

**Radiolízis és egyéb nagyhatékonyságú oxidációs eljárások
alkalmazása nem-szteroid gyulladáscsökkentők bontására vizes
oldatokban**

PhD értekezés

Illés Erzsébet

Témavezető: Dr. Takács Erzsébet, MTA doktora

Dr. Schrantz Krisztina, PhD, egyetemi adjunktus

Környezettudományi Doktori Iskola

**Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Kémiai
Tanszékcsoport, Környezetkémiai Kutatócsoport**



**Magyar Tudományos Akadémia, Energiatudományi Kutatóközpont, Sugárkémiai
Laboratórium**



2014

Szeged

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	5
2.	Irodalmi áttekintés.....	7
2.1.	Nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentők.....	7
2.1.1.	Nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása.....	7
2.1.2.	Gyógyszerek és metabolitjaik előfordulása a szennyvizekben és a környezetben....	8
2.2.	Hagyományos és nagyhatékonyságú oxidációs eljárások, mint víztisztítási módszerek	10
2.2.1.	Ózonon alapuló eljárások.....	15
2.2.2.	Nagyenergiájú ionizáló sugárzás alkalmazása (radiolízis).....	19
2.3.	Ibuprofen és bomlástermékeinek toxicitása.....	21
2.4.	Ketoprofen és bomlástermékeinek toxicitása.....	26
3.	Célkitűzés.....	29
4.	Kísérleti rész.....	31
4.1.	Felhasznált anyagok és kísérleti berendezések.....	31
4.1.1.	Ózonozás és O ₃ /UV kombinált kezelés.....	31
4.1.2.	Impulzusradiolízis.....	33
4.1.3.	Gammaradiolízis.....	36
4.2.	Kémiai analízis.....	37
4.2.1.	Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia-tömegspektrometria.....	37
4.2.2.	Spektrofotometria.....	38
4.2.3.	Teljes szerves széntartalom meghatározás.....	38
4.2.4.	Kémiai oxigénigény mérés.....	39
4.3.	Ökotoxikológiai mérések.....	39
4.3.1.	Pseudokirchneriella subcapitata.....	40
4.3.2.	Daphnia magna.....	40
4.3.3.	Vibrio fischeri.....	41
5.	Eredmények és értékelésük.....	42
5.1.	Ketoprofen bomlása O ₃ és O ₃ /UV kísérletekben.....	42
5.1.1.	Ózonozás.....	42
5.1.2.	Ózon/UV kombinált kezelés.....	44
5.1.3.	A ketoprofen bomlástermékei.....	46
5.1.4.	TOC eredmények.....	48
5.1.5.	Ökotoxikológiai teszt.....	49
5.2.	Ibuprofen és ketoprofen ózonos kezelésének összehasonlítása.....	52
5.3.	Gyógyszerhatóanyagok radiolízise.....	53
5.3.1.	Impulzusradiolízis vizsgálatok: ketoprofen.....	53
5.3.2.	Impulzusradiolízis vizsgálatok: ibuprofen.....	57
5.3.3.	A ketoprofen gammaradiolízise, spektrofotometriás vizsgálatok.....	60
5.3.4.	A ketoprofen bomlástermékeinek meghatározása.....	63
5.3.5.	Az ibuprofen bomlása, gammaradiolízis vizsgálatok.....	69
5.3.6.	Végtermékek és az ökototoxicitás meghatározása.....	72
5.4.	Ibuprofen és ketoprofen radiolízisének összehasonlítása.....	76
5.5.	Ózonozás, fotolízissel kombinált ózonos kezelés és radiolízis összehasonlítása a ketoprofen és az ibuprofen példáján.....	79
6.	Összefoglalás.....	81
7.	A doktori (PhD) értekezés tézisei.....	84
8.	Summary.....	87
9.	Theses of the PhD dissertation.....	90

10.	Tudományos közlemények jegyzéke és tudományometriai mutatók.....	93
11.	Köszönetnyilvánítás	95
12.	Irodalomjegyzék.....	96

Rövidítések jegyzéke

ALP(s)	alkáli-labilis foszfát(ok)
AOPs	nagyhatékonyságú oxidációs eljárások (Advanced Oxidation Processes)
AQ2S	antrakinon-2-szulfonsav
DNS	dezoxiribonukleinsav
e_{aq}^-	hidratált elektron
EC50	az egyedek 50%-ára hatásos koncentráció (effective concentration)
ESI	elektrospray ionizáció
FMN	flavin-mononukleotid enzim
GOT	glutamát-oxálacetát aminotranszferáz enzim
HPLC	nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (high-performance liquid chromatography)
IBP	ibuprofen
IC	szervetlen széntartalom (inorganic carbon)
IC10	az egyedek 10%-át gátló koncentráció (inhibitory concentration)
IC50	az egyedek 50%-át gátló koncentráció (inhibitory concentration)
KET	ketoprofen
k_{IBP}	ibuprofen reakciójának (bomlásának) sebességi együtthatója
k_{obs}	látszólagos bomlási sebességi együttható
KOI	kémiai oxigénigény
LC50	az egyedek 50%-ára halálos koncentráció (lethal dose)
LDH	tejsav-dehidrogenáz
LOEC	legkisebb észlelhető hatást kifejtő koncentráció (lowest observable effect concentration)
$\log K_{ow}$	megoszlási hányados logaritmus (oktanol/víz megoszlási hányados)
MS	tömegspektrométer, tömegspektrometria
MSD	tömegspektrometriás detektor
NDIR	infravörös detektálási módszer (nondispersive infrared sensor)
NOEC	észlelhető hatással nem járó koncentráció (no observable effect concentration)
NSAID(s)	nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentő(k)
OECD	Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OGYI	Országos Gyógyszerészeti Intézet
pK_a	savi disszociációs állandó
ROS	reaktív oxigén gyökök
TBA	<i>terc</i> -butanol
TC	teljes széntartalom
TIC	teljes ionáram kromatogram (total ion chromatogram)
TOC	teljes szerves széntartalom
UV	ultraibolya
UVC	ultraibolya fény C-típusú
UV-Vis	ultraibolya-látható
VUV	vákuum-ultraibolya

1. Bevezetés

Fontos és összetett feladat a levegő, a vizek és a talaj minőségének megóvása és javítása. Ebben meghatározó jelentőségű a szennyező anyagok kibocsátási és előfordulási határértékeinek rögzítése és betartása, valamint a környezettudatos nevelés.

Megfelelő módszerek a szennyezések elkerülésére, a tisztításra, törvények a kibocsátásra, hatósági munka és a nevelés.

A szennyezők, főleg a szerves szennyezők eltávolításában, az esetek döntő részében a biológiai módszerek kielégítő hatékonyságúak és nagyon gazdaságosak. Ezekben a természettől ellesett öntisztulási folyamatokat alkalmazzák eredményesen. Olyan oxidációs eljárásról beszélhetünk, ahol a mikroorganizmusok környezeti hőmérsékleten végzik a szennyezők elégetését. Vannak azonban olyan ellenálló szennyező anyagok, melyek a mikroorganizmusok által nem lebonthatóak, s esetenként még azok elpusztulását is okozhatják. Ezért a hagyományos szennyvíztisztítási eljárások nem alkalmasak teljes mértékben ezen komponensek eltávolítására, így alternatív megoldást kell találni elbontásukra, hogy a természetes befogadókba (folyókba, tavakba) minél kisebb mennyiségben kerüljenek ki. A gyógyszerhatóanyagok közül a nem-szteroid gyulladáscsökkentők a nagymértékű felhasználásuk és/vagy a nagy ellenálló képességük (perzisztenciájuk) miatt egyre nagyobb mennyiségben kerülnek a szennyvizeinkbe. A szennyvizekből a nem 100%-os lebontási hatások miatt ezek a nyomnyi mennyiségű szennyező anyagok bekerülnek a természetes vizeinkbe. Itt ugyan nagyon kis koncentrációban vannak jelen, azonban hosszú távú hatásuk az ökoszisztémára eddig még ismeretlen. Ígéretesnek bizonyult a hagyományos tisztítási módszerek kombinálása különböző nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokkal (angolul: Advanced Oxidation Processes, AOPs). Ezen módszerek hatékonysága nagy reakciókészségű gyökök, főleg hidroxilgyökök képződésén alapul, melyek reaktív részecskéként vesznek részt a lebontási folyamatokban.

Napjainkban nagyon elterjedtek az ózonon alapuló eljárások, melyeket a hatékonyság növelése érdekében gyakran hidrogén-peroxiddal és/vagy ultraibolya fénnel kombinálnak. Egyre ismertebbek a heterogén fotokatalitikus eljárások, melyek félvezető oxidok fotoaktivitásán alapulnak. Az elektromágneses sugárzás felhasználásával reaktív gyököket állíthatunk elő közvetlenül ultraibolya és vákuum-ultraibolya fotolízissel vagy radiolízissel.

A nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokat széles körben alkalmazzák a vízkezelési technológiákban, míg a lejátszódó kémiai folyamatokról és reakciókinetikai jellemzőikről még

hiányosak az ismeretek. Az eljárások tervezéséhez és megfelelő üzemeltetéséhez azonban ezek az ismeretek szükségesek, így felderítésükre intenzív kutatások folynak.

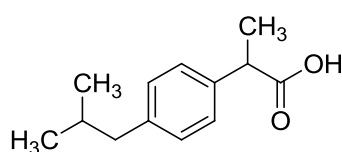
Az általam vizsgált vegyületek a közismert ibuprofen (IBP) és ketoprofen (KET), melyeket nem-szteroid gyulladáscsökkentőként, láz- és fájdalomcsillapítóként elterjedten alkalmaznak. A lebontásukra általunk alkalmazott AOP technikák az ózonozás, az ózonozás kombinálva UV fotolízissel és a nagyenergiájú ionizáló sugárzás (radiolízis). A doktori tanulmányaimat és a kísérleteim jelentős részét a Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Kémiai Tanszékcsoport, Környezetkémiai Kutatócsoportjában végeztem. Azonban a szegedi kutatómunka alatt párhuzamosan elkezdtem a munkát a Magyar Tudományos Akadémia Energiatudományi Kutatóközpont Sugárkémiai Laboratóriumában. Az analitikai technikákat mind a két intézetben használtam.

2. Irodalmi áttekintés

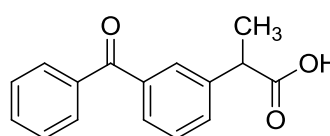
2.1. Nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentők

2.1.1. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása

Az elmúlt tizenöt évben a gyógyszerek közül a legáltalánosabban a fájdalomcsillapítókat és a gyulladáscsökkentőket alkalmazták. Ide tartozik az általam vizsgált két vegyület, az ibuprofen (2-(4-(2-metilpropil)fenil)propánsav) és a ketoprofen (2-(3-benzoilfenil)propánsav) is (1. ábra).



Ibuprofen



Ketoprofen

1. ábra: A célvegyületek, az ibuprofen és a ketoprofen molekuláris szerkezete

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) által kiadott véglegminta engedéllyel rendelkező készítmények listája alapján, mely a centralizált (az Európai Unió valamennyi tagállamára érvényes) készítmények véglegminta engedélyét is tartalmazza, több mint száz IBP és KET tartalmú készítmény van forgalomban. Ezek közül több készítményt magyarországi gyógyszergyár, például a Sanofi-Aventis Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Zrt. vagy a Pannonpharma Gyógyszergyártó Kft. állít elő. Az 1. táblázatban felsoroltam néhány, az általunk vizsgált hatóanyagot tartalmazó ismertebb, jelenleg forgalomban levő gyógyszerkészítményt.

1. táblázat: Ibuprofen és ketoprofen tartalmú készítmények

Hatóanyag	Készítmény név	Törzskönyvi szám	Forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve
ibuprofen	ALGOFLEX 400 mg filmtabletta	OGYI-T-08933	SANOFI-AVENTIS Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató zRt.
	IBUSTAR 400 mg filmtabletta	OGYI-T-20626	Berlin-Chemie AG Menarini Group
	NUROFEN 60 mg végbélkúp gyermekeknek	OGYI-T-06793	Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd.
	MELFEN 200 mg bevont tablettá	OGYI-T-08991	PANNONPHARMA Gyógyszergyártó Kft.
	BRUFEN 800 mg retard tablettá	OGYI-T-22073	Abbott Laboratories Magyarország Kft.

	IBUSTAR 400 mg filmtabletta	OGYI-T-20626	Berlin-Chemie AG Menarini Group
	IBUTOP gél	OGYI-T-05285	Dolorgiet Arzneimittel GmbH&Co KG
ketoprofen	KETOSPRAY 10% spray	OGYI-T-10399	Medicom International sro.
	ALGOFLEX GEL 2,5% GÉL	OGYI-T-10278	SANOFI-AVENTIS Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató zRt.
	KEPLAT 20 mg gyógyszeres tapasz	OGYI-T-10271	HISAMITSU UK Ltd.
	PROFENID 50 mg kapszula	OGYI-T-04333	SANOFI-AVENTIS Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató zRt.
	FASTUM 25 mg/g gél	OGYI-T-05670	A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.

Az IBP-t elsősorban láz és fájdalom csökkentésére, menstruációs problémák enyhítésére és gyulladások kezelésére alkalmazzák, de használják például reumás ízületi gyulladás, szívizomgyulladás és nyitott ductus arteriosus esetén is. A KET-t is elsősorban fájdalom- és gyulladáscsökkentőként alkalmazzák, azonban leginkább külsőleg, gélek, krémek formájában kerül felhasználásra.

2.1.2. Gyógyszerek és metabolitjaik előfordulása a szennyvizekben és a környezetben

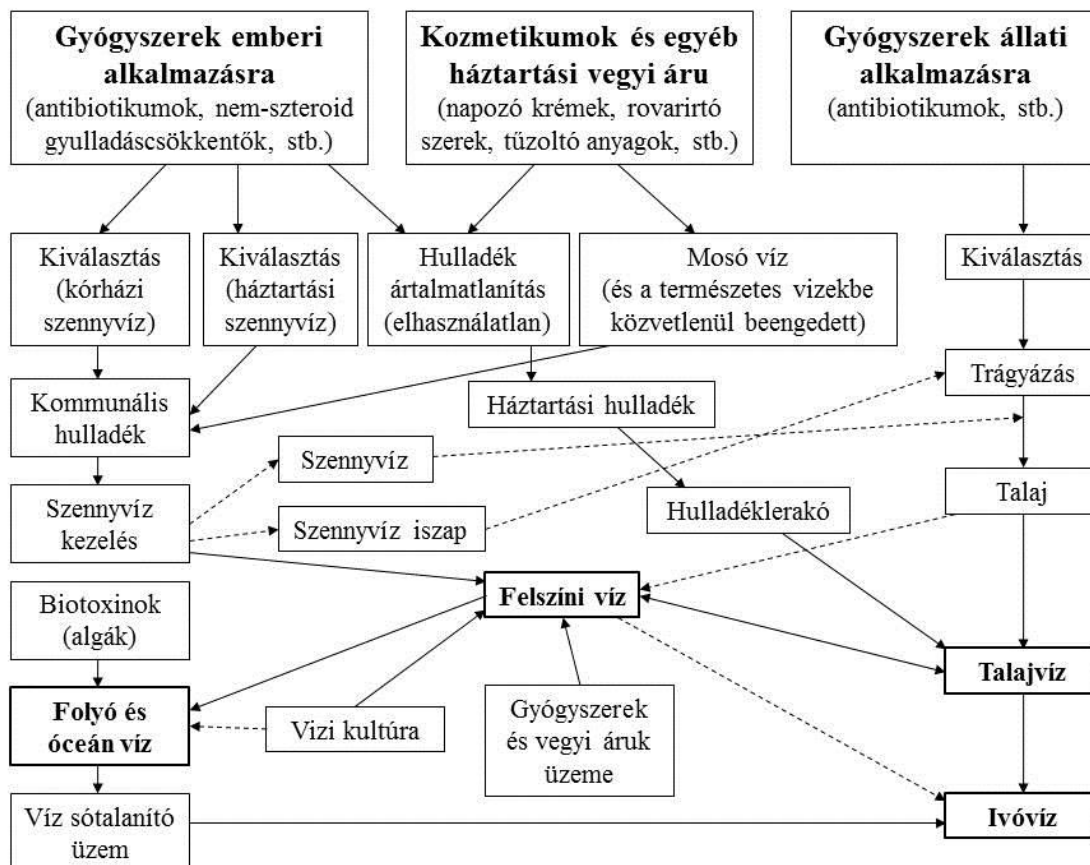
Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul a gyógyszerek kibocsátására a környezetbe, jelenlétére és az ott fellépő lehetséges hatásaira. Több ezer tonna gyógyszerhatóanyagot használnak évente betegségek kezelésére vagy megelőzésére. A terápiás szerek kiindulási vagy metabolitjaik formájában kikerülhetnek a termelési létesítmények, a kórházak és a magánháztartások szennyveiből a természetes vizeinkbe (Petrović és mtsai., 2003; Radjenović és mtsai., 2009), mivel a hagyományos szennyvíztisztítási eljárások nem alkalmasak teljes mértékben ezek eltávolítására. Számos kutatás foglalkozik a bemenő és a kiömlő szennyvíz gyógyszerhatóanyag tartalmával, ezáltal a szennyvíztisztítás hatékonyságával (Lindqvist és mtsai., 2005; Sebők és mtsai., 2008). Sebők és mtsai. 2008-ban egy magyarországi szennyvíztisztító telepen vizsgálták ezt az ibuprofen, ketoprofen, diklofenak és a naproxen tekintetében. Összehasonlították ezen eredményeiket más országok (Horvátország, Kanada, USA, Spanyolország) szennyvíztisztító üzeméinél kapott eredményekkel. Azt tapasztalták, hogy a vizsgált országokban a nem-szteroid gyulladáscsökkentők szintje a bemenő szennyvízben hasonló és az eltávolítási hatékonyságukban sem tapasztalható jelentős különbségek. Ez köszönhető egyrészt annak, hogy a NSAIDs mindenütt népszerűek, másrészt pedig annak, hogy minden vizsgált üzemnél hagyományos szennyvíztisztítási módszereket alkalmaznak. A bemenő szennyvízben az IBP koncentrációja $2,5 \times 10^{-9}$ - $3,3 \times 10^{-8}$ mol dm⁻³ között változott $1,5 \times 10^{-8}$ mol dm⁻³ átlaggal, a

KET-é pedig $0 - 6,9 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ között $2,3 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ átlaggal. Az átlagos eltávolítási hatékonyság IBP esetében 74%, KET esetében pedig 45% (Rodríguez és mtsai., 2003; Rodríguez és mtsai., 2004; Lee és mtsai., 2005; Yu és mtsai., 2006; Sebők és mtsai., 2008). Hasonló eredményekre jutott egy katalán kutatócsoport, akik azt is megállapították, hogy a gyógyszer-molekulák eltávolításában jelentős szerepe van a hagyományos szennyvíztisztítási lépések mellett alkalmazott (harmadlagos) UV utókezelésnek (Collado és mtsai., 2014). Problémát jelenthet a fel nem használt gyógyszerek nem megfelelő elhelyezése is (Halling-Sørensen és mtsai., 1998; Huber és mtsai., 2003; Kosjek és mtsai., 2005; Petrović és mtsai., 2005). A gyógyszer-maradványok lehetséges forrásait és előfordulásuk útját a 2. ábra mutatja be. Több országban (pl. Brazília, Hollandia, Kanada, Olaszország, Spanyolország, Svájc, Szlovénia, USA) kimutatták jelenlétüket a talajvízben, a folyók és a tavak vizében (Heberer, 2002b; Kosjek és mtsai., 2005; Ikehata és mtsai., 2006; Collado és mtsai., 2014), illetve Németországban még a csapvízben is (Heberer, 2002b). Thomas és Hilton a gyógyszer-maradványok mennyiségi elemzését torkolatokban és tengeri ökoszisztémákban végezte el. Mennyiségi meghatározást dolgoztak ki 14 gyógyszer-hatóanyagra, melyből 9-et megfigyeltek a torkolatokból származó vízmintákban. Ebből az IBP és a trimetoprim antibiotikum jelent meg a legnagyobb, $4,5 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$, illetve $2,0 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációban (Thomas és Hilton, 2004).

Biodegradációs vizsgálatok szerint bizonyos antibiotikumok, rákellenes szerek és fájdalomcsillapítók (hosszú elágazó oldalláncokkal, vagy telített, ill. aromás gyűrűvel rendelkező vegyületek) nem bomlanak el és nem is távolíthatók el a szennyvíz iszapjából (Heberer, 2002b; Ikehata és mtsai., 2006).

A környezetben előforduló mikroszennyezők okozta egyre gyakoribb problémák hatására a kimutatásukra alkalmas érzékeny műszerek és módszerek fejlesztése fokozódik. Számos összefoglaló tanulmány foglalkozik a szennyezők egészségre ártalmas hatásával és azzal a meg nem jósolható kockázattal, amit hosszú távon jelentenek a környezetre (Heberer, 2002b). Az eddigi kockázati felmérések elsősorban az egyes készítményekre készültek, melyek közül néhány igen kis koncentrációban is karcinogén, mutagén vagy toxikus, azonban, együttes előfordulásuknál nem zárható ki a szinergikus hatás sem. Kimutatták például azt, hogy bizonyos nem-szteroid típusú gyulladásgátlók ppm és az alatti koncentrációban a halak uszonyainak fejlődésében okoznak rendellenességet (Daughton, 2003), illetve feminizáció is kialakulhat (Heberer, 2002b). Nem hanyagolhatóak el az előre nem látható és így kezelhetetlen kémiai átalakulások sem, melyek a különböző szennyezők és metabolitjaik között lejátszódhatnak. Az elmondottak szempontjából a gyulladásgátlók mellett a citosztatikumok,

antibiotikumok, hormonok, koleszterinszint szabályozók, antidepresszánsok, klórfenolok és a nehézfém tartalmú szerek érdemelnek még különös figyelmet (Heberer, 2002b; Ikehata és mtsai., 2006; Santos és mtsai., 2010).



2. ábra: Gyógyszermaradványok forrásai és lehetséges bejutási útjaik a vízi környezetbe (Heberer, 2002a)

2.2. Hagyományos és nagyhatékonyságú oxidációs eljárások, mint víztisztítási módszerek

A hagyományos szennyvíztisztítás alatt mechanikai, kémiai, majd ezt követő biológiai folyamatokon alapuló szennyvíztisztítást értünk. A biológiai szennyvíztisztítás során eleveniszapos biológiai reaktort alkalmaznak, melyben élő mikroorganizmusok végzik a lebontást (Rivera-Utrilla és mtsai., 2013). Az eleveniszapos reaktorban flokkok képződnek, melyekben nagyon összetett élőlénykultúra jön létre. Baktériumok, gombák, protozoák és metazoák találhatóak benne. Ezek közül a nitrifikáló baktériumok általában a legérzékenyebbek a szennyezésekre és a környezeti hatásokra, így az eleveniszap lemérgeződését ezeken az élőlényeken keresztül szokták vizsgálni. A flokkokon kívül a szennyvízben szabadon úszó csillósok is részt vesznek a kezelési folyamatban.

A nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokat széles körben alkalmazzák a vízkezelés során. Az eljárások tervezéséhez, optimális alkalmazásához az ismeretek bővítése szükséges, mivel a lejátszódó kémiai folyamatokról és a reakciókinetikai paramétereikről még nem áll rendelkezésünkre elég információ. Így napjainkban e területeken intenzív kutatások folynak, és az eredmények biztatóak.

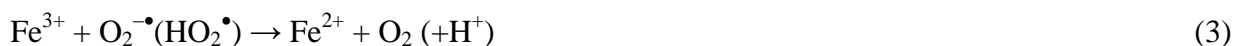
A nagyhatékonyságú oxidációs eljárások olyan oxidatív reakciók alkalmazásán alapulnak, amelyekben nagyon reaktív gyökök, leginkább hidroxilgyökök indítják el az átalakulásokat (2. táblázat). A képződő közttermékek reakciói közvetlenül, vagy a vizekben jelen levő oldott oxigénnel elreagálva hidroperoxilgyökökön, illetve peroxidokon keresztül vezetnek a szerves szennyezők részleges, vagy teljes lebomlásához. Ezen módszerek fejlesztése során cél a gazdaságosság és a - kezelést követően - természetes módon könnyen lebomló végtermékek elérése.

2. táblázat: Nagyhatékonyságú oxidációs módszerek (AOPs) és a keletkező reaktív részecskék

AOP módszer	Reaktív részecskék
O ₃ , O ₃ /UV, O ₃ /H ₂ O ₂	$\cdot\text{OH}$, HO ₂ \cdot /O ₂ \cdot^- , O ₃ \cdot^-
Fenton, H ₂ O ₂ /Fe ²⁺	$\cdot\text{OH}$, HO ₂ \cdot /O ₂ \cdot^-
Foto-Fenton, H ₂ O ₂ /Fe ²⁺ /UV	$\cdot\text{OH}$
VUV fotolízis	$\cdot\text{OH}$, H \cdot
Fotokatalízis, TiO ₂ /hv, illetve TiO ₂ /hv/O ₂	
Elektrokémia	$\cdot\text{OH}$, HO ₂ \cdot /O ₂ \cdot^-
Ultrahang	$\cdot\text{OH}$, H \cdot
Radiolízis	$\cdot\text{OH}$, HO ₂ \cdot /O ₂ \cdot^- (e _{aq} ⁻ , H \cdot)

Ezen módszerek hatékonysága nagyrészt a $\cdot\text{OH}$ és a szennyező molekula reakciójának sebességi együtthatójától függ. $\cdot\text{OH}$ generálására alkalmazható módszerek az ultraibolya fotolízis, ózonozás, ózon + ultraibolya sugárzás, hidrogén-peroxid + ultraibolya sugárzás, hidrogén-peroxid + ultraibolya sugárzás + ózon, vákuum-ultraibolya fotolízis, Fenton reakció, foto-Fenton reakció, heterogén fotokatalízis, ultrahang és ionizáló sugárzás (Dombi és Ilisz, 2000). Ultraibolya fotolízis (254 nm) során különböző nyomású higanygőz lámpákat alkalmaznak és olyan szennyezők eltávolítására használhatók, amelyekben a kémiai kötések felszakításának energiája nem haladja meg az 5 eV/molekula értéket. A módszer fertőtlenítő hatása kiváló, vízfertőtlenítésre ipari méretekben is alkalmazzák, mivel viszonylag olcsó és egyszerű. A heterogén fotokatalízis alkalmazása során megfelelő hullámhosszúságú fényel

gerjesztett félvezető fotokatalizátor (pl.: titán-dioxid, volfrám-trioxid) felületén olyan folyamatok játszódnak le, melyben közvetlenül, illetve közvetve szerves és szervesetlen szennyezők oxidációja és mineralizációja következhet be (Veréb, 2010). Vízkezelésre ipari méretekben nem alkalmazzák, a katalizátort általában szuszpenzió formájában használják, de el kell távolítani a kezelt vízből. Fenton, foto-Fento reakciókban és egyéb Fenton jellegű folyamatokban a reaktív közttermékek a H₂O₂ bomlása során keletkeznek (Wojnárovits és Takács, 2014). A Fenton reagens H₂O₂-t és vas katalizátort tartalmaz. A H₂O₂ pH 2 és 4 között oxidálja a vas(II)-iont vas(III)-ionná (1). Ebben a reakcióban •OH és OH⁻ képződik. A vas(III)-ion visszaredukálódik vas(II)-ionná H₂O₂ (2) vagy O₂^{-•}/HO₂[•] pár segítségével (3). UV-Vis fényel kombinálva a Fenton reakciót (foto-Fento) a fény elősegíti a Fe²⁺ regenerálódását. Az ózonozás, ózon/UV fotolízis kombinált módszerét és a radiolízist a későbbiekben részletesen tárgyalom. A kombinált AOP módszereket, mint a foto-Fenton, UV/VUV, UV/H₂O₂ és az O₃/H₂O₂ többnyire nagyobb eltávolítási hatékonyság jellemzi. Tehát a felsorolt nagyhatékonyságú oxidációs eljárások ésszerű kombinációjával azok hatékonysága megnövelhető, előnyeik kiemelhetőek, korlátaik csökkenthetőek.



Az IBP és •OH reakciójának publikált sebességi együtthatói a $(6,0 - 15,0) \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, a KET és a •OH reakciójának értékei pedig $(4,6 - 16,0) \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ tartományba esnek. Ezek az értékek rendkívül szórnak, így szükséges az újramérésük. A következő két táblázatban összegyűjtöttük az IBP (3. táblázat), a KET (4. táblázat) és különböző reaktív részecskék reakciójának sebességi együtthatóit. Ezen értékeket közvetlen módszerrel, impulzusradiolízissel (Jones, 2007; Cooper és mtsai., 2010) vagy kompetitív technikákkal határozták meg (Huber és mtsai., 2003; Packer és mtsai., 2003; Real és mtsai., 2009; Vione és mtsai., 2011; Kimura és mtsai., 2012). Általában a közvetlen módszerekkel (impulzusradiolízissel) mért értékek a megbízhatóbbak. Az IBP így meghatározott sebességi együtthatója a •OH-vel, a $6 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ hasonló a benzol vagy a toluol $7,8 \times 10^9$ és $8,1 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ esetében mért értékekhez (Schuler és Albarran, 2002). A KET és •OH reakciójának a közvetlen módszerrel meghatározott sebességi együtthatója valamivel kisebb mint az IBP és •OH reakciójának.

3. táblázat: Az IBP és különböző reaktív részecskék reakcióinak sebességi együtthatói

Reaktáns	Sebességi együttható	Megjegyzés	Referencia
•OH	$(7,40 \pm 1,2) \times 10^9$	kompetíció, <i>p</i> -klór-benzoészav	(Huber és mtsai., 2003)
	$(6,08 \pm 0,11) \times 10^9$	impulzusradiolízis	(Jones, 2007)
	$1,00 \times 10^{10}$	kompetíció, propán-2-ol	(Das és mtsai., 2010)
	$(6,50 \pm 0,20) \times 10^9$	Fenton reagens	(Packer és mtsai., 2003)
	$(5,97 \pm 0,22) \times 10^9$	impulzusradiolízis	(Cooper és mtsai., 2010)
	$(1,50 \pm 0,10) \times 10^{10}$	kompetíció, propán-2-ol	(Vione és mtsai., 2011)
	$6,67 \times 10^9$	kompetíció, <i>p</i> -klór-benzoészav, disszociált forma	(Yuan és mtsai., 2009)
	$(1,00 \pm 0,30) \times 10^{10}$	kompetíció, propán-2-ol, disszociált forma	(Vione és mtsai., 2011)
	$(1,20 - 2,00) \times 10^{10}$	kompetíció, dezoxiribóz, disszociált forma	(Parij és mtsai., 1995)
e_{aq}^-	$(8,86 \pm 0,08) \times 10^9$	impulzusradiolízis	(Jones, 2007)
	$(4,76 \pm 0,08) \times 10^8$	impulzusradiolízis	(Cooper és mtsai., 2010)
O ₃	9,60 ± 1	disszociált forma	(Huber és mtsai., 2005)

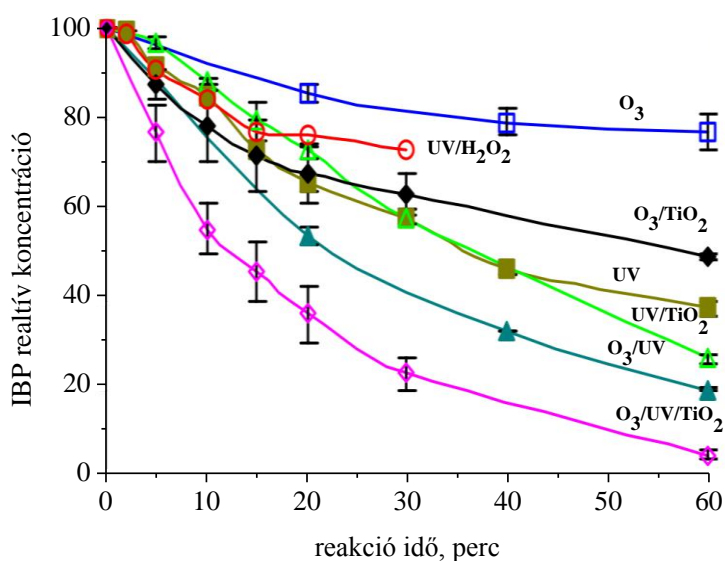
4. táblázat: A KET és különböző reaktív részecskék reakcióinak sebességi együtthatói

Reaktáns	Sebességi együttható	Megjegyzés	Referencia
•OH	$(8,40 \pm 0,30) \times 10^9$	kompetíció, <i>p</i> -klór-benzoészav, Fenton reagens	(Real és mtsai., 2009)
	$5,60 \times 10^9$	kompetíció	(Kimura és mtsai., 2012)
	$(4,63 \pm 0,23) \times 10^9$	impulzusradiolízis	(Jones, 2007)
	$1,60 \times 10^{10}$	Fenton reagens	(Huber és mtsai., 2003)
e_{aq}^-	$(2,61 \pm 0,05) \times 10^{10}$	impulzusradiolízis	(Jones, 2007)
O ₃	0,40 ± 0,07	kompetíció, linuron	(Real és mtsai., 2009)

Az IBP-t a publikációk egy részében fotostabilnak (Packer és mtsai., 2003; Tixier és mtsai., 2003; Lin és Reinhard, 2005; Khetan és Collins, 2007; Peuravuori és Pihlaja, 2009; Yamamoto és mtsai., 2009), míg mások fényre instabilnak tüntetik fel (Castell és mtsai., 1987). A fotostabilitás megítélését a mátrix hatás erősen befolyásolja. Das és mtsai. leírták, hogy a molekula fotostabilitására, illetve fotoinstabilitására mátrix legalább olyan nagy hatással van, mint a molekula kémiai szerkezete (Das és mtsai., 2010).

Az IBP fényelnyelése csak 240 nm alatt jelentős, így az UVC fotolízis a leginkább hatékony módszer a közvetlen fotolízis technikák közül. Összehasonlítva az IBP⁻-t ($c_0 = 4,9 \times 10^{-6}$ mol dm⁻³, kezdeti pH = 4,65 – 5,30) tizenöt másik gyógyszerhatóanyaggal keverékben, azt tapasztalták, hogy hét fajta AOP módszerrel szemben nagyon ellenálló és nehezen lebontható (3. ábra) (Giri és mtsai., 2010). Ezekben a kísérletekben az UV/H₂O₂, O₃/TiO₂ és UV/TiO₂

kombinált módszerek jóval hatékonyabbnak bizonyultak, mint az ózonozás magában ($C_{O_3, \text{gázfázis}} = 2 \text{ mg dm}^{-3}$). Az ózonozás hatékonyságát az IBP^- eltávolításában nagymértékben növeli az ózonozás kombinálása UV sugárzással (a lámpa elektromos teljesítménye 10 W), és még inkább a TiO_2 katalizátor hozzáadása, mely módszer bizonyult a leghatékonyabbnak az IBP^- lebontásában (Giri és mtsai., 2010). Megfigyelték azt is, hogy $1,1 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3} H_2O_2$ alkalmazása az UVC fotolízis hatékonyságát ebben az esetben nem növelte (Giri és mtsai., 2010).



3. ábra: Különböző AOP módszerek hatékonyságának összehasonlítása az IBP^- bontásában (Giri és mtsai., 2010)

Az IBP^- és a KET^- nagy tisztaságú vizekben meghatározott átalakulásának sebességi együtthatói alapján nem lehet közvetlenül megbecsülni az együttható értékét természetes vizekben az oldott szerves anyag tartalom és oldott ionok mellékreakciói miatt (Epold és mtsai., 2012). A közvetlen fotolízist gátolhatják azok a vegyületek, melyek a célmolekula mellett jelen vannak a vízben és szintén a beeső fotonokért versenyeznek. Másrészt viszont növelhető a fotoátalakulás hatékonysága az oldott szerves anyagok energiaátadásával az IBP^- vagy a KET^- irányába, vagy reaktív részecskék képződésével az oldott szerves anyagban lévő NO_3^- és NO_2^- jelenlétében (Packer és mtsai., 2003; Lin és Reinhard, 2005; Peuravuori és Pihlaja, 2009; Jacobs és mtsai., 2011; Xu és mtsai., 2011). Ezen közvetett fotolitikus folyamatok jelentősége jóval nagyobbak tűnik, mint a közvetlen fotolízisé (Packer és mtsai., 2003; Lin és Reinhard, 2005; Felis és Miksch, 2009; Peuravuori és Pihlaja, 2009; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010; Jacobs és mtsai., 2011; Szabó és mtsai., 2011; Xu és mtsai., 2011; Epold és mtsai., 2012).

2.2.1. Ózoonon alapuló eljárások

Az ózon önmagában is erélyes oxidálószer, standard redukciós potenciálja +2,08 V (Crittenden és mtsai., 2012). Az 1900-as évek elején kezdték el használni fertőtlenítésre, vízkezelésre, tisztításra, a gyógyászatban és a táplálék frissen tartására. Siemens és Halske 1902-ben Németországban alapította meg az első olyan létesítményt, amely az ivóvíz fertőtlenítését és tisztítását ózonnal végezte (Erlwein, 1902). Az ózonos technológia viszonylag elterjedt a vízművekben a víz tisztításának és fertőtlenítésének folyamatában, részben kiváltva a klórozást (Hoigné, 1998). 2001-es adat szerint ózonos technológiát a vízkezelés során a világon 3000, ebből Európában 1500 ivóvízműben alkalmaznak (Khadre és mtsai., 2001). Magyarországon három vízműben használják nagyüzemben az ózonos vízkezelési technológiát, a Fővárosi Vízművek Csepeli Ivóvízművében, a Tiszamenti Regionális Vízművek Balmazújvárosi Vízművében, és a szolnoki Víz- és Csatornaművek Koncessziós Zrt. Vízművében. Ezeken túl számos magyarországi ásványvíz üzemben használnak ózont. Az ózon közvetlenül vagy a bomlása során keletkező gyökök révén reagál a szennyezőkkel. Hatékonysága jelentős mértékben növelhető minden olyan folyamattal, ami a gyökképződést elősegíti, és a reakcióutak arányát a gyökös folyamatok irányába tolja el (Dombi és Ilisz, 2000). Ezt az ózon ultraibolya fotolízisével is elérhetjük 310 nm-nél kisebb hullámhosszúságú fényel, melynek során az ózomból gerjesztett szingulett oxigénatom keletkezik (4). Az utóbbi vízzel reagálva hidroxilgyököt képez (5) (Prengle, 1983; Benoit-Guyod és mtsai., 1986). Olyan feltételezés is létezik, mely szerint a hidroxilgyök H₂O₂-on keresztül jön létre (6, 7).



Az ózon közvetlen reakcióiban a kettős kötésekhez kapcsolódhat, hidrogént vonhat el C-H kötésekben, elektrontranszfer reakcióban vesz részt, stb. Az ózon a szerves mikroszennyezőkkel szelektíven reagál. Erős elektrofil jellege miatt legnagyobb sebességgel az aktivált aromás rendszerekkel, kettős kötésekkel és deprotonált aminokkal lép reakcióba (von Gunten, 2003). A reakciók sebességi együtthatója 6 nagyságrenden belül változik a molekulák szerkezetétől függően. Ha az aromás vegyület elektrofil támadásra aktivált (elektronküldő

csoportokkal szubsztituált), akkor a sebességi együttható nagy, $\sim 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ körüli, egyéb esetekben kicsi, $(1 - 10) \times 10^1 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ közötti érték.

Az IBP ózonos bontását az irodalomban tárgyalják. Vizsgálták tiszta vízben, szennyvízben és természetes vízben (Zwiener és Frimmel, 2000; Ternes és mtsai., 2003; Huber és mtsai., 2005; Snyder és mtsai., 2006; Gagnon és mtsai., 2008; Wert és mtsai., 2009; Epold és mtsai., 2012), azonban a KET ózonos kezelése még csak csekély mértékben vizsgált.

Az IBP kis ($9,60 \pm 1 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$) sebességi együtthatóval reagál az ózonnal (Huber és mtsai., 2005), mivel az aromás gyűrűhöz csak gyenge elektronküldő csoportok kapcsolódnak. Így az ózonozás során a közvetlen ózonos reakcióknak jóval kisebb szerepe van az IBP molekula lebontásában, mint a gyökös folyamatoknak, azon belül is $\bullet\text{OH}$ -ös oxidációnak (Huber, 2004; Huber és mtsai., 2005).

Az O_3/UV módszer esetén $\bullet\text{OH}$ -k keletkeznek az $\text{O}(^1\text{D})$ köztitermékeken keresztül is (4, 5), így a kombinált kezelés megnöveli mind az ózonozás, mind az UV fotolízis hatékonyságát.

Epold és mtsai. valamint Zwiener és Frimmel eredményei alapján az IBP bontása ózonozással nem eléggé hatékony. A kutatók különböző kiindulási koncentrációkkal dolgoztak. Míg Zwiener és Frimmel $9,7 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú IBP-t 12%-ban tudták lebontani 10 perc alatt $2,1 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú ózonnal (Zwiener és Frimmel, 2000), addig Epold és mtsai. $4,8 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú IBP oldatot kezeltek. 90%-os eltávolítást 236 perc alatt értek el pH 5-ön (Epold és mtsai., 2012). Azt is megfigyelték, hogy a pH növekedésével a bomlás sebességi együtthatója is nőtt. Ez azzal magyarázható, hogy a lúgosabb pH kedvez a közvetett folyamatoknak, azaz a bontásnak gyökös úton. Az IBP bontásának pseudo elsőrendű sebességi együtthatója pH 5-ön $(1,77 \pm 0,08) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, pH 11-en pedig $(8,4 \pm 0,3) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (Epold és mtsai., 2012). Hasonló eredményeket kaptak O_3/UV kombinált kezelés alkalmazásakor (5. táblázat), a pH növelésével nőtt a sebességi együttható. Emellett fontos eredmény, hogy UV fény nem növelte nagy mértékben az ózonos kezelés hatékonyságát.

5. táblázat: Az IBP ($4,8 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) 90% konverziójának ideje ($t_{90\%}$) és az ózonos és ózonnal kombinált kezelések pseudo elsőrendű sebességi együtthatói (Epold és mtsai., 2012)

Kezelési mód	Közeg	pH	$t_{90\%}$ (min)	$k_{\text{IBP}} (\text{s}^{-1}) \times 10^{-4}$
O_3	tiszta víz	5	236	$1,77 \pm 0,08$
O_3	tiszta víz	8	183	$2,1 \pm 0,1$
O_3	tiszta víz	11	45	$8,4 \pm 0,3$
O_3/UV	tiszta víz	5	64	$3,9 \pm 0,2$

O ₃ /UV	tiszta víz	11	41,5	6,4±0,2
O ₃ /H ₂ O ₂	tiszta víz	5	235	1,8±0,1
O ₃ /H ₂ O ₂ /UV	tiszta víz	5	61	7,0±0,4
O ₃	szennyvíz	5	275	1,32±0,05
O ₃	szennyvíz	11	118	3,3±0,2
O ₃ /UV	szennyvíz	5	85	4,3±0,2

Biológiailag tisztított szennyvízből történő IBP és KET eltávolítás esetén minden jelen lévő szerves és szervetlen molekula versenytárrsá válhat a reaktív részecskékért. Általános körülmények között CO₃²⁻ és HCO₃⁻ mindig jelen van a vizekben, melyek befogják a •OH-t (Epold és mtsai., 2012). Ennek megfelelően az IBP k_{IBP} értékei mind az ózonozás, mind az O₃/UV kombinált módszer esetén kisebbek szennyvízben, mint tiszta vízben (5. táblázat). Némely tendencia ugyan megállapítható, azonban nagyon nehéz a különböző kutatócsoportok által ismertett, szennyvízben elvégzett kísérletek eredményeit összehasonlítani a különböző vízminőség miatt. Azokban a szennyvizekben, melyekben az IBP koncentrációja $6,3 \times 10^{-10}$ mol dm⁻³ és $4,7 \times 10^{-9}$ mol dm⁻³ között volt $1,0 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ ózon mennyiség nem volt elég hatékony a gyógyszermolekula teljes lebontásához (Ternes és mtsai., 2003). $7,5 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³ koncentrációjú ózonnal sikerült lebontani a $(2,7 - 7,3) \times 10^{-11}$ mol dm⁻³ koncentrációjú IBP 82%-át harmadlagosan tisztított szennyvízből (Snyder és mtsai., 2006). Ezek az eredmények jó egyezést mutatnak Wert és mtsai.-nak adataival (Wert és mtsai., 2009), akik három harmadlagosan tisztított szennyvízmintát vizsgáltak, melyben az IBP koncentrációja $(2,7 - 7,3) \times 10^{-11}$ mol dm⁻³ tartományba esett. Az alkalmazott ózon koncentrációja $9,8 \times 10^{-5}$ és $22,3 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³ között volt. A legnagyobb mértékű eltávolítás 60%-os volt és az eltávolítás hatékonysága függött a víz minőségétől. Másodlagosan tisztított kimenő szennyvízben $2,1 \times 10^{-4}$ vagy $3,1 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ ózon koncentrációt alkalmaztak az IBP hatékony eltávolításához. Elsődlegesen tisztított kimenő szennyvíznél $3,1 \times 10^{-4}$ - $6,3 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ ózon koncentráció sem volt elég az IBP teljes eltávolításához. Az eltávolítás hatékonysága ebben az esetben 58% volt (Ternes és mtsai., 2003; Snyder és mtsai., 2006; Gagnon és mtsai., 2008). A vizsgált szennyvizek pH-ja hasonló volt, értékük pH 7 és 8 közé esett. Az ózonozás kombinálása H₂O₂-dal növekedést eredményezett az IBP bontás k_{IBP} értékében. E módszer bizonyult a leghatékonyabbnak az IBP eltávolításában e fejezetben felsoroltak közül.

Az ózonozás egyik legfontosabb hatása a szennyvíztisztításban, hogy növeli a gyógyszermaradványok biológiai lebonthatóságát. Azt is fontos megjegyezni, hogy

ózonozással nehéz teljes mineralizációt és jelentős toxicitás csökkenést elérni, kivéve H_2O_2 jelenlétében (Zwiener és Frimmel, 2000; Huber és mtsai., 2003).

Zwiener és Frimmel kísérletei alapján vízben végzett $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ kezelés bizonyos mértékben növelte az IBP bomlásának mértékét a szimpla ózonozáshoz képest (Zwiener és Frimmel, 2000), míg Epold és mtsai.-nak vizsgálata alapján a H_2O_2 csak elhanyagolható mértékben javította a hatékonyságot (Epold és mtsai., 2012). Ózonozás során is keletkezik H_2O_2 (Epold és mtsai., 2012), így a hozzáadott H_2O_2 csak kis mértékben hat az eltávolítás hatékonyságára.

Ahhoz, hogy hatékony bomlást érhünk el $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ kombinált módszerrel, nagy ózon és H_2O_2 koncentrációt ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ és $5,3 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) kell alkalmazni (Snyder és mtsai., 2006), viszont így ez a szennyvíztisztítási módszer nem gazdaságos (Ternes és mtsai., 2003; Snyder és mtsai., 2006).

A KET bontását ózonozással részletekbe menően tiszta vízben készített oldatban mások még nem vizsgálták. A KET eltávolítását szennyvízből ózonozással, mint utókezeléssel Svédországban Flyborg és mtsai. (2010), Tokióban Nakada és mtsai. (2007) és Spanyolországban Rosal és mtsai. (2010) vizsgálták.

Flyborg kutatócsoportja egy kísérleti üzemben vizsgálta a nanoszűrést és az ózonozást, mint a hagyományos biológiai szennyvíztisztítás utótisztítási módszereit, s ezeknek a sorrendjét. A kezelések során 95 gyógyszermolekulát analizáltak, köztük a KET-t. Azt tapasztalták, hogy az eltávolítás mértéke független volt attól, hogy az ózonozást vagy a nanoszűrést alkalmazták először. Viszont a bomlástermékek keletkezése miatt ajánlatosabb az ózonos kezelés után végezni a nanoszűrést (Flyborg és mtsai., 2010).

Nakada kutatócsoportja 2007-ben azt állapította meg, hogy a KET eltávolítási hatékonysága 52 – 93% között volt csupán ózonozással, ha pedig utókezelésként alkalmazták a hagyományos eleveniszapos módszer és homokszűrés után, akkor 100% hatékonyságot is elérhettek (Nakada és mtsai., 2007).

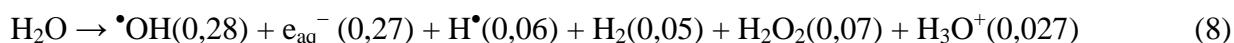
Rosal és mtsai. (2010) 70 különböző vegyületet vizsgáltak egy madridi szennyvízben, köztük gyulladáscsökkentőket, mint a ketoprofent és a diklofenakot. Megállapították, hogy a vizsgált szennyvíztisztítóban a hagyományos eleveniszapos kezeléssel a KET eltávolítási hatékonysága csupán 11,2%. Azt találták, hogy $2 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ oldott ózon alkalmazásával 15 perc alatt távolítható el a $6,37 \times 10^{-10} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú KET 95%-a. Ekkora (vagy ennél kisebb) dózis alkalmazásával a kimenő szennyvízben található vegyületek többsége teljes mértékben eltávolítható volt. Voltak azonban még ellenállóbb anyagok (pl.: pézsmaketon (4-terc-butil-2,6-

dimetil-3,5-dinitrofenil) és oktokrilén (2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenil-2-propenoát)) (Rosal és mtsai., 2010).

Real és mtsai. tiszta vízben végeztek ózonozást, UV fotolízist és Fenton-reakciót (Real és mtsai., 2009). A kísérleteik során kompetíciós vizsgálatokkal meghatározták a KET reakciójának sebességi együtthatóját ózonnal és hidroxilgyökkel, melyek, ahogy a 4. táblázatban is feltüntettem, $0,4 \pm 0,07$ és $(8,4 \pm 0,3) \times 10^9$ voltak. Mivel a molekuláris ózon reakcióképessége az általuk vizsgált gyógyszerekkel nagyon kicsi, így a reakció a hidroxilgyökkel a fő folyamat az ózonozás során (Real és mtsai., 2009).

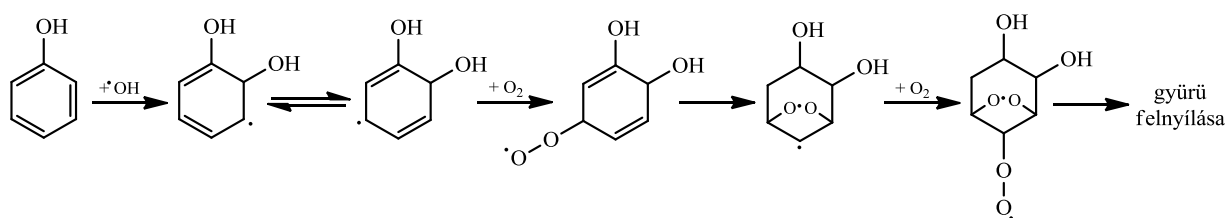
2.2.2. Nagyenergiájú ionizáló sugárzás alkalmazása (radiolízis)

Nagyhatékonyságú oxidációs eljárásnak tekinthető a vizes oldatok radiolízise mind oxigén jelenlétében, mind oxigén távollétében. A víz radiolízise során közvetlenül az (8) egyenlet szerint megoszló tranziens és stabil termékek keletkeznek (Buxton és mtsai., 1988; Spinks és Woods, 1990). Az oxidatív részecskék mellett jelentős hozammal rendelkeznek a hidratált elektron, mely az egyik legredukálóbbróló saájátságú részecske. Az (8) egyenletben a zárójelben a G-értéket, a termékek sugárkémiai hozamát tüntettük fel, mely 1 J sugárzási energia elnyelése hatására képződő molekulák, gyökök vagy egyéb részecskék mennyiségét jelenti molban, mértékegysége tehát mol J^{-1} . Mi $\mu\text{mol J}^{-1}$ egységekbenn tüntettük fel az adatokat.



Ahhoz, hogy a $\bullet\text{OH}$, e_{aq}^- és $\text{H}\bullet$ reaktív részecskék reakcióit külön-külön lehessen vizsgálni, különböző adalékokat és technikákat kell alkalmaznunk. Dinitrogén-oxiddal telített oldatokban, a hidratált elektron N_2O -dal reagálva hidroxilgyököt képez (9): ilyen oldatokban az oldott anyaggal reagáló gyökök az $\bullet\text{OH}$ és a $\text{H}\bullet$. A hidroxilgyökök a szerves vegyületekkel leggyakrabban hidrogénatom elvonással vagy telítetlen vegyületek esetén addícióval reagálnak. H-atom elvonással járó reakciók sebességi együtthatója általában több mint egy nagyságrenddel kisebb, mint a diffúziószabályozott sebességi együttható (Wojnárovits, 2007; Wojnárovits és Takács, 2014). Hidroxilgyök addíciójának sebességi együtthatója telítetlen vegyület kettős kötésére megközelítheti vagy akár el is érheti a diffúziókontrollált határt. Ilyen típusú reakciók esetén kétlépcsős mechanizmust javasoltak. Aromás vegyületeknél első lépésben az $\bullet\text{OH}$ a benzolgyűrű aromás elektronszerkezetére addicionálódik, mely így részlegesen telítődik. A létrejövő ciklohexadienil típusú gyök sav-bázis katalizált $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ eliminációval alakul át fenoxilgyökké, melyen a párosítatlan elektron az oxigénatomon

található (Roder és mtsai., 1999). A fenoxil típusú gyökök kis reaktivitásúak, ún. rezonanciastabilizált gyökök. Továbbalakulásuk ezáltal viszonylag lassú egymás közti reakciókkal megy végbe, melyekben különféle dimerek és kinon típusú vegyületek keletkeznek (Wojnárovits és mtsai., 2002). A gyűrű fragmentációja összetett folyamat. Egy lehetséges reakció mechanizmus írható le von Sonntag kutatócsoportjának (von Sonntag és Schuchmann, 1997) munkája alapján. A hidroxil-ciklohexadienil gyök átrendeződésen megy keresztül, melynek során az szemikinon gyökké alakul. Ez a köztitermék két O₂ molekula felvételére képes. O₂-nel történő reakció után a peroxid izomerizálódik endoperoxiddá és a szén központú gyök reakcióba lép egy másik O₂-nel. Ez a közbülső állapotú molekula feltehetőleg fragmentáción megy keresztül, melyben egyenes láncú termékek és kisebb szerves fragmensek keletkeznek. A reakciókat a fenol példáján mutatjuk be (4. ábra).



4. ábra: Endoperoxid képződés fenol oxidációja során

A szerves molekulák reakciója hidratált elektronnal inert (jelen esetben N₂) gázzal telített, *tert*-butanolt tartalmazó oldatokban vizsgálható. Ezen oldatokban az $\cdot\text{OH}$ a *tert*-butanollal reagálva kevésbé reaktív $\cdot\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{COH}$ -ké alakul (10). (Az $\cdot\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2\text{COH}$, szemben más alkoholokból képződő ún. α -hidroxialkil gyökökkel, nem-redukáló gyök.) A H \cdot atomok reakciója a *tert*-butanollal nagyon lassú folyamat, viszont a hidrogénatomok pH 4 felett, kis hozamuk miatt, csak kis mértékben járulnak hozzá a bontási folyamatokhoz. Ennél savasabb kémhatás esetén a e_{aq}^- és a H₃O⁺ reakciója (11) következtében a H \cdot szerepe a megnő.



Levegővel telített oldatokban H \cdot és a e_{aq}^- az oldott O₂-nel reagál a (12) és a (13) reakciónak megfelelően, és így a reaktív részecskék az oldatban a HO₂ \cdot /O₂ \cdot^- és a $\cdot\text{OH}$.



Egyéb AOP módszerekhez képest az IBP és a KET lebontásáról gamma-radiolízissel viszonylag kevés közlemény jelent meg. Részletekbe menően KET radiolízisét vizes oldatban mások eddig még nem vizsgálták. Szilárd fázisú radiolízisre a KET sugársterilizálásával kapcsolatban közöltek munkát (Katušín-Ražem és mtsai., 2005). Szilárd fázisban a bomlás mechanizmusa azonban teljesen más, mint vizes oldatban. A lebomlást XRD (röntgen diffraktometria) mérésekkel követték és csak 200 kGy dózis fölött tapasztaltak némi változást. HPLC mérések alapján 2000 kGy elnyelt dózis esetén a bomlás mértéke mindössze 5% volt. Kimura és mtsi. nyolc gyógyszermolekula, köztük az IBP és a KET lebomlását vizsgálták modell szennyvízben eleveniszapos technológia és ionizáló sugárzás kombinálásával. Első lépésben az eleveniszapos módszert alkalmazták, mellyel a szennyvízben található $5,0 \times 10^{-6}$ mol dm⁻³ koncentrációjú IBP és két másik gyógyszervegyület teljes mértékben elbomlott. A fennmaradó 5 vegyület lebontását második lépésben 2 kGy γ -sugárzással végezték el. Ezzel a módszerrel a KET lebontása is sikeres volt (Kimura és mtsai., 2012). Vizsgálták továbbá a $\bullet OH$ és a gyógyszermolekulák közti reakció sebességi együtthatóját, de csak kompetitív technikával, (közvetlen módszerrel (impulzusradiolízissel) nem), mely KET-re $5,6 \times 10^9$ dm³ mol⁻¹ s⁻¹. Zheng és mtsi. az IBP gamma-radiolízisét különböző adalékok alkalmazásával vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy $1,372 \times 10^{-6}$ mol dm⁻³ koncentrációjú IBP teljes lebontásához 1,1 kGy dózis elegendő volt. A huminsav és a 0,1% H₂O₂ adalékolása növelte a bontás hatékonyságát, míg a H₂O₂ 0,5%-ban adagolva, a CO₃²⁻, a NO₃⁻, a CH₃OH és a tiokarbamid lassította a lebontási folyamatokat (Zheng és mtsai., 2011).

2.3. Ibuprofen és bomlástermékeinek toxicitása

Az IBP számos édesvízi ökoszisztémában megtalálható. Mivel a vízi élőlények egész életük során ki vannak téve ennek a mindenütt gyakran előforduló gyógyszernek, ezért meglehetősen fontos célpontjai az IBP-nek (Fent és mtsai., 2006). Az IBP a halak vérplazmájában (Brown és mtsai., 2007), zsírszövetében és izomszövetében is koncentrálnak (Zhang és mtsai., 2010). Az IBP akut és krónikus toxikus hatásait vizsgálhatjuk különféle teszt organizmusok növekedésének nyomonkövetésével. Jellemezni különböző toxicitás értékekkel lehet: LC50

(lethal dose) az egyedek 50%-ára halálos koncentráció, EC50 (effective concentration) az egyedek 50%-ára hatásos koncentráció, IC50 (inhibitory concentration) az egyedek 50%-át gátló koncentráció, LOEC (lowest observable effect concentration) legkisebb észlelhető hatást kifejtő koncentráció és a NOEC (no observable effect concentration) észlelhető hatással nem járó koncentráció.

A vegyületek toxikussága gyakran összefüggésben van azzal, hogy zsírban mennyire oldódnak, $\log K_{ow}$ értékkel kifejezve. Bár bizonyos esetekben a $\log K_{ow}$ érték növekedésével nő a toxicitás (Cleuvers, 2004; Láng és Kőhidai, 2012), vannak azonban ennek ellentmondó eredmények is (Fent és mtsai., 2006). A fentiekben említett paraméterek értéke alapján az IBP hosszú távú káros hatásokat eredményez, ami veszélyesnek mondható a vízi környezetre (Carlsson és mtsai., 2006).

Mivel a prosztaglandinok kritikus élettani funkciókért felelősek, mint például a szaporodás, úgy működnek, mintha helyileg képződő hormonok lennének (Gonzalez-Rey és Bebianno, 2012). Az IBP gátolja a prosztaglandin szintézist, így a gyógyszerhatóanyag az előlények szaporodására is hat. Ezt figyelték meg a *Mytilus galloprovincialis*, *Ruditapes philippinarum*, *Dreissena polymorpha* kagylóknál és az *Orizyas latipes* halnál (Flippin és mtsai., 2007; Parolini és mtsai., 2011; Gonzalez-Rey és Bebianno, 2012; Matozzo és mtsai., 2012).

Zebra kagylók (*Dreissena polymorpha*) véresejtjeit figyelő biomarker vizsgálatokon keresztül rámutattak az IBP kis mértékű cito-genotoxicitására ($9,7 \times 10^{-10}$ mol dm⁻³). Nagyobb IBP koncentrációk képesek jelentősen megnövelni a genetikai károsodást és a sejtroncsolódást is (Parolini és mtsai., 2011).

A kis koncentrációjú IBP hatását a gerinces élőlényeknél is meg lehet figyelni. In vitro kis (mólosnál kisebb) koncentrációjú IBP vizsgálattal kimutatták, hogy az IBP a szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss*) hormonháztartását megzavarta, csökkentve a kortizol termelődést a sejtjeiben, és ez potenciálisan károsíthatja az általános stressz tűrő képességet (Gravel és Vijayan, 2006).

Néhány kutató a reprodukív paramétereket vizsgálta, beleértve a japán medakák (rizshalak, *Orizyas latipes*) ívásának és termékenységének gyakoriságát, az ikraméretet, valamint a megtermékenyítés sebességét (Flippin és mtsai., 2007). Ha IBP-nek tesszük ki őket, akkor az megváltoztatja a reprodukciós mintát, és nemtől függő specifikus reakciókat válthat ki a csontos halaknál. A magasabb expozíciós csoportba tartozó állatoknál kisebb sérülések figyelhetők meg a kopoltyúban, a májban és a fővesében (Flippin és mtsai., 2007). Arról, hogy az NSAID-ra különböző módon reagálnak az eltérő nemek, már többen is beszámoltak a

klinikai, és az emlősöket tanulmányozó szakirodalomban (Reese és mtsai., 2001; Egan és mtsai., 2004; Grosser és mtsai., 2006).

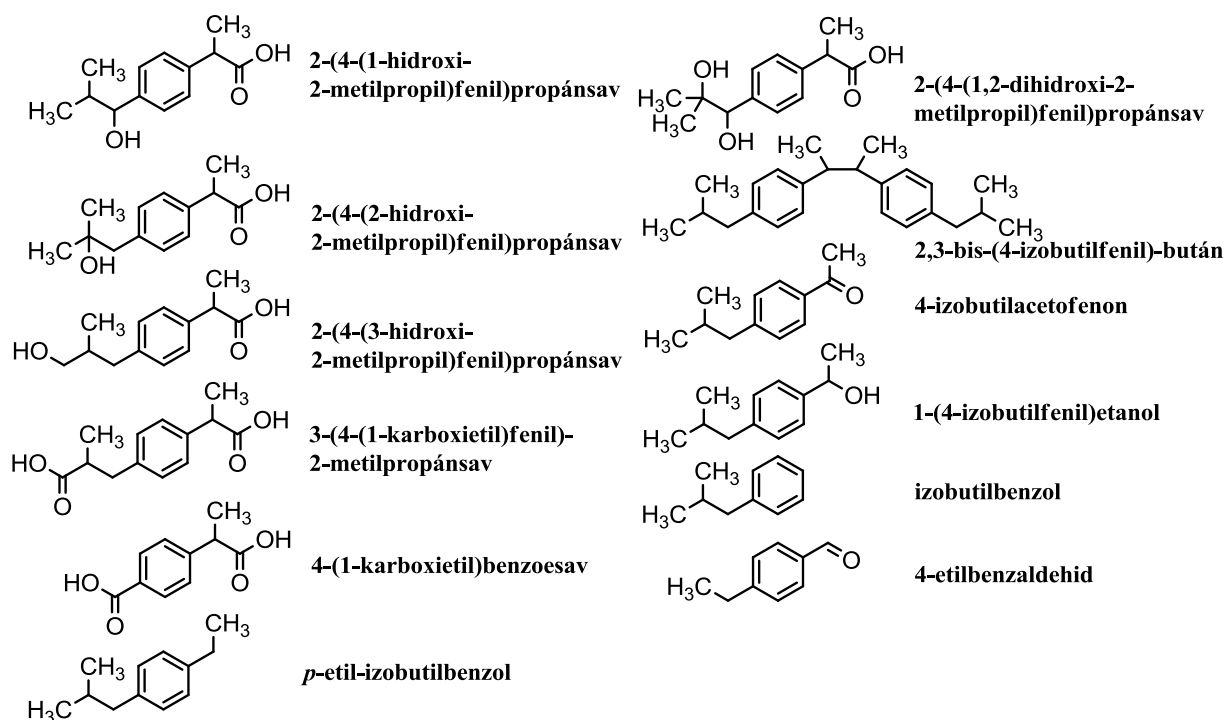
A természetben más xenobiotikumok (környezetidegen, nem természetes, ember által szintetizált vegyi anyagok) mellett van jelen az IBP, ami módosíthatja a hatását. A más szennyező anyagokkal együttes megjelenés esetén a vegyületek hatásai összeadódnak, felerősíthetik (szinergizmus) vagy éppen kiolthatják (antagonizmus) egymást (Cleuvers, 2004; Pomati és mtsai., 2004; Fent és mtsai., 2006; Quinn és mtsai., 2009; Láng és Kőhidai, 2012). Ezek a megállapítások nagy aggodalomra adhatnak okot, ha figyelembe vesszük, hogy az IBP helyszíntől függően különböző koncentrációban (10^{-12} – 10^{-9} mol dm⁻³) lehet jelen az ivóvízben (Vieno, 2007; Kleywegt és mtsai., 2011). A gyógyszermaradványok keveréke különféle kölcsönhatásokon keresztül befolyásolhatja az élőlényeket, és ezek a hatások az expozíció változó mértékének függvényében módosulhatnak (Pomati és mtsai., 2004).

Számos újabb közlemény erősítette meg azt a tényt, hogy az IBP (Sebők és mtsai., 2008; Klammerth és mtsai., 2013; Collado és mtsai., 2014) és a fő humán metabolitjai, az 1-hidroxi-ibuprofen (1-OH-IBP), a 2-hidroxi-ibuprofen (2-OH-IBP), a 3-hidroxi-ibuprofen (3-OH-IBP), a karboxi-ibuprofen (CA-IBP) és a 4-(1-karboxietil)benzoesav (másnéven: karboxi-hidratropán sav) (CA-HA), a szennyvízben jelen vannak (Mills és mtsai., 1973; Buser és mtsai., 1999; Weigel és mtsai., 2004). A könnyebb átláthatóság érdekében a 5. ábrán összefoglalom a különböző közleményekben megjelent és a fejezetben említésre kerülő IBP bomlástermékek szerkezetét és nevét. Kanadában a 2-OH-IBP az elsődleges szennyvíztisztító üzem kifolyójában $(0,15 - 1,77) \times 10^{-8}$ mol dm⁻³ koncentráció tartományban volt detektálható (Gagnon és mtsai., 2008). Európában és az Amerikai Egyesült Államokban $9,0 \times 10^{-8}$ mol dm⁻³ koncentrációt is mértek (Weigel és mtsai., 2004; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010).

A lepketapló (*Trametes versicolor*), az osztatlan bazídiumú gombák osztályának reprezentatív faja általi lebontás esetében a 2-(4-(1,2-dihidroxi-2-metilpropil)fenil)propánsav (másnéven: 1,2-dihidroxi-ibuprofen) volt az IBP fő metabolitja. Ennek a vegyületnek a toxikus hatása a *Photobacterium phosphoreum* lumineszcens baktériumra nagyobb, mint az IBP-nek (Marco-Urrea és mtsai., 2009).

További kutatások során arra a következtetésre jutottak, hogy sem az IBP sem a fotolízise során keletkezett bomlástermékek, a *p*-etil-izobutilbenzol, 2,3-bis-(4-izobutilfenil)bután, 4-izobutilacetofenon, nem rendelkeznek lítikus (sejtoldó, sejtroncsoló) hatással az emberi vörösvérsejtekre (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991). Ugyanakkor az 1-(4-izobutilfenil)etanol $(0,5 - 2,5) \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ koncentráció tartományban erőteljes sejtroncsoló hatással bír (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991). A fibroblasztok

pedig nem csak az 1-(4-izobutilfenil)etanolra érzékenyek, hanem az imént említett vegyületekre is, egészen a 4-izobutilacetofenonig. Ezen vegyületek $2,5 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ koncentrációjú oldata sejthalált okoz (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991). Mind az 1-(4-izobutilfenil)etanol, mind a 4-izobutilacetofenon az $(1,0 - 2,5) \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ koncentráció tartományban LDH (tejsav-dehidrogenáz) és GOT (glutamát-oxálacetát aminotranszferáz) enzim veszteséget idéz elő. Az 1-(4-izobutilfenil)etanol vegyület sejtmérgező hatása jóval erőteljesebb (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991).



5. ábra: Az IBP vizsgált metabolitjai és AOP bomlástermékei

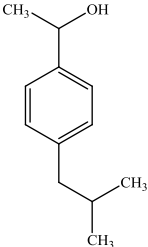
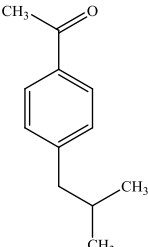
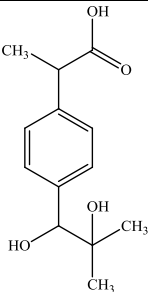
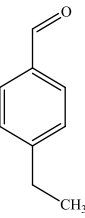
A 4-izobutilacetofenont szintén észlelték az előző bekezdésben felsorolt kísérletekben, illetve foto-Fenton kezelés esetén (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991; Caviglioli és mtsai., 2002; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010; Jacobs és mtsai., 2011; Szabó és mtsai., 2011; Vione és mtsai., 2011).

Az izobutilbenzolt, az IBP fotokatalízisének és fotolízisének bomlástermékét veszélyesnek és karcinogénnek minősítették (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991; Méndez-Arriaga és mtsai., 2008,2009; Szabó és mtsai., 2011).

Rácz és mtsai a 4-etilbenzaldehyd toxicitását vizsgálták (6. táblázat), melyet mi (az általunk végzett) γ -radiolízis vizsgálatok során az IBP bomlástermékeként detektáltunk. A kísérletek során a toxikológiai tesztorganizmus a zebrahal (*Danio rerio*) volt. A vizsgálatok kimutatták,

hogy a 4-etilbenzaldehyd károsodásokat okoz a májban, a vesében és a bőrben (Rác és mtsai., 2011).

6. táblázat: Az IBP különböző cikkekben publikált **toxikus** AOP bomlástermékei és metabolitja

vegyület szerkezete és neve	AOP	teszt-organizmus	toxicitás mértéke	referencia
 <p>1-(4-izobutil-fenil)etanol</p>	<p>photodegradáció fulvonsav vagy antrakinon-2-szulfonsav (AQ2S) jelenlétében</p> <p>UV fotolízis NO₃⁻ jelenléte vagy hiánya mellett oxidáció H₂O₂-val</p>	<p>emberi vörösvérsejt</p>	<p>súlyos sejttömegnövekedés (0,5–2,5) × 10⁻³ mol dm⁻³ konc. tartományban</p>	<p>(Castell és mtsai., 1987; Marco-Urrea és mtsai., 2009)</p>
		<p>fibroblaszt</p>	<p>sejthalál 2,5 × 10⁻³ mol dm⁻³ koncentrációban</p>	
		<p>fibroblaszt</p>	<p>LDH és GOT enzim hiány (1,0–2,5) × 10⁻³ mol dm⁻³ konc. tartományban</p>	
 <p>4-izobutil-acetofenon</p>	<p>photodegradáció fulvonsav vagy AQ2S jelenlétében</p> <p>UV fotolízis NO₃⁻ jelenléte vagy hiánya mellett oxidáció H₂O₂-val</p>	<p>fibroblaszt</p>	<p>sejthalál 2,5 × 10⁻³ mol dm⁻³ koncentrációban</p> <p>LDH és GOT enzim hiány (1,0–2,5) × 10⁻³ mol dm⁻³ koncentráció tartományban</p>	<p>(Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991)</p>
 <p>1,2-dihidroxi ibuprofen</p>	<p><i>Trametes versicolor</i> általi lebontás, (lepketapló, az Osztatlan bazidiumú gombák osztályának reprezentatív faja)</p>	<p><i>Photobacterium phosphoreum</i> lumineszcencia csökkentés teszt (Microtox teszt)</p>	<p>A toxicitás 4,5–74,7 mg dm⁻³ EC₅₀ érték között változott 7 napon belül.</p>	<p>(Marco-Urrea és mtsai., 2009)</p>
 <p>4-etilbenzaldehyd</p>	<p>gamma-radiolízis, Rác és mtsai. pedig közvetlenül ezt a vegyületet vizsgálták, nem AOP kezelés után</p>	<p><i>Vibrio fischeri</i>, lumineszcens baktérium</p>	<p>Fénykibocsátás gátló hatás.</p>	<p>(Rác és mtsai., 2011; Illés és mtsai., 2013)</p>
		<p><i>Danio rerio</i>, zebrahal</p>	<p>Táplálkozás zavar, mely hatással volt a májra, vesére és a bőrre (1,9–3,5) × 10⁻⁵ mol dm⁻³ konc. tartományban</p>	

Az IBP fotokatalitikus bontásánál az IBP-nel szennyezett víz össz-toxicitását vizsgálták Méndez-Arriaga és mtsai. Sajnos a kezelési idővel a toxikus hatás nőtt, melyből arra következtettek, hogy bár az IBP fotokatalitikus eltávolítása ugyan sikeres volt, a bomlástermékek azonban toxikusabbak a kiindulási vegyületnél. Következtetésképp a kezelési folyamatot akkor érdemes befejezni, amikor az oldatban (ha lehetséges) már csak kis molekulatömegű karbonsavak találhatók, vagy esetleg már a mineralizáció is végbement (Méndez-Arriaga és mtsai., 2009).

Az IBP jó biológiai lebonthatósága ellenére (Fono és mtsai., 2006; Lin és mtsai., 2006), a metabolitjai és a kezelések során keletkező bomlástermékek toxicitása miatt az ökológiai kockázata nagy (6. táblázat). A táblázatban felsoroltakon kívül az irodalomban nem találtunk más ökotoxikológiai adatot sem az IBP egyéb oxidációs bomlástermékeiről, sem a biológiai metabolitjairól (az 1-OH-IBP, 2-OH-IBP, 3-OH-IBP, CA-IBP vagy a CA-HA-ról). Fontos tehát vizsgálni a radiolízis során képződő számos bomlástermék toxicitását, melyről még nincsen adat az irodalomban.

2.4. Ketoprofen és bomlástermékeinek toxicitása

A KET toxicitása egyrészt a fényérzékenyítő hatásából ered. A fototoxikusságát számos közleményben tárgyalják. Boscá és mtsai. fénysugárzással előkezelt gyógyszerhatóanyagok hatását vizsgálták tenyésztett májsejtekre (Boscá és mtsai., 1995). Vizsgálták továbbá a gyógyszerek májsejtekkel vagy fibroblasztokkal közös besugárzását 300 nm fölötti hullámhosszú fényel, a KET körülböző sztereoizomerjei által érzékenyített fotohemolízist (a vörösvérsejtek fény hatására történő szétesését) és a linolinsav hidroperoxidjának a KET által fotoérzékenyített képződését.

Fotoérzékenyítő hatása miatt számos káros mellékhatása lehet a bőrre, különösképpen, ha helyileg alkalmazzák gél állagú gyógykenőcsként (Boscá és mtsai., 1995; Boscá és Miranda, 1998). Przybilla és mtsai. 53 páciensen tesztelték a KET-t bőrön, melynek során a felületet 15 J cm^{-2} UV-A fényel sugározták be. A vizsgált személyek 3,8%-ánál tapasztaltak bőrreakciót (Przybilla és mtsai., 1987a). Ezt ők a KET Pietta és mtsai. által leírt fotolabilis tulajdonságának tulajdonították: ha UV fényel vagy napfényel világítjuk meg a KET lebomlik (Pietta és mtsai., 1987).

Mivel a KET sztereoizomerei közül az (S)-(+)-ketoprofen a gyógyászati szempontból aktív forma, azonban gyógyszerekben a KET racém elegyét alkalmazzák, Boscá és mtsai. kíváncsiak

voltak, hogy in vitro fototoxicitás szempontjából ez előnyös-e. Kérdés volt, hogy nem lenne-e ebből a szempontból kedvezőbb csupán az aktív formát alkalmazni. A gyógyszerek fototoxicitása összefüggésbe hozható egyrészt a toxikus bomlástermékek keletkezésével, másrészt a rövid élettartamú köztitermékek, úgymint a szabadgyökök létrejöttével, melyek kölcsönhatásba léphetnek a biológiai hordozókkal. Egyik kísérlet sorozatukban a közepes nyomású higanygőzlámpával már besugárzott KET oldattal érintkeztették a tesztsejteket, ebben az esetben a tenyésztett májsejteket. A citotoxicitást tejsav-dehidrogenáz (LDH) teszttel határozták meg. Azt tapasztalták, hogy az aerob körülmények között kezelt oldat toxikus hatása jóval nagyobb volt, mint a nem besugárzott KET oldaté. Ez a termékek nagyobb toxikus hatását mutatja. Hozzá kell tenni azonban, hogy a 10%-os gátló toxikus hatás (IC10) minden esetben $10^{-3} - 10^{-4}$ mol dm⁻³ koncentráció között volt. Ez nagyon magas érték, melynek valószínűsége a bőrön rendkívül csekély. A sztereoizomerek toxicitása között nem tapasztaltak különbséget (Boscá és mtsai., 1995).

A másik kísérletsorozatukban a KET-t és a tesztsejteket (tenyésztett májsejteket és fibroblasztokat) együtt sugározták be 300 nm fölötti hullámhosszú fénnel. Ezekkel a kísérletekkel a reaktív köztitermékek hatását is vizsgálhatták. Míg a kontroll KET oldat ($c_0 = 3 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³) LDH veszteséget okozó toxikus hatása 10% körüli volt, addig a besugárzott oldaté 80%. Ez a fény hatására keletkező rövid élettartamú, de rendkívül reaktív gyökök hatásának tulajdonítható (Boscá és mtsai., 1995).

További, különböző toxicitási módszerekkel (foto-bazofil hisztamin kibocsátási teszt és vörösvérsejt hemolízis vizsgálat) végzett kutatások eredményei is azt igazolták, hogy a KET in vitro fototoxikus hatással bír (Ljunggren, 1985; Przybilla és mtsai., 1987b). Ezen kísérletek alapján a KET nagyobb lítikus aktivitással rendelkezik, mint az egyéb propionsav származékok (Constanzo és mtsai., 1989).

Cuklev és mtsai. azt vizsgálták, hogy az adott koncentrációjú KET-t tartalmazó vizekben 14 napig tartózkodó szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss*) vérplazmájában mennyi gyógyszer mutatható ki, illetve vizsgálták a KET-nek kitett halak mája kiválasztott génjeinek működését. A vizsgált KET koncentrációk 0 (kontroll), 1, 10 és 100 µg dm⁻³ voltak (1 µg dm⁻³ $3,937 \times 10^{-9}$ mol dm⁻³-nek felel meg). Azt tapasztalták, hogy a vízből származó KET biokoncentrációja (a hal vérében detektálható koncentrációja) határozottan kevesebb, mint a korábbi kísérletekben vizsgált diklofenak esetében, kontrollált laboratóriumi körülmények között. A rendkívül nagy (100-szor nagyobb, mint a kifolyó hígítatlan szennyvizekben mért) KET koncentrációnak kitett halak vérplazmájában mért KET koncentráció csupán 0,1%-a a kezelt (terápiás) emberi plazmaszintnek. Ebben a koncentrációban nem tapasztaltak hatást a

halak májának génkifejeződésre. Ez az eredmény éles ellentétben állt a diklofenakkal végzett korábbi kutatásaik eredményével (Cuklev és mtsai., 2012).

Farré és Barceló *Vibrio fischeri* lumineszcens mélytengeri baktériumot alkalmaztak tesztorganizmusként. Kutatásaik alapján a KET 50% biolumineszcencia gátló koncentráció értéke *Vibrio fischeri* baktériumra nézve $15,6 \mu\text{g cm}^{-3}$, mely $6,135 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ -nek felel meg (Farré és Barceló, 2003).

3. Célkitűzés

Vizsgálataink célja mechanizmusfeltárás és a különböző nagyhatékonyságú oxidációs eljárások hatékonyságának összehasonlítása a szennyvizeinkben nyomnyi mennyiségben megtalálható gyulladáscsökkentőink vizes oldataikban történő bontása során. A vizsgált vegyületeim a közismert IBP és KET nem-szteroid típusú gyulladáscsökkentők, melyek ellenállóak a hagyományos szennyvíztisztítással szemben. Ennek során összehasonlítjuk az ózonozás, UV fotolízissel kombinált ózonozás és a nagyenergiájú ionizáló sugárzás hatását a két molekula példáján. Meghatározzuk a kezelések hatékonyságát, és javaslatot teszünk ennek feltételezett okára. Vizsgálataink során meghatározzuk az ózonozás és az O₃/UV kezelés során a bomlási sebességi együtthatókat, összehasonlítjuk a bomlási mechanizmusokat, figyelembe véve a két molekula szerkezete közötti hasonlóságot, illetve különbséget.

Impulzusradiolízis és a hozzá csatolt kinetikus spektrofotometriás detektáló rendszer segítségével meghatározzuk az IBP, illetve a KET és a reaktív gyökök ($\bullet\text{OH}$, $\text{H}\bullet$ és e_{aq}^-) reakciói során képződő elsődleges köztitermékeket.

Különböző reakciókörülmények (N₂O, N₂, levegő, N₂ + *tert*-butanol) alkalmazásával a vízből keletkező reaktív részecskék reakcióit külön-külön vizsgáljuk, mellyel szerepük meghatározása válhat lehetővé a bontásban.

Kinetikai mérésekkel meghatározzuk a $\bullet\text{OH}$, $\text{H}\bullet$ és a e_{aq}^- reakciójának sebességi együtthatóját IBP-nel és KET-nel, ezzel pótolva az irodalmi adatok hiányosságait és megcáfolva vagy megerősítve az irodalomban megtalálható sokféle eredményt.

Vizsgálataink célja volt $\bullet\text{OH}$ és a e_{aq}^- támadási helyeinek meghatározása az IBP és a KET molekulán, mellyel következtetni lehet hasonló szerves szennyező vegyületek reakcióira.

Céljaink között szerepelt a különböző kezelések során keletkező bomlástermékek detektálása és azonosítása, a szerkezetük meghatározásához HPLC-MS alkalmazása.

A vizsgált vegyületeink toxikusak, ezért vizsgáljuk a híg vizes oldataik akut toxicitásának változását a kezelések során különböző tesztorganizmusok, *Pseudokirchneriella subcapitata* algatenyészet, *Daphnia magna* zooplankton és *Vibrio fischeri* lumineszcens baktériumok toxicitási teszthez ISO standardok alapján.

IBP esetében is végeztünk ózonozást és UV fotolízis és ózonozás kombinált kezelést, hogy HPLC eredmények alapján meghatározzuk a vizsgált koncentrációban az IBP bomlás sebességi együtthatóját. Azonban az IBP ózonos és O₃/UV kombinált módszeres kezelésének részletes

vizsgálatát nem tartottuk szükségesnek. Ennek oka egyrészt az IBP rendkívül jól ismert kis affinitása az ózonhoz elektrondonor csoportok hiányában, illetve a molekula kis fényelnyelése a kisnyomású higanygőzlámpa emissziós maximumán, másrészt az irodalomból jól ismert az ózonozás és O_3/UV fotólízis, mint vízkezelési módszerek alkalmazása és alkalmazásának folyamata az IBP esetében. Az IBP viszonylag nehezen bontható ezzel a két technikával.

4. Kísérleti rész

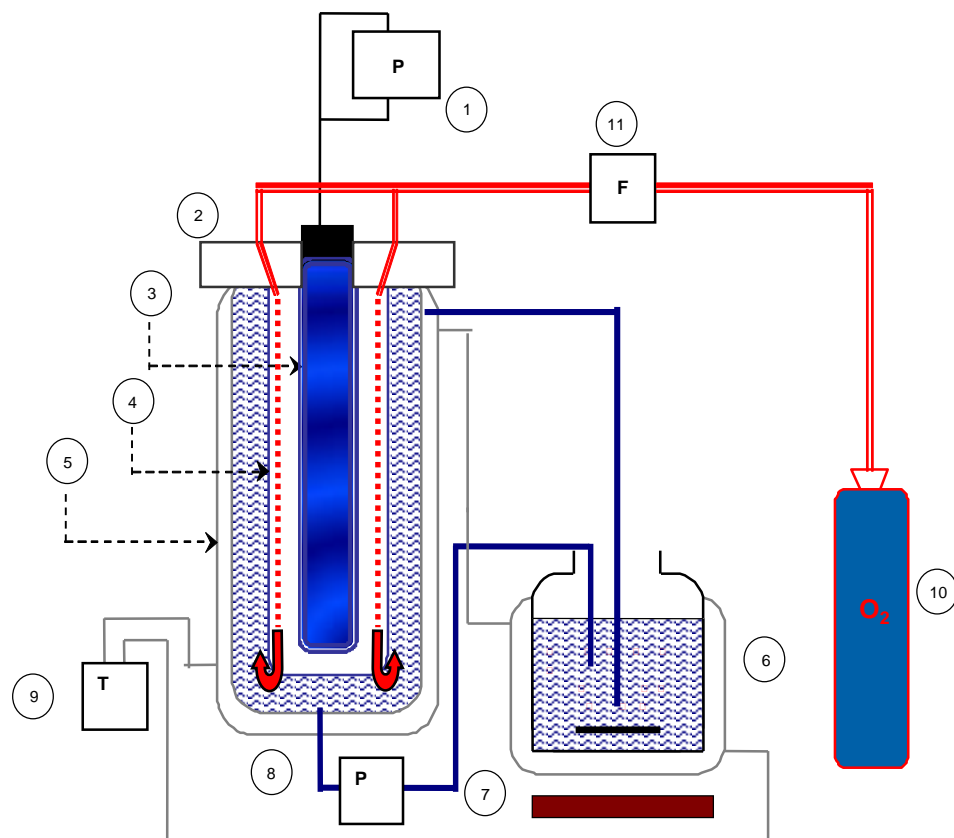
4.1. Felhasznált anyagok és kísérleti berendezések

A ketoprofent (KET); (*RS*)-2-(3-bezoilfenil)propánsav (98%, CAS: 22071-15-4) és az ibuprofent (IBP); (*RS*)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propánsav (98%, CAS: 15687-27-1) a Sigma-Aldrich Zrt.-től vásároltuk. A radiolízis vizsgálatokhoz a kiindulási oldataink pH-jának, illetve a toxicitás vizsgálatoknál alkalmazott tesztorganizmusainknak megfelelő pH beállításához felhasznált vegyszereket, a HCl-oldatot és a NaOH-oldatot a VWR Kft. forgalmazta. Az ózonos vizsgálatokat pufferelt közegben végeztük, melyhez a nátrium-dihidrogén-foszfátot és a dinátrium-hidrogén-foszfátot a Sigma-Aldrich Zrt.-től vásároltuk. A felhasznált dinitrogén-oxidot, nitrogént és a 3.5 tisztaságú oxigén gázt a Linde Gáz Magyarország Zrt. forgalmazta. Az ózont fotokémiai úton állítottuk elő molekuláris oxigénből (Linde Gáz Magyarország Zrt., 2.5). A vízben oldott ózon koncentrációját indigókárminnal (Edward Gurr Ltd.) határoztuk meg. A keletkezett ózon az indigókárminnal 1:1 arányban reagál, és az indigókármin fényelnyelését követtük spektrofotometriásan. A HPLC mérésekhez eluensnek ecetsavat és acetonitrilt alkalmaztunk a Scharlau cégtől és kénsavat a Sigma-Aldrich Zrt.-től. A kis molekulatömegű karbonsavak HPLC kalibrációjához alkalmazott sztenderdeket a Scharlau, Sigma-Aldrich Zrt és a Reanal cégek forgalmazták. A TOC mérésekhez nagytisztaságú oxigént (Linde Gáz Magyarország Zrt., 5.5) és argont (Messer Hungarogáz Kft.) alkalmaztunk. A TOC berendezések kalibrációját kálium-hidrogén-ftalát segítségével végeztük, melyet a Riedel-de Haën forgalmaz. Az ultratiszta vizet (18 MΩ cm) Millipore Synergy 185 készülékkel állítottuk elő. A dozimetriához alkalmazott kálium-tiocianátot a Reanal, a klór-benzolt pedig a Merck forgalmazza.

4.1.1. Ózonozás és O_3/UV kombinált kezelés

Ózonos kezelést alkalmaztam már a diplomamunkámban is a KET lebontására, és ezeket a kísérleteket folytattam tovább és egészítettem ki a doktori munkámban. Az ózonozási vizsgálatokat a 6. ábrán bemutatott berendezésben végeztem el. A mérések során az ózonizáló reaktort minden alkalommal azonos térfogatú (300 cm^3) foszfát pufferben (pH 8) készített oldattal töltöttük fel, amelyet perisztaltikus pumpa (Bellco, 6. ábra 8-as jelzésű eleme) segítségével folyamatosan keringettünk. Az oldat áramlási sebessége $380\text{ cm}^3\text{ perc}^{-1}$ volt. A

tartályban (6. ábra 6-os jelzésű eleme) lévő oldatot mágneses keverővel (6. ábra 7-es jelzésű eleme) kevertették.



6. ábra: Az O_3 és O_3/UV berendezés sematikus vázlatja. (1) tápegység; (2) teflon dugó, gázbevezető csővel ellátva; (3) kisnyomású higanygőzlámpa; (4) perforált üveg búra vagy perforált kvarc búra; (5) termosztált reakcióedény; (6) tartály; (7) mágneses keverő; (8) perisztaltikus pumpa; (9) termosztát; (10) oxigénpalack; (11) áramlásmérő; (a piros szaggatott vonal és nyíl a lámpa fala és lámpabúra között áramló gáz mozgásának irányát jelzi)

A kisnyomású higanygőzlámpa (6. ábra 3-as jelzésű eleme) (GCL307T5VH/CELL, LightTech, 227 mm ívhosszal) a nagy tisztaságú kvarc burájának köszönhetően (mely 307 mm hosszú és 20,5 mm külső átmérőjű), a 254 nm hullámhosszúságú fény mellett átengedi a 185 nm-es fényt is, amelynek intenzitása egy nagyságrenddel ($\sim 10\%$) kisebb. A lámpa elektromos teljesítménye 15 W, melyből az effektív fénykibocsátás az UV tartományban 4 W. Az UV fényforrás által emittált fotonfluxust kálium-ferrioxalát aktinometriával határoztuk meg (Hatchard és Parker, 1956), mely alapján ez az érték $I_0 = (3,45 \pm 0,09) \times 10^{-5}$ Einstein s^{-1} . Az UV/VUV fény 185 nm hullámhosszúságú komponensének fotonfluxusát $2,1 \times 10^{-6}$ Einstein s^{-1} értékűnek becsültük a lámpa gyári (műszaki) adatai alapján. A lámpa kettősfalú, vízhűtéses kísérleti berendezés (reaktor, hossza 340 mm, átmérője 40 mm) közepén helyezkedett el 320 mm hosszú, 34 mm belső átmérőjű burában. $690 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ áramlási sebességgel, teflon gyűrűn keresztül oxigén gázt vezettünk a lámpa és a lámpát körülvevő búra közti térbe (6. ábra). Az ózont, melyet fotokémiai úton állítottuk elő oxigén gázból ($c_{O_3, \text{gázfázis}} = 3,50 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$),

az oldatunkon keresztül buborékoltattuk. Attól függően, hogy milyen búra (6. ábra 4-es jelzésű eleme) van a kísérleti berendezésben, vizsgálhatjuk a vegyületeink ózonozását (perforált üveg búra) vagy ózon és UV fotolízis kettős hatását (perforált kvarc búra) (Alapi és Dombi, 2007). Ily módon (azonos geometriai paraméterek mellett), ugyanazt a fényforrást használva összehasonlíthatóvá válik a kétféle módszer hatékonysága. A 25 °C-on termosztált oldat 300 cm³ részletét 375 cm³ min⁻¹ áramlási sebességgel mágneses keverő segítségével folyamatosan keringtettük a reakcióedényben. A kísérletek előtt az oldatot minimum 10 percig levegővel buborékoltattuk. A kinetikai méréseket az UV lámpa bekapcsolásával indítottuk el. Mintákat 1 órán keresztül vettünk. Minden bemutatott eredményt minimum három kísérlet adatainak átlagolásából kaptunk.

4.1.2. Impulzusradiolízis

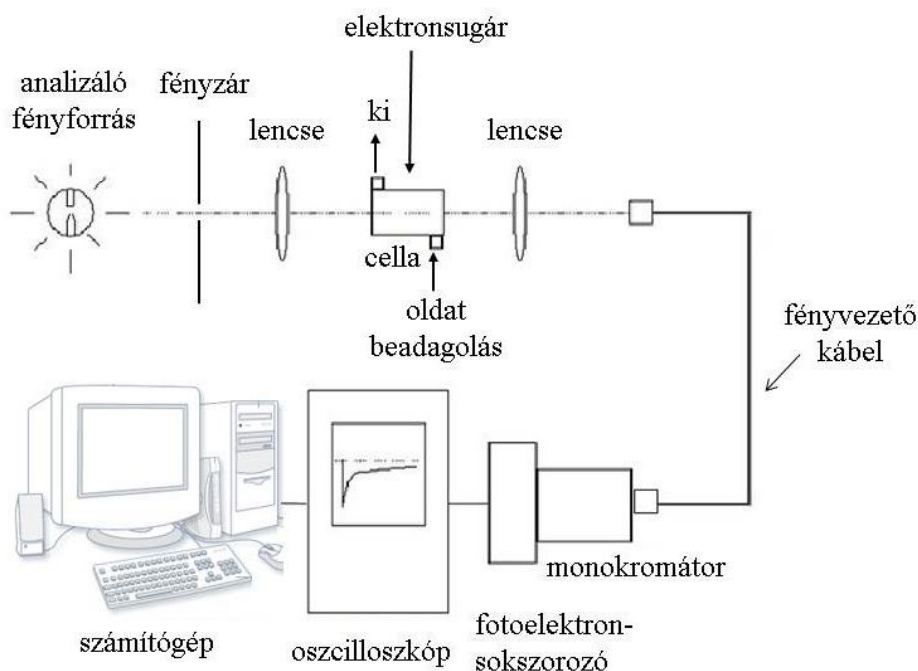
A sugárzásos technika jellemzője, hogy a végbemenő folyamatok mechanizmusának vizsgálatára, a köztitermékek megfigyelésére saját módszerrel rendelkezik, az impulzusradiolízissel.

Mivel azonos, vagy hasonló köztitermékek jönnek létre több nagyhatékonyságú oxidációs eljárásnál is, a radiolízises vizsgálatok kinetikai adatokat, mechanizmus elképzeléseket szolgáltathatnak más nagyhatékonyságú oxidációs eljárások számára is.

Az impulzusradiolízis kísérletekhez sugárforrásként az MTA Energiatudományi Kutatóközpont Sugárkémiai Laboratóriumának 4 MeV-os TESLA LINAC LPR-4 típusú elektrongyorsítóját alkalmaztuk. Ehhez kinetikus spektrofotometriás detektáló rendszer csatlakozik, mely lehetővé teszi a köztitermékek (gyökök) koncentrációjának követését, nagy időfelbontással. Az elektrongyorsító függőleges elrendezését, 800 és 2500 ns-os időtartamú impulzusok kibocsátására képes. Berendezésünk a köztitermékek vizsgálatát a mikroszekundumos-milliszekundumos időskálán teszi lehetővé. A dózis/impulzus érték a 10-300 Gy tartományban változtatható, a pontos értéket a mérések előtt tiocianát dozimetriával állapítottuk meg. KSCN 0,01 mol dm⁻³ koncentrációjú vizes oldatát sugároztunk be 1 cm-es átfolyós küvettaiban, és 480 nm-en vettük fel a köztitermék, a (SCN)₂^{•-} gyökion tranzienst abszorpciójából adódó kinetikai görbét.

A mintatartó küvetta az elektrongyorsító kilépő ablaka alatt helyezkedik el, s az elektronok függőlegesen érik a mintát. Az optikai pad vízszintes elrendezésű, így a nagynyomású xenon lámpából kibocsátott mérőfény útja merőleges az elektronnaláb haladási irányára. Az analizáló fény és a gyorsított elektronok pályája a mintatartóban keresztezi egymást. A küvetta

a besugárzás és az analizáló fény haladási útjának metszéspontjában helyezkedik el, a zár nyitásával egy időben az elektrongyorsítóból kilépő elektronok elnyelődnek a mintában. Az oldat folyamatosan áramlik a cellán keresztül egy perisztaltikus pumpa segítségével. Így a mérésekhez mindig friss oldat áll rendelkezésre, illetve a minta összetétele állandó.



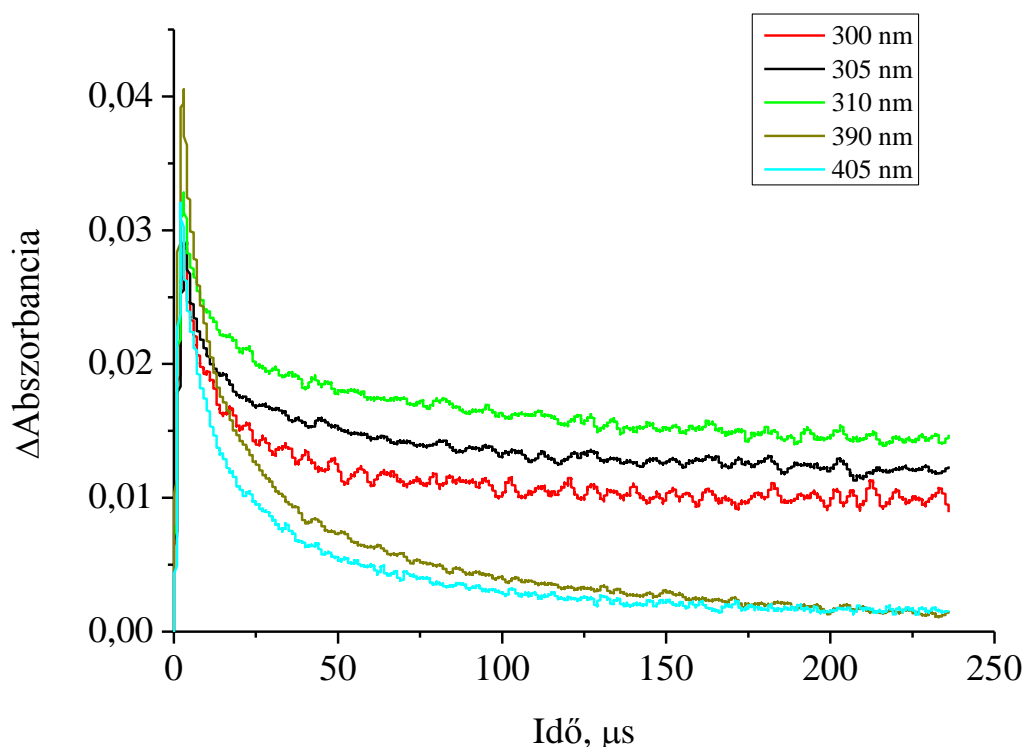
7. ábra: Az impulzusradiolízis mérőegyes elrendezése

A mérések alatt a lámpa és a mintatartó közé elhelyezett fényzár csak néhány ms-os időre nyílik ki, így a minta fotolitikus bomlása és melegedése elkerülhető. A kinetikus spektrofotometriás mérésekkel a köztitermékek abszorbanciájának időfüggését követjük nyomon. Meghatározott időpillanathoz rendelhető fényelnyelés és a köztitermékek koncentrációja között a Lambert-Beer törvény szerinti összefüggés áll fenn. A kapott abszorbancia értékek G sugárkémiai hozam értékévé (mol J^{-1}) alakíthatók a következő összefüggéssel (15):

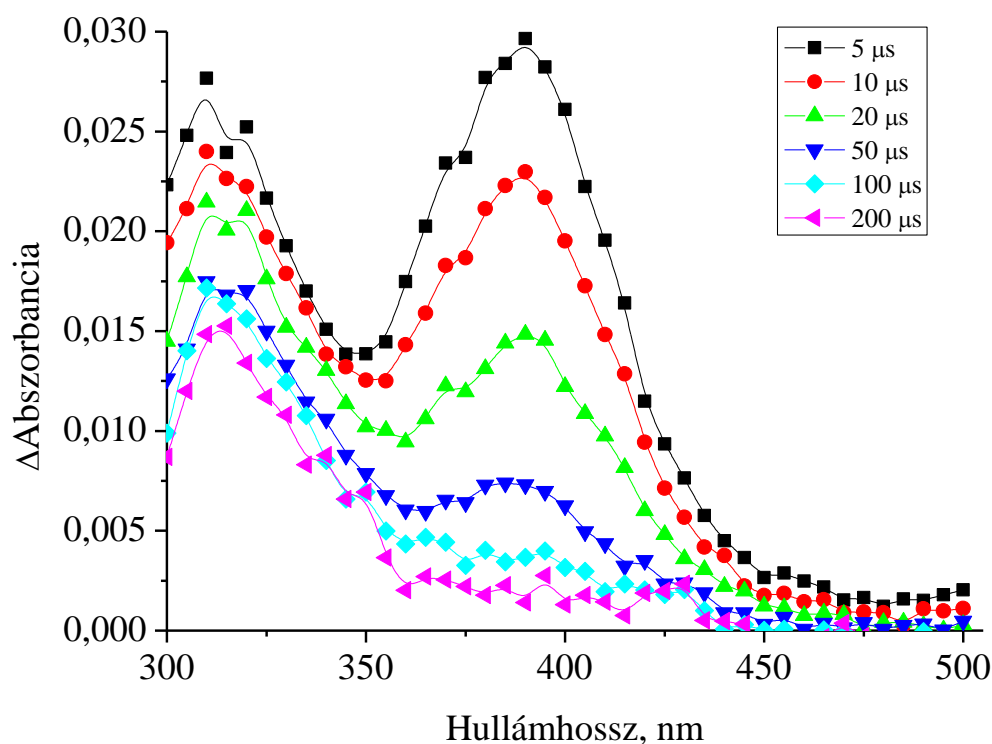
$$G\varepsilon = \frac{A}{\rho l D} \quad (15)$$

ahol ε a moláris fényelnyelési együttható ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$), A az abszorbancia, ρ az oldat sűrűsége (kg dm^{-3}), l az optikai úthossz a mérőcellában (cm), D az elnyelt dózis (Gy, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$).

A megfigyelés hullámhossza az UV-látható tartományban változtatható (280–600 nm). Különböző hullámhosszon (általában 5 nm-ként) felvett kinetikai görbékéből (8. ábra) előállítható a köztitermék tranziens abszorpciós spektruma (9. ábra).

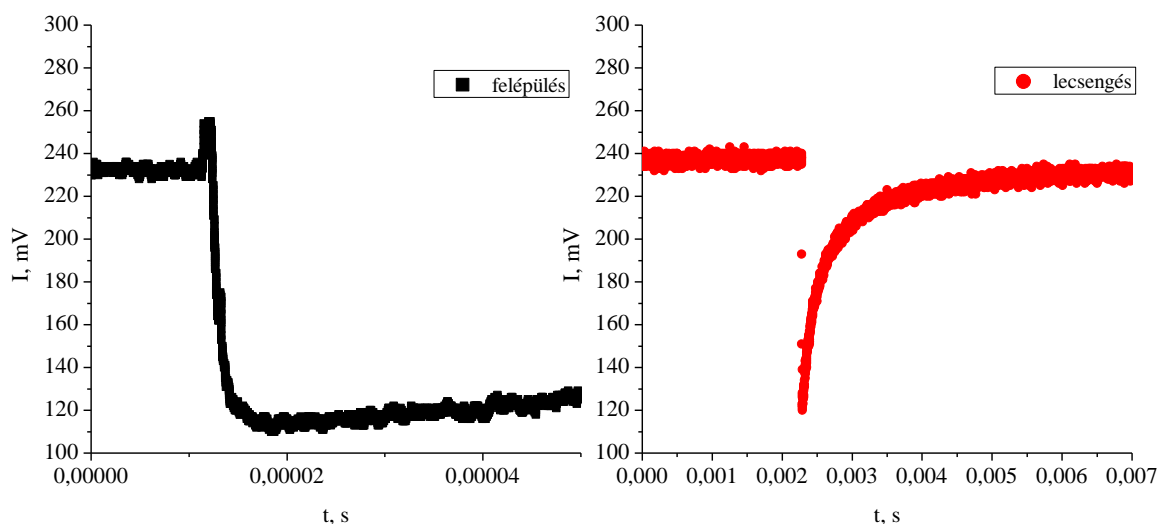


8. ábra: Abszorbancia változása az impulzustól eltelt idő függvényében



9. ábra: Különböző hullámhosszon felvett kinetikai görbékéből előállított tranziens abszorpciós spektrum (N_2O gázzal telített $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú ketoprofen oldat besugárzása során)

A tranziens fényelnyelési spektrumok alapján jól meghatározható az adott köztitermék (köztitermékek) fényelnyelési maximuma. Kinetikai mérésekhez, a sebességi együtthatók meghatározásához ezeken az adott körülményekre jellemző, kiválasztott hullámhosszakon vettük fel a kinetikai görbéket (10. ábra). Ha a köztitermék felépülését vizsgáltuk, akkor nagy felbontással, rövid idővel vettük föl mérési pontjainkat. Ha a gyök lecsengését rögzítjük, akkor hosszabb időt kell választanunk. Szemléltetésként ábrázoltam N_2O gázzal telített $2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú ketoprofen oldatban felvett kinetikai görbéket (10. ábra). Az intenzitás kinetikai görbéjére megfelelő függvényt illesztve megkaphatjuk a sebességi együttható értékét.



10. ábra: $2 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú N_2O -dal telített ketoprofen oldatban 400 nm-en felvett felépülési és lecsengési kinetikai görbe, pH ~4,7

4.1.3. Gammaradiolízis

A végtermékek vizsgálatához ^{60}Co berendezés felhasználásával, 5 kGy h^{-1} dózisteljesítményű folyamatos γ -sugárzást alkalmaztunk. A gammaradiolízis kísérletek esetén az elnyelt dózis meghatározását alkoholos klórbenzol dozimetriával végeztük (Kovács és Miller, 1990). A doziméter oldatot 2 cm^3 térfogatú leforrasztott üvegampullákban sugároztuk be. A klórbenzollal kevert vizes etanol levegővel telített oldatát besugározva HCl képződik, melynek koncentrációja meghatározható titrálással, spektrofotometriás módszerrel (vas(III)-nitrát és $\text{Hg}(\text{SCN})_2$ adagolása után), vagy a besugárzott doziméter kinyitása nélkül nagy-frekvenciás vezetőképesség méréssel, melyet mi is alkalmaztunk. Az etanol-klórbenzol dozimétert elterjedten alkalmazzák gamma-besugárzó vagy elektrongyorsító berendezések esetén.

4.2. Kémiai analízis

4.2.1. Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia-tömegspektrometria

Az elválasztást három különböző kromatográfival végeztük. Az első egy Agilent 1100 HPLC berendezés, mely esetben C18 Kinetex oszlopot alkalmaztunk (Phenomenex, 2,6 μm , 100A, 100 \times 4,6 mm). Az elválasztást ecetsav 1%-os híg vizes oldata és acetonitril 1:1 arányú eluenselegyével hajtottuk végre. Az áramlási sebesség 0,9 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ volt.

A második, az Agilent 1200 folyadékkromatográfias berendezés XB-C18 Kinetex kapilláris oszloppal (Phenomenex, 2,6 μm , 100 \times 2,1 mm). Ezt a mérőberendezést az IBP, és annak radiolízise során keletkező bomlástermékeinek elválasztására alkalmaztuk. Az áramlási sebesség 0,3 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ volt, és eluensként 0,1%-os ecetsavat és acetonitrilt alkalmaztunk, gradiens elválasztással. Az acetonitril mennyisége az analízis adott időpillanatában: 0 min 15%, 15 min 50%, és 18 min 50%.

Mindkét Agilent folyadékkromatográfot diódasoros detektorral és on-line tömegspektrométerrel (MS: mass spectrometer) is felszerelték. Az UV detektálást 220 és 260 nm-en végeztük, mely hullámhosszakon az IBP és a KET maximális elnyelése található. Az aromás termékeknek szintén jelentős elnyelése van ezeken a hullámhosszakon, így azok mennyiségének változását is követni tudtuk spektrofotometriás detektálással, kromatográfias elválasztás után ezeken a hullámhosszakon. A KET tömegspektrometriás méréseit pozitív és negatív ion módban, az IBP-ét pedig negatív ion módban végeztük elektropray ionizációs forrással (ESI). Az Agilent 1100 HPLC berendezést 1956 MSD egyszeres kvadrupól analízátorral rendelkező tömegspektrométerrel, az Agilent 1200 HPLC berendezést Agilent 6410 hármas kvadrupól készülékkel látták el. Az MS mérés jellemző adatait az 1956 MSD és az Agilent 6410 tömegspektrométerrel a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: A tömegspektrometriai meghatározás mérési paramétereit

	1956 MSD	Agilent 6410
N ₂ szárító gáz hőmérséklete	300 °C	350 °C
N ₂ szárító gáz áramlási sebessége	12 dm ³ min ⁻¹	10 dm ³ min ⁻¹
porlasztó nyomás	2,4 bar	1,7 bar
kapilláris feszültség	1000 V	3500 V
fragmentor feszültség	70 V	80 V

A harmadik, GROM-RESIN ZH savas oszloppal ellátott HPLC berendezést a kezelés során képződő kis molekulatömegű szerves karbonsavak meghatározására alkalmaztunk. Az eluens 0,09 mol dm⁻³ koncentrációjú kénsav oldata volt. A detektálás 206 nm-en történt (Merck-Hitachi L-7100 típusú pumpa, L-4250 UV-Vis detektor). Az adatgyűjtést Hitachi D-7000 HPLC System Manager kromatográfias rendszervezérlő program végezte.

4.2.2. Spektrofotometria

A kezelések során vett mintáinkat először spektrofotometriás méréseknek vetettük alá. A mérésekhez JASCO 550 UV-látható spektrofotométert alkalmaztunk 1 cm-es fényúttal rendelkező küvettával. A KET jellegzetes maximális fényelnyelése 260 nm környékén található, az IBP-é pedig 222 nm-en. A KET ezen fényelnyelési sávja a π, π^* S₀ → S₂ átmenetéhez rendelhető (Monti és mtsai., 1997), az IBP-é pedig az n → π^* átmenetnek tulajdonítható (Roy, 2010). A KET moláris fényelnyelési együtthatója az adott hullámhosszon $\epsilon_{260} = 15309 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$, az IBP-é pedig $\epsilon_{222} = 12700 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$. A spektrofotometriás mérésekből az UV-látható tartományban abszorbeáló végtermékek mennyiségének és részben minőségének változására következtethetünk.

4.2.3. Teljes szerves széntartalom meghatározás

Az teljes szerves széntartalom (TOC: Total Organic Carbon) a szerves vegyületben kötött összes szén mennyisége, melyet gyakran a vízminőség nem specifikus minősítésére is alkalmaznak. Ez a vizeknek olyan jellemzője, amit szervesanyag-tartalom összegparaméternek is nevezhetünk, mivel egyedi jellemzők, vegyületek helyett a szennyező anyagok együtteséről ad tájékoztatást. A különféle minták minőségellenőrzésére és határértékek betartásának megállapítására alkalmas. A vizek teljes szerves anyag tartalmának ismerete elsősorban azért fontos, mert lebomlásukkor oxigént fogyasztanak, s ezen keresztül jelentősen befolyásolják a természetes vizek élővilágát.

A teljes szerves széntartalom mellett a mintákban lehetnek olyan szervesetlen vegyületek, amelyek szintén tartalmazzak szenet. Ezt a széntartalmat szervesetlen széntartalomnak (IC: Inorganic Carbon) nevezzük. A kettő együtt adja a teljes széntartalmat (TC: Total Carbon, TC = IC + TOC).

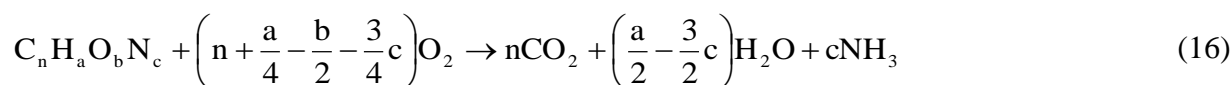
A teljes szerves széntartalom meghatározásához a mintáknak először a TC tartalmát határozzuk meg. Ehhez a mintáinkat katalizátor jelenlétében, oxigénáramban, kemencében

elroncsoljuk, s a mintában található összes szénmennyiséget CO₂-dá alakítjuk. A szén-dioxid mennyiséget infravörös detektálási módszerrel (NDIR) határozzuk meg.

A minta IC tartalmát foszforsavas kezelés után mérjük. Ebben az esetben a minta nem megy keresztül katalitikus bomláson, hanem a foszforsavas feltárással keletkező széndioxid tartalmat mérjük. Az így kapott IC értéket kivonjuk a TC értékből, és megkapjuk a TOC értéket. A teljes szerves széntartalmat kezdetben egy Euroglas TOC 1200 típusú készülékkel, majd egy Analytik Jena multi N/C 3100 TOC berendezéssel mértük. A TOC berendezések kalibrációjához kálium-hidrogén-ftalátot használtunk. Minden mintánál minimum három párhuzamos mérést végeztünk. Fontos megjegyeznünk, hogy bár részben célunk a TOC tartalom csökkentése, nem feltétlenül kell törekednünk a kezelés végén teljes mineralizációra. Mivel ezek a nagyhatékonyságú oxidációs eljárások leginkább a hagyományos szennyvíztisztító módszerekkel kombinálva hatékonyak és költséghatékonyak, így az AOP-val a biológiai kezeléssel nem bontható aromás rendszerek megbontása a cél, hogy a természetes befogadó közegben a mikrobiális lebontás elkezdődhessen.

4.2.4. Kémiai oxigénigény mérés

A vizek másik fontos jellemzője, a kémiai oxigénigény (KOI) érték, mely praktikusán szintén szervesanyag-tartalom összegparaméter. Leggyakrabban mg dm⁻³-ben (ppm) fejezik ki, mely az oxigénfogyasztást jelenti egy liter oldat esetén. A KOI teszt alapja, hogy savas közegben erős oxidálószerrel a szerves vegyületek teljes mértékben oxidálhatóak széndioxiddá és vízzé. Az oxigén mennyiségét, ami szükséges ahhoz, hogy a szerves anyagból CO₂, NH₃ és H₂O képződjön, a következő egyenlet írja le (16):



A kémiai oxigénigény méréseket ISO Standard 6060:1989 alapján végeztük HACH LANGE Hmore T 200 S KOI készüléken.

4.3. Ökotoxikológiai mérések

A célmolekuláink és a képződött bomlástermékek toxikus hatásának változását *Pseudokirchneriella subcapitata* egysejtű édesvízi algatenyészet (ALGALTOXKIT FTM), *Daphnia magna* zooplankton (DAPHTOXKIT FTM) és *Vibrio fischeri* baktérium (lumineszcens baktérium teszt LCK 480) akut toxicitási tesztekkel vizsgáltuk ISO sztenderdek alapján. Az

alga és a zooplankton tesztkitét a MicroBioTests Inc., a lumineszcens baktérium tesztkitét a HACH Lange forgalmazta. A *V. fischeri* tesztek eredményeit HACH Lange Lumistox 300 fotométer segítségével állapítottuk meg.

4.3.1. *Pseudokirchneriella subcapitata*

A *P. subcapitata* (hagyományos nevén *Selenastrum capricornutum*) organizmus által jelzett toxicitást Algaltokit F™ mikrobiológiai teszttel határoztuk meg az ISO 8692 szabvány és OECD 201-es útmutató alapján. Az alga szuszpenzió optikai sűrűségét 10 cm-es fényútú küvettában mértük 670 nm-en Hewlett-Packard (HP8452A) diódasoros spektrofotométer alkalmazásával. Az optikai denzitásból sejtsűrűséget számoltunk. Minden mintából (kétszer) hígítási sort készítettünk, annak megfelelően, hogy a tápoldatban a minta (kezelt oldat) térfogatszázalékban 6,25%, 12,5%, 25%, 50%, 75% és 100% legyen. Minden sorozat tartalmazott egy vak mintát. A kezdeti sejtsűrűség minden esetben minimum 10 000 cm⁻¹ volt. A növekedési rátát (μ) a (17) egyenlet segítségével számítottuk, minek alapján a 72 h inkubálás után kapott sejtszám természetes alapú logaritmusát ($\ln x_{72}$) kivonjuk az inkubálás előtti sejtszám természetes logaritmusából ($\ln x_0$), és elosztjuk az inkubálási idővel (t_I , h).

$$\mu = \frac{\ln x_{72} - \ln x_0}{t_I} \quad (17)$$

A gátlás számítása az algák a mintában (μ) és a vak oldatban (μ_0) számított növekedési rátájának összevetésével történt a következő egyenlet (18) szerint.

$$I = \frac{\mu_0 - \mu}{\mu_0} \times 100 \quad (18)$$

4.3.2. *Daphnia magna*

A *Daphnia magna* zooplankton által jelzett toxicitást Daphtokit F™ sztenderd akkut ökotoxikológiai teszttel határoztuk meg az ISO 6341 szabvány szerint.

Minimum 6000 lux megvilágítás és 21 °C fok szükséges a tojások 72-90 h keltetéséhez, minekután az újszülötteket megetetjük és 2 h elteltével alkalmazzuk a teszthez.

Tápoldat felhasználásával a mintákból a következők szerint hígítási sort készítettünk: 0%, 25%, 50%, 75% és 100% kezelt oldat tartalom. A 8-10 újszülött zooplankton tartalmú mintákat 48 órán keresztül inkubáljuk 21 °C fokon. A zooplanktonok megszámlálásához

nagyítóval ellátott lámpát használtunk (VWR). A toxicitást ebben az esetben a mortalitás adja, amit százalékos értékben adunk meg. Az elpusztult, illetve az életképtelen (immobilizált) egyedek számát viszonyítjuk a kezdeti egyedszámhoz.

4.3.3. *Vibrio fischeri*

A harmadik tesztorganizmus a *Vibrio fischeri* mélytengeri baktérium volt. A *V. fischeri* LCK 480 biolumineszcencia-gátlási tesztet 11348-2 DIN/EN/ISO szabvány alapján végeztük HACH-LANGE GmbH LUMISTox 300 készülék segítségével. A minták pH-ját 7-re állítottuk be. A fény kibocsátás gátlását határoztuk meg 670 nm-en. Ezek a tengeri baktériumok, a luciferáz monooxigenáz enzimnek (bacterial luciferase) köszönhetően, természetes módon fényt bocsátanak ki az életműködésük során, mely a következő reakciót (19) katalizálja (Becvar és Hastings, 1975):



ahol az FMN a flavin-mononukleotid, másnéven riboflavin-5-nátriumfoszfát redukáz enzim, melynek redukált formája az FMNH₂.

A fénykibocsátás egyenes arányban van a sejt anyagcsere állapotával, és a sejt működésnek minden fajta gátlása a biolumineszcencia csökkenéshez vezet (Farré és Barceló, 2003).

5. Eredmények és értékelésük

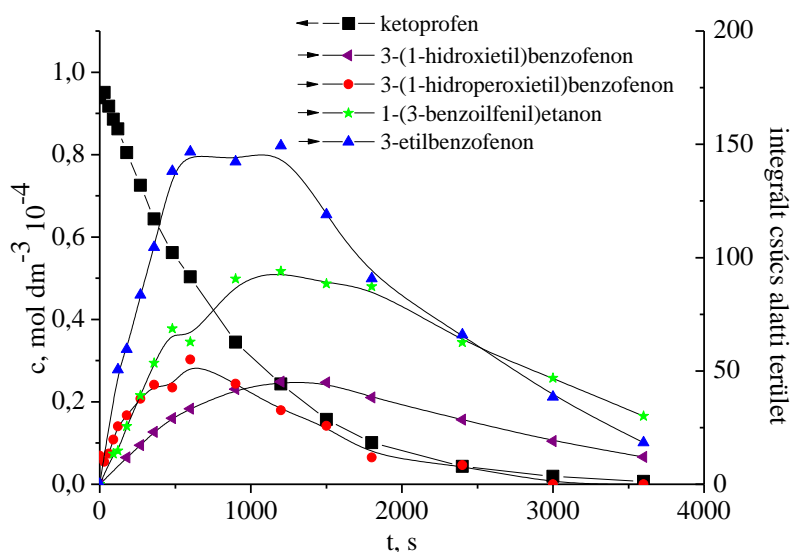
5.1. Ketoprofen bomlása O₃ és O₃/UV kísérletekben

A KET bomlását négy különböző kiindulási koncentrációban vizsgáltuk: 1×10^{-5} , 4×10^{-5} , 7×10^{-5} , 1×10^{-4} mol dm⁻³. Az adott koncentrációjú KET oldatokat 60 percig kezeltük, mialatt az oxigén áramlási sebessége 690 cm³ min⁻¹, a vízben oldott ózon koncentrációja pedig $4,94 \times 10^{-6}$ mol dm⁻³ volt. A kezelés során folyamatosan vett mintákon HPLC-UV, HPLC-MS, TOC, KOI és toxicitás méréseket végeztünk.

A KET maximális fényelnyelése 260 nm-en van, moláris abszorbanciája ezen a hullámhosszágon $\epsilon_{260} = 15309$ dm³ mol⁻¹ cm⁻¹. Mivel a KET bomlása során olyan aromás termékek is képződhetnek, amelyek fényelnyelése 260 nm-en szintén jelentős, a bomlás mértékének számszerűsítését kromatográfiás elválasztás után tudtuk elvégezni.

5.1.1. Ózonozás

A bomlástermékek megjelenését, illetve koncentrációjuk változását a KET koncentrációjának csökkenésével párhuzamosan a 11. ábra mutatja. (Itt azért a csúcsterületet tüntettük fel, mert a bomlástermékekre nincsen kalibrációnk. A bomlástermékek meghatározását l. az 5.1.3. A ketoprofen bomlástermékei fejezetben.) Az ábráról látszik, hogy az alkalmazott kísérleti körülmények mellett a KET lebomlása 1 óra alatt teljes, azonban a bomlástermékek kb. 10%-a még az oldatban marad.

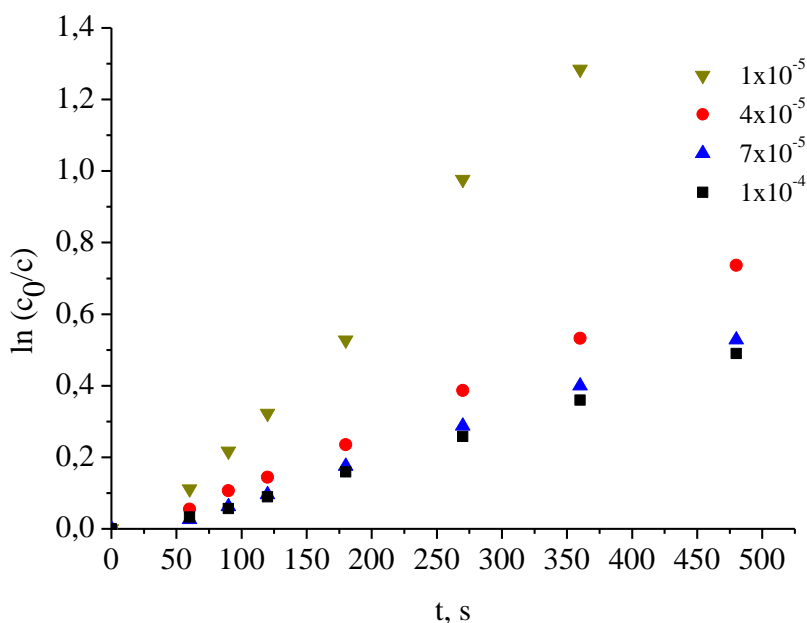


11. ábra: A koncentráció csökkenése 1×10^{-4} mol dm⁻³ ketoprofen oldatban az idő függvényében, illetve a bomlástermékek koncentrációjának változása

Az ózonos kezelés során a KET reagálhat közvetlenül az ózonnal, illetve az ózon bomlása során képződött reaktív gyökökkel. A gyökök közül a hidroxilgyököknek lehet meghatározó szerepe. A hidroxilgyökök elsősorban az ózon hidroxidion által iniciált bomlása következtében képződnek (lásd Irodalmi áttekintés). Ezt elfogadva az ózon bomlásának sebessége és a képződött gyökök koncentrációja jelentősen csökkenhet az oldat pH-jának csökkenésével. Mivel az aromás szennyezők bomlása során nagyszámú rövid szénláncú karbonsav keletkezhet, ezért az oldatunk savasodhat. A savasodás elkerülésére foszfát puffert alkalmaztunk.

A bomlás kinetikai jellemzéséhez egy formális reakciórendet állapítottunk meg. A kiindulási és az aktuális koncentrációk arányának logaritmusát ábrázoltuk a reakcióidő függvényében. A 12. ábra adatainak linearitásából akár arra is következtethetünk, hogy a KET bomlása elsőrendű kinetika szerint játszódik le.

Az ábrából is látszik, hogy az így megállapítható sebességi együtthatók függenek a kiindulási koncentrációtól. Ez az ellentmondásos állítás (mármint hogy az így megállapított formális sebességi együttható függ a kezdeti koncentrációtól) azt is valószínűsíti, hogy a KET nem tisztán csak az ózonnal történő molekuláris reakcióban bomlik el. Bomlása olyan összetett folyamat, ahol a gyökös út hozzájárulása a bomláshoz erősen függ a kiindulási koncentrációtól. A gyökös mechanizmus fontos szerepére hívták fel a figyelmet Real és mtsai. is ózonozás során (Real és mtsai., 2009).



12. ábra: A ketoprofen degradációjának kinetikája ózonozás során

A KET látszólagos elsőrendű bomlási sebességeinek együtthatóit (k_{obs}) ózonozás és O₃/UV kombinált módszer esetén a 8. táblázat foglalja össze. A k_{obs} értékek ózonozás esetén összeegyeztethetők egy korábbi publikáció eredményeivel (Real és mtsai., 2009), ha számításba vesszük a két kutatómunkában alkalmazott oldott ózon koncentráció közti különbséget. A $\ln(c_0/c)$ értékek az idő függvényében körülbelül 90%-os konverzióig linearitást mutatnak, mely megerősít minket abban, hogy pszeudo elsőrendű kinetikát alkalmazzunk (12. ábra). A látszólagos sebességi együttható függ a kezdeti koncentrációtól (8. táblázat).

8. táblázat: A ketoprofen bomlásának kinetikai paraméterei az ózonozás és UV fénnel kombinált ózonos kezelés során

c_0 (mol dm ⁻³)	k_{obs} (s ⁻¹)	
	Ózonozás	O ₃ /UV kezelés
$1,0 \times 10^{-4}$	$(9,9 \pm 0,2) \times 10^{-4}$	$(4,9 \pm 0,3) \times 10^{-2}$
$7,0 \times 10^{-5}$	$(1,16 \pm 0,05) \times 10^{-3}$	$(4,7 \pm 0,3) \times 10^{-2}$
$4,0 \times 10^{-5}$	$(1,49 \pm 0,07) \times 10^{-3}$	$(5,2 \pm 0,3) \times 10^{-2}$
$1,0 \times 10^{-5}$	$(1,83 \pm 0,06) \times 10^{-3}$	$(5,7 \pm 0,9) \times 10^{-2}$

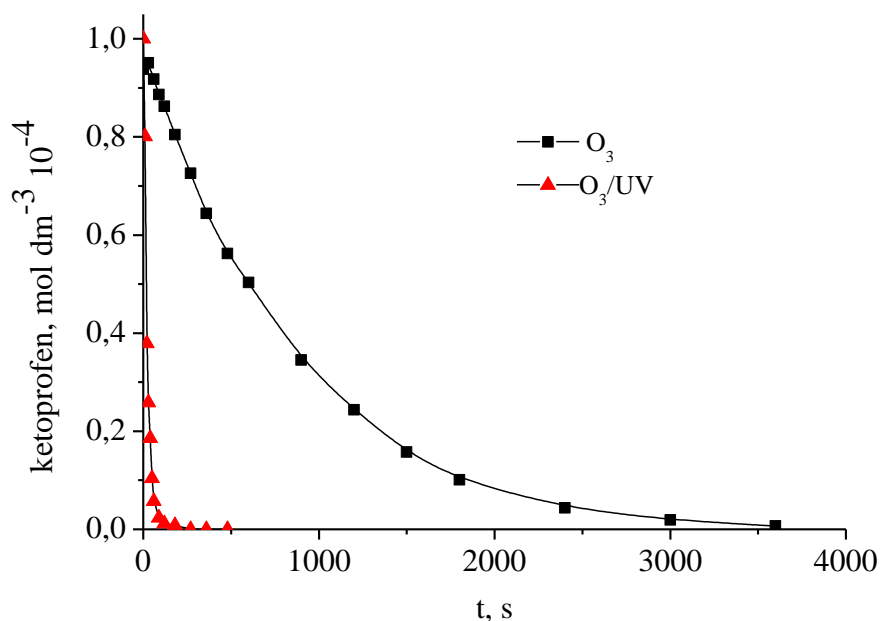
5.1.2. Ózon/UV kombinált kezelés

A Kísérleti részben bemutatott berendezésünkben (6. ábra) a perforált üveg búrát (4-es jelzésű egység) perforált kvarc búrára cserélve UV fotolízissel kombinált ózonos kezelést is alkalmazzunk a KET lebontásához. A kvarc búra a látható fény mellett átengedi a kisnyomású higanygőz lámpa emissziós spektrumára jellemző 254 nm hullámhosszúságú fényt is, míg a lámpák által kibocsátott 185 nm hullámhosszúságú fényt már nem.

O₃/UV kombinált kezelés alkalmazásával jelentősen gyorsabb (56-szor) KET átalakulás volt megfigyelhető, mint ózonozással (13. ábra). Ez érthető, mivel az UV lámpa emissziós maximumán a KET fényelnyelési együtthatója nagy, $\epsilon_{254} = 14104 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$.

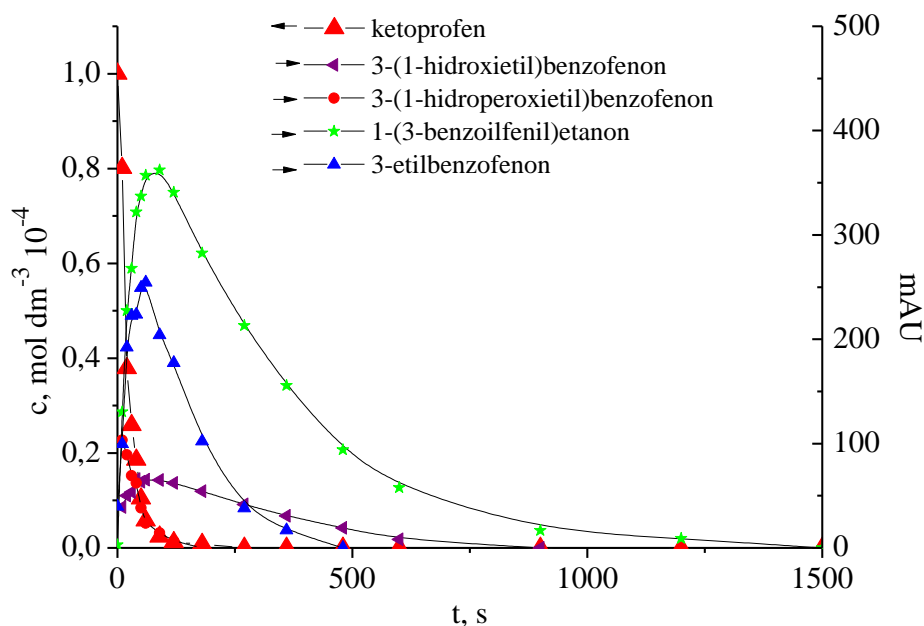
A KET koncentrációja a kezdeti 60 másodperc alatt a kombinált kezelés során nagyon gyorsan csökkent, és a vizsgált vegyület eltávolítása már 180 másodperc alatt megtörtént. Ezen megfigyelés teljes egyezést mutat Szabó és mtsai. által publikált eredményekkel, melyeket a KET UV fotolízise során tapasztaltak ugyanilyen kísérleti körülmények között (Szabó és mtsai., 2011). A sebességi együtthatók jó egyezése alapján azt feltételezhetjük, hogy a KET bontása során a közvetlen fotolízis dominál az ózonon alapuló gyökös mechanizmussal

szemben. Kísérleti körülményeink közepette az UV fotolízis és az ózon által megindított lebontás valószínűleg egymástól függetlenül végbemegy.



13. ábra: A ketoprofen koncentrációjának csökkenése az idő függvényében ózonozás és O₃/UV kombinált kezelés hatására

A KET egy jellegzetes bomlágörbét és a köztitermékek koncentrációjának változását a 14. ábrán mutatom be. A kombinált módszer mind a KET lebontásában, mind a bomlása során képződő aromás fő köztitermékek széttörésében rendkívül hatékony volt. Az aromás köztitermékek 10 percen belül elbomlottak.



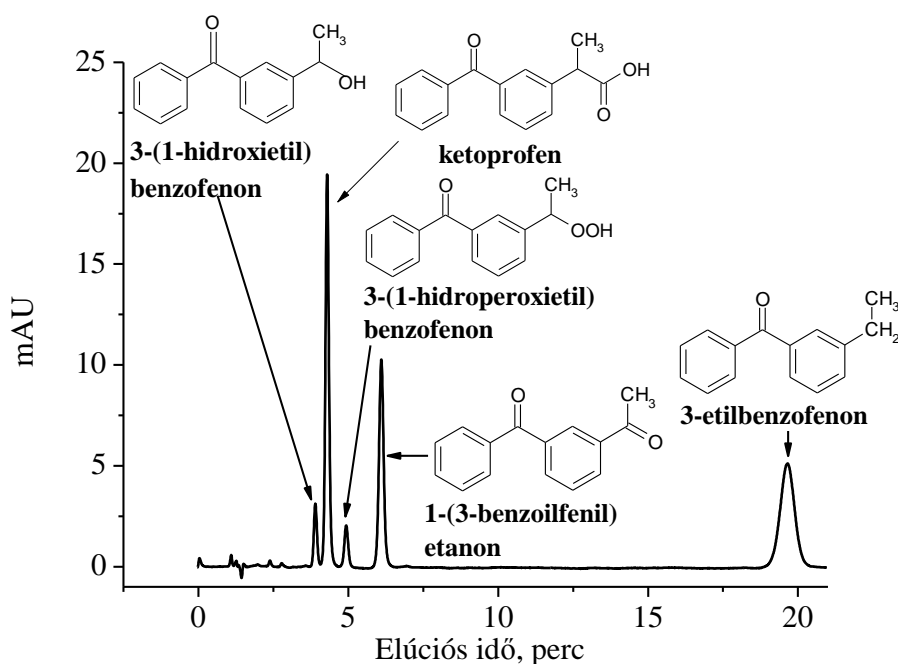
14. ábra: A ketoprofen és az O₃/UV kezelés során keletkezett aromás bomlástermékek koncentrációjának változása

Az eredményeket érdemes összehasonlítani a 11. ábrán bemutatott, csak tisztán ózonos kezeléssel elvégzett bontás eredményével, ahol a KET és a fő aromás bomlástermékek eltávolítására legalább egy óra szükséges.

Látszólagos elsőrendű reakciót feltételezve linearizáltuk a normált bomlásgörbéket és az így kapott egyenesekből a KET bomlásának sebességi együtthatóit számoltuk, melyeket a 8. táblázatban tüntettem fel.

5.1.3. A ketoprofen bomlástermékei

Az ózonozás és az O₃/UV kombinált kezelés esetén ugyanazon négy fő aromás bomlástermék keletkezett, melyeket nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás mérésekkel határoztunk meg tömegspektrometriás detektálással pozitív ion módban. Ezek a 3-(1-hidroxietyl)benzofenon, a 3-(1-hidroperoxietyl)benzofenon, az 1-(3-benzoilfenil)etanon és a 3-etylbenzofenon (15. ábra).



15. ábra: A ketoprofen ózonozása és ózon/UV kombinált kezelés során keletkezett fő aromás bomlástermékek

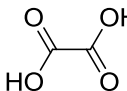
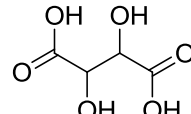
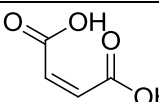
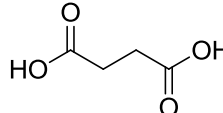


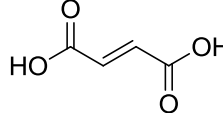
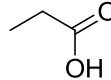
Ezen vegyületek keletkezését már korábbi publikációkban, 2011-ben Szabó és mtsai. és 2009-ben Real és munkatársai is leírták fotolitikus kísérleteikben (Real és mtsai., 2009; Szabó és mtsai., 2011). A bomlástermékek további degradációjának első lépése mind a négy vegyület esetében a dekarboxileződés volt. Hasonló eredményre jutottak 2007-ben Musa és mtsai. is más kísérleti körülmények alkalmazásánál (Musa és mtsai., 2007). Az általunk alkalmazott kísérletekben az aromás gyűrű hidroxilálódása nem volt megfigyelhető. Ez a jelenség éles

ellentétben áll a később bemutatott nagyenergiájú ionizáló sugárzással kapott eredményekkel, ahol a hidroxilálódás a degradáció elsődleges folyamata.

Az egy órás ózonos kezelés során az aromás bomlástermékek degradációja is hatékony volt a KET mellett, a 3-(1-hidroperoxietil)benzofenon teljes mértékben elbomlott, míg a másik három termék 10–30%-a még egy óra ózonozás után is jelen volt. Ezzel ellentétben 1500 s O₃/UV kezelés minden detektált aromás bomlástermék degradálására elegendőnek bizonyult (14. ábra). Ez részben a szerkezetük miatt adódó nagy UV fény elnyelésüknek köszönhető. Hozzájárul még a nagy hatékonysághoz az is, hogy az UV fény hatására a bontásban résztvevő gyökös folyamatok dominálhatnak a molekuláris ózonnal való reakció helyett (ezt egy korábbi munkában igazoltuk is, metanol, mint hidroxilgyökfogó alkalmazásával (Illés, 2010)).

A kezelések során képződnek még kis molekulatömegű karbonsavak is, úgymint az oxálsav, borkósav, maleinsav, borostyánkősav, hangyasav, ecetsav, fumársav és propionsav (9. táblázat), melyeket nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás mérések során azonosítottunk. Ezek az egy órás ózonozás során nem bomlanak el.

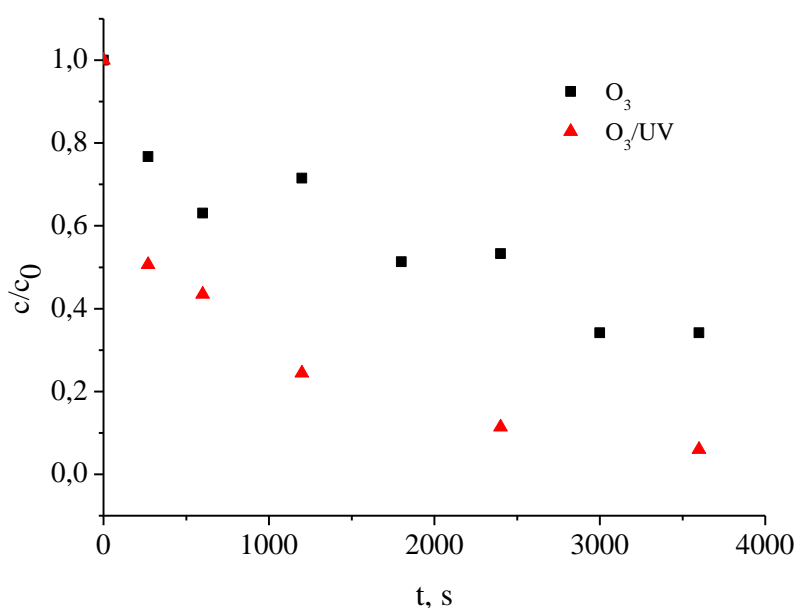
9. táblázat: A ketoprofen 60 perces ózonozása során azonosított kis molekulatömegű szerves savak

Sav	Szerkezeti képlet	Retenciós idő (perc)
Oxálsav		4,93
Borkósav		5,24
Maleinsav		6,04
Borostyánkősav		8,35
Hangyasav		8,99
Ecetsav		10,11
Fumársav		11,39
Propionsav		12,96

Az említett savak közül ózonozás során számottevő koncentrációban maleinsavat, hangyasavat és oxálsavat mértünk (9. táblázat). A maleinsav képződése a KET egy órás ózonos bontása során telítési görbével jellemezhető, kb. 4×10^{-4} mol dm⁻³ koncentráción tetőzve. Ennél egy nagyságrenddel kisebb koncentrációban ($(1-5) \times 10^{-5}$ mol dm⁻³) keletkezett az oxálsav és a hangyasav, melyek felhalmozódásának sebessége enyhén növekedő a 60 perces ózonozás során. A kombinált módszer esetén a kis molekulatömegű szerves savak közül számottevő mennyiségben a hangyasav, 1×10^{-3} mol dm⁻³ koncentrációban és három nagyságrenddel kisebb koncentrációban a maleinsav és a fumársav keletkezett.

5.1.4. TOC eredmények

A mineralizáció mértéke az egy órás O₃ és O₃/UV kezelés alatt 60%, illetve 90% volt (16. ábra). Ez a két érték épp közrefogja a korábbi kutatómunka eredményeként publikált ~75%-os TOC csökkenést, melyet a KET UV fotolízise során tapasztaltak Szabó és mtsai. hasonló kísérleti körülmények között (Szabó és mtsai., 2011). Ezek az értékek nem meglepőek, ha figyembe vesszük a keletkező alifás szerves savak, mint az oxálsav, borkósav, maleinsav, borostyánkósav, hangyasav, esetsav, fumársav és a propionsav kis UV elnyelését.



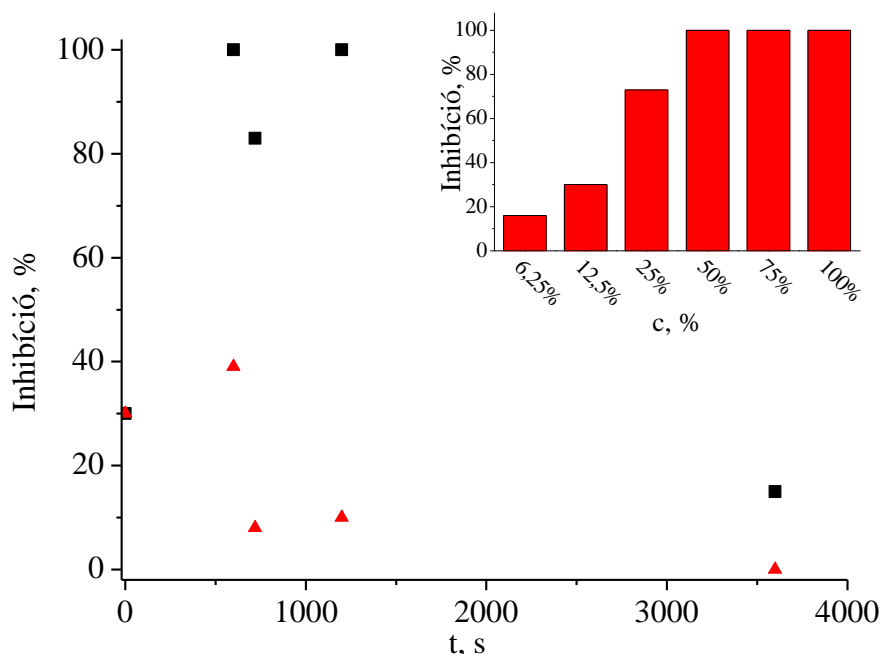
16. ábra: A TOC tartalom csökkenése az ózonozás és az UV fényel kombinált ózonos kezelés során KET oldatban (1×10^{-4} mol dm⁻³)

Az O₃ így tehát megnöveli az O₃/UV kombinált kezelés teljes szerves széntartalom csökkentő képességét az UV fotolízishez képest. Az ózonozás viszont TOC tartalom csökkentés szempontjából természetesen kevésbé hatékony, mint UV besugárzással kombinálva. Ezt jól mutatja a 16. ábra. TOC mérések szórása miatt csak annyit lehetett megállapítani, hogy az első

szakaszban a mineralizáció sebessége nagyobb, később csökken. Ez a reagáló anyagok oxidációs sebességének eltéréseivel magyarázható. Először az aromás vegyületek reagálnak, majd utána a karbonsavak.

5.1.5. Ökotoxikológiai teszt

A KET toxicitását ($[KET]_0 = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) a *P. subcapitata* mikroalgára kezdetben 5 hígításban vizsgáltuk, hogy meghatározzuk azt a koncentráció tartományt, amit ezzel a tesztorganizmussal vizsgálni lehet (17. ábra beágyazott grafikonja). Ezen eredmények alapján a kezelt oldatokon nyolcszoros hígítást hajtottunk végre. Az egy óra ózonos és O_3/UV kezelés során 5 mintát vettünk és adtuk az alga kultúrához.



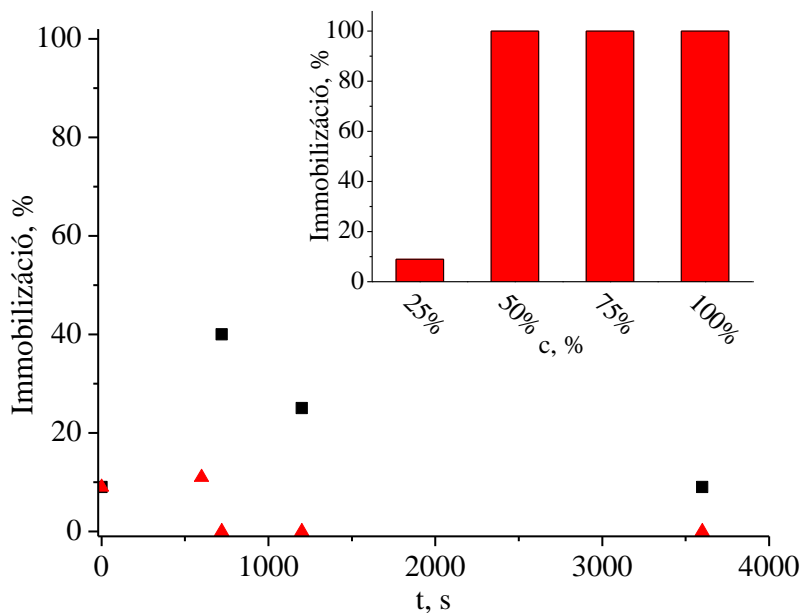
17. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú kezelt ketoprofen oldat toxicitása az **algakultúrára** nyolcszoros hígítás után ózonozás (■) és kombinált kezelés során (▲). A beágyazott ábra az angolul úgynevezett „range-finding” hígítási sor tesztet mutatja be.

A 17. ábra adatai alapján az alga növekedése nagymértékben (80–100%-ban) gátolt az első 1500 s ózonozás alatt. A kombinált kezelés során a gátlás csak 30–40% volt, és csupán az első 600 s alatt volt megfigyelhető. Az ózonozás esetén jóval nagyobb inhibíció lépett fel, és a hatás maximumon keresztül változott. Ezt a jelenséget összefüggésbe lehet hozni az aromás bomlástermékek keletkezésével és bomlásával (11. ábra és 14. ábra). A maximális toxicitást mindkét esetben akkor tapasztaltuk, amikor a KET teljes mértékben (O_3/UV) vagy majdnem teljes mértékben (80%, O_3) elbomlott. Ebből arra következtethetünk, hogy az általunk

alkalmazott hígítás esetén toxikus hatás az aromás termékek keverékétől ered és nem magától a KET-től. Egy órás kezeléssel az alkalmazott mikroalgára toxikus vegyületek teljes eltávolítását sikerült elérnünk.

A második tesztorganizmus a *D. magna* esetében a vizsgálandó koncentráció tartomány meghatározásához 4 tagú hígítási sort készítettünk, melynek eredményei alapján a kezelt oldatainkon négyszeres hígítást végeztünk (18. ábra beágyazott grafikonja). A KET nagyon kis (< 10%) mortalitást okozott, és a *D. magna* jóval kevésbé volt érzékeny a képződött aromás köztitermékekre is, mint az alga. Maximális arányú immobilizációt (=mortalitást) (40%) 600 s ózonos kezelés után figyeltük meg, mely azonban kisebb volt, mint az algánál tapasztalt gátlás fele. Ezek az eredmények is tökéletes összhangban vannak a képződött aromás degradációs termékek összkoncentrációjának változásával (11. ábra).

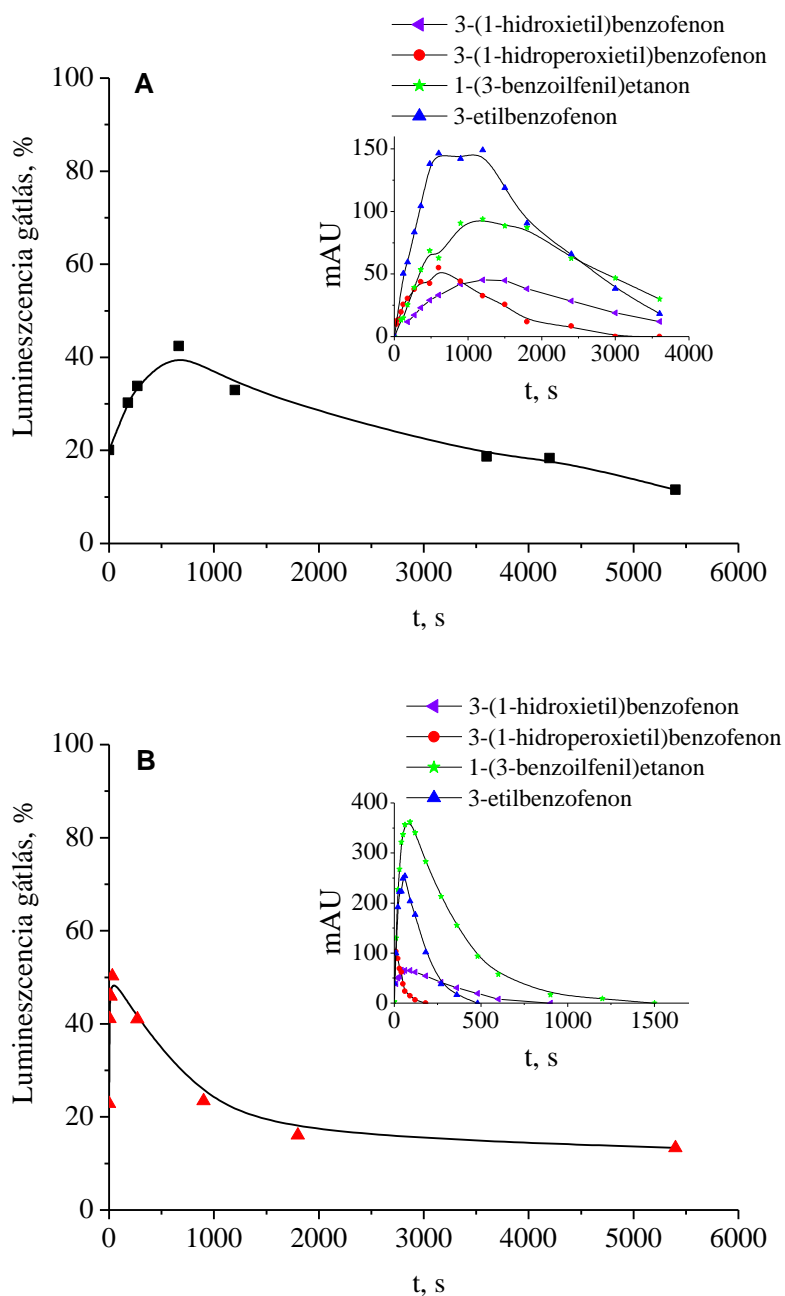
Kombinált módszer esetén a zooplanktonoknál nem mutatkozott jelentős élős szám csökkenés (< 15%) az első 600 s alatt, mely érték gyakorlatilag 0%-ra csökkent, miután az összes aromás bomlásterméket eltávolítottuk.



18. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú kezelt ketoprofen oldat toxicitása a zooplanktonokra négyszeres hígítás után ózozás (■) és kombinált kezelés során (▲). A beágyazott ábra az angolul úgynevezett „range-finding” tesztet mutatja be.

A bomlástermékek keletkezése, illetve degradációja és a toxicitás változása közt a legjobb korrelációt a *V. fischeri* toxicitás teszt alkalmazásával láthattunk (19. ábra). $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ KET oldatot és annak kezelt mintáit adtuk a baktérium szuszpenzióhoz. A KET oldat kis toxicitást (~ 20%) mutatott, mely növekedni kezdett az aromás termékek keletkezésével.

Mindkét kezelés során a toxicitás görbe alakja szorosan követi a degradációs termékek keletkezésének és bomlásának görbét (19. ábra).



19. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú kezelt ketoprofen oldat gátló hatása a lumineszcens baktériumokra ózonozás (■, A rész) és kombinált kezelés során (▲, B rész). A beágyazott ábrákon a kezelések során keletkezett aromás végtermékek mennyiségének változása látható.

A *P. subcapitata* és a *D. magna* által meghatározott toxicitás alapján a két vízkezelési módszer között nincs különbség. Ez azzal magyarázható, hogy a *P. subcapitata* és a *D. magna* is egyaránt nagyon érzékeny az alifás szerves savakra és az egyéb, általunk nem azonosított bomlástermékekre, melyek a kezelése során jelen vannak. A TOC eredmények alapján (16. ábra) ezen vegyületek koncentrációja ózonozás esetén nagyobb, mint a kombinált módszernél,

és ezt a különbséget érzékelni lehet a toxicitás eredményeken is ezen két organizmus toxicitástesztjének alkalmazásakor. Ugyanakkor a *V. fischeri* kis érzékenységet mutat, és így nem tapasztalható jelentős különbség a válaszreakcióban a különböző módon kezelt mintákra. Ahogy várható volt, a három tesztorganizmus válaszáda különböző volt. A *V. fischeri* tolerálta a KET-t a legjobban. A bomlástermékekre pedig a *D. magna* volt a legkevésbé, a *P. subcapitata* pedig a leginkább érzékeny. A toxikus bomlástermékek keletkezése miatt mindkét kezelést hosszabb ideig kell végezni, mint ami csupán a KET elbontásához szükséges lenne, hogy ezen mérgező vegyületek koncentrációja is jelentős mértékben csökkenjen.

A kísérleteink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy oldataink ökotoxicitása a három különböző trófikus szintet (trófikus szintek = a táplálékláncban egymás fölött elhelyezkedő szintek) képviselő tesztorganizmussal vizsgálva huzamos ózonozással vagy ózon/UV kombinált kezeléssel nagymértékben csökkenthető. Egy órás kezelés mindkét módszerrel elegendő volt ahhoz, hogy az ökotoxicitást 20% alá csökkentjük mindhárom teszt esetén.

5.2. Ibuprofen és ketoprofen ózonos kezelésének összehasonlítása

Az IBP és KET ózonozásának hatékonysága csak kis mértékben tér el. Ez abból adódik, hogy egyik molekula sem rendelkezik erős elektrondonor szubsztituenssel így mindkét molekula ózonozása során a közvetlen ózonos reakcióknak jóval kisebb szerepe van a lebontásában, mint a gyökös folyamatoknak. A kezelés során keletkező $\cdot\text{OH}$ fontos szerepet tölt be az IBP és a KET bontásában. A pszeudo elsőrendű sebességi együtthatók egy nagyságrenden belül változnak (10. táblázat). A KET pszeudo elsőrendű sebességi együtthatója nagyobb, $9,95 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, míg az IBP-é $3,91 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, mely ellentmond a célmolekuláink és az O_3 reakciójának irodalomban meghatározott sebességi együtthatójával (KET és O_3 $0,40 \pm 0,07 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, IBP és O_3 $9,60 \pm 1,00 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$).

10. táblázat: A KET és az IBP ózonozása és O_3/UV kombinált kezelése során meghatározott pszeudo elsőrendű sebességi együtthatók, $\text{pH} \sim 8$

Kezelési mód	Sebességi együttható, k_{obs} (s^{-1})		
	KET ($1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$)	IBP ($1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$)	IBP ($4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) (Epold és mtsai., 2012)
O_3	$9,95 \times 10^{-4}$	$3,91 \times 10^{-4}$	$2,08 \times 10^{-4}$
O_3/UV	$4,86 \times 10^{-2}$	$3,89 \times 10^{-3}$	$(3,85-6,41) \times 10^{-4}$

A két molekula ózonos kezelése közötti viszonylag kis hatékonyságbeli különbséggel ellentétben jelentős különbséget tapasztaltunk a két célmolekula O_3/UV kezelésében. A KET

bontásának hatékonysága a kombinált kezeléssel az ózonozáshoz képest többszöröződött, a pszeudo elsőrendű sebességi együttható két nagyságrenddel megnövekedett az UV fény hatására. Míg az IBP bontása az UV fénnel csak kisebb mértékben növekedett meg. Ezt a növekedést annak köszönhetjük, hogy $\bullet\text{OH}$ -ös bontási mechanizmus jelentősebb lett az UV fény által indukált gyökképződés miatt. A KET esetében viszont nem csak erről volt szó. Ahogy már említettem, a KET molekulának a szerkezetéből adódóan nagy az UV fény elnyelése a lámpa emissziós maximumán ($\epsilon_{254} = 14104 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$), míg az IBP-é kicsi ($\epsilon_{254} = 415 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$). Így a két molekula hasonlóságait és különbségeit figyelembevéve megállapíthatjuk, hogy a KET bomlásához O_3/UV kezelés során legnagyobb mértékben a fotoionizáció járul hozzá, kisebb mértékben a $\bullet\text{OH}$ és legkisebb mértékben a molekuláris ózon. Az IBP molekula fotoionizációja nem számottevő, így a $\bullet\text{OH}$ éri el a legnagyobb hatást a bontásban.

5.3. Gyógyszerhatóanyagok radiolízise

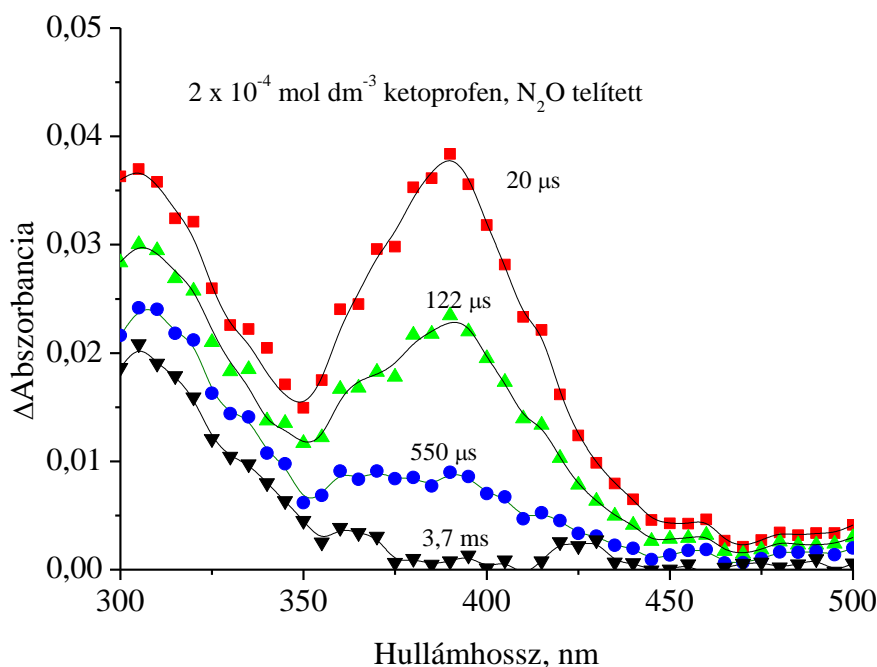
A kutatócsoport korábbi kísérletei alapján a KET és az IBP közös oldatban 254 nm-es UV fénnel végzett bontása során a KET fotoérzékenyítő hatása érvényesül, és az IBP jóval hatékonyabban bomlik, mint a KET jelenléte nélkül. Így felmerült az igény arra, hogy a KET és az IBP bontását nagyhatékonyságú oxidációs eljárásokkal részletekbe menően tanulmányozzuk, vizsgáljuk a köztitermékek képződését, és esetleges reakciómechanizmusokat állítsunk fel. Erre kitűnő módszer lehet az impulzusradiolízis, mely alkalmas a köztitermékek megfigyelésére milliszekundumos-mikroszekundumos időskálán. A végtermékek vizsgálatához pedig folyamatos besugárzást alkalmaztunk adott dózisteljesítményű gamma besugárzó berendezéssel.

5.3.1. Impulzusradiolízis vizsgálatok: ketoprofen

Impulzusradiolízis vizsgálatokat a 300–550 nm hullámhossztartományban, N_2 gázzal telített *tert*-butanol nélküli vagy $0,5 \text{ mol dm}^{-3}$ *tert*-butanolt tartalmazó, illetve N_2O gázzal telített oldatokban hajtottuk végre. KET esetében az általunk kiválasztott pH értékek a 3,5; 4,7 és 8,5. A KET protonált és deprotonált formájának a koncentrációja pH 4,7-en megegyezik (pK_a), pH 3,5-ön a protonált míg pH 8,5-ön a KET deprotonált formájának reakcióit vizsgáljuk. Az oldataink pH-ját HCl-oldattal vagy NaOH-oldattal állítottuk be. Kis koncentrációban ezen oldott anyagok nem befolyásolják jelentős mértékben a szerves molekulák sugárzásos reakcióit.

N₂O gázzal telített oldatokban, ahol a •OH reakcióját vizsgáljuk, pH 3,5; 4,7 és 8,5-ön felvett tranziens spektrumok hasonlóak, mind a három esetben 320 és 390 nm körül látható maximális elnyelés (22. ábra). A 20-22. ábra a pH 4,7-es oldatban felvett spektrumokat tünteti fel. A tranziens spektrumok mindkét elnyelési sávját a benzofenon, azaz a KET kromofórja és a •OH reakciója esetén is tapasztalták (Brede és mtsai., 1975; Sharma és mtsai., 1997). További aromás rendszerek spektrális és kinetikai hasonlóságát is figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a KET oldatban felvett tranziens spektrum alapvetően hidroxí-ciklohexadienil típusú gyökhöz tartozik. A ciklohexadienil gyököknek jellegzetes és jelentős UV fényelnyelési sávuk van, elnyelési maximumuk 310 és 340 nm körül található. Ezen gyökök akkor keletkeznek, ha •OH kapcsolódik egy aromás gyűrűhöz. Mivel a •OH számos helyen kapcsolódhat a KET molekulához, számos hidroxí-ciklohexadienil gyök izomer keletkezhet, melyek további reakciókkal a KET hidroxilált termékeivé, mint végtermékekké alakulnak. Ezt a folyamatot a későbbiekben a KET gamma-irradiolízisének fejezetében részletezem.

A ciklohexadienil típusú gyök, sav, illetve lúg katalizált reakcióban, vízmolekula eliminációjával alakul át fenoxil gyökké. Az egyszerűbb, mono- és diszubsztituált fenoxil gyökök 400 nm körül intenzív elnyelést mutatnak (Pálfí és mtsai., 2009).



20. ábra: A ketoprofen köztitermékek fényelnyelési spektruma •OH reakciójában pH 4,7-en, 15 Gy/impulzus alkalmazásával

Az KET hidroxi-ciklohexadienil gyök általunk meghatározott moláris fényelnyelési együtthatója 390 nm-en $4000 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$. Benzofenon esetében ez az érték $2500 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$ körüli (Brede és mtsai., 1975).

A hidroxilgyök és a KET reakciója hidrogén atom elvonásával is járhat az oldallánchról. Az absztrahálás során a leggyengébben kötött tercier hidrogén eliminációja a kedvezményezett folyamat, mely során rezonancia stabilizált benzil-gyök keletkezik. A benzil-gyökökre nagy ($\sim 10000\text{-}16000 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$) moláris fényelnyelési együttható érték jellemző a 260-275 nm közötti keskeny fényelnyelési sávban és kisebb moláris fényelnyelési együttható ($2000\text{-}4000 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$) a 300-320 nm közötti sávban. A benzil-gyök a KET tranziens spektrumában a 320 nm-en jelentkező elnyeléshez járul hozzá. A benzil-gyökre ezen a hullámhosszon jellemző a nagy moláris fényelnyelési együttható, de jelen esetben a viszonylag kis abszorbancia miatt kijelenthető, hogy a KET és a hidroxilgyök reakciója esetén a meghatározó lépés a hidroxi-ciklohexadienil gyök képződése.

A KET és a $\bullet\text{OH}$ reakciójának általunk meghatározott sebességi együtthatója $5,5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, mely kisebb, mint a diffúzió kontrollált sebességi együttható ($1,1 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ (Roder és mtsai., 1990; Wojnárovits és Takács, 2014)). Azoknál az aromás vegyületeknél, melyek elektrondonor szubsztituenssel rendelkeznek, a sebességi együttható értékek nagyon közel vannak a diffúzió kontrollált határhoz. A KET molekulánál a C=O elektronszívó csoport csökkenti az elektrofil $\bullet\text{OH}$ reakciósebességi együtthatóját.

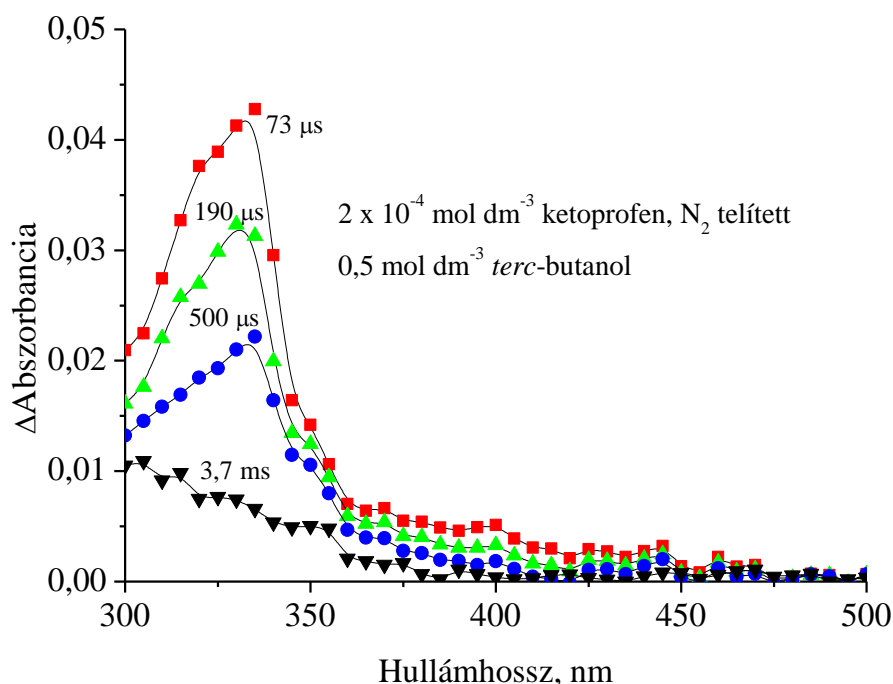
A N_2 gázzal telített *terc*-butanolt feleslegben tartalmazó oldatok radiolízise esetén a hidratált elektron reakcióját vizsgáltuk célmolekuláinkkal. Hasonló vegyületek irodalmi adatai alapján a hidratált elektron két helyen támadhatja a KET-t. Az egyik a karbonil oxigén atom (20), a másik pedig a karboxilcsoport (22).



A e_{aq}^- és a karboxilcsoport reakciójának sebességi együtthatója általában $\sim 10^8 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ nagyságrendbeli. Mivel a e_{aq}^- és KET reakciójánál nagy sebességi együtthatót határoztunk meg, $2 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, és ez az irodalomban található eredményekkel is megegyezik, $((2,61 \pm 0,05) \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ (Jones, 2007)) valószínű, hogy a hidratált elektron a KET-t a

karbonil oxigénjénél támadja (20). Az anion, mely a hidratált elektron és a benzofenon reakciójából keletkezik, gyors protonálódáson megy keresztül pK_a $9,2 \pm 0,1$ -vel (Hayon és mtsai., 1972; Adams és Willson, 1973) és benzofenon-ketil-gyök keletkezik (21) ($\lambda_{max} = 335$ nm, $\epsilon_{max} = 27\ 000\ \text{mol}^{-1}\ \text{dm}^3\ \text{cm}^{-1}$, (Brede és mtsai., 1975)). A KET esetében is hasonló pK_a értékre számítottunk.

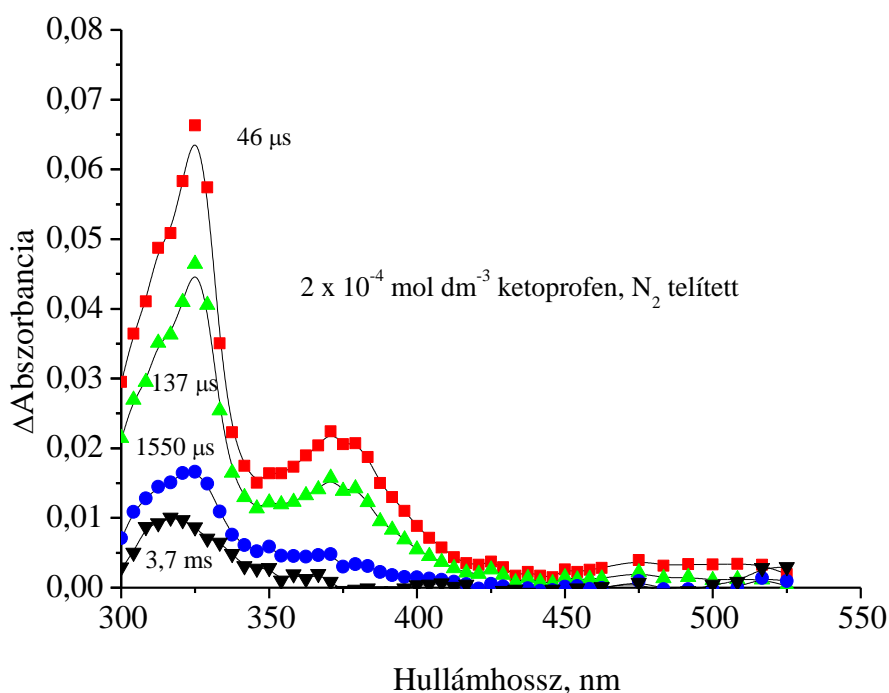
A 21. ábrán a hidratált elektron és a KET reakciójából keletkező tranzienst köztitermék pH 4,7-en felvett abszorpciós spektruma látható. A ketil-gyök (21) λ_{max} értéke szintén 335 nm, de a moláris abszorpciós együtthatója ($\sim 10\ 000\ \text{mol}^{-1}\ \text{dm}^3\ \text{cm}^{-1}$) jóval kisebb, mint benzofenonnál. Benzofenon és KET esetében is található egy gyenge elnyelési sáv 380 nm körül. A szakirodalom ezt a sávot a benzofenon esetében a H^\bullet addíciójából származó termék elnyelési sávjának tulajdonítja (Wu és mtsai., 2002). Kísérleteinkben a KET pH 8,5-en felvett tranzienst spektruma hasonlít a pH 4,7-en tapasztaltnak. A 380 nm-es elnyelési csúcs pH 3,5-ön nagyobb volt, mint pH 4,7 és 8,5-ön. 3,5-ös pH értéknél a hidratált elektron jelentős része elreagál a H_3O^+ -nal, melynek során H^\bullet keletkezik. A pH 3,5-ön felvett spektrum megerősítette azt a feltételezést, hogy a 380 nm-en tapasztalt elnyelési sáv a hidrogén atom addukthoz tartozik.



21. ábra: A ketoprofen köztitermékek fényelnyelési spektruma e_{aq}^- reakciójában pH 4,7-en, 15 Gy/impulzus alkalmazásával

N_2 gázzal telített oldatban, amikor a KET reakciópartner a e_{aq}^- és a $\bullet OH$ is lehet, szintén felvettük a tranzienst abszorpciós spektrumot, mely a 22. ábrán látható. Ahogy várható volt, a

spektrumon megtalálható a 335 nm-es és a 390 nm-es csúcs, és vállként megjelenik a 320 nm körüli elnyelés is.



22. ábra: A ketoprofen köztitermékek fényelnyelési spektruma $e_{aq}^- + \cdot OH$ reakciójában pH 4,7-en, 15 Gy/impulzus alkalmazásával

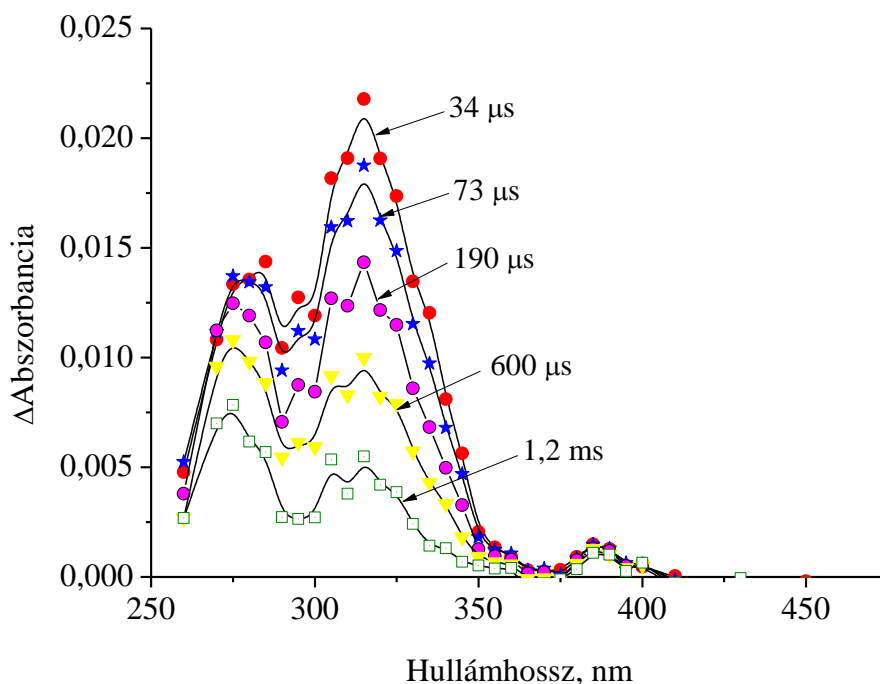
5.3.2. Impulzusradiolízis vizsgálatok: ibuprofen

IBP esetében a vizsgálatokat pH 4,4 és 8,5-ön végeztük, pH 4,4-en megegyezik az IBP protonált és deprotonált formájának koncentrációja, míg pH 8,5-ön a deprotonált molekula reakcióit tanulmányozhatjuk. Az oldataink pH-ját ebben az esetben is HCl-oldattal vagy NaOH-oldattal állítottuk be. Mivel a kísérleteink alapján a pH 8,5-nek jelentős hatását nem tapasztaltuk, e körülmények közt végzett méréseink eredményei megegyeztek a kisebb pH-n végzett kísérletek eredményeivel, így a továbbiakban az IBP esetében a 4,4-es pH-n kapott eredményeket tárgyalom részleteiben.

Az IBP impulzusradiolízis kísérletek során készített tranziens fényelnyelési spektrumain három jelentős sáv figyelhető meg (23. ábra). Ezek közül két fényelnyelési sáv a 285 és a 315 nm környéki hasonló intenzitású. A harmadik egy jóval gyengébb sáv 385 nm-nél.

A 315 nm-nél található sáv körülbelül 1 ms alatt lecseng. A 285 nm-es sáv lecsengése valamivel lassúbb, míg a 385 nm-en található sáv intenzitása a 2 ms mérési idő alatt jóformán nem változik. A sávok különböző időbeli viselkedése különböző köztitermékek létére enged

következtetni. Meg kell azt is jegyezni, hogy a stabil végtermékek is hozzájárulhatnak a 300 nm alatti fényelnyeléshez.



23. ábra: Az ibuprofen köztitermékek tranziens fényelnyelési spektruma a $\cdot\text{OH}$ reakciójában pH 4,4-en (1×10^{-4} mol dm $^{-3}$ N $_2$ O telített IBP oldat) 16 Gy/impulzus alkalmazásával

A $\cdot\text{OH}$ az IBP-nel $\sim 7 \times 10^9$ mol $^{-1}$ dm 3 s $^{-1}$ sebességi együtthatóval reagál (Huber és mtsai., 2003; Packer és mtsai., 2003). Az IBP molekulát szerkezete alapján három speciális helyen támadhatja meg a $\cdot\text{OH}$: addicionálódhat az aromás gyűrűre, mellyel első lépésben hidroxikiklohexadienil gyök (két izomer) keletkezik, és reagálhat hidrogén atom elvonással a karboxilcsoportot tartalmazó oldallánc terciér szénatomjától, vagy a másik oldallánc szekunder szénatomjától. Az utóbbi két reakcióban benzil-típusú gyök keletkezése várható. A ciklohexadienil típusú gyöknek jellemzően egy széles elnyelési sávja van 300-350 nm között 3000-5000 mol $^{-1}$ dm 3 cm $^{-1}$ moláris fényelnyelési együtthatóval. A benzil-típusú gyököknek nagyon intenzív fényelnyelése van 260-275 nm között nagy (10000-16000 mol $^{-1}$ dm 3 cm $^{-1}$) moláris fényelnyelési együtthatóval.

A kisebb hullámhosszakon található fényelnyelési sávok valószínűsíthetően mind a hidroxikiklohexadienil-, mind a benzil-típusú gyököknek is köszönhetők.

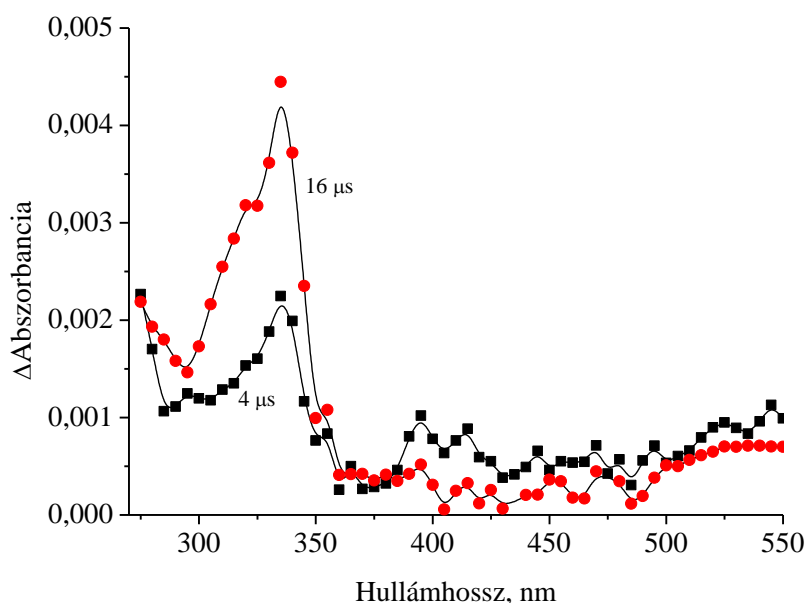
Mivel 285 nm környékén a fényelnyelés intenzitása viszonylag kicsi, így azt feltételeztük, hogy az addíció a gyűrűre, tehát hidroxikiklohexadienil típusú gyök keletkezése a meghatározó

folyamat (23. ábra). Feltevésünk összhangban van az irodalomban megtalálható impulzusradiolízis vizsgálatok eredményeivel, melyeket más alkil-szubsztituált benzol származékokon hajtottak végre. Az $\bullet\text{OH}$ -öknek kevesebb, mint 20%-a reagál el az alkil-benzolokkal hidrogén absztrahálással, a nagyrészü pedig a gyűrűre addicionálódik hidroxikiklohexadienil gyök köztiterméket létrehozva (Sehested és mtsai., 1975). A gyűrűnél hidroxilált végtermékek keletkezése is megerősíti ezt a feltevést.

A 385 nm-en található sáv feltételezhetően a fenoxil gyöknek tulajdonítható, mely másodlagos reakciókban keletkezhet. Mivel a fenoxil gyöknek 400 nm környékén több ezres $\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$ moláris fényelnyelési együtthatója van, és az esetünkben az oldat fényelnyelése ezen a hullámhosszon kicsi, így elmondható, hogy a fenoxil gyök hozam az IBP és a $\bullet\text{OH}$ reakciójában kicsi. A fenoxil gyök rendkívül stabil, amit a 23. ábra is jól mutat. A felvett tranziens fényelnyelési spektrumokon a fenoxil gyök sávjának intenzitása jóformán nem változik a vizsgált időtartamon belül.

A $\text{H}\bullet$ reakciója az IBP-nel a reaktív gyök kisebb jelentősége miatt elhanyagolható. A sebességi együtthatója $4,0 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. Az irodalomban eddig nem volt adat a $\text{H}\bullet$ és az IBP reakciójának sebességi együtthatójáról. A $\text{H}\bullet$ a gyűrűre addicionálódik, melynek során ciklohexadienil gyök keletkezik. Ezek a köztitermékek további átalakulással nem járulnak hozzá a hidroxilált végtermékek kialakulásához.

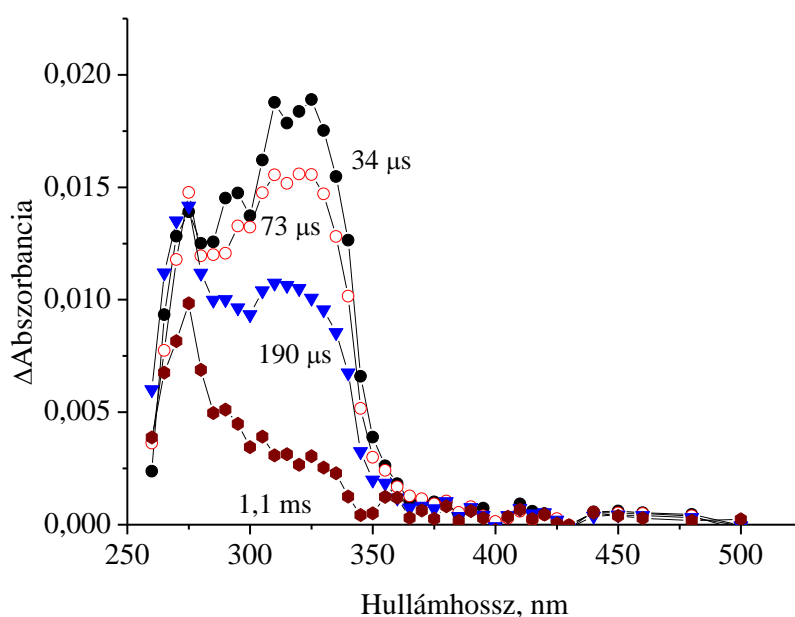
Impulzusradiolízis vizsgálatoknál a e_{aq}^- reakciója esetén készített tranziens abszorpciós spektrumokon (24. ábra) látható, hogy a maximális elnyelés 340 nm körül található.



24. ábra: A e_{aq}^- reakciója: $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3} \text{ N}_2$ gázzal telített, $0,5 \text{ mol dm}^{-3}$ terc-butanolt tartalmazó IBP-oldatban keletkező köztitermék tranziens fényelnyelési spektruma, $\text{pH} \sim 4,4$, 18 Gy/impulzus

KET esetében, a korábban leírtaknak megfelelően, a e_{aq}^- a karbonil oxigénnél támad (Illés és mtsai., 2012), míg IBP esetében karbonil oxigén hiányában a karboxilcsoportnál. Ez a viszonylag jellegtelen tranziens spektrum feltehetően a karboxilcsoportnál létrejövő gyöknek tulajdonítható. A hidratált elektron reakciója IBP-nel $8,5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ sebességi együtthatóval megy végbe, mely nagyon közel van Jones doktori disszertációjában leírt $8,9 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ értékéhez (Jones, 2007).

Ha az oldatainkból N_2 buborékolatással eltávolítjuk az oxigént, azonban *tert*-butanolt nem adagolunk hozzá, a $\bullet\text{OH}$ és a e_{aq}^- is reakcióba léphet a célmolekulánkkal. Ebben az esetben az IBP átalakulása főleg a $\bullet\text{OH}$ -kel történő reakciónak tulajdonítható. Ezen körülmények közt felvett tranziens fényelnyelési spektrum (25. ábra) intenzitásának hasonlósága szembetűnő a N_2O -dal telített oldat radiolízise során felvett spektrumhoz (23. ábra). A hidroxil-gyökkel és a hidratált elektronnal való reakció során keletkezett köztitermékek keresztreakciói elhanyagolható jelentőségűek. A két említett spektrum az intenzitásuk hasonlósága mellett hasonló viselkedést is mutatnak, így az állapítható meg, hogy a spektrumokhoz legnagyobb mértékben a $\bullet\text{OH}$ reakciójában képződő tranziens gyök járul hozzá, a N_2 -nel telített IBP oldat e_{aq}^- reakciójában képződő gyök jelentősége elhanyagolható.

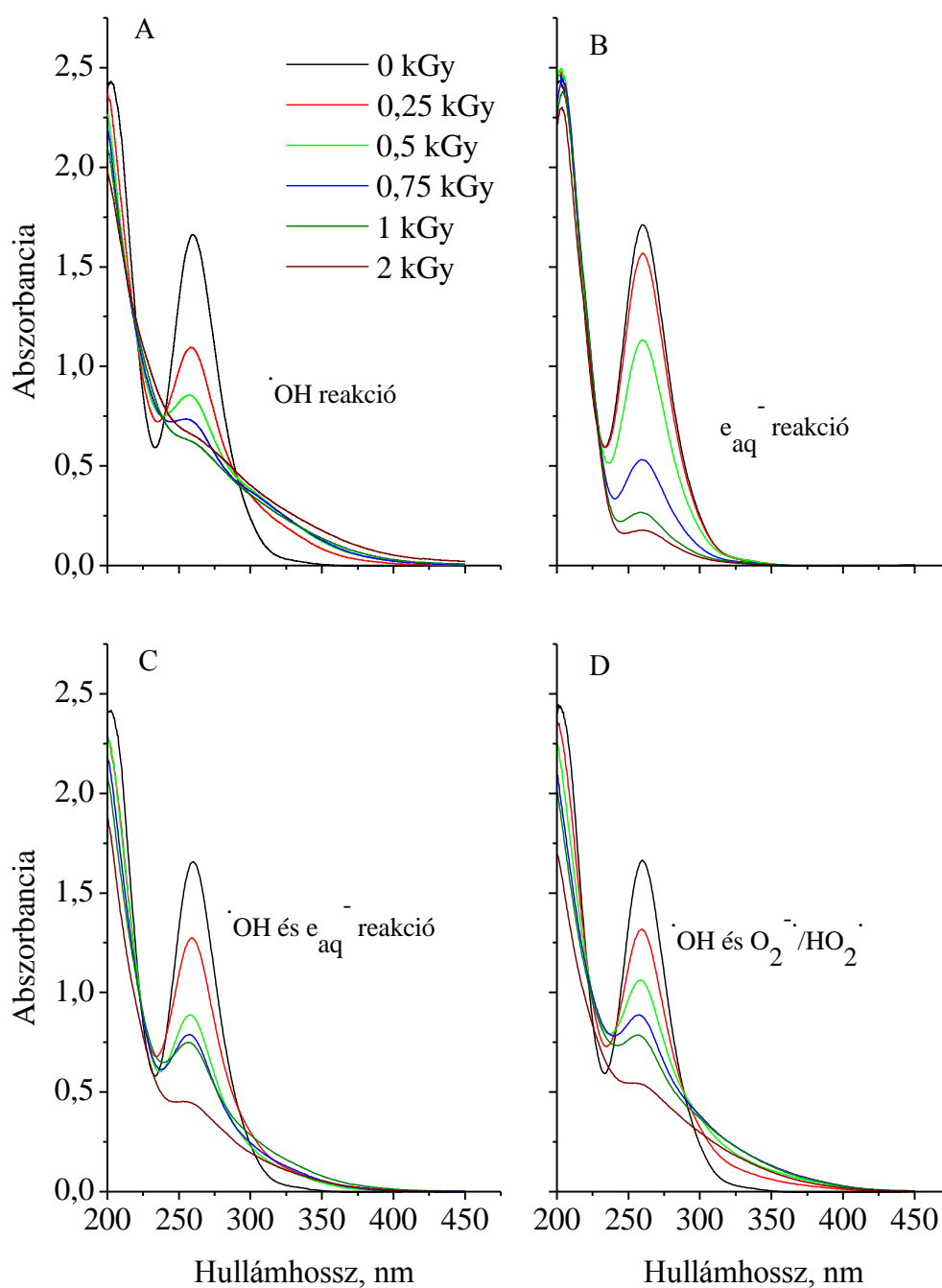


25. ábra: $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ koncentrációjú, N_2 gázzal telített, *tert*-butanolt nem tartalmazó IBP oldatban felvett tranziens fényelnyelési spektrum, $\bullet\text{OH} + e_{aq}^-$ reakció, $\text{pH} \sim 4,4$, 19 Gy/impulzus

5.3.3. A ketoprofen gammaradiolízise, spektrofotometriás vizsgálatok

A KET UV fényelnyelési spektrumában 260 nm körül jelentős elnyelési sáv van, ahol a moláris fényelnyelési együttható $16000 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$ (26. ábra). A KET folyamatos

besugárzása során vett mintákban a dózis növekedésével a sáv intenzitása erőteljesen, azonban nem azonos ütemben csökken.



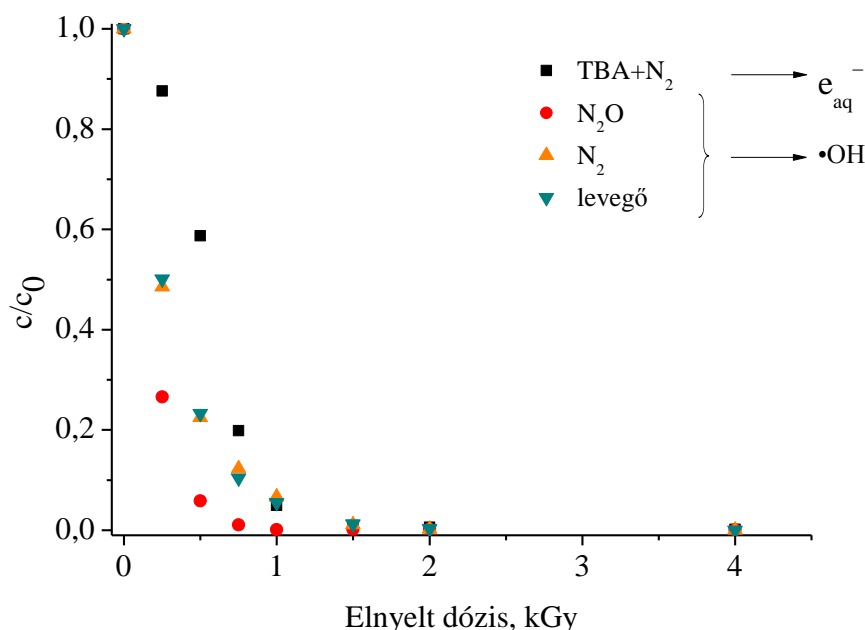
26. ábra: A $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú ketoprofen oldat különböző dózisú besugárzása után felvett fényelnyelési spektruma N_2O -dal (A), levegővel (D), és N_2 -nel telített terc-butanolt tartalmazó vagy terc-butanol nélküli (B és C) oldatokban.

Abban az esetben, amikor a hidratált elektron a fő reakciópartner, a $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú KET oldat ezen elnyelési sávja 2 kGy dózis fölött teljes mértékben eltűnik visszamaradó abszorbancia nélkül (26. ábra B része).

Terc-butanol nélküli N_2 -nel telített oldatoknál (ahol a reakciópartnerek a $\bullet\text{OH}$ és a e_{aq}^- , 26. ábra C része), N_2O gázzal telített oldatoknál ($\bullet\text{OH}$, 26. ábra A része) vagy levegővel telített oldatoknál ($\bullet\text{OH} + \text{O}_2^{\bullet-}/\text{HO}_2^{\bullet}$, 26. ábra D része) széles abszorpciós sáv marad vissza, és az elnyelési maximum a látható hullámhossztartomány felé tolódik el. A visszamaradó abszorbancia nagyszámú bomlási termék jelenlétére utal.

A 26. ábra A és B részében látható dóziszfüggés alapján a $\bullet\text{OH}$ és a e_{aq}^- is hatékonyan bontja a KET molekulát. A 26. ábra B részén az abszorpciós sáv intenzitása a dózis növelésével csökken, alakja azonban nem változik. Ez jelzi, hogy a e_{aq}^- reakciója során nem keletkeznek az UV-Vis tartományban enyélést mutató termékek.

Az egyszerű spektroszkópai tanulmányokhoz hasonlóan a HPLC mérések eredményei is azt igazolták, hogy valamennyi reaktív részecske hatékony a lebontásban (27. ábra).



27. ábra: $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ KET gamma-radiolízise különböző reakciókörülmények közt

A kezdeti bomlás hatékonysága a $\bullet\text{OH}$ esetében minimális mértékben nagyobb, mint a e_{aq}^- -nál. N_2 -nel telített oldatban, amikor a $\bullet\text{OH}$ és e_{aq}^- is reakcióba lép a KET-nel, a bomlás hatékonysága némileg kisebb volt a vártnál. A kisebb hatékonyság arra utal, hogy az oxidáló hatású $\bullet\text{OH}$ és a redukáló hatású e_{aq}^- reakciója során keletkező adduktok egymásközti reakciói

nem hagyagolhatók el teljes mértékben, miközben KET molekulák regenerálódnak. Ez a megállapítás némileg ellentmond az impulzus radiolízissel kapott eredményeknek. Levegővel telített oldatok radiolízisének hatékonysága alapján, hasonlóan egyéb aromás molekulák bomlásánál megállapítottakhoz, a $O_2^{\bullet-}/HO_2^{\bullet}$ páros kis szerepet játszik a KET bontásában.

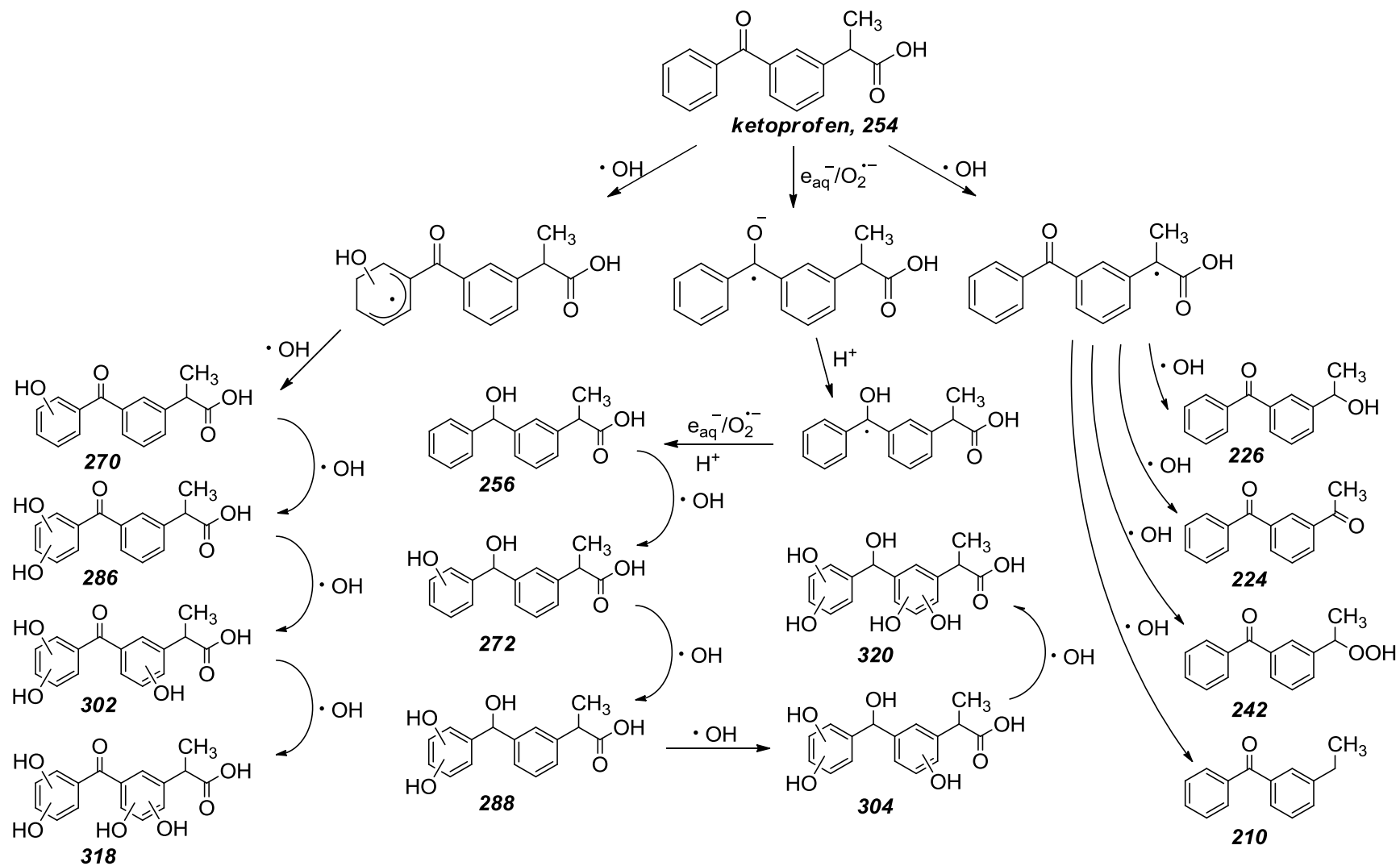
5.3.4. A ketoprofen bomlástermékeinek meghatározása

A HPLC-MS eredmények alapján a $\bullet OH$ és a KET reakciójában négy 270-es tömegű termék keletkezett, ezek fényelnyelési spektrumai aromás karakterre utalnak. E bomlástermékek a KET OH szubsztituált változatai. Hidroxilált termékek N_2 -nel telített oldatban is keletkeznek, amikor a $\bullet OH$ és a e_{aq}^- is reakciópartnere lehet a KET-nek, valamint a levegővel telített oldatokban is megjelennek, amikor a e_{aq}^- $O_2^{\bullet-}/HO_2^{\bullet}$ -ná konvertálódik. Ugyanakkor nem keletkeznek nitrogénnel telített, *tert*-butanol tartalmozó oldatban. Detektáltuk a KET kétszeresen, háromszorosan és négyszeresen hidroxilált bomlástermékeit is (28. ábra).

A $\bullet OH$ a KET terciér szénatomjáról H atomot elvonva benzil-gyököt képez, mely további átalakulásokon megy keresztül. Létrejöhet a dekarboxiláció, de ez jóval kisebb gyakorisággal valósul meg, mint ahogy ózonozás, O_3/UV kezelés, és UV fotolízis során tapasztaltuk. Azonosítottuk az ózonozás során detektált négy fő aromás bomlásterméket is, melyek a dekarboxiláció során jöhetnek létre $\bullet OH$ jelenlétében. Ezek a 25. ábrán a 226-os, 224-es, 242-es és a 210-es tömegszámú vegyületek.

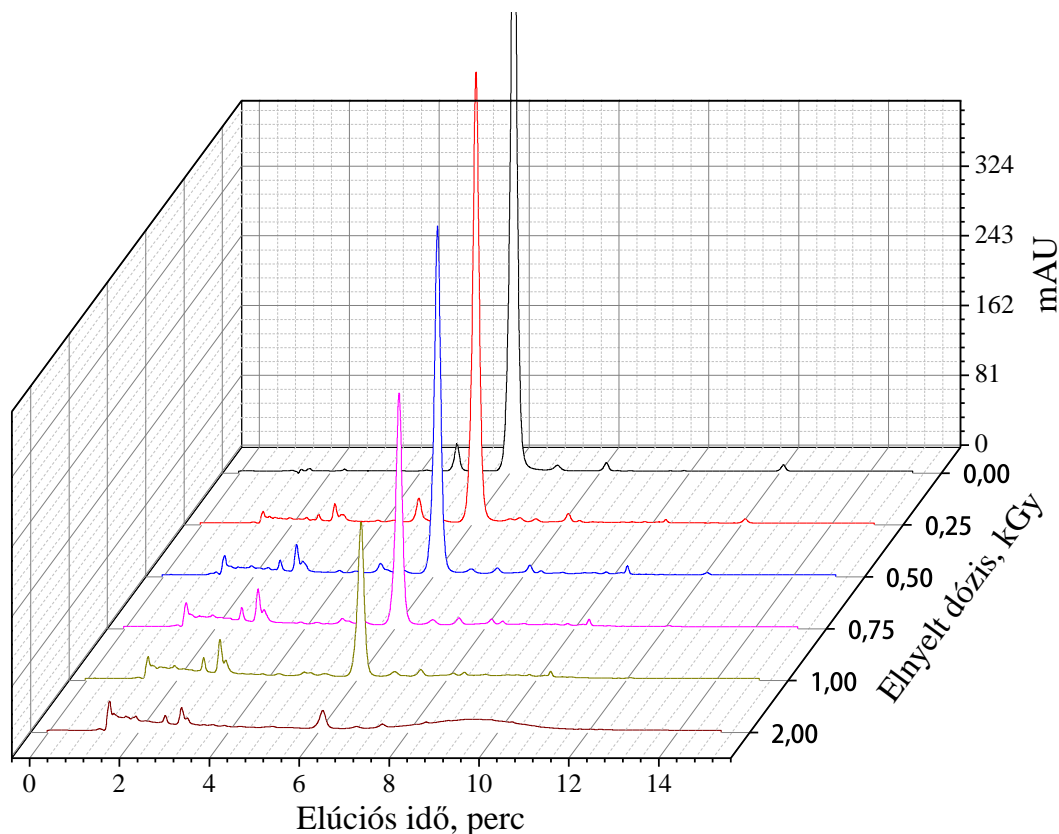
Az impulzusradiolízis kísérleteinkkel megállapítottuk, hogy a e_{aq}^- (vagy a $O_2^{\bullet-}$) a KET karbonilcsoportjának szétatomjánál támad, melynek során képződő ketil-gyök-anion vizes közegben gyors protonálódás után egy újabb elektront vesz fel (e_{aq}^- vagy a $O_2^{\bullet-}$), majd alkohollá alakul. Ennek során a 25. ábrán látható 256-os tömeggel rendelkező 2-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)propánsav keletkezik.

Ez a termék $\bullet OH$ -kel reagálva hidroxilált másodlagos bomlástermékekké alakulhat. Ebben az esetben is detektáltuk a vegyület többszörösen hidroxilált változatait.



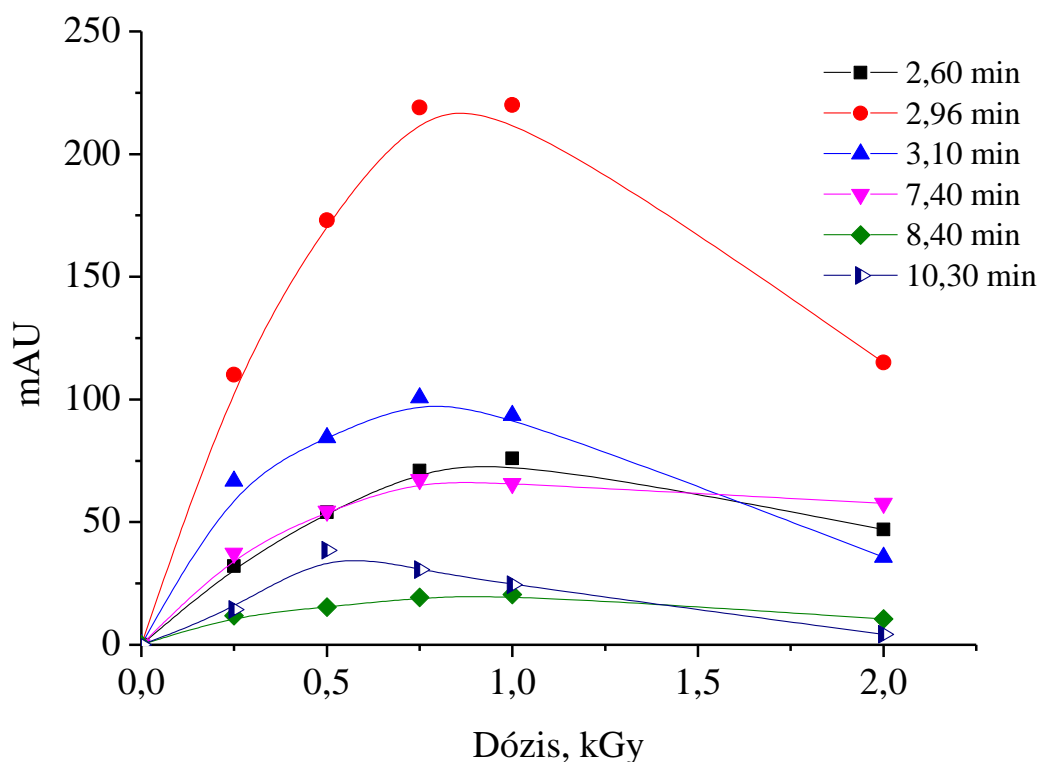
28. ábra: A KET ($1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) radiolízise során (levegőn) keletkező fő aromás bomlástermékek. A bomlástermékek szerkezeti képlete alatt a moláris tömeg van feltüntetve.

A 29. ábrán a különböző dózissal kezelt ketoprofen oldat diódasoros detektorral felvett kromatogramjai láthatók 260 nm-en. Az ábra jól szemlélteti a KET bomlását a 2 kGy kezelés alatt és a bomlástermékek kromatográfiai csúcsainak megjelenését, illetve eltűnését. Az is szemebetűnő, hogy a poláris bomlástermékek (például egyes kis molekulatömegű karbonsavak) mennyisége is növekszik a KET bomlásával, és nem elválasztódva az eluens frontvonalával jutnak a HPLC UV detektorához. Az elválasztott fő végtermékek integrált csúcs alatti területeinek változása a dózissal a 30. ábrán látható.



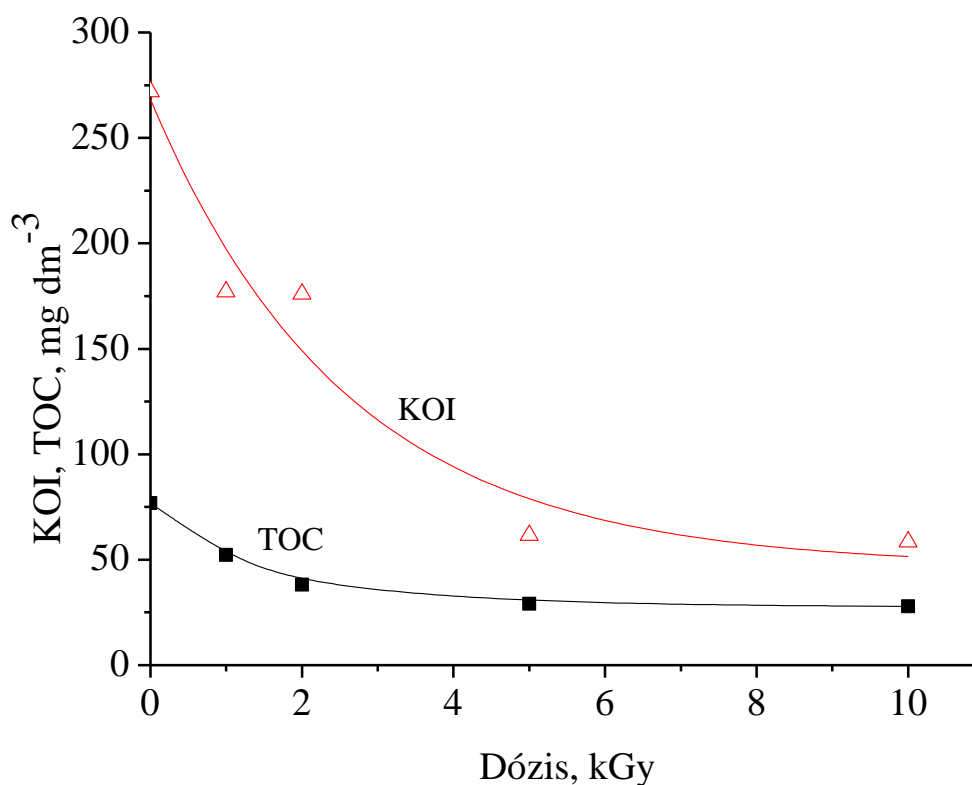
29. ábra: A $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú N_2O -dal telített KET oldat folyamatos besugárzása során vett minták diódasoros detektorral 260 nm-en felvett kromatogramja

Amikor a kísérleteket N_2 -nel telített oldatban, *tert*-butanol jelenlétében végeztük, hogy a e_{aq}^- reakcióját vizsgáljuk a KET-nel, a termékek között a KET-ből és a *tert*-butanoltól származó gyökök kombinációjakor keletkező molekulákat is észleltünk.



30. ábra: N_2O -dal telített KET oldat folyamatos besugárzása során vett minták diódasoros detektorral 260 nm-en felvett kromatogramján a különböző végtermékek (retenció idővel jelölve) integrált csúcs alatti területei ($4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$)

Nyomon követtük a KET oldat radiolízise során változó teljes szerves széntartalmat és a kémiai oxigénigényt. Levegővel átbuborékolgatott KET oldat huzamos besugárzásakor mineralizációt tapasztaltunk. Mind a KOI, mind a TOC értékek kezdetben erőteljesen csökkentek, majd ez a folyamat lelassult (31. ábra). Ez a viselkedés jellemző más aromás molekulák bontására is. A $\bullet OH$ reakciójában keletkező hidroxi-ciklohexadienil típusú gyökök könnyen elreagálnak az oldott oxigénnel. A peroxi gyökök különböző reakciókkal gyűrűfelbomlást indíthatnak. Ezekben és más reakciókban is karboxilsavak keletkezhetnek, melyek degradációja lassú. Mivel a karboxilsavakban az oxigén és a szén aránya jóval nagyobb, mint a kiindulási vegyületekben, a KOI relatív csökkenése nagyobb mértékű, mint a TOC csökkenése.



31. ábra: $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú levegővel telített KET oldat folyamatos besugárzása során változó kémiai oxigénigény és teljes szerves széntartalom

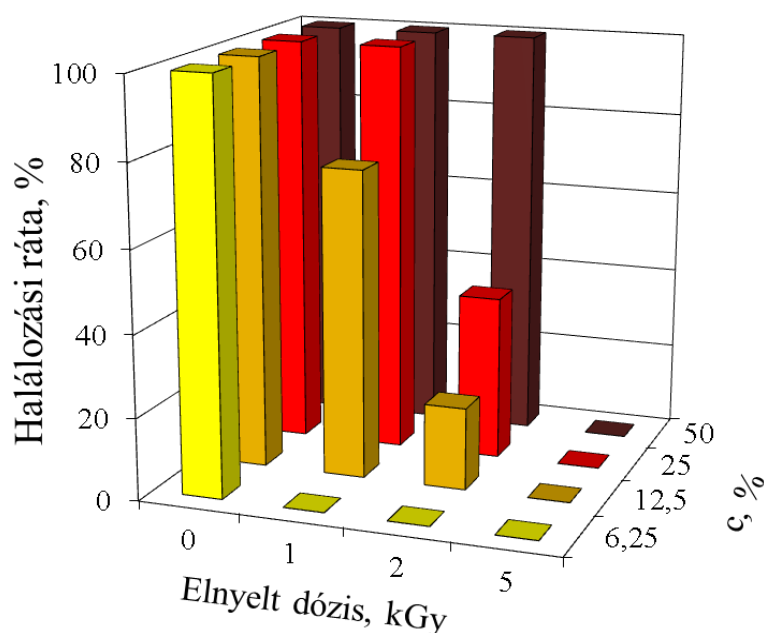
Mivel a célvegyületeink mérsékelten toxikus vegyületek, azonban hosszú távú hatásuk a különböző élőlényekre eddig még ismeretlen, vizsgálnunk kellett, hogy a bomlás során mekkora toxikus hatás csökkenést érünk el. Ehhez a második trófikus szinthez (fogyasztók) tartozó *Daphnia magna* zooplankton mortalitási tesztjét és a harmadik táplálkozási szinthez (lebontók) tartozó *Vibrio fischeri* baktérium inhibíció tesztjét alkalmaztuk.

1 kGy dózis alkalmazása után a $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú KET oldat toxicitása *Daphnia magna* tesztorganizmusra jelentős mértékben csökkent (32. ábra). 5 kGy dózis alkalmazásával a toxikus hatás erre a szervezetre teljes mértékben megszűnt. A 32. ábrán az is látható, hogy az oldat toxicitása a hígítással hogyan csökken.

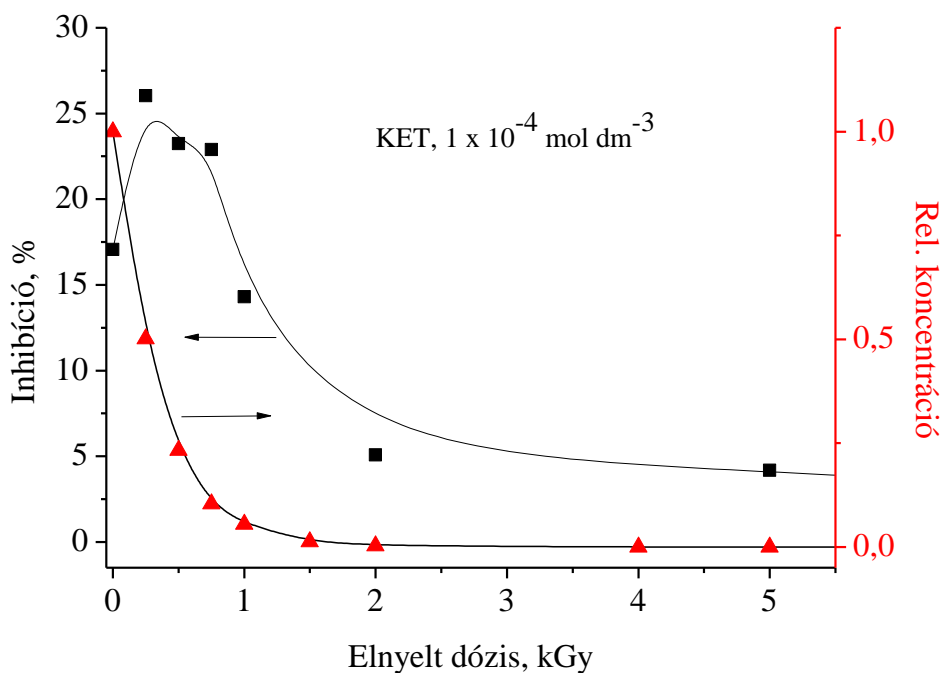
A következő (*Vibrio fischeri*) toxicitás vizsgálat során megállapíthattuk, hogy az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú KET oldat toxicitása (a baktériumok fénykibocsátásának gátlása) kezdetben megnövekedik az aromás bomlástermékek keletkezésével, majd a kezelés hatására eltűnik (33. ábra).

Az eredményeink alapján látható (27. ábra), hogy a KET hatékonyan elbontható a híg vizes oldatának besugárzásával, illetve oldott oxigén jelenlétében mineralizáció is bekövetkezik. A

bomlás során keletkező termékek kevésbé toxikusak, mint a KET. A besugárzás javasolható a KET-t tartalmazó szennyvíz tisztítására, mint alternatív, a hagyományos eljárást kiegészítő technológia.



32. ábra: $4 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú ketoprofen oldat toxicitásának változása a dózis és a hígítás függvényében *Daphnia magna* zooplankton tesztoorganizmusra



33. ábra: Fluoreszcencia gátlás változása *Vibrio fischeri* toxicitás teszttel és a KET molekula relatív koncentrációja az elnyelt dózis függvényében, $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú levegővel telített KET oldatban ($\cdot\text{OH} + \text{O}_2^-/\text{HO}_2^{\cdot}$ reakciók)

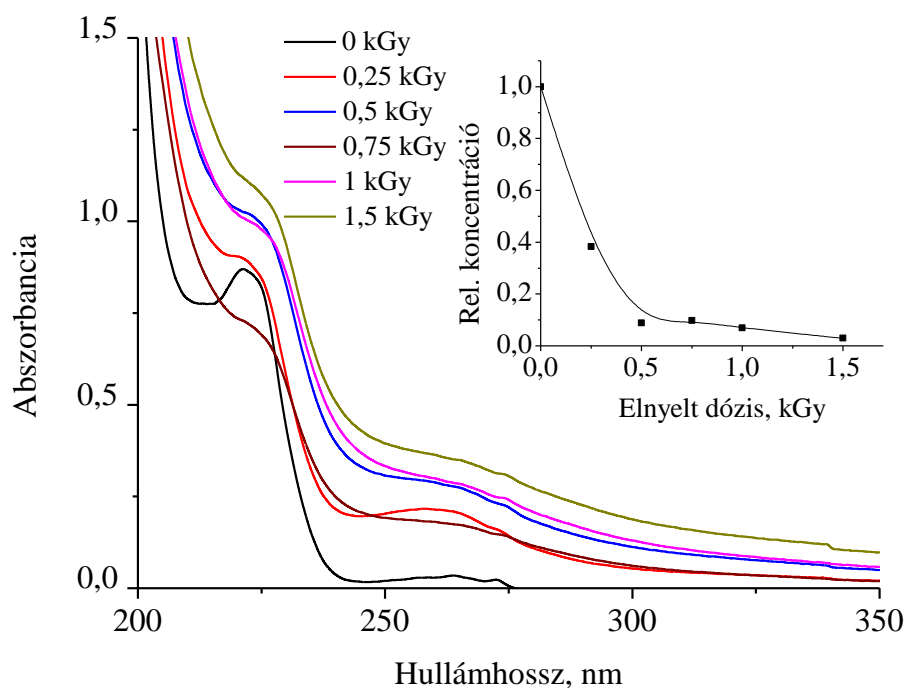
5.3.5. Az ibuprofen bomlása, gammaradiolízis vizsgálatok

Kísérleteinkben a 1×10^{-4} mol dm⁻³ kiindulási koncentrációjú IBP oldatunkat különböző dózissal kezeltük. Gammaradiolízisnél a besugárzott mintákat analizáltuk, melynek során a célmolekulánk bomlásának hatékonyságáról szereztünk információt, és a radiolízis során keletkezett végtermékeink valószínűsített szerkezetét határoztuk meg tömegspektrométerrel.

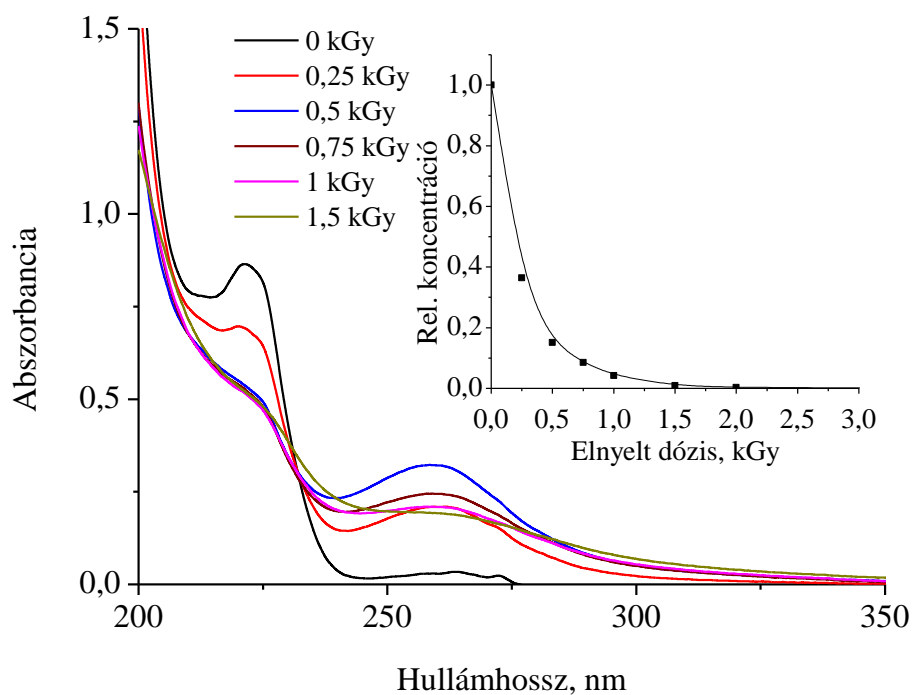
A fényelnyelési spektrumok (31–34. ábra) és az IBP integrált kromatográfiás csúcsai alapján nyilvánvaló, hogy a célmolekulánk bomlása hatékonyabb oxidatív körülmények közt, N₂O-dal, vagy levegővel telített oldatok esetén, mint redukzív körülmények közt (38. ábra).

Az aromás vegyületekre jellemző 250–300 nm közötti fényelnyelési sáv intenzitása az IBP UV spektrumában nagyon kicsi (34. ábra). Amikor az IBP oldatunkat 0,25, 0,5 és 0,75 kGy dózissal besugároztuk, a 265 nm környéki sáv intenzitása az elnyelt dózissal kezdetben megnőtt (35. ábra), majd csökkent, mely újabb aromás molekulák képződésére enged következtetni. Radiolízis során az aromás molekulák átalakulásának kezdeti fázisában leggyakrabban hidroxilálódás figyelhető meg. Ez a hidroxilálódás létrejöhet az oldalláncon (Zheng és mtsai., 2011) és a gyűrűn is. Az oldalláncon történő szubsztitúció esetén nem változik a fényelnyelési spektrum ~265 nm-en, így megállapíthatjuk, hogy a gyűrűnél történő hidroxiláció megy végbe. Hidroxilált termékek akkor alakulnak ki, amikor a hidroxil-ciklohexadienil átmeneti gyök véglegesen átalakult hidroxilált molekulává. Ciklohexadienil gyökök azonnal reagálnak az oldott O₂-nel, ezzel peroxil-gyököt hozva létre. E peroxil-gyökökből hidroperoxil gyök (HO₂[•]) eliminációval fenol típusú molekula jöhet létre (39. ábra). Az IBP egyszerű hidroxilálódása a gyűrűn két izomert eredményezhet. Ahogy a 34. ábra beágyazott grafikonján is látszik, 0,25 kGy elnyelt dózissal az IBP-nek több mint 60%-a átalakul más molekulákká, illetve az elsődleges termékek bontása is megkezdődik. Az IBP bomlás számolt *G*-értékei 0,25, 0,18, 0,12 μmol J⁻¹ 0,25, 0,5 és 0,75 kGy elnyelt dózissal. Az elnyelt dózis növekedésével a 250–300 nm közötti elnyelési sáv eltűnik, mely az aromás szerkezet szétesését jelzi. Egy jellegtelen fényelnyelési sáv marad itt fent, mely a nagyszámú bomlástermék fényelnyelésének köszönhető.

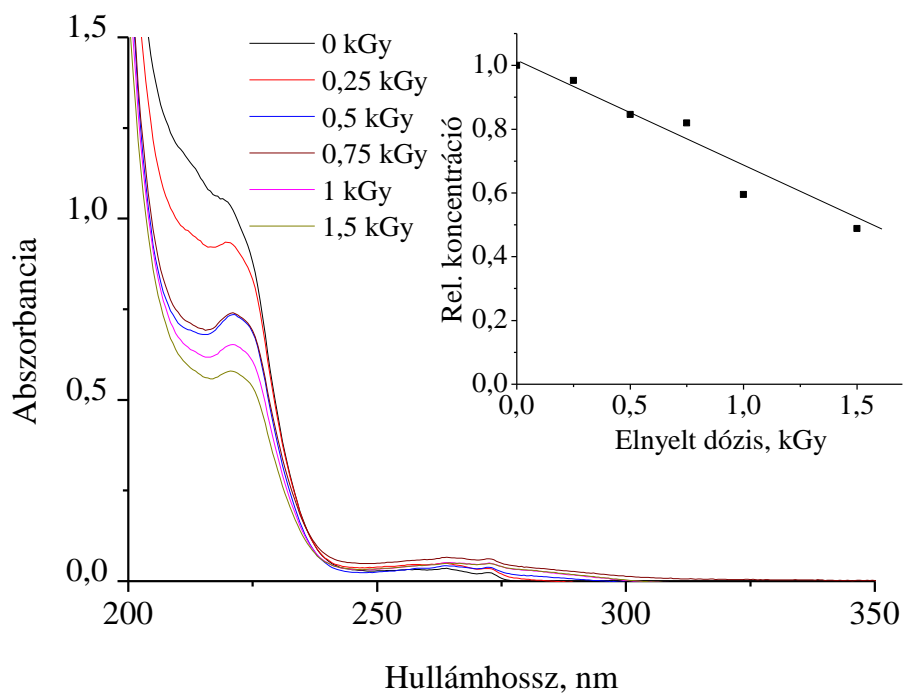
A e_{aq}⁻ reakciója során keletkező IBP oldat fényelnyelési spektrumán látszik (36. ábra), hogy az előző esetben említett 265 nm-es sáv intenzitása semmit se változik, illetve az egész spektrum intenzitása visszamaradó fényelnyelés nélkül csökken, ezzel jelezve azt, hogy jelentős fényelnyelő csoportot tartalmazó aromás bomlástermékek nem keletkeznek.



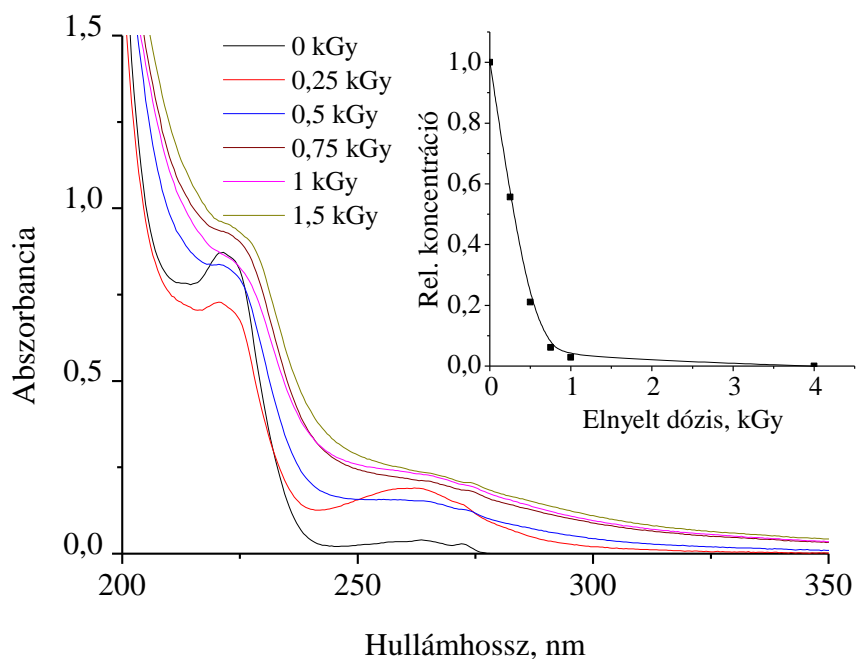
34. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú N_2O -val telített ($\bullet OH$ reakciója), különböző dózissal kezelt IBP-oldat UV fényelnyelési spektruma (pH $\sim 4,4$). A beágyazott ábrán az IBP relatív koncentrációjának változása látható a besugárzott oldatban (HPLC elválasztás során a komponens integrált kromatográfias csúcs alatti területe a dózis függvényében).



35. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú levegővel telített ($\bullet OH + O_2^{\bullet -}/HO_2^{\bullet}$ reakciója) különböző dózissal kezelt IBP-oldat UV fényelnyelési spektruma (pH $\sim 4,4$). A beágyazott ábrán az IBP relatív koncentrációjának változása látható a besugárzott oldatban (HPLC elválasztás során a komponens integrált kromatográfias csúcs alatti területe a dózis függvényében).

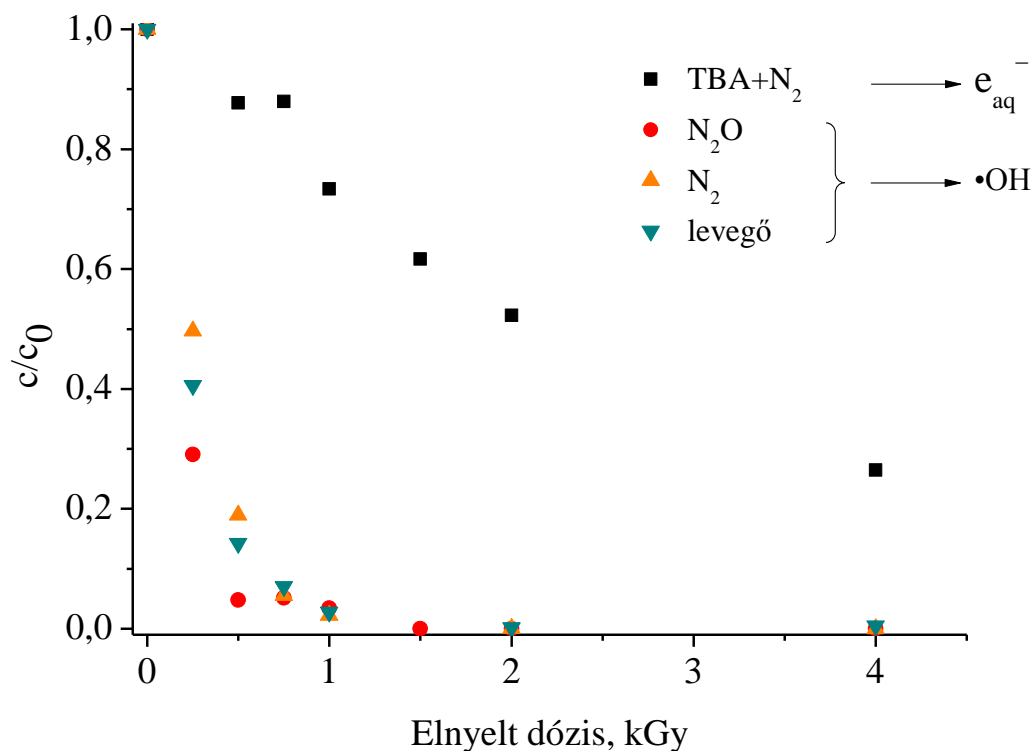


36. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú N_2 -vel telített, $0,5 \text{ mol dm}^{-3}$ terc-butanolt tartalmazó (e_{aq}^- reakciója), különböző dózissal kezelt IBP-oldat UV fényelnyelési spektruma (pH $\sim 4,4$). A beágyazott ábrán az IBP relatív koncentrációjának változása látható a besugárzott oldatban (HPLC elválasztás során a komponens integrált kromatográfias csúcs alatti területe a dózis függvényében).

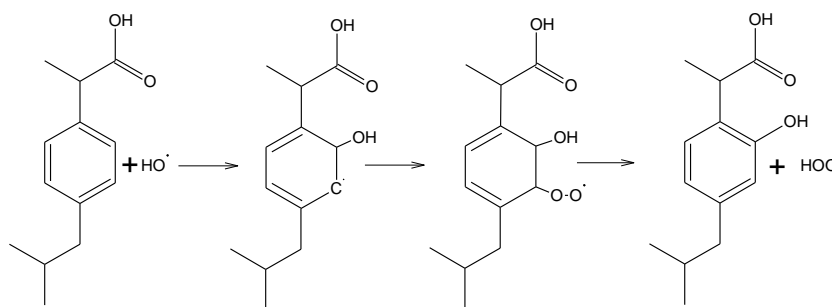


37. ábra: Az $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú N_2 -vel telített ($\bullet\text{OH} + e_{aq}^-$ reakciója) különböző dózissal kezelt IBP-oldat UV fényelnyelési spektruma (pH $\sim 4,4$). A beágyazott ábrán az IBP relatív koncentrációjának változása látható a besugárzott oldatban (HPLC elválasztás során a komponens integrált kromatográfias csúcs alatti területe a dózis függvényében).

A levegővel telített oldat $\bullet\text{OH}$ -kel történő bontása során dihidroxi-ibuprofen és 4-etilbenzaldehyd, mint aromás melléktermékek detektálhatók és kisebb molekula töredékek (az aromás gyűrű fragmentációjából származók) is előfordulnak nagyon csekély átalakulásnál. A gyűrű fragmentáció feltehetően meglehetősen komplex folyamat, mely egy sor egymást követő és egymással versengő reakciót foglal magába, ahogy azt az irodalmi áttekintésben is írtam.



38. ábra: $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ IBU gamma-radiolízise különböző reakciókörülmények közt

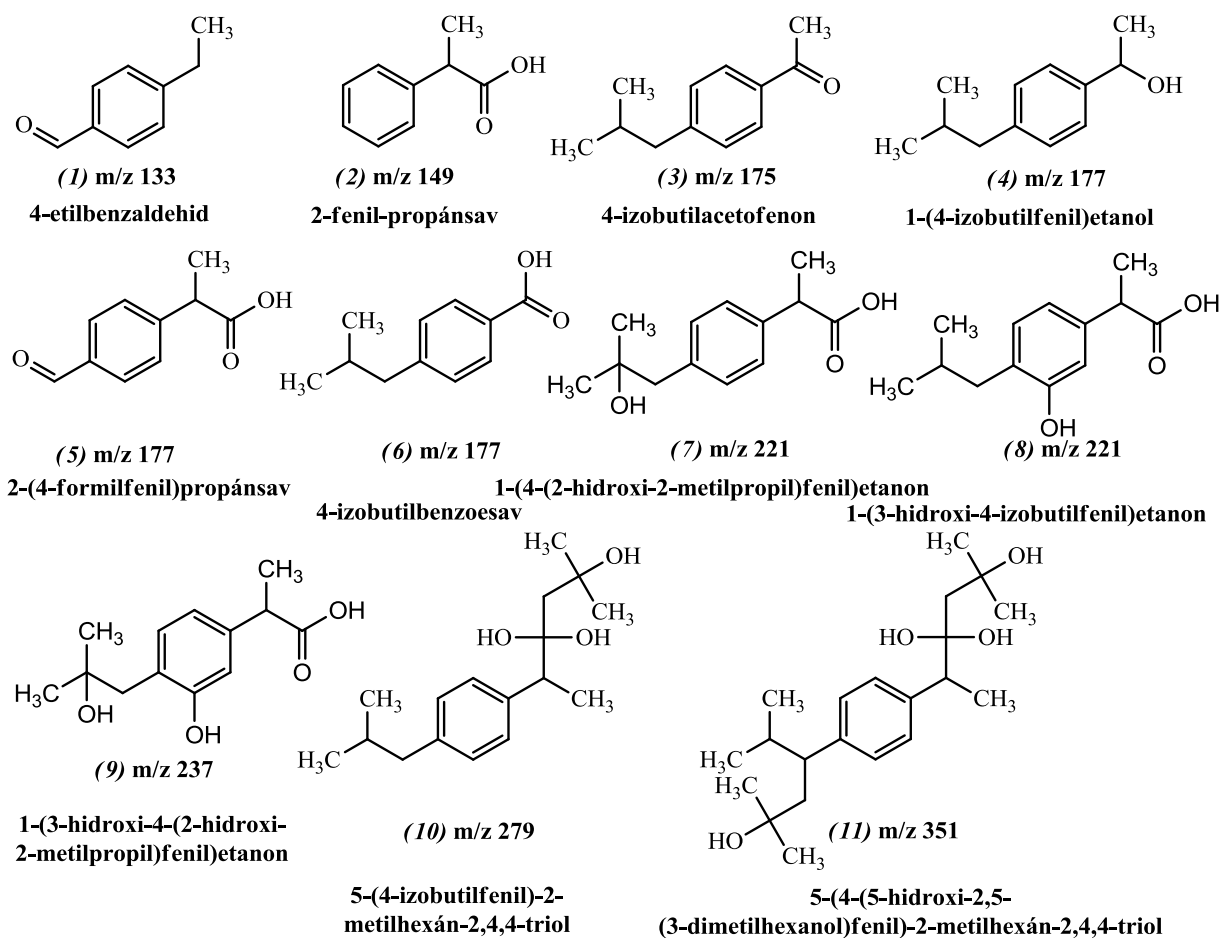


39. ábra: $\bullet\text{OH}$ addíció folyamata az ibuprofenre oldott O_2 jelenlétében

5.3.6. Végtermékek és az ökototoxicitás meghatározása

Az IBP kis oldhatósága miatt kis oldott anyag koncentrációval és kis dózissal dolgoztunk. A HPLC kromatogramokon szép számmal, azonban kis hozammal jelentek meg elsődleges,

másodlagos, stb. bomlástermékek. Ennek eredményeképpen az azonosításuk és a bomlási mechanizmusuk meghatározása is meglehetősen nehéz volt. A 40. ábrán a számos bomlástermék néhány jellegzetes képviselőjének szerkezetét tüntettem fel.

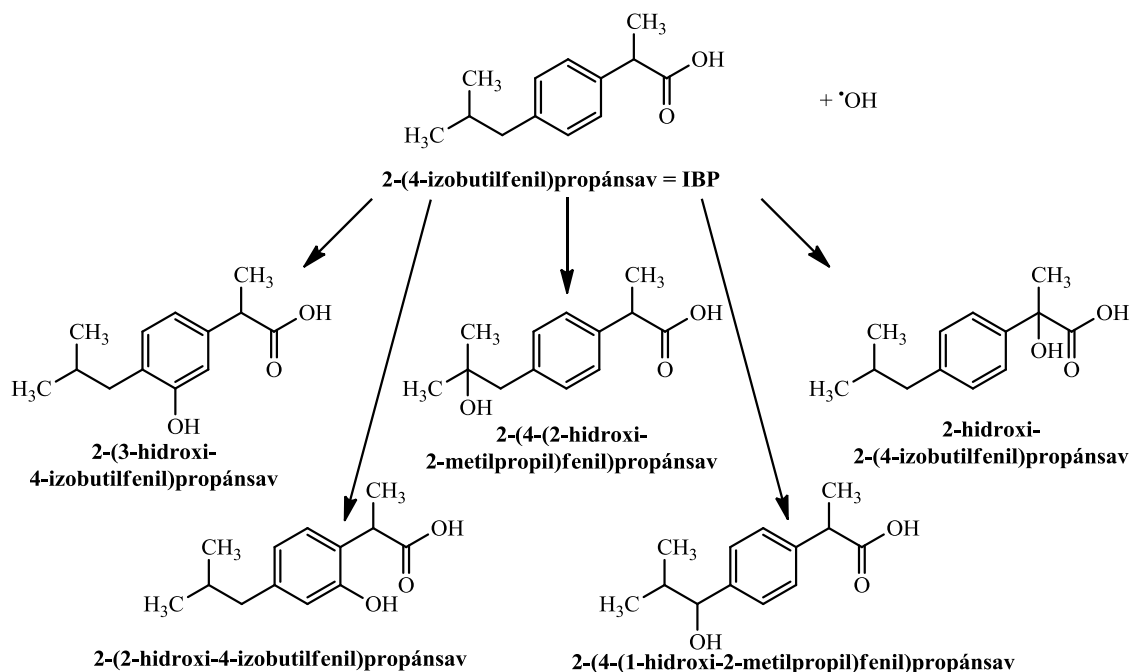


40. ábra: Az ibuprofen radiolízise során keletkező bomlástermékek

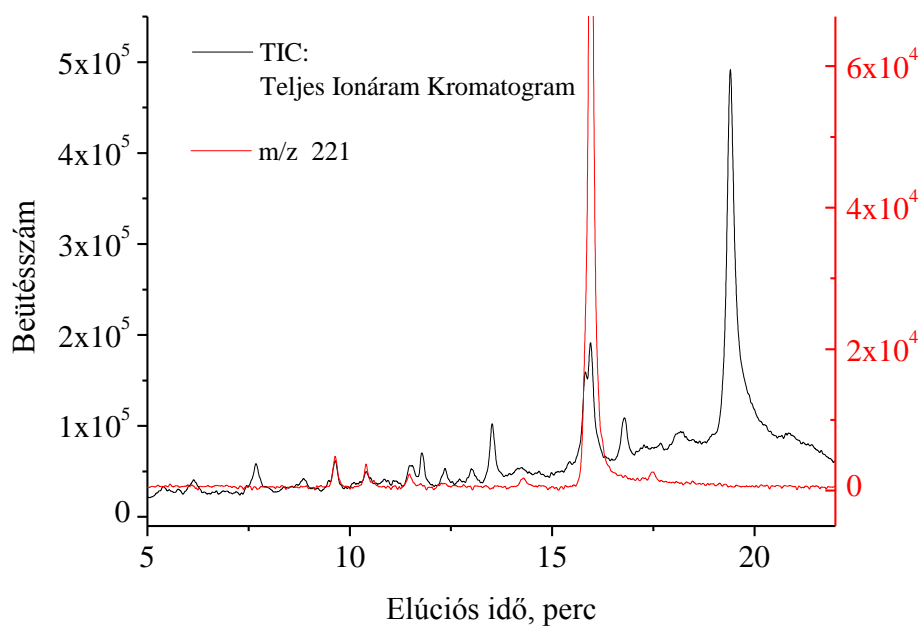
A N_2 -nel telített, *terc*-butanolt tartalmazó mintákat kivéve a fő bomlástermékek m/z értéke negatív ionizációs módban 221 volt, ami az IBP m/z értékénél (205) 16-tal nagyobb. Ezek a kis elnyelt dózissnál keletkezett termékek hidroxilált molekulák. A bomlástermékek közül ötnek a szerkezetét a 41. ábra mutatja be. A N_2O -dal vagy levegővel telített oldatok kezelése során felvett kromatogramokon 6 csúcs jelenik meg ugyanezzel a 221-es m/z értékkel (42. ábra). A hat csúcs közül egy meghatározó, melynek kivételesen nagy volt a csúcs alatti területe tömegspektrometriás detektáláskor.

Az irodalomban az IBP molekula oldalláncának terciér (40. ábra (7)-es szerkezet) (Marco-Urrea és mtsai., 2009; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010) és/vagy szekunder szénatomjánál (Caviglioli és mtsai., 2002; Madhavan és mtsai., 2010; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010; Zheng és mtsai., 2011) valószínűsítik a hidroxilálódást. Ezekkel az állításokkal ellentétben a gammaradiolízis kísérleteink diódasoros detektálással és tömegspektrométeres detektálással is

egyértelműen azt mutatták, hogy jelentős hidroxilálódás a gyűrűn történik. A két lehetséges izomer közül az egyiket a 40. ábra (8)-as szerkezeti ábrával tüntettük fel. A gyűrű hidroxilálódása mellett az oldalláncon történő hidroxilálódás is végbemegy, csak kisebb valószínűséggel. A 40. ábrán bemutatott nagyszámú bomlástermék közül meg kell említeni a 279, 351 és a 237 m/z értékkel rendelkezőket, (10), (11) és a (9) termék. A (10) és a (11) termék (m/z 279 és 351) csak a *terc*-butanol tartalmazó N₂-nel telített oldatban keletkezett. Ezek *terc*-butanol adduktok. A (9) termék egyik az IBP kétszeresen hidroxilált termékei közül. Kétszeresen hidroxilált termékek N₂O-dal, vagy levegővel telített oldatok radiolízisekor keletkeztek. A 133 m/z értékkel rendelkező (1) bomlásterméket, a 4-etilbenzaldehydet 2002-ben Caviglioli és mtsai. és 2011-ben Zheng és mtsai. is kimutatták. Ez a termék a •OH által indukált bontás során keletkezik. Ezt bizonyítja, hogy ez a vegyület nem keletkezett *terc*-butanol tartalmazó N₂-nel telített oldat besugárzása során. A publikációkban említést tesznek még az általunk is meghatározott (3) termékről 175 m/z értékkel (Castell és mtsai., 1987; Skoumal és mtsai., 2009). Az oxidatív körülmények között végzett kísérleteink során ilyen tömegszámmal 6 különböző terméket sikerült elválasztanunk. Csak egy olyan bomlástermék volt, amely az IBP után eluálódott. Ennek a tömeg/töltés aránya 171 volt.



41. ábra: Az ibuprofen radiolízise során keletkező egyszeresen hidroxilált bomlástermékek



42. ábra: Teljes ionáram kromatogram (TIC) és a 221-es m/z értéken megfigyelt kromatogram, N_2O gázzal telített IBP oldat besugárzása 0,25 kGy dózissal

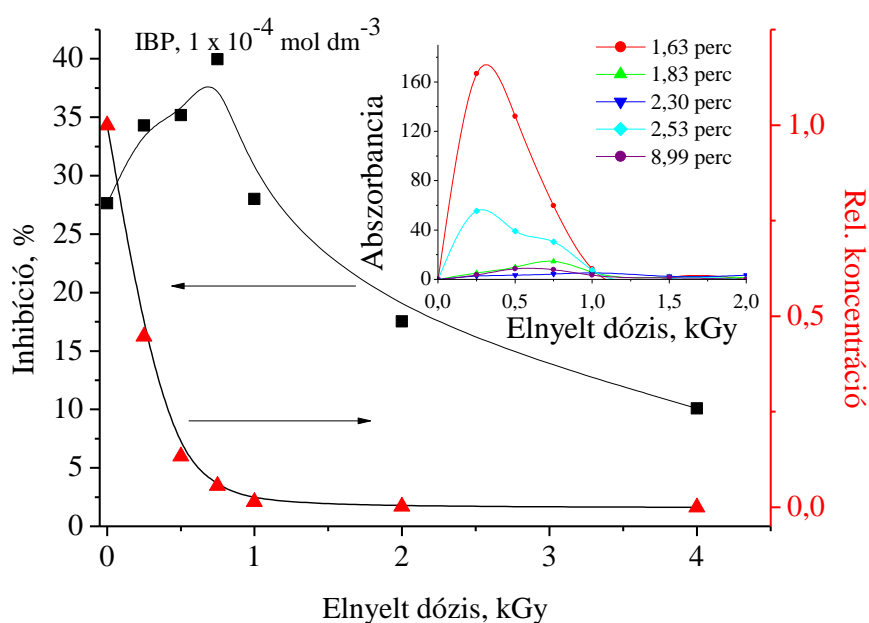
A toxicitás vizsgálatához két trófikus szinthez tartozó élőlények közül választottunk ki egy-egy jeles képviselőt, mint tesztorganizmust. Az első tesztorganizmusunk a *Daphnia magna* zooplankton volt. Mivel az IBP az alkalmazott koncentrációban nem mutatott toxikus hatást, csak a bomlástermékek okoztak némi mortalitást, így egy másik tesztorganizmust is kiválasztottunk, mellyel könnyen reprodukálható méréseket lehet végrehajtani. (A *Pseudokirchneriella subcapitata* algatenyésztéssel végzett toxikológiai teszt a korábbi kísérleteink alapján nem ilyen, reprodukálása rendkívül nehéz.)

Az akut toxicitást második lépésben *Vibrio fischeri* lumineszcens baktériummal vizsgáltuk, ahol a kezelt IBP oldat fluoreszcencia gátló hatását mértük (43. ábra). Az oldat ökotoxikus hatása kezdetben az elnyelt dózissal nőtt, majd csökkent, mely azt jelzi, hogy az IBP bomlástermékei toxikusabbak a kiindulási vegyületnél.

A bomlástermékek nagy száma miatt nehéz megállapítani, hogy közülük mely felelős az AOP kezelés során tapasztalt jelentős toxicitás növekedésért. Irodalom alapján a 4-izobutil-acetofenon (40. ábra (6)-os szerkezet) toxikus vegyület, mivel sejtoldó hatással van a vörösvérsejtekre (Castell és mtsai., 1987; Miranda és mtsai., 1991). A 1,2-dihidroxi-IBP-ről, mely egyike a kétszeresen hidroxilált IBP származékoknak szintén azt állapították meg, hogy jóval toxikusabb, mint maga az IBP (Marco-Urrea és mtsai., 2009; Illés és mtsai., 2013). Az 1-(4-izobutilfenil)etanollal (40. ábra (4)-es szerkezet) kapcsolatban is azt jegyezték le, hogy toxikus hatása van. Ezt sejtfehérje mennyiség vizsgálattal és tenyésztett fibroblasztokban az

LDH és GOT enzimek sejtek közötti aktivitásával vizsgálták (Castell és mtsai., 1987; Marco-Urrea és mtsai., 2009). Zebrahalakkal (*Danio rerio*) végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a 4-etilbenzaldehyd károsodásokat okoz a májban, vesében és a bőrben (Rácz és mtsai., 2011). (Részletesebben az irodalmi összefoglalóban már kifejtettem az IBP eddig lejegyzett bomlástermékeinek a korábbi publikációkban leírt toxikus hatását.)

A toxikus degradációs termékek keletkezése miatt kijelentjük, hogy ahhoz, hogy az oldatunk toxikus hatása megszűnjön, az elnyelt dózisonak nagyobbak kell lennie, mint amennyit a kiindulási molekulánk elbontására felhasználnánk. Nagyobb dózisok hatására a toxikus hatás csökkenthető. Az eredmények alapján a radiolízis hatékony módszernek bizonyult az IBP bontásában.



43. ábra: Fluoreszcencia gátlás változása *Vibrio fischeri* toxicitás teszttel és az át nem alakult IBP molekula relatív koncentrációja az elnyelt dózis függvényében, $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú levegővel telített IBP oldatban ($\cdot\text{OH} + \text{O}_2^-/\text{HO}_2^-$ reakciók). A beillesztett grafikonon a bomlástermékek fényelnyelésének változása látható. A spektrumok diódasoros detektorral kromatográfias elválasztás után készültek.

5.4. Ibuprofen és ketoprofen radiolízisének összehasonlítása

Az IBP és a KET folyamatos radiolízissel történő kezelése során N_2O -dal, levegővel vagy N_2 -nel telített oldatok esetén csak csekély hatékonyságbeli különbséget tapasztaltunk. Azonban N_2 -nel telített *tert*-butanolt tartalmazó oldatok esetén, amikor a e_{aq}^- reakcióját vizsgáltuk, a KET lebontása jóval gyorsabbnak bizonyult, mint az IBP-é. Ennek a magyarázata az

impulzusradiolízis vizsgálatok során kiderült. A e_{aq}^- a KET és az IBP esetében más-más funkciós csoportnál támad.

A radiolízis során az IBP és a KET oldat toxikus hatása is azonos mértékben lecsökkenthető. Ezen eredményeket *Daphnia magna* és *Vibrio fischeri* tesztorganizmusokon végzett kísérletekkel támasztottuk alá. A toxicitás az aromás bomlástermékek koncentrációjának növekedésével nőtt, majd azok bomlásával csökkent. Ezeket az eredményeket a *Vibrio fischeri* biolumineszcencia gátlási teszttel is nyomonkövettük. A *Daphnia magna* kevésbé volt érzékeny az aromás bomlástermékekre. Illetve, ezen élőlényekre kisebb toxikus hatást fejtett ki az IBP, mint a KET.

A radiolízis során az aromás bomlástermékek keletkezését nyomonkövettük és szerkezetüket meghatároztuk. Megállapítottuk, hogy a $\bullet\text{OH}$ reakciójában az IBP-ből és a KET-ből is leginkább gyűrűn hidroxilált bomlástermékek keletkeznek. Ez az állításunk ellentétben áll a legtöbb irodalomban leírttal, melyben a szerzők a hidrogén elvonással járó reakciót valószínűsítik (Caviglioli és mtsai., 2002; Marco-Urrea és mtsai., 2009; Madhavan és mtsai., 2010; Méndez-Arriaga és mtsai., 2010; Zheng és mtsai., 2011; Feng és mtsai., 2014). Az egyszeresen és kétszeresen hidroxilált termékek mellett találtunk az irodalomban nem említett háromszorosan és négyszeresen hidroxilált termékeket is.

A e_{aq}^- reakciójában sem a KET, sem az IBP esetében nem találtunk jelentős aromás végtermékeket a *tert*-butanol adduktokon kívül, melyek feltétlenül a e_{aq}^- reakció során képződnek. Az impulzusradiolízis kísérletekkel egyértelműen detektáltuk a e_{aq}^- és a célmolekuláink reakciója során keletkező közttermékeket, és meghatároztuk a sebességi együtthatóikat, melyek nagy értékek voltak. Azonban a folyamatos radiolízis eredmények alapján (27. és 38. ábra) az IBP és KET e_{aq}^- -nal történő lebontása nem gyorsabb a különböző más reakciókörülmények közt végzett kísérletekhez képest ($\bullet\text{OH}$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, H^\bullet reakciója). Ennek oka egyrészt az, hogy a $\bullet\text{OH}$ reakciójának vizsgálatokor N_2O gázt alkalmaztunk, melyben a e_{aq}^- a (6) reakció alapján újabb $\bullet\text{OH}$ -é alakul, így az IBP és a KET kétszerannyi mennyiségű $\bullet\text{OH}$ -kel reagálhat el, mint ami a víz radiolízise során leírt egyenlet G-értékének megfelelő lenne ((5) egyenlet). Másrészt a e_{aq}^- reakciójában keletkező közttermékek könnyen rekombinálódnak. Ez látható az IBP és a KET folyamatos radiolízise során felvett fényelnyelési spektrumain is (26. ábra B része és 36. ábra), melyeken visszamaradó abszorbancia nélkül csökken ugyan a fényelnyelés a célmolekuláinkra jellemző fényelnyelési sávban, de jóval lassabban, mint a többi reakciókörülmény esetében.

Az IBP és a KET impulzusradiolízis kísérleteiben a két molekula szerkezetéből adódó reakciómechanizmus és sebességi együttható különbségeket állapítottunk meg (11. táblázat).

A $\bullet\text{OH}$ mindkét molekula esetében elsősorban a gyűrűt támadja. Ezt a moláris fényelnyelési együtthatókból is megfelelően alá lehet támasztani. Természetesen hidrogén elvonással is keletkeznek közttermékek, ebben az esetben IBP terciér és szekunder szénatomjától is előszeretettel von el hidrogént a $\bullet\text{OH}$, a KET esetében pedig a terciér szénatomtól. Az IBP és a $\bullet\text{OH}$ reakciójának sebességi együtthatója $7,0 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, a KET-é pedig $5,5 \times 10^9$. Mindkét érték viszonylag messze van a diffúzió kontrollált értéktől ($1,1 \times 10^{10}$). Ez azért van, mert egyik molekula sem rendelkezik olyan elektrondonor csoporttal, ami igazán kedvezne a $\bullet\text{OH}$ reakciójának. A KET karbonilcsoportot is tartalmaz, melyben a szénatom erősen elektrofil. Ez a KET és a $\bullet\text{OH}$ sebességi együtthatóját még csökkenti.

A e_{aq}^- a KET esetében a karbonilcsoport (keton) szénatomjával reagál, annak elektronszívó tulajdonsága miatt, ezzel ketil-gyök-aniont képezve. Az anion protonálódással ketil gyökké alakul át. A karboxilcsoport szénatomja kevésbé elektrofil, azonban az IBP molekulában ez a leginkább elektron szívó rész (ketocsoport hiánya miatt), így a e_{aq}^- ebben az esetben ott támad. A közttermékek tranziens spektrumának intenzitásán (22. ábra B része és 24. ábra) és a reakciósebességi együtthatókon is látszik, hogy e_{aq}^- az IBP-nel jóval kisebb sebességgel reagál, mint a KET-nel.

A ketil-gyök rendkívül reakcióképes, így vagy a gyors rekombinálódás valósulhat meg, vagy a ketil-gyök egy újabb elektron (e_{aq}^- vagy $\text{O}_2^{\bullet-}$ egyik elektronja) felvételével alkohollá alakulhat. KET esetében keletkező végtermékekből erre a reakciómechanizmusra is következtethetünk (28. ábra).

11. táblázat: A KET és az IBP impulzusradiolízissel meghatározott sebességi együtthatói a $\bullet\text{OH}$ -kel, e_{aq}^- -nal és a H^\bullet -mal (*-gal jelölve: benzofenon esetében (Bredé és mtsai., 1975; Hayon és mtsai., 1972))

Reaktáns	Sebességi együttható ($\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$)	
	KET	IBP
$\bullet\text{OH}$	$5,5 \times 10^9$	$7,0 \times 10^9$
e_{aq}^-	$2,2 \times 10^{10}$	$8,5 \times 10^9$
H^\bullet	$\sim 6,0 \times 10^9^*$	$4,0 \times 10^9$

Ahogy a *Gyógyszerhatóanyagok radiolízises bontásának vizsgálata* rész elején már említettem, a kutatócsoportunk vizsgálta korábban a KET és az IBP közös oldatban történő UV (254 nm) fotolízisét, melynek során a KET fotoérzékenyítő hatása érvényesült, és az IBP jóval hatékonyabban bomlott, mint a KET jelenléte nélkül. Végeztünk ilyen kísérleteket radiolízis

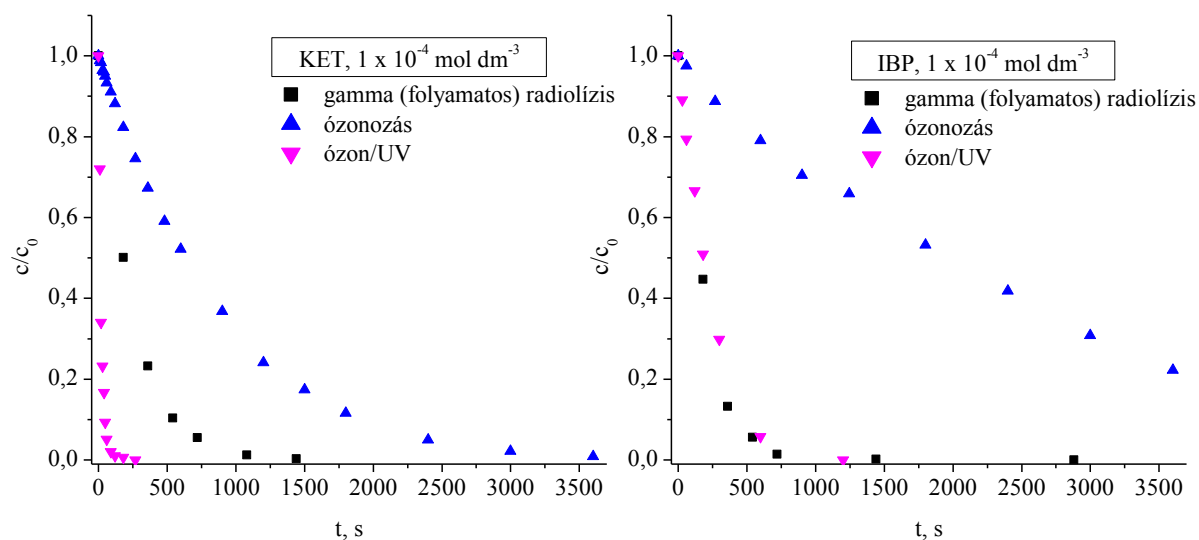
esetén is, tehát az IBP és a KET közös oldatban történő kezelését ionizáló sugárzással. Ennek során nem tapasztaltunk a KET részéről a bontás hatékonyságát fokozó folyamatot. Ez egy kitűnő bizonyíték volt arra, hogy a KET fényérzékenyítő hatása, az irodalomban is leírt fotoionizációjának köszönhető, a molekula könnyen gerjeszthető karbonilcsoportja miatt, nem pedig egyéb gyökös (pl.: $\cdot\text{OH}$ -ös) mechanizmusnak.

5.5. Ózonozás, fotolízissel kombinált ózonos kezelés és radiolízis összehasonlítása a ketoprofen és az ibuprofen példáján

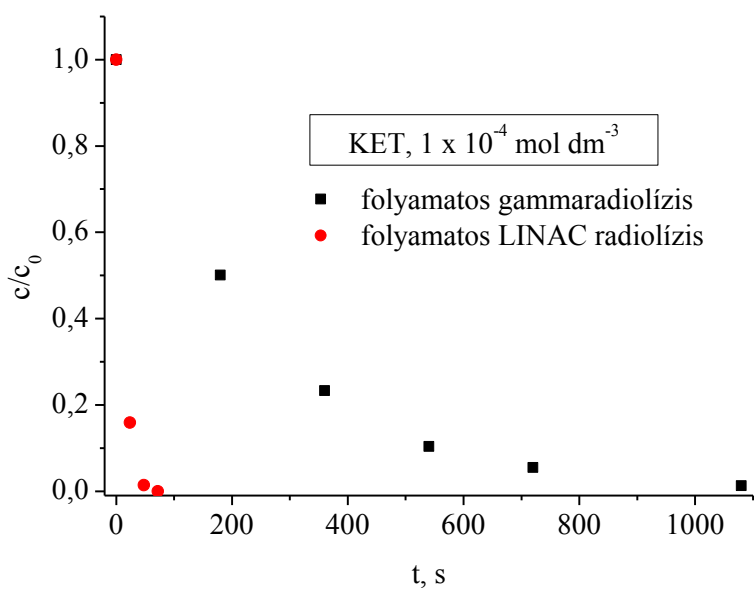
A 44. ábra is jól mutatja a három különböző módszer hatékonyságának különbségét az IBP és a KET lebonthatóságában. Mindkét vegyület ózonozással bontható a legkisebb hatékonysággal. Mivel egyik molekula sem rendelkezik erős elektrondonor szubsztituenssel, így mindkét molekula ózonozása során a közvetlen ózonos reakcióknak jóval kisebb szerepe van a lebontásában, mint a gyökös folyamatoknak. A kezelés során keletkező $\cdot\text{OH}$ fontos szerepet tölt be az IBP és a KET bontásában. A pszeudo elsőrendű sebességi együtthatók a két molekulára egy nagyságrenden belül megegyeznek ózonozás során.

Az O_3/UV módszer az IBP lebontására kisebb hatékonysággal alkalmazható, mint a KET lebontására, az IBP (korábban már említett) kis fotoionizációja miatt. Ebből a szempontból a kombinált módszert nem lehetne feltétlenül javasolni szennyvizek tisztítására, azonban a módszer nagy előnye, hogy az UV fény hatására a $\cdot\text{OH}$ -ök mennyisége és ezáltal szerepe is megnő, ezek a gyökök kevésbé szelektíven bontják a szerves szennyezőket.

A radiolízis mindkét vegyületnél ugyanolyan jó hatékonysággal alkalmazható. A szennyvíztisztítás során a nagyenergiájú ionizáló sugárzás alkalmazását ajánlanám a hagyományos eleveniszapos módszer mellett. Azon belül is, a könnyebb gyakorlati megvalósítása miatt az elektrongyorsítóval működő technikát. A 45. ábra jól szemlélteti a 4 MeV teljesítményű LINAC lineáris elektrongyorsító és az 5 kGy h^{-1} dózisteljesítményű gamma-besugárzó berendezés folyamatos üzemű működése közti hatékonyságbeli különbséget. A választott két célmolekulánk szerkezetéből adódó hasonlóságok és különbségek segítségével és a kísérleteink során meghatározott sebességi együtthatókkal alátámasztottuk, hogy a karbonilcsoport kedvez a redukzív folyamatoknak. A e_{aq}^- előszeretettel támadja a karbonilcsoport szénatomját. Az elektrofil $\cdot\text{OH}$ és O_3 reakciójának nem kedvez, ha a molekulában van karbonilcsoport. A $\cdot\text{OH}$ viszont az aromás gyűrűre kapcsolódik könnyen, mellyel hidroxilált bomlástermékek keletkeznek.



44. ábra: A KET és az IBP különböző módszerekkel történő eltávolítása (■: folyamatos gammaradiolízis, ▲: ózonozás, ▼: O_3/UV)



45. ábra: Folyamatos radiolízis alkalmazása gamma besugárzó berendezéssel és lineáris elektrongyorsítóval KET ($1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) bontására

6. Összefoglalás

Munkámban nagy hangsúlyt fektettem annak tanulmányozására, hogy hogyan hat a nagyenergiájú ionizáló sugárzás a KET és az IBP híg vizes oldatára. Különös figyelmet szenteltem a bomlás kinetikájára, a köztitermékek és a végtermékek vizsgálatára, hogy ennek segítségével a célmolekuláink bontására reakciómechanizmust lehessen javasolni, mely mechanizmust más nagyhatékonyságú oxidációs reakciók esetén is fel lehet használni az eredmények értelmezéséhez. A radiolízis során kapott eredmények felhasználhatók az általunk szintén alkalmazott ózonozás és az ózon/UV módszer eredményeinek feldolgozásához.

Az ózonozás, ózon/UV kombinált módszer és folyamatos radiolízis közül a leghatékonyabbnak a radiolízis mondható, mivel az mindkét nehezen lebontható szennyező anyag eltávolítására ugyanolyan jó hatásokkal alkalmazható. Az O₃/UV módszer KET esetében tökéletes módszernek bizonyult, azonban az IBP UV fényelnyelése a szerkezetéből adódóan sokkal kisebb, mint a KET-é, így az UV fény nem játszik olyan jelentős szerepet a kombinált kezelésében. Az ózonozás viszont jóval időigényesebb folyamat, mint az O₃/UV kezelés. Különösen a KET esetében van jelentős hatékonyságbeli különbség a kombinált módszerhez képest.

KET esetében az ózonozás hatékonysága megfelelőnek mondható. A viszonylag nagy koncentrációban alkalmazott KET egy óra alatt teljes mértékben elbontható volt. Azonban, figyelni kell az aromás bomlástermékek kezelésére is, ezek a célmolekuláink sikeres eltávolítása után is az oldatban maradhatnak. A módszer hatékonyságát a HPLC vizsgálat mellett TOC és toxicitás mérésekkel is igazoltuk.

Az oldat TOC tartalma a kezelés hatására nagymértékben lecsökken. A keletkező kis molekulatömegű karbonsavak lassabb ózonos vagy ózon/UV bonthatósága miatt azonban a csökkenés mértéke kisebb lesz.

A toxicitás mérések során három tesztorganizmust alkalmaztunk a három különböző táplálkozási szintről. Megállapítottuk, hogy az alga rendkívül érzékeny nem csak a KET-re és a bomlástermékeire, hanem a mérési körülményekre is. Így ezeket a méréseket nagyon nehéz reprodukálni. Ezért a később alkalmazott radiolízis kísérleteknél a másik két toxicitás vizsgálatot választottuk. Az algatenyésztésre az aromás bomlástermékek jelentős gátló hatást fejtenek ki, a KET bomlása során a toxicitás kezdetben megnövekedett, majd az egy órás kezelés végére megszűnt.

A *Daphnia magna* zooplankton jóval kevésbé volt érzékeny mind a KET-re, mind a keletkező végtermékekre. A halálozási arány a kezelés végére nullára csökkent.

A lumineszcens baktériummal végzett toxicitás mérések esetében mindkét oxidációs módszerrel történő kezelés során a toxicitás görbe alakja szorosan követi a fő bomlástermékek keletkezésének és bomlásának görbáját.

Az IBP ózonos és O₃/UV kombinált módszeres kezelésének részletes vizsgálatát nem tartottuk szükségesnek. Ennek oka egyrészt az, hogy az irodalomból jól ismert az ózonozás, mint vízkezelési módszer alkalmazása és alkalmazásának folyamata az IBP esetében. Másrészt pedig, hogy az irodalomból jól ismert az IBP kis affinitása az ózonhoz elektrondonor csoportok hiányában, illetve a molekula kis fényelnyelése kisnyomású a higanygőzlámpa emissziós maximumán. Az IBP viszonylag nehezen bontható ennek a két technológiának a felhasználásával. Az ózonozás hatékonysága természetesen függ a pH-tól, a pH növekedésével, a hatékonyság is növekszik. Az UV fény ózonos kezeléssel történő alkalmazása nem minden esetben növeli meg az eltávolítási hatékonyságot. Ez függ a víz (a mátrix) minőségétől.

Az IBP impulzusradiolízis és folyamatos radiolízis vizsgálatai is azt bizonyították, hogy a hidroxilálódás létrejöhet az oldalláncon és a gyűrűn is. Gammaradiolízis kísérleteink diódasoros detektálással és tömegspektrometriás detektálással is egyértelműen azt mutatták, hogy a jelentős hidroxilálódás a gyűrűn történik. Eredményünk ellentétben áll az irodalommal, mely szerint a hidroxilálódás csupán az oldalláncon következik be. Az IBP egyszerű hidroxilálódása a gyűrűn két izomert eredményezhet. A $\bullet\text{OH}$ reakciója az IBP-nel $7 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ sebességi együtthatóval megy végbe, melynek során hidroxil-ciklohexadienil gyök keletkezik.

A hidratált elektron az IBP karboxilcsoportjánál támad. Az így létrejövő gyök fényelnyelésének intenzitása a vizsgált hullámhossztartományban nem jelentős, mivel az elektron konjugációja nem intenzív. A e_{aq}^- reakciója IBP-nel $8,5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ sebességi együtthatóval megy végbe, mely az egyharmada a KET és a e_{aq}^- között lejátszódó reakció általunk meghatározott sebességi együtthatójának.

A H^\bullet reakciója az IBP-nel a reaktív gyök kisebb jelentősége miatt elhanyagolható. A sebességi együtthatója $4,0 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. Az irodalomban eddig nem volt adat a H^\bullet és az IBP reakciójának sebességi együtthatójáról. A H^\bullet a gyűrűre addicionálódik, melynek során ciklohexadienil gyök keletkezik. Ezek a köztitermékek további átalakulással nem járulnak hozzá a hidroxilált végtermékek kialakulásához.

Az IBP folyamatos radiolízise során detektált aromás végtermékek jelentős része (egyszeresen vagy többszörösen) hidroxilált IBP molekula.

A KET impulzusradiolízis vizsgálatai során megállapítottuk, hogy a $\bullet\text{OH}$ itt szintén elsősorban a KET molekula gyűrűjénél támad, melynek során hidroxil-ciklohexadienil gyök keletkezik. A KET és a $\bullet\text{OH}$ reakciójában benzil-típusú gyök is keletkezik az oldalláncról történő hidrogén elvonással. E gyöktípus jóval kisebb mennyiségben keletkezett, mint a hidroxil-ciklohexadienil típusú gyök. A KET és a $\bullet\text{OH}$ sebességi együtthatója $5,5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, mely nem kiemelkedően nagy érték.

A e_{aq}^- és KET reakciójánál nagy sebességi együtthatót határoztunk meg, $2 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, ezért megállapítottuk, hogy a e_{aq}^- a KET karbonil oxigénjénél támad, ellentétben az IBP-nel, ahol a karbonil oxigén hiánya miatt a e_{aq}^- a karboxilcsoportot támadja. A ketil-gyökanion, mely a e_{aq}^- és a KET reakciójakor keletkezik, gyors protonálódáson megy keresztül.

A KET folyamatos besugárzása során, az IBP besugárzásához hasonlóan szintén főképp hidroxilált termékek keletkeztek.

Az IBP folyamatos radiolízise során megállapítottuk, hogy a vegyület bontása jóval hatékonyabb oxidatív körülmények között, mint redukzív körülmények között, míg KET esetében nem tapasztaltunk különbséget a e_{aq}^- és a $\bullet\text{OH}$ általi bontás hatékonysága között. Ez a különbség a két molekula (a célmolekulák) szerkezeti különbsége miatt lépett fel.

A radiolízis során az oldataink toxicitásának változását *Daphnia magna* és *Vibrio fischeri* tesztorganizmussal követtük, és megállapíthattuk, hogy az IBP és a KET oldat toxikus hatása is azonos mértékben lecsökkenthető. Az oldataink toxikus hatása az aromás bomlástermékek koncentrációjának növekedésével nőtt, majd azok bomlásával csökkent. *Vibrio fischeri* biolumineszcencia gátlási teszttel ez a változás tökéletesen nyomon követhető. A *Daphnia magna* tesztorganizmus kevésbé volt érzékeny az aromás bomlástermékekre. Illetve az IBP molekula jelentős toxikus hatást nem fejt ki erre az élőlényre.

Az általunk alkalmazott alternatív víztisztítási technológiák (nagyenergiájú ionizáló sugárzás, ózonozás és ózon/UV kombinált kezelés) alkalmasak a KET és az IBP lebontására. E módszerekkel nem csak a kiindulási vegyületeink bonthatók le, hanem a kezelés során képződő bomlástermékek koncentrációja is csökkenthető, hosszabb kezeléssel pedig teljes mineralizáció érhető el.

A hagyományos eleveniszapos szennyvíztisztítást érdemes radiolízissel kiegészíteni. Az ózonozás, az O_3/UV kezelés és a radiolízis eredményeit összevetve a szennyvíztisztítás során a nagyenergiájú ionizáló sugárzás alkalmazása ajánlható a hagyományos eleveniszapos módszer mellett. A radiolízis mindkét vegyületnél ugyanolyan jó hatékonysággal alkalmazható. A könnyebb gyakorlati megvalósítás miatt az elektrongyorsítóval működő technika javasolható.

7. A doktori (PhD) értekezés tézisei

1. Ózonos kezelés során az ibuprofen és a ketoprofen lebontásában is kis szerepe van a közvetlen ózonos reakcióknak.

Egyik molekula sem rendelkezik erős elektronküldő csoportokkal, így a közvetlen ózonos reakcióknak kis szerepe van a lebontásukban. A bomlás főképp közvetett úton, az ózon bomlástermékein keresztül játszódik le. A kezelés során keletkező $\bullet\text{OH}$ meghatározó szerepet tölt be mindkét anyag bontásában. Az ibuprofen kisebb sebességgel bomlik ózonos kezelés során, mint a ketoprofen. (1. közlemény)

2. O_3/UV kombinált kezeléssel a ketoprofen nagyobb sebességgel bontható, mint az ibuprofen.

Az IBP és a KET kombinált O_3/UV kezelése során meghatározott bomlási sebességek között egy nagyságrend különbség van. A KET bontásának hatékonysága a kombinált kezeléssel az ózonozáshoz képest többszöröződött. Az IBP bontásának sebessége az UV fényel csak kisebb mértékben növekedett. A növekedés elsősorban a KET jelentősebb fajlagos fényelnyelésével értelmezhető. A KET O_3/UV bontásához a molekula szerkezetéből adódóan legnagyobb mértékben a fotoionizáció járul hozzá, kisebb mértékben a $\bullet\text{OH}$ és legkisebb mértékben a molekuláris ózon. Az IBP molekula fotoionizációja nem számottevő, így a molekula lebontása hidroxilgyökön keresztül érhető el a leghatékonyabban. (1. közlemény)

3. A vizes oldatok radiolízisekor az ibuprofen bontása jóval hatékonyabb oxidáló, mint redukáló körülmények közt.

Az IBP és a KET folyamatos radiolízissel történő kezelése során N_2O -dal, levegővel (oxidáló körülmények) vagy N_2 -nel telített oldatok esetén (oxidáló/redukáló) csak csekély hatékonyságbeli különbséget tapasztaltunk. N_2 -nel telített *terc*-butanol tartalmazó oldatok esetén (redukáló) azonban, amikor a e_{aq}^- reakcióját vizsgáltuk, a KET lebontása jóval gyorsabbnak bizonyult, mint az IBP-é. Ennek oka, hogy a e_{aq}^- a KET-t és az IBP-t más-más funkciós csoportnál támadja, a KET-t a karbonil oxigénen, az IBP-t a karboxil oxigénen. (2. közlemény)

4. Az ibuprofen és a ketoprofen oldatok toxikus hatása radiolízis során hasonló mértékben csökken.

Ezen eredményeket *Daphnia magna* és *Vibrio fischeri* tesztorganizmusokon végzett kísérletekkel bizonyítottuk. A toxicitás az aromás bomlástermékek koncentrációjának növekedésével nőtt, majd azok bomlásával csökkent. A *Daphnia magna* kevésbé volt érzékeny az aromás bomlástermékekre. Ezen élőlényekre kisebb toxikus hatást fejtett ki az IBP, mint a KET. (2. közlemény)

5. A radiolízis kezdeti szakaszában, a $\bullet\text{OH}$ reakciójában az ibuprofenből és a ketoprofenből is főként gyűrűn hidroxilált bomlástermékek keletkeznek.

Megfigyelésünk ellentétben áll a legtöbb, a témával kapcsolatos közlemény állításával, melyekben a szerzők a hidrogén elvonással járó reakciót valószínűsítik. Az egyszeresen és kétszeresen hidroxilált termékek mellett találtunk az irodalomban nem említett háromszorosan és négyszeresen hidroxilált bomlástermékeket is.

Impulzusradiolízis méréseink is azt igazolják, hogy a $\bullet\text{OH}$ mindkét molekula esetében elsősorban az aromás gyűrűt támadja. Ezt a köztitermékek moláris fényelnyelési együtthatóival megfelelően alá lehet támasztani. Az IBP és a KET $\bullet\text{OH}$ reakcióinak sebességi együtthatói viszonylag messze vannak a diffúzió kontrollált értéktől ($1,1 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$), mert egyik molekula sem rendelkezik olyan elektrondonor csoporttal, ami igazán kedvezne a $\bullet\text{OH}$ reakciójának. A KET karbonilcsoportot is tartalmaz, melyben a szénatom erősen elektrofil. Ez a KET és a $\bullet\text{OH}$ sebességi együtthatóját még csökkenti. (2. és 3. közlemény)

A KET és az IBP impulzusradiolízissel meghatározott sebességi együtthatói a $\bullet\text{OH}$ -kel, e_{aq}^- -nal és a H^\bullet -mal (-gal jelölt irodalmi érték benzofenon esetében)*

Reaktáns	Sebességi együttható ($\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$)	
	KET	IBP
$\bullet\text{OH}$	$5,5 \times 10^9$	$7,0 \times 10^9$
e_{aq}^-	$2,2 \times 10^{10}$	$8,5 \times 10^9$
H^\bullet	$\sim 6,0 \times 10^9^*$	$4,0 \times 10^9$

6. A e_{aq}^- reakciójában sem a ketoprofen, sem az ibuprofen esetében nem találtunk aromás végtermékeket.

A e_{aq}^- reakciójában keletkező köztitermékek könnyen rekombinálnak. Ez látható az IBP és a KET folyamatos radiolízise során felvett fényelnyelési spektrumain is, melyeken

visszamaradó abszorbanca nélkül csökken ugyan a fényelnyelés a célmolekuláinkra jellemző fényelnyelési sávban, de jóval lassabban, mint a többi reakciókörülmény esetében. A e_{aq}^- a KET-nel a karbonilcsoport szénatomjánál, az IBP-nel pedig a karboxilcsoport szénatomjánál reagál. A karbonilcsoport nagy elektronszívó ereje miatt a e_{aq}^- KET-t ott támadja és nem a karboxilcsoportot, és ezzel egy ketil-gyök-aniont képez. Az anion protonálódással ketil gyökké alakul át. A köztitermékek tranziens spektrumának intenzitásán és a reakciósebességi együtthatókon is látszott, hogy a e_{aq}^- az IBP-t jóval kisebb hatékonysággal tudja megtámadni, mint a KET-t. (2. és 3. közlemény)

7. A ketoprofen ismert fényérzékenyítő hatása a fotoionizációnak köszönhető.

A KET és az IBP közös oldatban történő radiolízise során nem tapasztaltunk a KET részéről bontás sebességét fokozó folyamatot. Ez egy kitűnő bizonyíték arra, hogy a KET fényérzékenyítő hatása, az irodalomban is leírt fotoionizációjának köszönhető, a molekula könnyen gerjeszhető karbonilcsoportja miatt, nem pedig egyéb gyökös (pl.: \bullet OH-ös) reakciónak.

8. Summary

In the thesis the degradation of KET and IBP was investigated in dilute aqueous solution of by ozonation and combined ozonation/UV photolysis techniques and also by high-energy ionizing radiation. Special attention was paid to the degradation kinetics and to the examination of intermediates by pulse radiolysis and end products by gammaradiolysis. These investigations can give possibility to suggest reaction mechanism for the decomposition, which could be useful for interpretation of the results obtained in other advanced oxidation reactions.

Comparing the ozonation, O₃/UV combined treatment and radiolysis, the most efficient method was the radiolysis, because it could be applied for both component's removal with the good efficiency. In case of KET the O₃/UV method was excellent, but because the UV absorption of IBP is much lower, the UV light has smaller role in case of its combined treatment. The ozonation is a more time-consuming process, than the O₃/UV combined treatment. In case of KET the efficiency of ozonation is sufficient. The KET, even if in quite high concentration could be decomposed completely. In the first degradation steps aromatic degradation products form, which can also be harmful. These can remain in the solution after the successful decomposition of the parent compound. In addition to HPLC measurements, the effectiveness of the method was verified with TOC and toxicity measurements. During the treatment TOC decreased to a great extent. But, because of the lower degradability of the small molecular weight carboxylic acids by ozonation and O₃/UV method the decrease is smaller.

The change of the toxic effect of the parent compounds and of the degradation products was examined with standard toxicity tests testorganisms from the three trophic level; *Pseudokirchneriella subcapitata* microalgae culture, *Daphnia magna* zooplankton and *Vibrio fischeri* luminescent bacterium. It was established that the alga was sensitive to the KET, its degradation products and the circumstances of the measurement. It should be noted that these tests are difficult to reproduce. For this reason in the later experiments (during radiolysis) only the other two toxicity tests were applied. The aromatic degradation products have great inhibitory effect on the algal culture, during KET degradation the toxicity first increased, then after the one hour ozonation there was no toxic effect.

Daphnia magna zooplankton was less sensitive to KET and the forming degradation products. The mortality rate decreased to zero at the end of the treatment.

In toxicity measurements with luminescent bacterium the shape of the inhibition curve followed the degradation curve of the main aromatic degradation products in ozonation and O₃/UV.

The investigations of pulse radiolysis as well as continuous radiolysis of IBP proved that the hydroxylation can take place at the aromatic ring and also at the side chain. Gamma radiolysis experiments with diode array and mass spectrometric detection showed clearly that significant hydroxylation occurs at the ring. This result is in disagreement with literature, which says that hydroxylation takes place only at the side chain. A simple hydroxylation of IBP at the ring can result in two isomers. The $\bullet\text{OH}$ reaction with IBP takes place with reaction rate coefficient of $7 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. In the course of this reaction hydroxy-cyclohexadienyl radical forms.

The hydrated electron attacks the IBP at the carboxyl group. In the examined wavelength range the light absorption of the forming radical is not significant, because the conjugation of the electrons is not intensive. The e_{aq}^- reaction with IBP takes place with reaction rate coefficient of $8.5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, which is about one third of the rate coefficient found for ketoprofen ($2.6 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$).

The $\text{H}\bullet$ reaction with IBP is negligible because of the low yield of the reactive radical. The rate coefficient of the reaction is $4.0 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. There were no data about the reaction rate coefficient of IBP and $\text{H}\bullet$ in the literature so far. $\text{H}\bullet$ adds to the aromatic ring forming cyclohexadienyl radical. These radicals do not contribute with further transformation to the formation of hydroxylated end products.

The main aromatic degradation products detected during the continuous radiolysis of IBP are (mono or double) hydroxylated molecules.

By pulse radiolysis investigations of KET it was established that the $\bullet\text{OH}$ attacks mainly the ring of the molecule. In the reaction hydroxy-cyclohexadienyl radical forms. In the reaction of KET and $\bullet\text{OH}$ benzyl type radical may also form with elimination of hydrogen from the side chain. This radical type forms in much smaller amount, than the hydroxy-cyclohexadienyl type radical. The reaction rate coefficient of KET and $\bullet\text{OH}$ is $5.5 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$, which is not an outstandingly high value.

We determined high reaction rate coefficient of e_{aq}^- and KET reaction as $2 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$. We suggest that e_{aq}^- attacks the KET molecule at the carbonyl group, in contrast with IBP in which case the e_{aq}^- reacts with the carboxyl part because of the absence of carbonyl group. The ketyl radical anion which forms in the reaction of KET and e_{aq}^- is converted into a ketyl radical via fast protonation.

During continuous radiolysis of KET the main products were hydroxylated products similarly to IBP radiolysis.

The radiolysis of IBP was much faster in oxidative conditions than in reductive conditions, while in case of KET no difference was observed between the efficiency of the decomposition of KET with e_{aq}^- or $\bullet OH$. This difference is due to the carbonyl group in KET.

During radiolysis the change of the toxicity of the solutions was followed by *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* testorganisms, and it could be established that the toxic effect of the IBP and KET solution could be reduced to the same extent. The toxic effect of the solutions increased with the increase of the concentration of the aromatic degradation products, and decreased with their degradation. This change could be perfectly followed with *Vibrio fischeri* bioluminescence inhibition test. *Daphnia magna* was less sensitive to the aromatic degradation products. IBP did not display significant toxic effect on this testorganism.

These alternative water treatment technologies (high-energy ionizing radiation, ozonation and O_3/UV method) are suitable for degradation of KET and IBP. Using these methods not only the degradation of the parent compounds can be realized, the concentration of the forming degradation products can also be decreased and with longer treatment total mineralization can be achieved.

It is worth combining the radiation technology with the conventional activated sludge treatment of waste-water.

Comparing the results of ozonation, O_3/UV treatment and radiolysis the radiolysis can be suggested to complete the conventional waste water treatment. It had the same effectiveness in degradation of both compounds. Because of the easier practical implementation we suggest the techniques working with accelerated electrons.

9. Theses of the PhD dissertation

1. The direct reactions of ozonation have only negligible role in the degradation of ketoprofen and ibuprofen.

Neither of the compounds have strong electron donor groups, therefore the direct reactions of ozonation have little role in the degradation of both molecules. The main way of degradation is the indirect one, through the intermediates of ozone decomposition. The $\bullet\text{OH}$ forming during the treatment has an important role in the decomposition of both compounds. During ozonation the degradation of the ibuprofen molecule is not so fast as that of ketoprofen. (*1st publication*)

2. By O_3/UV combined treatment the degradation of ketoprofen is faster than that of ibuprofen

There is one order of magnitude difference between the pseudo first order rate coefficients of IBP and KET in O_3/UV combined treatment. The efficiency of the KET decomposition by combined treatment was multiplied comparing to the ozonation, the pseudo first order rate coefficient was enhanced with two orders of magnitude by UV light. The efficiency of IBP degradation was increased to a smaller degree when using UV light. Because of the special structure of the molecule the photoionization gives the main contribution to the O_3/UV degradation of KET. $\bullet\text{OH}$ reactions and especially molecular ozone reactions are less important. The photoionization of IBP molecule is not considerable, therefore the degradation of this molecule is mainly due to $\bullet\text{OH}$ reactions in the combined method. (*1st publication*)

3. During radiolysis of aqueous solutions the decomposition of ibuprofen is more efficient in oxidative than reductive conditions

There are not considerable differences in the rate of the degradation of IBP and KET using solutions saturated with N_2O (oxidative condition) or with N_2 (oxidative/reductive). Investigating the reaction of e_{aq}^- solutions saturated with N_2 and contained *tert*-butanol (reductive condition) show higher rate coefficient in the case of KET, than IBP. The reason of the difference is the different place of the attack of e_{aq}^- . While e_{aq}^- attacks the KET via the carbonyl group, the IBP is attacked via the carboxyl group. (*2nd publication*)

4. Toxic effects of the ibuprofen and ketoprofen containing solution decrease to similar extent during radiolysis.

These results are based on the experiments using *Daphnia magna* and *Vibrio fischeri* as test organisms. The toxicity increased with the increasing concentration of the aromatic transformation products, then with their degradation, it decreased. The *Daphnia magna* was less sensitive to the presence of the aromatic transformation products. IBP exerted smaller toxic effect on these organisms than the KET. (2nd publication)

5. In the initial part of radiolysis, in the reaction of $\bullet\text{OH}$ mostly ring-hydroxylated degradation products are formed from both ibuprofen and ketoprofen.

The observation is against to most of articles in this field, in which the authors described the possibility of the reaction with hydrogen distraction. Besides the appearance of mono- and double hydroxylated products, three and four times hydroxylated degradation products also form.

The results gained by pulse radiolysis prove that in the cases of both of the molecules the main initial reaction is the $\bullet\text{OH}$ attack on the aromatic rings. This can be verified by the molar absorption coefficients of the degradation products. Rate coefficients of the reaction of IBP and KET with $\bullet\text{OH}$ are somewhat smaller than the diffusion controlled value ($1.1 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$), because none of the molecules have such an electron donor group, which would be favourable to the reaction of the $\bullet\text{OH}$. The KET also contains a carbonyl group, in which the carbon atom is strongly electrophyl. This is responsible for the further cutdown of the rate coefficient of KET and the $\bullet\text{OH}$. (2nd and 3rd publications)

*The rate coefficients of KET and IBP with $\bullet\text{OH}$, e_{aq}^- and H^\bullet determined by pulse radiolysis (the value signed with * is a value from the literature in case of benzophenone)*

Reagent	Rate coefficient ($\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$)	
	KET	IBP
$\bullet\text{OH}$	5.5×10^9	7.0×10^9
e_{aq}^-	2.2×10^{10}	8.5×10^9
H^\bullet	$\sim 6.0 \times 10^9^*$	4.0×10^9

6. No aromatic end products were found in the reaction of e_{aq}^- either in the case of ketoprofen, or ibuprofen.

The intermediates can easily recombine in the reaction of the e_{aq}^- . This is shown by the light-absorption spectra of IBP and KET during the continuous radiolysis. The light absorption of

the typical $\pi \rightarrow \pi^*$ aromatic band decreases without remaining absorbance, and more slowly than in other circumstances. The e_{aq}^- reacts with KET at the carbon atom of the carbonyl group and with IBP at the carbon atom of the carboxyl group. The carbonyl group is a strong electron acceptor; therefore, the e_{aq}^- attacks the KET at this group forming a ketyl radical anion and not at the carboxyl group. The anion is converted into a ketyl radical via protonation. It is reflected by the transient spectra of the intermediates and by the reaction rate coefficients: e_{aq}^- can attack IBP with much lower rate, than KET. (*2nd and 3rd publications*)

7. The well-known photosensitizing effect of ketoprofen is due to the photoionization.

In the radiolysis of solutions containing both KET and IBP, KET did not increase the degradation rate of IBP, as it was reported in photolysis experiments. It shows that the photosensitizing effect of KET is due to the photoionization of the molecule, because of the easy excitable carbonyl group, and not because of other radical (e.g. $\bullet OH$) mechanisms.

10. Tudományos közlemények jegyzéke és tudományometriai mutatók

a) A doktori dolgozat alapjául szolgáló közlemények

1. Illés, E., Szabó, E., Takács, E., Wojnárovits, L., Dombi, A., Gajda-Schranz, K., 2014. Ketoprofen removal by O₃ and O₃/UV processes: Kinetics, transformation products and ecotoxicity. *Sci. Total Environ.*, 472, 178-184
(If = 3,26) Hivatkozás: 0
2. Illés, E., Takács, E., Dombi, A., Gajda-Schranz, K., Rácz, G., Gonter, K., Wojnárovits, L., 2013. Hydroxyl radical induced degradation of ibuprofen. *Sci. Total Environ.*, 447, 286-292
(If = 3,26) Hivatkozás: 6 (4)
3. Illés, E., Takács, E., Dombi, A., Gajda-Schranz, K., Gonter, K., Wojnárovits, L., 2012. Radiation induced degradation of ketoprofen in dilute aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.*, 81, 9, 1479-1483
(If = 1,38) Hivatkozás: 9 (4)

b) Egyéb közlemények

4. Csay, T., Homlok, R., Illés, E., Takács, E., Wojnárovits, L., 2014. The chemical background of Advanced Oxidation Processes. *Isr. J. Chem.*,
(If = 3,03) Hivatkozás: 0
5. Gajda-Schranz, K., Arany, E., Illés, E., Szabó, E., Pap, Z., Takács, E., Wojnárovits, L., 2013. Advanced Oxidation Processes for Ibuprofen Removal and Ecotoxicological Risk Assessment of Degradation Intermediates. *in* W. C. Carter and B. R. Brown, editors. *Ibuprofen: Clinical Pharmacology, Medical Uses and Adverse Effects*. Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, United States.
Hivatkozás: 0
6. D. Šojić, D., Despotović, V., Orčić, D., Szabó, E., Arany, E., Armaković, S., Illés, E., Gajda-Schranz, K., Alapi, T., Sajben-Nagy, E., Palágyi, A., Vágvolgyi, Cs., Manczinger, L., Bjelica, L., Abramović, B., 2012. Degradation of thiamethoxam and metoprolol by UV, O₃ and UV/O₃ hybrid processes: Kinetics, reaction mechanism and toxicity. *J. Hydrol.*, 472-473, 314-327
(If = 2,96) Hivatkozás: 10 (9)
7. Szabó, R.K., Megyeri, C., Illés, E., Gajda-Schranz, K., Mazellier, P., Dombi, A., 2011. Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere* 84, 1658-1663.
If = 3,206 Hivatkozás: 22 (19)
8. Illés, E., Gajda-Schranz, K., Dombi, A. 2009. Ozonization and UV photolysis of ketoprofen. Pages 464-467 *in* The 16th International Symposium on Analytical and Environmental Problems, Szeged, Hungary.
9. Illés, E. 2010. A ketoprofen ózonos bontása. Pages 9-54 *in* A. Dombi, editor. *Vizek szerves szennyezőinek eltávolítása nagyhatékonyságú oxidációs*

módszerekkel/Removal of Organic Contaminants of Waters by Advanced Oxidation Processes. InnoGeo Kft., Szeged.

10. Illés, E., Gajda-Schranz, K., Dombi, A. 2010. Ozonization and UV Photolysis of Ketoprofen. Pages 155-160 *in* A. Dombi, editor. Vizek szerves szennyezőinek eltávolítása nagyhatékonyságú oxidációs módszerekkel/Removal of Organic Contaminants of waters by advanced Oxidation Processes. InnoGeo Kft., Szeged.
11. Illés, E., Szabó, R.K., Dombi, A., Oppenländer, T., Gajda-Schranz, K., 2009. Ketoprofen bontása ózonozással (Degradation of Ketoprofen by ozonization). Dunaújvárosi Főiskola Kiadó, 8.

Összesített impakt faktor: 17,10

Hivatkozások száma: 47 (független: 36)

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Prof. Dr. Takács Erzsébet akadémia doktorának és Dr. Schrantz Krisztina egyetemi adjunktusnak az odaadó és áldozatkész munkájukért, hasznos tanácsaikért és a segítőkészségükért.

Köszönöm Prof. Dr. Dombi András egyetemi tanárnak és Prof. Dr. Wojnárovits László tudományos tanácsadónak a felmerülő problémák megoldására irányuló rendkívül hasznos szakmai tanácsaikat, az állandó segítőkészséget, azt hogy nagy tudásukat mindig készséggel osztották meg velem és a jó humorukat, mellyel lehengetik a társaságot.

Köszönetem illeti jó barátomat Homlok Renáta tudományos segédmunkatársat, Rácz Gergely egyetemi hallgatót, Srankó Dávid, Pap Zsolt tudományos munkatársat, Arany Eszter, Kozmér Zsuzsanna, Kmetykó Ákos és Szabó László doktorandusz hallgatókat a dolgozatom készítése során nyújtott mindennapos lelkiismeretes segítségért és munkájukért, Papp Zoltán operátort, valamint Gonter Katalin technikai asszisztenst a mérések során nyújtott segítségért és együttműködő készségért.

Köszönöm az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak (OTKA, CK 80154), valamint a Nemzetközi Atomenergia Ügynökségnek (16485 és HUN8008) a kutatásban nyújtott támogatást.

A Környezetkémiai Kutatócsoport és a Sugárkémiai Laboratórium sok munkatársától kaptam önzetlen segítséget, és biztatást, melyet ezúton szeretnék megköszönni.

Végezetül nagyon köszönöm szüleimnek, páromnak, nagyszüleimnek, testvéreimnek és barátaimnak a kedvességüket és a támogatásukat. Sokat jelent ez nekem.

12. Irodalomjegyzék

- Adams GE, Willson RL. Ketyl radicals in aqueous solution pulse radiolysis study. *J. Chem. Soc. Farad. T.* 1 1973;69:719-729.
- Alapi T, Dombi A. Comparative study of the UV and UV/VUV-induced photolysis of phenol in aqueous solution. *J. Photochem. Photobiol., A* 2007;188:409-418.
- Becvar JE, Hastings JW. Bacterial luciferase requires one reduced flavin for light emission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1975;72:3374-3376.
- Benoit-Guyod JL, Crosby DG, Bowers JB. Degradation of MCPA by ozone and light. *Water Res.* 1986;20:67-72.
- Boscá F, Carganico G, Castell J, Gómez-Lechón MJ, Hernandez D, Mauleón D, Martínez LA, Miranda MA. Evaluation of ketoprofen (R, S and RS) phototoxicity by a battery of in vitro assays. *J. Photochem. Photobiol., B* 1995;31:133-138.
- Boscá F, Miranda MA. Photosensitizing drugs containing the benzophenone chromophore. *J. Photochem. Photobiol., B* 1998;43:1-26.
- Brede O, Helmstreit W, Mehnert R. Pulseradiolyse von Bezophenon in wässriger Lösung. *Z. Phys. Chem.* 1975;256:513-521.
- Brown JN, Paxeus N, Forlin L, Larsson DG. Variations in bioconcentration of human pharmaceuticals from sewage effluents into fish blood plasma. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007;24:267-274.
- Buser H-R, Poiger T, Müller MD. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 1999;33:2529-2535.
- Buxton GV, Greenstock CL, Helman WP, Ross AB. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}/\bullet\text{O}$) in aqueous solution. *J. Phys. Chem.* 1988;17:513-531.
- Carlsson C, Johansson AK, Alvan G, Bergman K, Kuhler T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci. Total Environ.* 2006;364:67-87.
- Castell JV, Gomez-L. MJ, Miranda MA, Morera IM. Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes. *Photochem. Photobiol.* 1987;46:991-996.
- Caviglioli G, Valeria P, Brunella P, Sergio C, Attilia A, Gaetano B. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002;30:499-509.
- Cleuvers M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2004;59:309-315.
- Collado N, Rodriguez-Mozaz S, Gros M, Rubirola A, Barcelo D, Comas J, Rodriguez-Roda I, Buttiglieri G. Pharmaceuticals occurrence in a WWTP with significant industrial contribution and its input into the river system. *Environ Pollut* 2014;185:202-212.
- Constanzo LL, De Guidi G, Condorelli G, Cambria A, Fama M. Molecular mechanism of drug photosensitization- II. Photohemolysis sensitized by ketoprofen. *J. Photochem. Photobiol.* 1989;50:359-365.
- Cooper WJ, Snyder SA, Mezyk SP, Peller JR, Nickelson MG. 2010. Reaction rates and mechanisms of advanced oxidation processes for water reuse. Alexandria, VA : WateReuse Foundation, United States of America.
- Crittenden JC, Trussell RR, Hand DW, Howe KJ, Tchobanoglous G. *MWH's water treatment: principles and design.* third ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
- Cuklev F, Fick J, Cvijovic M, Kristiansson E, Forlin L, Larsson DG. Does ketoprofen or diclofenac pose the lowest risk to fish? *J. Hazard. Mater.* 2012;229-230:100-106.

- Das R, Vione D, Rubertelli F, Maurino V, Minero C, Barbati Sp, Chiron S, Paruya S, Kar S, Roy S. Modelling on photogeneration of hydroxyl radical in surface waters and its reactivity towards pharmaceutical wastes. *AIP Conf. Proc.* 2010;178-185.
- Daughton CG. 2003. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Introduction and Overview. *in* Emerging Polution Workshop. EPA, Chicago, United States.
- Dombi A, Ilisz I. Nagyhatékonyságú oxidációs eljárások a környezeti kémiában. 7-141. A kémia újabb eredményei. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2000.
- Egan KM, Lawson JA, Fries S, Koller B, Rader DJ, Smyth EM, Fitzgerald GA. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science* 2004;306:1954-1957.
- Epold I, Dulova N, Veressinina Y, Trapido M. Application of ozonation, UV photolysis, Fenton treatment and other related processes for degradation of ibuprofen and sulfamethoxazole in different aqueous matrices. *J. Adv. Oxid. Technol.* 2012;15:354-364.
- Erlwein GG. Siemenssche ozonwasserwerke. Wiesbaden-Schierstein und Paderborn. *Zeitschrift für Elektrochemie* 1902;8:881-887.
- Farré M, Barceló D. Toxicity testing of wastewater and sewage sludge by biosensors, bioassays and chemical analysis. *Trends Anal. Chem.* 2003;22:299-310.
- Felis E, Miksch K. Removal of analgesic drugs from the aquatic environment using photochemical methods. *Water Sci. Technol.* 2009;60:2253-2259.
- Feng L, Oturan N, van Hullebusch ED, Esposito G, Oturan MA. Degradation of anti-inflammatory drug ketoprofen by electro-oxidation: comparison of electro-Fenton and anodic oxidation processes. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2014.
- Fent K, Weston A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 2006;76:122-159.
- Flippin JL, Huggett D, Foran CM. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquat. Toxicol.* 2007;81:73-78.
- Flyborg L, Bjorlenius B, Persson KM. Can treated municipal wastewater be reused after ozonation and nanofiltration? Results from a pilot study of pharmaceutical removal in Henriksdal WWTP, Sweden. *Water Sci. Technol.* 2010;61:1113-1120.
- Fono LJ, Kolodziej EP, Sedlak DL. Attenuation of wastewater-derived contaminants in an effluent-dominated river. *Environ. Sci. Technol.* 2006;40:7257-7262.
- Gagnon C, Lajeunesse A, Cejka P, Gagné F, Hausler R. Degradation of selected acidic and neutral pharmaceutical products in a primary-treated wastewater by disinfection processes. *Ozone Sci. Eng.* 2008;30:387-392.
- Giri RR, Ozaki H, Ota S, Takanami R, Taniguchi S. Degradation of common pharmaceuticals and personal care products in mixed solutions by advanced oxidation techniques. *Int. J. Environ. Sci. Tech.* 2010;7:251-260.
- Gonzalez-Rey M, Bebianno MJ. Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012;33:361-371.
- Gravel A, Vijayan MM. Salicylate disrupts interrenal steroidogenesis and brain glucocorticoid receptor expression in rainbow trout. *Toxicol. Sci.* 2006;93:41-49.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J. Clin. Invest.* 2006;116:4-15.

- Halling-Sørensen B, Nielsen SN, Lanzky PF, Ingerslev F, Lützhøft HCH, Jørgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere* 1998;36:357-393.
- Hatchard CG, Parker CA. A new sensitive chemical actinometer. II. potassium ferrioxalate as a standard chemical actinometer. *Proc. R. Soc. A* 1956;235:518-536.
- Hayon E, Iyata T, Lichtin NN, Simic M. Electron and hydrogen atom attachment to aromatic carbonyl compounds in aqueous solution. Absorption spectra and dissociation constants of ketyl radicals. *J. Phys. Chem.* 1972;76:2072-2078.
- Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 2002a;131:5-17.
- Heberer T. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.* 2002b;126:175-189.
- Hoigné J. *Handbook Of Environmental Chemistry*. ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1998.
- Huber MM, 2004. Elimination of pharmaceuticals during oxidative treatment of water and wastewater: Application of ozone and chlorine dioxide. doctoral thesis, Zürich, Switzerland.
- Huber MM, Canonica S, Park G-Y, von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ. Sci. Technol.* 2003;37:1016-1024.
- Huber MM, Göbel A, Joss A, Hermann N, Löffler D, McArdell CS, Ried A, Siegrist H, Ternes TA, von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: a pilot study. *Environ. Sci. Technol.* 2005;39:4290-4299.
- Ikehata K, Jodeiri Naghashkar N, Gamal El-Din M. Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: a review. *Ozone Sci. Eng.* 2006;28:353-414.
- Illés E. A ketoprofen ózonos bontása. 9-54. Vizek szerves szennyezőinek eltávolítása nagyhatékonyságú oxidációs módszerekkel/Removal of Organic Contaminants of Waters by Advanced Oxidation Processes. Szeged: InnoGeo Kft., 2010.
- Illés E, Takács E, Dombi A, Gajda-Schranz K, Gonter K, Wojnárovits L. Radiation induced degradation of ketoprofen in dilute aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.* 2012;81:1479-1483.
- Illés E, Takács E, Dombi A, Gajda-Schranz K, Rácz G, Gonter K, Wojnárovits L. Hydroxyl radical induced degradation of ibuprofen. *Sci. Total Environ.* 2013;447:286-292.
- Jacobs LE, Fimmen RL, Chin Y-P, Mash HE, Weavers LK. Fulvic acid mediated photolysis of ibuprofen in water. *Water Res.* 2011;45:4449-4458.
- Jones GK, 2007. Applications of radiation chemistry to understand the fate and transport of emerging pollutants of concern in coastal waters. Ph.D. dissertation, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina.
- Katušič-Ražem B, Hamitouche K, Maltar-Strmečki N, Kos K, Pucić I, Britvić-Budicin S, Ražem D. Radiation sterilization of ketoprofen. *Radiat. Phys. Chem.* 2005;73:111-116.
- Khadre MA, Yousef AE, Kim J-G. Microbiological aspects of ozone applications in food: a review. *J. Food Sci.* 2001;66:1242-1252.
- Khetan SK, Collins TJ. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to Green Chemistry. *Chem. Rev.* 2007;107:2319-2364.
- Kimura A, Osawa M, Taguchi M. Decomposition of persistent pharmaceuticals in wastewater by ionizing radiation. *Radiat. Phys. Chem.* 2012;81:1508-1512.
- Klamerth N, Malato S, Aguera A, Fernandez-Alba A. Photo-Fenton and modified photo-Fenton at neutral pH for the treatment of emerging contaminants in wastewater treatment plant effluents: a comparison. *Water Res.* 2013;47:833-840.

- Kleywegt S, Pileggi V, Yang P, Hao C, Zhao X, Rocks C, Thach S, Cheung P, Whitehead B. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada--occurrence and treatment efficiency. *Sci. Total Environ.* 2011;409:1481-1488.
- Kosjek T, Heath E, Krbavcic A. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environ. Int.* 2005;31:679-685.
- Kovács A, Miller A. Use of ethanol-monochlorobenzene dosimeters at electron accelerators. *Radiat. Phys. Chem.* 1990;36:709-713.
- Láng J, Kőhidai L. Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere* 2012;89:592-601.
- Lee HB, Peart TE, Svoboda ML. Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2005;1094:122-129.
- Lin AY-C, Reinhard M. Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. *Environ. Toxicol. Chem.* 2005;24:1303-1309.
- Lin AYC, Plumlee MH, Reinhard M. Natural attenuation of pharmaceuticals and alkylphenol polyethoxylate metabolites during river transport: photochemical and biological transformation. *Environ. Toxicol. Chem.* 2006;25:1458-1464.
- Lindqvist N, Tuhkanen T, Kronberg L. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Res.* 2005;39:2219-2228.
- Ljunggren B. Propionic acid-derived non-steroidal antiinflammatory drugs are phototoxic in vitro. *Photodermatol.* 1985;2:3-9.
- Madhavan J, Grieser F, Ashokkumar M. Combined advanced oxidation processes for the synergistic degradation of ibuprofen in aqueous environments. *J. Hazard. Mater.* 2010;178:202-208.
- Marco-Urrea E, Pereztrujillo M, Vicent T, Caminal G. Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by *Trametes versicolor*. *Chemosphere* 2009;74:765-772.
- Matozzo V, Rova S, Marin MG. The nonsteroidal anti-inflammatory drug, ibuprofen, affects the immune parameters in the clam *Ruditapes philippinarum*. *Mar. Environ. Res.* 2012;79:116-121.
- Méndez-Arriaga F, Esplugas S, Giménez J. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Res.* 2010;44:589-595.
- Méndez-Arriaga F, Torres-Palma RA, Pétrier C, Esplugas S, Gimenez J, Pulgarin C. Ultrasonic treatment of water contaminated with ibuprofen. *Water Res.* 2008;42:4243-4248.
- Méndez-Arriaga F, Torres-Palma RA, Pétrier C, Esplugas S, Gimenez J, Pulgarin C. Mineralization enhancement of a recalcitrant pharmaceutical pollutant in water by advanced oxidation hybrid processes. *Water Res.* 2009;43:3984-3991.
- Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 1973;3:589-598.
- Miranda MA, Morera I, Vargas F, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. In vitro assessment of the phototoxicity of anti-inflammatory 2-arylpropionic acids. *Toxicol. In Vitro* 1991;5:451-455.
- Monti S, Sortino S, De Guidi G, Marconi G. Photochemistry of 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid (ketoprofen) Part 1 A picosecond and nanosecond time resolved study in aqueous solution. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1997;93:2269-2275.
- Musa KAK, Matxain JM, Eriksson LA. Mechanism of photoinduced decomposition of ketoprofen. *J. Med. Chem.* 2007;50:1735-1743.

- Nakada N, Shinohara H, Murata A, Kiri K, Managaki S, Sato N, Takada H. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Res.* 2007;41:4373-4382.
- Packer JL, Werner JJ, Latch DE, McNeill K, Arnold WA. Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibrac acid, and ibuprofen. *Aquat. Sci.* 2003;65:342-351.
- Pálfi T, Földváry C, Takács E, Wojnarovits L. Sugárkémiiai szennyvízkezelés gyakorlata és lehetőségei. *MKF* 2009;115:114-117.
- Parij N, Nagy AM, Neve J. Linear and non linear competition plots in the deoxyribose assay for determination of rate constants for reaction of non steroidal antiinflammatory drugs with hydroxyl radicals. *Free Radical Res.* 1995;23:571-579.
- Parolini M, Binelli A, Provini A. Chronic effects induced by ibuprofen on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2011;74:1586-1594.
- Petrović M, Gonzalez S, Barceló D. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends Anal. Chem.* 2003;22:685-696.
- Petrović M, Hernando MD, Díaz-Cruz MS, Barceló D. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *J. Chromatogr. A* 2005;1067:1-14.
- Peuravuori J, Pihlaja K. Phototransformations of selected pharmaceuticals under low-energy UVA-vis and powerful UVB-UVA irradiations in aqueous solutions--the role of natural dissolved organic chromophoric material. *Anal Bioanal Chem* 2009;394:1621-1636.
- Pietta P, Manera E, Ceva P. High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen degradation products. *J. Chromatogr.* 1987;390:454-457.
- Pomati F, Netting AG, Calamari D, Neilan BA. Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquat. Toxicol.* 2004;67:387-396.
- Prengle HW. Experimental rate constants and reactor considerations for the destruction of micropollutants and trihalomethane precursors by ozone with ultraviolet radiation. *J. Am. Chem. Soc.* 1983;105:743-747.
- Przybilla B, Ring J, Schwab U, Galosi A, Dorn M, Braun-Falco O. Photosensitizing properties of nonsteroidal antirheumatic drugs in the photopatch test. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1987a;38:18-25.
- Przybilla B, Schwab-Przybilla U, Ruzicka T, Ring J. Phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs demonstrated in vitro by a photo-basophil-histamine-release test. *Photodermatol.* 1987b;4:73-78.
- Quinn B, Gagne F, Blaise C. Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci. Total Environ.* 2009;407:1072-1079.
- Rácz G, Csenki Z, Kovács R, Hegyi Á, Baska F, Sujbert L, Zsákovics I, Kis R, Gustafson R, Urbányi B, Szende B. Subacute toxicity assessment of water disinfection byproducts on Zebrafish. *Pathol. Oncol. Res.* 2011;18:579-584.
- Radjenović J, Petrović M, Barceló D. Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Res.* 2009;43:831-841.
- Real FJ, Javier Benitez F, Acero JL, Sagasti JJP, Casas F. Kinetics of the chemical oxidation of the pharmaceuticals primidone, ketoprofen, and diatrizoate in ultrapure and natural waters. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2009;48:3380-3388.

- Reese J, Zhao X, Ma WG, Brown N, Maziasz TJ, Dey SK. Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. *Endocrinology* 2001;142:3198-3206.
- Rivera-Utrilla J, Sanchez-Polo M, Ferro-Garcia MA, Prados-Joya G, Ocampo-Perez R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* 2013;93:1268-1287.
- Roder M, Wojnárovits L, Földiák G. Pulse radiolysis of aqueous solutions of aromatic hydrocarbons in the presence of oxygen. *Radiat. Phys. Chem.* 1990;36:175-176.
- Roder M, Wojnárovits L, Földiák G, Emmi SS, Beggiato G, D'Angelantonio M. Addition and elimination kinetics in OH radical induced oxidation of phenol and cresols in acidic and alkaline solutions. *Radiat. Phys. Chem.* 1999;54:475-479.
- Rodríguez I, Carpinteiro J, Quintana JB, Carro AM, Lorenzo RA, Cela R. Solid-phase microextraction with on-fiber derivatization for the analysis of anti-inflammatory drugs in water samples. *J. Chromatogr. A* 2004;1024:1-8.
- Rodríguez I, Quintana JB, Carpinteiro J, Carro AM, Lorenzo RA, Cela R. Determination of acidic drugs in sewage water by gas chromatography–mass spectrometry as *tert.*-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Chromatogr. A* 2003;985:265-274.
- Rosal R, Rodriguez A, Perdigon-Melon JA, Petre A, Garcia-Calvo E, Gomez MJ, Aguera A, Fernandez-Alba AR. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Res* 2010;44:578-588.
- Roy AS. A spectroscopic study of the interaction of the antioxidant naringin with bovine serum albumin. *J. Biophys. Chem.* 2010;01:141-152.
- Santos LHMLM, Araújo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro MCBSM. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 2010;175:45-95.
- Schuler RH, Albarran G. The rate constants for reaction of radical $\cdot\text{OH}$ radicals with benzene and toluene. *Radiat. Phys. Chem.* 2002;64:189-195.
- Sebők Á, Vasánits-Zsigrai A, Palkó G, Záray G, Molnár-Perl I. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in wastewaters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry. *Talanta* 2008;76:642-650.
- Sehested K, Corfitzen H, Christensen HC, Hart EJ. Rates of reaction of O^- , OH and H with methylated benzenes in aqueous solution. Optical spectra of radicals. *J. Phys. Chem.* 1975;79:310-315.
- Sharma SB, Mudaliar M, Rao BSM, Mohan H, Mittal JP. Radiation chemical oxidation of benzaldehyde, acetophenone, and benzophenone. *J. Phys. Chem. A* 1997;101:8402-8408.
- Skoumal M, Rodríguez RM, Cabot PL, Centellas F, Garrido JA, Arias C, Brillas E. Electro-Fenton, UVA photoelectro-Fenton and solar photoelectro-Fenton degradation of the drug ibuprofen in acid aqueous medium using platinum and boron-doped diamond anodes. *Electrochim. Acta* 2009;54:2077-2085.
- Snyder SA, Wert EC, Rexing DJ, Zegers RE, Drury DD. Ozone oxidation of endocrine disruptors and pharmaceuticals in surface water and wastewater. *Ozone Sci. Eng.* 2006;28:445-460.
- Spinks JWT, Woods RJ. *Introduction to Radiation Chemistry*. 3rd ed. New York: Wiley-Interscience; 1990.
- Szabó RK, Megyeri C, Illés E, Gajda-Schrantz K, Mazellier P, Dombi A. Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere* 2011;84:1658-1663.

- Ternes TA, Stüber J, Herrmann N, McDowell D, Ried A, Kampmann M, Teiser B. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Res.* 2003;37:1976-1982.
- Thomas KV, Hilton MJ. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Mar. Pollut. Bull.* 2004;49:436-444.
- Tixier C, Singer HP, Oellers S, Müller SR. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environ. Sci. Technol.* 2003;37:1061-1068.
- Veréb G. Kerámiapapíron rögzített titán-dioxid fotokatalizátor alkalmazása víztisztításra. 55-102. Vizek szerves szennyezőinek eltávolítása nagyhatékonyságú oxidációs módszerekkel/Removal of Organic Contaminants of Waters by Advanced Oxidation Processes. Szeged: InnoGeo Kft., 2010.
- Vieno N, 2007. Occurrence of pharmaceuticals in Finnish sewage treatment plants, surface waters, and their elimination in drinking water treatment processes, Tampere University of Technology, Tampere, Finland.
- Vione D, Maddigapu PR, De Laurentiis E, Minella M, Pazzi M, Maurino V, Minero C, Kouras S, Richard C. Modelling the photochemical fate of ibuprofen in surface waters. *Water Res.* 2011;45:6725-6736.
- von Gunten U. Ozonation of drinking water: Part I. Oxidation kinetics and product formation. *Water Res.* 2003;37:1443-1467.
- von Sonntag C, Schuchmann H-P. 1997. Peroxyl radicals in aqueous solutions. Pages 173-234 in Z. B. Alfassi, editor. *Peroxyl Radicals*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.
- Weigel S, Berger U, Jensen E, Kallenborn R, Thoresen H, Hühnerfuss H. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere* 2004;56:583-592.
- Wert EC, Rosario-Ortiz FL, Snyder SA. Effect of ozone exposure on the oxidation of trace organic contaminants in wastewater. *Water Res.* 2009;43:1005-1014.
- Wojnárovits L. Sugárkémia. ed. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2007.
- Wojnárovits L, Földiák G, D'Angelantonio M, Emmi SS. Mechanism of OH radical-induced oxidation of p-cresol to p-methylphenoxy radical. *Res. Chem. Intermed.* 2002;28:373-386.
- Wojnárovits L, Takács E. Rate coefficients of hydroxyl radical reactions with pesticide molecules and related compounds: A review. *Radiat. Phys. Chem.* 2014;96:120-134.
- Wu G, Katsumura Y, Lin M, Morioka T, Muroya Y. Temperature dependence of ketyl radical in aqueous benzophenone solutions up to 400°C: A pulse radiolysis study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002;4:3980-3988.
- Xu Y, Nguyen TV, Reinhard M, Gin KY-H. Photodegradation kinetics of p-tert-octylphenol, 4-tert-octylphenoxy-acetic acid and ibuprofen under simulated solar conditions in surface water. *Chemosphere* 2011;85:790-796.
- Yamamoto H, Nakamura Y, Moriguchi S, Honda Y, Tamura I, Hirata Y, Hayashi A, Sekizawa J. Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Res.* 2009;43:351-362.
- Yu JT, Bouwer EJ, Coelhan M. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricultural Water Management* 2006;86:72-80.
- Yuan F, Hu C, Hu XX, Qu JH, Yang M. Degradation of selected pharmaceuticals in aqueous solution with UV and UV/H(2)O(2). *Water Res.* 2009;43:1766-1774.

- Zhang X, Oakes KD, Cui S, Bragg L, Servos MR, Pawliszyn J. Tissue-specific in vivo bioconcentration of pharmaceuticals in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using space-resolved solid-phase microextraction. *Environ. Sci. Technol.* 2010;44:3417-3422.
- Zheng BG, Zheng Z, Zhang JB, Luo XZ, Wang JQ, Liu Q, Wang LH. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in aqueous solution by gamma irradiation. *Desalination* 2011;276:379-385.
- Zwiener C, Frimmel FH. Oxidative treatment of pharmaceuticals in water. *Water Res.* 2000;34:1881-1885.