

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Környezettudományi Doktori Iskola

Környezeti földtudomány Doktori Program

**Gyógyszerhatóanyagok adszorpciós-
deszorpciós folyamataira ható tényezők
vizsgálata talajokban**

-doktori értekezés tézisei-

Szabó Lili

Témavezetők:

Dr. Filep Tibor

tudományos főmunkatárs

ELKH Csillagászati és Földtudományi Kutatóközpont,
Földrajztudományi Intézet

Dr. Szalai Zoltán

egyetemi docens

ELTE TTK, Környezet- és Tájföldrajzi Tanszék



Budapest, 2022

DOI: 10.15476/ELTE.2022.047

Bevezetés

Az egészségügyi kezelések számának növekvő mértéke miatt, a gyógyszerhatóanyagok (PhACs) a környezeti elemek szinte mindegyikében megjelentek. A hatóanyagok többféle módon juthatnak a környezetbe, de azok tényleges forrása, ill. eredete sokszor beazonosíthatatlan. Jelenleg még a legkorszerűbb kommunális szennyvíztisztítók sem alkalmasak ezen vegyületek teljes mértékű eltávolítására. A kezelt szennyvizek felszíni vízfolyásokba való visszavezetése, valamint ezeknek a vizeknek öntözővízként történő felhasználása jelentős szennyező forrás lehet. A talajba került gyógyszermolekulák sorsa számos egymással összefüggő folyamaton múlhat. A gyógyszermolekulák által okozott környezeti kockázatot elsősorban a talajban lejátszódó adszorpciós és deszorpciós folyamatok, valamint az erre ható környezeti paraméterek megváltozása szabályozzák. Annak érdekében, hogy a szorpciós folyamatokra ható tényezőket vizsgáljam, különböző fizikai és kémiai paraméterekkel rendelkező talajokat mintáztunk. Mivel egyes vizsgált talajok vízhatás alatt fejlődtek, így a szerves anyagok tekintetében nem

csak mennyiségi, hanem minőségi különbségek is voltak. Ahhoz, hogy a gyógyszerhatóanyagok viselkedésére általános becsléseket tudjak adni, kilenc különböző fizikai-kémiai paraméterű vegyülettel végeztem adszorpciós és deszorpciós vizsgálatokat.

A kutatásom során az alábbi kérdésekre kerestem választ: i.) a talajparaméterek hogyan és milyen súllyal hatnak az egyensúlyi szorpciós folyamatokra; ii.) a talaj szerves anyagának mennyisége és minősége miként befolyásolja a gyógyszerhatóanyagok megkötődését; iii.) gyógyszermolekulák fiziko-kémiai tulajdonságai miként hatnak a talajokban történő megkötődésükre.

Anyag és módszer

A doktori kutatásom során három különböző környezet típust (klímazonális, mocsári, lápi), valamint két különböző területhasználatot (szántó, kaszálórét) reprezentáló területről gyűjtöttem talajmintákat. A talajmintavételre a Duna-Tisza közti homokhátság északi peremén, egy magasabb fekvésű homokhát (szántóföldi területhasználat) és mélyfekvésű lapos (kaszálórét mocsári és lápi viszonyok között) toposzekvenciája

mentén került sor. A Magyar Talajosztályozási Rendszer alapján az alábbi talajtípusok szintjeiből gyűjtöttünk mintákat: *karbonátos humuszos homoktalaj; karbonátos öntés réti talaj; típusos lápos réti talaj; felszíntől karbonátos kotus láptalaj*. A talajmintákon kilenc gyógyszerhatóanyag szorpciós folyamatait tanulmányoztuk: karbamazepin (CBZ), diklofenák (DFC), 17 α -etinilösztadiol (EE2), 17 β -ösztadiol (E2), Ösztron (E1), lidokain (LID), tramadol (TRA), oxazepam (OXA), lamotrigin (LAM). Az adszorpciós és deszorpciós kísérleteket konstans hőmérsékleten, sötétben, szakaszos egyensúlyi módszer (batch-kísérlet) alkalmazásával végeztük az OECD nemzetközi szabvány szerint (OECD 106, 2000). A gyógyszerhatóanyagok koncentrációját fluoreszcens (FLD) és diódasoros detektorral (PDA) kapcsolt HPLC-vel mértük (Shimadzu Prominance LC-20AR). Az elválasztáshoz SunShell C18; 2,6 μ m-os oszlopot használtunk. A szorpciós folyamatok jellemzéséhez Langmuir-, Freundlich- és Dubinin-Radushkevich izotermát illeszttem az adszorpciós pontokra. A talajok és a gyógyszerhatóanyag közti különbségek kimutatásához, egy-tényezős

varianciaanalízis módszerét használtuk (One-way ANOVA). A varianciaanalízist követően, a többszörös összehasonlítást lehetővé tevő Duncan többszörös rang tesztet alkalmaztam. A talajparaméterek és az adszorpciós paraméterek közti kapcsolat feltárására főkomponens-elemzést (PCA) végeztem. A talajváltozók adszorpcióra ill. deszorpcióra gyakorolt hatásának értékelését pedig főkomponens regresszióval elemeztem. Az adszorpciós paraméterek és a gyógyszerhatóanyagok fiziko-kémiai tulajdonságai közötti komplex kapcsolat feltárásához redundancia analízist (RDA) alkalmaztam.

Eredmények és tézisek

A gyógyszerhatóanyagok megkötődésének és felszabadulásának törvényszerűségeit a talajtulajdonságok (elsősorban szerves anyagok mennyiségi és minőségi tulajdonságai), valamint a gyógyszermolekulák fiziko-kémiai tulajdonságainak tükrében együttesen vizsgáltam.

A különböző eredetű és tulajdonságú talajminták a gyógyszerhatóanyagokat (CBZ, DFC, EE2) jelentősen eltérő mennyiségben kötötték meg. A vizsgált

hatóanyagokat a szerves anyagban gazdag feltalaj minták nagyobb mértékben kötötték meg. A mélységgel együtt az adszorbeált mennyiség csökkent. A felszíni szintekben a deszorbeált hatóanyagok mennyisége szintén kisebb volt. A deszorpció mértéke a mélységgel együtt fokozatosan nőtt. A magasabb agyagtartalom a deszorpció mértékét szintén csökkentette.

A hidromorf területeken képződött talajok szerves anyag minősége (réti talaj, láptalaj) különbözött az aerob körülmények között képződött talajokétól (homoktalaj). A szerves anyag anaerob és részlegesen anaerob bomlása miatt, az ott képződött szerves anyag aromás és fenolos vegyülettípusokban gazdag volt. A hidrofób karakterisztikájú EE2 ezeken a hidromorf talajmintákon fokozott megkötődést mutatott. Jellemzően a hidrofób típusú vegyületek megkötődése független a környezeti tényezők megváltozásától (pl. pH), míg a disszociált hatóanyagok esetében (pl. TRA, LID, DFC) a szorpciós folyamatok nem választhatók el ezen tényezőktől. Doktori kutatásaim eredményeit az alábbi tézisekben foglalom össze:

1. A hidrofób gyógyszerhatóanyagok (CBZ, EE2) deszorpciójának mértéke a vizsgált aerob (homok-) talajon és a részlegesen anaerob (lápos réti-) talajon a mélységgel fokozatosan nőtt: a homoktalaj esetében CBZ: 94→100%, EE2: 62→86%, a lápos réti talajnál CBZ: 57→95%, EE2: 3→26% deszorpció növekedést mértünk. Ennek oka a szerves anyag mennyiségének csökkenése a feltalajtól az alsóbb szintekig (homoktalaj SOC%: 1,47→0,26, lápos réti talaj SOC%: 9,26→1,78). Ennek következtében a szervesanyag-tartalom csökkenésével a hidrofób gyógyszerhatóanyagok deszorpciója és kimosódásának veszélye növekszik.

2. A főkomponens regresszió alapján a hidrofób gyógyszerhatóanyagok (CBZ, EE2) deszorpcióját a nagyobb fajlagos felület és a duzzadó agyagásvány-tartalom szignifikánsan csökkentette. Azonban a gyógyszermolekulák felszabadulásában a talaj szerves anyag mennyisége bizonyult döntő tényezőnek.

3. A szerves anyag anaerob bomlásának következtében a vízhatású talajok szerves anyagának minősége jelentősen eltért a jól levegőzött talajokétól. Az

FTIR elemzés alapján a vízhatású talajok (réti talaj (G_20), láptalaj (H_20)) huminsav frakcióiban nagy volt az aromás ($rA_{3070} > 0,45$) és fenolos ($rA_{1220} > 12,5$) komponensek relatív mennyisége. Az EE2 tekintetében ezek az összetevők számítanak a legaktívabb kötőhelyeknek. A G_20 minta adszorpciós energia értéke 13,4 kJ/mol, a H_20 mintáé pedig 12,8 kJ/mol volt. Ebből következőleg a hidromorf területeken kialakult talajokban az EE2 fokozott megkötődésére lehet számítani.

4. A redundancia analízis rávilágított, hogy az erősen hidrofób tulajdonságú anyagok, mint pl. az EE2, adszorpciós mechanizmusa hasonló a talajok ásványi és szerves fázisán. Ez annak köszönhető, hogy szerkezetük a talajkörnyezet kémhatásától kevésbé függ.

5. A DFC, TRA és LID esetében a környezet kémhatásának megváltozásával módosult a hatóanyagok semleges és ionos frakciójának az aránya. Ezen vegyületek adszorpciós mechanizmusát elsősorban a talaj kémhatása határozta meg, mivel a gyógyszerhatóanyagok kémiai tulajdonságainak megváltozása nem választható el környezeti paraméterek megváltozásától.

A doktori értekezés alapját képező publikációk

Szabó, L.*, Vancsik, A., Király, C., Ringer, M., Kondor, A., Jakab, G., ... Filep, T. (2020). Investigation of the sorption of 17 α - ethynylestradiol (EE2) on soils formed under aerobic and anaerobic conditions. CHEMOSPHERE, 240.

Filep, T., Szabó, L.*, Kondor, A. C., Jakab, G., & Szalai, Z. (2021). Evaluation of the effect of the intrinsic chemical properties of pharmaceutically active compounds (PhACs) on sorption behaviour in soils and goethite. ECOTOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL SAFETY, 215.

A doktori értekezéshez kapcsolódó egyéb publikációk

Kondor, A. C., Molnár, É., Jakab, G.* , Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... Szalai, Z. (2022). Pharmaceuticals in water and sediment of small streams under the pressure of urbanization : concentrations, interactions, and risks. SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT, 808.

Szalai, Z.*, Ringer, M., Németh, T., Sipos, P., Perényi, K., Pekker, P., Balázs, R., Vancsik, A., Zacháry, D., Szabó, L., ... Jakab, G. (2021). Accelerated soil development due to seasonal water-saturation under hydric conditions. GEODERMA, 401.

Kondor, A. C., Molnár, É., Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... Szalai, Z. (2021). Occurrence and health risk

assessment of pharmaceutically active compounds in riverbank filtered drinking water. JOURNAL OF WATER PROCESSING ENGINEERING, 41.

Kondor, A. C., Jakab, G.*, Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... Szalai, Z. (2020). Dataset of pharmaceuticals in the Danube and related drinking water wells in the Budapest region. DATA IN BRIEF, 32.

Kondor, A. C., Jakab, G.*, Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... Szalai, Z. (2020). Occurrence of pharmaceuticals in the Danube and drinking water wells: efficiency of riverbank filtration. ENVIRONMENTAL POLLUTION, 265.

Jakab, G.*, Szalai, Z., Michalkó, G., Ringer, M., Filep, T., Szabó, L., ... Kondor, A. C. (2020). Thermal baths as sources of pharmaceutical and illicit drug contamination. ENVIRONMENTAL SCIENCE AND POLLUTION RESEARCH, 27(1), 399–410.

Felhasznált irodalom

OECD, 2000. OECD Guideline for testing of chemicals. In: OECD(Ed.). 106.