

Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportja és a
Magyar Kémikusok Egyesülete rendezvénye



XLIV. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Előadás összefoglalók

Szegedi Tudományegyetem
Szeged, 2021. október 26-27.

Szerkesztették

Karádi Krisztina

Kocsis Marianna

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

Takács Dóra

Vargáné Árok Zsófia

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

ISBN 978-615-6018-09-0

NAGYHATÉKONYSÁGÚ OXIDÁCIÓS ELJÁRÁSOK VIZSGÁLATA TRIMETOPRIM ÉS 5-FLUOROURACIL ELTÁVOLÍTÁSÁRA

Covic Anett^a, Farkas Luca^a, Alapi Tünde^a

^aSzegedi Tudományegyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, H-6720 Szeged, Dóm tér 7, Hungary.

Bevezetés

Életünk minden területét átszövik a különböző biológiai hatású vegyületek, különösen igaz ez az orvostudományra. A humán gyógyászatban használt gyógyszerek jelentős részét teszik ki az antibiotikumok. E mellett azonban egyre nagyobb jelentőségre tett szert az alkalmazásuk az állattartásban, ahol a haszonállatok súlygyarapodásának növelése érdekében is használják azokat. A forgalomba került és felhasznált mennyiségük az elmúlt évek során így folyamatosan nőtt. Azonban ezek a hatóanyagok nem hasznosulnak teljes mértékben sem az emberi sem az állati szervezetben, így meglehetősen nagy mennyiségben jutnak ki a környezetünkbe, gyakran elérve az ivóvízbázisainkat is. Sajnálatos módon azonban ezen vegyületek kis koncentrációban is súlyos ökológiai problémákat okozhatnak. E mellett világviszonylatban egyre nő az úgynevezett antibiotikum rezisztens baktériumok által okozott megbetegedések száma [1], melyek gyógyítása nagy kihívást jelent az orvostudomány számára és többnyire elhúzódó gyógykezelést vagy rosszabb esetben halált eredményez. A gyógyszerhatóanyagok szennyvizekből történő maradéktalan eltávolítására a hagyományos vízkezelési módszerek többnyire nem elegendők, így szükség van kiegészítő kezelések alkalmazására.

Az általunk választott két gyógyszer hatóanyag (1. ábra) közül az egyik az antibakteriális hatású trimetoprim (TRIM), melyet elsősorban húgyúti fertőzések kezelésénél alkalmaznak, de más bakteriális eredetű megbetegedések esetén is hatékony [2]. A TRIM-t több országban is detektálták nyers szennyvizekben [3-5]. Másik modellvegyületünk az 5-fluorouracil (5-FU) az egyik leggyakrabban és a legrégebb óta használt kemoterápiás antimetabolit hatóanyag, mely hatását a DNS/RNS szintézis enzimikus gátlása révén fejt ki [6-7]. Nagy mennyiségű felhasználása következtében a kórházi szennyvizekben akár 10 – 100 $\mu\text{g dm}^{-3}$ koncentrációban kimutatható [8].



1. ábra: A TRIM és az 5-FU szerkezeti képlete

Vizsgáltuk a két hatóanyag bonthatóságát különböző nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokkal, amelyek az UV (254 nm), UV/VUV (254/185 nm) fotolízis, ózonos kezelés és O₃/UV (254 nm) kombináció voltak. Az eljárások kiválasztásánál fontos szempont volt, hogy azokat jelenleg is alkalmazzák a vízkezelés területén, így a hozzájuk tartozó technológia már kidolgozott. A 254 nm hullámhosszúságú UV sugárzás igen jó germicid hatással bír, így a 254 nm-en sugárzó kisnyomású higanygőzlámpákat széles körben alkalmazzák vízfertőtlenítésre [9]. A másik fényforrásuk Suprasil kvarc burával ellátott kisnyomású higanygőzlámpa (UV/VUV fényforrás) volt, mely a 254 nm-es fotonok mellett, 185 nm-es VUV fotonokat is kibocsát. Ezeket a fényforrásokat az elektronikai iparban és a gyógyszeriparban, valamint a laboratóriumi víztisztító készülékekben egyaránt használják nagy tisztaságú víz előállítására. Az ózonos kezeléseket a víztisztítás során elő és utókezelés [10] mellett fertőtlenítésre is alkalmazzák.

Kísérleti körülmények

UV fotolízishez a GCL307T5L típusú, UV/VUV fotolízishez pedig a GCL307T5VH típusú LightTech által gyártott kisnyomású higanygőzlámpákat alkalmaztuk, melyek elektromos és geometriai paraméterei megegyeztek. Az utóbbi esetben a búra nagy tisztaságú ún. Suprasil kvarcból készült, mely átengedi a 254 nm-es fotonok mellett a 185 nm-es fotonokat is, míg az UV fényforrásként használt lámpa burája a 185 nm-es VUV fotonokat elnyelő közönséges kvarcból készült. Minden kísérlet során 500 mL oldatot kezeltünk és mérés előtt 15 percig O₂ (oldott O₂ koncentráció: 40 mg L⁻¹), N₂ (O₂ mentes körülmények) gázt, illetve ózonozás során az ózontartalmú oxigéngázt a reaktor alján levő porózus üvegszűrőn keresztül buborékkoltattunk át az oldaton a mérés teljes időtartama alatt. A TRIM (Sigma-Aldrich ≥99%) és 5-FU (Sigma-Aldrich ≥99%) oldatok elkészítéséhez Milli-Q vizet használtunk, mely a Millipore Milli-Q Direct 8/16 készülékkel lett előállítva. A kiindulási koncentrációt spektrofotométerrel (Agilent 8453 diódasoros spektrofotométer) ellenőriztük a mérések előtt. Az ózont O₂-ből (c_{O₃} (gáz fázis) = 1,31×10⁻⁴ M) Ozomatic Modular 4HC típusú ózonizátorral állítottuk elő. A kezelt mintákban a TRIM és 5-FU koncentrációjának meghatározása, valamint kezelés során képződő komponensek elválasztása folyadékkromatográfiásan történt. Agilent 1100 típusú diódasoros UV (DAD) detektorral ellátott HPLC-t használtunk. A TOC (teljes szerves széntartalom) meghatározása az Analytik Jena által gyártott multi N/C 3100 analizátorral történt.

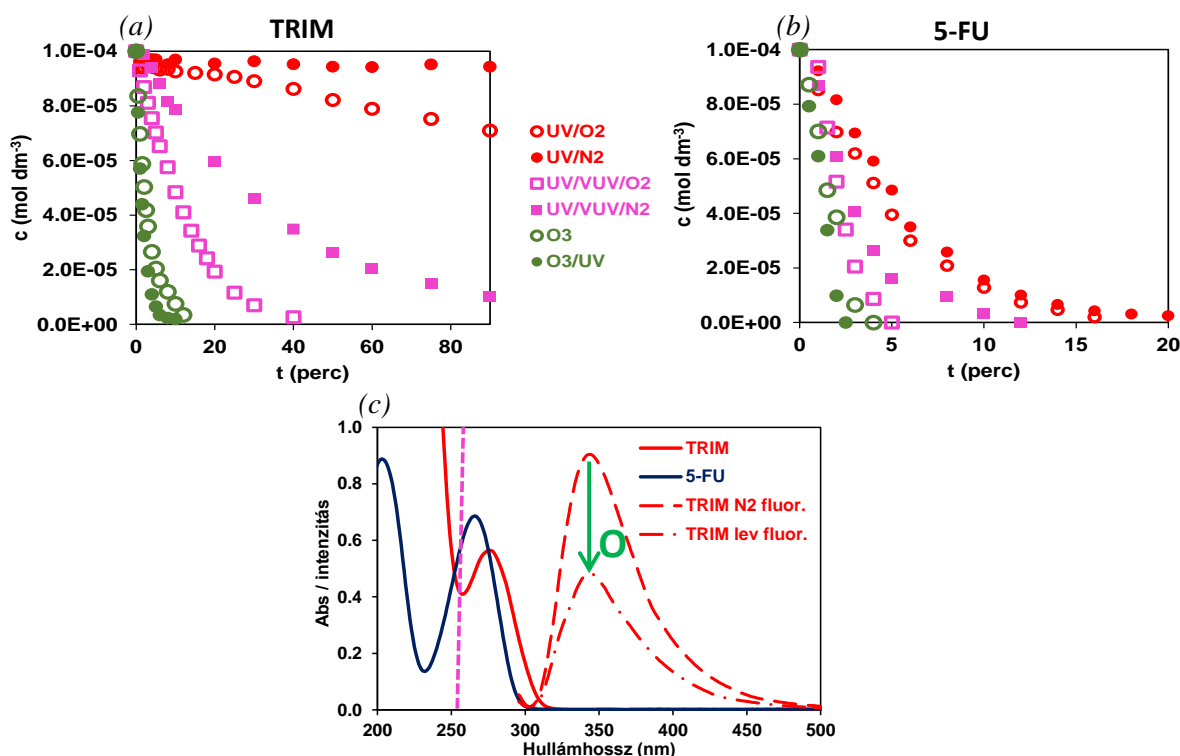
A fajlagos elektromos energiaigén számolása a Bolton és munkatársai által kifejlesztett modell [11] alapján történt. A mátrixhatást is vizsgáltuk, melyhez biológiailag kezelt kommunális szennyvizet alkalmaztunk, ennek vízanalitikai paramétereit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A biológiailag tisztított szennyvíz paraméterei

pH	7,8
Vezetőképesség ($\mu\text{S cm}^{-3}$)	1258
KOI (mg dm^{-3})	24,4
$\text{NH}_4 - \text{N}$ (mg dm^{-3})	<0,4
$\text{HCO}_3^- - \text{C}$ (mg dm^{-3})	103,4
$\text{NO}_3^- - \text{N}$ (mg dm^{-3})	3,37
Cl^- (mg dm^{-3})	120
TOC (mg dm^{-3})	6,9

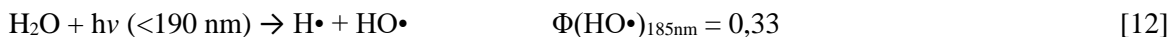
Mérési eredmények és értékelésük

Az UV fotolízis hatékonyságát alapvetően meghatározza a szerves vagy szervetlen célvegyületnek a besugárzás hullámhosszúságára (ebben az esetben 254 nm-re) vonatkozó moláris abszorbanciája, valamint az átalakulására vonatkozó kvantumhasznosítási tényező értéke. A két vegyület 254 nm-re vonatkozó moláris abszorbancia értékei között a különbség elhanyagolható: 4478 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ TRIM és 5297 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 5-FU esetén. Ennek ellenére $1,0 \times 10^{-4}$ M kiindulási koncentráció esetén az 5-FU 15 perc alatt átalakul, míg a TRIM átalakulása elhanyagolható (2a és 2b ábra) O_2 -mentes körülmények között, és az O_2 jelenléte is csak kismértékben növeli meg azt. Megvizsgáltuk a két vegyület fluoreszkálását 254 nm-es fényvel megvilágítva (2c ábra). Az 5-FU esetén nem láttunk szignifikáns fluoreszkálást, ami alátámasztja, hogy a foton elnyelését követően a felvett energiától elsősorban kémiai kötés felszakadással „szabadul meg”. A TRIM viszont intenzíven fluoreszkált, amivel részben értelmezni lehet az UV fotolízis elhanyagolható hatékonyságát az átalakulásra vonatkozóan. Mindez összhangban van azzal is, hogy a fluoreszcens fény intenzitása csökken az oldott O_2 hatására (2c ábra), ami arra utal, hogy ebben az esetben gerjesztett állapotú ún. szingulett O_2 , vagy esetleg töltésátmenttel képződő szuperoxid gyökion ($\text{O}_2^{\cdot-}$) lehet a felelős az átalakulási sebesség növekedéséért.

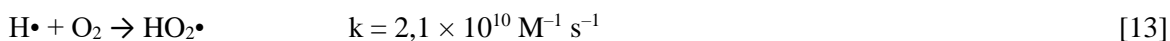


2. ábra: TRIM (a) és 5-FU (b) koncentrációja az idő függvényében a kezelések során és a vegyületek abszorpciós és emissziós spektrumai 254 nm-es gerjesztés során (c)

Míg UV fotolízis során a szerves vegyület nyeli el a fotonokat, addig VUV fotolízis során a közeg, azaz a víz, ezáltal nagy reaktivitású H• és •OH jönnek létre:



Az oldott O₂ lényegesen megváltoztatja a primer gyökkészletet, ugyanis a H•-kel elreagál:

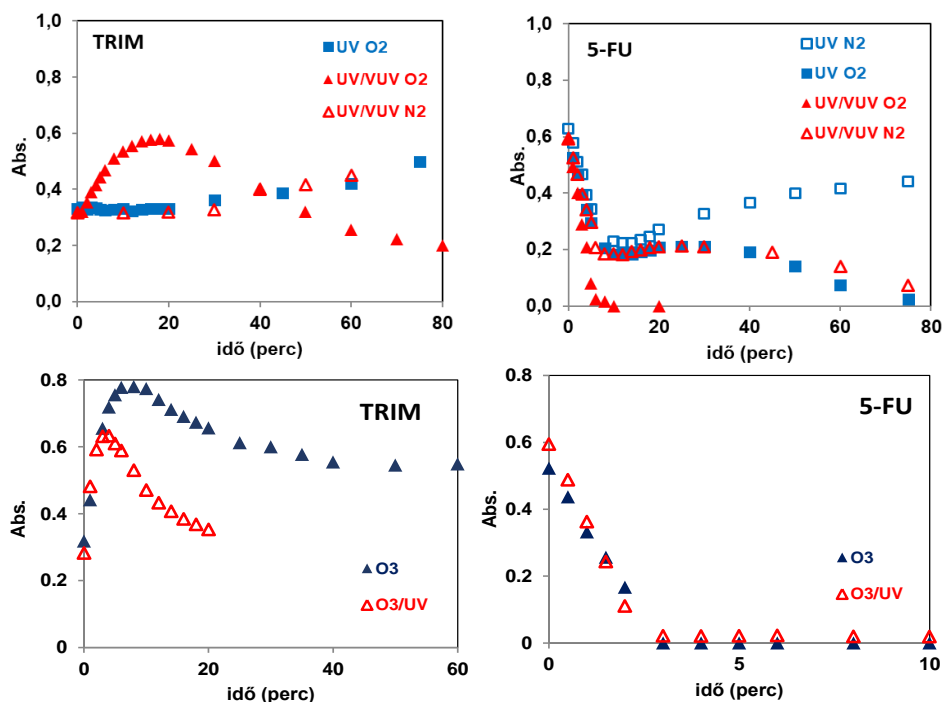


A TRIM esetén a VUV fotonok jelenléte közel húszszorosára növelte a kezdeti átalakulási sebességet, az 5-FU esetén azonban csak kétszeresére, mivel ebben az esetben az UV fotolízis továbbra is jelentősen hozzájárul az átalakuláshoz. Az oldott O₂ hatása mindkét esetben pozitív, ami elsősorban a peroxilgyökök képződésével és annak következményeivel értelmezhető. A szerves vegyületek és a víz VUV fotolízise során képződő primer gyökök reakciója következtében széncentrumú gyökök jönnek létre. Ezen gyökök O₂ jelenlétében peroxilgyökké alakulnak át:



Ez részben akadályozza a széncentrumú gyökök egymással való reakcióját, így a kiindulási vegyületté való visszaalakulást, illetve a szerves peroxilgyökök új utakat nyitnak a szerves gyökök átalakulására és ezáltal esszenciális szerepet töltenek be az átalakulásban és mineralizációban egyaránt.

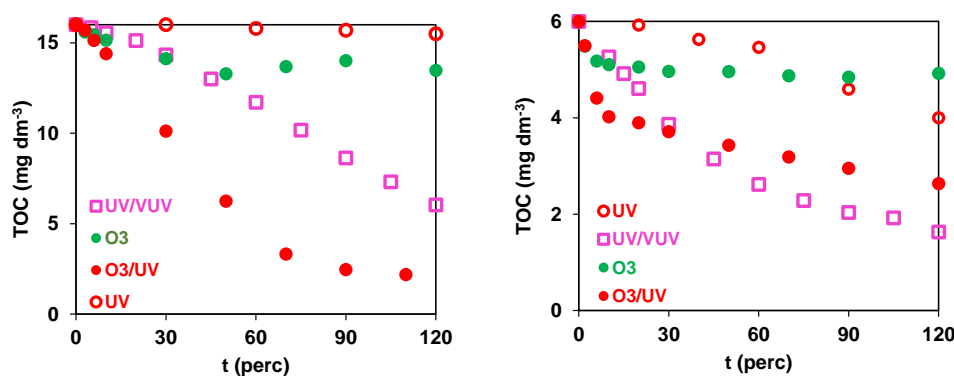
Az ózonos kezelés mindkét vegyület esetén rendkívül hatékonynak bizonyult, a TRIM közel 10 perc, míg az 5-FU kevesebb, mint 5 perc alatt elbomlott. Az ózonozást UV fotolízissel kombinálva megnövelhető a gyökkészlet az ózon UV fotolízisének és ennek következtében a $\bullet\text{OH}$ képződésének iniciálásán keresztül. Esetünkben azonban ez nem járt látványos változással.



3. ábra: A TRIM és az 5-FU oldatok UV, UV/VUV, ózonos és O_3/UV kezelése során 257 nm-en mért abszorbanciák változása a kezelési idő függvényében

A TRIM UV fotolízise során közttermékként elsősorban a két gyűrűt összekötő $-\text{CH}_2-$ csoport oxidációjáról számolnak be [15], míg 5-FU esetén elsősorban a közvetlen kötésfelszakadás a történik [16]. A kezelés során felvett UV spektrumok alakjának változása alapján elmondhatjuk, hogy mind UV fotolízis, mind UV/VUV fotolízis során a kis intenzitású 185 nm-es fotonok és az O_2 egyaránt jelentős mértékben befolyásolja a lejátszódó folyamatokat és ezen keresztül a képződő termékek minőségét, valamint azok és felhalmozódásának és átalakulásának sebességét. A 3. ábrán a 257 nm-re vonatkozó abszorbanciák időbeni változását tüntettük fel. Bár az O_3/UV kombináció egyik vegyület esetében sem növelte lényegesen az átalakulás sebességét az ózonos kezeléshez képest, a köztitermékek képződését és átalakulását jelentősen befolyásolta TRIM esetén, míg számottevő hatás az 5-FU esetén nem volt megfigyelhető.

Ahogy az a 4. ábrán látható az ózonos kezelés, bár nagyon hatékony mindkét hatóanyag bontásában, a köztitermékek a kezelt oldatban maradnak, ami az ózon szelektivitására vezethető vissza. Az O₃/UV kombináció bár nem növelte az átalakulás sebességét, de a mineralizációt jelentősen megnövelte. Hasonlóképpen a kis intenzitású VUV fotonok jelenléte is szignifikánsan javította a mineralizáció hatékonyságát.



4. ábra: TOC változása a TRIM (a) és 5-FU (b) kezelési idő függvényében

Az energiahatékonyság szempontjából az ózonos kezelés ($E_{E0}(\text{TRIM})=2,8 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$, $E_{E0}(5\text{-FU})=0,88 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$) és annak UV fotolízissel való kombinációja ($E_{E0}(\text{TRIM})=2,8 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$, $E_{E0}(5\text{-FU})=1,4 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$), valamint 5-FU esetén az UV/VUV fotolízis bizonyultak legjobbnak, messze meghaladva az UV fotolízis során mért értékeket ($E_{E0}(5\text{-FU-UV})=3,5 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$, $E_{E0}(5\text{-FU-UV/VUV})=2,1 \text{ kWh m}^{-3} \text{ order}^{-1}$). Méréseinket megismételtük biológiailag kezelt kommunális szennyvíz, mint mátrix esetén is, ahol azt tapasztaltuk, hogy az ózonos kezelés a leginkább ellenálló a mátrix negatív hatásának, míg az UV/VUV fotolízis esetén az átalakulási sebesség jelentős lassulását figyeltük meg.

Összefoglalás

Az UV fotolízis csak kis mértékben és nagyon lassan alakította át a TRIM-et, az 5-FU-t viszont meglehetősen gyorsan. A 185 nm-es VUV fotonok jelenléte különböző mértékben, de jelentősen felgyorsította az átalakulást és a mineralizációt egyaránt. Az oldott O₂ jelenléte a lejátszódó primer folyamatok, a köztitermékek átalakulása és a mineralizáció szempontjából egyaránt esszenciális. Mindezek mellett figyelembe véve az energiafelhasználást és a mátrixhatást is, elsősorban az ózonos kezelés és annak UV fotolízissel való alkalmazása a javasolt módszer ezen vegyületek maradéktalan eltávolítására.

Irodalomjegyzék

- [1] N. D. Friedman, E. Temkin, and Y. Carmeli; *Clinical Microbiology and Infection*, **2016** (22) 416–422.
- [2] <https://www.drugs.com/monograph/trimethoprim.html> (utolsó megtekintés: 2021.10.08.)
- [3] M. Gros, M. Petrović, and D. Barceló; *Talanta*, **2006** (70) 678–690.
- [4] K. G. Karthikeyan and M. T. Meyer, *Science of the Total Environment*, **2006** (361) 196–207.
- [5] K. D. Brown, J. Kulis, B. Thomson, T. H. Chapman, and D. B. Mawhinney; *Science of the Total Environment*, **2006** (366) 772–783.
- [6] D. B. Longley, D. P. Harkin, and P. G. Johnston; *Nature Reviews Cancer*, **2003** (3) 330–338
- [7] <https://www.drugs.com/monograph/fluorouracil-topical.html> (utolsó megtekintés: 2021.10.08.)
- [8] S. N. Mahnik, K. Lenz, N. Weissenbacher, R. M. Mader, and M. Fuerhacker; *Chemosphere*, **2007** (66) 30–37.
- [9] J. M. Macher, L. E. Alevantis, Y. L. Chang, and K. S. Liu; *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, **1992** (7) 505–513.
- [10] T. Matsushita, A. Morimoto, T. Kuriyama, E. Matsumoto, Y. Matsui, N. Shirasaki, T. Kondo, H. Takanashi, T. Kameya; *Water Research*, **2018** (138) 67–76.
- [11] J. R. Bolton, K. G. Bircher, W. Tumas, and C. A. Tolman; *Pure and Applied Chemistry*, **2001** (73) 627–637.
- [12] G. Heit, A. Neuner, P. Y. Saugy, and A. M. Braun; *The Journal of Physical Chemistry A*, **1998** (102) 5551–5561.
- [13] G. V. Buxton, C. L. Greenstock, W. P. Helman, and A. B. Ross; *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **1988** (17) 513–886.
- [14] C. von Sonntag, P. Dowideit, X. Fang, R. Mertens, X. Pan, M. N. Schuchmann, H. P. Schuchmann, *Water Science and Technology*, **1997** (35) 9–15.
- [15] S. K. Alharbi, J. Kang, L. D. Nghiem, J. P. van de Merwe, F. D. L. Leusch, and W. E. Price; *Process Safety and Environment Protection*, **2017** (112) 222–234.
- [16] Y. Zhang, Y. Xiao, J. Zhang, V. W. C. Chang, and T. T. Lim; *J. Environmental Chemical Engineering*, **2017** (5) 1133–1139.

A munka az Innovációs és Technológiai Minisztérium UNKP-21-5-SZTE-594 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. Alapi Tünde köszöni a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj és az NKFIH FK132742 számú OTKA pályázat támogatását.