



Vízben oldott antibiotikumok (fluorokinolonok) sugárzással indukált lebontása

Doktori beszámoló
2. félév

Készítette: **Tegze Anna**

Témavezetők: **Dr. Takács Erzsébet, Dr. Illés Erzsébet**



Tartalomjegyzék

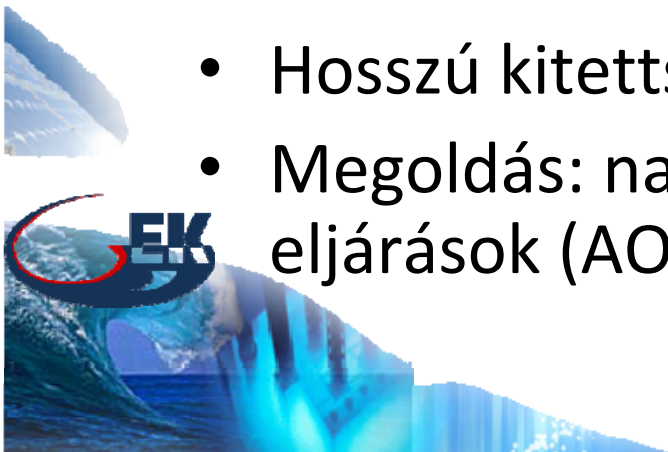
- **Bevezetés:** Gyógyszerhatóanyagok a környezetben
- **Irodalmi összefoglaló:**
 - Fluorokinolonok
 - Nagyhatékonyságú oxidációs eljárások
 - A víz radiolízise
 - Fluorokinolonok lebontása
 - Bomlási utak
- **Kísérleti munka:**
 - Gamma radiolízis
 - Kémia oxigénigény (KOI) és teljes szerves széntartalom (TOC) mérése
 - Hidrogén-peroxid mérése
 - Termékanalízis HPLC-UV-val
 - Mérés impulzusradiolízis berendezéssel
- **Összefoglalás**
- **Jövőbeli tervek**





Gyógyszerhatóanyagok a környezetben

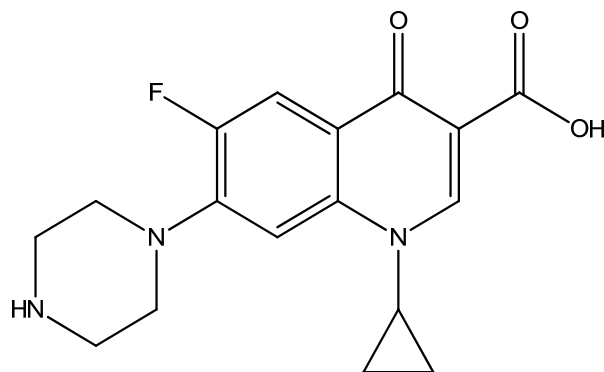
- Perzisztens szennyezők
- Biológiailag nem lebonthatók → hagyományos szennyvíztisztítással nem távolíthatók el
- Szennyvizek: kommunális, kórházi, gyógyszergyári, állattenyésztésből származó
- Antibiotikumok ökotoxikusak, baktérium rezisztencia
- Hosszú kitettség
- Megoldás: nagyhatékonyságú oxidációs eljárások (AOP-k)



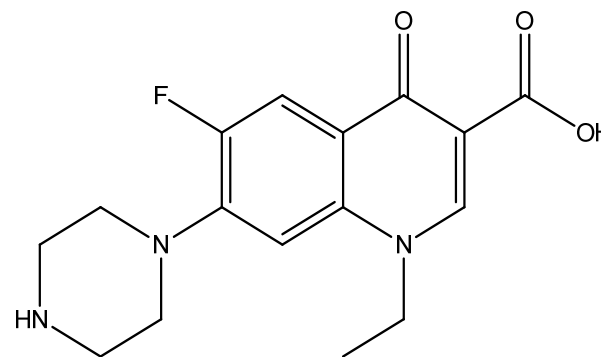


Fluorokinolonok

- Széles spektrumú, szintetikus antibiotikumok
- Nehezen biodegradálható vegyületek



Ciprofloxacin (cip)



Norfloxacin (nor)





Nagyhatékonyságú oxidációs eljárások

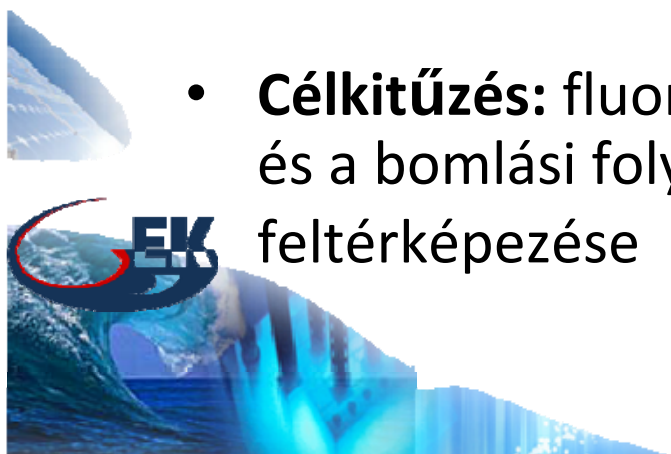
- AOP-k során többek között hidroxilgyök képződik
- AOP pl. UV, ozonizálás, víz radiolízise
- Degradáció, nem mineralizáció
- Ionizáló sugárzások: a víz radiolízise, reaktív gyökök keletkeznek
- Víz besugárzásánál:
 - $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \bullet\text{H}, e_{\text{aq}}^-, \bullet\text{OH}, \text{H}^+, \text{OH}^-, \text{H}_2\text{O}_2, \text{H}_2$
 - $G(\bullet\text{H}) = 0.06 \mu\text{mol J}^{-1}; G(\bullet\text{OH}) = 0.28 \mu\text{mol J}^{-1}; G(e_{\text{aq}}^-) = 0.28 \mu\text{mol J}^{-1}$
- Radiolízis: nagyenergiájú elektronnyalábbal (pl. LINAC) vagy gamma sugárzással (^{60}Co)





A víz radiolízise

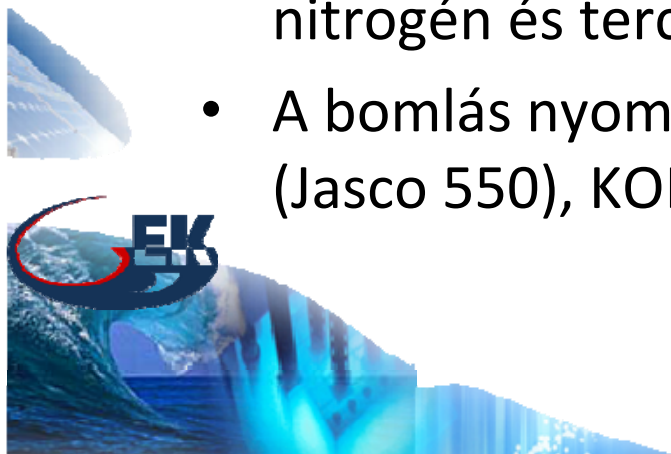
- **Víz radiolízisénel:** különféle közegek és gyökfogók → különböző gyökök vizsgálata
- **Dinitrogén-oxid:** hidroxilgyök reakciói
- **Levegő:** hidroxilgyök, peroxi-gyök és szuperoxid-gyökanion reakciói
- **Nitrogén-gáz:** hidroxilgyök és hidratált elektron
- **Nitrogén-gáz és terc-butanol** (gyökfogó): hidratált elektron
- **Célkitűzés:** fluorokinolonok lebontása ionizáló sugárzással és a bomlási folyamatok és reakciósebességi állandók feltérképezése





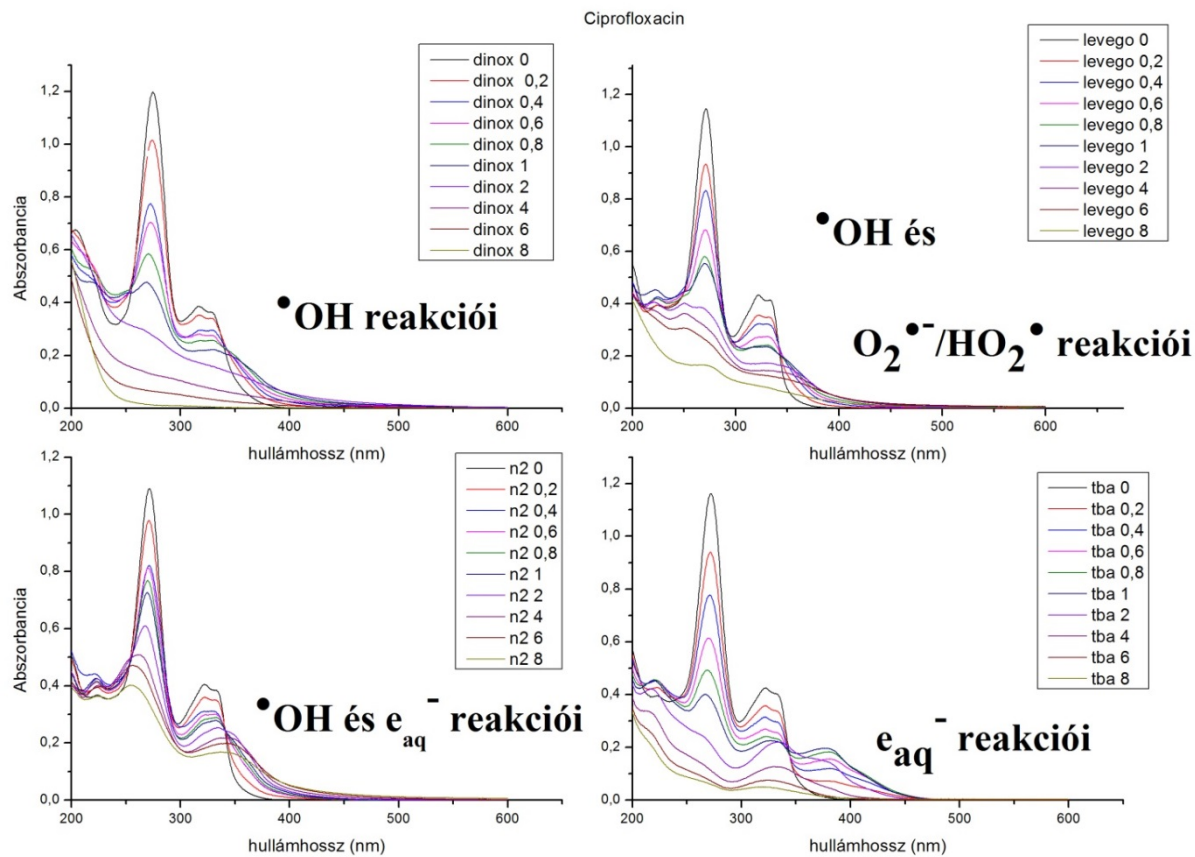
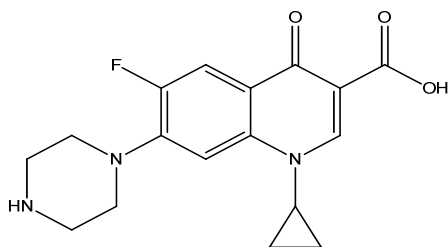
Gamma radiolízis

- Folyamatos besugárzás ^{60}Co γ forrással (félipari, panoráma típusú)
- Dózisteljesítmény: 8 kGy/h
- Dózisok: 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 2; 4; 6; 8 kGy
- Kiindulási oldat koncentráció: 0,1 mM
- Ampullák és négyféle gáz: dinitrogén-oxid, nitrogén, nitrogén és terc-butanol hozzáadása, levegő
- A bomlás nyomon követése: UV-Vis spektrofotométer (Jasco 550), KOI, TOC



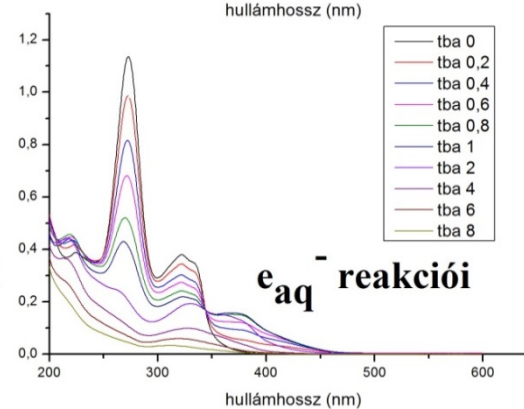
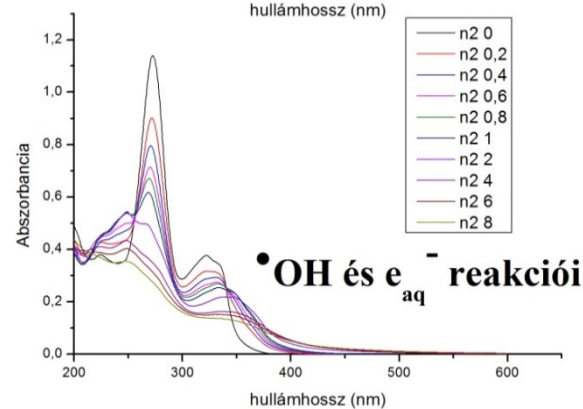
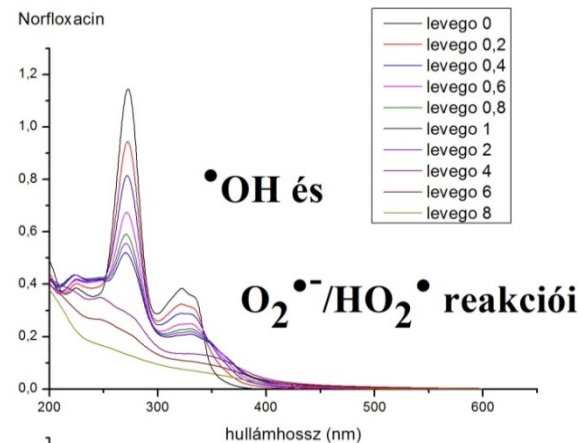
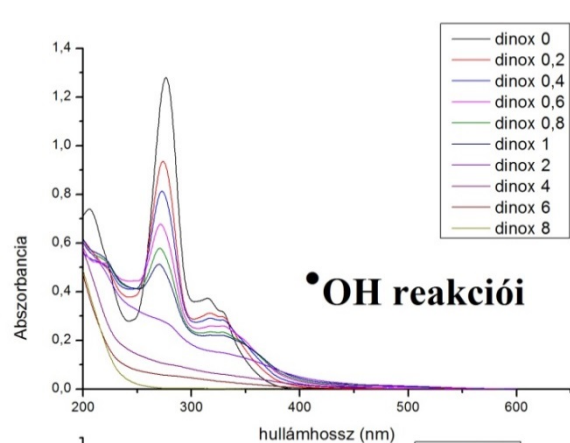
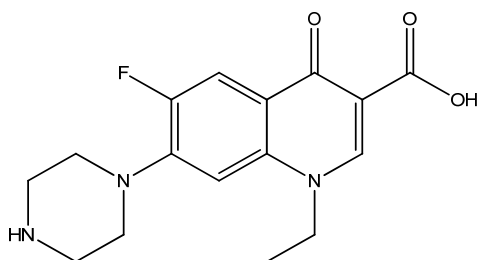


Ciprofloxacin vizes oldatának gamma radiolízise





Norfloxacin vizes oldatának gamma radiolízise





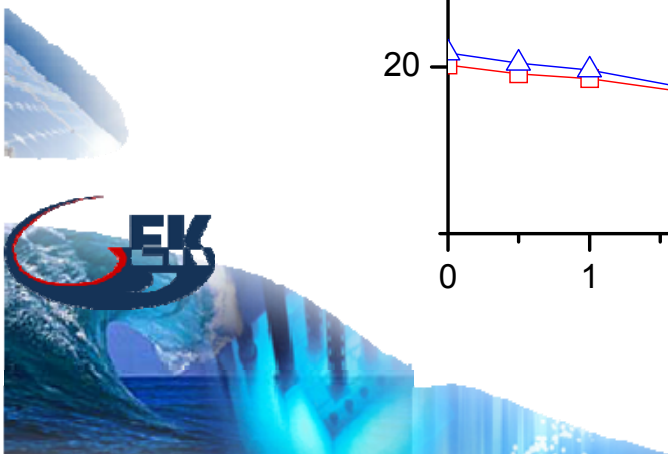
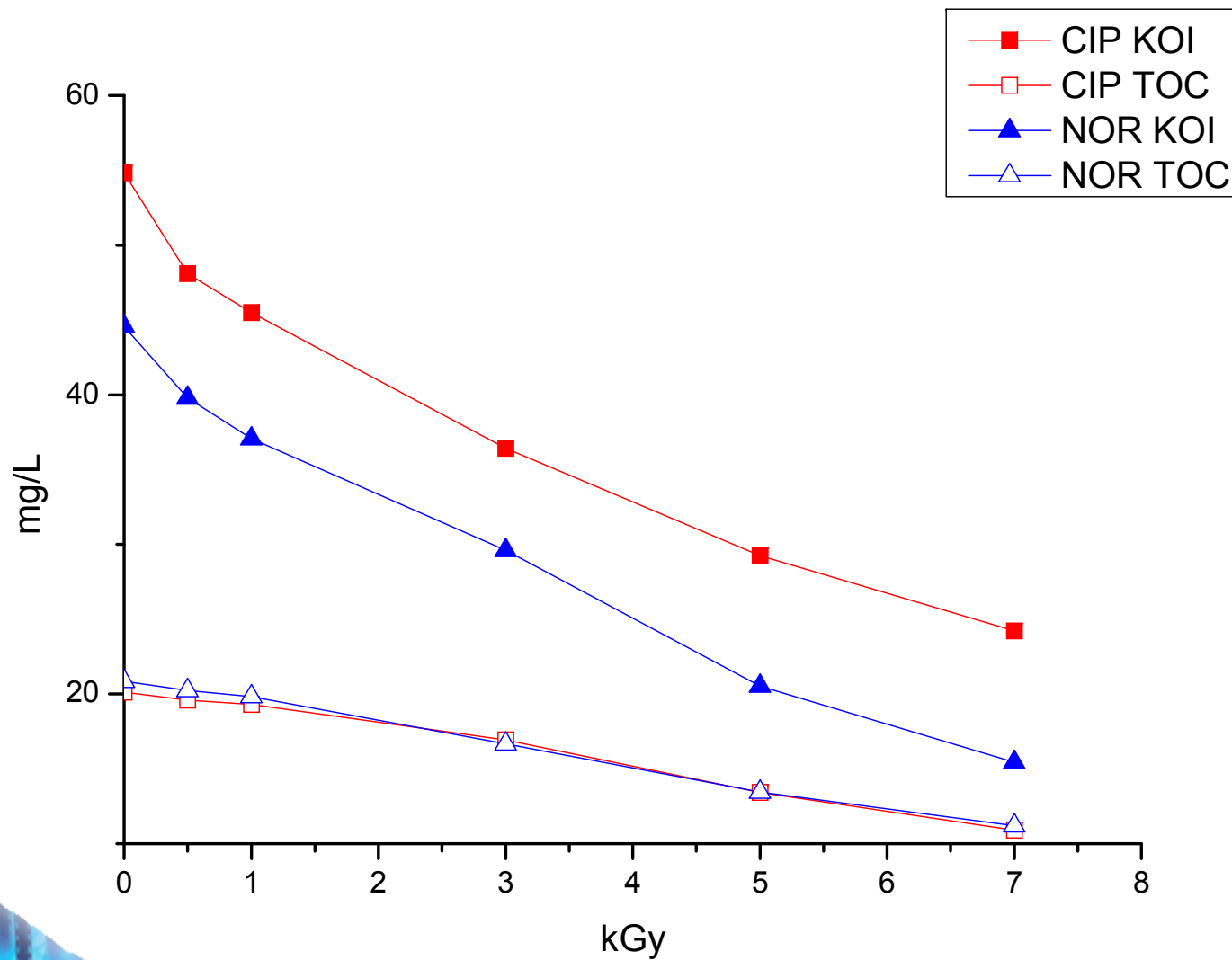
KOI és TOC mérések

- Folyamatos besugárzás ^{60}Co γ forrással
- Dózisok: 0; 0,5; 1; 3; 5; 7 kGy
- Kiindulási oldat koncentráció: 0,1 mM
- Levegővel telített minták
- Kémiai oxigénigény(KOI): Behrotest TRS 200 rendszer
- Teljes szerves széntartalom (TOC): Shimadzu készülék





KOI és TOC mérések





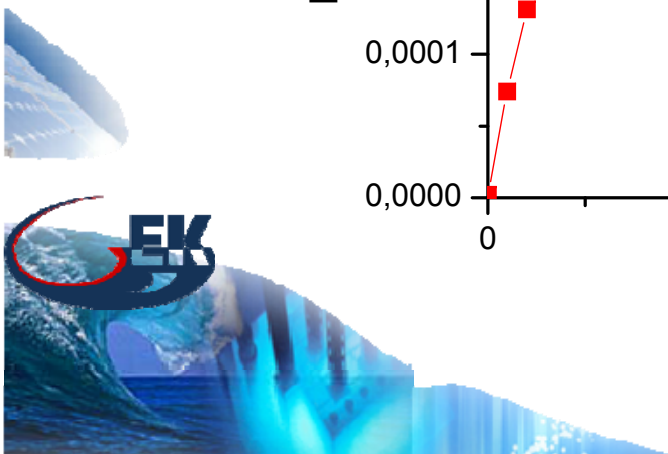
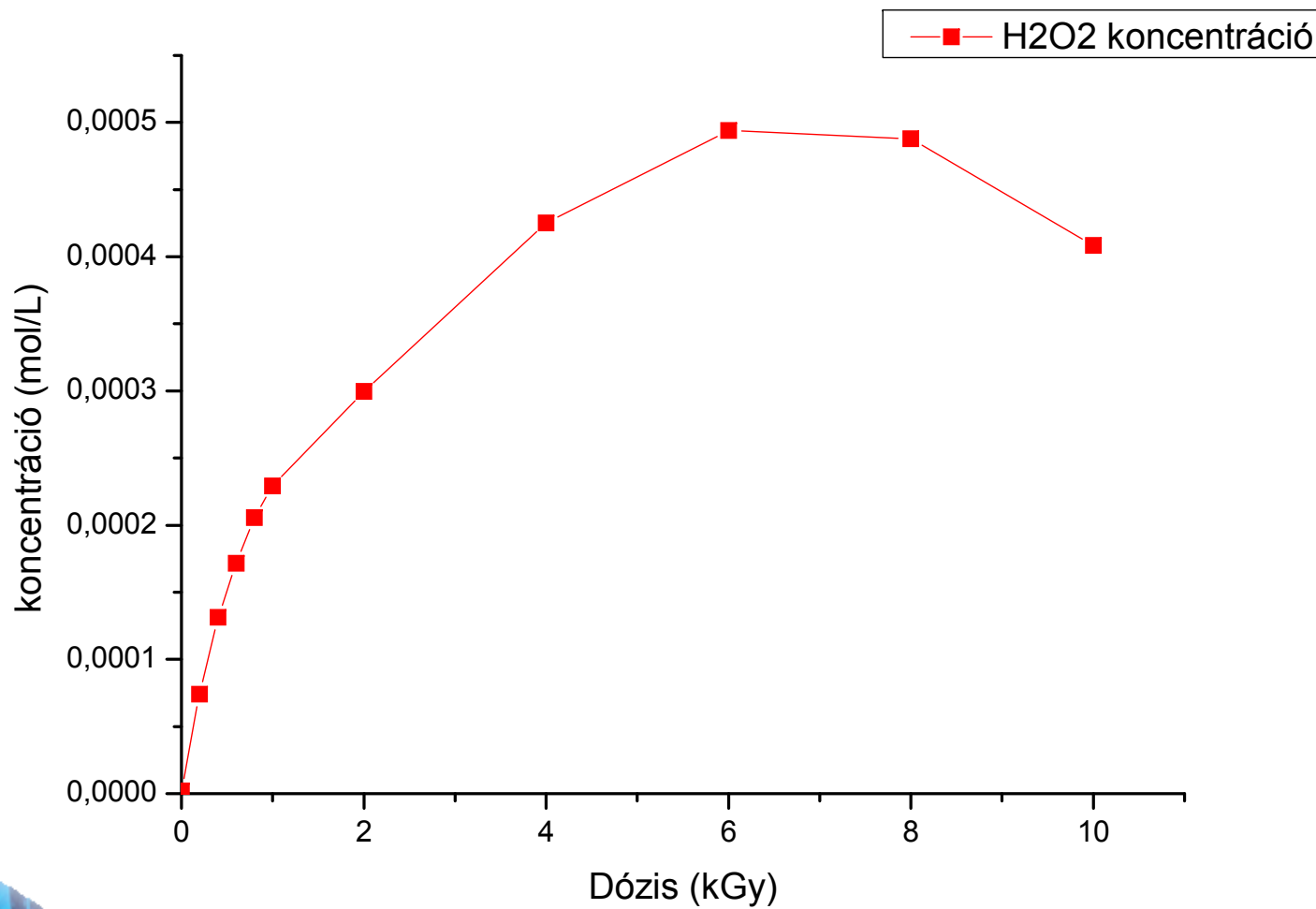
Hidrogén-peroxid mérése

- Ciprofloxacin 0,1 mM oldata
- Folyamatos besugárzás ^{60}Co γ forrással
- Dózisok: 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 2; 4; 6; 8; 10 kGy
- Hidrogén - peroxid teszt: Merck-teszt (fenantrolin/ Cu^{2+})
- Színreakció: 454 nm-en mértem UV-Vis spektrofotométerrel





Hidrogén-peroxid mérése





Termékanalízis HPLC-UV-val

- Ciprofloxacin 0,1 mM oldata, folyamatos besugárzás ^{60}Co γ forrással
- Dózisok: 0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1; 2; 4; 6; 8; 10 kGy
- HPLC-UV (Jasco-2089 Plus), C18 oszlop, gradiens elúció
- Eluens A: 100% acetonitril, eluens B: 3,16 mM hangyasav vizes oldata
- Kromatogramok maximum abszorbanciánál és 280 nm-en

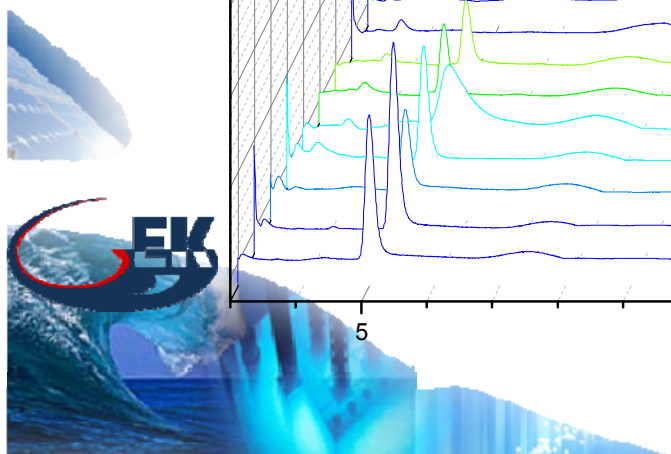
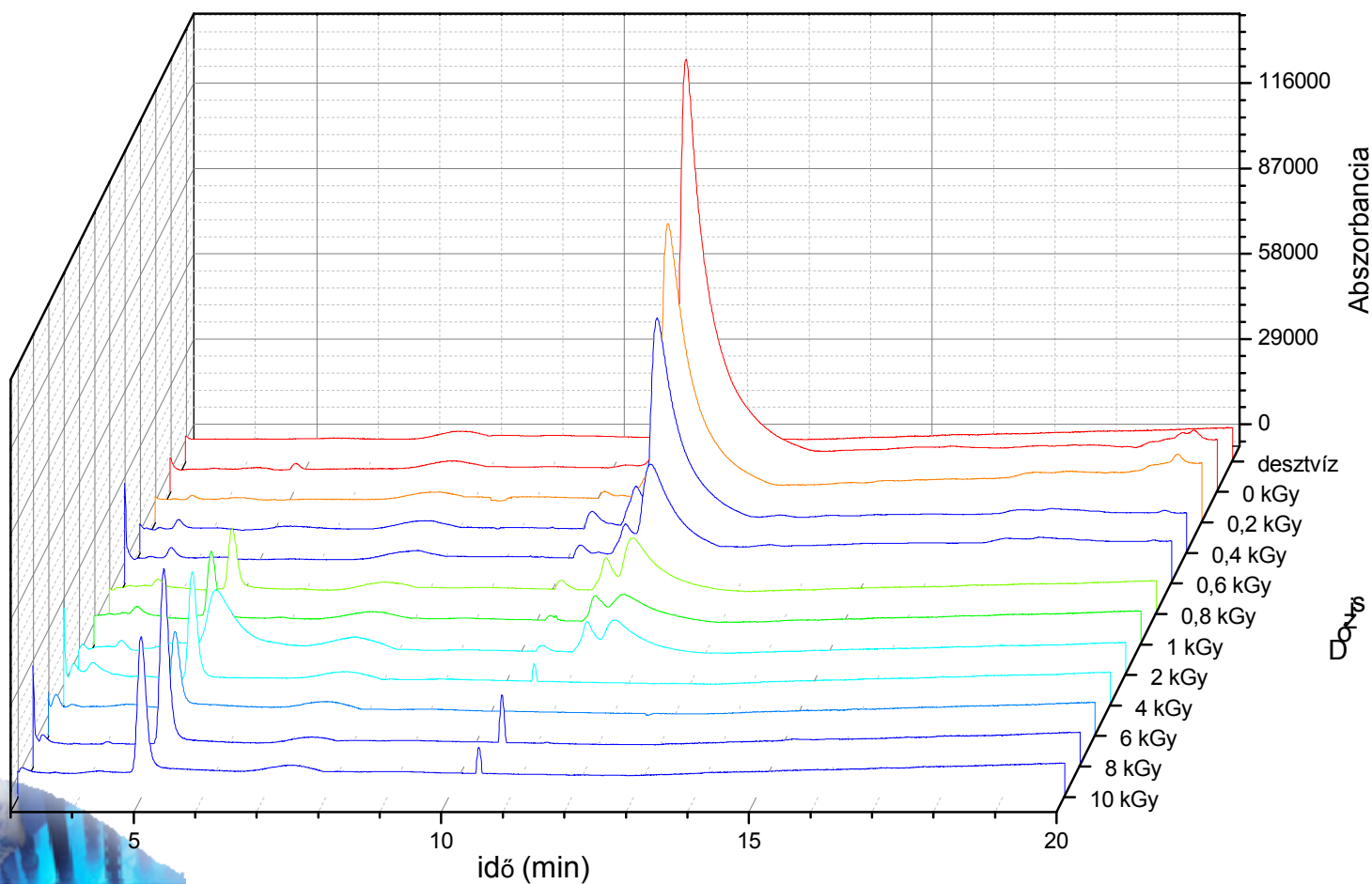
Idő (min)	eluens A	eluens B
0	4	96
2	4	96
17	60	40
18	95	5
20	95	5
20,5	4	96





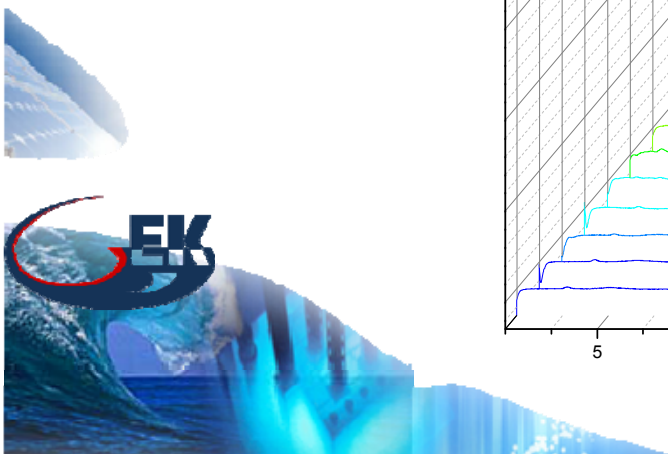
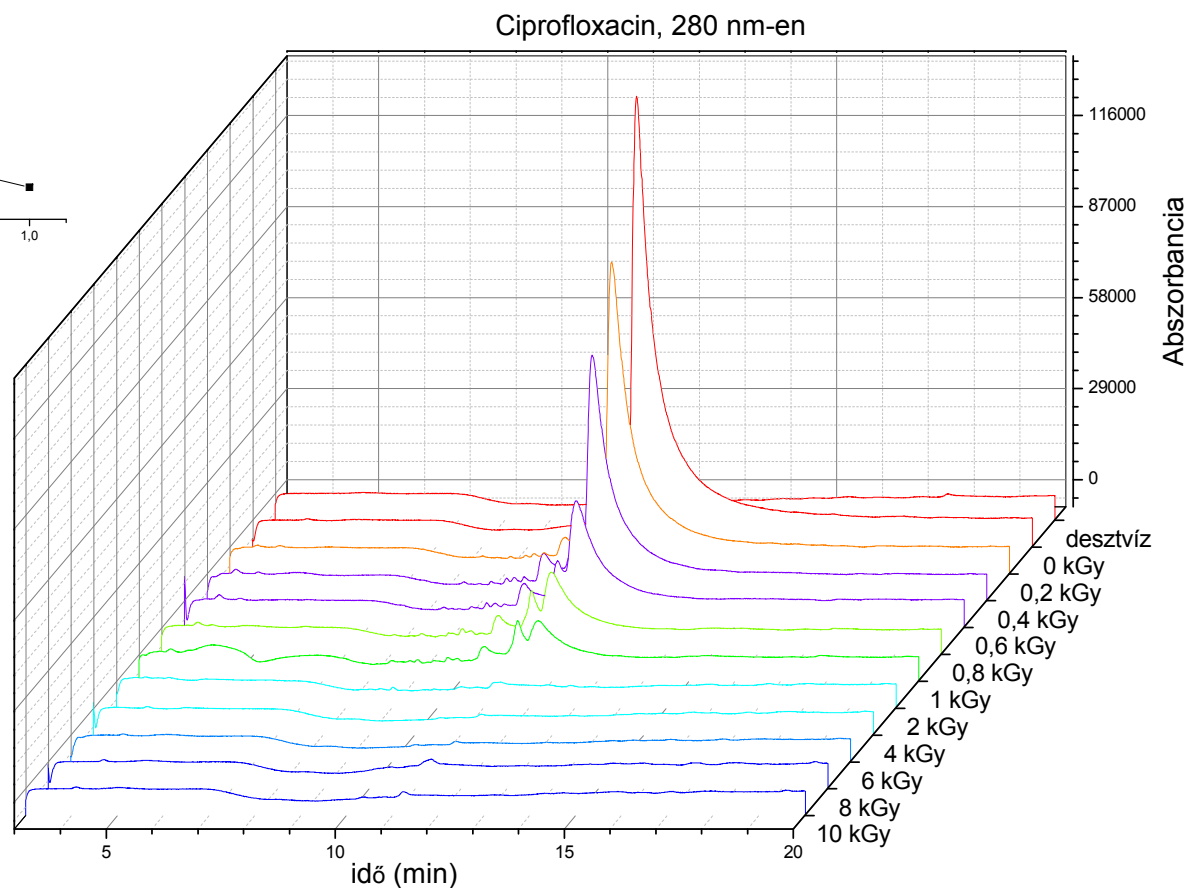
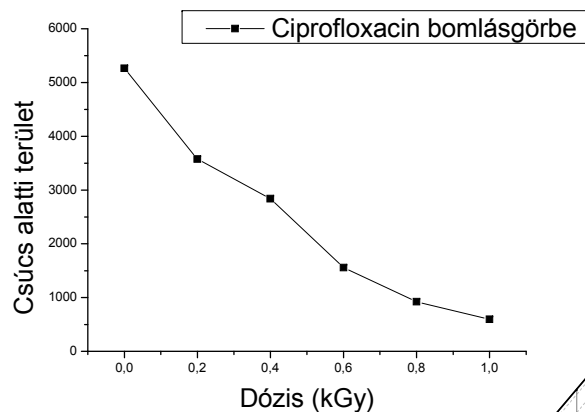
Termékanalízis HPLC-UV-val

Ciprofloxacín, maximum abszorbanciák





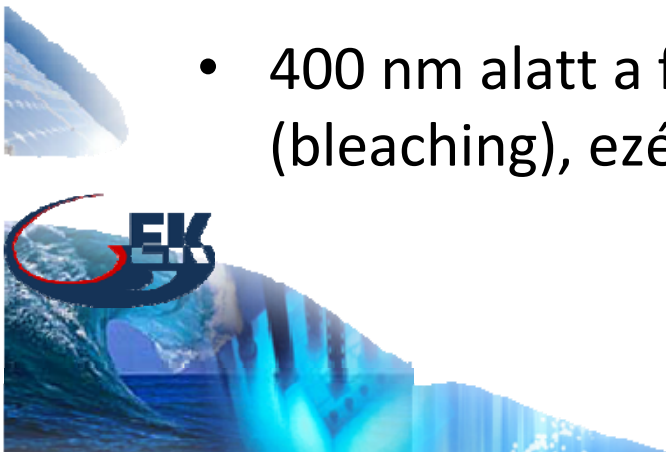
Termékanalízis HPLC-UV-val





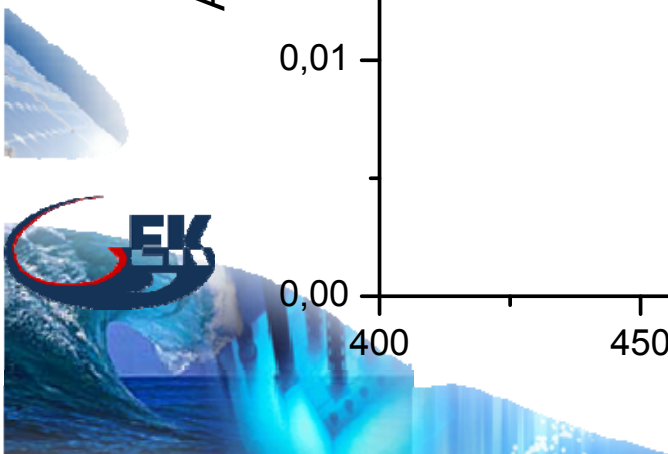
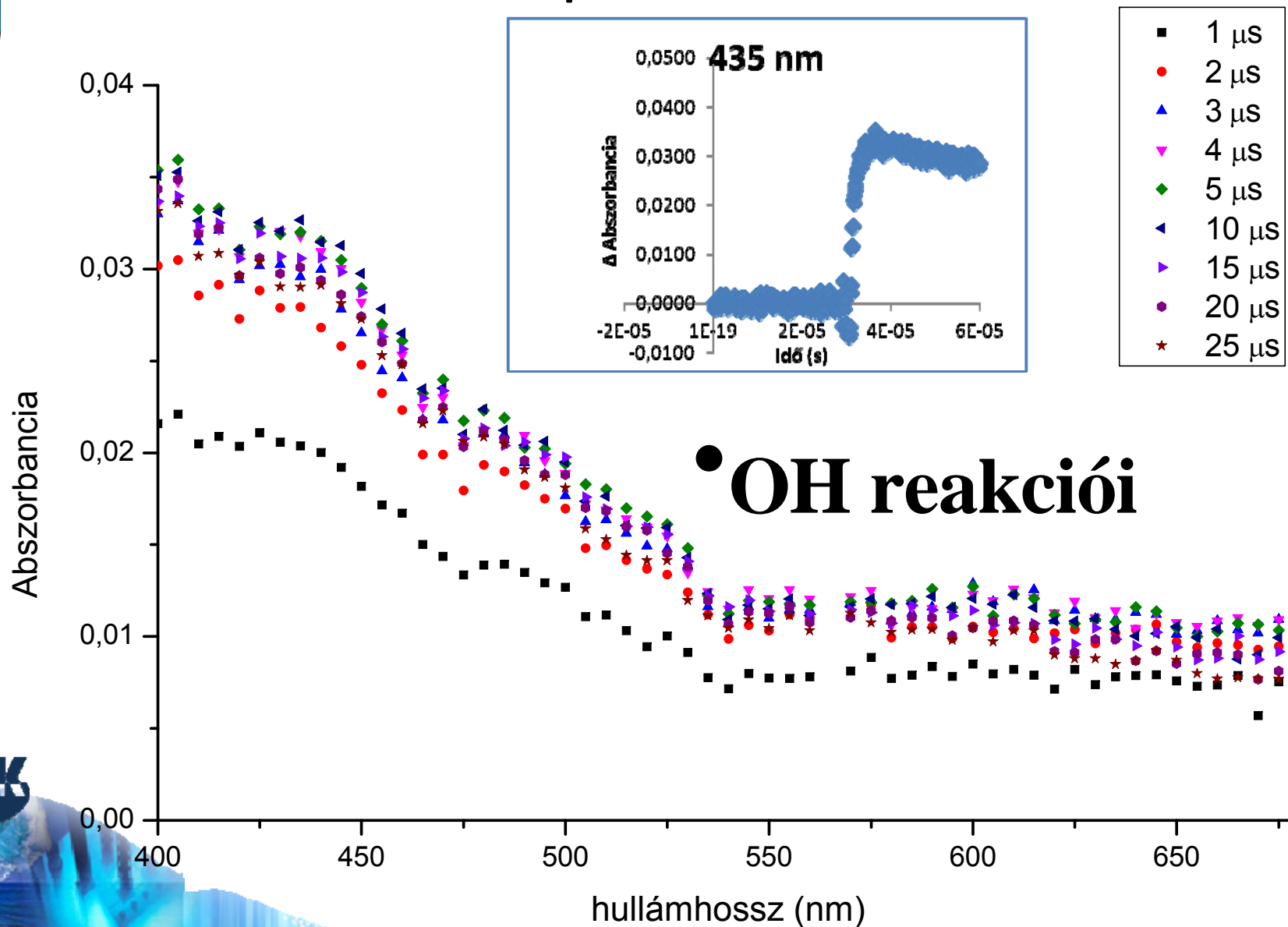
Mérés impulzusradiolízis berendezéssel

- Norfloxacin 0,1 mM-os oldata
- Háromféle közeg: dinitrogén-oxid, nitrogén, nitrogén és *terc*-butanol hozzáadása
- Besugárzás 4 MeV gyorsított elektronokkal (LINAC), detektálás kinetikus spektrofotométerrel
- 800 ns impulzushossz
- 400 nm alatt a fluorokinolonok fotolízissel bomlanak (bleaching), ezért optikai szűrőt használtam



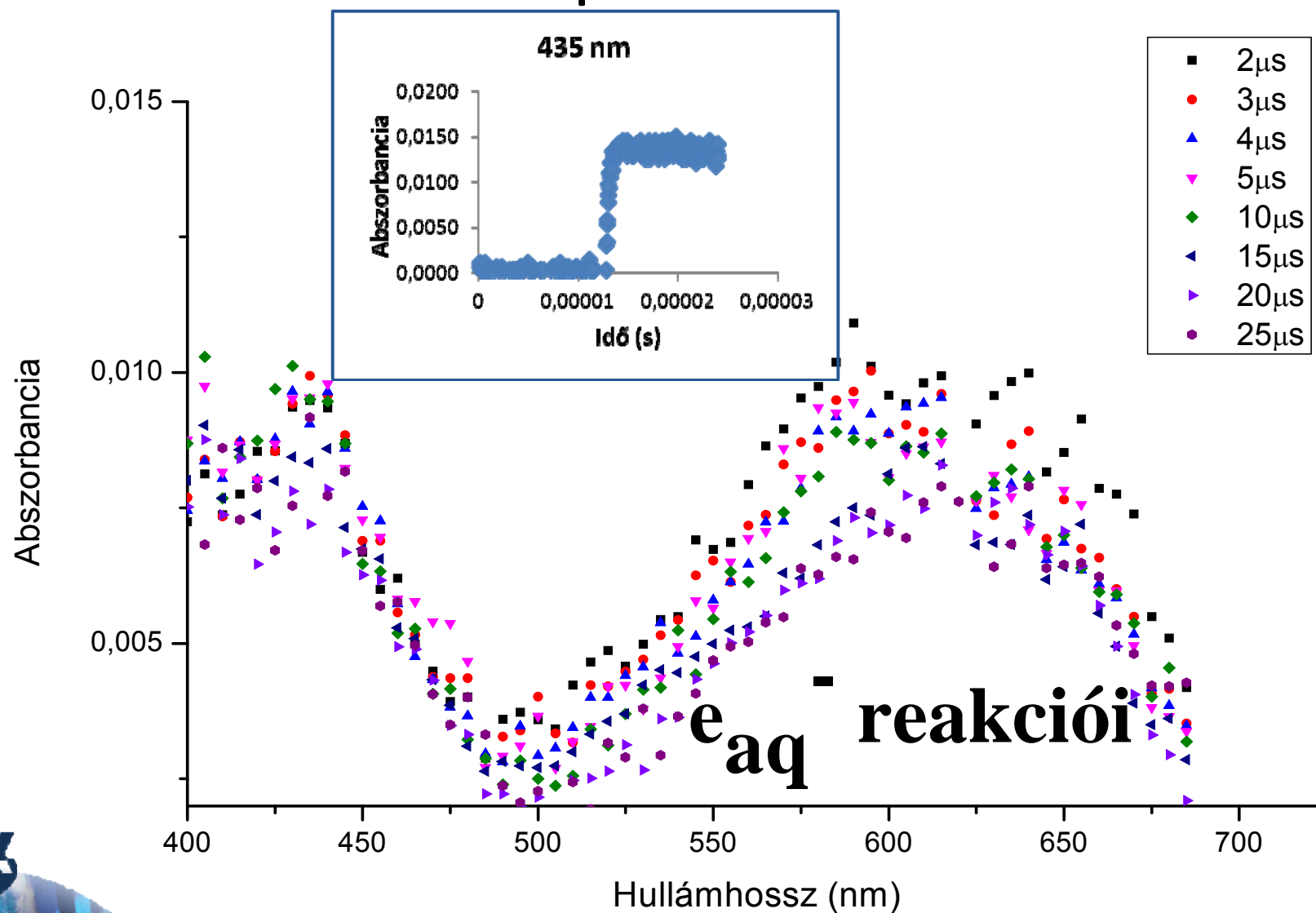


LINAC spektrumok





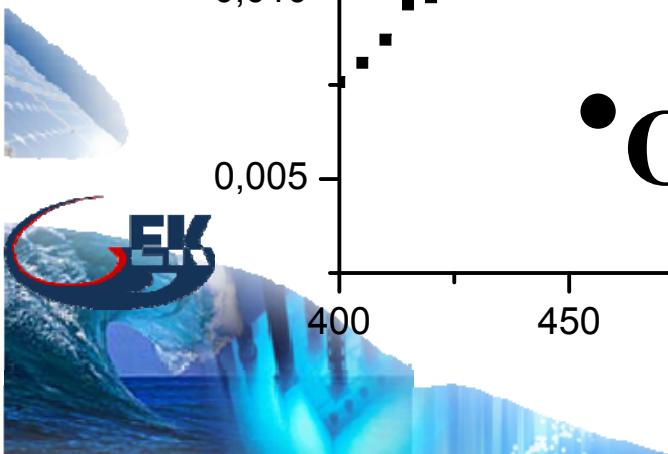
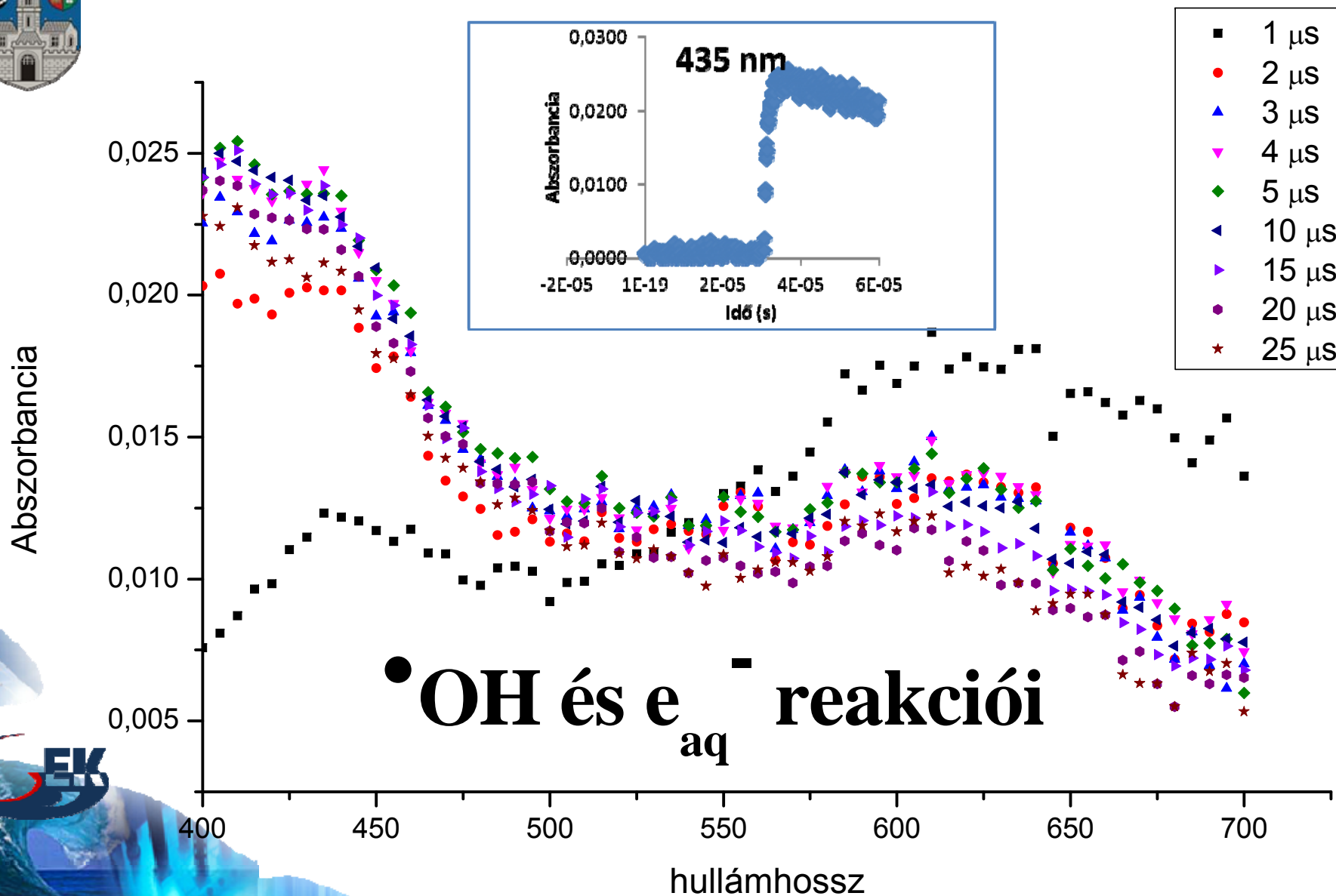
LINAC spektrumok





LINAC spektrumok

Kísérleti munka
2. félév





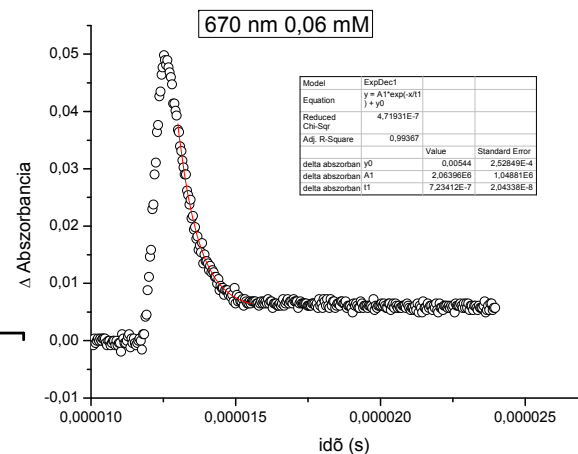
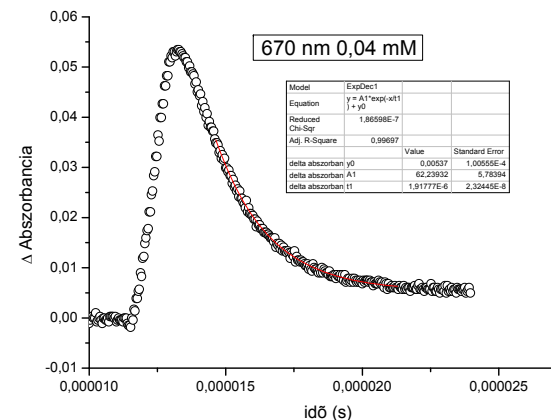
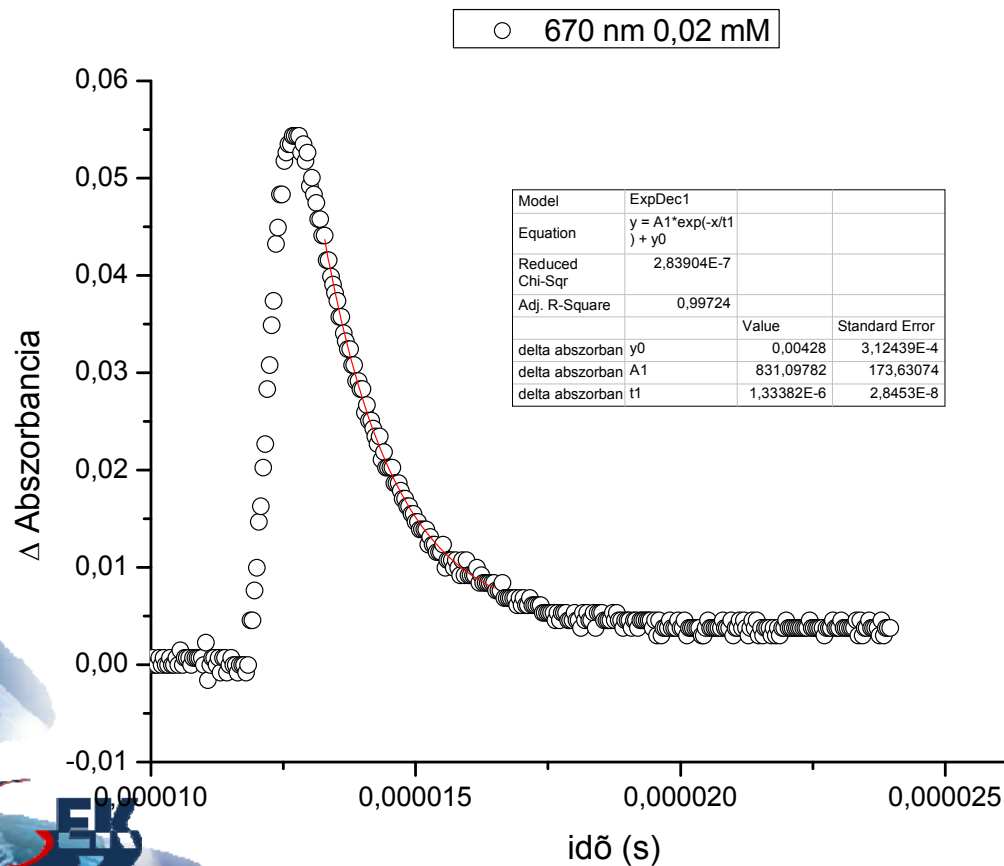
Hidratált elektron reakciókinetikája

- Négyféle koncentráció: 0,02; 0,04, 0,06 és 0,1 mM norfloxacin
- Nitrogénnel telített közegben *terc*-butanollal
- 670 nm környékén 20 impulzust átlagoltam, görbékét illesztettem rá
- A négyféle koncentrációra illesztett görbéből reakciósebességi állandó (k)

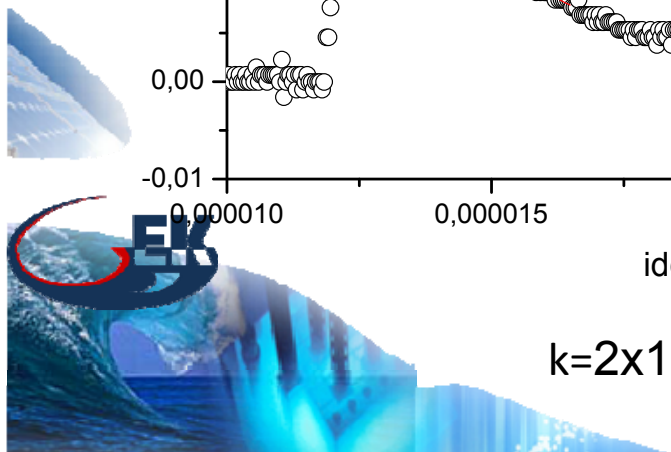




Hidratált elektron reakciókinetikája



$$k = 2 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$$

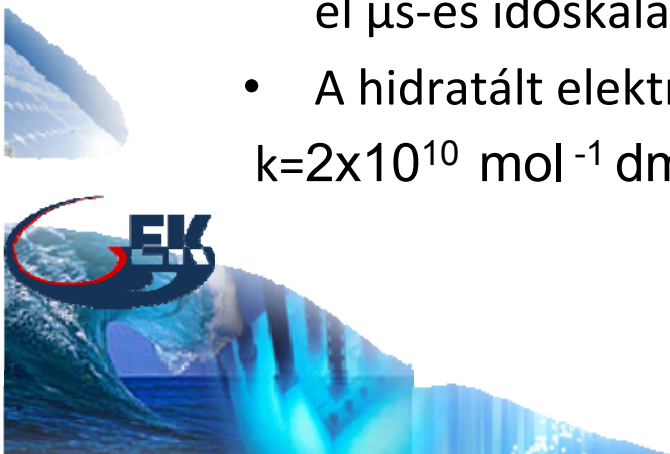




Összefoglalás

- A lebontás nyomon követése:
 - Uv-Vis spektrofotométerrel
 - Összegparaméterek segítségével: KOI és TOC
- KOI és TOC mérések: közel lineáris csökkenés, KOI az elején gyorsabban csökken
- Hidrogén-peroxid mennyisége növekszik, majd csökken 6 kGy-nél van a maximuma
- HPLC- UV: cipnél 3 melléktermék képződött, 1 kGy feletti dózisonál már elbomlott a kiindulási vegyület
- LINAC: hidroxilgyökök hatására egyféle anyag képződött és bomlott el μ s-es időskálán, hidratált elektronok hatására kétféle
- A hidratált elektron reakciósebességi állandója

$$k=2 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$$





Jövőbeli tervek

- Termékanalízis: HPLC-UV és HPLC-MS
- A hidrogén-peroxid koncentrációjának nyomon követése : Merck-teszt (norfloxacin)
- Biológiai oxigénigény (BOI) mérése
- Toxicitási tesztek
- Mérések impulzusradiolízis berendezéssel (ciprofloxacin), kinetikai vizsgálat





Köszönöm a figyelmet!

Nagyon köszönöm a sok segítséget a
Sugárkémiai Laboratórium munkatársainak!