

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

XXXVII. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Program és előadás-összefoglalók



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2014. november 3-5.

Szerkesztették:

Bohner Biborka és Endrődi Balázs

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

ISBN

978-963-9970-53-3

IBUPROFEN, KETOPROFEN, NAPROXEN ÉS DIKLOFENÁK VÁKUUM-ULTRAIBOLYA FOTOLÍZISE: GYÖKTRANSZFEREK HATÁSA

**Rózsa Georgina¹, Arany Eszter¹, Kozmér Zsuzsanna¹, Simon Gergő¹,
Alapi Tünde^{1,2}, Dombi András¹**

¹Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Kémiai
Tanszékcsoport, Környezetkémiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Dóm tér. 7.

²Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar,
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 7.

Absztrakt

Napjainkban egyre több szennyezőanyag, gyógyszerhatóanyag és peszticid származék kerül a környezetünkbe. Ennek következtében szükségessé vált új, kiegészítő módszerek alkalmazása a hagyományos víztisztítási technológiák mellett. A nagyhatékonyságú oxidációs eljárások (Advanced Oxidation Processes, AOPs), hatékony és korszerű technológiát képviselnek, melyek az ivóvíz, a kommunális és ipari szennyvizek kezelésére, fertőtlenítésére, illetve a szerves szennyezők eltávolítására alkalmas módszerek. Ezek közé tartozik a vákuum-ultraibolya (VUV) fotolízis is, mely leginkább a nagyhatékonyságú oxidációs eljárások mechanizmusának tanulmányozására, ezen keresztül pedig a technológia optimalizálására alkalmas.

A munkám során a környezetben/vizekben feldúsuló vegyületek eltávolításával foglalkoztam. Két paraméter, az oldott O₂, illetve a hidroperoxilgyök/szuperoxid gyökion (HO₂•/O₂•⁻) páros hatását figyeltem meg négy nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag (ibuprofen, ketoprofen, naproxen és diklofenák) VUV-fotolízisére. Az oldott O₂, mint gyöktranszfer hatását vizsgálva megállapítottam, hogy az ibuprofen bomlását lassította, mivel nagy valószínűséggel ez az anyag hasonló nagyságú sebességi együtthatóval reagál a •H-mal és a •OH-kel. Ketoprofen, diklofenák és naproxen esetében az oxigénnek nem volt jelentős hatása a bomlási folyamatra.

Hangyasavat/formiátiont gyöktranszferként alkalmazva oxigén jelenlétében megállapítottam, hogy ibuprofen és ketoprofen esetén hatással volt a bomlás sebességére, hogy HO₂•/O₂•⁻ páros közül melyik tag van nagyobb koncentrációban jelen az rendszerben, míg naproxen esetében ennek nem volt befolyása.

Bevezetés

A különböző emberi tevékenységek következtében megnőtt az antropogén környezetszennyező anyagok mennyisége, amely a környezet kedvezőtlen irányú megváltozásával jár.

A nagyhatékonyságú oxidációs eljárások olyan módszerek, melyek során a bomlás kémiai úton vagy fotolízissel előállított gyökök (elsősorban hidroxilgyökök (•OH), és hidrogéngyökök (H•), illetve a szennyezőkből generált szerves gyökök) hatására megy végbe. A gyökök előállításának módja alapján többféle módszert különböztetünk meg, az egyik ilyen a VUV-fotolízis. A 200 nm-nél rövidebb hullámhosszúságú VUV-sugárzás fotonjainak energiája (> 7 eV) elegendően nagy a legtöbb kémiai kötés felszakításához, így

gyökös kémiai reakciókat iniciálhat. Az eljárás szélesebb körű elterjedését az excimer lámpák megjelenése tette lehetővé. Környezettechnológiai szempontból a legkedvezőbb a 172 nm-es hullámhosszúságon sugárzó Xe excimer lámpa alkalmazása, mivel ezen sugárzás energiája elegendően nagy a víz homolíziséhez [1].



A VUV-fotolízis során primer gyökként hidrogén- és hidroxilgyökök képződnek. Ezen primer részecskék keletkezése feltehetően egy vízmolekulákkal körülvett kicsiny térfogatrészben, az úgynevezett „oldószerkalitkában” játszódik le, melyben rekombinációjuk igen kedvezményezett, a kalitkából való kilépésük pedig kisebb valószínűségű. Ezt a jelenséget „kalitka-effektusnak” nevezik.

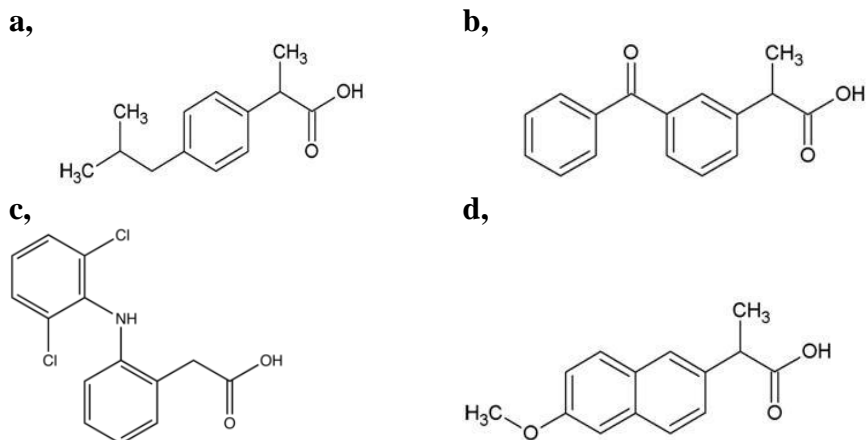
Rövid élettartamuk miatt a VUV-fotolízis során képződő gyökök általában csak közvetett módszerekkel tanulmányozhatóak. Az egyik ilyen közvetett módszer, hogy gyöktranszfer vegyületet adunk az oldathoz, ami a primer gyökkel (az egyikkel vagy mindkettővel) elreagálva, azt kisebb reaktivitású gyökké alakítja, illetve a reakciók következtében lassítják vagy éppen gyorsítják a célvegyület bomlását. Egy általánosan használt gyöktranszfer az oldott oxigén, mely diffúziókontrollált sebességgel reagál el a $\text{}^\bullet\text{H}$ -kel ($k_1=2,1 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [3]) $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^\bullet$ konjugált sav-bázis párt képezve, és többnyire növeli a bomlási sebességet. Egy másik általam alkalmazott gyöktranszfer a formiát ion volt (hangyasav és nátrium-formiátion formában), amely az $\text{}^\bullet\text{OH}$ -öket alakítja át kisebb reaktivitású széncentrumú gyökké.

Mérési körülmények és alkalmazott analitikai módszerek

A vizsgált gyógyszerhatóanyagok

Az általam vizsgált gyógyszerhatóanyagok (1. ábra) a nem szteroid gyulladáscsökkentők csoportjába sorolhatók. Közös tulajdonságuk, hogy nem szteránvázas karbonsavak.

1. ábra: a, *ibuprofen*, b, *ketoprofen*, c, *diklofenák* és d, *naproxen* szerkezeti képlete



Kísérleti berendezés

Kísérletemet egy recirkulációs rendszerben végeztem. Fényforrásként egy 20 W-os elektromos teljesítményű, 130 mm hosszú, 40 mm-es külső átmérőjű Radium XeradexTM

típusú Xe excimer lámpát használtam. A vékony Suprasil kvarcüveg hengerbe helyezett lámpa, a reaktoron átfolyó vizet gerjesztette. Az oldatot egy PD5001-es típusú Heidolph perisztaltikus pumpával áramoltattam a $25 \pm 0,5$ °C-ra termosztált reaktor és tartály között. A perisztaltikus pumpa a 250 cm^3 -nyi reakcióelegyet $375 \text{ cm}^3 \text{ perc}^{-1}$ -es sebességgel áramoltatta. A tartályban levő oldatot mágneses keverővel folyamatosan kevertettem, miközben a reakciókörülményeket befolyásoló gázt vezettem bele $600 \text{ cm}^3 \text{ perc}^{-1}$ -es áramlási sebességgel. A mérések során 4.5-ös tisztaságú N_2 -t vagy 4.5-ös tisztaságú O_2 -t használtam. Az oldatok pH-ját egy inoLab pH 730p típusú pH-mérővel mértem, a mérőelektrodót közvetlenül a tartályba helyezve.

Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC)

Az ibuprofen, ketoprofen, naproxen és diklofenák bomlásának követését nagyhatékonyságú folyadékkromatográfias módszerrel végeztem. Az analízis során egy diódasoros UV-detektorral rendelkező Agilent 1100-as típusú HPLC-berendezést használtam, melyben egy fordított fázisú (LiChroCART® 125-4, RP-18 ($5 \mu\text{m}$)) kolonnát alkalmaztam. Eluensként 50-50 %-ban alkalmaztam acetonitrilt (ultra gradient HPLC grade, J.T.Baker) és 1 %-os ecetsav oldatot (hígítva 99 %-os HPLC grade tisztaságú oldatból, Scharlau) $0,8 \text{ ml perc}^{-1}$ -es áramlási sebességgel. Az ibuprofen esetében 220, a ketoprofen esetében 256, a naproxen esetében 230, a diklofenák esetében pedig 280 nm volt a detektálási hullámhossz, mivel ezeken a hullámhosszakon van abszorpciós maximuma a vegyületeknek.

Eredmények és értékelésük

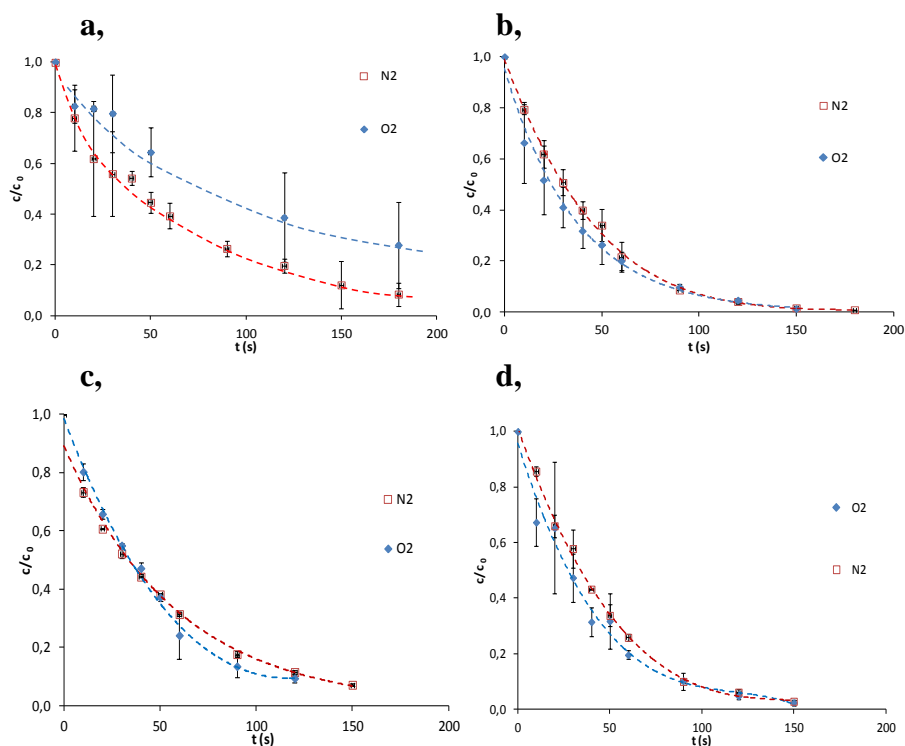
Az oldott oxigén hatása

Első lépésben $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ kiindulási koncentrációjú gyógyszerhatóanyagok (ibuprofen, ketoprofen, naproxen és diklofenák) VUV-fotolízisét kísértem nyomon oxigénnel átbuborékolatott és oxigénmentes vizes oldatokban.

A 2.a ábra alapján elmondható, hogy oldott oxigén hatására az ibuprofen lebontásának sebessége jelentősen lecsökkent az oxigénmentes körülményekhez képest. Ennek valószínűsíthető magyarázata az lehet, hogy az ibuprofen feltehetően hasonló nagyságú sebességi együtthatóval reagál a H^\bullet -mal és a OH^\bullet -kel, tehát az O_2 -nel való telítés esetében az O_2 és H^\bullet közti reakció kompetitív folyamata lehet az ibuprofen és a H^\bullet közti reakciónak. Ugyanakkor az is feltételezhető, hogy az O_2 jelenlétében képződő $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^{\bullet-}$ -ok sem járulnak hozzá jelentős mértékben e vegyület átalakulásához [4, 5].

A ketoprofen, diklofenák és a naproxen VUV-fotolízise esetében azonban nem tapasztaltam jelentős különbséget (2.b, c és d ábra) az oxigénnel telített és oxigénmentes körülmények között. Ennek oka az lehet, hogy célmolekulák hatékonyan ki tudják ragadni a OH^\bullet -ket az oldószerkalitkából, így az O_2 jelenlétében megemelkedett OH^\bullet -koncentráció nem növeli meg a gyógyszerhatóanyagok és a OH^\bullet -k közötti végbemenő reakció sebességét. Ugyanakkor a H^\bullet -ok, illetve a $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^{\bullet-}$ -ok és a kiindulási vegyületek közötti reakciók elhanyagolhatóak [4].

2. ábra: Az oldott O₂ hatása 1,0×10⁻⁵ mol/dm³-es kiindulási koncentrációjú a, *ibuprofen*, b, *ketoprofen*, c, *diklofenák* és d, *naproxen* VUV-fotólízisére

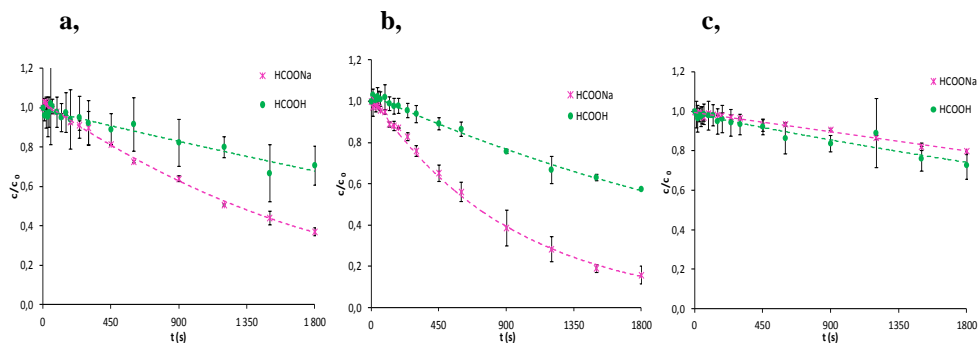


Hangyasav/Na-formiát hatása

A formiátion (hangyasav (HCOOH) vagy Na-formiát (HCOONa) formában) gyöktranszfer anyagként viselkedik, mivel nagy reakciósebességi együtthatóval reagál elsősorban a $\cdot\text{OH}$ -kel, átalakítva azokat kevésbé reaktív széncentrumú gyökké. HCOOH formájában formilgyök ($\cdot\text{COOH}$, $k_1=1,3 \times 10^8 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [3]), HCOO⁻ formájában pedig szén-dioxid gyökion (CO₂⁻, $k_2=3,2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$ [3]) képződik. Oxigén jelenlétében az így képződött gyökök a HO₂[•]/O₂⁻-okká alakul tovább, tehát ilyen körülmények között minden primer gyököt HO₂[•]/O₂⁻-okká alakíthatunk. Azt, hogy a sav-bázispár mely tagja van jelen nagyobb arányban az oldatban, a pH határozza meg.

Mind a 4 célvegyület esetén a pH profil hasonló volt. HCOONa alkalmazása esetén a pH ~10,5 volt, azaz ilyen körülmények között a gyökpáros csaknem 100%-ban O₂⁻ formában van jelen. Savas pH-n (~3,9, melyet hangyasav alkalmazásával és az oldat nyhe lúgosításával értem el) a gyökpáros 90%-ban HO₂[•] formában van jelen az oldatban. Annak érdekében, hogy mindkét gyöktranszfer alkalmazása esetében körülbelül azonos legyen a gyöktranszfer $\cdot\text{OH}$ -kel való reakciójának sebessége, a hangyasavat egy nagyságrenddel nagyobb kiindulási koncentrációban (0,50 mol dm⁻³) alkalmaztam, mint a Na-formiátot (0,05 mol dm⁻³).

3. ábra $1,0 \times 10^{-4}$ mol/dm³-es kiindulási koncentrációjú a, *ibuprofen*-, b, *ketorprofen*- és c, *naproxen*oldatok 0,50 mol dm⁻³ hangyasav/0,05 mol dm⁻³ Na-formiát jelenlétében végzett VUV- fotolízise oxigénnel telített oldatokban



Kísérleteim alapján megállapítottam, hogy mindkét típusú adalékanyag jelenlétében mindhárom általam vizsgált célvegyület bomlási sebessége lecsökkent az adalékanyag nélküli esetekhez képest. A 3. ábrán látható eredmények azt mutatták, hogy ibuprofen és ketorprofen esetében a különböző volt a bomlási görbék lefutása, tehát más hatást ért el a kétféle gyöktranszfer. E két célvegyület esetén a kiindulási anyagok $O_2^{\cdot-}$ jelenlétében nagyobb sebességgel bomlanak, mint HO_2^{\cdot} jelenlétében. A naproxen esetében pedig nem volt szignifikáns különbség a két eset között. Az ibuprofen és ketorprofen esetében tehát valószínűsíthető, hogy a célvegyületek hatékonyabban reagál el a $O_2^{\cdot-}$ okkal, mint a HO_2^{\cdot} -ökkel, a naproxen pedig feltehetően hasonló reakciósebességi együtthatóval reagál el mindkét reaktív részecskével. Mindebből arra következtethetünk, hogy $HO_2^{\cdot}/O_2^{\cdot-}$ -ok szerves vegyületekkel való reakciójának sebessége szubsztrátumfüggő.

Összefoglaló

- ibuprofen és naproxen lebontásának sebessége jelentősen kisebb az oxigénhiányos körülményekhez képest, ketorprofen és a diklofenák VUV-fotolízise esetében azonban nem tapasztaltam jelentős különbséget
- ibuprofen és ketorprofen: $k(O_2^{\cdot-} + \text{célvegyület}) > k(HO_2^{\cdot} + \text{célvegyület})$
- naproxen: $k(O_2^{\cdot-} + \text{célvegyület}) \approx k(HO_2^{\cdot} + \text{célvegyület})$

Irodalomjegyzék

- [1] Dombi A. és Ilisz I.: Nagyhatekonyosságú oxidációs eljárások a környezeti kémiában. A kémia újabb eredményei, B. Csákvári (szerk.), *Akadémiai Kiadó Budapest* **1999**
- [2] G. Heit, A. Neuner, P.Y. Saugy, A.M. Braun, *J. Phys. Chem. A* **1998** (102) 5551-5561
- [3] G.V. Buxton, C.L. Greenstock, W.P. Helman, A.B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1988** (17) 513-886
- [4] Apáti. L. A hidrogén-peroxid képződésének, valamint szerves szennyező anyagok bontásának vizsgálata vizes oldatok vákuum-ultraibolya fotolízise során. *Diplomamunka*, Szeged, Szegedi Tudományegyetem **2012**
- [5] Kozmér Zs. Hasonlóságok és különbségek a fenol vákuum-ultraibolya fotolízise és γ -radiolízise között, a reakciókörülmények befolyása. *Diplomamunka*, Szeged, Szegedi Tudományegyetem **2013**