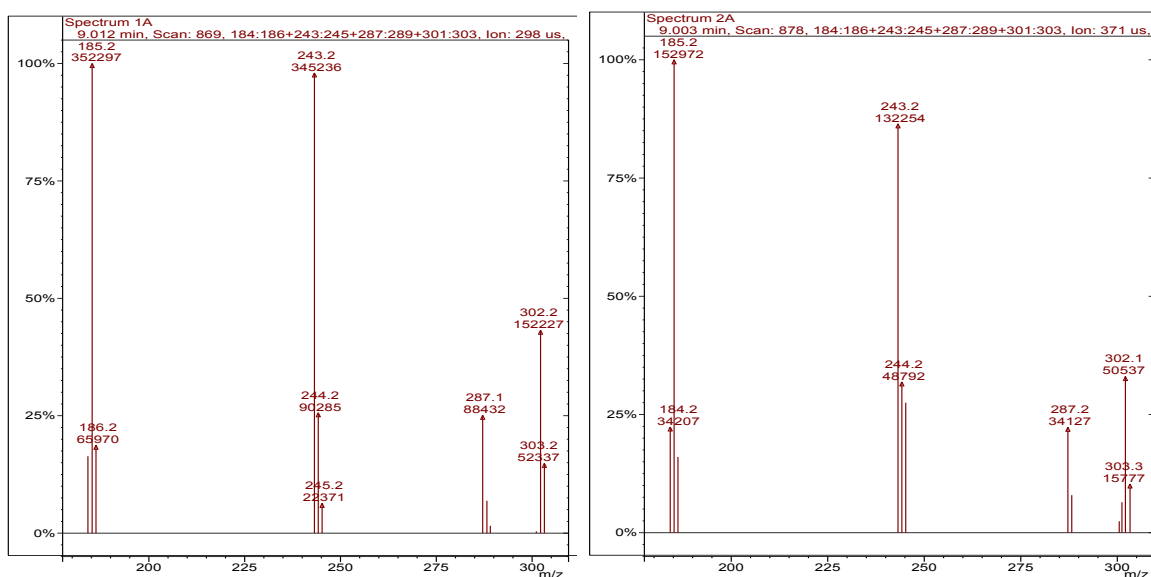
**3. kromatogram:** addíció nélküli kevert szennyvíziszap minta, ibuprofen 21 ng/g, naproxen: 38 ng/g (LOQ: ibuprofen 19 ng/g, naproxen 11 ng/g)

A minőségi azonosítás a tömegspektrumok alapján történt. A **14. ábra** az ibuprofen tömegspektrumát mutatja a standard minta (bal) és az addíció nélküli kevert iszap (jobb) esetén. Látható, hogy a kevert iszapszámintában megjelennek az ibuprofenre jellemző vonalak, de a minta erősen szennyezett, tekintve, hogy a kapott koncentráció értéke az LOQ értékhez közelinek adódott.



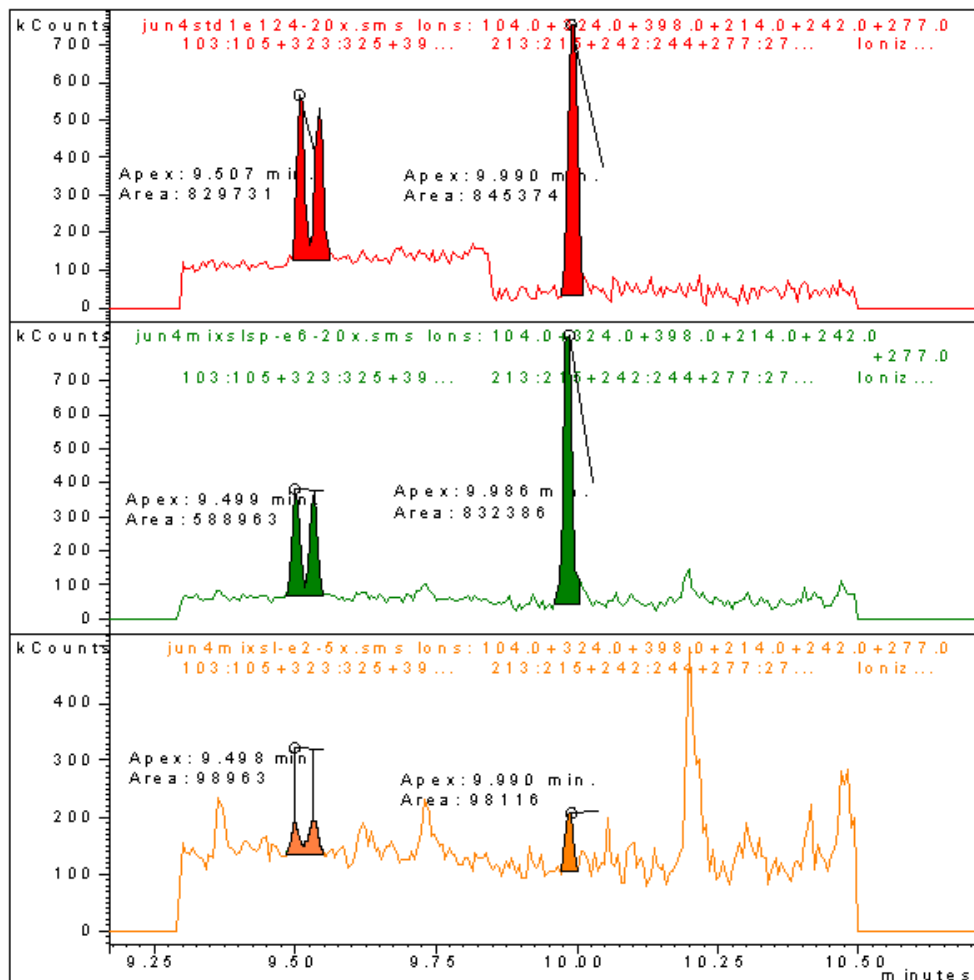
**14. ábra** Az ibuprofen tömegspektruma standard minta (bal) kevert iszap minta (jobb)

A naproxenre jellemző tömegspektrumokat a **15. ábrán** mutatom be ugyanilyen körülmények esetén. Ebben az esetben a kevert iszapban mért koncentráció jóval az LOQ érték fölött található és a minta tömegspektruma megfelelő egyezést mutat a standard tömegspektrumával.



**15. ábra** A naproxen tömegspektruma standard minta (bal) kevert iszap minta (jobb)

A **16. ábra** a ketoprofen és a diklofenak kromatogramját a **17.** és a **18. ábra** pedig a tömegspektrumokat mutatja a fentiekkel azonos feltételek között mérve. A ketoprofen esetén a minta szennyezett, de a jellemző vonalak beütésszámának arányai jó egyezést mutatnak a standarddal, a diklofenak esetében pedig a tömegspektrumok egyezése nagyon jónak mondható.

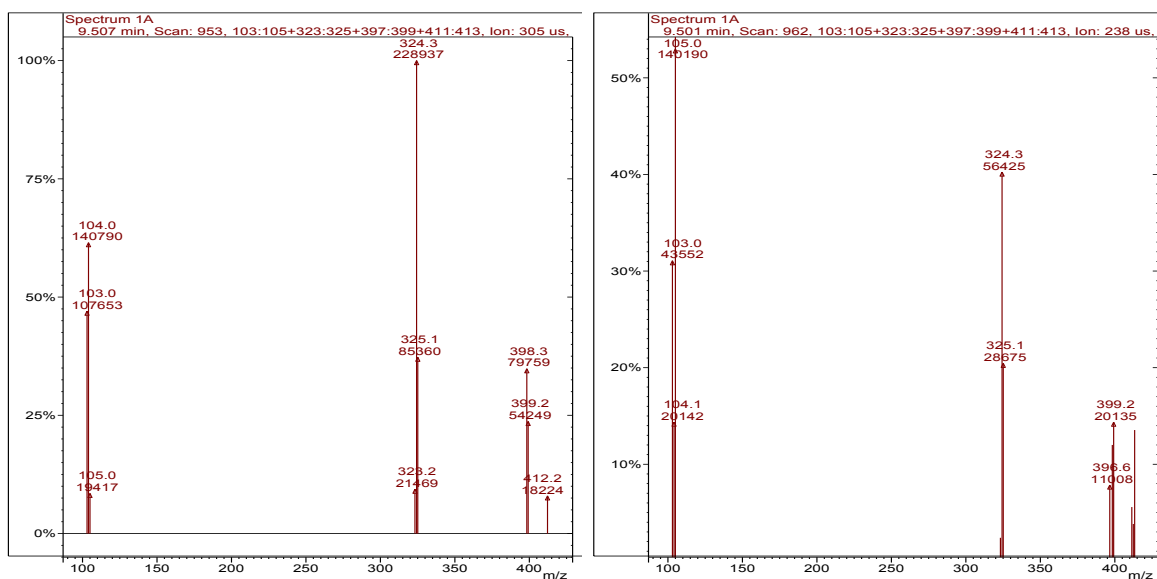


**16. ábra** Szennyvíziszap minták (SIM módszerrel mérve)

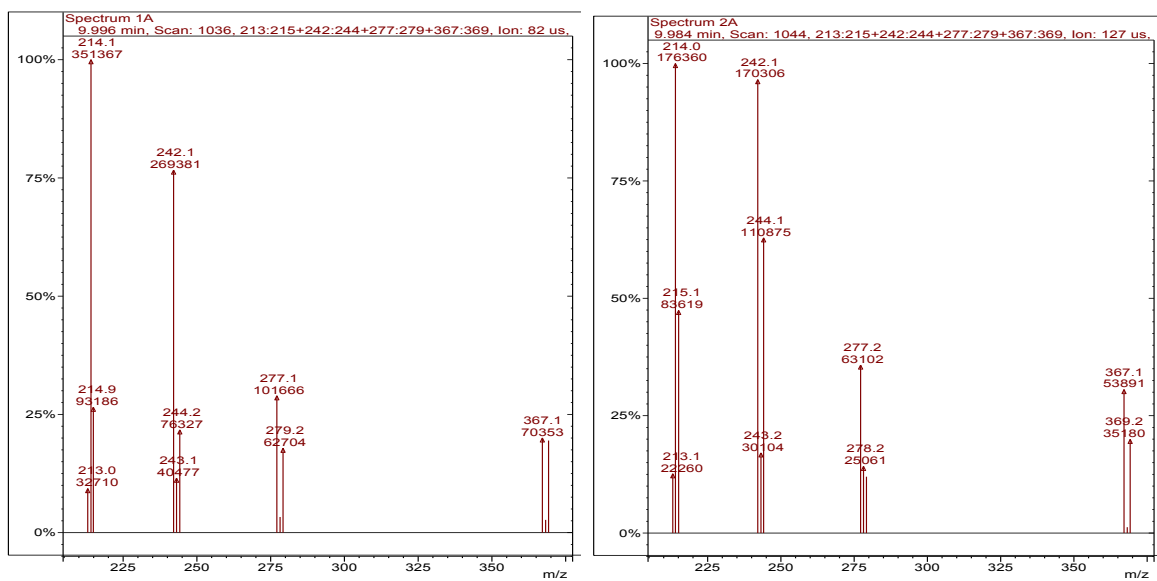
**1.kromatogram:** standard minta, ketoprofen, diklofenak

**2.kromatogram:** addicionált kevert szennyvíziszap minta, ketoprofen, diklofenak

**3.kromatogram:** addíció nélküli kevert szennyvíziszap minta, ketoprofen 73 ng/g, diklofenak: 70 ng/g (LOQ: ketoprofen 19 ng/g, diklofenak 22 ng/g)



17. ábra A ketoprofen tömegspektruma standard minta (bal) kevert iszap minta (jobb)



18. ábra A diklofenak tömegspektruma standard minta (bal) kevert iszap minta (jobb)



### 5.1.4 A kidolgozott mintaelőkészítési módszer validálása, visszanyerési értékei és a meghatározási határ (LOQ) szennyvíziszap mintákon

A 4.1 és a 4.2.4 fejezet szerint elvégzett teljes munkafolyamatra a kiszámított visszanyeréseket a 12. táblázatban foglaltam össze.

**12. táblázat** Addicionált víz-, kevert iszap-, és eleven iszap minták visszanyerési értékei előtisztítás nélkül (SPE), valamint DME+SPE tisztítási módszerrel a különböző vizsgált komponensekre

vizsgált komponens	a minta típusa	standard addíció (mol/L x 10 <sup>-8</sup> )				
		20 SPE	2,0 DME+ SPE	1,0 DME+ SPE	0,5 DME+ SPE	0,2 DME+ SPE
		visszanyerési érték [%] (RSD %)				
ibuprofen	desztillált víz	96 (±6)	95 (±7)	-	-	-
	kevert iszap	85 (±12)	103 (±12)	95 (±11)	97 (±12)	85 (±16)
	eleven iszap	82 (±13)	101 (±11)	96 (±15)	89 (±14)	85 (±18)
naproxen	desztillált víz	97 (±5)	99 (±5)	-	-	-
	kevert iszap	84 (±12)	103 (±12)	97 (±11)	91 (±13)	83 (±15)
	eleven iszap	86 (±12)	98 (±12)	96 (±13)	89 (±13)	88 (±16)
ketoprofen	desztillált víz	101 (±7)	98 (±6)	-	-	-
	kevert iszap	89 (±15)	101 (±14)	104 (±13)	102 (±14)	92 (±17)
	eleven iszap	84 (±14)	99 (±12)	98 (±15)	87 (±18)	84 (±20)
diklofenak	desztillált víz	98 (±5)	102 (±5)	-	-	-
	kevert iszap	80 (±13)	106 (±13)	91 (±14)	91 (±15)	89 (±16)
	eleven iszap	82 (±12)	103 (±11)	101 (±13)	89 (±13)	84 (±18)

A 2x10<sup>-7</sup> mol/L-nél kisebb koncentrációval végzett addíció során, ha az iszapkivonatok tisztításához csak SPE technológiát használtam, a méréseket nem lehetett kiértékelni az alacsony jel/zaj arány miatt, amelyet a magas mátrixhatás eredményezett. Ezzel szemben, ha a DME előtisztítást alkalmaztam az SPE technológia előtt, a hozzáadott standard koncentrációt két nagyságrenddel lehetett csökkenteni és az analízis megfelelő visszanyeréseket

eredményezett még a legkisebb koncentrációknál is. Csak SPE tisztítást használva a visszanyerések mindenhol alacsonyabbak voltak (az eltérések a hibatarományon belül maradtak) a DME+SPE tisztításhoz képest annak ellenére, hogy az utóbbi eljárás egy további lépést tartalmazott, amely megnövelte a keresett komponensek veszteségének valószínűségét.

A visszanyeréseket addicionált desztillált víz minták esetében is kiszámítottam, amikor a teljes folyamatot szilárd mátrix nélkül végeztem. A visszanyerések a hibahatáron belül megegyeztek DME+SPE tisztítási lépéseket alkalmazva – függetlenül a hozzáadott standard mennyiségétől – mindkét szennyvíziszapra és a desztillált vízre is. Ebből arra lehet következtetni, hogy az extrakció határfoka és a tisztítási lépések hatékonysága is megfelelő.

Az LOQ értékeket legalább tíz extraktum kromatogramjainak jel/zaj arányából számítottam ki a következő képlettel:

$$J_k = J_{vak} + 10 SD_{vak}$$

ahol  $J_k$  egy adott komponensre számított jel (beütésszám) nagysága,  $J_{vak}$  a vakmintára kapott jel átlaga,  $SD_{vak}$  a vakmintára kapott jel szórása.  $J_k$  értékéből az LOQ számítható volt a standard oldat koncentrációjának és jel nagyságának ismeretében.

Az LOQ értékek közel egy nagyságrenddel magasabbak voltak DME alkalmazása nélkül. A folyadékkromatográfiával tandem tömegspektrometriával nyert irodalmi adatok [24] összemérhetőek voltak az általam kapott eredményekkel, a DME+SPE tisztítás alkalmazása esetén (lásd **13. táblázat**).

**13. táblázat** A célvegyületek LOQ értékei, a vizsgált szennyvíziszap mintákon, SPE-t, illetve DME+SPE tisztítási módszert alkalmazva, GC-MS mérőműszerrel mérve, valamint ezek összehasonlítása az irodalmi adatokkal [24]

	meghatározási határ (LOQ) [ng/g]		
	SPE	DME+SPE	[24]
<b>ibuprofen</b>	<b>130</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
<b>naproxen</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	-
<b>ketoprofen</b>	<b>540</b>	<b>19</b>	<b>50</b>
<b>diklofenak</b>	<b>140</b>	<b>22</b>	<b>20</b>

Eredményeim alapján levonhattam azt a következtetést, hogy a DME eljárás az iszapkivonatok előtisztításához alkalmazva javította a visszanyeréseket és jelentősen csökkentette az LOQ értékeket.

### 5.1.5 Gyógyszervegyületek mennyiségi meghatározása kevert és eleven iszap mintákban

A kevert és eleven iszap mintákat mikrohullámmal segített oldószeres extrakciós (MAE), vagy ultrahangos oldószeres extrakciós (USE) technikákkal extraháltam, melyeket DME+SPE eljárásokat alkalmazó tisztítás követett. Ezután a kivonatokat a 4.1 fejezetben leírtaknak megfelelően származékoltam és mértem (lásd 4.2.6 fejezet).

Az analitikai művelek eredményeit a **14. táblázatban** foglaltam össze. Ezekből az eredményekből le lehetett vonni azt a következtetést, hogy a MAE módszer hatékonysága nem maradt el az irodalomban ezekre a vegyületekre alkalmazott USE módszernél, ami kissé alacsonyabb eredményeket szolgáltatott, valószínűleg az alacsonyabb extrahálási hőmérséklet miatt.

Továbbá az ibuprofen és naproxen koncentrációja mindkét iszapmintában megegyezett a hibatarományon belül. Azonban a ketoprofen és a diklofenak közel kétszer magasabb koncentrációt mutatott az eleven iszapban, mint a kevertben, mindkét extrahálási eljárásnál. Az iszapminták közel azonos TOC értékei (lásd 5.1.1 fejezet, **8. táblázat**) nem adnak választ arra a kérdésre, hogy miért dúsítja jobban az eleven iszap a ketoprofent és a diklofenakot. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy az eleven iszap keletkezésénél fogva lényegesen nagyobb számú mikroorganizmust tartalmaz, míg a kevert iszapban a szerves vegyületek egy jelentős része még feldolgozatlan szerves anyag, akkor feltételezhető, hogy a mikroorganizmusok által létrehozott biofilm jelentős szerepet játszik a szerves mikroszennyezők megkötésében.

**14. táblázat** Kevert és eleven iszap mintákon mért koncentráció értékek, GC-MS (SIM) mérőműszerrel mérve, mikrohullámmal (MAE), illetve ultrahanggal (USE) segített extrakciót alkalmazva

	kevert iszap [ng/g] (RSD %)		eleven iszap [ng/g] (RSD %)	
	MAE	USE	MAE	USE
ibuprofen	28 (±16)	21 (±15)	23 (±16)	20 (±17)
naproxen	47 (±12)	27 (±13)	47 (±15)	42 (±16)
ketoprofen	76 (±18)	67 (±17)	131 (±21)	128 (±22)
diklofenak	73 (±12)	64 (±15)	138 (±14)	113 (±13)

## 5.2 Duna üledékminták

### 5.2.1 Előzetes vizsgálatok (pH, ionerősség, TOC, TN, SEM, XRD)

A Duna üledékminta - desztillált víz elegyek pH-ja és vezetőképessége minden vizsgált minta esetén meghatározásra került. Ezek az adatok szükségesek voltak az extrakció és az egyéb kísérleti körülmények feltételeinek megállapításához és beállításához. A **15. táblázat** a mért értékekből ad ízelítőt a vizsgált üledékminták esetén.

**15. táblázat** Duna-üledék-desztillált víz elegyek pH-ja és vezetőképessége

TOC [mg/g]	pH		VEZETŐKÉPESSÉG [μS/cm]	
	ELŐKÉSZÍTÉS ELŐTT*	ELŐKÉSZÍTÉS UTÁN**	ELŐKÉSZÍTÉS ELŐTT*	ELŐKÉSZÍTÉS UTÁN**
2,0	8,68	8,01	67	120
2,1	8,74	8,27	44	80
2,2	8,69	8,36	52	97
2,3	8,72	8,26	32	72
2,5	8,69	8,62	35	66
3,0	8,58	8,65	26	73
3,2	8,68	8,52	29	76
5,6	8,14	7,36	87	195
5,8	9,01	8,53	42	80
11,3	8,28	7,75	95	214
18,0	8,00	7,21	111	226
18,6	8,07	7,30	79	209

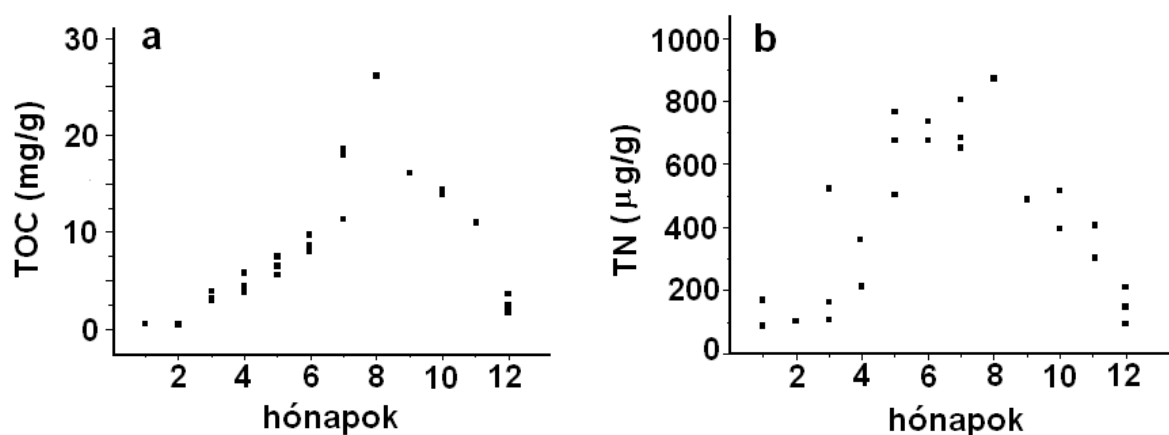
\*Az elegyek pH-ja és vezetőképessége közvetlenül az összeöntés után, a mintaelőkészítés előtt

\*\* Az elegyek pH-ja és vezetőképessége 20 perces mikrohullámú extrakciót követően

A **15. táblázatból** látható, hogy az elegyek pH-ja 7 és 9 közötti értéknek adódott és az extrakció után mindig csökkent, ami az alkáliföldfém-hidrogén-karbonátok hőbomlásával és oldhatatlan karbonátok formájában történő kiválásával magyarázható. Az extraktum pH-ja mindig 7,0 fölötti maradt, ez pedig előnyös a deszorpcióhoz, vagyis a szilárd felületről vízzel történő extrakcióhoz, ebben a pH tartományban ugyanis a célvegyületek protonátlan

formában vannak jelen. Ezért további kísérletek során az iszap-víz elegyek eredeti pH-értékét nem változtattam. Hasonlóan az ionerősség értékek befolyásolására sem került sor, mivel ez is elég magasnak bizonyult.

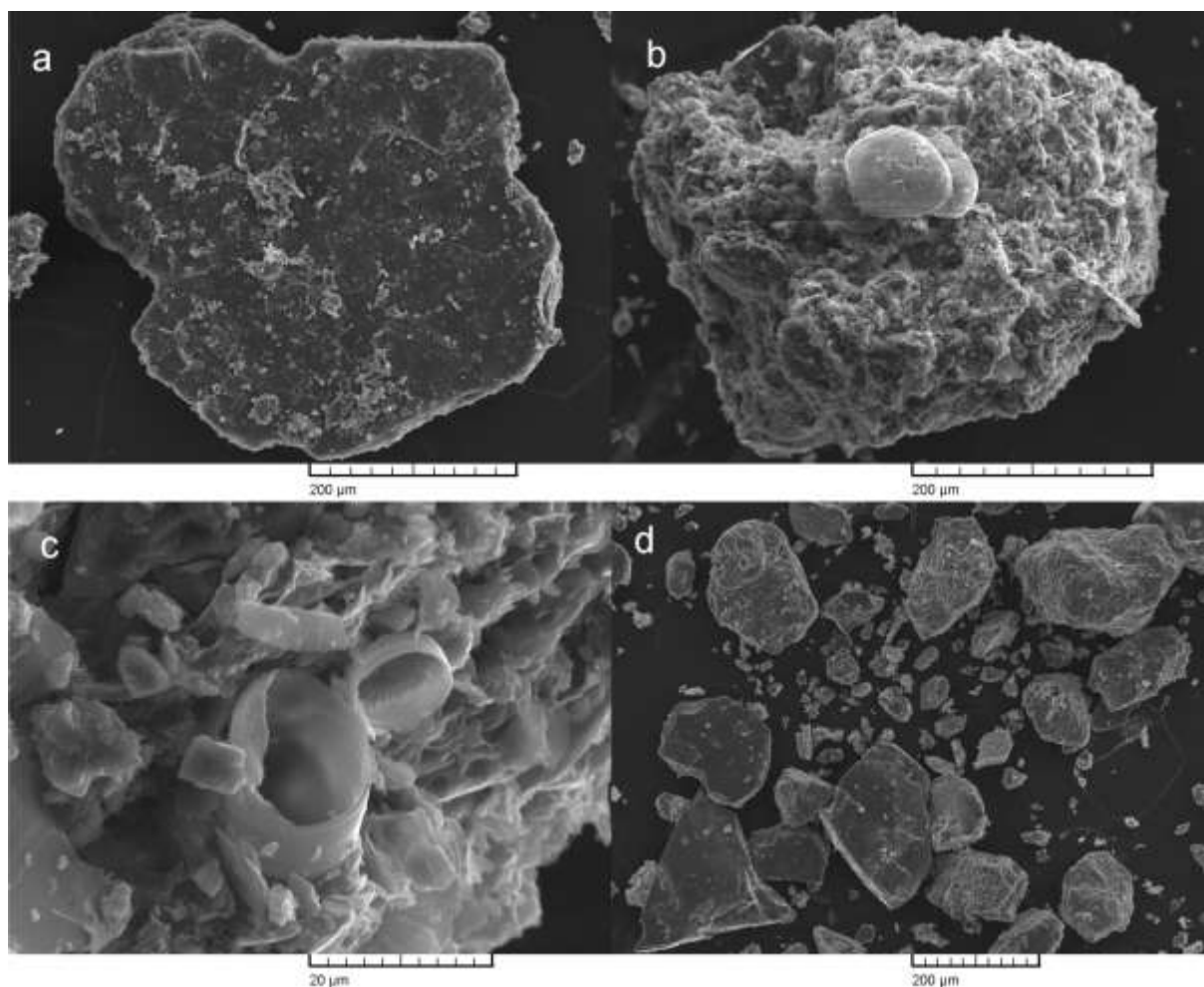
A **15. táblázatból** az is kitűnik, hogy az üledékminták TOC tartalma széles határok között változott, annak ellenére, hogy a minták ugyanazon a partszakaszon és megközelítőleg ugyanazokon a mintavételi pontokon kerültek begyűjtésre. Kézenfekvőnek tűnt, hogy ennek magyarázatát a szezonális változásokban keressem, mivel a mintavételek egy éves ciklust fogtak át. Valóban a minták TOC tartalmát a hónapok függvényében ábrázolva kitűnt, hogy a nyári hónapok kiugró értéket mutatnak (**19. a ábra**). Hasonló összefüggést kaptam akkor is, ha a minták TN tartalmát a hónapok függvényében ábrázoltam (**19. b ábra**), bár sokkal nagyobb szórással.



**19. ábra** A vizsgált minták TOC (a) és TN (b) tartalmának változása a hónapok függvényében

Ebből az ábrázolásból az is világossá vált, hogy a TOC és TN tartalom között összefüggés van, ami csak azzal magyarázható, hogy a minták TOC és TN tartalmának változását döntő mértékben a mikroorganizmusok tevékenységének szezonális változása okozza. Ezek után megvizsgáltam ezt az összefüggést és kiválogattam azokat a mintákat, amelyeknek a TOC- és TN-tartalom elfogadható korrelációt mutatott. A legtöbb üledékminta esetében teljesült ez a feltétel (korrelációs tényező:  $R^2 = 0,780$ ; tengelymetszet:  $-0,43$ ; SD:  $\pm 0,11$ ; meredekség = TOC/TN:  $20,4$ ; SD:  $\pm 3,0$ ) függetlenül a mintavételi helytől és időponttól. Azokat az üledékeket, melyek TOC- és TN-tartalma összefüggésben volt egymással besoroltam az **üledék-A** csoportba, míg a többit **üledék-B** csoportként jelöltem meg. A szorpciós kísérletsorozatban felhasznált üledékeket aszerint választottam ki, hogy a

legjobban megfeleljenek az üledék-A csoport egyenletének ( $TOC/TN=20\pm 3$ ), továbbá két mintát az üledék-B csoportból ( $TOC/TN\geq 60$ ) is megvizsgáltam.



**20. ábra** Letapogató elektron-mikroszkóppal rögzített, biofilm réteggel borított üledékrészecskék. A kép egyes részei a következők:

**a:** *üledék-B-2* (TOC: 11,4 mg/g; TN: 0,066 mg/g; TOC/TN=173);

**b:** *üledék-A-6* (TOC: 11,3 mg/g; TN: 0,652 mg/g; TOC/TN=17);

**c:** *üledék-A-6* szemcséje erősebb nagyításnál;

**d:** *üledék-A-6* szemcsék 20 perc mikrohullámú extrakciós eljárás után.

A különböző TOC- és TN-tartalommal jellemezhető üledékszemcsékről készült pásztázó elektron-mikroszkópos (SEM) képeket a **20. ábra** mutatja be. Az üledék-A-6 esetében a részecskéket teljesen biofilm borítja (**20. b ábra**). Erősebb nagyításnál elhalt kovamoszatok is megfigyelhetők a biofilmbe beépülve (**20. c ábra**). Az üledék-B-2 felszínén a csökkentett biofilm termelés egy kevésbé folytonos réteget eredményezett, mint az a TOC tartalomtól várható volt, így látható volt a kvarckristályok finom felszíne (**20. a ábra**). Az A-6-os üledék esetében (lásd **21. táblázat**) a TOC és TN tartalom származhat a mikroorganizmusok tevékenységéből, de az B-2 üledéknél a magas TOC tartalom antropogén

eredetű lehet (pl.: néhány helyi szerves szennyezőanyag), mely negatív hatással van a mikroorganizmusok meglepedésére.

A **20. d ábra** az A-6 üledékszemséket mutatja 20 perc MAE kezelés után. Az ábra jól szemlélteti, hogy a biofilm réteg eltávolításra került a szemcsékről, ami bizonyítja a MAE kezelés hatékonyságát is.

Az XRD vizsgálatok az üledékminták ásványi összetételének megállapítására szolgáltak. A vizsgálatok bizonyították, hogy üledékmintáink ebből a szempontból is nagyon hasonlóak tekinthetők. Kémiai összetételük tipikusan jellemző volt a közettörmelék üledékekre {~70% kvarc, ~10% földpát (kálium, nátrium és kalcium domináns), ~10% karbonátok (CaCO<sub>3</sub> és CaMg(CO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) és ~10% rétegszilikátok}.

A szemcseméret eloszlás vizsgálata céljából néhány tipikusnak mondható mintát különböző méretű szitákon átszítáltam és a frakciók tömegét megmértem. Ennek eredménye a következő: a minták 99%-a finom és közepes szemcséjű homok (*sand*; szemcseméret > 0,063 mm) és körülbelül 1%-a volt ennél kisebb méretű (*silt*; 0,002 < szemcseméret > 0,063 mm).

### 5.2.2 A mintaelőkészítés optimalizálása (az extrakciós idő hatása a visszanyerésre)

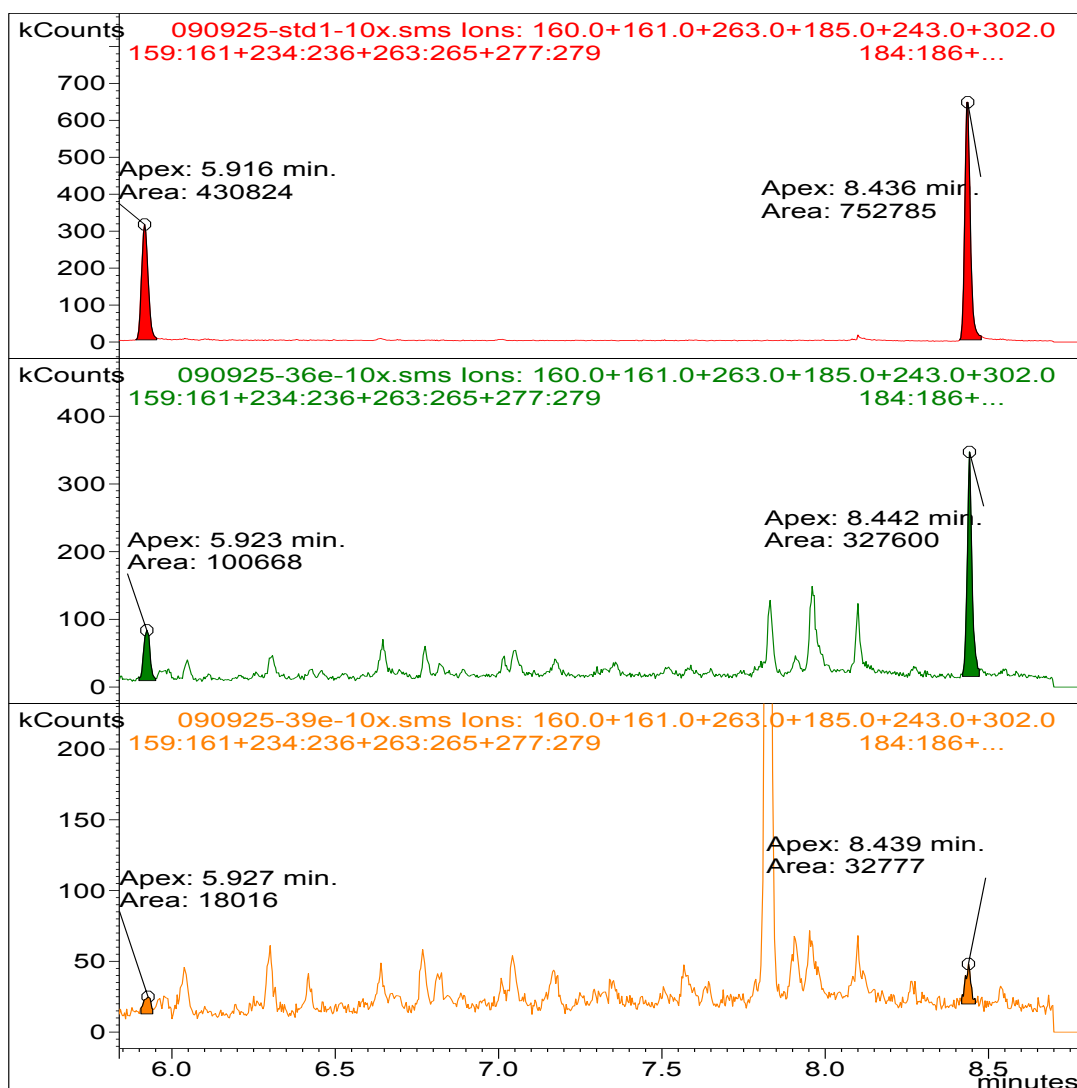
A Duna üledékmintákon is elvégeztem a mikrohullámmal segített extrakció optimális idejének meghatározását. Az eredményeket a **16. táblázatban** soroltam fel. Ennek alapján kitűnik, hogy a 20 perc extrakciós idő elegendő volt az elfogadható visszanyerési értékekhez, szemben a szennyvíziszap mintáknál alkalmazott 30 perccel. Tehát a továbbiakban a kísérletek 20 perces extrakciós idő alkalmazásával történtek.

**16. táblázat** A visszanyerési értékek (n=3) különböző extrakciós idők esetén, Duna üledékmintáknál (TOC értéke 2,1 mg/g)

mikrohullámmal segített extrakciós idő [perc]	Ibuprofen		Naproxen		Ketoprofen		Diklofenak	
	visszanyerési érték [%]	RSD [%]	visszanyerési érték [%]	RSD [%]	visszanyerési érték [%]	RSD [%]	visszanyerési érték [%]	RSD [%]
30	95	11	95	9	101	11	97	10
20	97	12	99	10	96	12	95	11
10	77	14	88	11	87	12	73	13

### 5.2.3 A célvegyületek minőségi és mennyiségi azonosítása

A 21. és 22. ábra néhány tipikus kromatogramot mutat be, amely Duna üledékminták felhasználásával készültek. A legfelsőn a standard, a legalsón pedig az üledékminta kromatogramja látható. A középső kromatogram egy addicionált minta kromatogramja. Ez a minta a szorpciós egyensúlyi vizsgálatok során, az egyensúly beállítását követően jött létre (lásd 4.4.2 fejezet). A célvegyületek minőségi azonosítóra szolgáló tömegspektrumok jó egyezést mutattak a standard tömegspektrumával.



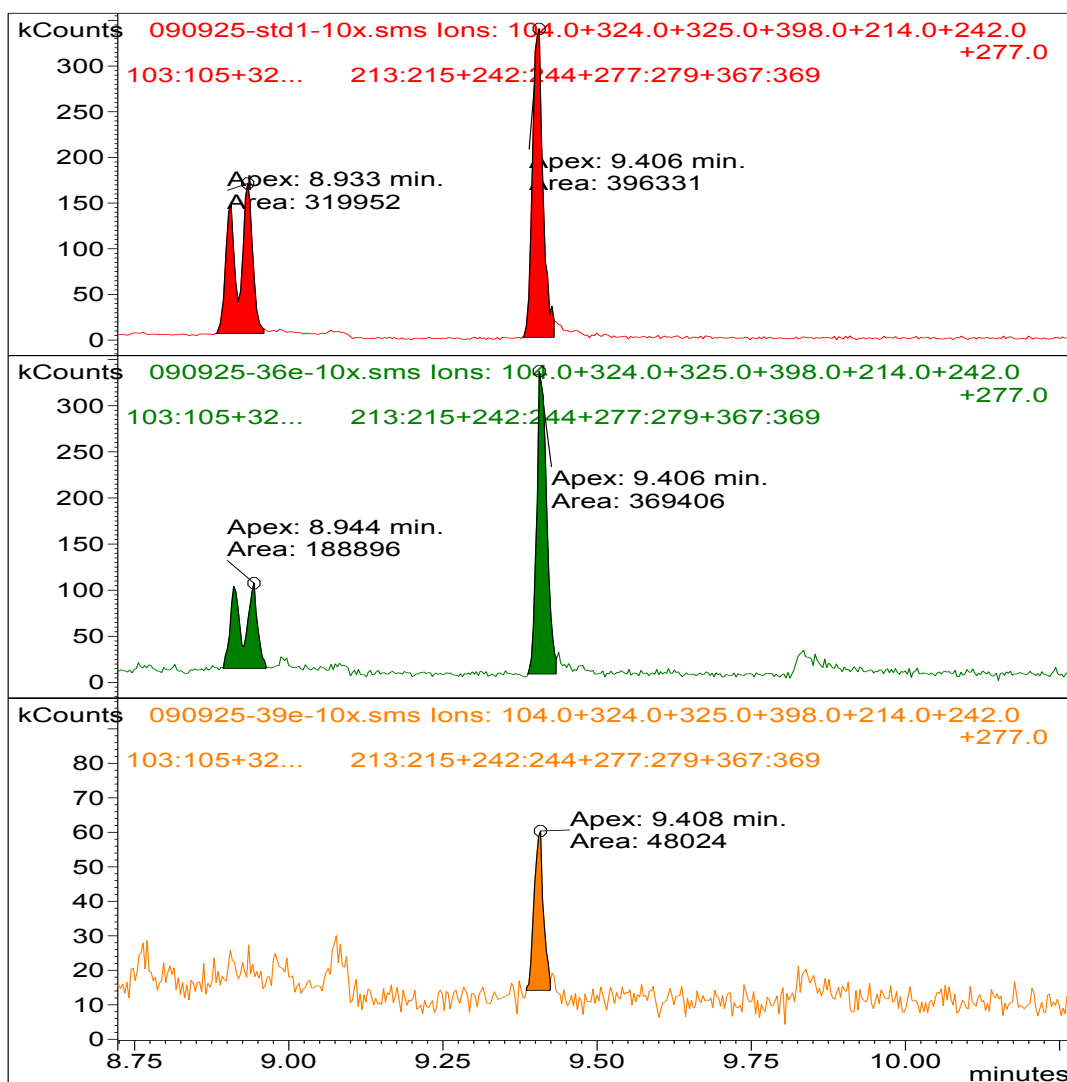
21. ábra Duna üledékminta vizsgálata (TOC= 3,6), (SIM módszerrel mérve)

1.kromatogram: standard

2.kromatogram: megoszlási vizsgálat, adszorbeált mennyiség: ibuprofen: 8 ng/g, naproxen: 17 ng/g

3.kromatogram: eredeti minta (addicionálás nélkül) ibuprofen, LOQ: 4 ng/g, mért: 4 ng/g; naproxen, (LOQ: 2 ng/g, mért: 3 ng/g)





22. ábra Duna üledékminta vizsgálata (TOC= 3,6), (SIM módszerrel mérve)

1.kromatogram: standard

2.kromatogram: megoszlási vizsgálat eredménye; ketoprofen: 27, diklofenak: 49 ng/g

3.kromatogram: eredeti minta (addicionálás nélkül) ketoprofen, LOQ: 6, mért <LOQ; diklofenak, LOQ:

4 ng/g, mért: 11 ng/g

#### 5.2.4 A kidolgozott mintaelőkészítési módszer validálása, visszanyerési értékei és a meghatározási határ (LOQ) Duna üledékmintákon

A Duna vízminták mintaelőkészítése és analízise a 4.1 és a 4.3.3 fejezetek szerint történt. A vízmintákra számított visszanyerési értékeket és az LOQ adatokat a 17. táblázatban összesítettem. A kapott eredmények jó egyezést mutattak a Sebők és munkatársai [22] által kapott adatokkal, amelyeket szennyvízmintákon mértek.

17. táblázat A számított LOQ (n=10) és visszanyerési értékek (n=3) Duna vízminta esetén

Vizsgált vegyületek	LOQ [ng/L]	Visszanyerés [%]	RSD [%]
ibuprofen	0,4	98	4
naproxen	0,4	97	5
ketoprofen	1,0	96	7
diklofenak	0,2	99	6

18. táblázat A számított LOQ (n=10) és visszanyerési értékek (n=3), két különböző TOC értékű iszapminta és két különböző standard koncentráció esetén (20 perces extrakciós időtartamnál)

Komponensek	LOQ [ng/g]	TOC [mg/g]	Standard koncentráció			
			2 x 10 <sup>-8</sup> mol/L		2 x 10 <sup>-9</sup> mol/L	
			vissza-nyerési érték [%]	RSD [%]	vissza-nyerési érték [%]	RSD [%]
ibuprofen	4	2,3	96	12	99	10
		18,0	97	12	95	11
naproxen	2	2,3	97	9	98	11
		18,0	96	10	99	10
ketoprofen	6	2,3	96	11	97	12
		18,0	101	11	102	12
diklofenak	4	2,3	95	11	96	10
		18,0	97	10	103	11

A Duna üledékminták előkészítése és analízise a *4.1 és a 4.3.3 fejezet* szerint történt. Itt két különböző koncentrációjú standard oldatot addíciónálva két különböző TOC értékű szilárd mátrixon végeztem el a méréseket. A visszanyerési értékek és az LOQ értékek a **18. táblázatban** kerültek összefoglalásra.

A Duna üledékminták esetében a további kutatás szempontjából fontos volt annak tisztázása, hogy a mintát jellemző TOC érték hatással van-e a visszanyerésekre. Az analitikai eredmények bizonyították, hogy a kidolgozott mintaelőkészítést alkalmazva a szilárd fázis TOC-értéke nem volt befolyással a 4 vizsgált gyógyszervegyület visszanyerésére. Az LOQ értékek számítása az *5.1.4 fejezetben* ismertetettek szerint történt. A kapott eredmények jó egyezést mutatnak az irodalmi értékekkel [25; 26].

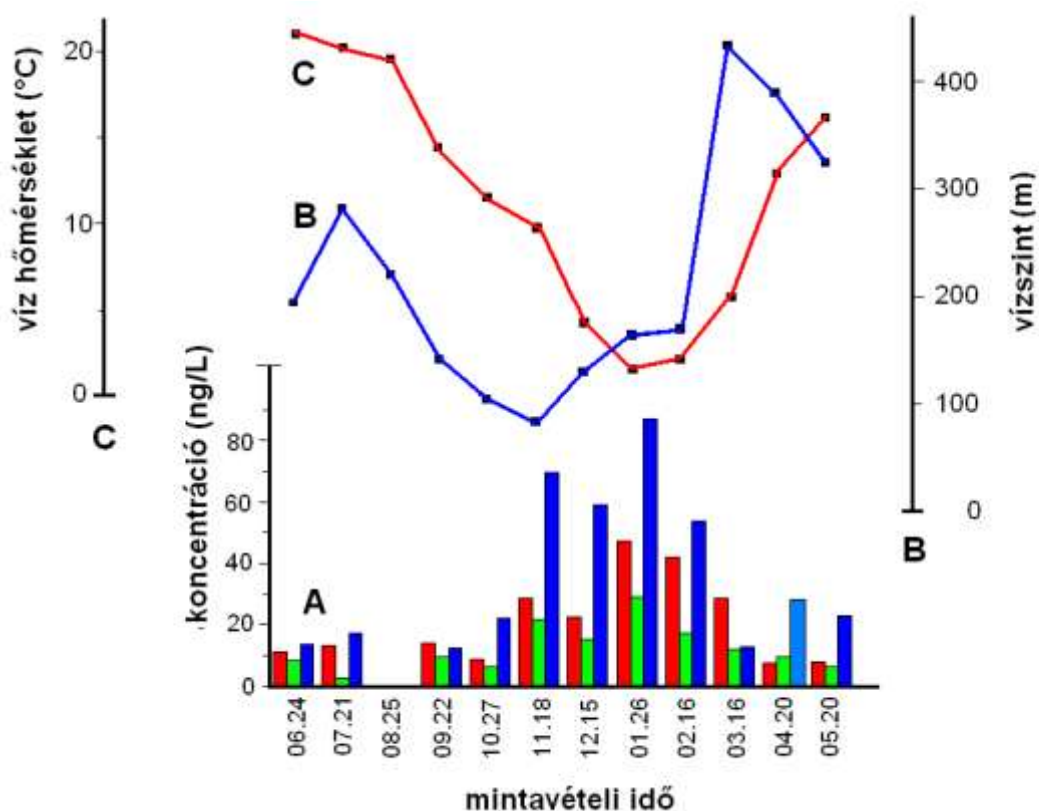
### **5.2.5 Gyógyszervegyületek mennyiségi meghatározása Duna-víz és üledékminákban**

A Duna vízmintában mért gyógyszerkoncentrációkat egybevetve a vízhőmérséklettel, és a vízszinttel [91] a különböző időben vett minták esetén a **23. ábrán** ábrázoltam. A célvegyületek közül hármát tudtam detektálni a Duna vízmintában, a ketoprofen koncentrációja az LOQ érték alatti volt. A meghatározott koncentrációk a következő határértékek közé estek 8–50 ( $\pm 4$ –9%), 2–30 ( $\pm 4$ –8%), és 7–88 ( $\pm 4$ –10%) ng/L ibuprofen, naproxen és diklofenak esetében.

Ezek az eredmények azonos nagyságrendbe esnek, mint a szakirodalomban közölt értékek, de az irodalomban közölt adatokat különböző folyók különböző mintavételi helyein mérték. Az általam bemutatott eredmények egyazon folyó, ugyanazon mintavételi szakaszán egy év időtartam alatt kialakuló viszonyokat mutatják. A Duna-vízben mért gyógyszerkoncentráció a hibahatáron belül azonosnak bizonyult a 3 különböző mintavételi helyen (az 1. és a 3. hely közötti távolság kb. 20 km, lásd **11. ábra**).

Az üledékmintában csak a naproxen és diklofenak koncentrációja haladta meg az LOQ értéket. A meghatározott koncentrációk 2–20 ( $\pm 9$ –12%), és 5–38 ( $\pm 8$ –12%) ng/g tartományba estek a naproxen és a diklofenak esetén. A minták gyógyszermaradvány tartalma gyakran nem érte el az LOQ értéket. A kapott adatokat a **19. táblázatban** gyűjtöttem össze. A télen vett mintákban mért magasabb koncentrációt, valószínűleg a vízfázisban levő nagyobb koncentráció eredményezte, a melegebb hónapokban pedig az üledékben mért koncentráció magasabbnak bizonyult, mint amit a vízkoncentráció alapján várni lehetett volna. Ez felhívta

a figyelmet a minták TOC-tartalmának fontosságára, annál is inkább, mert a minták TOC és TN tartalma összefüggésben volt a vízhőmérséklettel (vö. 19. ábra).



**23. ábra** A célvegyületek koncentrációja (A) a Duna-vízben, a 2. mintavételi helyen (1642.2 fkm) a mintavételi idő függvényében, összehasonlítva a vízszinttel (B) és a vízhőmérséklettel (C). Ibuprofen (piros), naproxen (zöld), diklofenak (kék). A 25/08-i vízmintha esetében a koncentráció az LOQ alatt volt [91]

Annak tisztázása érdekében, hogy megállapítsam az üledékminták TOC értékeinek befolyásoló hatását a vizsgált vegyületek szorpciójára, kiszámítottam az üledékben mért koncentrációk és a vizes fázisban mért koncentrációk hányadosát az összetartozó értékek esetén. Ez a számítási módszer ugyanaz, mint a *szorpciók együttható* ( $K_d$ ) kiszámítása (3.6.1 fejezet), azzal a különbséggel, hogy a természetben a feltételek nem tekinthetők tökéletesen egyensúlyinak. Az így képzett hányadosokat az egyszerűség kedvéért *látszólagos szorpciók együtthatónak* ( $K_d'$ ) nevezem.

A különböző helyen és időben vett mintákra kapott hányadosokat ábrázoltam a minták TOC tartalmának függvényében (24. ábra). A függvény egyenest szolgáltatott. Az egyenes egyenlete:

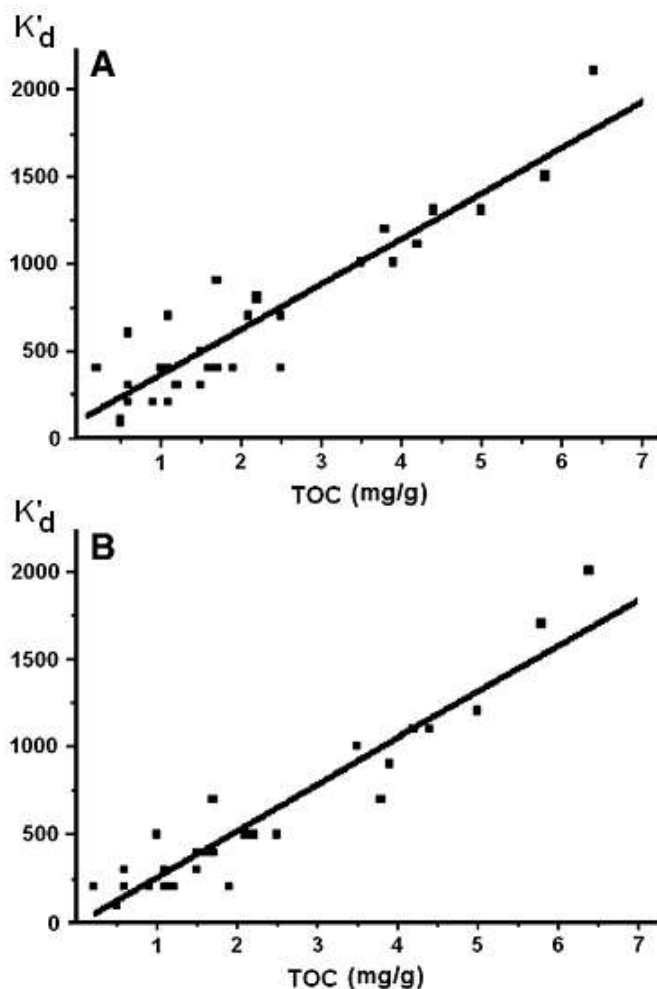
$$K_d' = 258 \times \text{TOC} + 55 \quad (R^2: 0,925) \text{ naproxenre,}$$

$$K_d' = 262 \times \text{TOC} - 5 \quad (R^2: 0,946) \text{ diklofenakra.}$$

19. táblázat A naproxen és diklofenak koncentrációja üledékmintákban (n=3), a három különböző mintavételi pontban (lásd 7. ábra)

A mintavétel időpontja	A mintavétel helyszíne (lásd 4.3.1)											
	1.		2.		3.		1.		2.		3.	
	Naproxen						Diklofenak					
	konc. [ng/g]	RSD [%]	konc. [ng/g]	RSD [%]	konc. [ng/g]	RSD [%]	konc. [ng/g]	RSD [%]	konc. [ng/g]	RSD [%]	konc. [ng/g]	RSD [%]
2008.06.24.	11	10	14	11	12	9	14	11	24	9	10	11
2008.07.21.	4	12	6	10	<LOQ	-	14	11	22	9	<LOQ	-
2008.08.25.	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
2008.09.22.	7	11	11	9	5	10	10	12	22	8	<LOQ	-
2008.10.27.	5	10	5	11	4	11	7	10	15	12	9	10
2008.11.18.	10	10	6	10	4	12	29	10	21	11	16	12
2008.12.15.	18	9	15	11	4	11	38	9	30	12	14	9
2009.01.26.	20	9	13	12	9	11	23	10	35	10	26	11
2009.02.16.	8	11	10	11	10	10	18	11	21	10	29	12
2009.03.16.	<LOQ	-	5	12	12	10	5	11	8	12	10	12
2009.04.20.	4	12	7	10	3	11	7	12	18	11	7	11
2009.05.20.	8	11	6	11	8	12	28	11	20	11	25	9

Az eredményekből arra lehetett következtetni, hogy az üledéken adszorbeálódott gyógyszerek mennyisége lineárisan függ a szilárd fázis TOC értékétől és a meredekség a két vizsgált vegyületnél (naproxen, és diklofenak) közelítőleg megegyezik.



**24. ábra** A  $K'_d$  értékei naproxen (A) és diklofenak (B) esetében az üledék TOC értékének a függvényében

A kísérleteim eredményeinek elemzése alapján megállapítható, hogy az üledékekben mért gyógyszervegyületek koncentrációit két fő tényező befolyásolta. Első a vizes fázisban levő koncentráció, második az üledék TOC értéke. Valószínűleg az érintkezési idő a vizes és a szilárd fázis között szintén fontos tényező. Jó lineáris regresszióra abban az esetben lehet számítani, amikor a folyadék és a szilárd fázis között megközelítőleg egyensúly alakul ki.

## 5.3 Szorpciós vizsgálatok

A Duna üledékmintákban kapott eredmények fényében érdekesnek ígérkezett a szorpciós folyamatok laboratóriumi vizsgálata, ahol a kísérleti körülményeket magam állíthattam be és az egyensúlyi feltételek biztosítására lehetőség nyílt. A kísérletek a 4.4.2 fejezetben leírtak szerint történtek. Legelőször a szorpciós kinetikára vonatkozó eredményeimet tárgyalom.

### 5.3.1 Szorpciós kinetika

A szorpciós kinetikához kapcsolódó eredményeket a **25. ábra** foglalja össze. A szorpció sebességét pszeudoelsőrendű modellel szimuláltam. A pszeudoelsőrendű kinetikai modellt esetemben az alábbi egyenlet adja meg [81]:

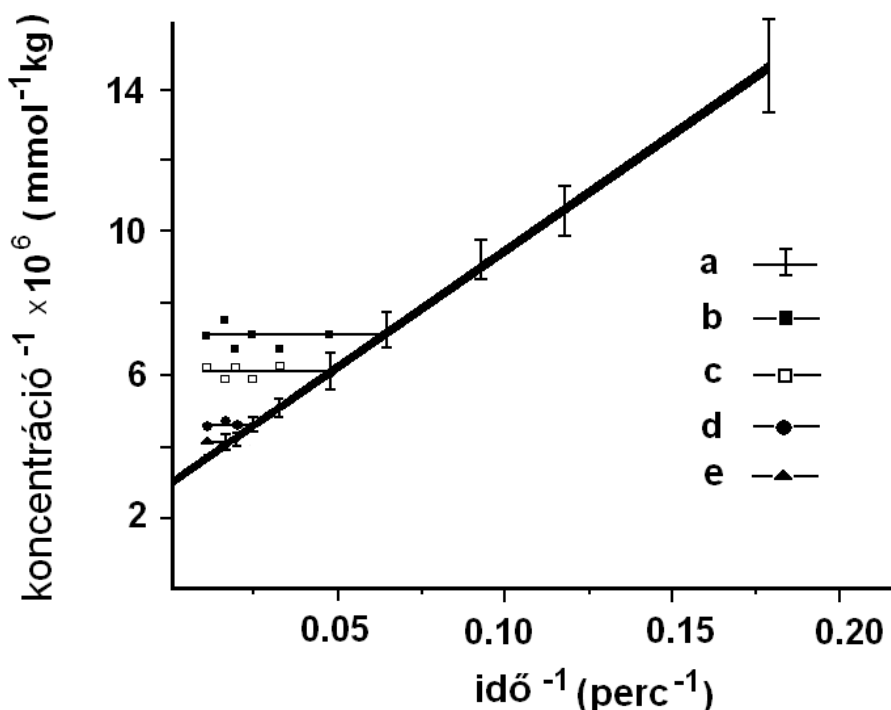
$$\frac{1}{Q_t} = \left( \frac{k_1}{Q} \right) \left( \frac{1}{t} \right) + \frac{1}{Q}$$

Ahol  $Q_t$  (mol/kg) az adszorbeált gyógyszervegyületek különböző időben ( $t$ ) mért koncentrációja,  $k_1$  (1/min) pedig a szorpciós folyamat pszeudoelsőrendű sebességi együtthatója. A  $Q$  érték az egyensúlyi koncentráció (mol/kg).

Az  $1/Q_t$  függése  $1/t$ -től egyenest eredményezett minden vizsgált gyógyszerre, amelynek meredeksége  $k_1/Q$  és tengelymetszete  $1/Q$ . A kapott adatok a következők voltak: korrelációs együttható ( $R^2$ ): 0,994; tengelymetszet:  $0,810 \times 10^6$  kg/mol (SD:  $\pm 0,18 \times 10^6$ ), meredekség:  $67,59 \times 10^6$  kg/mol min (SD:  $\pm 1,79 \times 10^6$ ), egyensúlyi koncentráció:  $1,23 \times 10^{-6}$  mol/kg és a számított pszeudoelsőrendű állandó: **83 perc<sup>-1</sup>**. A szorpciós kísérletek során 60 perces keverési idő elég volt az egyensúlyi állapot eléréséhez.

Egy további következtetés, ami levonható a **25. ábrából** az, hogy az egyensúlyi koncentrációk különbözőek a négy gyógyszernél (lásd **25. ábra b, c, d és e jelölései**). A mért és számított egyensúlyi koncentrációkat és a telítési időket az **20. táblázatban** foglaltam össze. Az ibuprofen, naproxen, ketoprofen és diklofenak sorrendben a szorpciós folyamat egyensúlyba került, és nem volt további változás a gyógyszerek koncentrációjában, a vizes fázisban. A kinetikai kísérletek befejezése után megmértem a keletkezett zagy szilárd fázisának gyógyszerkoncentrációit is. A **20. táblázatban** összefoglalt adatok azt mutatják, hogy a mért egyensúlyi koncentrációk összege jó egyezésben volt a kinetikai modelltől számított egyensúlyi koncentrációval ( $Q$ ). A kinetikai eredmények rávilágítottak arra, hogy a hasonló kémiai szerkezetű vegyületek befolyásolták egymás szorpcióját. A kötőhelyekhez

kapcsolódott gyógyszer-molekulák koncentrációja az ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak sorrendben nőtt.



**25. ábra** A vizsgált gyógyszer-vegyületek szorpciós kinetikája az A-6-üledékmintán (TOC: 11,3 mg/g; TN: 0,652 mg/g; TOC/TN= 17, SEM: lásd 24. ábra b része), standard koncentráció:  $4 \times 10^{-7}$  mol/L komponensenként

**a:** a mérések eltérése az egyenestől; **b:** ibuprofen, **c:** naproxen, **d:** ketoprofen, **e:** diklofenak.

**20. táblázat** Mért és számított kinetikai adatok összehasonlítása az A-6 üledékmintával végzett kísérleteknél (n=3)

Mért és számított kinetikai adatok	ibuprofen	naproxen	ketoprofen	diklofenak
az egyensúlyi állapot eléréséhez szükséges idő [perc]	15	20	40	60
adszorbeált mennyiség <sup>a</sup> [%]	6,9	12,1	18,8	21,8
mért egyensúlyi koncentráció <sup>b</sup> [mol/kg] (RSD%)	$1,39 \times 10^{-7}$ (±12)	$2,42 \times 10^{-7}$ (±11)	$3,75 \times 10^{-7}$ (±9)	$4,35 \times 10^{-7}$ (±8)
a mért egyensúlyi koncentrációk összege [mol/kg]	$1,19 \times 10^{-6}$			
számított egyensúlyi koncentráció (Q) <sup>c</sup> [mol/kg]	$1,23 \times 10^{-6}$			

**a:** 100%,  $4 \times 10^{-7}$  mol/L a vizes  $10^{-2}$  h koncentrációja mind a négy vizsgált komponensre

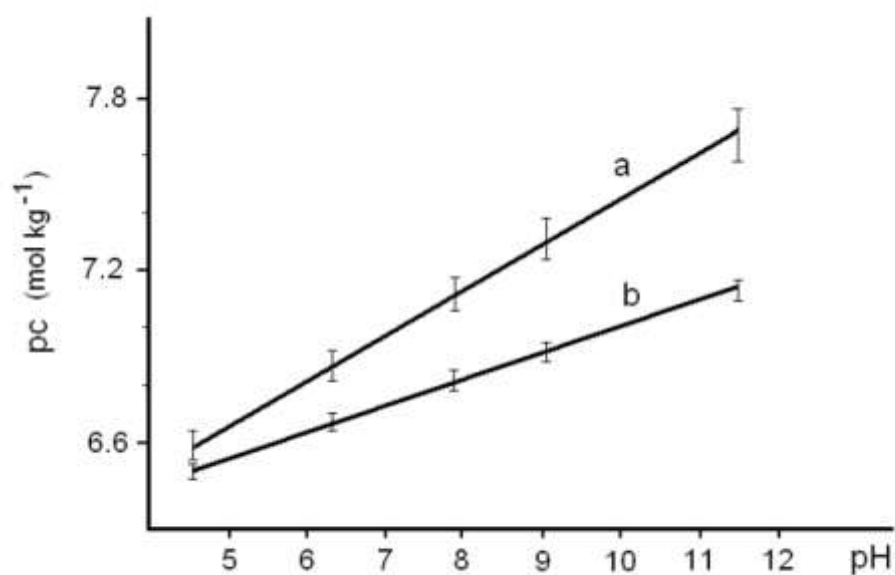
**b:** a szilárd fázison mérve a kinetikai kísérletek befejezése után

**c:** az itt ismertetett kinetikai egyenletből kapott



### 5.3.2 A pH hatása a szorpciós folyamatra

A pH hatással van a savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek szorpciós folyamataira, mivel azok protonált és nem protonált alakokban egyaránt jelen lehetnek az aktuális pH függvényében és a protonált és a protonátlan molekulák felületen való szorpciója különböző lehet. A **26. ábra** a pH hatását szemlélteti a célvegyületek szorpciójára az A-6 üledék esetében. A gyógyszervegyületek adszorbeált mennyiségének logaritmusai lineárisan függtek a pH-tól. Három gyógyszervegyületnél (ibuprofen, naproxen, ketoprofen) azonos lineáris összefüggést volt tapasztalható ( $R^2$ : 0,966; tengelymetszet: 2,95; SD:  $\pm 0,085$ ; meredekség: 0,145, SD:  $\pm 0,010$ ; **26. ábra a** egyenes), noha az adszorbeált koncentráció minden vizsgált gyógyszervegyületnél különböző volt. A diklofenak adszorpciójának pH-függése azonban eltérő meredekségű egyenest eredményezett ( $R^2$ : 0,982; tengelymetszet: 3,14; SD:  $\pm 0,047$ ; meredekség: 0,085; SD:  $\pm 0,006$ ; **26. ábra b** egyenes).



**26. ábra** A gyógyszervegyületek adszorbeált koncentrációinak logaritmusai a pH függvényében üledékminta esetén (üledék-A-6; TOC: 11,3 mg/g; TN: 0,652 mg/g; TOC/TN= 17), standard koncentráció  $4 \times 10^{-7}$  mol/L komponensenként; **a**: ibuprofen, naproxen, ketoprofen; **b**: diklofenak

A vizsgált gyógyszervegyületek disszociációs állandójának ( $K_a$ ) megfelelően, a molekulák teljesen protonátlanok a kísérletnél alkalmazott, három legmagasabb pH értéken (11,49; 9,07; 7,89), pH=4,58-on pedig minden molekula protonált. Tehát az üledék-víz

keverékek természetes állapotában, pH=8,0 ( $\pm 0,5$ )-ön a gyógyszervegyületek majdnem teljesen protonátlan formában vannak jelen. Továbbá a  $pK_a$  értékek alapján nem értelmezhető, hogy a diklofenak szorpciójának pH függése miért lényegesen kisebb, mint a másik három gyógyszermolekuláé. A  $pK_a$  értékek alapján éppen az ellenkező eredmény adódna, ha a protonált forma adszorbeálódik ugyanis, mivel a diklofenak  $pK_a$  értéke a legnagyobb, ebben az esetben várható a legkisebb mértékű adszorpció. Ezzel szemben az IgP (lásd 1. táblázat) értéke, ami a diklofenak esetén a legnagyobb (vagyis a legapolárisabb molekula) magyarázatot adhat erre az eredményre.

A szorpciós folyamatok pH függése a pH=7 fölötti intervallumban arra utal, hogy a biofilm réteg funkcionális csoportjainak protonálódása ugyanolyan jelentőséggel bír, mint a gyógyszermolekulák protonálódása. A biofilm mátrix fő komponensei a poliszacharidok és a fehérjék. Az adszorbeált molekulák és a biofilm funkciós csoportjai között elektrosztatikus, hidrogén-hidas, illetve London diszperziós kölcsönhatásokat különböztetünk meg [79]. Vagyis a következő kölcsönhatásokkal számolhatunk pH=7 fölött:

- az aminosav oldallánc fenolos csoportjai és a protonátlan gyógyszermolekulák között H-hidas kölcsönhatás kb. pH=10-nél,
- a protonált aminocsoportok ionos kölcsönhatásai a protonátlan gyógyszervegyületekkel közel semleges pH-nál.

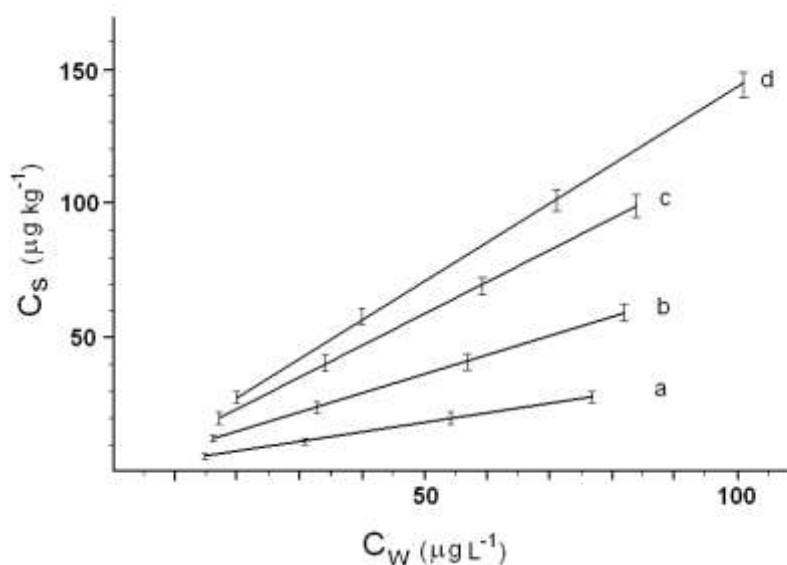
Ezen kölcsönhatások függenek mind a savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületek, mind pedig az egyéb funkciós csoportok disszociációs egyensúlyától. A diklofenak esetében (melynek két klór szubsztituense van) a hidrofób kölcsönhatás a négy vizsgált vegyület közül a legerősebb, és ez a hatás lehet a valószínű magyarázat arra, hogy a diklofenak szorpciója függ a legkevésbé a pH értékétől.

### 5.3.3 Szorpciós izotermák

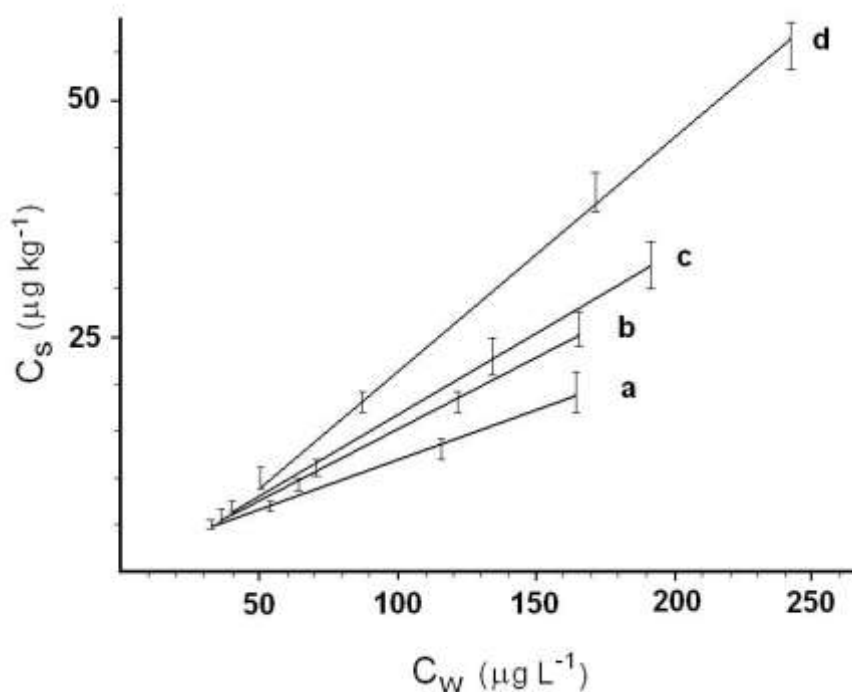
A vizes és a szilárd fázisok gyógyszerkoncentrációinak meghatározása, valamint a visszanyerések kiszámítása a 4.4. fejezetben leírtak szerint történt. Csak azokat az eredményeket vettem számításba a szorpciós izotermák kiértékelése során, amelyeknél a visszanyerések 96-103% közé estek.

A szorpciós izotermákat mindkét üledéktípusra meghatároztam. A 27. és 28. ábra a szilárd fázison kapott gyógyszerkoncentrációkat szemlélteti a vizes fázison mért gyógyszerkoncentrációk függvényében, üledék-A-7, illetve üledék-B-1 esetében. Az említett

koncentrációadatok közötti kapcsolat a vizsgált koncentrációtartományban lineáris volt. A szilárd és vizes fázisok mért koncentrációit – különböző TOC-tartalmú A és B üledékeknél –



**27. ábra** Az A-7-es üledéken kapott szorpciós diagrammok (TOC: 18,0 mg/g; TN: 0,828 mg/g; TOC/TN=22); pH=8,0; a: ibuprofen; b: naproxen; c: ketoprofen; d: diklofenak



**28. ábra** A B-1-es üledéken kapott szorpciós diagrammok (TOC: 12,4 mg/g; TN: 0,208 mg/g; TOC/TN= 60); pH=8,0; a: ibuprofen; b: naproxen; c: ketoprofen; d: diklofenak

a **21. táblázatban** foglaltam össze. Az üledék-B-1 és B-2 felületén adszorbeált gyógyszerek mennyisége lényegesen kisebb volt, mint hasonló TOC-tartalmú üledék-A csoport esetében.

Az üledék-B csoport az összes gyűjtött minta körülbelül 2%-át tette ki. A TOC, illetve TN tartalmuk nem volt korrelációban, noha a többi üledékjellemző ugyanaz volt, mint az üledék-A esetében. A magas TOC tartalom ellenére az üledék-B-re kapott  $K_d$  értékek jelentősen alacsonyabbak voltak, mint az üledék-A sorozat  $K_d$  értékei. Ez a jelenség az üledék-B vékonyabb biofilm rétegével magyarázható a SEM mérések szerint, a magas TOC tartalom pedig származhat helyi szennyezőanyagokból, melyek meggátolták a mikroorganizmusok megtelepedését.

A szorpciós izotermák alapján a vizsgált gyógyszer-molekulák adszorpciója az ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak sorrendben nőtt, ami teljesen összhangban van a kinetikai kísérletekből nyert eredményekkel. Mivel minden szorpciós izoterma lineáris függvényt eredményezett jó korrelációs együtthatóval (az  $R^2$  0,992 és 0,998 közötti tartományban változott), a  $K_d$ -t az elsőfokú egyenlet meredekségéből kaptam  $C_s = K_d C_w$  szerint (ahol  $C_s$  a szilárd fázis koncentrációja,  $C_w$  pedig a vizes fázis koncentrációja). Ezek a számított  $K_d$  értékek a 0,354±0,013; 0,710±0,008; 1,175±0,009; 1,432±0,016 sorrendben nőttek az ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak esetében az üledék-A-7 mintánál. Lényegesen kisebbek voltak az üledék-B-1-nél kapott  $K_d$  értékek, itt 0,105±0,011; 0,151±0,007; 0,167±0,007; 0,230±0,010 sorrendben nőttek az ibuprofenre, a naproxenre, a ketoprofenre, illetve a diklofenakra vonatkoztatva.

A szorpciós koefficiens és a TOC tartalom közötti kapcsolat tisztázása érdekében a  $K_d$  értékeket, a **21. táblázat** mért adatait felhasználva minden vizsgált üledék-A- minta esetére becsléssel állapítottam meg. A becslés lényege, hogy a  $K_d$  értékét egyetlen standard koncentráció alkalmazása esetén számítottam ki nem pedig a teljes szorpciós izoterma egyenesének egyenletéből. Ez a becslés akkor jogos, ha a szorpciós izotermák minden esetben lineárisak. Ez utóbbi feltételezés indokolt volt, mivel a becsült  $K_d$  értékek minden esetben a mért értékek intervallumán belülre estek.

A  $K_d$  értékeket az  $f_{oc}$ -vel szokás normalizálni:  $K_{oc} = K_d / f_{oc}$

ahol az  $f_{oc}$  a teljes szerves széntartalom (TOC) %-ban (mg/100 mg) kifejezve, és  $K_{oc}$  az  $f_{oc}$ -vel normalizált szorpciós együttható.

A  $K_{oc}$  értékeknek elvileg már függetlennek kellene lenniük a TOC tartalomtól. A  $K_d$ , valamint a  $K_{oc}$  és az  $f_{oc}$  közötti kapcsolatot saját méréseim esetén a **29. ábra** segítségével mutatom be.

**21. táblázat** A vizsgált komponensek koncentrációja a vizes és a szilárd fázisban, A és B üledékminták és különböző TOC-értékek esetében (n=3)

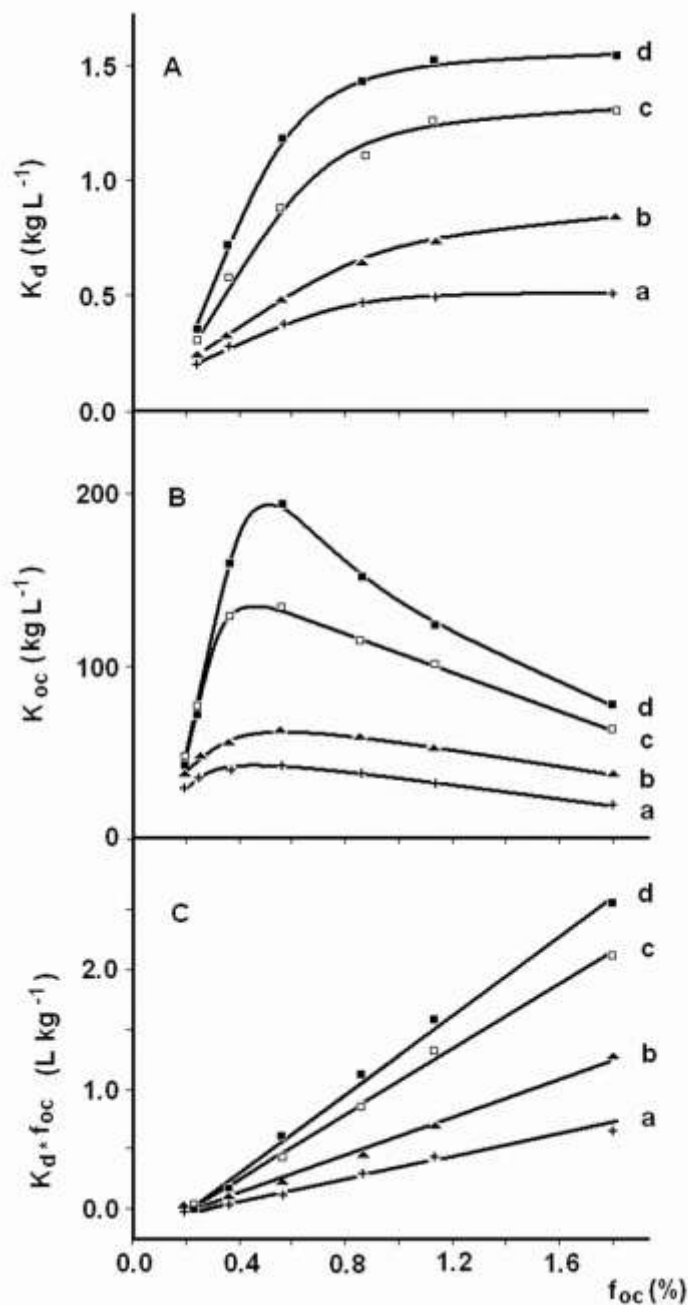
üledék- minták	TOC/TN	TOC (mg/g)	ibuprofen (RSD%)		naproxen (RSD%)		ketoprofen (RSD%)		diklofenak (RSD%)	
			SP	AP	SP	AP	SP	AP	SP	AP
A-1	18	2,0	5 (±12)	82 (±5)	7 (±12)	92 (±5)	10 (±11)	102 (±4)	11 (±12)	127 (4)
A-2	21	2,3	8 (±11)	83 (±4)	11 (±12)	91 (±6)	17 (±10)	101 (±5)	21 (±10)	125(±5)
A-3	19	3,6	12 (±11)	81 (±5)	15 (±11)	91 (±3)	26 (±12)	99 (±4)	45 (±11)	121(±6)
A-4	17	5,6	20 (±10)	79 (±5)	31 (±10)	87 (±4)	68 (±12)	90 (±4)	116 (±10)	106(±5)
A-5	23	8,6	27 (±10)	77 (±6)	45 (±12)	85 (±5)	86 (±10)	87 (±6)	135 (±10)	103(±5)
A-6	17	11,3	31 (±11)	77 (±3)	51 (±11)	83 (±6)	99 (±10)	84 (±5)	142 (±8)	101(±3)
A-7	22	18,0	28 (±11)	77 (±5)	57 (±10)	82 (±4)	99 (±9)	84 (±5)	144 (±9)	101(±4)
B-1	60	12,4	19 (±12)	165 (±3)	26 (±10)	166 (±4)	33 (±12)	192 (±4)	55 (±11)	243(±3)
B-2	173	11,4	4 (±11)	83 (±5)	8 (±12)	91 (±5)	9 (±11)	102 (±5)	12 (±12)	126 (±5)

SP: koncentráció a szilárd fázison (µg/kg);

AP: koncentráció a vizes fázisban (µg/L);

standard koncentráció  $4 \times 10^{-7}$  mol/L minden komponensre

A diagramok értelmében a nagyobb  $f_{oc}$  értékű üledékek nagyobb szorpciós kapacitással bírnak, azonban egy bizonyos  $f_{oc}$  érték felett ez a hatás már nem megfigyelhető (**29. A ábra**).



**29. ábra** A  $K_d$  (A) és a  $K_{oc}$  (B) valamint a  $K_d$  és az  $f_{oc}$  szorzatának (C) függése az  $f_{oc}$  értékektől az A-üledékmintán mérve ( $\text{TOC}/\text{TN}=20\pm 3$ ); a: ibuprofen; b: naproxen; c: ketoprofen; d: diklofenak

A természetes körülmények között mért  $K_d$  értékek TOC függése (lásd **24. ábra**) az irodalmi adatokat támasztották alá, de itt a mérések csak  $\text{TOC}=7 \text{ mg/g}$  ( $f_{oc}=0,7$ )

határig történtek. A laboratóriumi körülmények között végzett szorpciós egyensúlyi vizsgálatokat kiterjesztettem egészen TOC 16-os ( $f_{oc}=1,6$ ) tartományig. Az **29. A ábrán** látható, hogy a linearitás csak kb.  $f_{oc}=0,7$  értékig érvényes és ezt követően a görbék elhajlanak. Eredményeim rámutattak arra, hogy a  $K_d$  és az  $f_{oc}$  közötti kapcsolat nem lineáris, a  $K_d$ -nek az  $f_{oc}$ -vel való szokásos normalizációs művelete pedig nem adott a  $K_{oc}$ -re összehasonlítható értékeket a Duna üledékminták esetén (**29. B ábra**).

Az eredmények további elemzése feltárta, hogy a  $K_d$  a következő összefüggést mutatja az  $f_{oc}$ -vel:

$$K_d = \frac{A}{f_{oc}} + B$$

(ahol A és B paraméterek). A függvényt linearizálni lehet, ha a  $K_d * f_{oc}$  értékeket ábrázoljuk az  $f_{oc}$  függvényében (**29. C ábra**). Az így kapott egyenesek egyenletei a következők:

ibuprofen:  $K_d * f_{oc} = 0,423 * f_{oc} - 0,076$  ( $R^2$ : 0,993; SD: 0,03);

naproxen:  $K_d * f_{oc} = 0,809 * f_{oc} - 0,202$  ( $R^2$ : 0,995; SD: 0,05);

ketoprofen:  $K_d * f_{oc} = 1,366 * f_{oc} - 0,306$  ( $R^2$ : 0,997; SD: 0,07);

diklofenak:  $K_d * f_{oc} = 1,645 * f_{oc} - 0,339$  ( $R^2$ : 0,998; SD: 0,07).



## 6. Megbeszélés, következtetések

### 6.1 Az új minta-előkészítési eljárás összefoglalása

Kutatómunkám célja volt, hogy új minta-előkészítési eljárást dolgozzak ki a kiválasztott savas jellegű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak) meghatározásához szennyvíziszap mintából, mikrohullámmal segített extrakcióval, desztillált vizet használva extrahálószerként. Az irodalom szerint desztillált vizet korábban nem alkalmaztak gyógyszermolekulák kinyerésére, annak ellenére, hogy az extrakció feltételei sokkal közelebb esnek a természetes folyamatokhoz.

A víz alkalmazásának fő indokai a következők voltak:

- A kommunális szennyvízkezelő üzemekben levő szennyvízmedencékben a szennyezőanyag megoszlik a szilárd fázis (szennyvíziszap) és a vizes fázis között, ezért a valós körülmények szimulálását a víz alkalmazása közelíti meg leginkább.
- Szerves oldószert (pl. metanolt) használva nagyobb mennyiségű zavaró szennyezőanyag oldódik fel az extrahálási periódus során, jelentős mátrixhatást eredményezve.
- A szerves oldószert el kell párologtatni, a maradványt pedig vízben kell feloldani a fordított fázisú (retenciós típusú) SPE technológia alkalmazása előtt, ami a poláris vegyületek feldúsításához szükséges. Mivel a maradványt nem lehet vízben teljesen feloldani, az oldhatatlan rész jelentős mennyiségű célvegyületet magába zárhat, ami csökkenti a visszanyerést. Valószínűleg ez volt a fő magyarázata a Ternes és munkatársai által [24] a savas jellemű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek meghatározásához alkalmazott eljárás viszonylag alacsony visszanyeréseinek.

Azonban a víz extrahálószerként történő alkalmazásának van egy hátránya. A zsírok és olajok, a szennyvíziszapban szintén jelenlévő detergenssekkel együtt, stabil kolloid oldatot eredményeznek. Egy további előtisztítási technológia nélkül ez a kolloid frakció az SPE szorbenst beszennyezheti, és az oszlop eltömődik. A kolloid részecskék feloldódtak a szerves oldószerekben az elúció során, így nagy mennyiségű szerves vegyület (zavaró komponens) kerülhet be a tisztított mintába, növelve a mátrixhatást a mennyiségi meghatározás folyamata alatt.

A fent említett megfigyelések mutatták, hogy a további kezelés előtt az extraktumokat el kell választani a kolloid frakciótól. Az ultracentrifugálás nem lett volna hatékony, mert a kolloid részecskékben, vagy azok felületén jelen lehetnek a célvegyületek. A tényleges

megoldás a kolloid oldat megbontása volt annak érdekében, hogy homogén vizes fázist kapjak. Ebből a célból fejlesztettem ki egy új előtisztítási módszert, amelynek a diszperzív mátrix extrakció (DME) nevet adtam. Ennek az eljárásnak a célja a mátrix részleges eltávolítása a mintából diszperzív erővel (pl. keverés, rázás) (lásd *4.1 fejezet*).

A kísérleteimben semleges timföld (Beckmann I típusú  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) volt az alkalmazott szorbens, melynek hagyományosan az a célja, hogy a semleges molekulák analízise során eltávolítsa a poláris molekulákat a szerves oldószerből [87]. Kísérletemben a desztillált víz volt az oldószer (polárossági mutató: 10,2). Mivel a timföld közepes polaritású (polárossági mutató: 5,3) a vízhez képest, ezért hajlamos, nem specifikusan, minden alacsonyabb polárossági mutatójú vegyületet adszorbeálni.

Kutatási eredményeim bebizonyították, hogy a timföld nem távolította el a keresett gyógyszervegyületeket a vizes fázisból, viszont jelentős mértékben csökkentette a mátrixhatást. További előnye a timföldnek, hogy részecskemérete tág intervallumban áll rendelkezésre, illetve vizes fázisban alkalmazva nem igényel további aktiválást.

Az általam kifejlesztett tisztítási eljárás másik előnye az alumínium-szulfát, mint elektrolit hatásának tulajdonítható. A kialakult kolloid oldatrész (amely zsírokból és detergensből képződött) felbomlott, miután az elektrolit ionjainak adszorpciója a kolloid részecskék specifikus felületét csökkentette. Az extraktum szerves anionjai (főleg foszfát és karbonát, amelyek puffer rendszert alkotnak) reagáltak az alumínium ionokkal, s így kicsapódtak a folyadékfázisból. Ugyanakkor a pH-t 3 és 4 közé áll be az alumínium ionok hidrolízise következtében, ami optimális a minta-előkészítés következő lépésében alkalmazott SPE technológiához.

A diszperzív mátrix extrakciót a már hagyományosan alkalmazott SPE technika követi, amelynek célja a dúsítás és az oldószer konverzió (a vizes oldószer szerves oldószerre cserélése). A tisztított extraktumokban lévő gyógyszervegyületek meghatározása származékképzést követően gázkromatográfia-tömegspektrometriával, SIM (selective ion monitoring) módban történt. Tehát az általam kifejlesztett minta-előkészítés teljes mértékben illeszkedik a kutatócsoportunk által szennyvizekre korábban kidolgozott eljáráshoz [22].

A diszperzív mátrix extrakciós mintaelőkészítési módszer alkalmazása akkor célszerű, ha nagymértékű a mátrixhatás; ha az extrahálószer víz, vagy vízzel elegyedő oldószer; ha a célkomponensek poláris jellegűek; és ha a minta komponensei hajlamosak kolloid rendszert alkotni az oldatban.

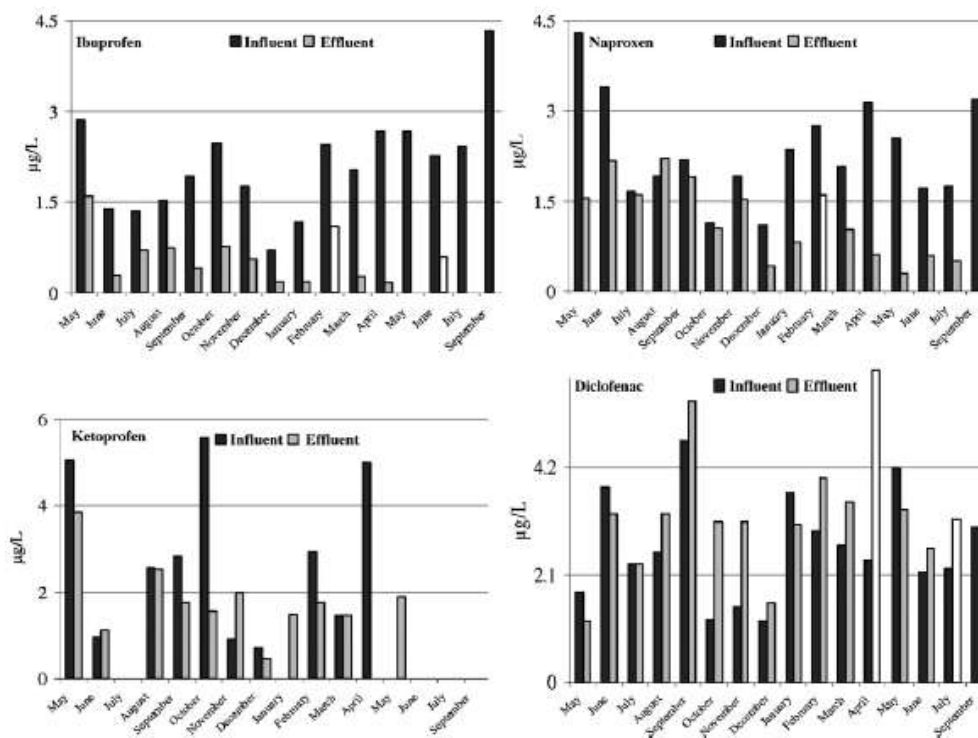
Az új előtisztítási eljárást alkalmazva a teljes munkafolyamat validálásra került, és

megfelelő eredményeket szolgáltatott mind szennyvíziszap, mind Duna üledékmintákon. Ezt követően pedig a teljes munkafolyamatot sikeresen alkalmaztam a célvegyületek meghatározására mindkét mátrixon.

## 6.2 A Duna-üledék vizsgálatának összefoglalása

Annak ellenére, hogy viszonylag nagyszámú irodalmi adat áll rendelkezésre, nem készültek hosszú távú vizsgálatok ezeknek a gyógyszervegyületeknek a követésére, egyidejűleg víz és üledékmintából. Ráadásul, a vizsgálati eredmények komplex kiértékeléséhez szükséges mintavételi paraméterek (mint például víz hőmérséklet, vízszint stb.) is hiányoztak.

Céлом volt, hogy a kiválasztott, savas jellegű funkciós csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek előfordulását tanulmányozzam a környezeti mintákban (Duna-víz és -üledék). Ezért egy éves monitoring vizsgálatokat végeztem annak felderítése érdekében, hogy a környezeti körülmények (vízhőmérséklet, vízszint, az üledék teljes szerves széntartalom /TOC/ tartalma) hogyan befolyásolják a vizsgált vegyületek koncentrációját és annak változását térben és időben.



30. ábra A célvegyületek koncentrációjának változása a szennyvíz befolyóban és kifolyóban a havi bontásban [22]

Eredményeim szerint a három Duna-vízben kimutatott gyógyszervegyület koncentrációjának maximuma jellemzően a téli időszakra tehető. Korábbi vizsgálati eredményeink szerint [22] (lásd 30. ábra), a szennyvíztelepről kifolyó és a befolyó mintákban a vizsgált vegyületek koncentrációi függetlenek voltak az évszaktól és véletlenszerű eloszlást mutattak. A szennyvíztisztítás hőmérséklete közel konstans, míg a Duna-víz hőmérséklete követi az évszakok szezonális váltakozását. Ezért arra a következtetésre jutottam, hogy a Duna-vízben általam tapasztalt szezonális változás nem a gyógyszer fogyasztásnak, hanem a környezeti körülményeknek tudható be.

A téli időszakban megfigyelhető koncentráció maximumok az alacsony vízhőmérséklettel, és vízszinttel magyarázhatóak. Az alacsony vízhőmérséklet miatt, a mikroorganizmusok életműködése lelassul, vagy leáll, ennek következtében a gyógyszervegyületek lebomlása csökken. Ezek a hatások szuperponálódnak a fogyasztás véletlenszerű eloszlásához, és együtt eredményezik a szezonális változásokat.

Ezek az eredmények felhívták a figyelmet a mikroorganizmusok tevékenységére, amelyek jellemzően biofilm rétegben helyezkednek el a Duna-üledék szemcsék felszínén. A mikrobiológiai közösségeket (baktériumok és algák) az általuk kiválasztott, sejten kívüli polimer anyagokkal (EPS) együtt biofilmeknek nevezik. A biofilm fő alkotóelemei a fehérjék (84-92%) és a poliszacharidok (8-16%), melyek sok negatív töltésű funkció csoportot tartalmaznak (karboxil, foszfát és szulfát csoportok). Ezeknek az EPS-eknek lényeges szerepük van mind a szerves, mind pedig a szervetlen anyagok biofilmben való szorpciójában [80]. Az EPS-ek gátolhatják a töltéssel rendelkező szennyezőanyagok szabad diffúzióját a biofilm felszíne alatt található szerves anyagokba, mint azt több szerző is feltételezi [79].

Az üledékmintákat speciális szempontok szerint választottam ki a TOC szorpciós folyamatokra gyakorolt hatásának vizsgálatához, közel 100 mintából, melyeket egy év alatt, a folyópart mentén, három különböző mintavételi helyen gyűjtöttem. Az üledék-A sorozatnál a részecskeméret eloszlása és kémiai összetétele gyakorlatilag azonos volt, csak a TOC tartalom változott a biofilm termelődés szezonális különbségei miatt és a TOC korrelációban volt a TN tartalommal. Ezeken a természetes módon keletkezett, biofilmmel bevont folyami üledék mintákon tanulmányoztam a szorpciós kinetikát, a szorpciós egyensúlyt különböző pH-kon, és meghatároztam a  $K_d$ , valamint a  $K_{oc}$  értékeket.

**22. táblázat** A vizsgált, savas jellemű csoportot tartalmazó gyógyszervegyületek fizikai-kémiai tulajdonságai, és a szorpciós koefficiens ( $K_d$  ill.  $K_{oc}$ ) értékek összehasonlítása

<b>vizsgált komponens</b>	<b>logD<sub>ow</sub></b>	<b>pK<sub>a</sub></b>	<b>K<sub>d</sub></b>	<b>K<sub>oc</sub></b>	<b>mátrix</b>
ibuprofen	4,0	4,5- 5,2	0,31 <sup>b</sup>	2,94-3,13 <sup>b</sup>	homok, $f_{oc} = 0,13 \%$
			0,56-3,71 <sup>c</sup>	87-128 <sup>c</sup>	agyagos homok, homokos föld, üledékes agyag, üledékes talaj $f_{oc} = 0,44-3,16 \%$
			0,09-0,93 <sup>d</sup>	18-120 <sup>d</sup>	folyami üledék $f_{oc} = 0,075-1,7 \%$
			0,06-0,40*	31-45*	homokos folyami üledék $f_{oc} = 0,2-1,8 \%$
naproxen	3,2	4,2	1,24-16,44 <sup>c</sup>	282-525 <sup>c</sup>	agyagos homok, homokos föld, üledékes agyag, üledékes föld $f_{oc} = 0,44-3,16 \%$
			0,08-0,72*	38-64*	homokos folyami üledék $f_{oc} = 0,2-1,8 \%$
ketoprofen	3,1-3,2 <sup>a</sup>	4,45 <sup>a</sup>	1,26- 8,24 <sup>e</sup>	-	homokos talaj, üledékes agyag, különböző szervesanyag tartalmú üledékes talajok,
			0,10-1,18*	49-135*	homokos folyami üledék $f_{oc} = 0,2-1,8 \%$
diklofenak	4,5	4,15	0,8-5,9 <sup>a</sup>	-	homok, $f_{oc} = 0,13 \%$
			0,57 <sup>b</sup>	2,43-3,87 <sup>b</sup>	agyagos homok,
			1,21-17,72 <sup>c</sup>	200-631 <sup>c</sup>	homokos talaj, üledékes agyag, üledékes talaj $f_{oc} = 0,44-3,16 \%$
			0,09-1,41*	43-152*	homokos folyami üledék $f_{oc} = 0,2-1,8 \%$

A táblázatot Carballa és munkatársai [45];, továbbá a: J. Beausse [46]; b: Scheytt és munkatársai [76];, c: Xu és munkatársai [78]; d: Yamamoto [77]; e: Xu és munkatársai [71];

82]; közlései alapján, \* valamint az ebben a munkában publikált adatok alapján állítottam össze.

A **22. táblázatban**, a vizsgált gyógyszermolekulák néhány fizikai-kémiai tulajdonságát ( $D_{ow}$ , oktanol-víz megoszlási állandó;  $K_a$ , savi disszociációs állandó;  $K_d$ , szilárd-víz szorpciós koefficiens és  $K_{oc}$  szerves széntartalomra normalizált szorpciós koefficiens;  $f_{oc}$ , a teljes szerves széntartalom %-ban -mg/100 mg- kifejezve) soroltam fel. Az irodalomban közölt eredmények szerint a  $K_d$  és  $K_{oc}$  adatok elég széles tartományban változnak a szilárd mátrixok tulajdonságainak függvényében. Az irodalmi adatokat összehasonlítva semmiféle kapcsolat nem állapítható meg a  $D_{ow}$  és a  $K_a$ , valamint a  $K_d$  és a  $K_{oc}$  között, amelynek értelmében a vizsgált gyógyszervegyületek szorpciós viselkedése egyszerű fizikai-kémiai tulajdonságok alapján megbecsülhető lenne. Továbbá  $K_d$   $f_{oc}$ -val ( $K_d/f_{oc}=K_{oc}$ ) történő normalizálásából sem nyerhetők összehasonlítható  $K_{oc}$  értékek a különböző szilárd mintákra. Látható tehát, hogy azok a tényezők, amelyek befolyásolják a szerves szennyezőanyagok – beleértve a savas jellegű csoportokat tartalmazó gyógyszervegyületek – szorpciós folyamatait, nem teljesen tisztázottak.

Az általam meghatározott  $K_d$  és  $K_{oc}$  értékek (a **22. táblázatban** csillaggal jelölt) az irodalomban közölt adatokkal azonos tartományba esnek, de ezek az eredmények a tudatosan kiválasztott üledék mintákon kerültek meghatározásra. A **29. A ábrán** megfigyelhető jelenség, miszerint a  $K_d$  értéke egy bizonyos TOC érték fölött már nem növekszik lineárisan a TOC növekedésével, az üledék felületén kialakult biofilmréteg tulajdonságaival magyarázható. Kísérleteimnél, ahol a biofilmréteg teljesen beborította az üledékszemcsék felületét, a biofilm réteg további növekedésének hatása (mely magasabb szerves szén és nitrogén tartalmat eredményezett) már nem volt kimutatható a korlátozott diffúzió miatt.

Emiatt a különböző TOC tartalmú üledékmintákra vonatkozó  $K_d$  értékek becslésére az 5.3.3. fejezetben ismertetett általános egyenlet meghatározását javaslom:

$$K_d = \frac{A}{f_{oc}} + b$$

Ez a becslés akkor ad várhatóan helyes értékeket, ha a TOC értékek széles határok között változnak, az üledékminták kémiai jellemzői hasonlóak, és felszínüket mikrobiális biofilmrétegek borítják.

További megfigyelésem az, hogy természetes körülmények között a gyógyszervegyületeknek jelentősebb dúsulása következett be az üledékeken [28], mint az a laboratóriumi körülmények között mért szorpciós koefficiensek alapján várható volt. Ennek a megfigyelésnek az a magyarázata, hogy a szorpciót a laboratóriumban egy „élettelen”

biofilmréteg felületén vizsgáltam. Ezzel szemben természetes körülmények között az „élő” biofilm nagyobb mértékben dúsította a gyógyszervegyületeket, mivel a növekvő biofilm réteg mindig új, telítetlen felületet hozott létre a szorpcióhoz. Ezért a laboratóriumi körülmények között kapott eredményeket célszerű kiegészíteni pl. az áramló, és a természetes körülmények között végzett mérésekkel a szennyezőanyagok potenciális veszélyeinek becsléséhez [23; 28].

## 7. Új tudományos eredmények; Összefoglalás (tézispontok)

- 1.1. Új minta-előkészítési eljárást dolgoztam ki négy kiválasztott gyógyszervegyület (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diklofenak) kinyeréséhez kevert és eleven szennyvíziszapból. Oldószerként desztillált vizet alkalmaztam a gyógyszermolekulák extrakciójának céljából. A módszer lényege: mikrohullámmal segített extrakció, majd a vizes extraktumok előtisztítása az SPE technikához. Az előtisztítási módszert diszperzív mátrix extrakciónak (DME) neveztem el. Ennek lényege, hogy a víznél kevésbé poláris szorbenssel (timföld), diszperziós erők felhasználásával (rázatás), elektrolit (timsó) jelenlétében a mátrixhatás jelentős mértékű csökkenését lehetett elérni.
- 1.2. A teljes mintaelőkészítési munkafolyamatot validáltam. A módszer 20-2000 ng/g koncentrációtartományban 80-105%-os visszanyeréseket eredményezett 10-20%-os relatív szórással. Az LOQ értékek 10-20 ng/g-nak bizonyultak.
- 1.3. Meghatároztam szennyvíziszapokon a négy kiválasztott gyógyszervegyület koncentrációját, amelyek a következők: kevert szennyvíziszapon: ibuprofen 28 ( $\pm 16$ ) ng/g; naproxen 47 ( $\pm 12$ ) ng/g; ketoprofen 76 ( $\pm 18$ ) ng/g; diklofenak 73 ( $\pm 12$ ) ng/g; eleven szennyvíziszapon: ibuprofen 23 ( $\pm 16$ ) ng/g; naproxen 47 ( $\pm 15$ ) ng/g; ketoprofen 131 ( $\pm 21$ ) ng/g; diklofenak 138 ( $\pm 14$ ) ng/g.
- 2.1. A szennyvíziszapokra kidolgozott minta-előkészítési eljárást adaptáltam folyami üledék minták (Duna-üledék) feldolgozására. A teljes minta-előkészítési folyamatot validáltam. A módszer 2-2000 ng/g koncentrációtartományban 95-103%-os visszanyeréseket eredményezett 10-12%-os relatív szórással. Az LOQ értékek 2-6 ng/g-nak bizonyultak.
- 2.2. Meghatároztam Duna-vízben és -üledékben a négy kiválasztott vegyület koncentrációját egy évre kiterjedő monitorozással. A kapott koncentrációintervallumok: ibuprofen: <LOQ, naproxen: LOQ-20 ( $\pm 9-12\%$ ) ng/g, ketoprofen: <LOQ, diklofenak: LOQ-38 ( $\pm 9-12\%$ ) ng/g voltak.
- 2.3. Megvizsgáltam a vizsgált gyógyszervegyületek mért koncentrációadatainak függését a környezeti hatásoktól (vízhőmérséklet, vízszint, üledék TOC tartalom). Megállapítottam, hogy a Duna-üledék gyógyszer-tartalma növekszik a Duna-víz gyógyszer-koncentrációjának és az üledék TOC tartalmának növekedésével, és csökken a Duna-víz hőmérsékletével.



- 3.1.** Meghatároztam a vizsgált vegyületek szorpciós sebességi együtthatóját üledékmintán. A szorpció folyamatát pszeudoelsőrendű modellel értelmeztem és a szorpciós sebességi együttható értékét  $83 \text{ perc}^{-1}$ -nek találtam mind a négy gyógyszermolekulára.
- 3.2.** Meghatároztam a szorpciós koefficienseket ( $K_d$ ) a vizsgált négy vegyületre TOC=2-16 mg/g intervallumban úgy, hogy az üledékminták jellemző paraméterei (kémiai összetétel, részecskeméret) azonosak voltak és csak a TOC-tartalom változott korrelációban a TN-tartalommal. A  $K_d$  legnagyobb mért számértékei:  $0,354 \pm 0,013$ ;  $0,710 \pm 0,008$ ;  $1,175 \pm 0,009$ ;  $1,432 \pm 0,016$  az ibuprofen, naproxen, ketoprofen és diklofenak sorrendben.
- 3.3.** Megállapítottam, hogy a szorpció biofilm rétegen történik, amely egy bizonyos rétegvastagság fölött gátolja az alsóbb rétegekbe történő diffúziót a Duna-üledékeken.
- 3.4.** Megállapítottam, hogy a  $K_d$  és a TOC közötti összefüggés csak egy bizonyos TOC határig ( $7 \text{ mg/g}$ ) lineáris, e fölötti TOC-tartalomnál a  $K_d$  normalizálása a szerves széntartalommal nem szolgáltat összehasonlítható adatokat. A normalizációs eljárás helyett egy empirikus függvényt állapítottam meg, amely a teljes vizsgált TOC tartományban jól leírja a  $K_d$  és a TOC közötti összefüggést. Ennek az empirikus függvénynek a paramétereit kiszámítottam a vizsgált négy vegyületre. A kapott egyenletek:

ibuprofen:  $K_d * f_{oc} = 0,423 * f_{oc} - 0,076$  ( $R^2: 0,993$ ;  $SD: 0,03$ );

naproxen:  $K_d * f_{oc} = 0,809 * f_{oc} - 0,202$  ( $R^2: 0,995$ ;  $SD: 0,05$ );

ketoprofen:  $K_d * f_{oc} = 1,366 * f_{oc} - 0,306$  ( $R^2: 0,997$ ;  $SD: 0,07$ );

diklofenak:  $K_d * f_{oc} = 1,645 * f_{oc} - 0,339$  ( $R^2: 0,998$ ;  $SD: 0,07$ ).

## 8. Summary

- 1.1. A new sample-preparation method have been elaborated for the determination of four selected acidic pharmaceuticals (ibuprofen, naproxen, ketoprofen, diclofenac) from mixed and activated sewage sludge. As a novelty in the field, distilled water as a solvent was applied in order to extract the drug molecules. The essential parts of the method were microwave assisted extraction and a clean-up procedure of the extracts before the SPE technology. The pre-cleaning method was named dispersive matrix extraction (DME). The main features of this clean-up method were the use of a sorbent (alumina) having lower polarity than water, and the application of dispersive forces (shaking) in presence of an electrolyte (alum) in order to decrease the matrix effect considerably.
- 1.2. The whole sample-preparation procedure was validated. The method resulted in recoveries of 80-105% in the concentration range of 20-2000 ng/g, with relative standard deviation of 10-20%. The LOQ values proved to be 10-20 ng/g.
- 1.3. The four selected pharmaceuticals in sewage sludge were quantified. The obtained values were as follows for mixed sludge: ibuprofen 28 ( $\pm 16$ ) ng/g; naproxen 47 ( $\pm 12$ ) ng/g; ketoprofen 76 ( $\pm 18$ ) ng/g; diclofenac 73 ( $\pm 12$ ) ng/g; for activated sludge: ibuprofen 23 ( $\pm 16$ ) ng/g; naproxen 47 ( $\pm 15$ ) ng/g; ketoprofen 131 ( $\pm 21$ ) ng/g; diclofenac 138 ( $\pm 14$ ) ng/g.
- 2.1. The new sample-preparation method was adapted for processing of river sediments (Danube sediment). The whole sample-preparation process was validated. The method resulted in recoveries of 95-103% in the concentration range of 2-2000 ng/g, with relative standard deviation of 10-12%. The LOQ values proved to be 2-6 ng/g.
- 2.2. The concentration of four selected pharmaceuticals in Danube water and sediment was monitored during a one-year-period. The determined values were as follows: ibuprofen: <LOQ, naproxen: LOQ-20 ( $\pm 9-12\%$ ) ng/g, ketoprofen: <LOQ, diclofenac: LOQ-38 ( $\pm 9-12\%$ ) ng/g.
- 2.3. The measured concentration data of the studied drugs were evaluated in correlation with environmental effects (water temperature, water level, TOC content of sediment). The drug content of Danube sediment increased with the drug concentration of Danube water, as well as with the TOC content of sediment, and it decreased with the temperature of Danube water.

- 3.1.** The rate constants of sorption for the studied pharmaceuticals on sediment samples were determined. The sorption process was characterized by a pseudo-first-order model and the value of the rate constant of sorption was found to be  $83 \text{ min}^{-1}$  for all the four drug molecules.
- 3.2.** The sorption coefficients ( $K_d$ ) for the four target pharmaceuticals were determined in a wide range of TOC interval (2-16 mg/g), so that the characteristic parameters of sediment samples (chemical composition, particle size) were hold constant and only in the TOC-content changed in correlation with the TN-content. The highest measured values of  $K_d$  were:  $0.354 \pm 0.013$ ;  $0.710 \pm 0.008$ ;  $1.175 \pm 0.009$ ;  $1.432 \pm 0.016$  for ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac, respectively.
- 3.3.** It was proven that the sorption has been developed on a biofilm layer, which – above a certain thickness of layer – inhibits the diffusion to deeper layers.
- 3.4.** It was established that the correlation between  $K_d$  and TOC content was linear only to a certain limited value of TOC (7 mg/g). Above this value, the normalization of  $K_d$  with the organic carbon content could not provide comparable data. Instead of the normalization process, an empirical function was suggested which described the correlation between  $K_d$  and TOC in the whole studied TOC range properly. The parameters of this empirical function were calculated for the four studied pharmaceuticals. The received equations are as follows:

ibuprofen:  $K_d * f_{oc} = 0.423 * f_{oc} - 0.076$  ( $R^2$ : 0.993; SD: 0.03);

naproxen:  $K_d * f_{oc} = 0.809 * f_{oc} - 0.202$  ( $R^2$ : 0.995; SD: 0.05);

ketoprofen:  $K_d * f_{oc} = 1.366 * f_{oc} - 0.306$  ( $R^2$ : 0.997; SD: 0.07);

diclofenac:  $K_d * f_{oc} = 1.645 * f_{oc} - 0.339$  ( $R^2$ : 0.998; SD: 0.07).

## 9. Irodalmi hivatkozások

- [1] SPE reference manual and users guide (Phenomenex), Interaktív CD, 2000.
- [2] Dinya Zoltán, Suszter Gabriella, Kiss Attila, Papp Gábor, Bak István, Debreceni Egyetem, Környezetszennyező szerves vegyületek analitikája (Alapelvek és gyakorlati tudnivalók) 2002.
- [3] Colin F. Poole: Advances in silylation of organic compounds for GC: Chapter 4, Recent Advances in the Silylation of Organic Compounds for Gas Chromatography (Department of Organic Chemistry, University of Ghent, Belgium)
- [4] Karl Blau, John M. Halket: Handbook of Derivates for Chromatography, 1993, London (ISBN: 0 471 92699)
- [5] M. García-López, I. Rodríguez, R. Cela, K. K. Kroening, J. A. Caruso, Talanta 79 (2009) 824–829.
- [6] C. Miége, J. Dugay, M.C. Hennion, Journal of Chromatography A, 995 (2003) 87–97.
- [7] M.T. Pena, M.C. Casais, M.C. Mejuto, R. Cela, Journal of Chromatography A, 1165 (2007) 32–38.
- [8] Herbert P, Morais S, Paiga P, Alves A, Santos L., Anal Bioanal Chem vol. 384, number 3, (2006), 810–816.
- [9] R. Liu, J. L. Zhou, Journal of Chromatography A, 1038 (2004) 19–26.
- [10] Vanina Flotron, Justin Houessou, Audrey Bosio, Corine Delteil, Alain Bermond, Valérie Camel, Journal of Chromatography A, 999 (2003) 175–184.
- [11] S. Morales, P. Canosa, I. Rodríguez, E. Rubí, R. Cela, Journal of Chromatography A, 1085 (2005) 128–135.
- [12] Stacie L. Rice, Siddhartha Mitra, Analytica Chimica Acta 589 (2007) 125–132.
- [13] S. Görög, M. Gazdag, J. Chromatogr. B 659 (1994) 51. K. Blau Ed., Handbook of derivatives for Chromatography, Wiley, 1993
- [14] Dr. Balla József: A gázkromatográfia analitikai alkalmazásai, Budapest, 1997. ISBN 963 04 7900 1
- [15] Varian, MS Workstation Software 6.5 verzió
- [16] Képletrajzoló program: ACD/ChemSketch (Freeware version), [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), ACD/Labs Release: 12.00, Product verzion: 12.01 (Build 38526, 26 Feb 2010)
- [17] <http://www.drugbank.ca/>; letöltés: 2011.03.01.

- [18] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; letöltés: 2011.04.01.
- [19] Suresh Gupta, B.V. Babu, *Journal of Environmental Management* 90 (2009) 3013–3022.
- [20] <http://www.enviroduna.hu/>; letöltés: 2011.05.01.
- [21] Fővárosi Csatornázási Művek Zrt. <http://www.fcsm.hu/>; letöltés: 2011.05.01.
- [22] Á. Sebők, A. Vasánits-Zsigrai, Gy. Palkó, Gy. Záray, I. Molnár-Perl, *Talanta* 76 (2008) 642–650.
- [23] J. Dobor, M. Varga, Y. Jun, C. Huilun, Gy. Palkó, Gy. Záray, *Microchem. J.* 94 (2010) 36–41.
- [24] T.A. Ternes, M. Bonerz, N. Herrmann, D. Löffler, E. Keller, B.B. Lacida, A.C. Alder, *J. Chromatogr. A* 1067 (2005) 213–223.
- [25] J. Xu, L. Wu, W. Chen, A.C. Chang, *J. Chromatogr. A* 1202 (2008) 189–195.
- [26] J. L. Zhao, G. G. Ying, L. Wang, J.-F. Yang, X.-B. Yang, L.-H. Yang, X. Li, *Sci. Total. Environ.* 407 (2009) 962–974.
- [27] A. Togola, H. Budzinski, *J. Chromatogr. A* 1177 (2008) 150–158.
- [28] Margit Varga, József Dobor, András Helenkár, Laura Jurecska, Jun Yao, Gyula Záray *Microchemical Journal* 95 (2010) 353–358.
- [29] K. Kümmerer, *Chemosphere* 45 (2001) 957–969.
- [30] T. Heberer, *Toxicol. Lett.* 131 (2002) 5–17.
- [31] T. Heberer, *J. Hydrol.* 266 (2002) 175–189.
- [32] V. Koutsouba, T. Heberer, B. Fuhrmann, K. Schmidt-Baumler, D. Tsipi, A. Hiskia, *Chemosphere* 51 (2003) 69–75.
- [33] O. A. H. Jones, N. Voulvoulis, J. N. Lester, *Environ. Pollut.* 145 (2007) 738–744.
- [34] S. Öllers, H.P. Singer, P. Fassler, S. R. Müller, *J. Chromatogr. A* 911 (2001) 225–234.
- [35] F. Sacher, F. T. Lange, H. J. Brauch, I. Blankenhorn, Germany, *J. Chromatogr. A* 938 (2001) 199–210.
- [36] M.D. Hernando, E. Heath, Petrovic, D. Barceló, *Anal. Bioanal. Chem.* 385 (2006) 985–991.
- [37] T.A. Ternes, *Trends Anal. Chem.* 20 (2001) 419–434.

- [38] I.Rodríguez, J.B.Quintana, J. Carpinteiro, A.M. Carro,R.A. Lorenzo, R. Cela, J. Chromatogr. A 985 (2003) 265–274.
- [39] S. Weigel, R. Kallenborn, H. Hühnerfuss, J. Chromatogr. A 1023 (2004) 183–195.
- [40] M. Gros, M. Petrovic, D. Barceló, Talanta 70 (2006) 678–690.
- [41] S. S. Verenitch, C.J. Lowe, A. Mazumder, J. Chromatogr. A 1116 (2006) 193–203.
- [42] N. Vieno, T. Tuhkanen, L. Kronberg, J. Chromatogr. A 1134 (2006) 101–111.
- [43] J. B. Baugros, B. Giroud, G. Dessalces, Me-F. Grenier-Loustalot, C. Cren-Oliv, Anal. Chim. Acta 607 (2008) 191–203.
- [44] T. A. Ternes, N. Herrmann, M. Bonerz, T. Knacker, H. Siegrist, A. Joss, Water Res. 38 (2004) 4075–4084.
- [45] M. Carballa, G. Fink, F. M. Omil, J. M. Lema, T. Ternes, Water Res. 42 (2008) 287–295.
- [46] J. Beausse, Trends Anal. Chem 23 (2004) 753–761.
- [47] A. Göbel, A. Thomson, C.S. McArdell, A.C. Alder, W. Giger, N. Theiss, D. Löffler, T.A. Ternes, J Chromatogr A 1085 (2005) 179–189.
- [48] T. A. Ternes, M. Stumpf, B. Schuppert, K. Haberer, Wasser 90 (1998) 295.
- [49] T. A. Ternes, M. Bonerz, N. Herrmann, D. Löffler, E. Keller, B.B. Lacida, A.C. Alder, J. Chromatogr. A 1067 (2005) 213–223.
- [50] A. Nieto, F. Borrull, R. M. Marcé, E. Pocurull, J. Chromatogr. A 1216 (2009) 5619–5625.
- [51] E. Z. Harrison, S. R. Oakes, M. Hysell, A. Hay, Sci. Total Environ. 367 (2006) 481–497.
- [52] W. W. Buchberger, Anal. Chim. Acta 593 (2007) 129–139.
- [53] T. A. Ternes, M. Stumpf, J. Muëller, K. Haberer, R.-D., Wilken, M. Servos, Sci. Total Environ. 225 (1999) 81.
- [54] D. Löffler, T. A. Ternes, J. Chromatogr. A 1021 (2003) 133–144.
- [55] J. P. Bossio, J. Harry, A. Chad, C.A. Kinney, Chemosphere 70 (2008) 858–864.
- [56] J. Parera, F. J. Santos, M.T. Galceran, J. Chromatogr. A 1046 (2004) 19–26.
- [57] T. A. Ternes, R. Hirsch, Environ. Sci. Technol. 34, (2000) 2741.
- [58] R. Hirsch, T. A. Ternes, K.-L. Kratz, K. Haberer, Sci., Total Environ. 225 (1999) 109.

- [59] M.D. Prat, D. Ramil, R. Compano, J. A. Hernandez-Arteseros, M. Granados, *Anal. Chim. Acta* 567 (2006) 229–235.
- [60] M.J. Gómez, M.J. Martínez Bueno, S. Lacorte, A. R. Fernández-Alba, A. Agüera, *Chemosphere* 66 (2007) 993–1002.
- [61] O. Zuloaga, N. Etxebarria, L. A. Fernández, J. M. Madariaga, *Trends Anal. Chem.* 17 (1998) 642–647.
- [62] Pablo Vazquez-Roig, Ramón Segarra, Cristina Blasco, Vicente Andreu, Yolanda Picó, *Journal of Chromatography A*, 1217 (2010) 2471–2483.
- [63] M.S. Díaz-Cruz, M.J. López deAlda, D. Barceló, *Trends Anal. Chem.* 22 (2003) 340–351.
- [64] Y. Picó, M. Fernández, M. Jose Ruiz, G. Font, *J. Biochem. Biophys. Methods* 70 (2007) 117–131.
- [65] S.A. Barker, *J. Biochem. Biophys. Methods* 70 (2007) 151–162.
- [66] F. Plössl, M. Giera, F. Bracher, *J Chromatogr A* 1135 (2006) 19–26.
- [67] C.C. Díez, W. A. Traag, P. Zommer, P. Marinero, J. Atienza, *J. Chromatogr. A* 1131 (2006) 11–23.
- [68] Miller, G W. *Desalination*, 187 (2006) 65-75
- [69] Kinney C A, Furlong E T, Werner S L, Cahill J D, *Environmental Toxicology Chemistry*, 25 (2006) 317-326.
- [70] Ternes T A, Bonerz M, Herrmann N, Teiser B, Andersen H R, *Chemosphere*, 66 (2007) 894-904.
- [71] Xu J, Chen W P, Wu L S, Green R, Chang A. C. *Environmental Toxicology Chemistry*, 28 (2009a) 1842-1850.
- [72] Lertpaitoonpan W, Ong S K, Moorman T B, *Chemosphere* 76 (2009) 558-564.
- [73] Yu L, Fink G, Wintgens T, Melin T, Ternes T A, *Water Research* 43 (2009) 951-960.
- [74] Zhang J, Li Z, Ge G, Sun W, Liang Y, Wu L. *Journal of Environmental Sciences* 21 (2009) 632-640.
- [75] Zwiener C, Frimmel F H, *Science of the Total Environment* 309 (2003) 201-211.
- [76] Scheytt T J, Mersmann P, Heberer T, *Journal of Contaminant Hydrology* 83 (2006) 53-69.
- [77] Yamamoto H, Nakamura Y, Moriguchi S, Nakamura Y, Honda Y, Tamura I, Hirata Y, Hayashi A, Sekizawa J., *Water Research* 43 (2009) 351-362.

- [78] Xu J, Wu L, Chang A C, Chemosphere 77 (2009b) 1299-1305.
- [79] Flemming H C, Wingender J., Water Science and Technology 43 (2001) 1-8.
- [80] Fang H H P, Xu L-C, Chan K-Y, Water research 36 (2002) 4709-4716.
- [81] Bekci Z, Seki Y, Yurdakoc M K, Journal of Hazardous Materials B 133 (2006) 233-242.
- [82] Xu J, Chen W P, Wu L S, Chang A C, Journal of Environmental Quality 38 (2009c) 1177-1182.
- [83] U. Koesukwiwata, K. Sanguankaewa, N. Leepipatpiboon, Anal. Chim. Acta 626 (2008) 10–20.
- [84] Fuhrmann, B., 1999. Comparative study on the occurrence of pharmaceutical residues originating from municipal sewage treatment plants in surface waters in Athens and Berlin (in German). Diploma Thesis at the Institute of Food Chemistry, Technical University of Berlin.
- [85] Hartig, C., Storm, T., Jekel, M., J. Chromatogr. A 854 (1999) 163–173.
- [86] José Benito Quintana, Stefan Weiss, Thorsten Reemtsma, Water Research 39 (2005) 2654–2664.
- [87] Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llompart, M., Garcia-Jares, C., Rodriguez, I., Gomez, M., Ternes, T., Water Res. 38, (2004) 2918–2926.
- [88] Buser, H. R., Poiger, T., Mueller, M.D., Environ. Sci. Technol. 33, (1999) 2529–2535.
- [89] Quintana, J. B., Reemtsma, T., Rapid Commun. Mass Spectrom. 18 (2004) 765–774.
- [90] T. A. Ternes, Water Res. 32, (1998) 3245–3260.
- [91] Vizügyi Adatbank, <http://www.vizadat.hu/>; letöltés: 2011.01.15.



## 10. Cikkek, közlemények, előadások, poszterek

### Publikációk

- J. Dobor, M. Varga, J. Yao, H. Chen, Gy. Palkó, Gy. Záray: A new sample preparation method for determination of acidic drugs in sewage sludge applying microwave assisted solvent extraction followed by gas chromatography–mass spectrometry, *Microchemical Journal* 94 (2010) 36–41 (Impakt faktor: 2.505)
- M. Varga, J. Dobor, A. Helenkár, L. Jurecska, J. Yao, Gy. Záray: Investigation of acidic pharmaceuticals in river water and sediment by microwave-assisted extraction and gas chromatography–mass spectrometry, *Microchemical Journal* 95 (2010) 353–358, Impakt faktor: 2.579 (Impakt faktor: 2.505)

### Magyar nyelvű publikáció

- Dobor József, Varga Margit, Záray Gyula: Gyógyszermaradványok meghatározása szennyvíziszap mintákban mikrohullámú extrakciót követően GC-MS módszerrel (poszter), IV. Kárpát-medencei Környezettudományi Konferencia, Debrecen, Konferencia kiadvány, 198-204 o., 2008. márc. 28-29., Z. Orosz, V. Szabó, G. Molnár, I. Fazekas, Abstract book (2008), ISBN: 978-963-06-4625-3

### Közlésre beküldve

- J. Dobor, M. Varga, Gy. Záray: Comparative study of sorption of selected acidic drugs on river sediment using microwave assisted extraction and gas chromatography mass spectrometry

### Előadás

- M. Varga, J. Dobor, A. Helenkár, Gy. Záray: Determination of acidic drugs in sewage sludge and in Danube sediment by microwave assisted solvent extraction using GC-MS (előadás), XXV. Sino-Hungarian symposium, 2009, Budapest

## Poszterek

- Dobor József, Varga Margit, Helenkár András, Záray Gyula: Gyógyszermaradványok vizsgálata Duna víz és iszapmintákon mikrohullámú extrakciót követően GC-MS technikával (Magyar Természettudományi Múzeum 1083 Budapest, Ludovika tér 2-6. GeoExpo, 2010. október)
- Turcsán Edit, Dobor József, Szőke Péter, Jurecska Laura, Dr. Barkács Katalin: Adszorbeált szerves halogénvegyületek jelenlétének vizsgálata a Duna-vízben és az üledékben, Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar Környezettudományi Kooperációs Kutató Központ (1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/A.), IX. Környezetvédelmi Analitikai és Technológiai Konferencia Sopron, 2009. október 7-9.
- Dobor József, Varga Margit, Záray Gyula, Gyógyszermaradványok meghatározása szennyvíziszap mintákban mikrohullámú extrakciót követően GC-MS módszerrel, IV. Kárpát-medencei Környezettudományi Konferencia, Debrecen, 2008. Konferencia kiadvány, 2008. 198-204 o.

## 11. Rövidítések jegyzéke, fogalomgyűjtemény

<b>DME</b>	diszperzív mátrix extrakció
<b>D<sub>ow</sub></b>	oktanol-víz megoszlási állandó
<b>eleven iszap</b>	A leválasztásnak a tisztítási technológiában elfoglalt helye szerint keletkezik nyersiszap az előülepítőből, eleven iszap (főlös iszap) az utóülepítőből, illetve vegyszeres iszap, ami a kémiai kicsapószerke adagolását követő fázisszétválasztásnál jelentkezik.
<b>EPS</b>	sejten kívüli polimer anyagok (extracellular polymeric substances)
<b>f<sub>oc</sub></b>	a teljes szerves széntartalom %-ban -mg/100 mg- kifejezve
<b>GC</b>	gázkromatográfia
<b>GC-MS</b>	gázkromatográfia-tömegspektrometria
<b>GC-MS/MS</b>	gázkromatográfia-tandem tömegspektrometria
<b>HLB</b>	hidrofil-lipofil egyensúly
<b>HMDS</b>	hexametil-diszilazán
<b>HPLC</b>	nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
<b>K<sub>a</sub></b>	savi disszociációs állandó
<b>K<sub>d</sub></b>	szilárd-víz szorpciós koefficiens
<b>K<sub>oc</sub></b>	szerves széntartalomra normalizált szorpciós koefficiens
<b>kevert iszap</b>	Az előülepítőkből a primer és az eleveniszapból kevert iszap keletkezik.
<b>Kimutatási határ (Limit Of Detection) LOD vagy DL</b>	Az a legalacsonyabb mennyiség vagy koncentráció, amit az analitikai eljárás érzékelni képes (tehát meg tud különböztetni a vakmintától), de mennyiségileg meghatározni már nem.
<b>Kromatogram</b>	A kromatográfiai mérés jele az elúciós diagram vagy kromatogram, ami gyakorlatilag az észlel berendezés (detektor) kimen jelének időbeli változása
<b>LC</b>	folyadékkromatográfia
<b>LC-MS</b>	folyadékkromatográfia-tömegspektrometria
<b>LD<sub>50</sub></b>	a vizsgált anyag azon mennyisége, amely 1 kg élő súlyú kísérleti állat felének pusztulását okozza, mértékegysége mg/kg
<b>log P</b>	A vegyület lipofil jellegének mértéke, az adott vegyület hogyan oszlik meg a normál-oktanol és víz között. Ez az érték annál nagyobb, minél apolárisabb az anyag.
<b>London-diszperziós erő</b>	indukált dipol-dipol kölcsönhatás
<b>MAE</b>	mikrohullámmal segített extrakció (microwave assisted extraction)
<b>Meghatározási határ (Limit of quantitation, LOQ)</b>	Az a legalacsonyabb koncentráció vagy mennyiség, amit az analitikai eljárás mennyiségileg meghatározni képes. Általában a 10% szórás a maximum, amit elfogadnak.
<b>MS</b>	tömegspektrometria
<b>MS könyvtár</b>	<a href="http://webbook.nist.gov/">http://webbook.nist.gov/</a>
<b>MS/MS</b>	tandem tömegspektrometria
<b>NSAIDs</b>	nem-szteroid gyulladáscsökkentők (Nonsteroidal Antiinflammatory Drug)
<b>pK<sub>a</sub></b>	a savi disszociációs állandó negatív logaritmus
<b>POP</b>	nehezen bomló szerves anyagok (Persistent Organic Compounds)
<b>PPCPs</b>	gyógyászati és háztartásban használt higiéniai termékek (Pharmaceutical and Personal Care Products)
<b>PTFE</b>	Polytetrafluoroethylene
<b>Recovery (REC)</b>	visszanyerési %
<b>retardációs faktor</b>	megkötődés, a szorpció mértékét jellemzi

<b>RSD</b>	relatív standard deviáció (Relative Standard Deviation)
<b>S/N</b>	jel/zaj viszony
<b>SIM</b>	szelektív ion monitoring (selected ion monitoring)
<b>SIS</b>	szelektív iontárolás (selective ion storage)
<b>SPE</b>	szilárd fázisú extrakció (Solid Phase Extraction)
<b>SPME</b>	szilárdfázisú mikroextrakció (Solid Phase Microextraction)
<b>STP</b>	szennyvíztisztító telep (Sewage Treatment Plants)
<b>TFA</b>	trifluor-ecetsav
<b>TFM</b>	tetrafluormetilén (PTFE koopolimer)
<b>TIC</b>	összion-áram
<b>TN</b>	teljes nitrogén tartalom (Total Nitrogen)
<b>TOC</b>	teljes szerves széntartalom (Total Organic Carbon)
<b>Tömegspektrum</b>	A tömegspektrum az ionok számának és a ionok m/z hányadának a függvénye. A spektrum legintenzívebb vonala az alaponnak felel meg, általában ennek az intenzitásához viszonyítjuk a többi ion jelét.
<b>USE</b>	ultrahanggal segített extrakció
<b>Vezetőképesség</b>	SI mértékegysége a Siemens = S
<b>XRD</b>	Szerkezetvizsgálat röntgendiffrakciós módszerrel

## 12. Melléklet (Irodalmi feldolgozás)

3. táblázat Természetes vizekben (folyó, tó, patak) és szilárd mintákon (talaj, üledék, szennyvíziszap) talált gyógyszerek (irodalmi összefoglaló a 2.3 fejezethez)

minta típusa	komponens	mért értékek ng/ L (átlagos érték)	Rec. (R.S.D.%)		LOQ ng/ L	LOD ng/ L	Módszer MŰSZER RECEPT rövid	Irodalom/ kísérlet ideje
felszíni víz (Ebro folyó, Spanyolország)	diklofenak	C – 60 (29)	102 (3) <sup>A</sup>	81 (12) <sup>B</sup>	5	2	LC–MS/MS OASIS SPE (megjegyzés: Rec., LOD, LOQ SPE nélkül értendő)	[40] (2006)
	ibuprofen	C - 150 (60)	99 (11) <sup>A</sup>	70 (12) <sup>B</sup>	42	8		
	ketoprofen	C	51 (8) <sup>A</sup>	121 (9) <sup>B</sup>	70	30		
	naproxen	C - 50 (33)	77 (2) <sup>A</sup>	73 (6) <sup>B</sup>	20	7		
szennyvíztelep kifolyó (Horvátország)	diklofenak	C – 390 (215)	78 (2) <sup>A</sup>	60 (3) <sup>B</sup>	30	10	LC–MS/MS OASIS SPE (megjegyzés: Rec., LOD, LOQ SPE nélkül értendő)	[40] (2006)
	ibuprofen	40 – 800 (266)	90 (8) <sup>A</sup>	87 (7) <sup>B</sup>	20	12		
	ketoprofen	130 – 260 (318)	61 (2) <sup>A</sup>	53 (12) <sup>B</sup>	73	21		
	naproxen	C – 160 (108)	51 (1) <sup>A</sup>	81 (9) <sup>B</sup>	32	9		

minta típusa	komponens	mért értékek ng/ L (átlagos érték)	Rec. (R.S.D.%)		LOQ ng/ L	LOD ng/ L	Módszer MŰSZER RECEPT rövid	Irodalom/ kísérlet ideje
szennyvíztelep befolyó (Horvátország)	diklofenak	50 - 540 (250)	80 (2) <sup>A</sup>	89 (4) <sup>B</sup>	30	10	LC-MS/MS OASIS SPE (megjegyzés: Rec., LOD, LOQ SPE nélkül értendő)	[40] (2006)
	ibuprofen	nd - 900 (516)	63 (9) <sup>A</sup>	111 (9) <sup>B</sup>	20	12		
	ketoprofen	160 - 970 (451)	89 (7) <sup>A</sup>	52 (4) <sup>B</sup>	95	28		
	naproxen	C - 190 (99)	60 (1) <sup>A</sup>	34 (5) <sup>B</sup>	32	9		
szennyvíztelep befolyó (Berlin)	diklofenak	3,02 µg/ L	-	-	-	-	GC-MS SPE (fordított fázisú RP-C18, vagy sztirol divinilbenzol adszorbens)	[31] (2002) [84] (1999) [12] (1999)
	ibuprofen	-	-	-	-	-		
	ketoprofen	0,3 µg/ L	-	-	-	-		
	naproxen	0,44 µg/ L	-	-	-	-		
szennyvíztelep kifolyó (Berlin)	diklofenak	2,51 µg/ L	-	-	-	-	GC-MS SPE (fordított fázisú RP-C18, vagy sztirol divinilbenzol adszorbens)	[31] (2002) [84] (1999) [85] (1999)
	ibuprofen	0,1 µg/ L	-	-	-	-		
	ketoprofen	0,23 µg/ L	-	-	-	-		
	naproxen	0,08 µg/ L	-	-	-	-		
talajvíz kutak, közelében található szennyezett felszíni víz (Berlin)	diklofenak	n.d.-380	-	-	-	-	nincs adat	[31] (2002)
	ibuprofen	n.d.-200	-	-	-	-		
	ketoprofen	n.d.-30	-	-	-	-		
	naproxen	-	-	-	-	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>		<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>szennyvíztelep kifolyó</b> (Spanyolo., Belgium, Németo., Szlovénia)	<b>diklofenak</b>	32 – 1420	92 (1,7) – 93 (2,1)		20	7	<b>LC-MS Oasis HLB SPE</b>	[36] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	18 – 1860	87 (2,8) – 90 (2,3)		42	12		
	<b>ketoprofen</b>	C	90 (3,3) – 91 (3,2)		75	26		
	<b>naproxen</b>	625 <sup>D</sup>	95 (1,2) – 95 (1,4)		75	26		
<b>szennyvíztelep befolyó</b> (Spanyolo., Belgium, Németo., Szlovénia)	<b>diklofenak</b>	21 – 148 <sup>D</sup>	-	-	-	-	<b>LC-MS Oasis HLB SPE</b>	[36] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	37 – 860 <sup>D</sup>	-	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	131 <sup>D</sup>	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	109 – 455 <sup>D</sup>	-	-	-	-		
<b>folyóvíz</b> (Spanyolo., Belgium, Németo., Szlovénia)	<b>diklofenak</b>	26 - 72	-	-	-	-	<b>LC-MS Oasis HLB SPE</b>	[36] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	60 - 152	-	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	C	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	70 <sup>D</sup>	-	-	-	-		
<b>csapvíz</b> (Spanyolo., Belgium, Németo., Szlovénia)	<b>diklofenak</b>	C	-	-	-	-	<b>LC-MS Oasis HLB SPE</b>	[36] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	C	-	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	C	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	C	-	-	-	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>szennyvíz, települési szennyvíz- feldolgozók kimeneténél (Görögország)</b>	<b>diklofenak</b>	12 - 560 <sup>G</sup> 10 - 365 <sup>H</sup>	76 (9)	108 <sup>E</sup> 2 <sup>F</sup>	38 <sup>E</sup> 1 <sup>F</sup>	<b>GC/ITD-MS C<sub>18</sub> SPE</b>	[32] (2003)
	<b>ibuprofen</b>	nincs adat	67 (18)	104 <sup>E</sup> 1.6 <sup>F</sup>	36 <sup>E</sup> 0.6 <sup>F</sup>		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		
<b>Lake Greifen (Svájc)</b>	<b>diklofenak</b>	L - 10	80 (1) <sup>I</sup> 93 (7) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[34] (2001)
	<b>ibuprofen</b>	5 - 15	89 (9) <sup>I</sup> 99 (3) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>ketoprofen</b>	L	65 (4) <sup>I</sup> 71 (7) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>naproxen</b>	L - 10	78 (3) <sup>I</sup> 85 (6) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
<b>Folyóvíz (Svájc)</b>	<b>diklofenak</b>	20 - 150	89 (6) <sup>I,K</sup> 110 (6) <sup>J,K</sup>	nincs adat	nincs adat	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[34] (2001)
	<b>ibuprofen</b>	L - 80	95 (5) <sup>I,K</sup> 112 (7) <sup>J,K</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>ketoprofen</b>	L - 5	98 (7) <sup>I,K</sup> 108 (9) <sup>J,K</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>naproxen</b>	10 - 400	102 (8) <sup>I,K</sup> 112 (10) <sup>J,K</sup>	nincs adat	nincs adat		



<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>szennyvíztelep kifolyó (Svájc)</b>	<b>diklofenak</b>	100 - 700	68 (4) <sup>I</sup> 102 (13) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[34] (2001)
	<b>ibuprofen</b>	5 - 1500	97 (2) <sup>I</sup> 89 (2) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>ketoprofen</b>	L - 200	78 (5) <sup>I</sup> 79 (5) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
	<b>naproxen</b>	100 - 3500	90 (7) <sup>I</sup> 91 (3) <sup>J</sup>	nincs adat	nincs adat		
<b>szennyvíztelep befolyó</b>	<b>diklofenak</b>	2,8 (1,2) <sup>N</sup> µg/ L	-			<b>LC-MS IP-SPE</b>	[86] (2005) [87] (2004) [88] (1999) [87] (2004) [90] (1998)
	<b>ibuprofen</b>	5,7 (1,1) <sup>N</sup> µg/ L	-				
	<b>ketoprofen</b>	0,47 (0,19) <sup>N</sup> µg/ L	-				
	<b>naproxen</b>	0,95 (0,2) <sup>N</sup> µg/ L	-				
<b>szennyvíztelep kifolyó</b>	<b>diklofenak</b>	1,9 (0,37) <sup>N</sup> µg/ L	-			<b>LC-MS IP-SPE</b>	[86] (2005) [87] (2004) [88] (1999) [89] (2004) [90] (1998)
	<b>ibuprofen</b>	0,18 (0,23) <sup>N</sup> µg/ L	-				
	<b>ketoprofen</b>	0,18 (0,12) <sup>N</sup> µg/ L	-				
	<b>naproxen</b>	0,27 (0,17) <sup>N</sup> µg/ L	-				

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>Milli-Q water</b>	<b>diklofenak</b>	-	101,3 (6,0)	25	-	<b>GC-MS SPE</b>	[38] (2003)
	<b>ibuprofen</b>	-	98,9 (14)	10	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	94,5 (9,1)	25	-		
	<b>naproxen</b>	-	102,6 (7,2)	10	-		
<b>szennyvíz</b>	<b>diklofenak</b>	-	105 (2,8)	50	-	<b>GC-MS SPE</b>	[38] (2003)
	<b>ibuprofen</b>	2,81 <sup>GP</sup> (0,15) <sup>N</sup> 5,77 <sup>GR</sup> (0,43) <sup>N</sup> 0,91 <sup>HP</sup> (0,05) <sup>N</sup> 2,10 <sup>HR</sup> (0,06) <sup>N</sup> µg/ L	90 (13,4)	20	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	117,8 (8,2)	50	-		
	<b>naproxen</b>	3,50 <sup>GP</sup> (0,18) <sup>N</sup> 4,50 <sup>GR</sup> (0,36) <sup>N</sup> 1,87 <sup>HP</sup> (0,11) <sup>N</sup> 2,56 <sup>HR</sup> (0,23) <sup>N</sup> µg/ L	88,3 (7,5)	20	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
szennyvíztelep kifolyó	diklofenak	-	-	50	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	-	50	-		
	ketoprofen	-	-	50	-		
	naproxen	-	-	50	-		
felszíni víz	diklofenak	-	-	5	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	-	5	-		
	ketoprofen	-	-	5	-		
	naproxen	-	-	10	-		
ivóvíz	diklofenak	-	-	1	-	GC-MS-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	-	1	-		
	ketoprofen	-	-	5	-		
	naproxen	-	-	nincs adat	-		
talajvíz	diklofenak	-	75±3 <sup>S</sup>	-	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	71±3 <sup>S</sup>	-	-		
	ketoprofen	-	86±5 <sup>S</sup>	-	-		
	naproxen	-	90±8 <sup>S</sup>	-	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
talajvíz	diklofenak	-	50±11 <sup>T</sup>	-	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	82±13 <sup>T</sup>	-	-		
	ketoprofen	-	77±5 <sup>T</sup>	-	-		
	naproxen	-	54±15 <sup>T</sup>	-	-		
talajvíz	diklofenak	-	89±5 <sup>U</sup>	-	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [48] (1998)
	ibuprofen	-	81±5 <sup>U</sup>	-	-		
	ketoprofen	-	94±5 <sup>U</sup>	-	-		
	naproxen	-	91±6 <sup>U</sup>	-	-		
folyó- és patakvíz (Németország)	diklofenak	0,15 - 1,20 µg/ L	-	10	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [53] (1999) [90] (1998) [57] (2000) [58] (1999)
	ibuprofen	0,07 - 0,53 µg/ L	-	10	-		
	ketoprofen	0,12 µg/ L	-	10	-		
	naproxen	0,07 - 0,39 µg/ L	-	10	-		
szennyvíztelep kifolyó (Németország)	diklofenak	0,81 - 2,1 µg/ L	-	50	-	GC-MS RP-C <sub>18</sub> (SPE)	[37] (2001) [53] (1999) [90] (1998) [57] (2000) [58] (1999)
	ibuprofen	0,37 - 3,4 µg/ L	-	50	-		
	ketoprofen	0,20 - 0,38 µg/ L	-	50	-		
	naproxen	0,30 - 0,52 µg/ L	-	50	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>eleveniszap</b>	<b>diklofenak</b>	-	52±8 <sup>1</sup> 80±12 <sup>J</sup>	20 ng/g	-	<b>LC-tandem MS Oasis MCX (SPE)</b>  <b>GC-MS (SIM) RP-C<sub>18</sub> (SPE)</b>	[24] (2005)
	<b>ibuprofen</b>	-	54±4 <sup>1</sup> 83±8 <sup>J</sup>	20 ng/g	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	72±5 <sup>1</sup> 111±9 <sup>J</sup>	50 ng/g	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		
<b>kevert iszap</b>	<b>diklofenak</b>	-	49±7 <sup>1</sup> 76±13 <sup>J</sup>	20 ng/g	-	<b>LC-tandem MS Oasis MCX (SPE)</b>  <b>GC-MS (SIM) RP-C<sub>18</sub> (SPE)</b>	[24] (2005)
	<b>ibuprofen</b>	-	49±6 <sup>1</sup> 76±12 <sup>J</sup>	20 ng/g	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	76±5 <sup>1</sup> 119±13 <sup>J</sup>	50 ng/g	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		
<b>csapvíz</b>	<b>diklofenak</b>	-	-	-	0,9	<b>GC-MS SPE</b>	[27] (2008)
	<b>ibuprofen</b>	-	-	-	0,1		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	0,3		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	0,1		
<b>felszíni víz</b>	<b>diklofenak</b>	1,36 - 33,2	-	-	0,7	<b>GC-MS SPE</b>	[27] (2008)
	<b>ibuprofen</b>	0 - 4,5	-	-	0,1		
	<b>ketoprofen</b>	0 - 14,5	-	-	0,7		
	<b>naproxen</b>	0 - 9,1	-	-	1,0		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>tengervíz</b>	<b>diklofenak</b>	-	-	-	2,6	<b>GC-MS SPE</b>	[27] (2008)
	<b>ibuprofen</b>	-	-	-	1,7		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	1,8		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	2,1		
<b>szennyvíz kifolyó</b>	<b>diklofenak</b>	210,7 - 486,4	-	-	9,0	<b>GC-MS SPE</b>	[27] (2008)
	<b>ibuprofen</b>	17,7 - 219,0	-	-	4,8		
	<b>ketoprofen</b>	21,8 - 1080,6	-	-	11,6		
	<b>naproxen</b>	42,1 - 289,1	-	-	6,2		
<b>ivóvíz</b>	<b>diklofenak</b>	0 - 2,5	-	-	-	<b>GC-MS SPE</b>	[27] (2008)
	<b>ibuprofen</b>	0 - 0,6	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	0 - 3,0	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	0 - 0,2	-	-	-		
<b>csapvíz</b>	<b>diklofenak</b>	-	99,1±7,5	-	1,0	<b>GC-MS/MS SupelcoLC-18 (SPE)</b>	[41] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	-	63,9±5,6	-	0,8		
	<b>ketoprofen</b>	-	108,4±8,9	-	1,0		
	<b>naproxen</b>	-	112,1±6,8	-	0,5		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>1. szennyvíztelep kifolyó szennyvíz</b>	<b>diklofenak</b>	448	-	-	-	<b>GC-MS/MS SupelcoLC-18 (SPE)</b>	[41] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	6718	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	268	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	7098,2	-	-	-		
<b>2. szennyvíztelep kifolyó szennyvíz</b>	<b>diklofenak</b>	42	-	-	-	<b>GC-MS/MS SupelcoLC-18 (SPE)</b>	[41] (2006)
	<b>ibuprofen</b>	3588,1	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	10	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	1043,8	-	-	-		
<b>szennyvíz</b>	<b>diklofenak</b>	0,2 - 3,6 <sup>G</sup> 0,14 - 2,2 <sup>H</sup> µg/ L	88±13 <sup>H</sup>	-	100 <sup>H</sup>	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[60] (2007)
	<b>ibuprofen</b>	34 - 168 <sup>G</sup> 0,24 - 28 <sup>H</sup> µg/ L	83±12 <sup>H</sup>	-	23 <sup>H</sup>		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		
<b>csapvíz</b>	<b>diklofenak</b>	-	70	-	8,7	<b>GC-MS RP-C<sub>18</sub> (SPE)</b>	[35] (2001)
	<b>ibuprofen</b>	-	67	-	3,5		
	<b>ketoprofen</b>	-	80	-	4,8		
	<b>naproxen</b>	-	68	-	3,8		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>folyóvíz, Rajna (Karlsruhe)</b>	<b>diklofenak</b>	-	70	-	-		[35] (2001)
	<b>ibuprofen</b>	-	110	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	104	-	-		
	<b>naproxen</b>	-	105	-	-		
<b>vízgyűjtő területről származó felszíni víz</b>	<b>diklofenak</b>	-	109±9 <sup>A1</sup> 111±1 <sup>A2</sup> 109±3 <sup>A3</sup>	3,6	1,1	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[26] (2009)
	<b>ibuprofen</b>	-	44±4 <sup>A1</sup> 84±3 <sup>A2</sup> 88±5 <sup>A3</sup>	2,2	0,7		
	<b>ketoprofen</b>	-	60±8 <sup>A1</sup> 67±6 <sup>A2</sup> 73±4	4,1	1,2		
	<b>naproxen</b>	-	91±6 <sup>A1</sup> 107±3 <sup>A2</sup> 107±2 <sup>A3</sup>	4,2	1,3		
<b>Pearl folyó, Dél-Kína (S0 – S14, a folyók különböző pontjai vett minták jelzései, lásd a cikkben levő térképet)</b>	<b>diklofenak (ng/L)</b>	S0=ND S1= ND S2= ND S3=10,1±1,4 S4=8,4±0,8 S5=25,1±0,2 S6=25,5±1,5 S7=30,0±3,8 S8=16,6±1,0 S9=11,2±1,5 S10=9,4±1,3	-	-	-	<b>GC-MS Oasis HLB SPE</b>	[26] (2009)



<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
		S11= 58,5±0,8 S12=105±14 S13=116±1 S14=147±5					
	<b>ibuprofen (ng/L)</b>	S0=ND S1=<LOQ S2=ND S3=10,7±0,8 S4=13,1±1,4 S5=30,8±0,4 S6=18,4±3,7 S7=20,3±5,6 S8=15,1±0,5 S9=6,1±0,8 S10=4,9±1,1 S11=171±6 S12= 490±275 S13= 293±114 S14=477±98	-	-	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	-		
	<b>naproxen (ng/L)</b>	S0=ND S1= ND S2= ND S3= ND S4= ND	-	-	-		

minta típusa	komponens	mért értékek ng/ L (átlagos érték)	Rec. (R.S.D.%)	LOQ ng/ L	LOD ng/ L	Módszer MŰSZER RECEPT rövid	Irodalom/ kísérlet ideje
		S5= ND S6= ND S7= ND S8= ND S9= ND S10= ND S11= 24,7±3,8 S12= 42,9±9,7 S13= 55,2±4,8 S14= 118±10,1					
anaerob, digested sludge minta- feldolgozás folyadék fázisa	diklofenak	-	105±3 <sup>J</sup>	50	-	LC tandem MS Oasis MCX 3 cc, Oasis HLB and Isolute ENV+ (SPE)	[45] (2008)
	ibuprofen	-	90±13 <sup>J</sup>	20	-		
	ketoprofen	-	-	-	-		
	naproxen	-	88±8 <sup>J</sup>	20	-		
anaerob, digested sludge minta- feldolgozás szilárd fázisa	diklofenak	-	76±13 <sup>J</sup>	20 ng/g	-	LC tandem MS Oasis MCX 3 cc, Oasis HLB and Isolute ENV+ (SPE)	[45] (2008)
	ibuprofen	-	76±12 <sup>J</sup>	20 ng/g	-		
	ketoprofen	-	-	-	-		
	naproxen	-	96±1 <sup>J</sup>	20 ng/g	-		

<b>minta típusa</b>	<b>komponens</b>	<b>mért értékek ng/ L (átlagos érték)</b>	<b>Rec. (R.S.D.%)</b>	<b>LOQ ng/ L</b>	<b>LOD ng/ L</b>	<b>Módszer MŰSZER RECEPT rövid</b>	<b>Irodalom/ kísérlet ideje</b>
<b>talajminta</b>	<b>diklofenak</b>	-	37±5 <sup>A4,I</sup> 67±2 <sup>A4,J</sup> 35±9,3 <sup>A5,I</sup> 66±12 <sup>A5,J</sup>	3 ng/g	-	<b>LC-ESI- MS/MS SPE</b>	[62] (2010)
	<b>ibuprofen</b>	-	75±7 <sup>A4,I</sup> 86±3 <sup>A4,J</sup> 81±9,9 <sup>A5,I</sup> 89±5 <sup>A5,J</sup>	4 ng/g	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		
<b>üledékminta</b>	<b>diklofenak</b>	-	37±8 <sup>A4,I</sup> 65±12 <sup>A4,J</sup> 39±16 <sup>A5,I</sup> 69±10 <sup>A5,J</sup>	3,7 ng/g	-	<b>LC-ESI- MS/MS SPE</b>	[62] (2010)
	<b>ibuprofen</b>	-	85±9 <sup>A4,I</sup> 93±8 <sup>A4,J</sup> 83±18 <sup>A5,I</sup> 92±12 <sup>A5,J</sup>	3,6 ng/g	-		
	<b>ketoprofen</b>	-	-	-	-		
	<b>naproxen</b>	-	-	-	-		

## Jelölések magyarázatai

<b>A</b>	addíció: 1 és 10 µg/L	<b>A1</b>	addíció: 5 ng /L
<b>A2</b>	addíció: 100 ng /L	<b>A3</b>	addíció: 200 ng /L
<b>A4</b>	addíció: 50 ng/g	<b>A5</b>	addíció: 100 ng/g
<b>B</b>	addíció: 50,100 ng/L 1 µg/L	<b>C</b>	kimutatási határ alatt = <LOD
<b>D</b>	a mennyiségi meghatározáshoz belső standard-et használtak	<b>E</b>	full scan üzemmódban mérve
<b>F</b>	SIM (selected ion monitoring) üzemmódban mérve	<b>G</b>	befolyó szennyvízminta
<b>H</b>	kiömlő szennyvízminta	<b>I</b>	abszolút visszanyerés
<b>J</b>	relatív visszanyerés	<b>K</b>	adatok Nanopure® minta esetén
<b>L</b>	kimutathatósági határ alatt	<b>N</b>	standard deviáció (tapasztalati szórás)
<b>P</b>	mintavétel időpontja: 2001. október	<b>R</b>	mintavétel időpontja: 2002. január
<b>S</b>	REC±1σ, RP-C <sub>18</sub> /EN, batch 95	<b>T</b>	REC±1σ, RP-C <sub>18</sub> /EN, batch 97
<b>U</b>	REC±1σ, RP-C <sub>18</sub> , batch 97		

### 13. Melléklet (Fényképek gyűjteménye 3,5 éves kutatómunkámról)

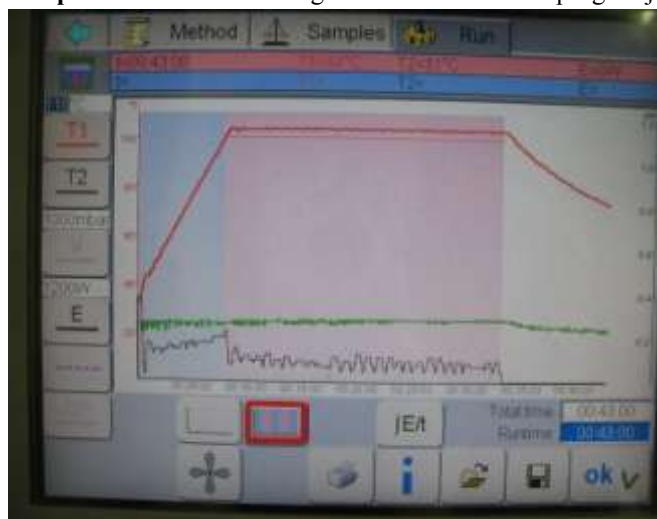
1. kép Duna-üledék mintavétel



2. kép Mintavételi pont a csáposkutak közelében (Csepel)



3. kép A mikrohullámmal segített extrakció vezérlőprogramja



4. kép A mikrohullámmal segített extrakcióhoz használt teflonedények



5. kép Az extrakcióhoz használt berendezés



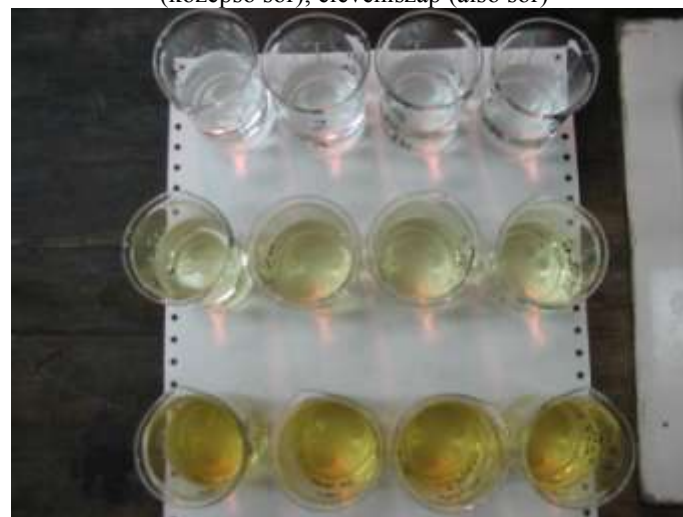
6. kép A mintatartó zárása speciális eszközzel történik



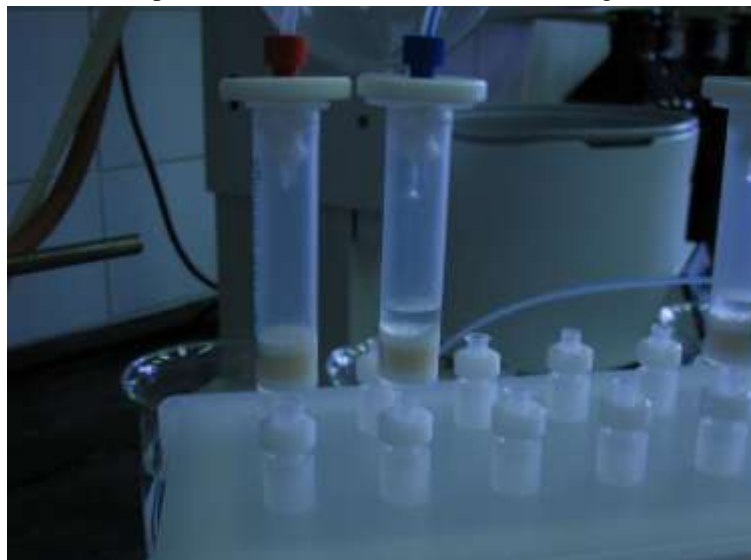
7. kép Szennyvíziszapminták vizes extarktumai, DME előtt (jobb) és után (bal)



8. kép DME eljárással tisztított extarktumok standard (felső sor), kevert iszap (középső sor), eleveniszap (alsó sor)



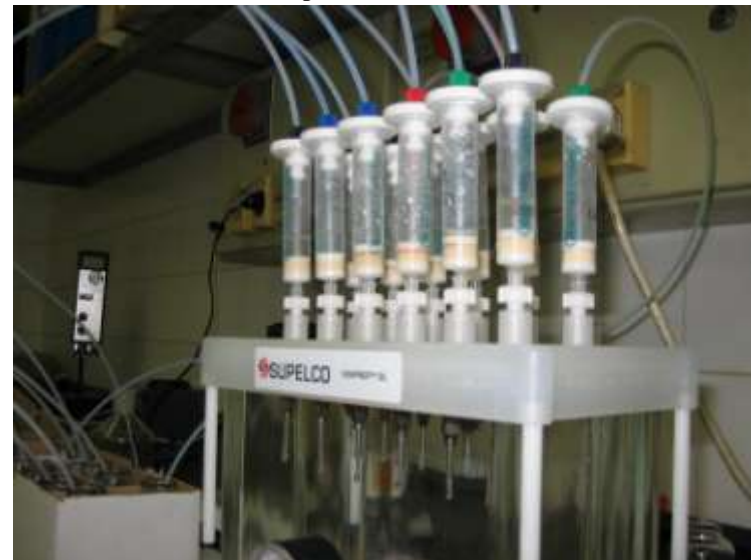
9. kép Mintafelvitel az OASIS HLB SPE oszlopokra



11. kép OASIS HLB SPE oszlopokról a minták leoldása



10. kép Az SPE kivitelezése



12. kép Az SPE-ről leoldott minták bepárlása a vegyi fülke alatt

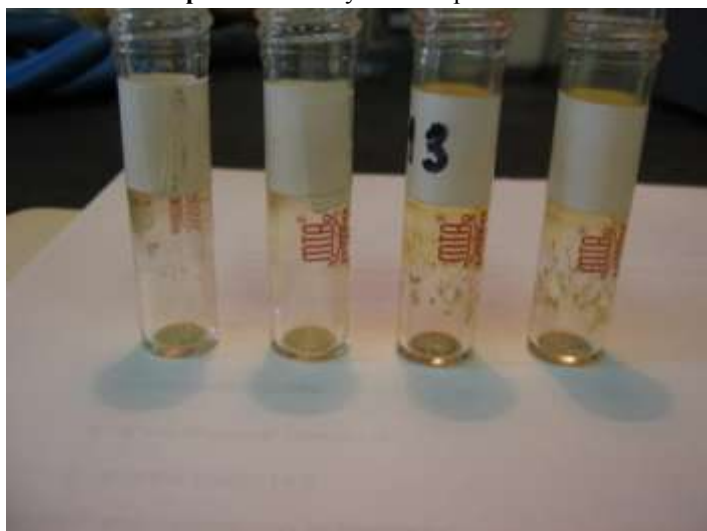




**13. kép** A bepárolt minták átmosva a reakcióedényekben



**15. kép** Reakcióedényekben bepárolt minták



**14. kép** A reakcióedényben levő minta bepárlása



**16. kép** Trifluor-ecetsav injektálása a reakcióedénybe (származékképzés)

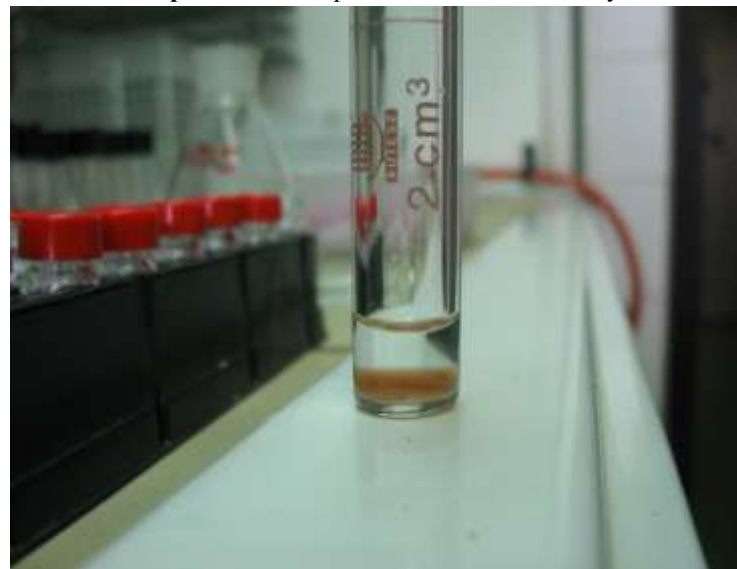




17. kép Reakcióedények a hőblokkban



18. kép Származékképzett minta a reakcióedényben



19. kép A származékolt minták hígítása a mérés előtt 1.



20. kép A származékolt minták hígítása a mérés előtt 2.



**21. kép** A méréshez használt Varian GC-MS mérőműszer



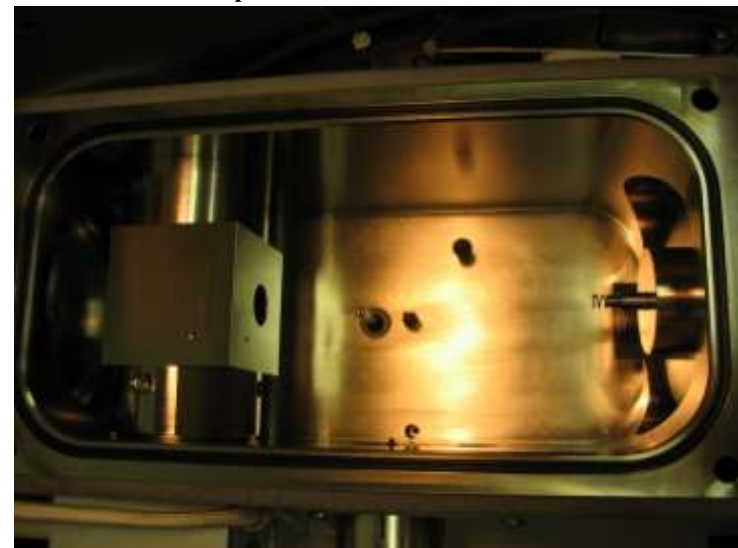
**22. kép** A GC-MS mérőműszer szerelés közben



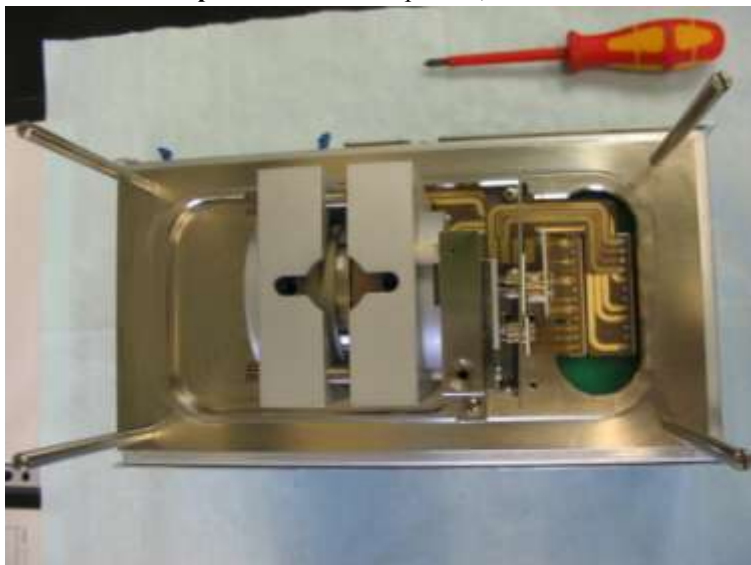
**23. kép** Hosszas mérést követően szükséges septum- és insertcsere



**24. kép** A GC-MS szétszerelt MS része



**25. kép** A GC-MS ion trap része, tisztítás előtt



**26. kép** A kolonna beillesztése az insertbe



**27. kép** A 208-as számú laboratórium, ahol a kutatásaimat végeztem



