

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék



Paracetamol vizes oldatokból történő eltávolításának pH-függése nanoszűrés során

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

SZERZŐ: Sütő Máté

3. évfolyam, Kémia szak, BSc

TÉMAVEZETŐK: Dr. Szabó Tamás¹, Dr. Peintler Gábor²

¹egyetemi adjunktus, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

²egyetemi docens, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Szeged

Lezárva: 2022.12.25.

Tartalomjegyzék

Tartalmi összefoglaló.....	3
1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi rész.....	5
2.1. Membrános műveletek alkalmazása oldott komponensek szétválasztására.....	5
2.2. Nanoszűrés.....	6
2.2.1. Nanoszűrés alapjai.....	6
2.2.2. Nanoszűrés alkalmazása.....	6
2.3. Fordított ozmózis.....	9
2.3.1. Fordított ozmózis alapjai.....	9
2.3.2. Fordított ozmózis alkalmazása: sótanítás.....	9
2.4. Paracetamol hatásai és eltávolítása.....	10
2.4.1. Paracetamol jelentősége és felhasználása.....	10
2.4.2. Paracetamol előfordulása és hatása a környezetre.....	10
2.4.3. A paracetamol eltávolításának módszerei.....	11
3. Célkitűzés.....	13
4. Kísérleti rész.....	14
4.1. Anyagok.....	14
4.2. Használt membrántípusok.....	14
4.3. Oldatok előállítása.....	15
4.3.1. Szűrendő oldatok előállítása.....	15
4.3.2. A titrálás során használt oldatok előállítása.....	16
4.4. Szűrőberendezés.....	16
4.5. Mérési módszerek.....	17
4.5.1. Spektrofotometriás mérések.....	17
4.5.2. pH mérések.....	17
4.5.3. Titrimetriás mérések.....	18
5. Eredmények és értékelésük.....	20
5.1. Paracetamol stabilitása.....	20
5.2. Paracetamol szűrés eredményei.....	21
5.2.1. pH hatása a visszatartásra.....	21

5.2.2. NaCl oldat ionerősségének hatása a pH-függésre.....	23
5.2.3. A betáplálási oldat NaCl-dal beállított ionerősségének hatása a paracetamol visszatartásra	25
5.2.4. Modell szennyvíz hatása a pH-függésre.....	28
5.3. Az eredmények magyarázata.....	29
5.3.1. Paracetamol disszociációs állandójának irodalomban fellelhető értékei.....	29
5.3.2. Paracetamol disszociábilis hidrogénje.....	30
5.3.3. Titrálás menete.....	30
5.3.4. Disszociációs állandó kiszámítása.....	31
5.3.5. pH-függés és a disszociációs állandó kapcsolata.....	32
6. Összefoglalás.....	34
Köszönetnyilvánítás.....	36
Irodalomjegyzék.....	37

Tartalmi összefoglaló

Dolgozatomban az egyik legnagyobb mennyiségben fogyasztott gyógyszerhatóanyagot, a paracetamolt távolítottam el nanoszűrő membránok segítségével vizes oldatokból. A méréseim során az oldat pH-jának és ionösszetételének változtatásával vizsgáltam a szűrés hatásfokát. A szűrésekhez tág pórusméretű NF270 és szűk pórusméretű NF90 membránokat használtam. Azt találtam, hogy a tiszta vizes paracetamol oldat pH-jának növelésével a retenció is jelentősen nő. Az NF270 esetében közel 30-szoros, míg az NF90 esetén 1,3-szoros növekedést tapasztaltam a membrán visszatartásával kapcsolatban lúgos (pH 8-12 közötti) tartományban. Emellett a NaCl oldat ionerősségének hatását is vizsgáltam, illetve az eltérő ionerősségek melletti pH-függést. A só koncentrációjának növelése jelentősen csökkent a visszatartást. A tiszta vizes és sóoldatos közegek mellett vizsgáltam a membránszeparációt egy szintetikus, modell szennyvízben is, mely a Mg, K, Ca, Na sóit és ammóniumsókat tartalmazott, amely magasabb visszatartásokat eredményezett a paracetamolra nézve, mint a sós, vagy a tiszta vizes oldatok esetén. Míg a NaCl töltésárnyékolással csökkenti a membrán retencióját, a magnézium növeli azt a membránnal való kötések kialakítása miatt. A pH-függés magyarázatához szükséges volt meghatározni a paracetamol pK_a -ját is, amit titrálási sorok mérésével értem el és 9,62-t kaptam a használt ionerősségen. Ennek segítségével meghatároztam a paracetamol disszociációfokát az egyes pH értékeken és azt találtam, hogy a membrán visszatartása erősen korrelál a disszociációfokkal.

Végül, meghatároztam a különböző körülmények esetén a szűrés sebességét jellemző fluxusokat is, amelyek a pH növelésével szinte lineárisan csökkentek. Megállapítottam, hogy a hozzáadott NaCl tovább csökkenti a térfogatáramot, de összességében a legalacsonyabb értékeket a modell szennyvízes paracetamol oldat esetében mutatta az NF270 membrán. Az NF90-nél mért térfogatáramok változása hasonló tendenciát mutatott, mint az NF270 membránnál, ám a szűkebb nominális pórusméret miatt alacsonyabb fluxusok érhetőek csak el. A dolgozatban bemutatott eredmények közvetlen felhasználásával lehetséges ivóvíztisztítási ill. gyógyszeripari elválasztási műveletek kidolgozása, a paracetamol hatékony visszanyerése.

Kulcsszavak: pH-függés, nanoszűrés, paracetamol, gyógyszerhatóanyag-elválasztás

1. Bevezetés

Napjainkban kiemelkedő fontosságúvá váltak a membrántechnológiák. A módszer mellett, hogy költséghatékony, környezetbarát is. Nagy mennyiségű oldatok szűrésére alkalmas, nagy szelektivitással bíró módszer, mely nem igényel hozzáadott vegyszereket és csak kis mennyiségű hulladék keletkezik, ugyanis a membránok többször regenerálhatók. Manapság az ipar számos területén használatossá váltak a különböző membrántechnológiák, amelyeket az élelmiszeripar, biotechnológia és a gyógyszeripar egyaránt alkalmaz.

Az iparosodás a népességnövekedés ugrásszerű fejlődéséhez vezetett. Ennek köszönhetően a termelés mértéke megugrott. A vegyipar nagyobb mennyiségben állít elő különböző vegyszereket, a mezőgazdaság több műtrágyát és növényvédőszerrel használ, és megnőtt a lakosság gyógyszerfogyasztása. Ez a légkör, a talaj és a vizek szennyezését vonta maga után, melyek korunk legfontosabb problémái közé tartoznak. Ezeket az anyagokat a hagyományos módszerekkel költséges eltávolítani, ugyanakkor szükséges, mert az élő szervezetekre, így ránk is káros hatásúak.

A legfeljebb néhány nanométeres jellemző mérettel rendelkező molekulákat a nanoszűrő és fordított ozmózissal működő membrántechnológiák képesek hatékonyan eltávolítani. A fordított ozmózisnak nagyobb a szelektivitása, ám alacsonyabb a feldolgozási képessége. Ezzel szemben a nanoszűrés nagy mennyiségek feldolgozására alkalmas, ám kisebb a szelektivitása. Ennek növelésére folyamatos fejlesztések folynak a membránok felületmódosításával.

Dolgozatom elkészítése során a Tanszék, illetve a Kémiai Intézet egyik új, csupán néhány éve alkalmazott módszerét, a nanoszűrési membrántechnológiát vizsgáltam, mely környezeti szempontból a vizes oldatok tisztításában fontos szerepet játszik. Az általam választott anyag a paracetamol volt, mely az elmúlt évtizedekben az egyik legnagyobb mértékben fogyasztott gyógyszerhatóanyaggá vált. A paracetamol vizes közegből történő eltávolításának az oldat összetételétől és ionerősségétől, illetve elsősorban a pH-tól való függését vizsgáltam, mivel erről kevés tanulmány készült és ezek is ellentmondásosak voltak, annak ellenére, hogy a különböző minőségű vizek tisztításában nagy jelentősége lehet a közeg módosításának.

2. Irodalmi rész

2.1. Membrános műveletek alkalmazása oldott komponensek szétválasztására

A membránműveletek lényegét a membrán¹ által elválasztott két fázis közötti anyagtranszport adja, melyet különböző, a komponensek kémiai potenciál különbségei miatt fellépő termodinamikai hajtóerők hoznak létre. A tankönyvi példák az alábbi *négy fő csoportba* sorolják a membránt felhasználó műveleteket aszerint, hogy mely fizikai mennyiségek változása miatt lép fel különbség a kémiai potenciálban a membrán két oldalán [1].

Az **elektromos potenciál** gradiensen alapuló módszerek egyik típusa az elektrodialízis, mely során vizes oldatokból szervesen ionokat távolítanak el. A létrehozott potenciál gradiens hatására az anionok a katód, a kationok az anód felé vándorolnak, koncentrált és hígult oldat jön létre a membrán két oldalán. A másik, szintén elektromos potenciál különbségen alapuló módszer az elektroszűrés. Ez a művelet a membránszűrést és az elektroforézist kombinálja. Jellemzően biopolimerek elválasztására alkalmazható.

A **hőmérséklet** gradiensen alapuló membrándeztilláció [2] homogén elegyek szétválasztására alkalmas. A különböző illékonyságú folyadékok eltérő mértékben jutnak át a membrán pórusain. Termodinamikai alapja a szétválasztandó elegy komponenseinek gőz-folyadék egyensúlya.

A **koncentráció** gradiensen alapuló módszerek széles körben használtak. A dialízis többek között az orvostudományban is elterjedt. Egy féligáteresztő membránon keresztül a kisebb koncentrációjú térbe jutnak a pórusátmérőnél kisebb méretű ionok, míg ki nem egyenlítődik a koncentráció, be nem áll a dinamikus egyensúly. Az ozmózis során az oldószer vándorol a membránon keresztül a töményebb oldat felé. A per-vaporáció fázisátalakulással járó membránszeparációs művelet. Az elválasztandó komponenseket tartalmazó folyadék érintkezik a membrán primer oldalával atmoszferikus nyomáson, majd kis nyomáson gőzként nyerhető ki a permeátum² a membrán szekunder oldalán. A gázszeperáció szintén a koncentrációk különbségén alapul, történhet pórusos és nem-pórusos membránokon át.

Napjainkban a legelterjedtebb módszerek a **nyomás alapú** membránműveletek. A szűrés során mind a két fázis folyadék. A mechanizmust tekintve lehet érintőleges a folyadékáram (keresztáramú) és lehet merőleges (dead-end) is a membrán felszínére illeszkedő síkra. Utóbbi hátrányai közé tartozik a membrán eltömődés és a koncentráció-polarizáció, amely fellépte esetén a visszatartott anyagok felhalmozódnak a membrán felületén a határfelületi rétegben. Ezen problémák mértékét csökkenti a keresztáramú szűrés.

¹ itt: féligáteresztő hártya

² a membránon keresztüláramlott folyadék

2.2. Nanoszűrés

2.2.1. A nanoszűrés alapjai

A nanoszűrés (nanofiltration/NF) széles körben elterjedt nyomás hajtóerőjű membránművelet, mely a szűrni kívánt részecskék méretét illetően az ultraszűrés és a fordított ozmózis közé esik. Az erre használt membránok a jellemző néhány nanométeres molekulák, ionok szűrésére alkalmasak. A visszatartani kívánt anyagok lehetnek endotoxinok³/pirogének⁴, rovarirtószerek, gyomirtók, antibiotikumok, cukrok, egyéb szerves molekulák, műtrágyák, fémionok [3].

Egy tipikus NF membrán nagymértékben (>99%) visszatartja a kétértékű ionokat, valamivel kisebb mértékben (~90%) a szerves anyagokat és közepesen (~70%) az egyértékű ionokat. A transzportfolyamatok a membrán és az oldat alkotóinak anyagi minőségétől és a membrán szerkezetétől egyaránt függenek. A töltéssel rendelkező anyagok esetén elektrosztatikus kölcsönhatások dominálnak, míg töltéssel nem rendelkező anyagoknál a méretkizárás lesz az elsődleges mechanizmus, ami az oldott anyag és a membrán pórusai közötti kölcsönhatást jelenti. A művelet során fontos paraméter a fluxus, ami az egységnyi felületre vonatkoztatott térfogatáram és a visszatartás vagy más néven retenció [4],

$$\left(1 - \frac{C_p}{C_f}\right) \times 100\% \quad (1)$$

ahol a C_p a permeátum koncentrációja, míg C_f a „feed”, azaz a szűrni kívánt oldat koncentrációja. A cél, hogy magas visszatartás mellett magas fluxust érjenek el, ami a művelet ipari hatékonyságát növeli.

2.2.2. Nanoszűrés alkalmazásai

A nanoszűrést az ipar számos területén alkalmazzák [5], mint például az élelmiszeriparban, gyógyszer-gyártásban, vegyiparban és a vízkezelésben. Az egyes részterületeken a nanoszűrés módszere által nyújtott lehetőségeket az alábbiakban részletezem.

Élelmiszeripar

A nanoszűrés egyre nagyobb teret nyer az élelmiszeriparban, hiszen az alacsony hőmérsékleten is jól alkalmazható membránművelet nagy térfogat feldolgozására képes és folyamatos üzemű költséghatékony eljárásnak bizonyult, éppen ezért gyors ütemben fejlődik és növekedik a felhasználási területeinek száma, kiszorítva a hagyományos technikákat. A membránszeparációs eljárásokat folyadékok koncentrálására vagy frakcionálására használják, hogy két, összetételükben eltérő folyadékot kapjanak. Használatos többek

³ belső méreg a baktériumokban

⁴ lázkeltő anyag

között az üdítő és szeszesital-, tej- és cukoriparban is. A gyümölcsös üdítők készítésekor a korábbi vákuumos bepárlás során a magas hőmérséklet a gyümölcslé aromájának és vitamintartalmának elvesztésével járt. Ezt a problémát jól ki lehet küszöbölni az alacsony hőmérsékleten is kiválóan működő NF membránok segítségével, melyek a vizet és az egyértékű ionokat átengedik, ám a nagyobb molekulák, például a cukrok visszamaradnak az oldatban [6]. A sörök és borok esetében is jól alkalmazható az NF módszer tisztításra, illetve az alkoholmentes sörök iránti növekvő kereslet miatt a sörök alkoholmentesítésére. A módszer 8–10-ed részére csökkenti a sörök alkoholtartalmát. Emellett a borok cukor- és almasav-tartalmának szabályozására is hatékony eljárás. Versari és munkatársai [7] (2003-ban) két NF-membránt teszteltek azzal a céllal, hogy növeljék a borkészítéshez felhasznált szőlőmust cukortartalmát. Az NF-membránok a cukrok tekintetében nyújtottak magas visszatartást (77–97 %), míg az almasavat kis mértékben tartották vissza (2–14 %). A szőlőmustból kétlépcsős nanoszűrő eljárással az oldószer 14%-a távolítható el, amivel a cukrok, tehát az erjedést követően az alkohol nagyjából 16 %-kal koncentrálható. A tejiparban is használatos NF módszer a tejsavó koncentrálására és részleges sótalanítására alkalmazható. Román András és munkatársai tanulmánya [8] alapján a túrógyártás során a laktózra és fehérjére 90 % feletti visszatartást mértek, míg az egyértékű ionok 70–90 %-át távolították el, tehát nagymértékben koncentrálták a hasznos összetevőket.

Gyógyszeripar

A hagyományos módszerekkel szemben a gyógyszergyártásban is kezd előtérbe kerülni a nanoszűrés. Kevesebb energiát igényel, nem fogyaszt vegyszereket és nem károsítja az oldat összetevőit. Emellett folyamatos üzemű és nagy térfogat feldolgozására alkalmas, ugyanakkor a fluxus lecsökkenhet, ezért fontos a megfelelő membrán kiválasztása, amivel magas fluxus is elérhető. A membránszűrést a hatóanyagok, többek között antibiotikumok koncentrálására is lehet alkalmazni. Nagyon alacsony (50 ppm⁵) koncentráció mellett is magas visszatartások (>90%), jelentős dúsulás érhető el polidopaminnal módosított nanoszűrő membránnal [9] több antibiotikumra (tobramicin, klildamicin, cephalexin). Egy tanulmány [10] a gyógyszergyártásban felhasználható, membránfolyamatokkal történő tisztításon alapuló extrakciós módszer kifejlesztésének lehetőségét vizsgálta. A kísérletet a kereskedelmi forgalomban is kapható StarMem122 és DuraMem150 NF membránokkal végezték el öt gyógyszerkeverékre (imatinib-mezilát, riluzol, donepezil-hidroklorid, atenolol, alprazolam). A vizsgált oldószerek a gyártási folyamatban használt oldószerek voltak, azaz metanol, etanol, izopropanol és etil-acetát. A DuraMem150-nel 90% feletti visszatartást értek el minden vizsgált gyógyszer- és oldószerkeverékben, kivéve az izopropanolt. Az izopropanol esetében nem figyeltek meg fluxust a DuraMem150-nél. A StarMem122 alkalmazásával az izopropanolban lévő imatinib-mezilát esetében nem figyeltek meg visszatartást, a többi anyagra ~80%-os retenciót állapítottak meg.

⁵ az egész egymilliomod része

Vegyipar

Az ipar számos területén jól alkalmazható technika a membránszűrés, mely energetikai szempontból kedvező és nagy szelektivitása miatt célzottan alkalmazható. Felhasználási területei közé tartozik például az autómosó ipar, mely manapság egyre elterjedtebb és növekszik környezetbarát és energiatakarékos működésének jelentősége. A korábbi módszerek esetében a mosás során felhasznált tiszta víz mennyisége igen magas volt, átlagosan autónként 160 liter. Az új módszerekkel, a tisztított szennyvíz használatával jelentősen csökkenthető a tiszta víz erre fordítandó mennyisége. Egy tanulmány [11] során modell szennyvizet (itt: kationos, anionos és nemionos tenzideket tartalmazó oldat) tisztítottak meg a felületaktív anyagoktól NF270 típusú hidrofil és NFPE10 hidrofób membránt használva, mely során az NF270 bizonyult a sikeresebbnek a magas fluxus és a több, mint 95%-os visszatartás miatt. Emellett a hidrofil membrán tisztítása gyorsabb és energiatakarékosabb folyamat volt, mint a hidrofób NFPE10-é. Egy másik terület [12], ahol elterjedté váltak a nanoszűrő membránok, a homogén fázisú katalizátorok elválasztása. A heterogén fázisú katalizátoroknál több szempontból is jobb homogén fázisú katalizátorokat nehéz egymástól elválasztani, de a nagy szelektivitású NF membránok erre alkalmasak.

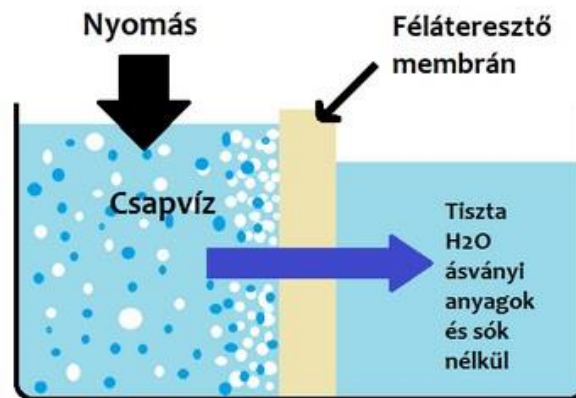
Víztisztítás

A népességnövekedés következtében a termelés mértéke és ennek köszönhetően a károsanyag kibocsátás is emelkedik, ami többek között vizeinket is érinti. Mind a természetes, mind ivóvizeinkre hatással van az ipar, illetve egyenként kisebb mértékben, de összességében jelentősen befolyásolják a háztartások is a vizek minőségét. Korunk egyik legjelentősebb megoldandó környezetvédelmi problémája a víztisztítás, melynek egyik mára már elterjedt korszerű módszere a nanoszűrés, ami számos területen jól alkalmazható. Az egyik ilyen terület a természetes vizek tisztítása [13], mely során a főbb szerves [14] és szervetlen szennyezőket, gyógyszerhatóanyagokat, hormonhatású anyagokat és tisztálkodási szereket távolítják el. Hazánkban ennek különösen nagy jelentősége van, hiszen ivóvizünk több, mint 50%-a természetes vizek szűréséből származik. Egy tanulmány [15] a Duna és a talaj által szűrt vizeket vizsgálta. A folyóban összesen 107 gyógyszerhatóanyagot tudtak kimutatni, aminek egy része az ivóvizekbe is bekerül, amennyiben a talaj által biztosított természetes szűrésre hagyatkoznak, ám ezeket NF membránok segítségével el lehet távolítani. A technológiai vizek [16] előállítása során fontos lépés a vízlágyítás. A hagyományos vízlágyítási módszereknek (desztilláció) általában nagy az energiaigényük vagy környezetkárosító vegyszereket (trinátrium-foszfát) használnak. A nanoszűréssel történő vízlágyításnak alacsony az energiaigénye és nem használ vegyszereket. Ezen felül kiemelt fontosságú a szennyvíztisztítás, melyből a nanoszűrő membránok segítségével a káros anyagok eltávolíthatók és ivóvíz minőségben kapjuk vissza a helyesen kezelt szennyvizet.

2.3. Fordított ozmózis

2.3.1. Fordított ozmózis alapjai

A fordított ozmózis nyomás gradiensen alapuló membránművelet [17]. A nanoszűréshez hasonló, ám bizonyos mechanizmusokat tekintve eltérő: a fordított ozmózison alapuló (RO) membránok pórusmérete jóval kisebb az NF membránokéhoz képest, ezért a nanoszűrő membránon még átjutó anyagok többsége számára átjárhatatlan. A folyamatot az ozmózisnyomás és a hidrosztatikus nyomás egyensúlyi viszonya vezérli. Amikor az ozmózisnyomás a nagyobb, „hagyományos” azaz normál ozmózisról beszélünk, ekkor az oldószer a töményebb oldat felé vándorol a hígabb felől, melyeket egy féligáteresztő membrán választja el egymástól. Egyensúly esetén a nettó áramlási térfogat nulla, tehát ugyanannyi oldószer molekula áramlik az egyik oldatból a másikba, mint fordítva. A fordított ozmózis során egy mechanikailag szilárd féligáteresztő membrán egyik oldalán egy töményebb (sós) oldat van, míg a másik oldalon a hígabb permeátum. A töményebb oldat felől megnövelve a hidrosztatikus nyomást, a víz a membrán pórusain keresztül a hígabb oldat felé vándorol, amennyiben az ozmózisnyomást meghaladta a hidrosztatikus nyomás, tehát a normál ozmózissal ellentétes folyamat. Bizonyos mennyiségű egyértékű ion is képes átjutni a membrán pórusain. Az oldat koncentrációjának és/vagy hőmérsékletének növelésével nő a vissza nem tartott só/ionok mennyisége. Az első ábra a fordított ozmózis mechanizmusát mutatja be egyszerűsítve.



1. ábra-A fordított ozmózis mechanizmusa egyszerűsítve [18]

2.3.2. A fordított ozmózis alkalmazása: sótalanítás

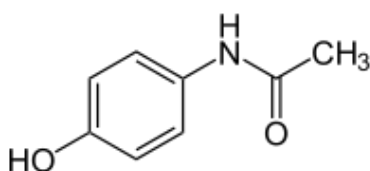
A fordított ozmózis membrántechnológia az elmúlt 40 év során a világ sótalanítási termelési kapacitásának 44%-át, a világszerte telepített sótalanító üzemek számának pedig 80%-át teszi ki. Két nagy ága van a sótalanítással nyert ivóvizek típusának. Az egyik a tengervíz szűrésén, a másik a talajvizek vagy brakkvizek tisztításán alapul. A tengervíz szerves és szervetlen szennyeződéseit, sóit a bór kivételével jól lehet

szűrni RO membránnal, semleges pH-n a nátrium-, kálium és klorid-ionok 99,7%-át távolítja el, ugyanakkor a bór 70–80%-át. Mivel a bór az egészségre kis mennyiségben is káros anyag, szigorú szabályokat kell betartani a mennyiségét illetően. Lúgos közegben, pH 10–11 körül 98–99%-os a visszatartás, ám kicsapódhat a só, melyet több szakaszos membránszűréssel küszöbölnek ki. A talajvizek/brakkvizek tisztítása során a természetes szerves és szervetlen szennyeződésekén túl az emberi tevékenység által talajba juttatott nitrátokat, növényvédő szereket is jó hatásfokkal távolítja el az RO művelet, ám az oldatösszetétel sok esetben nem teszi lehetővé a bór eltávolításának fenti módszerét, ezért ezt specifikus ioncserével oldják meg.

2.4. Paracetamol hatásai és eltávolítása

2.4.1. Paracetamol jelentősége és felhasználása

Az acetaminofen [19] néven is ismert paracetamol egy nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer, amely erős láz- és fájdalomcsillapító, valamint gyenge gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik. A szervezetbe jutva csökkenti a prosztaglandinok mennyiségét és szintézisét is a központi idegrendszerben, így az elülső hipotalamuszra gyakorolt hatásuk csökken, csillapítja a lázat. Az acetaminofen gátolhatja a nitrogén-oxid útvonalat, amelyet számos neurotranszmitter receptor közvetít, ami a fájdalomküszöb emelkedését eredményezi. Mivel a paracetamol, a ciklooxygenáz enzim különböző formáit gátolja, így, ha csak kis mértékben is, de csökkenti a gyulladást ezen folyamaton keresztül. Kis mennyiségben ártalmatlan, de túladagolva májkárosodást, akut májelégtelenséget okozhat. A 2. ábrán látható a paracetamol szerkezeti képlete. Rendelkezik egy amid csoporttal és egy fenolos hidroxid csoporttal. Utóbbi miatt gyenge savként viselkedik és tulajdonságait befolyásolhatja a pH.



2. ábra-A paracetamol szerkezeti képlete

2.4.2. A paracetamol előfordulása és hatása a környezetre

A két éve publikált összefoglaló tanulmányban [20] részletesen foglalkoztak a paracetamol környezeti hatásaival, illetve a természetes vizekben történő előfordulásával, ezért ezt a fejezetet az ott szereplő adatok felhasználásával írtam. Az acetaminofen felhasználása az elmúlt években megnövekedett, ezért egyre nagyobb figyelmet kap a vegyület és bomlás termékei. A szennyvizekben általában több száz ppb⁶ mennyiségben van jelen, de Kínában és az USA-ban rendkívül magas a szintje ($\leq 300 \mu\text{g}/\text{dm}^3$). Gyakorlatilag a

⁶ az egész milliárdod része

szennyvizek 100%-ában kimutatható a vegyület és nagymértékben növekszik a mennyisége. A felszíni vizekben csak ppt⁷ mennyiségben található meg nagyjából 50%-os valószínűséggel, ám metabolitjai, melyek közül több mérgező (hidrokinon, benzokinon) szintén jelen vannak. A talajvizek 12–15%-ában van jelen a kimutatási határ felett, ugyanakkor jóval kisebb mennyiségben található meg, mint a felszíni és szennyvizekben. A talajban és üledékben gyorsan képes felhalmozódni. A tanulmányban vizsgált mintákban, melyeket a világ számos pontján vettek, körülbelül 50%-ban mutatható ki a paracetamol néhány ng/dm³ mennyiségben. A paracetamol mind a vízi élőlényekre, mind az emberre káros, a sejtekben genetikai kódkárosodást, a lipidek oxidatív lebomlását és a fehérjék denaturálódását okozza, amennyiben hosszú időn keresztül jut be a szervezetbe, akár csak kis mennyiségben is. A vizsgált élőlények közül az édesvízi gerinctelenek és egysejtűek, baktériumok voltak a legérzékenyebbek, ezek esetében már néhány ng/dm³ koncentráció is káros lehet, mely aztán befolyással bír az ökoszisztémára a diverzitás megváltoztatása által. Az emberek számára ivóvízbe kerülő paracetamol felső határértékét 71 ng/dm³, 142 ng/nap mennyiségben határozták meg, melyet például Franciaországban a Hérault-folyó vize meghalad.

2.4.3. A paracetamol eltávolításának módszerei

Biológiai eltávolítás

A paracetamol és általánosságban a mikro/nanoszennyező anyagok eltávolítása különböző biokatalizátorok segítségével aerob vagy anaerob körülmények között történhet bioszorpcióval, biodegradációval és bioakkumulációval. A gyakorlatban általánosan használt biológiai eljárások közé tartozik az aktív iszapos eljárás, az anaerob eljárás, a mikroalga alapú fotobioreaktor és a mikroalga alapú tórendszer.

Növényi eltávolítás

Az alapelv szerint a növények képesek a különböző szerves és szervetlen szennyezőanyagokat felvenni a vízből, mint például a paracetamolt is. Ez egy jó alternatív megoldás lehet, bár az egyes növényi fajok eltérő mértékben távolítják el a paracetamolt. A *P. australis* [21] például ~51–99%-ban távolította el az acetaminofent a szennyezett vízből, míg a *T. latifolia* 46,7–99,9%-ban.

Nagyhatékonyságú oxidációs eljárás

A kémiai alapú Fenton-reakció az egyik általános nagyhatékonyságú oxidációs eljárás. A kémiai alapú Fenton magában foglalja a klasszikus Fenton-, a Fenton-szerű és a bio-Fenton-folyamatokat. Hidroxilgyök-csoportokat termel, amelyek fontos szerepet játszanak az acetaminofen lebontásában/mineralizálásában. A hagyományos Fenton-reakció fényforrással összekapcsolva fotoalapú Fenton-folyamatként módosítható. A

⁷ az egész trilliomod része

fotoalapú Fenton-folyamat a paracetamolt kétszer gyorsabban bontja le, mint a hagyományos Fenton-reakció. A fotoalapú Fenton-folyamat magában foglalja mind a fotolízist, mind a fotokatalitikus oxidációt.

Adszorpció eltávolítás

Az adszorpción alapuló folyamatok hatékonyságát az adszorbens fizikai-kémiai tulajdonságai, valamint az adszorbens felületén lejátszódó kémiai reakciók határozzák meg. Az aktív szén a leggyakrabban használt adszorbens, mely alkalmas a paracetamol eltávolítására. A módosított aktív szén alapú adszorbensek közé tartozik a nano-kitozán [22], a szemcsés típusú [23] és a foszforsavval [24] módosított, az acetaminofen szennyvízből történő eltávolítására.

Membránszeparációs eljárások

A membránműveletek egyre elterjedtebbek napjainkban. A paracetamol esetében elsősorban a nanoszűrés és a fordított ozmózis bizonyult sikeresnek a pórusméretek és a vegyület méretének viszonyai miatt. Az ultra- és mikroszűrő membránok nem hatékonyak az eltávolítására. A membránok készülhetnek természetes anyagokból, például gyapjú, kerámia, gumi és cellulóz, de szintetikusan is előállíthatók, például polietilén-amin, fém-szerves vázszerkezetek, lakkáz és polidopamin, polivinilidén-difluorid, hidroxipatit, cellulóz-triacetát és poliamid kompozit anyagokból. [20]

3. Célkitűzés

A dolgozatom célja a nanoszűrő membránok teljesítményének javítása, és felhasználhatóságának kiterjesztése a gyógyszergyártás, az ipar és a vízkezelés területén, különös tekintettel a gyógyszerhatóanyagok vizes oldatokból való kiszűrésére.

Dolgozatom témájához kapcsolódva számos cikk jelent meg, melyet a „Google Scholar” és a „Web of Science” segítségével a „paracetamol”, „nanoszűrés” és „pH-függés” kulcsszavakkal kerestem ki. A témában megjelent írásokat elolvastam, értelmeztem, így átfogó képet kaphattam a témában.

Célomat a közeg pH-jának és ionösszetételének módosításával szeretném elérni. Korábban kevés kutatás foglalkozott célzottan ezzel és ezek egymásnak ellentmondóak, hiszen az egyik tanulmányban [25] a pH növekedésével a visszatartás is nőtt, míg egy másikban [26] ellentétes effektust figyeltek meg. A pH és ionösszetétel beállítását és meghatározását követően nanoszűrő membránok segítségével vizsgálom a lehetséges effektust, mérve a visszatartást és a fluxust. A mért eredmények kiértékelését követően megkísérlek magyarázatot adni a kapott jelenségekre.

A paracetamol oldatbeli szerkezetének meghatározásával tervezem megmagyarázni a tapasztalatokat. Ehhez a paracetamol pK_a -ját is meghatározom kísérleteim során, mivel az irodalomban szereplő adatok széles skálán szórnak és legtöbbjük nincs megfelelő kísérleti lépésekkel alátámasztva.

4. Kísérleti rész

4.1. Anyagok

A felhasznált paracetamol a Sigma-Aldrich gyártótól származó por formában kapható A5000 kategóriájú volt, mely az USP vizsgálat alapján 98–102%-os acetaminofen tartalmú. A háttéroldat összetételét a Molar Chemicals Kft. által gyártott nátrium-klorid, kalcium-klorid, kálium-foszfát, magnézium-szulfát, ammónium-klorid és nátrium-hidrogén-karbonát por formában kapható 99,5%-os tisztaságú anyagok felhasználásával szabályoztam. A pH beállításához sósavat és szemcsés nátrium-hidroxidot használtam, melyeket szintén a Molar Chemicals Kft. gyárt. A tömény (37 w/w%) sósav minimum 36,5 w/w%-os töménységű volt, míg a szemcsés nátrium-hidroxid 99%-os tisztaságú. A küveták tisztításához tömény krómkénsavat használtam, melyet a Molar Chemicals Kft. gyártott. A szűrésekhez felhasznált ioncserélt víz vezetése 6–10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ volt, mely valamivel magasabb az átlagosnál, de a mérésekhez megfelelő volt. A titrálás során ultratiszta, Type 1, nyomanalitikai minőségű vízzel, emellett palackozott nitrogénnel dolgoztam. A titráló lúghoz előre gyártott nátrium-hidroxidot használtam, mely adagonként pontosan 0,1 mol nátrium-hidroxidot tartalmaz.

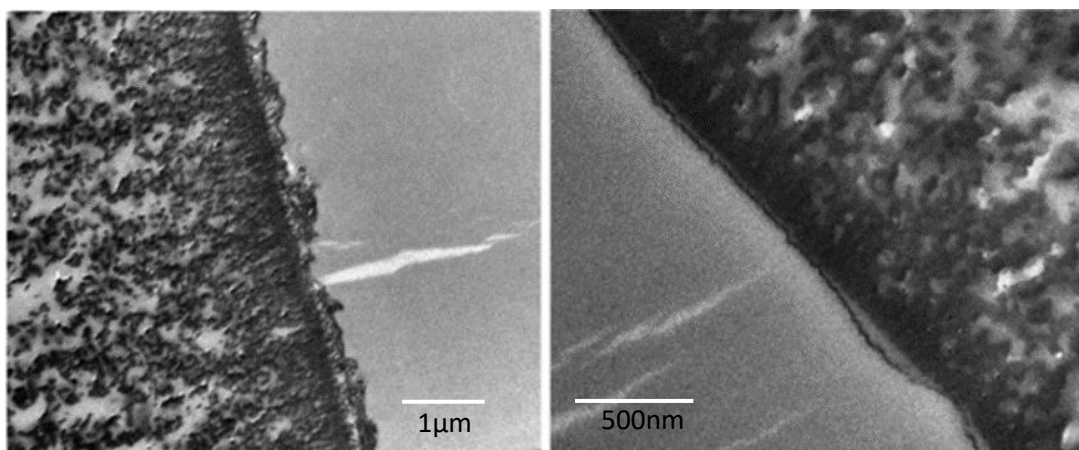
4.2. A használt membrántípusok

A mérésekhez használt membrán Dow FILMTEC™ NF270, illetve Dow FILMTEC™ NF90 típusú volt, melyek a por és egyéb szennyeződések ellen papírhengerben, fóliába feltekercselve voltak tárolva. A membránok adatait az első táblázat tartalmazza, míg a keresztmetszeteikről készített TEM⁸ képeiket a 3. ábra szemlélteti, amin a durva, sötét rész az aktív réteg. A membrán hordozó rétege poliészter, amin egy vékony tartóréteggént poliszulfon funkcionál és erre kerül a poliamid aktív réteg, ami karboxilcsoportok miatt képes negatív töltés kialakítására lúgos közegben. [27]. A membránok vágási értéke jellemzi a nominális pórusméretben való különbségeket, hiszen az NF270 membrán jóval nagyobb molekulákat tud 90%-osan visszatartani, mint az NF90. Az érintkezési szög vízre vonatkozik. A membránok jól nedvesíthetők a kis értékből következően (1. táblázat).

1. táblázat Az NF90 és az NF270 membránok jellemző adatai

Membrán	Típus	Vágási érték (Da)	Érintkezési szög (°)	Zéta-potenciál (pH 7) (mV)	Víz permeabilitás ($\text{m}/(\text{s}\times\text{bar})$)
NF90	szűk NF	100-200	37,0	-36,4	$1,63\times 10^6$
NF270	tág NF	150-300	31,3	-58,3	$3,03\times 10^6$

⁸ Transzmissziós elektronmikroszkóp



3. ábra-Bal oldalról az NF90 membrán, míg jobbról az NF270 membrán keresztmetszeti TEM felvétele látható.

4.3. Az oldatok előállítása

4.3.1. Szűrendő oldatok előállítása

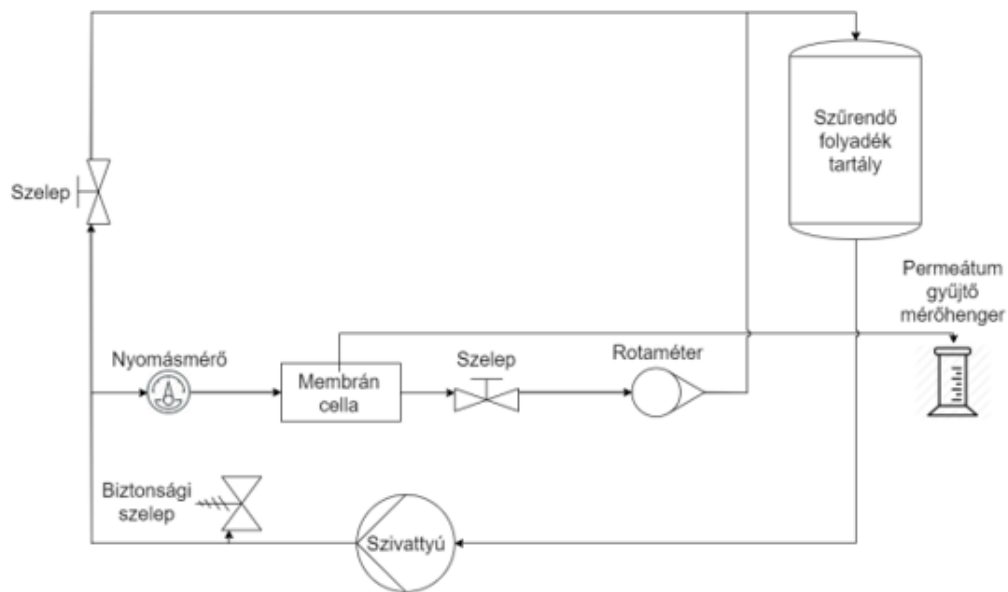
A szűréseket $0,2 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú paracetamol oldattal végeztem, melynek térfogata $5,5 \text{ dm}^3$ volt. A megfelelő mennyiségű acetaminofent analitikai mérleg segítségével mértem ki főzőpohárba, majd feloldottam 100 cm^3 ioncserélt vízben, melyet később az $5,5 \text{ dm}^3$ -es tartályba öntöttem. Mivel számításaim során a pontos koncentráció nem volt fontos, csupán az arányok ((1) egyenlet), nem volt szükséges ennél pontosabban meghatározni a paracetamol oldatbeli koncentrációját. Az oldat ionerősségét nátrium-klorid oldattal és egy úgynevezett modell szennyvizes összetett sóoldattal állítottam be. A nátrium-klorid koncentrációt $0,01$, $0,1$ és 1 mol/dm^3 -re állítottam. A modell szennyvíz összetételét, a komponensek arányát egy tanulmányban [28] szereplő recept szerint készítettem el, mely tartalmazott kálium-foszfátot, nátrium-kloridot, magnézium-szulfátot, nátrium-hidrogén-foszfátot, kalcium-kloridot ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) és ammónium-kloridot. A mérések során olyan mennyiségben oldottam fel a komponenseket, hogy az oldat $0,1 \text{ mol/dm}^3$ ionerősséggel rendelkezzen. Az ionok arányait a tanulmányban szereplő értékekre állítottam be. Ezen anyagokat is főzőpohárba mértem ki analitikai mérleg segítségével, majd ioncserélt vízben oldottam és az $5,5 \text{ dm}^3$ -es „feed” (a szűrendő folyadékot tartalmazó) tartályba öntöttem. A pH-t sósav és nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával szabályoztam. Tömény sósav oldatból laboratóriumi elszívófülke alatt $0,3 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú oldatot állítottam elő hígítással, melyből a kívánt pH eléréséhez szükséges mennyiséget adtam a paracetamol oldathoz. Mivel nem volt szükségem analitikai pontosságú oldatra, nem határoztam meg titrálással az oldat pontos koncentrációját. A lúgosítás érdekében szemcsés nátrium-hidroxidból megfelelő koncentrációjú oldatot készítettem. Analitikai mérlegen mértem ki a szükséges mennyiségű NaOH-t, majd ioncserélt vízben oldottam és hozzáadtam a „feed” tartályban elhelyezkedő paracetamol oldathoz.

4.3.2. A titrálás során használt oldatok előállítása

A paracetamol savi disszociációs állandójának meghatározásához szükséges volt titrálást végezni. A titrálandó paracetamol oldat 0,02, illetve 0,002 mol/dm³ koncentrációjú volt paracetamolra nézve, melyhez a szükséges mennyiségű poralapú paracetamolt analitikai mérleg segítségével mértem ki, majd ioncserélt vízben oldottam. A megfelelő ionerősséget hozzáadott nátrium-kloriddal értem el. A titráló lúg oldathoz a gyártó által előre elkészített pontosan meghatározott koncentrációjú nátrium-hidroxid oldatot használtam, melyet Type 1, analitikai tisztaságú vízzel hígítottam a megfelelő (0,1 mol/dm³) koncentrációig. A vizet a hígítás előtt elektromos melegítőn a forráspont elérését követően fél órán át forraltam a szén-dioxid eltávolítása érdekében, majd jeges vízben nitrogén buborékoltatása közben lehűtöttem 25 °C-ra. A lúgoldat ionerősségét nátrium-klorid hozzáadásával állítottam be, amikor szükséges volt. Az oldatot steril, levegőtől elzárt Duran üvegbe töltöttem.

4.4. Szűrőberendezés

A szűrést a tanszéken található szűrőberendezéssel végeztem, amely diagramja a 4. ábrán látható.



4. ábra-A tanszéken épített nanoszűrő berendezés vázlatos diagramja [29]

A membránt legalább 24 órán, maximum 72 órán keresztül 0,01 mol/dm³-es nátrium-klorid oldatban áztattam. A szűrés előtt ioncserélt vízzel alaposan leöblítettem, majd fényesebbik oldalával lefelé behelyeztem a membrán cellába. Ezt követően a szűrendő anyagot tartalmazó tartályba 5,5 dm³ ioncserélt vizet öntöttem. Indítás előtt a termosztátot bekapcsoltam, ellenőriztem a hűtőfolyadék (víz) szintjét. Ezt követően

nyitott szelepek mellett elindítottam a szivattyút és 2–3 percig keringtettem a folyadékot, hogy a légbuborékokat eltávolítsam. Ezután a nyomást 140 psi-ig (9,65 bar) növeltem és a keresztáramú folyadék sebességét $50 \text{ dm}^3/\text{óra}$ -ra állítottam. Ezen az értéken 3 órát kompaktálódott⁹ a membrán, majd az áramlási sebességet továbbra is $50 \text{ dm}^3/\text{órán}$ tartva a nyomást 100 psi-re (6,9 bar) csökkentettem és 30 percig keringtettem a rendszert, hogy beálljon a nyomás. Ekkor megmértem a permeátum áramlási sebességét (fluxusát). Ezt követően a tartályba öntöttem a szűrendő folyadékhoz a szűrni kívánt anyagot/anyagokat tömény oldatként. Eleinte másfél óránként vettem mintát, majd egy kísérletsorozat után 30 percenként, hiszen az eredmények alapján nem befolyásolta az ennél hosszabb várakozás a szűrés eredményét. A pH-függés vizsgálatához több mintát is vettem az adott pH mellett. A fotometriás vizsgálatokhoz az egyik főzőpohárba a permeátum, míg a másik főzőpohárba a keresztáramú folyadékból mintavételeztem, míg a pH méréshez csak a permeátumból vettem mintát műanyag kémcsőbe, melyet azonnal lezártam, hogy ne karbonátosodjon. Az adott mérési napon az utolsó fotometriás és pH mérés közben elmostam a rendszert. Először leengedtem a szűrendő folyadékot, majd feltöltöttem ioncserélt vízzel, melyet legalább 10 percig keringtettem a rendszeren. Ezt kétszer megismételtem, majd víztelenítettem a rendszert és kikapcsoltam a termosztátot.

4.5. Mérési módszerek

4.5.1. Spektrofotometriás mérések

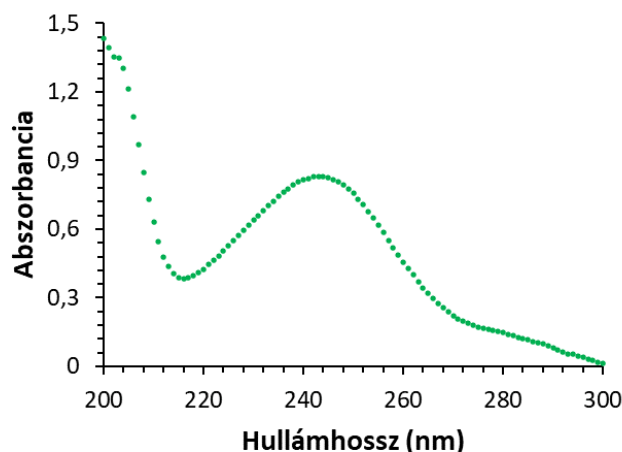
A permeátum és a szűrendő folyadék relatív koncentrációját spektrofotometriás méréssel határoztam meg paracetamolra. A minták pontos koncentrációjának ismerete nem volt lényeges külön-külön, csupán a két oldat koncentráció-aránya volt fontos, ami az abszorbanciák maximumának arányaival arányos. A mérések előtt tömény krómkénsavval tisztítottam a küvétát szükség esetén, majd a különböző minták között ioncserélt vízzel többszöri átöblítéssel mostam ki. A megfelelő térfogatú mintákat automata pipettával mértem ki. Mivel a paracetamol spektrumát nem befolyásolta a pH 3 és 12 között, nem volt szükséges állandó értéken tartani. A spektrumot 190 és 400 nm hullámhosszok között vettem fel, mivel a paracetamol moláris abszorpciós maximuma $\sim 243 \text{ nm}$ -nél található. Az 5. ábrán látható a paracetamol UV-spektroszkópiás spektruma, ahol az abszorbanciát ábrázoltam hullámhossz függvényében.

4.5.2. pH-mérések

A pH-mérésekhez külön oldatrészleteket vettem műanyag kémcsőbe a permeátumból. A mérés előtt a pH-mérőt kalibráltam egy savas és egy lúgos oldattal, melyek pH-ja 1,68 és 9,18 volt. A kismolekulás vizes oldatokhoz alkalmazható elektródot használtam a mérésekhez. Az elektródot az oldatba helyeztem, enyhén

⁹ megfelelő nyomású vízáram segítségével a szűrésre alkalmassá tétel

felkavartam az oldatot, majd hagytam időt a műszernek, míg beállt állandó értékre. Minden minta után ioncserélt vízzel elmostam az elektródot és száraz steril papírtörlővel leittam a felületi vizet.

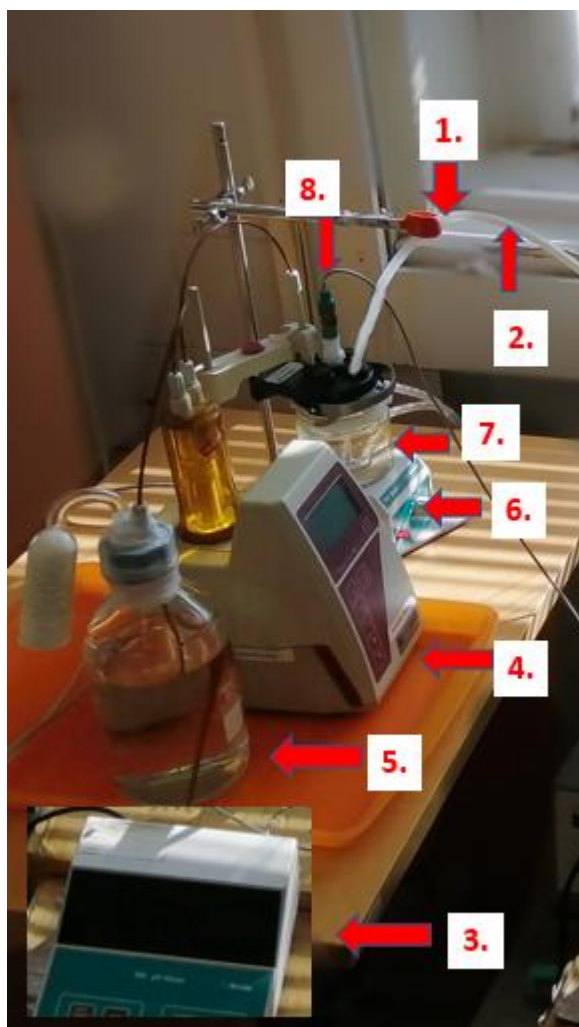


5. ábra-A 0,2 mmol/dm³ koncentrációjú paracetamol oldat UV-spektruma

4.5.3. Titrimetriás mérések

A mérések elvégzéséhez digitális automata titrátort alkalmaztam és digitális Metrohm 691 típusú pH-mérőt. Az automata titrátor egy számítógéppel volt összekapcsolva, melyen a titráló anyag adagolásának mennyiségét és idejét szabályoztam egy program segítségével. A mérések kezdete előtt ioncserélt vízzel kalibráltam a műszert, azaz megvizsgáltam a kijelzett térfogatok pontosságát. Többször átmostam vízzel a titrátort, majd a titráló oldattal is 6–7 alkalommal átöblítettem. A titrálandó paracetamol oldatot a megfelelő ionerősségre állítottam, mely egyezett a nátrium-hidroxid titráló oldat ionerősségével. A minta hőmérsékletét egy termosztát tartotta állandó, 25°C értéken. A titrálandó mintában hőmérővel ellenőriztem a hőmérsékletet, nitrogén buborékolatásával gátoltam meg a szén-dioxid oldódását, valamint mágneses keverővel biztosítottam a folyamatos homogenizálást a titrálás során. A nitrogént egy nagynyomású palackból vételeztem a mérések alatt. A titrátor eleinte 120 másodpercenként adagolta a lúgot a paracetamol oldathoz, majd az esetleges paracetamol bomlásra való tekintettel 40 másodpercre csökkentettem ezt az időt. A mérések során az ekvivalencia ponttól távol nagyobb térfogatonként adagoltattam a lúgot, 0,5 cm³-enként, majd az ekvivalencia pont közelében csökkentettem az adagolási térfogatot, ami az első méréseknél 0,1 cm³, majd később 0,2 cm³ adagolási térfogat volt. A titrálás közben folyamatosan mértem a pH-t a kombinált üvegelektrodos digitális pH-mérővel. A mérés megkezdése előtt az eszközt a megfelelő oldatokkal kalibráltam. Az adott időpontban mért titrálóoldat térfogatokat és a pH-értékeket Excelben táblázatban jegyeztem fel.

A 6. ábrán a titráló rendszer látható, mellyel kapcsolatban a munkám során a gáz mennyiségének szabályozása okozta a legnagyobb fejtörést az elkopott szabályozószelepnek köszönhetően, ám ezt megoldottam a cső elszorításával.

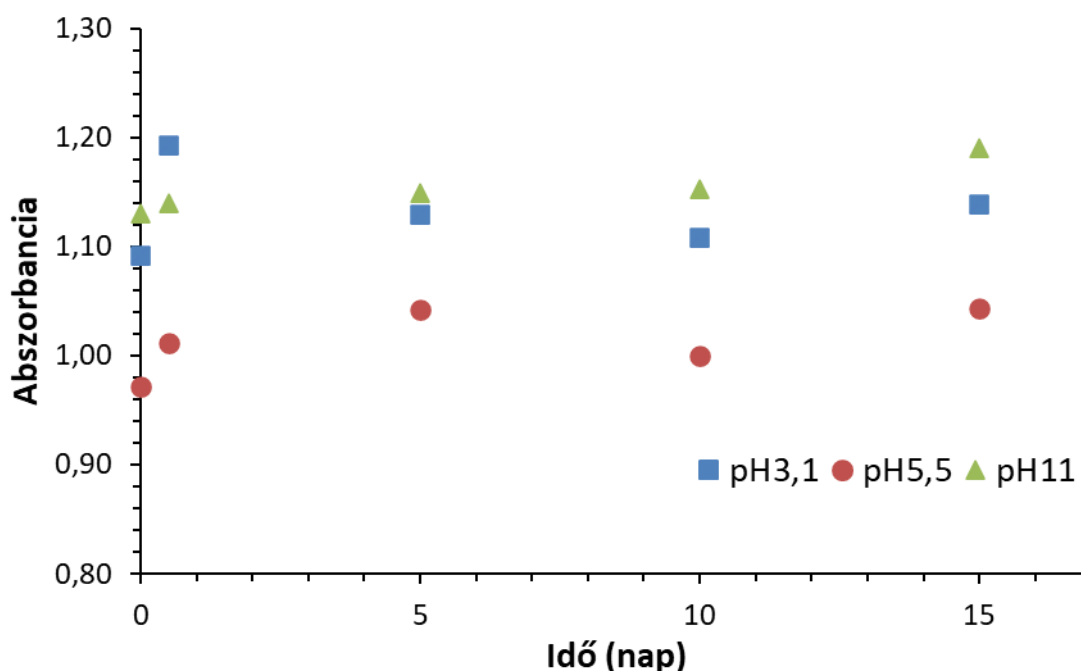


6. ábra-A titráló berendezés: 1. A "gázszabályozó" Mohr-szorító, 2. Nitrogéngázvezető cső, 3. Metrohm digitális pH-mérő, 4. Automata titrátor, 5. Titráló nátrium-hidroxid oldat, 6. Mágneses keverő, 7. Paracetamol oldat, 8. Kombinált üvegelektrod

5. Eredmények és értékelésük

5.1. Paracetamol stabilitása

A 7. ábra a paracetamol stabilitásvizsgálatának eredményeit mutatja. 0,2 mmol/dm³ koncentrációjú paracetamol oldatokat készítettem. A 3,1-es pH-t sósav segítségével, a 11-es pH-t NaOH-dal állítottam be, míg az 5,5-ös pH a paracetamol tiszta vizes oldatáé volt. A méréseket spektrofotométer segítségével végeztem és figyeltem az abszorbancia változását az idő függvényében. A 15 napos mérési sorozat alapján a spektrum lefutásában nem tapasztaltam változást és az abszorbanciák sem változtak lényegesen. A kezdeti értékek valamivel alacsonyabbak voltak, de ez valószínűleg azért történt, mert az oldat ennyi idő alatt nem tudott teljesen homogenizálódni. Ezt követően a mért értékekben nem volt számottevő különbség, általánosan 1-3% eltérés volt az azonos oldat adatai között, de nem volt megfigyelhető egyértelmű tendencia. A minimális eltérések betudhatók mérési hibának, hiszen a rendkívül kis koncentráció és térfogat mellett, akár a küvetában levő egy kis csepp víz is képes változtatni a koncentráción ilyen mértékben.



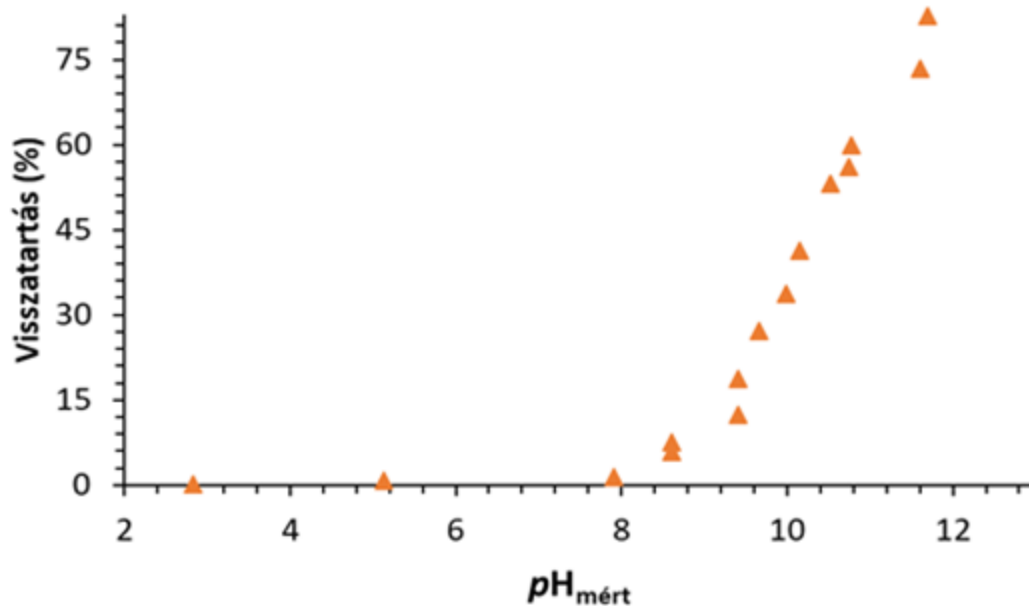
7. ábra-A paracetamol stabilitásának vizsgálata három pH érték mellett az abszorbancia időbeli változásának segítségével

5.2. Paracetamol szűrési eredményei

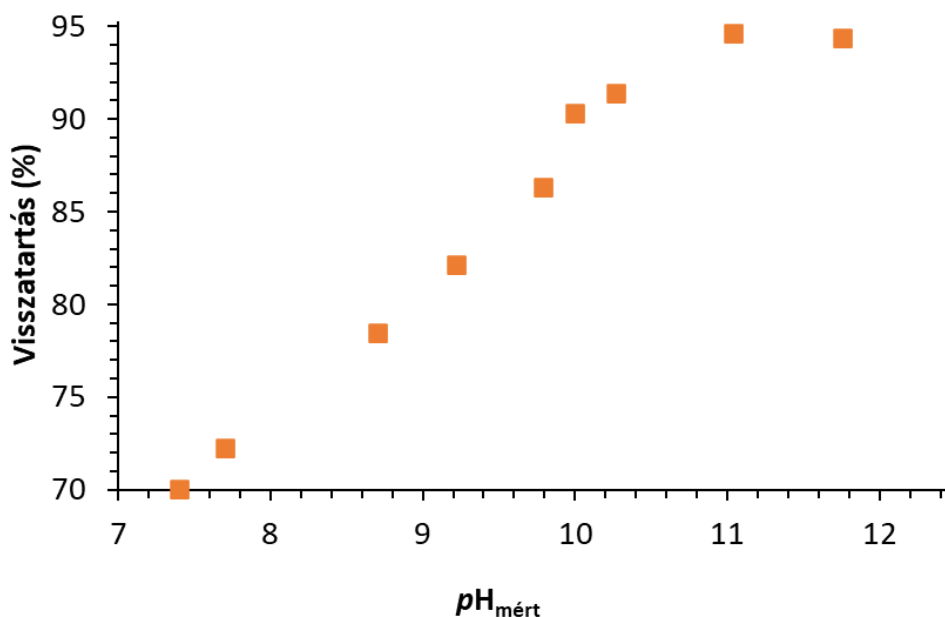
A dolgozatom elsőszámú célja a paracetamol nanoszűrésének pH-függés vizsgálata volt, ugyanakkor a természetes vizekre jellemző oldatösszetételek mellett is fontosnak véltem jellemezni a szűrési hatékonyságot, hiszen a tengervíz, édesvizek, brakkvizek és szennyvizek összetétele között is jelentős az eltérés. Erre való tekintettel az összetett elektrolitoldatok szűrés hatásfokára gyakorolt effektusát is vizsgáltam, erre alapozva építettem fel a mért eredmények kiértékelését. A méréseim alatt végig $0,2 \text{ mmol/dm}^3$ paracetamol koncentrációt használtam és a szűréseket állandó, 6,9 bar nyomáson végeztem.

5.2.1. pH hatása a visszatartásra

Az alábbi két grafikon a paracetamol szűrésének pH-függését mutatja be az NF270 és az NF90 membránok esetében. A 8. ábra eredményeiből jól látszik, hogy a pH jelentősen befolyásolja a paracetamol visszatartását az NF270-nél. 3-as pH mellett minimális visszatartás volt tapasztalható és közel semleges pH-n sem volt jelentős a változás. A retenció jelentősebb növekedését a 8,5–12 pH értékek körül tapasztaltam, ahol többszörösére, a kezdeti ~3%-ról közel 30-szorosára, 82%-ra változott. A 9. ábrán az NF90 membrán szűrési eredményei láthatók. Itt is megfigyelhető a retenció lúgos pH-tartományban történő ugrásszerű növekedése, amely hasonlóan az NF270-hez, 8,5–12 pH között változott sokat. A semlegeshez közeli pH-n még csak 70% volt a visszatartás, míg 11 fölött már 95%, ami 1,3-szoros növekedést jelent. Az NF90 esetén továbbá megfigyelhető, hogy pH 11,3-nál nem nő tovább a retenció. Az NF90 egy szűk NF membrán, ezért magasabb a visszatartása, mint az NF270-nek, ami tág nominális pórusmérettel rendelkezik (1. táblázat).

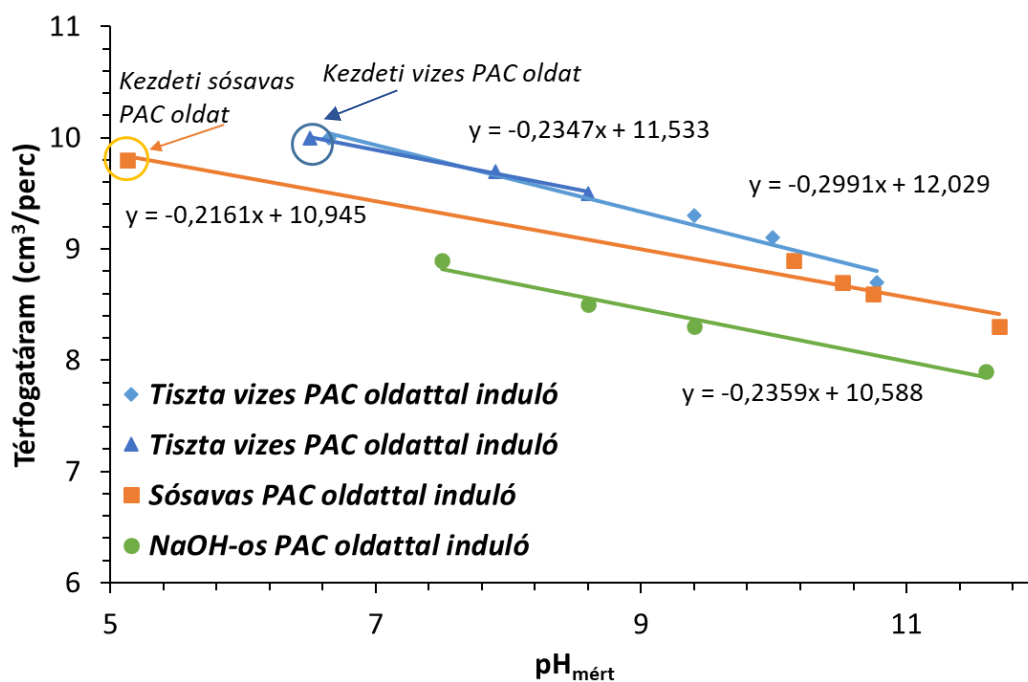


8. ábra-NF270 membrán paracetamol visszatartásának pH-függése $0,2 \text{ mmol/dm}^3$ koncentrációjú vizes paracetamol oldatból



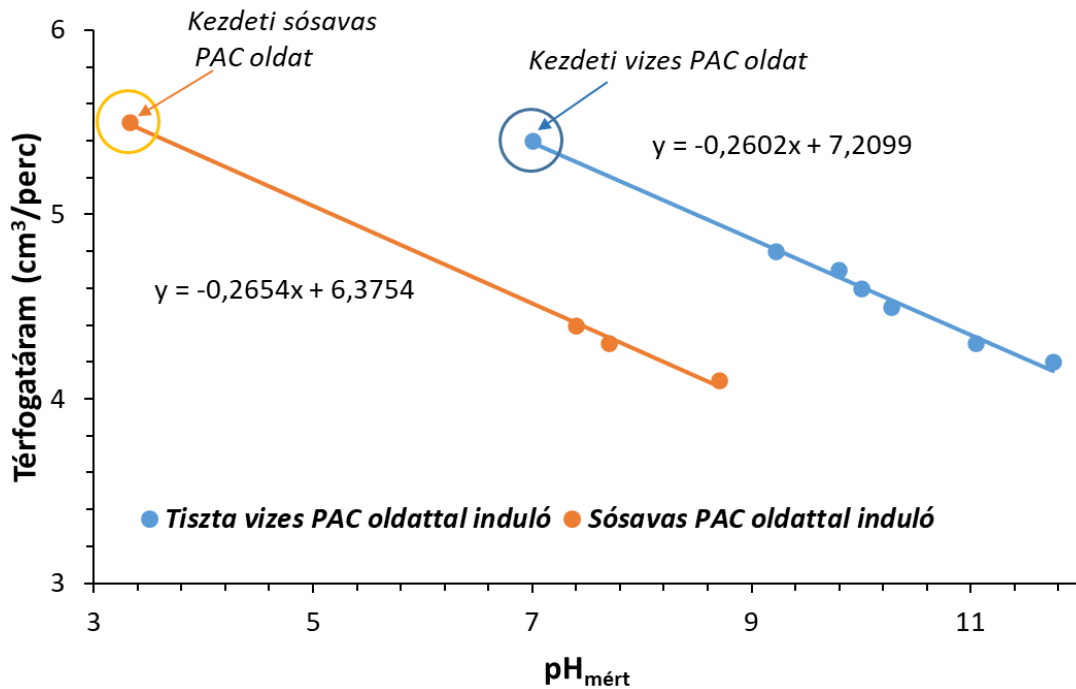
9. ábra-NF90 membrán visszatartásának pH-függése 0,2 mM koncentrációjú vizes paracetamol oldatból

A térfogatáram változása mind a két membrán esetében hasonló módon megfigyelhető, ahogy a hozzáadott lúg hatására közel egyenletesen csökken. Az alábbi ábrán (10. ábra) a kezdeti érték, melyet karikázva jelöltem, a tiszta vizes, illetve sósavas paracetamol (PAC) (állandó 0,2 mM PAC koncentráció) oldaté és növekvő NaOH koncentráció mellett mértem a fluxus pH-függését. A zöld egyenesnél már az első mérés is tartalmazott NaOH-ot, ezért nem jelöltem külön az ábrán. A négy egyenes, négy, hasonló körülmények között elvégzett mérési sorozatot ábrázol. Jól reprodukálhatók ezek a mérések, hiszen nagyon hasonló trendet mutat az ábra mind a három esetben.



10. ábra-NF270 membrán PAC oldatok szűrésében mutatott térfogatáram-változása a pH függvényében

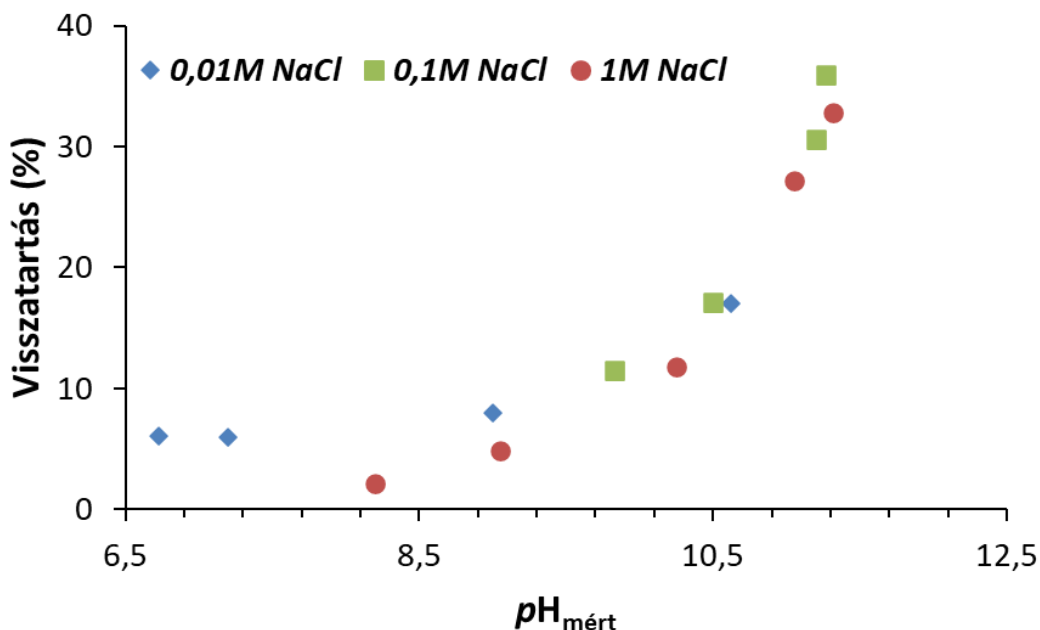
A 11. ábra az NF90 membránnal való mérés térfogatáram változását mutatja, ami közel lineárisan csökken a pH, azaz a NaOH koncentráció növekedésével. Mivel szűkebb nominális pórusmérettel rendelkezik, mint az NF270, a fluxusváltozás meredeksége valamivel negatívabb, azaz nagyobb mértékben csökken a lúg hozzáadásával, hiszen a nagyobb fokú szeparáció, visszatartás az átáramló folyadék sebességének csökkenését vonja maga után.



11. ábra-NF90 membrán vizes paracetamol oldat szűrésének térfogatáram változása a pH függvényében

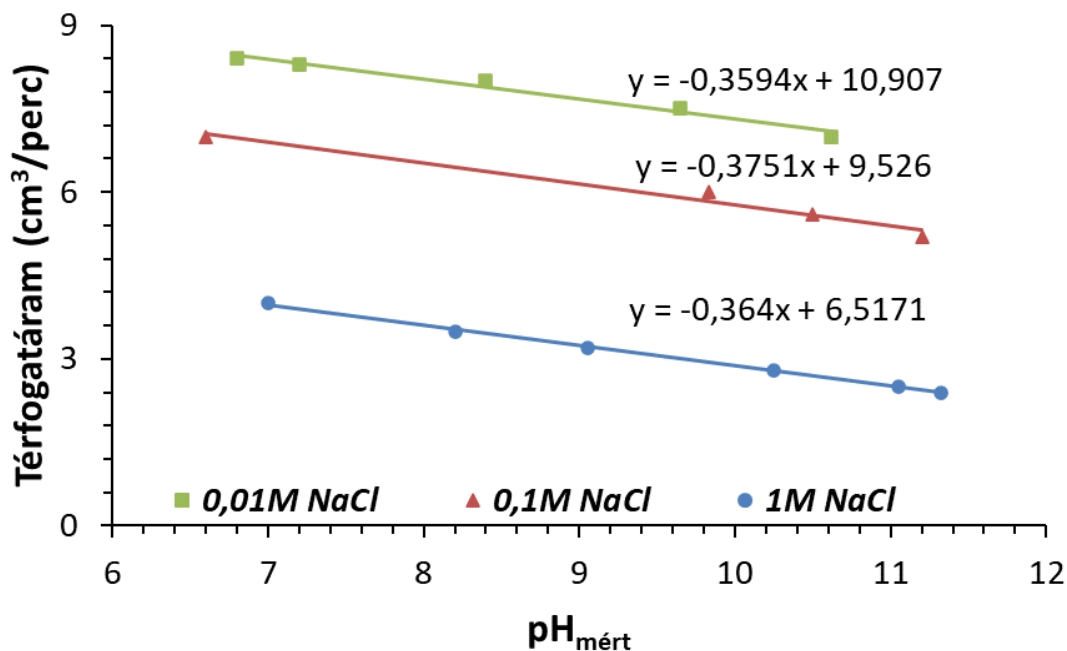
5.2.2. NaCl oldat ionerősségének hatása a pH-függésre

Mivel a membránokat alkalmazzák tengervíz, brakkvíz, illetve szennyvíz tisztítására is, a pH hatását a NaCl koncentráció változtatásának függvényében is vizsgáltam. Méréseim során a 0,01, 0,1 és 1 mol/dm³ koncentrációjú sóoldatokat hasonlítottam össze egymással (12. ábra). A 0,01 mol/dm³ és a 1 mol/dm³ oldatok között 3–5% eltérés figyelhető meg, ami a magasabb pH tartománynál a hatásfokban ~10% változást, míg a kisebb pH-k esetén ez közel 40%-ot jelenthet.



12. ábra-A NaCl oldat ionerősségének hatása a paracetamol visszatartásának pH-függésére¹⁰

A térfogatáramban is megmutatkozott a különböző koncentrációjú sóoldatok hatása, hiszen amellet, hogy a pH változást okozó hozzáadott NaOH folyamatosan csökkentette a fluxust, a nagyobb sókoncentrációk görbéi alacsonyabb áramlási sebességet mutattak. A három ionerősség elkülönül egymástól a 13. ábrán. A százszoros töménységű 1 mol/dm³-es oldat fluxusa nagyjából fele annyi, mint a 0,01 mol/dm³-esé.

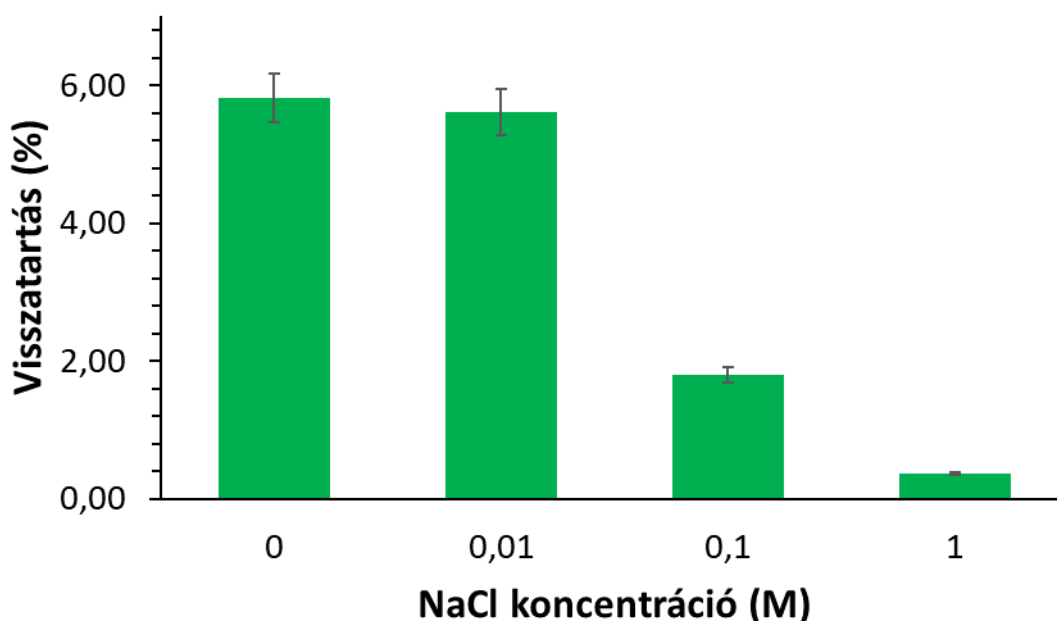


13. ábra-A térfogatáram változása az ionerősség és a pH változás függvényében NF270 membrán paracetamol szűrése során

¹⁰ M: mol/dm³

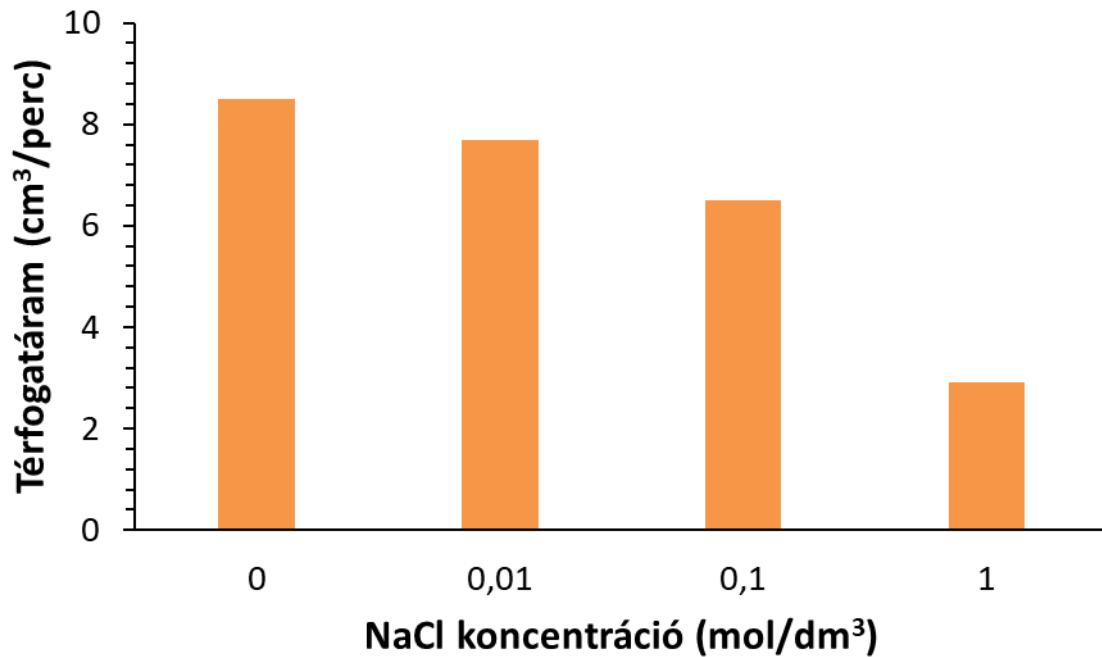
5.2.3. A betáplálási oldat NaCl-dal beállított ionerősségének hatása a paracetamol visszatartásra

A fent látható hatás vizsgálatának érdekében megnéztem, hogy csupán az ionerősség változtatása fix pH-n milyen effektust mutat. A 14.ábrán látható az NF270 membrán paracetamol visszatartásának változása a NaCl koncentráció változásának függvényében. Az NF270 membrán csak kis mértékben szűri ki a paracetamolt semleges 7-es pH környékén. A tisztán paracetamolt tartalmazó oldat visszatartása kb. 6%-os volt, ami a 0,01 mol/dm³ NaCl koncentráció mellett sem változott számottevően, ugyanakkor a só koncentrációját egy nagyságrenddel növelve nagyjából harmadára, míg százszoros töménység mellett közel hatodára, 1% köré csökkent a visszatartás, ami szignifikáns változásnak mondható. Mivel az NF270 membrán és a paracetamol között elektrosztatikus taszító kölcsönhatás is érvényesül, ami a visszatartás egyik mechanizmusa, ezzel jól összefüggésbe hozható a tapasztalt változás, melyet feltehetően a só töltésárnyékolása okozott, tehát gyengült a paracetamol és a membrán közötti taszító erő.



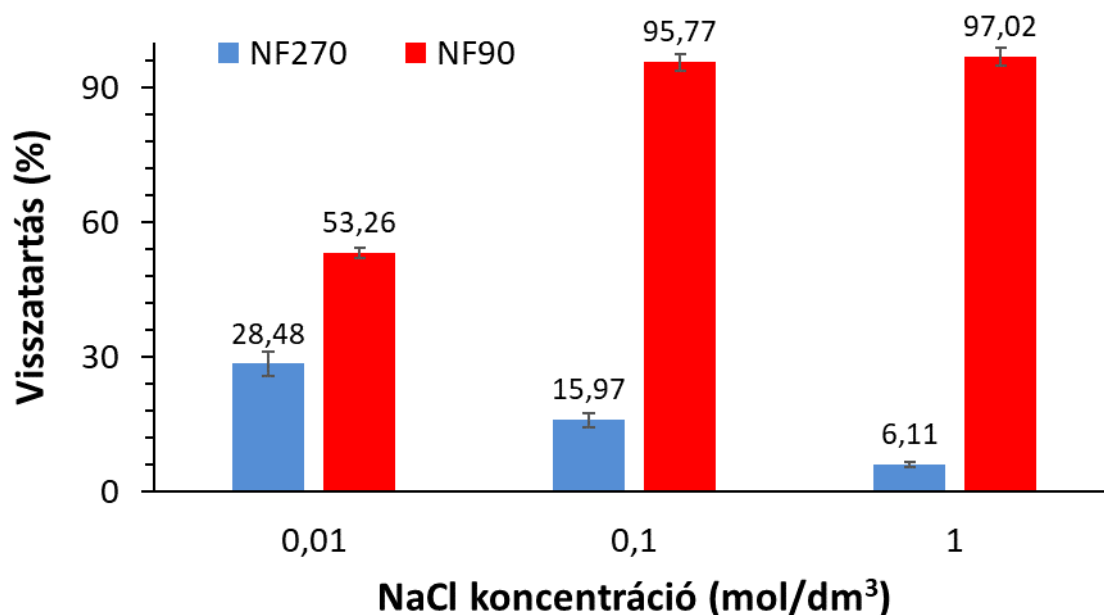
14. ábra-NF270 membrán paracetamol visszatartása a NaCl koncentráció változásának függvényében (pH 7)

A 15.ábrán látszik, hogy a NaCl koncentrációjának növekedésével csökken a térfogatáram. Ez elsősorban a nagyobb ionerősségek mellett mutatott jelentős változást, az 1 mol/dm³ koncentrációjú sóoldat esetében a felére csökkent a fluxus a só nem tartalmazóhoz képest.



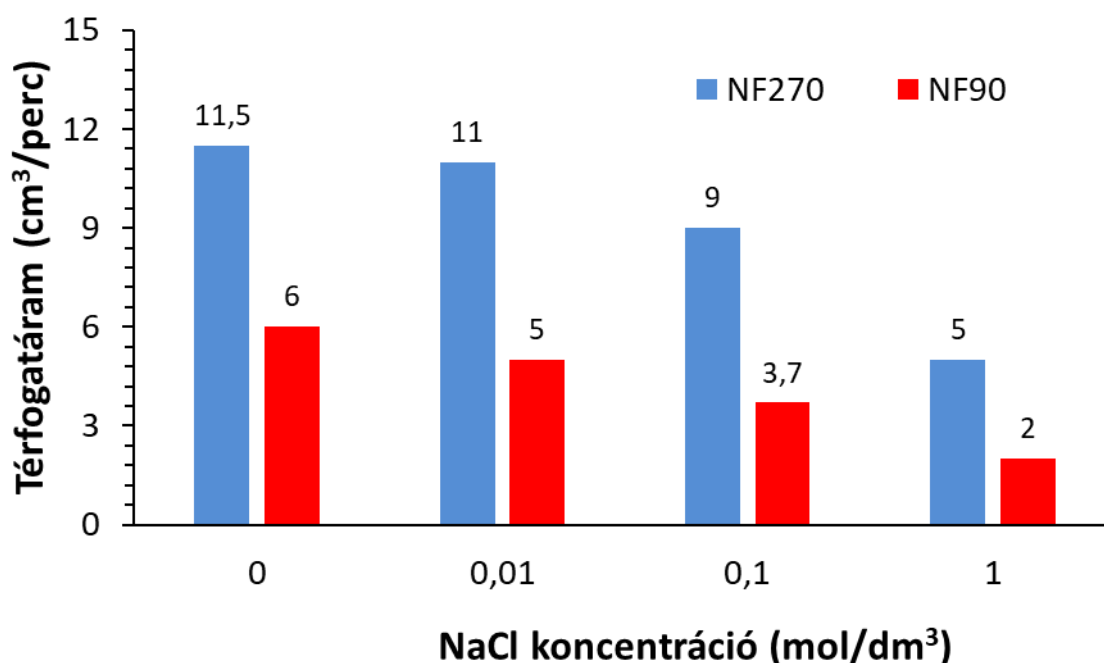
15. ábra-NF270 membrán térfogatáram változása a NaCl koncentráció változtatásának függvényében paracetamol szűrésnél (pH 7)

Ezeket a méréseket csak az NF270 membránnal végeztem el időhiány miatt. Az NF90 membrán esetében feltehetően kevésbé jelentős lenne a változás. Ezt az alábbi 16. ábra valamelyest magyarázza. A két membrántípussal NaCl oldatokat szűrtem, és vizsgáltam a visszatartás változását az ionerősség függvényében. A két membránra teljesen eltérő eredményeket kaptam. A nagyobb pórusú NF270 esetében a visszatartás közel ötödére csökkent százszoros töménység esetében, míg a szűkebb NF90-nél a kezdeti 53%-os visszatartás 97%-ig emelkedett. Ez az NF270 esetén a már fent említett elektrosztatikus taszítással jól magyarázható, ugyanis a NaCl ionok leárnyékolják a membránt és mivel az NF270 egyértékű ionokra jól átjárható, nem tartotta vissza őket jelentősen, könnyen átjutottak a pórusokon. Az NF90 esetében az oldódás diffúzió domináns szerepet tölt be, jól képes visszatartani a NaCl-ot is. A nagyobb koncentráció következtében csökken az áteresztés.



16. ábra-NF270 és NF90 membrán NaCl visszatartása a sókoncentráció változtatásának függvényében (pH 7)

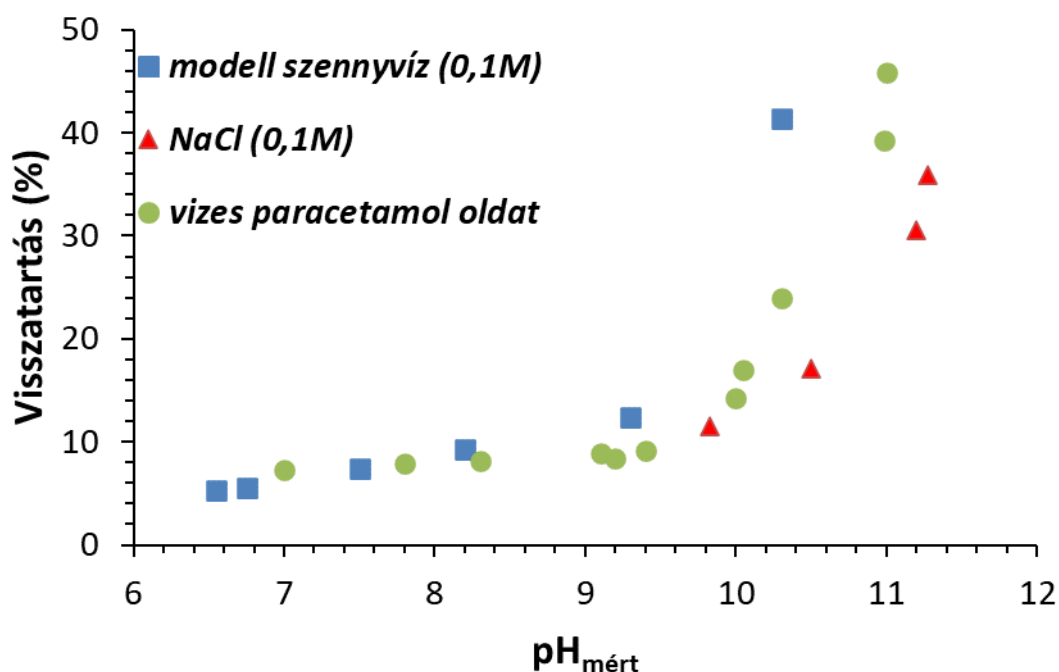
A 17.ábrán a térfogatáramok összehasonlításából jól látszik a két membrán különbsége a pórusméretek tekintetében. A kékkel jelölt oszlopok a NF270 membránnál mért fluxusokat, míg a narancssárgák az NF90 membrán fluxusait jelölik. A kisebb sókoncentrációknál nem figyelhető meg szignifikáns változás, de a 0,1, illetve 1 mol/dm³ esetében már jelentősen lassul a folyadékáram a membránon át.



17. ábra-NF270 és NF90 membrán térfogatáram-változása a NaCl koncentráció változtatásának függvényében (pH 7)

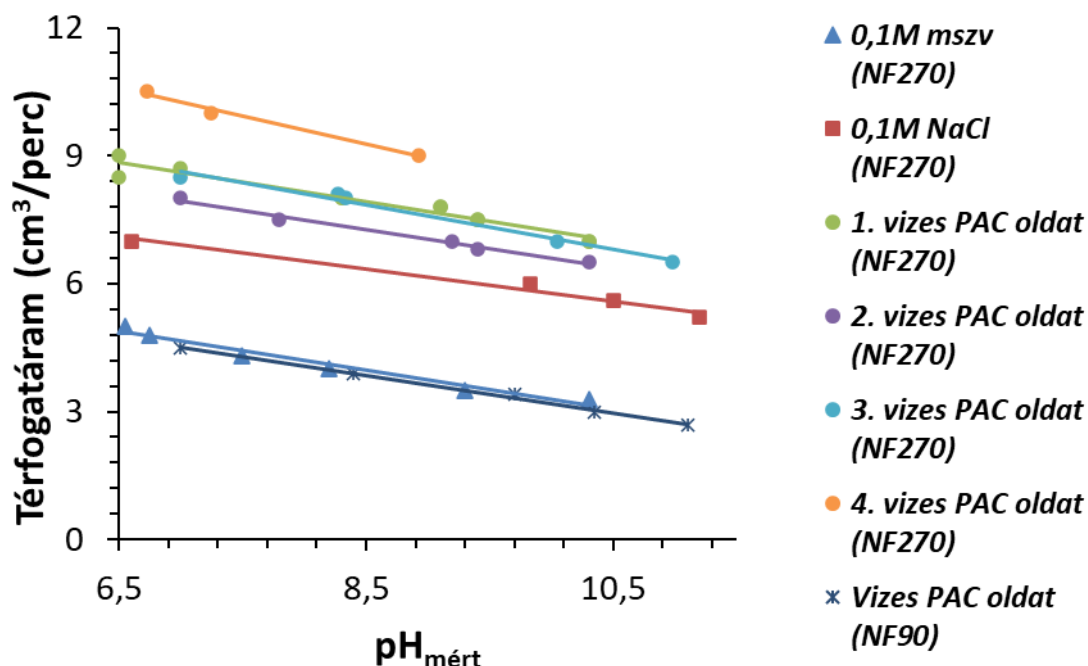
5.2.4. Modell szennyvíz hatása a pH-függésre

A fenti oldatoknál valamivel a gyakorlatban gyakrabban alkalmazott összetételnek számít az úgynevezett modell szennyvízes oldat, mely a szennyvízben is előforduló gyakori szerves ionokat tartalmazza. Ennek összetételét Alberto Tiraferri tanulmánya [28] alapján készítettem el 0,1 mol/dm³-es ionerősséggel. A kapott visszatartás értékek valamivel magasabbak voltak, mint a vizes vagy a hasonló ionerősségű NaCl-os oldat esetében és ennél az oldatnál is megfigyelhető a pH változtatásának hatása (18. ábra). Ennek pontos okának vizsgálatára nem volt időm a dolgozat során, de valószínűleg a magnézium sók eltömítik a membránt, ezért kevésbé átjárható a paracetamolnak. Egy tanulmány [30] szerint a magnézium a membránnal is képes kötéseket kialakítani, ami javítja a visszatartást, ugyanakkor jelentősen rontja az áteresztést (fluxust).



18. ábra-NF270 membrán paracetamol visszatartásának pH-függése különböző háttéroldatok jelenlétében

A fenti említett tanulmányban szereplő eredmények jó összhangban állnak a méréseimmel. A modell szennyvízes oldat áramlási sebességét összehasonlítva a NaCl-os, illetve a vizes paracetamol oldatével látszik, hogy jóval alacsonyabb, ami összefüggésben állhat a magnézium-ionok membránszennyező hatásával (19. ábra).



19. ábra-NF270 membrán paracetamol szűrésének térfogatáram változása különböző oldatösszetételek-nél¹¹

5.3. Az eredmények magyarázata

5.3.1. Paracetamol disszociációs állandójának irodalomban fellelhető értékei

A paracetamol egy egyértékű gyenge sav, így az oldat pH-ja jelentősen befolyásolja azt, hogy hány százaléka van disszociált állapotban. Ez egyes membránszűrési eljárások hatékonyságára is befolyással lehet, így szükséges tudni a pontos értékét, mely magyarázatot adhat a mérési eredményekre, melyekben szerepe volt a pH-nak, illetve az előre tervezésben is hasznos. Maga a meghatározás menete nem bonyolult, hiszen egy titrálási sort kell elvégezni különböző ionerősségek mellett, illetve abban az esetben, ha a hőmérséklet is változhat, akkor a titrálási sor szükséges a hőmérsékletváltoztatás függvényében is. Az általam talált irodalmi adatok 9,30 és 9,86 között mozogtak és nem tartozott hozzájuk számítási menet, korábbi irodalmi adatokat használtak fel, egy tanulmány kivételével, amiben levezették a meghatározás menetét is, ám a táblázatos magyarázat hibás következtetésekre épült, ezért kérdéses volt számomra az eredmény hitelessége és helyessége. Az alábbi táblázatban összegeztem az értékeket, a szerzőket és a tanulmány publikálásának idejét.

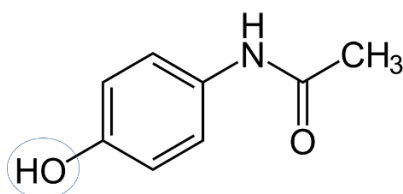
¹¹ mszv: modell szennyvíz

2. táblázat A paracetamol irodalomban fellelhető pKa eredményei szerzőkkel és forrásokkal (NA=nincs adat)

Szerző	Dátum	pKa	Referencia	Eredmény forrása
Bareera Maryam és mtsai.	2020	9,38	[31]	NA
Shane A. Snyder és mtsai.	2007	9,4	[32]	NA
Tarek Samir Jamil és mtsai.	2020	9,5	[33]	NA
Jorge Garcia-Ivars és mtsai.	2017	9,86	[34]	Advanced Chemistry Development Software V11.02
Hadi Chahiyan és mtsai.	2014	9,30-9,86	[35]	Saját mérés

5.3.2. A paracetamol disszociálisan hidrogénje

A paracetamol név egy rövidítésből származik, mely a vegyület szerkezetéből ered. A teljes neve **para-acetil-amino-fenol**. A vegyület egyik tagja tartalmaz egy amid csoportot, mely a kísérleteim szempontjából kevésbé fontos. Emellett egy fenolos hidroxil-csoporttal is rendelkezik, melyet a 20. ábrán jelöltem. A hidroxil-csoporton lévő hidrogént képes leadni és negatív töltésűvé válik. Mivel gyenge sav, nem disszociál teljes mértékben a vegyület, ezért az adott pH értékek mellett szükséges tudni a disszociációfokát, amihez a pontos disszociációs állandóra is szükség van.



20. ábra-A paracetamol szerkezeti képlete és rajta a fenolos hidroxil-csoport bekarikázva

A folyamat az alábbi módon megy végbe vizes közegben,



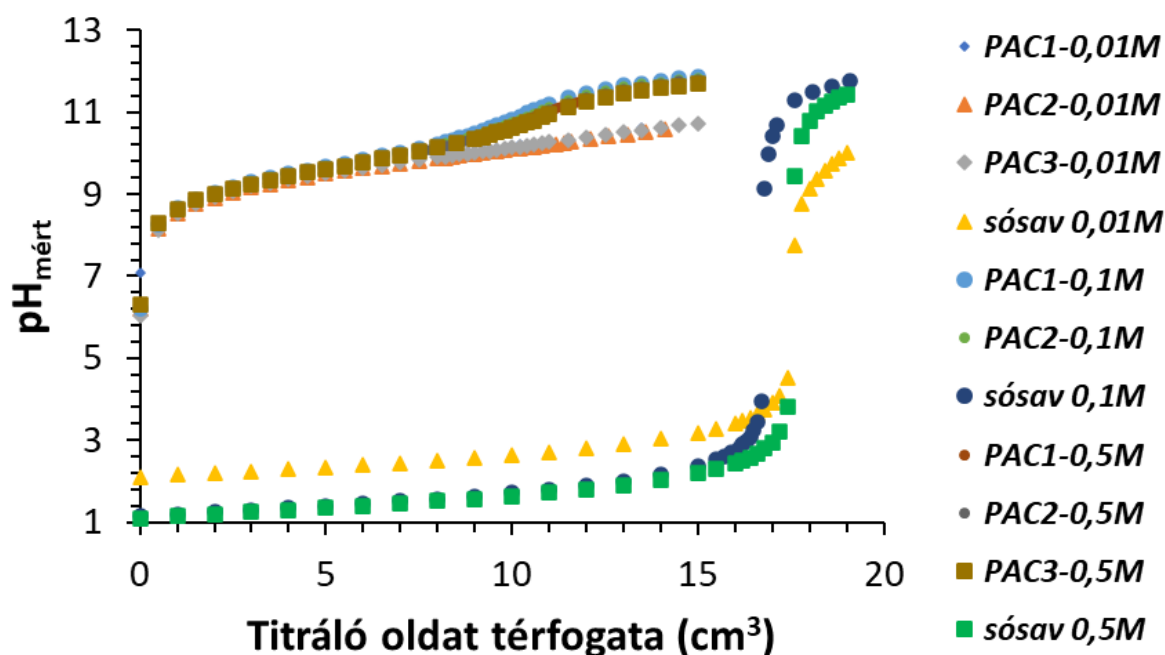
ahol HPARA a paracetamol molekula, PARA⁻ az disszociált paracetamol.

5.3.3. Titrálás menete

Mivel a méréseim során nagyon alacsony koncentrációjú paracetamol oldatot használok, a savi disszociációs állandó meghatározását nem tudtam ezen értéken elvégezni. Egy titrálási sorozatot csináltam, ami idő hiányában csupán három ionerősségen vett mérésekből állt, de a későbbiekben folytatom a pontosabb

meghatározásért. Az első mérést $0,5 \text{ mol/dm}^3$ ionerősségen végeztem mind a titráló lúg, mind a paracetamol oldat és az erős sav (sósav) esetében. A $0,1 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú NaOH oldatban további $0,4 \text{ mol/dm}^3$ NaCl-t oldottam fel. A sósav esetében hasonlóan. A paracetamol koncentrációja $0,02 \text{ mol/dm}^3$ volt, így ott $0,48 \text{ mol/dm}^3$ sót oldottam fel.

A $0,1 \text{ mol/dm}^3$ ionerősség mellett csak a paracetamol oldathoz kellett $0,08 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációban sót adni, míg a $0,01 \text{ mol/dm}^3$ esetében a $0,1 \text{ mol/dm}^3$ -es ionerősségnél használt oldatokat tízszeresre hígítottam. A három ionerősség mellett végzett titrálások eredményei láthatók a lenti 21. ábrán. Az erős sav (sósav) és a paracetamol közötti eltéréseken túl a $0,01 \text{ mol/dm}^3$ -es ionerősség is jól elválik a magasabb ionerősségű oldatok görbéitől.



21. ábra-Paracetamol és sósav NaOH-os titrálási görbéi $0,5M$, $0,1M$ és $0,01M$ ionerősség mellett

5.3.4. Disszociációs állandó kiszámítása

A kapott titrálási görbéket és a hozzájuk tartozó pH és térfogatértékeket a pHCali nevű programba [36] importálva értékeltem ki. A számítás során a program segítségével figyelembe vettem a bemérési hibák lehetőségét, a CO_2 szennyezést, ami tizedred mólos nagyságrendű volt, tehát nem jelentős. Az illesztések elkészítésekor a pK_w víz disszociációs állandója (pK_w) értékét az irodalmi értékhez, 13,76-hoz igyekeztem igazítani és az R^2 -et közelítettem 1-hez. A 10–12 pH tartomány között több pontot is el kellett hagynom a pontosabb eredmény miatt, hiszen itt a kis koncentrációk és a műszer pontatlansága nagy hibával jártak.

5.3.5. pH-függés és a disszociációs állandó kapcsolata

Az eredmények kiértékelését követően a pK_a értéke az általam használt $0,2 \text{ mmol/dm}^3$ paracetamol koncentráció mellett $9,62$. A Henderson-Hasselbalch egyenlet (2) segítségével kiszámoltam, hogy az adott pH mellett a paracetamol molekulák hány százaléka van disszociált állapotban.

$$pH = pK_a + \lg\left(\frac{A^-}{HA}\right) \quad (3)$$

ahol A^- a sav konjugált bázispárjának koncentrációja, HA pedig az el nem disszociált sav koncentrációja. Az egyenlet két ismeretlenjét a tört tartalmazza, de mivel a pH értékét és a pK_a -t meghatároztam, A^- és HA arányát kiszámoltam. Mivel két ismeretlen szerepel az egyenletben, kellett egy második egyenlet is. A kezdeti paracetamol koncentráció $0,2 \text{ mmol/dm}^3$ volt, tehát:

$$A^- + HA = 0,2 \text{ mmol/dm}^3. \quad (4)$$

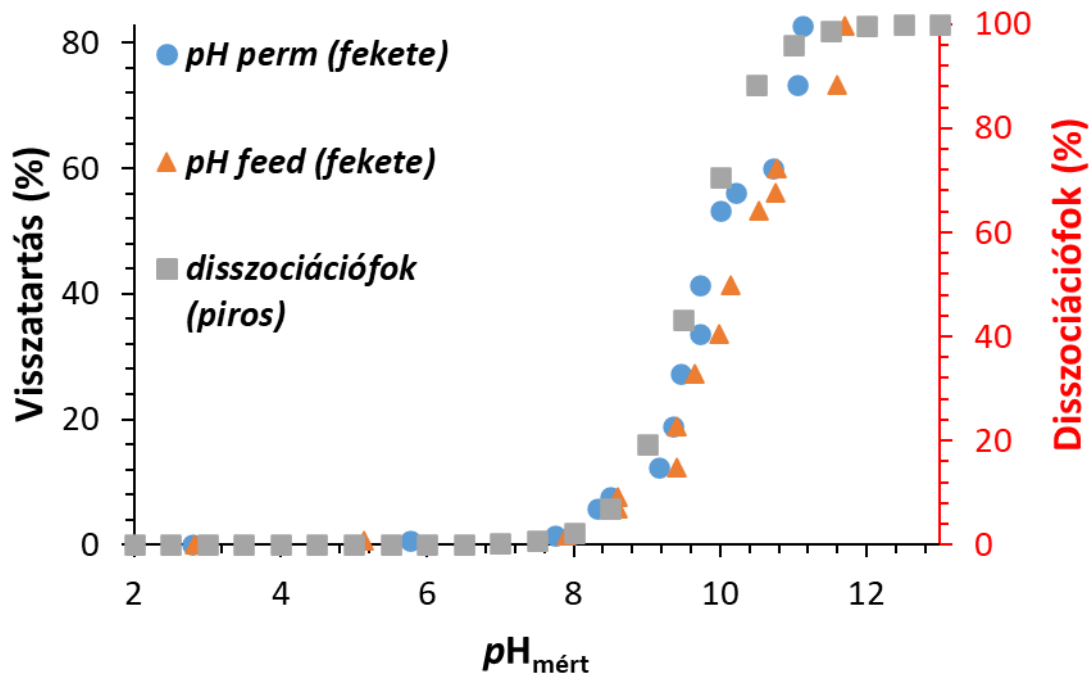
Ez alapján már kifejezhető volt A^- és HA értéke is, melyek hányadosának százszorosával megadható volt a disszociációfok százalékban,

$$\alpha = \frac{A^-}{HA_{\text{kezdeti}}} \quad (5)$$

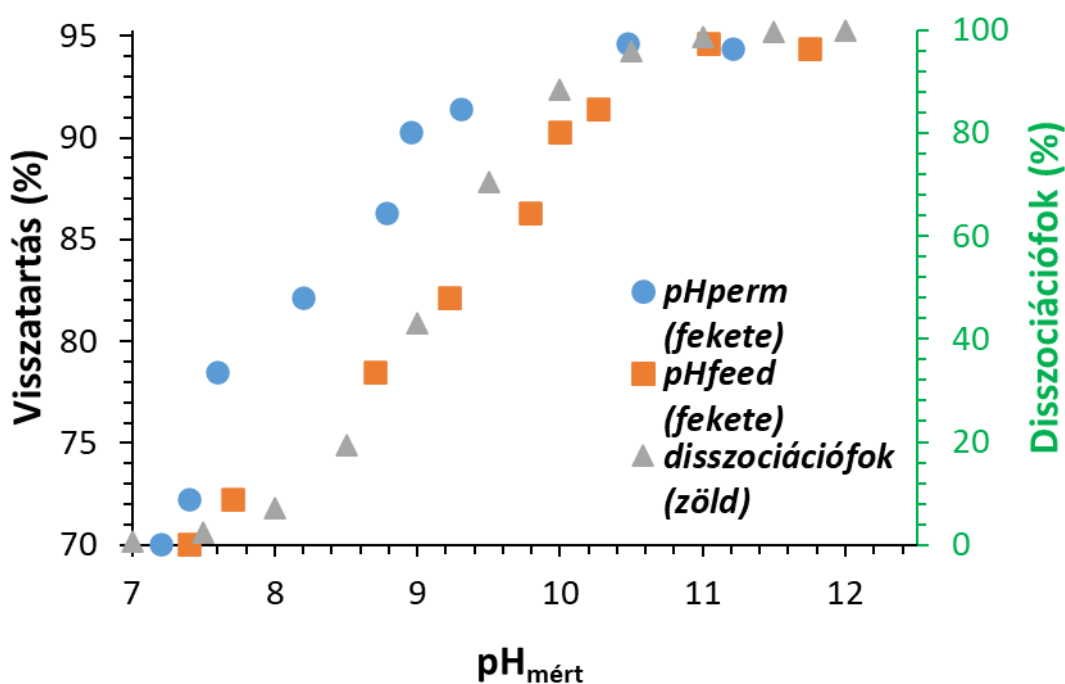
ahol a HA_{kezdeti} a kezdeti vagy kiindulási paracetamol koncentráció volt.

Ezek alapján ábrázoltam (22. ábra) a PAC disszociációfokát a pH függvényében (jobboldali tengely), illetve az NF270 membránnal mért visszatartás értékeket szintén a pH függvényében (baloldali tengely), melyeket $0,2 \text{ mmol/dm}^3$ koncentrációjú paracetamol oldattal végeztem el. A disszociációfok jelentősen 9–11 pH tartományon változik. 9,5-nél már közel 50%-os, míg 11-nél már 90%. A visszatartás eredmények is egyértelműen összefüggenek ezzel, hiszen 9–12 pH között ugrásszerűen növekszik a visszatartás, ám eltolódás volt megfigyelhető a disszociációs görbéhez képest, ezért részletesen vizsgáltam a rendszert és azt találtam, hogy a membrán bizonyos mértékben a hidratált protonokat is szeparálja, így ez esetben a permeátumnál, azaz a szűrletnél kapott pH-k mellett a visszatartás közelebb áll a disszociációfokhoz.

Ugyanezt az ábrázolási formát elkészítettem az NF90 membránnal végzett szűrések magyarázatára is, mely a 23. ábrán látható. A két görbe hasonló, ám itt is van különbség a visszatartás és a disszociációfok görbéje között és az NF270-nel ellentétben a permeátunál mért pH-k visszatartásgörbéje áll távolabb a disszociációs görbétől, ami azért lehet, mert a szűkebb pórusméretű membrán jelentősen szeparálja a hidroxidionokat is. Amellett, hogy a disszociációnak egyértelműen köze van a kapott eredményekhez, egy másik hatást is elképzelhető, hogy figyelembe kell venni, ám ezt a dolgot keretében nem volt időm vizsgálni. A membrán felülete mind a két esetben negatív töltéssel rendelkezik, ezért a negatív töltésű részecskéket elektrosztatikus taszítás révén is képes visszatartani a méretkizárásos módszer és az oldódás/diffúzió mellett, ami az NF90 esetében dominánsabb. A PAC disszociációja során elveszít egy protont, így negatív töltésűvé válik, azaz a membránok annál kevésbé engedik át, minél több a negatív töltésű disszociált PAC.



22. ábra-NF270 membrán paracetamol visszatartásának és a paracetamol disszociációfokának összehasonlítása a pH függvényében



23. ábra-NF90 membrán paracetamol visszatartásának és a paracetamol disszociációfokának összehasonlítása a pH függvényében

6. Összefoglalás

Napjainkban a növekvő igényeket a termelési növekedés követte, mely nagy terhet ró a környezetre a kibocsátott károsanyagokon keresztül. Az egyik kulcsfontosságú probléma a vizek szennyezése, melynek mérséklésének egyik új, fejlődő módszere a nanoszűrés, amit a membrán típusán túl a szűrni kívánt oldatok összetétele is befolyásol.

Dolgozatomban az egyik legnagyobb mértékben fogyasztott fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagot, a paracetamolt távolítottam el vizes oldatokból azt vizsgálva, hogy az ionösszetétel és a pH hogyan változtatja meg a szűrés hatásfokát.

A paracetamol stabilitását vizsgálva a savas (pH 3) és a lúgos (pH 11) tartományban nem tapasztaltam bomlást, ezért az anyag alkalmas volt a kísérleteimhez. Spektrofotometriás módszerrel határoztam meg a visszatartás mértékét. A szűréseket NF270 és NF90 típusú membránokkal végeztem el. A **dolgozatom elsődleges célja a paracetamol szűrésének pH-függésvizsgálata volt**, melyre két irodalomban fellelhető tanulmányt találtam, ám ezek egymásnak **ellentmondóak** voltak. A mérések eredményeként ugyanakkor **megállapítható, hogy egyértelmű és jelentős hatása van a pH-nak a retencióra**. Míg a savas és közel semleges pH értékek mellett csupán 5, illetve 8%-os visszatartást mértem az NF270 membránnal, addig 11-es pH-n 46%-ot produkált a membrán, ami a 3-as pH-hoz képest több, mint 9-szeres, míg a 7-9 pH között mért eredményekhez képest 5,8-szoros növekedést jelent. Ehhez hasonlóan az NF90-nél pH 8,4-en 75% -os retenció volt, míg pH 11 környékén 97%-os, tehát 1,3-szorosára nőtt a visszatartás.

Mivel a gyakorlatban leggyakrabban nem tiszta vizes közeget alkalmaznak, a mérésekhez többféle ionerősség mellett **NaCl oldatban is** teszteltem a paracetamol szűrés pH-függését, aminél **hasonló efféktust** figyelhettem meg, de néhány százalékkal csökkent a visszatartás, ezért megvizsgáltam a só ionerősségének hatását a paracetamol oldatra fix pH-n (pH 7) és a sómentes szűrésnél mért 6%-os visszatartás az 1 mol/dm³-es sókoncentráció mellett 1%-ra csökkent. Ez nagy valószínűséggel a só töltésárnyékolása miatt lehetett.

Emellett a gyakorlatban szintén fontos oldatot, az úgynevezett modell **szennyvizes paracetamol oldatot** is teszteltem, mely magnézium, kalcium, kálium, nátrium és ammónium sókat tartalmazott. Ez esetben is **megfigyelhető volt pH-függés**, de a tiszta vizes, és az azonos ionerősségű NaCl oldatoknál **magasabb retenciót produkált a membrán**, amit egy tanulmány szerint a magnézium okozhat.

A térfogatáramokat is figyeltem, melyeket közel lineárisan csökkentett a növekvő pH minden esetben. A sós mérések fluxusa alacsonyabb volt a tiszta vizes paracetamol oldatokéhoz képest, ám hasonló ionerősség mellett a modell szennyvizes oldat csökkentette legnagyobb mértékben a fluxust, ami jó összhangban van a magnézium membráneltömítő hatásával.

A tapasztalt pH -függés magyarázatára meghatároztam a paracetamol disszociációs állandóját, melynek segítségével az adott pH melletti disszociációfokot ki tudtam számolni és azt találtam, hogy a visszatartás egyértelműen korrelál a disszociációfokkal.

Mivel jelentős javulást lehet elérni pusztán a közeg változtatásával, méréseimet a részletesebb eredményekhez a továbbiakban is folytatni fogom, hogy a tapasztalt eredményekre pontosabb választ adhassak, kibővíthessem a membrán tulajdonságaira vonatkozó ismereteket.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Szabó Tamásnak, hogy dolgozatomban szakmailag támogatott, szakmai segítséggel és hasznos tanácsokkal segítette a dolgozatom létrejöttét, illetve szintén témavezetőmnek, Dr. Peintler Gábornak, aki nagy segítséget nyújtott mind a disszociációs állandó meghatározásában, mind az ábrakészítésben és hasznos szakmai tanácsokkal látott el.

Emellett külön köszönetemet fejezném ki Sajdik Kadosának és Tóth Pankának a titráló oldatok elkészítésében való segítségükért és a tanácsokért, valamint Nyergesné Dr. Illés Erzsébetnek az eszközökért.

Köszönetet mondok Dr. Tóth Ágotának, hogy a Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszéken készíthettem el a dolgozatomat.

Köszönöm a családomnak és a feleségemnek, hogy anyagilag és lelkileg is segítették egyetemi munkám.

Irodalomjegyzék

[1] <https://doi.org/10.5772/33724>

Maria Giovanna Buonomenna és mtsai.; Membrane Operations for Industrial Applications; In: Advances in Chemical Engineering, Edited by Zeeshan Nawaz and Shahid Naveed, ISBN 978-953-51-0392-9 (2012)

[2] [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(96\)00236-0](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(96)00236-0)

Kevin W. Lawson és mtsai.; Membrane distillation; Journal of Membrane Science; vol. 124; 1-25; (1997)

[3] <https://doi.org/10.1016/j.desal.2014.10.043>

A.W. Mohammad és mtsai.; Nanofiltration membranes review: Recent advances and future prospects; Desalination; vol. 356; 226-254; (2015)

[4] <https://doi.org/10.1016/C2011-0-04271-0>

Nagy Endre; Basic equations of the Mass Transport through a Membrane Layer; (2012)

[5] <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2013.09.005>

Fakhreddin Salehi; Current and future applications for nanofiltration technology in the food processing; Food and Bioproducts Processing; vol. 92; 161-177; (2014)

[6] <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2003.08.003>

B. Jiao és mtsai.; Recent advances on membrane processes for the concentration of fruit juices: a review; Journal of Food Engineering; vol. 63; 303-324; (2004)

[7] <https://doi.org/10.1205/096030803322438045>

A. Versari és mtsai.; Concentration of Grape Must by Nanofiltration Membranes; Food and Bioproducts Processing; vol. 81; 275-278; (2003)

[8] <https://doi.org/10.1016/j.desal.2007.12.054>

Román András és mtsai.; Partial demineralization and concentration of acid whey by nanofiltration combined with diafiltration; Desalination; vol. 241; 288-295; (2009)

[9] <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2015.10.060>

Xi Quan Cheng és mtsai.; Tailoring nanofiltration membrane performance for highly-efficient antibiotics removal by mussel-inspired modification; Journal of Membrane Science; vol. 499; 326-334; (2016)

[10] <https://doi.org/10.1039/C1GC15462A>

Siavash Darvishmanesh és mtsai.; Performance of solvent resistant nanofiltration membranes for purification of residual solvent in the pharmaceutical industry: experiments and simulation; Green Chem.; vol. 13; 3476-3483; (2011)

[11] <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2006.08.024>

- K. Boussu és mtsai.; Applicability of nanofiltration in the carwash industry; Separation and Purification Technology; vol. 54; 139-146; (2007)
- [12] [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(02\)00556-8](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(02)00556-8)
- Dinesh Nair és mtsai.; Homogeneous catalyst separation and re-use through nanofiltration of organic solvents; Desalination; vol. 147; 301-306; (2002)
- [13] <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2005.06.045>
- Yeomin Yoon és mtsai.; Nanofiltration and ultrafiltration of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products; Journal of Membrane Science; vol. 270; 88-100; (2006)
- [14] [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(02\)00308-1](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(02)00308-1)
- Bart Van der Bruggen és Carlo Vandecasteele; Removal of pollutants from surface water and groundwater by nanofiltration: overview of possible applications in the drinking water industry; Environmental Pollution; vol. 122; 435-445; (2003)
- [15] <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114893>
- Kondor Csaba Attila és mtsai.; Occurrence of pharmaceuticals in the Danube and drinking water wells: Efficiency of riverbank filtration; Environmental Pollution; vol. 265; 114893 (2020)
- [16] <https://doi.org/10.1016/j.desal.2007.04.064>
- S.C. Low és mtsai.; Water softening using a generic low cost nano-filtration membrane; Desalination; vol. 221; 168-173; (2008)
- [17] <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.03.010>
- Lauren F.Greenlee és mtsai.; Reverse osmosis desalination: Water sources, technology, and today's challenges; Water Research; vol. 43; 2317-2348 (2009)
- [18] Pi-víz vagy fordított ozmózis (RO) készülékkel előállított víz...melyik jobb? - Maunawai PI víztisztító (piviztisztito.hu)
- [19] <https://doi.org/10.1086/317520>
- Regina M. Botting; Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3?; Clinical Infectious Diseases; vol. 31; S202–S210; (2000)
- [20] <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124391>
- Hoang Nhat Phong Vo és mtsai.; Acetaminophen micropollutant: Historical and current occurrences, toxicity, removal strategies and transformation pathways in different environments; Chemosphere; vol. 236; 124391; (2019)
- [21] <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2011.03.015>
- Ezio Ranieri és mtsai.; Paracetamol removal in subsurface flow constructed wetlands; Journal of Hydrology; vol. 404; 130-135; (2011)

[22] <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.07.148>

Parisa Amouzgar és mtsai.; Effects of ultrasound on development of Cs/NAC nano composite beads through extrusion dripping for acetaminophen removal from aqueous solution; Journal of Cleaner Production; vol. 165; 537-551; (2017)

[23] <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.08.032>

Lin Yanyan és mtsai.; Removal of acetaminophen from synthetic wastewater in a fixed-bed column adsorption using low-cost coconut shell waste pretreated with NaOH, HNO₃, ozone, and/or chitosan; Journal of Environmental Management; vol. 226; 365-376; (2018)

[24] <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.07.075>

Syieluing Wong és mtsai.; Removal of acetaminophen by activated carbon synthesized from spent tea leaves: equilibrium, kinetics and thermodynamics studies; Powder Technology; vol. 338; 878-886; (2018)

[25] <https://doi.org/10.4491/eer.2016.157>

Sijie Ge; Rejection rate and mechanisms of drugs in drinking water by nanofiltration technology; Environ Eng Res; vol. 22; 329-338; (2017)

[26] <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.03.051>

E.-E.Chang; Identifying the rejection mechanism for nanofiltration membranes fouled by humic acid and calcium ions exemplified by acetaminophen, sulfamethoxazole, and triclosan; Journal of Hazardous Materials; vol. 221–222; 19-27; (2012)

[27] DOI: 10.1007/s11783-017-0975-x

Yangying Zhao és mtsai.; Role of membrane and compound properties in affecting the rejection of pharmaceuticals by different RO/NF membranes; Frontiers of Environmental Science & Engineering; vol. 11(6); 20;(2017)

[28] <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01055>

Marco Minella és mtsai.; Coupling of Nanofiltration and Thermal Fenton Reaction for the Abatement of Carbamazepine in Wastewater; ACS Omega; vol. 3, 8; 9407–9418; (2018)

[29]; Gyenes Péter; Kationos farmakonok eltávolítása vizes oldatokból polielektrolit/grafén-oxid multirétegekkel módosított nanoszűrő membránokkal; OTDK dolgozat; SZTE Kémiai Intézet; (2021)

[30] <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2015.12.049>

Changwei Zhao és mtsai.; Perfluorooctane sulfonate removal by nanofiltration membrane—the effect and interaction of magnesium ion / humic acid; Journal of Membrane Science; vol. 503; 31-41; (2016)

[31] <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.100641>

Bareera Maryam és mtsai.; A study on behavior, interaction and rejection of Paracetamol, Diclofenac and Ibuprofen (PhACs) from wastewater by nanofiltration membranes; (2020)

[32] <https://doi.org/10.1016/j.desal.2005.12.052>

Shane A. Snyder és mtsai.; Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals; *Environmental Technology & Innovation*; vol. 18; 100641; (2007)

[33] [10.21608/EJCHEM.2020.27070.2558](https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2020.27070.2558)

Tarek Samir Jamil és mtsai.; Reclamation of aqueous solution synthetically polluted with endocrine disturbing chemicals by commercial NF membrane; *Egyptian Journal of Chemistry*; vol. 63; 4521-4531; (2020)

[34] <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.11.027>

Jorge Garcia-Ivars és mtsai.; Rejection of trace pharmaceutically active compounds present in municipal wastewaters using ceramic fine ultrafiltration membranes: Effect of feed solution pH and fouling phenomena; *Separation and Purification Technology*; vol. 175; 58-71; (2017)

[35] <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.08.033>

Hadi Chahiyani és mtsai.; Thermodynamic studies on solubility and protonation constant of acetaminophen at different ionic strengths and various temperatures; *Journal of Molecular Liquids*; vol. 199; 137-142; (2014)

[36] [pgprg1004](https://doi.org/10.1016/j.pgpr.2019.1004)

Peintler Gábor, Kormányos Balázs, Gyurcsik Béla; pHCali, A Program for Accurate Calibration of pH-metric Instruments; Versions 1.00--1.32;