

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
KÖRNYEZETTUDOMÁNYI CENTRUM
TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT



Gyógyszerhatóanyagok szorpciós folyamatainak a vizsgálata
kis molekulatömegű szerves savak jelenlétében
OTDK dolgozat

Szerző: Bauer László¹

¹V. évf. Environmental Science MSc

Témavezetők: Szabó Lili¹, Szalai Zoltán²

¹Tudományos segédmunkatárs, Csillagászati és Földtudományi Kutatóközpont Földrajztudományi Intézet

²Egyetemi docens, Környezet- és Tájföldrajzi Tanszék

Lezárva: 2023.01.10.

Tartalmi összefoglaló

1. Bevezetés.....	3
2. Szakirodalmi áttekintés	4
2.1 Gyógyszermolekulák a környezetben	4
2.2 Gyógyszermolekulák lehetséges forrásai a környezetbe	5
2.3 A tisztított szennyvíz és a szennyvíziszap mezőgazdasági hasznosítása	6
2.4 A kutatásunk során vizsgált gyógyszermolekulák főbb tulajdonságai.....	6
2.5 Vizsgált gyógyszermolekulák adszorpciós és deszorpciós folyamatai talajokban	8
2.5.1 Szorpciós folyamatokat befolyásoló tényezők.....	8
2.5.2 Gyökérsavak	10
2.5.3 A 17 α -etinilösztadiol szorpciós folyamatai	11
2.5.4 A diklofenák-nátrium szorpciós folyamatai.....	12
2.5.5 A karbamazepin szorpciós folyamatai.....	13
3. Anyag és Módszer.....	14
3.1 Mintavétel.....	14
3.2 A talajminták fizikai és kémiai tulajdonságainak vizsgálata	15
3.2.1 UHPLC paraméterek	15
3.3 Adszorpciós és deszorpciós kísérletek	15
3.4 Izoterma modellek	17
3.5 Alkalmazott statisztika.....	21
4. Eredmények és értékelésük	21
4.1 Talajminták jellemzése	21
4.2 A talajalkotóinak hatása a szorpciós folyamatokra	22
4.3 A Gyógyszermolekulák adszorpciós-deszorpciós eredményeinek értékelése	28
4.3.1 Többkomponensű talaj-oldat rendszer adszorpciós eredményeinek jellemzése.....	28
4.3.3 Többkomponensű talaj-oldat rendszer deszorpciós eredményeinek jellemzése.....	31
4.3.4 Kis molekulatömegű szerves savak hatása a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós folyamataira	32
4.3.5 Kis molekulatömegű szerves savak hatása a gyógyszerhatóanyagok deszorpciós folyamataira	40
5. Következtetések	43
6. Összefoglalás	45
7. Köszönetnyilvánítás.....	46
8. Irodalomjegyzék	47
9. Rövidítések.....	53
10. Melléklet.....	53

1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedekben a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt növekszik a gyógyszerfogyasztás. A széles körben elterjedt szennyvíztisztítási technológiák csak kismértékben képesek semlegesíteni a mikroszennyezők mennyiségét a tisztított szennyvizekben. Ennek eredményeként a humán és az állatgyógyászati felhasználású gyógyszermolekulák a környezetbe (élővizekbe, talajokba) kerülnek.¹ A gyógyszerhatóanyagok által okozott környezeti kihívások a klímaváltozás által sújtott területeken még súlyosabbak lehetnek. Ezeken a területeken a gazdálkodók, a tisztított szennyvizet egyre gyakrabban kényszerülnek közvetlenül öntözővízként hasznosítani.² Előrejelzések szerint ez a fajta öntözővíz használat a közeljövőben már olyan országokban is megfigyelhető lesz, melyek klimatikus viszonyai a szántóföldi gazdálkodás szempontjából kedvezőbbek. Magyarországon a tisztított szennyvizet jelenleg közvetlenül öntözésre nem hasznosítják, azonban azt a szennyvíztisztítást követően a felszíni vízfolyásokba vezetik.¹ Az öntözővízen túl a szennyvízkezelés folyamata során melléktermékként keletkező iszapot is gyakran hasznosítják a mezőgazdaságban. Ennek elsődleges célja a talajok fizikai és kémiai paramétereinek javítása. A tisztítás során a szennyvíziszapban megkötődött hatóanyagok ezen úton is a mezőgazdasági hasznosítású talajokba kerülhetnek.

A folyamatosan változó környezeti paraméterek (pH, hőmérséklet, szerves anyag mennyisége és minőségi összetétele), befolyásolják a gyógyszerhatóanyagok talajokban való adszorpcióját és deszorpcióját. A vegetációs időszakban a rizoplán és rizoszféra (talaj-gyökér határreteg) határán termelődő kis és nagy molekulatömegű asszimilátumok szignifikánsan megváltoztathatják a gyógyszermaradványok adszorpció és deszorpció mechanizmusát.³ A hatóanyagok együttesen is megjelenhetnek, ami hatással lehet azok tartózkodási idejére a talajokban. Ezen anyagok tényleges környezeti kockázatának értékelésekor, ezekkel a tényezőkkel is számolni kell.

Kutatásunk hipotézise szerint a talajban felszabaduló szerves savak -a talajkörnyezet savanyítása által- a disszociáló gyógyszerhatóanyagok adszorpciójára és deszorpciójára hatással vannak. Ugyanez a folyamat a nemdisszociáló gyógyszerhatóanyagok felületi megkötődését nem befolyásolja. A fenti hipotézis alapján kutatásunk fő kérdései a következők voltak: (a) Az egyes növények által kibocsátott kis molekulatömegű szerves savak (citrom- és oxálsav) miként befolyásolják a gyógyszerhatóanyagok adszorpció, valamint deszorpció

kölcsönhatásait? (b) Vannak-e szinergikus hatások a 17α -etinil-ösztadiol (EE2), a diklofenák-nátrium (DFC) és a karbamazepin (CBZ) kompetitív adszorpciója során?

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1 Gyógyszermolekulák a környezetben

A környezetben megjelenő gyógyszerek, mint az életközösségeket veszélyeztető szennyező anyagok, egyre jelentősebb kutatási figyelmet kapnak. Szerves szennyezők közé azok a gyógyszerkészítmények tartoznak, melyek a szennyvíztisztítási technológiákkal szemben ellenállók. Környezeti átlagos koncentrációjuk ng/dm^3 - $\mu\text{g/dm}^3$ közötti értéktartományban mozog, felhalmozódásuk pedig, visszafordíthatatlan ökológiai károsodáshoz vezethet.^{4, 5} A gyógyszermolekulák több emissziós forrásból is származhatnak. A humán és az állatgyógyászati szereken kívül, a fel nem használt vagy lejárt gyógyszerekből származó hatóanyagok is kimutathatók a környezetben.⁴

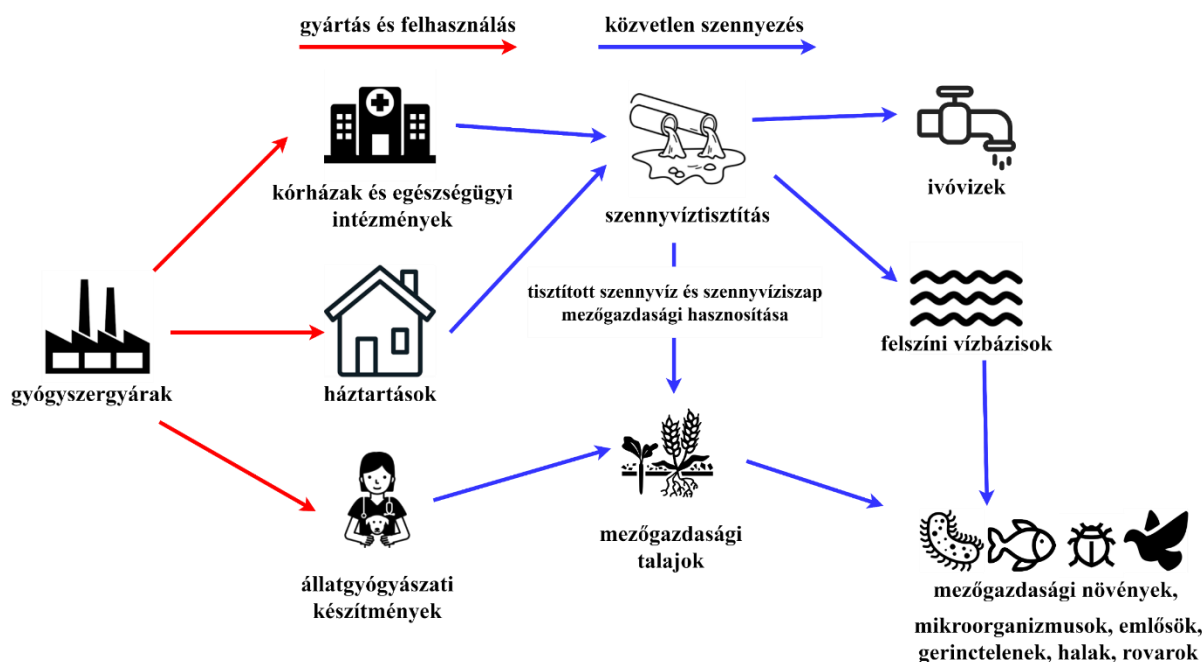
A gyógyszermolekulák általában olyan poláris vagy apoláris vegyületek, melyek savas vagy bázikus funkciós csoportokat (pl. karbonsavakat, fenolokat és aminokat) tartalmaznak.⁶ A talajoldat kémhatásától függően a gyógyszermolekulák neutrális, anionos, kationos, vagy ikerionos formában is jelen lehetnek a környezetben.⁷ Ilyen vegyületek a különböző, endokrin diszruptorok, fogamzásgátlók (17α -etinilösztadiol (EE2)), láz- és fájdalomcsillapítók (diklofenák-nátrium (DFC)), antidepresszánsok (karbamazepin (CBZ)), hallucinogének, érzéstelenítők, β -blokkolók, kontrasztanyagok, opiátok és antibiotikumok.⁸ A mezőgazdasági termékek fogyasztása miatt, a környezetben növekvő mennyiségben jelenlévő gyógyszerhatóanyagok, komoly környezeti és egészségügyi kockázattal rendelkezhetnek.⁴ A különböző forrású mikroszennyezők, mind a parti, mind a normál szűrésen átesett ivóvizekben kimutathatók. A gyógyszermolekulák az ivóvizekben -akár csak a felszíni vizekben és talajokban- felhalmozódhatnak és reakcióba léphetnek egymással. Az akkumulációt követően, a fizikai-kémiai és mikrobiális átalakulás új vegyületeket eredményezhet, melyek távlatosan hatást fejthetnek ki az emberi szervezetre.⁹

A természetben felhalmozódó hatóanyagok értékelésekor, meghatározó tényező a földrajzi elhelyezkedés. Ezen gyógyszermolekulák hatásaival kapcsolatos kutatásokat, többségében olyan magas és közepes jövedelmű országokban végzik, melyek a mérsékelt övezetben fekszenek. A különböző égövek -pl. forró, hideg övezet- országaiban a társadalmi-ökológiai rendszerek azonban ettől jelentősen eltérhetnek. Ez különösen negatív következményekkel

járhat, a „globális délhez”¹ tartozó területek esetében, ahol a vízkészlet hiány miatt, többször kényszerülnek a nagy gyógyszerkoncentrációjú vizeket hasznosítani. Ebből adódóan, a legtöbb országban, kevés információ áll rendelkezésre, a gyógyszermolekulák ökológiai hatásáról.¹⁰ A különböző mikroszennyezők, már nem csak az urbanizációs és a mezőgazdasági, hanem az extrém földrajzi területeken, például az Antarktison vagy, a Himalája külső vonulatain is kimutathatók.^{11, 12} A gyógyszermaradványok a felszíni és felszín alatti vízbázisokban, az alluviális² és tavi, illetve óceáni és tengeri üledékekben, valamint talajokban is felhalmozódhatnak.⁹

2.2 Gyógyszermolekulák lehetséges forrásai a környezetbe

A gyógyszermaradványoknak több lehetséges környezetbe kerülési útvonala is ismert. Ezen anyagok elsődleges forrásai közé tartoznak a humán eredetű kommunális, kórházi, ipari mezőgazdasági, valamint a decentralizált rendszerekből (pl. emésztőgödrök) származó szennyvizek. Az állati alkalmazású és az emésztőgödrökből kikerülő gyógyszerek közvetlenül, míg a humán gyógyszermaradványok közvetetten a tisztítást követően juthatnak az ökoszisztémákba (1. ábra).¹³ Jelenleg a szerves szennyezők több mint felét, az állattenyésztés során felhasznált gyógyszerekből származó hatóanyagok és azok bomlástermékeik teszik ki.¹³



1. ábra - A gyógyszerhatóanyagok környezeti útvonalai

¹ fejlődő országok

² folyóvízi

2.3 A tisztított szennyvíz és a szennyvíziszap mezőgazdasági hasznosítása

A humán alkalmazású gyógyszer-molekulák legjelentősebb forrásai, a szennyvíztisztító telepek (1. ábra). Hazánkban és a fejlett országokban a leggyakrabban alkalmazott technológia, az eleveniszapos eljárás. Amely során a gyógyszer-maradványok eltávolítása, bio- és fototranszformációs, valamint adszorpciós folyamatok során történhet. A tisztítás során a szilárd felületeken -szennyvíziszap, koloidok- megkötődő hatóanyagok eltávolítását, elsősorban az adszorpciós folyamatok szabályozhatják.¹⁴ Az adszorpció alapvetően a hidrofób vegyületek (pl. EE2, CBZ) koncentrációját képes csökkenteni. Míg a hidrofíl gyógyszer-hatóanyagok (pl. DFC) inkább a folyadékfázisban maradnak. Az eltérő fizikokémiai tulajdonságaik miatt, a gyógyszer-hatóanyagok eltávolítási aránya széles skálán mozoghat. Ezt jól mutatja, hogy a EE2 átlagos eliminációs hatékonysága 47,5%, a CBZ esetében 10% alatti, míg a DFC semlegesítése 21-40% közötti.^{14, 15}

Az éghajlatváltozás és az egyre gyakoribb aszályos időszakok egyik következménye, a forró és a mérsékelt övezetben kialakuló vízhiány. Az agrikultúrákban öntözési céllal, illetve a talajvíz hiány mérséklése miatt, ezen égők országai (Görögország, Spanyolország, Portugália) közvetlenül kényszerülnek hasznosítani a tisztított szennyvizet.² Európa vízhiánnyal küzdő területein 2025-ig, 3222Mm³év⁻¹ tisztított szennyvizet fognak hasznosítani a mezőgazdaságban.¹⁶ Az UNESCO adatai alapján, a szennyvizek 80%-a, kezelés nélkül kerül az ökoszisztémákba, míg a maradék 20%, a tisztítást követően is tartalmaz gyógyszer-maradványokat.¹⁰ Az ennél csapadékosabb éghajlattal rendelkező országokban (pl. Magyarország), jelenleg a tisztított szennyvíz mezőgazdasági használata nem jellemző, azonban a felszíni vízkészletek folyamatos fogyása miatt a közeljövőben már prognosztizálható. A mezőgazdasági talajok fizikai és kémiai tulajdonságának javítása céljából, a szennyvíztisztítás során keletkezett iszap egy részét, a szántóföldi művelés alatt álló homok, illetve homok vályog textúrájú talajokra helyezik ki (pl. Duna-Tisza közti homokhátság).¹⁷ Mivel a keletkezett iszap 30-60%-a szerves anyag, hozzájárulhat a talajok termőképességének fokozásához.¹⁸ A szennyvíztisztítás során az iszapban felhalmozódott gyógyszer-hatóanyagok, a mezőgazdasági talajokban deszorbeálódhatnak, majd befolyásolhatják egymás szorpciós folyamatait. A tápanyagfelvétel során pedig, elérhetők a termesztett növények számára.¹⁹

2.4 A kutatásunk során vizsgált gyógyszer-molekulák főbb tulajdonságai

Korábbi kutatások alapján veszélyesek azok a vegyületek, melyek képesek az endokrin - hormon- rendszerben diszfunkciós zavarokat okozni. A környezetben a legnagyobb mértékben

megjelenő endokrin diszruptor az 17α -etinilösztadiol. Felhasználása a világon, 1 tonna/évre becsülhető.²⁰ Az EE2-t az ösztadiolból³ állítják elő, elsődlegesen pedig, a fogamzásgátlók, valamint a prosztata- és mellrák elleni gyógyszerkészítmények tartalmazzák.¹³ Fizikai és kémiai tulajdonságát az aromás gyűrű befolyásolja. Melyhez az C-3-as helyen egy -OH (hidroxil) csoport, a C-17-es ponton pedig egy HC = C • csoport (etinilcsoport) kapcsolódik a szénvázhoz.²¹ Az C-17-es ponton a szénváz és az etinilcsoport között kialakult hármass kovalens kötés (C≡C) miatt, jelentős környezeti perzisztenciát mutat, a fizikai-kémiai és biológiai lebontással szemben.²² Az etinilcsoport okozta kismértékű oldhatóság és a magas adszorpciós affinitás miatt, az EE2 felezési ideje 20-40 nap.²³ A fizikokémiai tulajdonságából adódóan a 17α -etinilösztadiol egy nempoláris hidrofób hatóanyag. A talajokban az EE2 adszorbeálódhat a talaj szerves-, illetve az ásványifázisához. A talajoldatban pedig a felszíni lefolyás és a kilúgzás miatt bekerülhet a felszín alatti hidrogeológiai rendszerekbe is.²³ Az EE2 mind az Európai, mind a hazai felszíni vízbázisokban kimutatható. A németországi Rajna folyóban mért januári átlag koncentráció $0,70\text{ng/dm}^3$ volt.²⁴ A Dunában $0,10\text{ng/dm}^3$, a Zala folyóban $0,68\text{ng/dm}^3$, míg a Hévíz-Páhoki-csatornában $0,52\text{ng/dm}^3$ átlagos koncentrációt mutattak ki a kutatók.^{1, 25} A fentiekből adódóan az EE2 a legperzisztensebb szintetikusösztrogén a környezetben.²³

Leggyakrabban a nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAIDs) közül a diklofenák-nátriumot lehet detektálni a környezetben. A humán- és állatgyógyászatban, a legtöbbet alkalmazott láz- és fájdalomcsillapító a DFC.²⁶ Ezt támasztja alá, hogy a nátriumsó formájában elérhető hatóanyag, egy főre jutó átlagos éves fogyasztása a fejlett országokban 618mg^{14} . A vegyület kémiai tulajdonságait, a fenil-ecetsavcsoport ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$), a karboxilcsoport (COOH) és a két klór atomot tartalmazó fenil gyűrű határozza meg.²⁶ Környezetben való mobilizációját, elsősorban a kémhatásváltozás hatására disszociáló karboxilcsoport ($-\text{COOH}$) befolyásolja. Kémiai tulajdonsága alapján hidrofil molekula, vagyis alacsony adszorpciós affinitással rendelkezik.⁹ A vegyület a talajoldatokban disszociált állapotban van jelen, ezért azok kémhatása, nagymértékben befolyásolja a molekula szorpciós folyamatait.¹⁹ A DFC tartózkodási ideje a környezetben átlagosan csak 8 nap. Azonban a kolloidok felületéről történő felszabadulás és a konstans utánpótlás miatt, a vegyület folyamatosan jelen van a környezetben.¹⁹ A gyógyszermolekula hidrofil tulajdonságai miatt, jelentős mobilitással rendelkezhet a talajokban. A felszíni vízbázisok és a szennyvíziszap mezőgazdasági

³ természetes női nemi hormon

hasznosításának következménye, hogy a DFC a talajokban ng/g koncentrációtartományban is gyakran kimutatható.²⁷ Területi eloszlását tekintve, nagy eltérések lehetnek a koncentrációkban.²⁸ Az Elba, Rajna, Majna folyókban a medián koncentrációja 50ng/dm³ és 1ng/dm³, míg a Dunában a legkisebb ismert érték 1,71ng/dm³, a legmagasabb pedig, 115ng/dm³ volt.^{1,9}

Az EDC-k és a NSAID-k mellet a különböző antidepresszáns szerek is jelentős környezeti hatással rendelkeznek. A környezetben a leggyakrabban kimutatható antiepileptikum a karbamazepin, melyet a pszichomotoros epilepszia és a bipoláris depresszió tüneteinek enyhítésére alkalmaznak.²⁹ A CBZ egy főre jutó átlagos fogyasztása a fejlett országokban 667mg.¹⁴ A CBZ jelentős perzisztenciát mutat, mivel a környezetben nemdisszociált formában van jelen. A kémiai tulajdonságait, a szén és nitrogén atomokból felépülő gyűrű, a két fenolgyűrű, és a karbamil-csoport határozza meg. A fentebb bemutatott gyógyszermolekulákkal szemben, a CBZ tartózkodási ideje rendkívül hosszú, 328 nap. Felhalmozódásában fontos szerepet játszik, hogy a CBZ képes ellenállni a biológiai lebontásnak és a fotokémiai reakcióknak is.³⁰ A hatóanyag jelenleg, nagy koncentrációban mutatható ki a különböző európai és hazai vízfolyásokban. A Dunában mért átlagos érték 47,6ng/dm³.¹ Az egyesült királysági Ouse folyóban 290ng/dm³, míg a Rajna és a Meuse folyóban kimutatott koncentráció 70ng/dm³ és 40ng/dm³ volt.^{31, 32} A nagyfokú felhalmozódása miatt a CBZ, a gyógyszerészeti szerek környezeti értékelésekor, azok nyomjelzőjeként is használható.³¹

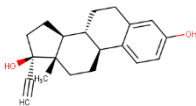
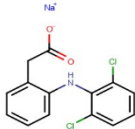
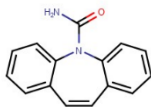
2.5 Vizsgált gyógyszermolekulák adszorpció és deszorpció folyamatai talajokban

2.5.1 Szorpció folyamatokat befolyásoló tényezők

A talaj egy három fázisú (légnemű, szilárd, folyékony) rendszer. A szilárd fázist szerves és szervetlen anyagok építik fel.³³ A különböző szorpció folyamatok mind a szerves anyagok, mind az ásványi komplexek felületein végbe mehetnek.³⁴ A megkötődést és a deszorpciót a gyógyszerhatóanyagok (pl. vízdoldhatóság, oktanol-víz megoszlási együttható), és az adszorbensek tulajdonságai (ásványianyag típusa és mennyisége, szerves anyag tartalom, ioncserélő kapacitás, pH) egyaránt befolyásolhatják. A gyógyszermolekulák számára szerves és szervetlen potenciális adszorpció helyek lehetnek az agyagásványok (rétegszilikátok, inoszilikátok, amorf agyagásványok), fémoxidok (vas-oxidok, alumínium-oxidok), hidroxidok, kloridok, szulfátok, illetve foszfátok. Agyagásványokat és vas-, alumínium- és mangán-oxid-hidroxidot tartalmazó talajoknak nagyobb a megkötő képessége, mivel ezen ásványok nagy duzzadó képességgel vagy nagy fajlagos felülettel és reaktív oxigén funkció csoportokkal rendelkeznek.¹⁶ A talaj szerves anyagot leggyakrabban mono- és polisacharidok,

nitrogéntartalmú szerves vegyületek, ligninek és szerves foszforos vegyületek alkotják. A gyógyszermaradványok és a szerves anyag között kialakuló kötésmechanizmusokat elsősorban az adszorbens különböző reaktív csoportjai (karboxil, amid, aldehid, karbonil, fenolos-OH, alkoholos-OH, metoxil) befolyásolhatják.³⁴ A lejátszódó interakciók eltérők lehetnek és tartalmazhatnak gyenge, illetve erős kölcsönhatásokat, mivel a szerves anyag a különböző funkciós csoportok jelenléte miatt, hidrofób és hidrofil részekkel is rendelkezhet.¹⁶ A humuszanyag a gyógyszerészarmazékokon kívül az ásványifázissal is reakcióba léphet és alkothatnak organominerális komplexeket.³⁴ Ez a folyamat pedig megváltoztathatja a talajásványok (pl. allofánok) felületi töltését, ami közvetve hatással lehet a gyógyszermolekulák szorpciós folyamataira.^{35, 36}

A környezetbe került hatóanyagok viselkedését a molekulák fizikai-kémiai tulajdonságai is befolyásolják (1.táblázat). A gyógyszermolekulák hidrofóbicitását, az oktanol-víz megoszlási együtthatóval ($\log K_{ow}$) jellemeztük. A felületi megkötődés befolyásoló tulajdonságokat továbbá az adott kémhatáson jelen lévő disszociálható részecskék arányát jellemző látszólagos megoszlási együtthatóval ($\log D$), valamint a savi disszociációs állandóval (pK_a) jellemeztük.³⁷

	17 α -etinilösztadiol (EE2) (C ₂₀ H ₂₄ O ₂)	diklofenák-nátrium (DFC) (C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂)	karbamazepin (CBZ) (C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O)
			
logK_{ow}	4,15	4,51	2,45
logP	2,57	0,7	2,24
pKa	13,9	4,15	5,7

1.táblázat: A kutatásban vizsgált gyógyszerhatóanyagok legfontosabb fizikai-kémiai paraméterei (Források ^{38, 39})

A talajokban együttesen jelenlévő hatóanyagok szinergikus és antagonisztikus hatást fejthetnek ki egymás adszorpciós-deszorpciós folyamataira.¹⁰ Az azonos fizikokémiai tulajdonságokkal rendelkező gyógyszermolekulák, a számukra elérhető kötőhelyekért versenyezhetnek egymással. Ezen folyamat során kialakuló gátolt adszorpció egyik következménye, hogy a folyadékfázisban -talajoldatban- főlhalmozódó gyógyszerhatóanyagok távlatosan bekerülhetnek a hidrogeológiai rendszerekbe és a lokális szennyezések regionális, majd globális mértékűvé válhatnak.

A többkomponensű adszorpciót elsősorban, a gyógyszermolekulák mérete és fizikai-kémiai tulajdonságai (pl. vízdoldhatóság, pKa-érték) határozzák meg. A nagyobb hidrofóbicitással és molekulamérettel rendelkező gyógyszermaradványok az adszorpciós helyeket elfoglalhatják, miáltal gátolják a többi hatóanyag megkötődését.⁴⁰ Fei és munkatársai⁴⁰, az endokrin diszruptorok szorpciós folyamatait, több tengeri üledékben vizsgálták. Példának okáért a többkomponensű adszorpció során a biszfenol A (BPA) szorpciója 17 α -etinilösztadiol jelenlétében jelentősen módosulhat. Mivel kompetitív adszorpció közben a nagyobb hidrofóbicitással rendelkező EE2, csökkenti a BPA adszorpciós affinitását.⁴⁰ Kočárek és munkatársai⁴¹ négy különböző tulajdonságú hatóanyag (karbamazepin (CBZ), trimetoprim (TMP), atenolol (ATL) és szulfametoxazol (SMX)), adszorpciós folyamatait vizsgálták. Általuk közöltek szerint a többkomponensű szorpció során nemcsak az azonos, hanem az eltérő fizikokémiai tulajdonságú gyógyszermaradványok is jelentősen befolyásolhatják egymás megkötődési folyamatait. A talajokra jellemző kémhatás értékeken az ATL protonálódott, ezért az elektrosztatikus kölcsönhatások (pl. kationcsere) útján a talajalkotóinak negatív töltésű felületeivel tudott kötéseket kialakítani. A talajokra jellemző kémhatás értékeken a TMP disszociált (kationos) és nemdisszociált formában is megjelenhet. Emiatt a talajokban, eltérő kötés mechanizmusok, mint például a kationcsere, a hidrogén kötés és a Van der Waals erők is, szabályozhatták a gyógyszermolekula megkötődését. Az SMX a talajoldat kémhatásértékén, többnyire disszociált (anionos) formában van jelen, így a negatív töltésű gyógyszerhatóanyag és a szintén negatív töltésű adszorbensek taszítanak egymást. A kompetitív megkötődés során azonban, a pozitív ATL és TMP, a negatív töltésű kötőhelyeken adszorbeálódott, ezzel redukálva, az elektrosztatikus taszítást a negatív SMX és a talajrészecskék felületei között.⁴¹

2.5.2 Gyökérsavak

A talajoldat mindig tartalmaz oldott szerves anyagot (DOM). Ezek egy jelentős része a talaj humuszanyagainak része. Ezek a savas karakterisztikájú anyagok (fluvosavak (FA) és huminsavak (HA)) jellemzően nagy (több ezer Da) molekulatömegűek. A gyökerek környezetében -elsősorban a vegetációs időszakban- kis molekulatömegű (LMWOA) szerves savak is keletkezhetnek.⁴² A LMWOA-k legnagyobb koncentrációban a rizoszférában találhatók, molekulatömegük, valamint lánchosszúságuk széles skálán mozoghat.⁴³ A rizoplán és a rizoszféra határán⁴ leggyakrabban olyan szerves savak (pl. tejsav, ecetsav, oxálsav, citromsav, borostyánkősav, almasav) jellemzők, melyek egy vagy több karboxil-csoporttal rendelkeznek. Növényzettől függően a rizoszférában az átlagos koncentrációjuk 10-20mM

⁴ talaj-gyökér határréteg

tartományban mozog.⁴³ A talajokban nemcsak a fentiekben részletezett LMWOA-k vannak jelen. Az LMWOA-k mennyiségét a légköri száraz és nedves ülepedés, valamint a szennyvíziszap kihelyezés is növelheti.⁴³ Gyengén savas, semleges és alkalikus környezetben ezek a szerves savak karboxil csoportszámtól és disszociációjuktól függően egyúttal negatív töltéseként funkcionálnak, így a talajoldatban jelenlévő más anionok adszorpcióját gátolhatják⁴¹. A szorpciós folyamatukat elsősorban a talaj ásványos és kémiai tulajdonságai határozzák meg, azonban általánosan elmondható, hogy a mérsékelt égövi talajokban jellemzően előforduló LMWOA-k adszorpciós affinitása a következő: foszfát > oxalát > citrát > malát > szulfát > acetát.⁴¹

Vizsgálatainkban a mezőgazdasági talajokban gyakran megjelenő, a hidroxikarbonsavak közé tartozó citromsav és egy dikarbonsav az oxálsav hatását modelleztük. Az imént említett savak különböző kémiai szerkezetéből adódóan feltételeztük, hogy eltérő mértékben módosíthatják a mikroszennyezők szorpciós folyamatait.

2.5.3 A 17 α -etinilösztadiol szorpciós folyamatai

Az EE2 egy gyenge sav típusú hatóanyag, ami a környezeti kémhatáson, általában nemdisszociált formában fordul elő, ezért hidrofób tulajdonságok jellemezhetik.³⁵ Az EE2 a talajokban jellemzően nagy adszorpciós affinitással rendelkezik. Az EE2 megkötődését elsődlegesen, a talajok szerves anyag tartama (SOM) befolyásolja. A legtöbb ösztrogén származék a legnagyobb SOC tartalommal rendelkező iszapos vályogtalajon kötődött meg. Ezzel ellentétben az alacsonyabb szervesanyag tartalmú (nagyobb ásványifázissal rendelkező) homokos vályog- és homoktalajon az EE2 kisebb mértékben adszorbeálódott. A gyógyszermolekula és az adszorbens között kialakuló kötési mechanizmusokat, elsősorban az adszorpciós helyek (funkciós csoportok) kémiai összetétele határozza meg.⁴⁴ Az SOM minőségi összetétele talajtípusonként és szintenként is változhat. Az SOM ún. „humifikáltságának” a mértékét az aromás csoportok aránya jelzi.⁴⁵ Az átalakultság mértékére továbbá a hidrofób tulajdonságú funkciós csoportok is utalhatnak. A több hidrofób funkciós csoportot tartalmazó SOM nagyobb mértékben képes kötéseket kialakítani az EE2-vel, mivel a hatóanyag adszorpcióját elsődlegesen a hidrofób kölcsönhatások jellemezhetik.⁴⁴ Ennek ellenére a SOM karbonsav funkciós csoportjai és az EE2 molekula szénvázán elhelyezkedő fenol (C-3-as helyen), illetve hidroxil (C- 17-es helyen) csoport között kialakulhat elektron donor-akceptor, valamint hidrogén- és kovalens kötés is.⁴⁴ Az EE2 az SOM-on kívül, a talajok ásványi fázisán is megkötődhet. A nagy duzzadó képességgel rendelkező pedogén agyagásványok (pl. szmektitek, vermikulitok) jelenlétében, nagy lesz a molekula adszorpciós

affinitása. Az EE2 molekulák nem csak a nagy fajlagos felülettel és nagy ioncserélő kapacitással rendelkező rétegszilikátok, hanem a primerásványok (fémoxidok) (pl. goethit, hematit) külső felületén is adszorbeálódhat. Azonban az a talajtípus, mely ásványifázisa, nagyobb mértékben tartalmaz duzzadó agyagásványokat (pl. 2:1 (TOT) agyagásványok), jobban adszorbeálhatja az ösztrogénszármazékokat.⁴⁶ A vegetációs időszakban a talajkörnyezeti pH folyamatosan változik, ami megváltoztathatja a talajásványok és az SOM felületi töltését. Ez a jelenség hatással lehet az EE2 szorpciós folyamataira, illetve az adszorbensen való elhelyezkedésére.⁴⁴ A talajfrakciók aránya nem csak az adszorpciót, hanem a deszorpciót is meghatározhatják. Karnjanapiboonwong és munkatársai³⁵ által vizsgált időszakban, a szerves anyagról az EE2 kismértékű deszorpciót mutatott. Ez arra utal, hogy a gyógyszermolekula és az szerves anyag között végbe menő interakciók többnyire irreverzibilisek, vagyis a megkötött hatóanyag csak egy része deszorbeálódik a SOM-ról.³⁵ Az EE2 deszorpciója az ásványi fázison (goethit, kaolinit) sokkal gyorsabb és nagyobb mértékű, mint a szerves fázison.⁴⁶

2.5.4 A diklofenák-nátrium szorpciós folyamatai

A talajszemcsék többnyire negatív felszíni töltéssel rendelkeznek.²⁷ A diklofenák-nátrium savi disszociációs állandó értéke (pKa) 4,15, így a talajok kémhatás értékein 97%-ban negatív töltésű.^{47, 48} A környezeti pH-n deprotonálódott DFC szorpciós folyamatait, az ionos kölcsönhatások (pl. Coulomb erők, komplexképződés, kationcsere) vezérlik, melyet a talaj kémhatás befolyásolhat.³⁹ A többnyire negatív töltésű adszorpciós helyek miatt, a molekula kisebb adszorpciós affinitással rendelkezhet a talajokban.⁴⁸ Lúgosabb pH-értéken a talajok negativitása nő, az anionos gyógyszerhatóanyag megkötődésének mértéke pedig csökken, mivel a negatív töltésű adszorpciós helyek és a gyógyszermolekula között, elektrosztatikus taszítás alakulhat ki. Savasabb kémhatáson a DFC adszorpciós affinitása növekedhet, mivel az adszorpciós helyek kevésbé negatív töltésűek, így a hatóanyag és az adszorbens között elektrosztatikus vonzás jöhet létre.⁴⁹ Ettől függetlenül a DFC mind a talaj szerves, mind a szervetlen fázisával képes kötéseket kialakítani.¹⁶ A korábbi kutatások alapján, a kisebb SOM tartalommal rendelkező talajokban (agyagos-homokos talaj), a DFC rendkívül mobilis. Ezzel szemben Graouer-Bacart²⁷ kísérletei alapján, a nagyobb szerves anyag tartalom mellett, a DFC megkötődése növekedett. Az imént említett kutatásokból következik, hogy a SOM minőségi összetétele is meghatározhatja a hatóanyag szorpciós folyamatait. E molekula szerves anyagon való adszorpcióját a SOM felszínén elhelyezkedő aminocsoportjaival (-NH) kialakított hidrogén kötések határozzák meg. Szintén fontos szorpciós mechanizmus, hogy a hatóanyag

két aromás gyűrűje kölcsönhatásba léphet a SOM elektronhiányos aromás részeivel, mellyel stabil elektron donor-akceptor komplexet alakíthat ki.¹⁶ A DFC adszorpcióját, azonban nem csak a SOM, hanem az ásványifázis is befolyásolhatja. A nagy kalcit tartalommal bíró talajokban (pl. csernozjom, calcisol) a CaCO_3 csökkentheti a DFC adszorpciós affinitását, mivel „bevonhatja” a szerves anyagot, így korlátozva az adszorpciós helyek számát. A talaj ezen alkotó egységei, antagonista hatást fejthet ki, a gyógyszermolekula adszorpciójára.⁵⁰ A molekula az Al-oxi-hidroxidokon nagyobb mértékben képes megkötődni. Az ilyen típusú ásványok nagy fajlagos felülettel (SSA) és pozitív töltéssel rendelkezhetnek, így az adszorbens és az adszorbeátum között elektrosztatikus vonzás alakulhat ki. A negatív DFC és a szintén negatív adszorpciós helyek között, a talajban jelenlévő $\text{Al}(\text{OH})_2^+$ ionok hídként szolgálhatnak, így a gyógyszerhatóanyag a negatív töltése ellenére is képes lehet megkötődni.¹⁶ Ezen kívül fontos szorpciós mechanizmus a hidrogén kötés, amit a DFC az ásványok (hematit, goetit, magnetit, kaolinit) nagy termodinamikai stabilitással rendelkező felületi -OH csoportjaival alakít ki.⁴⁹ Akár csak az EE2 esetében a DFC-nél is fontos folyamat a deszorpció, egy kutatás, amely öt különböző talajtípusban vizsgálta a DFC mozgását, kimutatta, hogy talaj típustól függetlenül a vegyület adszorpciója erősen reverzibilis (deszorpciós arányok: 91-100%). A nagymértékű deszorpciónak az oka, hogy a DFC egy hidrofil hatóanyag.⁴⁹ Az öntözés vagy a csapadék által kiváltott talaj pH növekedés, szintén fokozhatja a reverzibilisen megkötődött hatóanyag deszorpcióját.⁴⁹

2.5.5 A karbamazepin szorpciós folyamatai

A CBZ a környezetben nagyfokú perzisztenciával rendelkezik, ebből adódóan a szorpciós folyamatainak vizsgálata rendkívül fontos. A karbamazepin adszorpcióját -akár csak ez EE2 esetében-, valamit transzport folyamatait, elsődlegesen a SOM tartalom irányítja. A talaj felső rétegeiben a legnagyobb a CBZ adszorpciós affinitása. A mélyebb szinteken az ásványifázis növekedésével és a SOM tartalom csökkenésével, a CBZ megkötődése mérséklődik.⁵¹ A CBZ-nek megnőhet a tartózkodási ideje azokban a talajokban, melyek nagyobb szerves anyag tartalommal, valamint magasabb biológiai aktivitással rendelkeznek (pl. csernozjom). A környezetben a pKa értéke alapján a karbamazepin, nemdiszociált formában van jelen.⁵² Akárcsak az előző két gyógyszermolekula, a CBZ is képes adszorbeálódni mind a talaj szerves-, mind az ásványifázisán.⁵¹ A hidrofób tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok (pl. CBZ) hidrofób kölcsönhatásokat (elektron-donor-akceptor, van der Waals) alakíthatnak ki.⁵³ A hatóanyag elsősorban a szerves anyaggal képes hidrofób kölcsönhatásokat kialakítani, így a SOM kémiai összetétele (pl. aromás funkciós csoportok száma) jelentősen kontrollálhatja a

karbamazepin szorpciós folyamatait.⁵¹ A CBZ elektron donor-akceptor, valamint π - π kölcsönhatásokat alakíthat ki, a SOM felszínén deprotonálódott -COO^- és -O^- , C=O és aromás csoportokkal. Továbbá a gyógyszermolekula a szerves anyag felszínén elérhető protonálódott -COOH és töltés nélküli hidroxil (-OH) csoportjaival, hidrogén kötések is létesíthet.⁵³ Az ásványifázissal elsődlegesen gyenge, másodrendű kötések alakíthat ki a gyógyszermolekula. Az adszorbens kisebb mértékű megkötő képességének egyik oka lehet, hogy a töltéssel rendelkező ásványi felszínek és a nemdiszociált CBZ között elektorsztatikus vonzás nem jöhet létre. A gyógyszermolekula szerkezetéből adódóan csak kis számú hidrogén kötést képes kialakítani, mivel 4 hidrogén akceptor hellyel rendelkezik.^{53, 54} Ennek ellenére a valódi mérsékelt és hideg mérsékelt öv talajaiban gyakran jelenlévő agyagásványok (pl. montmorillonit), sziloxánok, aluminolok felületén, másodrendű kötések (Van der Waals kölcsönhatások) révén megkötődhet a gyógyszerhatóanyag.⁵⁴ Az ásványifázis adszorpciós kapacitását tovább növelheti, hogy a már megkötődött és a még a talajoldatban jelenlévő gyógyszermolekulák között, π - π kölcsönhatások és/vagy hidrogén kötések is kialakulhatnak⁵⁴. A szerves anyag és az agyagásványok hiánya miatt, a homokfrakciók általában kis adszorpciós kapacitással rendelkeznek.⁵³ A CBZ felszabadulási mechanizmusait, kismértékű deszorpció jellemzi szemcsemérettől függetlenül, így feltehetően hosszabb ideig maradhat a gyógyszerhatóanyag a feltalajban.⁵²

3. Anyag és Módszer

3.1 Mintavétel

Egy a hazai mezőgazdaságban, gyakran alkalmazott talajtípust választottunk vizsgálatainkhoz. Magyarországon mezőgazdasági művelés alatt álló talajok (pl. réti, erdő, mezőségi) 24%-a homokszövetű. A reprezentálhatóság miatt, a három gyógyszerhatóanyag szorpciós folyamatait egy mezőgazdasági művelésű karbonátos humuszos homoktalajon (Calcaric Arenosol (Hemic)) modelleztük. Melyet a nemzetközi World Reference Base for Soil Resources (WRB2014) alapján határoztunk meg. A kutatócsoport által kiválasztott mintavételi helyszín, a Duna–Tisza közti homokhátság egyik pest-megyei mezőgazdasági területe volt. A talajszelvény, három különböző mélységi szintjéből (0-20cm, 20-40cm, 40-60cm) vettünk mintát. A területen, többnyire takarmánylucernát termesztene. A mintavételezést követően a talajt előkészítettük, valamint a szennyeződések (pl. gyökereket, 2cm-nél nagyobb növényi maradványokat) eltávolítottunk. Az eltérő szemcseméret, szorpciós folyamatokat befolyásoló hatásának mérséklése érdekében, a talajmintákat egy 2mm-es fémszítán szitáltuk át. A kísérletekhez felhasznált talajmintákat, egy analitikai mérleg segítségével mértünk be.

3.2 A talajminták fizikai és kémiai tulajdonságainak vizsgálata

A talajminták fizikokémiai tulajdonságait a kutatócsoport tagjai határozták meg. A Dumas elven működő CHNS elemanalizátorral (Elementar varioMacro cube) a talajminták szén-, hidrogén-, nitrogén- és kén tartalmát, továbbá a talaj karbonátokból származó szerves szén mennyiségét IC analízátorral (Shimadzu SSM5000) határozták meg. A talaj szerves szén (SOC) tartalmát a teljes és a szerves szén széntartalom különbségéből állapították meg. A talaj szervesanyag tartalma a Van Bemmellen együttható alkalmazásával az SOC tartalomból számítható. A talajok szemcseméret eloszlását lézerdiffrakciós elven (Malvern Panalytical Mastersizer 3000 Hydro EV) határozták meg.⁵⁵ Az ásványi fázis összetételét röntgenpordiffrakciós (XRD) mérésekkel (Rigaku Miniflex 600) határozták meg. A talaj pH meghatározást a hatályos magyarországi szabvány (MSZ-080206/2–78) szerint végeztem el.

3.2.1 UHPLC paraméterek

Mind az adszorpciót, mind a deszorpciót követően a gyógyszerhatóanyagok koncentrációját, egy diódasoros (PDA) és fluoreszcens (FLD) detektorral is rendelkező Ultra Nagyhatékonyságú Folyadék Kromatográf (UHPLC) (Shimadzu-Nexera X2 UHPLC) mértem. Az analitok elválasztásához, SunShell C18 2,6µm típusú oszlopot alkalmaztam. A gyógyszermolekulák detektálásához felhasznált módszereket a következő táblázat tartalmazza (2. táblázat).

Vegyület	Áramlási sebesség [ml/min]	Víz/ Acetonitril [%]	Oszlop [°C]	Retenciósi idő [min]	UV [nm]	Fluoreszcens λ (nm)	LOQ (ng/L)	LOD (ng/L)
EE2	0,5	50:50	40	7,2	-	Ex: 280 Em: 310	6,89	2,27
DFC	1	40:60	40	3,71	275	-	76,1	20,4
CBZ	0,9	50:50	40	2,48	285	-	25,1	6,7

2. táblázat: UHPLC paraméterek (LOD= kimutatási határ; LOQ= meghatározási határ)

3.3 Adszorpció és deszorpció kísérletek

A kutatásunk során, három eltérő fizikokémiai tulajdonsággal rendelkező gyógyszerhatóanyag egy-, valamint háromkomponensű adszorpció és deszorpció folyamatait, egy karbonátos humuszos homoktalajon vizsgáltuk. A feltalajon (0-20 cm) az eredeti kémhatás érték mellett, két eltérő pH-n, különböző gyökérsavak (oxál-, citromsav) jelenlétében modelleztük, a gyógyszermolekulák szorpció folyamatait. Ezen kísérleteket az OECD 2000 szabvány szerint hajtottuk végre. ⁵⁶ Az általunk vizsgált nagytisztaságú (≥99%) analitikai standard hatóanyagokat (EE2, DFC, CBZ) a Sigma-Aldrich-től vásároltuk. A törzsoldatokat boroszilikát üveg mérőlombikokban, metanolban készítettük el. A kísérletben résztvevő

gyógyszerhatóanyagok koncentrációit 10, 100, 200, 400, 800, 1000 µg/l-ben határoztuk meg, melyek elkészítéséhez ultratiszta vizet használtunk (LaboStar® PRO TWF).

Egykomponensű adszorpció/deszorpció

A talajoldatot 1:10 arányban határoztuk meg, ezért 1,2 g tömegű talajmintához 12 ml oldatot adtunk. Minden koncentráció tartományban, háromszoros ismétléssel hajtottuk végre a méréseket. Az egykomponensű szorpció során, a folyadékfázis egy hatóanyagot tartalmazott. Ezen adszorpciós vizsgálatokat, az összes általunk kiválasztott talajszinten (0-20; 20-40; 40-60) elvégeztük. A mikrobiális aktivitás mérséklése miatt, a teljes adszorpciós és deszorpciós kísérletet sötétben, $4\pm 1^{\circ}\text{C}$ -on, egy inkubátorban végeztük. Az adszorpciós vizsgálatok során, 24 órán keresztül a mintákat egy rotátoron kevertettük. Ezt követően a szűrés elősegítése érdekében, a mintákat 5200 fordulat/perc fordulatszámmal, 20 percen keresztül centrifugáltuk. Az ülepedés után, 0,45 µm-es üvegszűrőkön (Chromafil® GF /PET-45/25) szűrtük át a talajoldatokat. A következő lépésben, a fentebb említett UHPLC-vel detektáltuk a folyadékfázisban maradt hatóanyag koncentrációt. Az adszorpciót követően, rögtön a deszorpciós kísérletek következtek. A deszorpciós kísérletek időtartalma (akárcsak az adszorpció esetében) 24 óra. Azonban a teljeskörű modellezés érdekében, ezt a fázist háromszor ismételtünk meg. Így a gyógyszerhatóanyagok felszabadulásának vizsgálata 96 óráig tartott. A fentebb említett módon, 24 óránként a mintákat leszűrtük, majd a talajoldatba deszorbeálódott hatóanyag koncentrációt, az UHPLC segítségével mértük. A szűrést követően a mintákhoz 12ml 0,01M-os CaCl_2 oldatot adtunk, mely nátrium-azidot (NaN_3) is tartalmazott, ezzel tovább csökkentve a mikrobiális aktivitást.

Háromkomponensű adszorpció/deszorpció

A gyógyszerhatóanyagok egymásra gyakorolt hatásait, a kompetitív adszorpció során rekonstruáltuk. A háromkomponensű adszorpció közben, az általunk vizsgált gyógyszermolekulák egyszerre voltak jelen a talajoldatokban (EE2+DFC+CBZ). Ezen adszorpciós/deszorpciós folyamatokat (akárcsak az egykomponensű vizsgálat esetében), mind a három talajszinten, háromszoros ismétléssel végeztük el.

Gyökérsavak hatása az egy-, valamint háromkomponensű szorpciós folyamatokra

A gyökérszónában (0-20 cm) a már említett vizsgálatok mellett, szerves savak (oxál-, citromsav) jelenlétében is elvégeztük a hatóanyagok szorpciós vizsgálatait. A talajoldatok pH értékét mindkét savtípussal külön-külön először, pH6,5-re, majd pH7,5-re állítottuk, majd mindhárom

gyógyszerhatóanyag egy-, valamint háromkomponensű (EE2+DFC+CBZ) szorpciós vizsgálatait is végrehajtottuk.

3.4 Izoterma modellek

Az adszorbensek és az adszorbeátumok közötti szorpciós folyamatokat, az adszorpciós izotermák jellemzik.⁵⁷ Ezek a függvények, az adszorbeált mennyiség és a folyadékfázisban jelenlévő adszorptívumok közötti kapcsolatot, állandó hőmérsékleten és egyensúlyi állapotban írják le.⁵⁷ Az adszorpciót modellező izotermák, származhatnak elméleti összefüggésekből, valamint empirikus megfigyelésekből is.³³ Ezen paramétereket az Origin Pro 2018 felhasználásával számítottuk ki.

Langmuir és Freundlich izotermák

Az egyik leggyakrabban alkalmazott adszorpciósegyenlet a Langmuir-izoterma. Ez az empirikus modell feltételezi, hogy az adszorbens felületén elhelyezkedő aktív centrumok, ugyanakkora vonzóképeséggel rendelkeznek (homogén felület) valamint, hogy a kialakult adszorpció monomolekuláris.³³ Ezenkívül az egyenlet magába foglalja, hogy a fiziszorpciós, kemiszorpciós, vagy ioncsere adszorpciós kötés erőssége megegyező, és az adszorbeátumok egymásra nem gyakorolnak hatást.³³ A Langmuir-izoterma feltételezi, hogy az adszorpció és a deszorpció sebessége megegyező.⁵⁸ A szakirodalom alapján, az egyenlet elsősorban nem a lezajló kémiai mechanizmusok jellemzésére, hanem az adszorbensek paramétereinek összehasonlítására használható (1.egyenlet).⁵⁸

A Freundlich modell, elsődlegesen a reverzibilis adszorpciós folyamatokat jellemzi. A Langmuir egyenlettel szemben, a Freundlich-izoterma nem feltételezi, hogy az adszorpció monomolekuláris.⁵⁸ Ebből adódóan, használható a többrétegű adszorpciós folyamatok leírására is, valamint magába foglalja, hogy az aktív centrumok eloszlása exponenciális, tehát az adszorbens felülete heterogén. A heterogenitásból következik, hogy az adszorpciós energia felületi eloszlása pontszerű. A Freundlich-izoterma szerint, először az erősebb, nagyobb adszorpciós kapacitással bíró helyeket foglalják el az adszorbeátumok, ezt követően pedig a további aktív centrumokban, az adszorbensek és az adszorbeátumok kölcsönhatásából származó energia exponenciálisan csökken.⁵⁸ Ez a típus akár csak a fentebb említett egyenlet esetében, empirikus megfigyeléseken alapul (2.egyenlet).⁵⁸

A Langmuir (1.egyenlet) és a Freundlich (2.egyenlet) izotermák matematikai leírása:

$$q_e = Q_{\max} \frac{K_L C_e}{1 + K_L C_e} \quad (1)$$

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \quad (2)$$

Ahol:

- q_e : a szilárdfázison (talaj) megkötődött gyógyszerhatóanyagok mennyisége ($\mu\text{g/g}$)
- $Q_{\max}$: a maximális adszorpciós kapacitás ($\mu\text{g/g}$)
- C_e : a gyógyszermolekulák egyensúlyi koncentrációja a talajoldatban ($\mu\text{g/dm}^3$)
- K_L : a Langmuir-egyenlet adszorpciós együtthatója (illeszkedési paraméter) ($\text{dm}^3/\mu\text{g}$)
- K_F : a Freundlich- egyenlet adszorpciós együtthatója ($(\mu\text{g/g})/(\mu\text{g/dm}^3)^{1/n}$)
- n : egy dimenziótlan szám, amely a nem-linearitást jelzi, az egyensúlyi koncentráció és az adszorbeált gyógyszerhatóanyagok mennyisége között

Polányi-alapú Dubinin-Raduskevich izoterma

Az adszorpció energiájának leírására, a Polányi-alapú Dubinin-Raduskevich egyenletet alkalmaztuk (3.egyenlet). Ellentétben a fentebb bemutatott, két empirikus izotermával szemben, ez egy teoretikus modell.⁵⁸ A modell többretegű adszorpciót feltételez, továbbá használatával az adszorpció energiája is megbecsülhető. Az egyenlet képes kifejezni, a heterogén felületeken, az adszorpciós mechanizmusokat.⁵⁸ A szakirodalom alapján, ha az adszorbens és az adszorbeátumok között a felszabaduló energia 8-16kJ/mol közötti, akkor kemisorpció folyamatok játszódhatnak le. Ioncsere adszorpció lehet a jellemző interakció, ha a megkötődés energiája 16kJ/mol-nál nagyobb.³⁹ Ez a modell a potenciális energia négyzetét, az adszorbeált anyagok mennyiségének függvényében ábrázolja.⁵⁸

$$q_{e=q_m} e^{(-\beta \epsilon^2)} \quad (3)$$

Ahol:

- q_m : az elméleti telítési kapacitás ($\mu\text{g/g}$)
- β : kifejezi az izotermikus állandót ($\text{mol}^2 \text{kJ}^{-2}$)
- ϵ : a Polányi-potenciál.

A Polányi-potenciál a következő egyenlet segítségével írható le (4.egyenlet)^{58, 56}:

$$\varepsilon = RT\ln\left(1 + \frac{1}{C_e}\right) \quad (4)$$

Ahol:

- R: az egyetemes gázállandó (8,314kJ/mol)
- T: a hőmérséklet kelvinben (K)

Az adszorpciós energia (E) a következő egyenletből vezethető le (5.egyenlet)^{58, 56}:

$$E = \frac{1}{\sqrt{-2\beta}} \quad (5)$$

Adszorpciós és deszorpciós számítások

A kutatásunk során a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós folyamatait, statikus rendszerben vizsgáltuk. Vagyis, egy ismert tömegű adszorbenshez (talaj), egy előre meghatározott mennyiségű oldatot adtunk. Majd az adszorbensen megkötődött gyógyszerhatóanyag mennyiségét, az egyensúlyi koncentrációhoz viszonyítottuk. Az adszorbeálódott gyógyszermolekulák arányát, az alábbi egyenlettel számoltuk ki (6.egyenlet).

$$q = (C_0 - C_e) \frac{V}{m} \quad (6)$$

Ahol:

- q: az adszorbens felszínén megkötődött gyógyszerhatóanyag mennyiséget (mg/g)
- V: a kísérletben szereplő talajoldatok térfogata (dm³)
- m: a talaj tömege (g)
- C₀: kezdő koncentráció(μg/dm³)
- C_e: szorpciós (adszorpció/deszorpció) folyamatokat követően kialakult egyensúlyi koncentráció (μg/dm³)

Az imént bemutatott egyenletből következik, a megoszlási hányados (7.egyenlet). A megoszlási hányados az egyensúlyi koncentráció és az adszorbeált gyógyszerhatóanyag mennyiségének arányszáma³⁹:

$$K_D = \frac{q_e}{C_e} \quad (7)$$

Ahol:

- q_e : az adszorbeált gyógyszermolekula mennyisége ($\mu\text{g/g}$)
- C_e : a talajoldat egyensúlyi koncentrációja ($\mu\text{g/dm}^3$)
- K_D : pedig, megoszlási hányados

Az adszorpció (8.egyenlet) és deszorpció (9.egyenlet) százalékokat a következő egyenletek alapján számítottuk ki⁵⁶:

$$A_{t_i} = \frac{m_s^{\text{ads}}(t_i) \cdot 100}{m_0} (\%) \quad (8)$$

$$D_{t_i} = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)}{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100(\%) \quad (9)$$

Ahol:

A_{t_i} = az adszorpció százalékos aránya t_i időpontban (%)

m_s^{ads} = az adszorbensen t_i időpontban adszorbeálódott gyógyszerhatóanyag tömege (μg)

m_0 = a vizsgált gyógyszerhatóanyag tömege a mérés kezdetén (μg)

D_{t_i} = a deszorpció százalékos aránya t_i időpontban (%)

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)$ = t_i időpontban deszorbeálódott gyógyszerhatóanyag tömege (μg)

$m_s^{\text{ads}}(\text{eq})$ = az adszorbensen adszorbeálódott gyógyszerhatóanyag tömege adszorpciós egyensúlyi állapotban (μg)

3.5 Alkalmazott statisztika

A főkomponens-elemzés, egy többváltozós, adatredukciós statisztikai módszer. Az elemzés során az eredeti változókat lineáris transzformációval, kisebb számú egymással nem korreláló csoportokba (főkomponensekbe) rendezzük.⁵⁹ A lineáris transzformáció egy olyan művelet, mely során az eredeti változókhoz olyan mértékű különböző súlyokat rendelünk, ami a teljes varianciát lefedi, majd összeszorozzuk őket.⁶⁰ Ez pedig biztosítja, hogy a lehető legtöbb információ, megmaradjon az eredeti adathalmazból. Az új főkomponensek (PC) pedig, (minimális veszteséggel) tartalmazzák az eredeti információkat (változókat). Az első főkomponens (PC₁) a legnagyobb százalékban, míg a további PC-k, monoton csökkenő sorrendben magyarázzák, az adatok varianciáját. A változók alkalmaságát a faktoranalízisre, a Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) kritérium és a Barlett-féle statisztikai teszt alapján állapítottuk meg. A Barlett-féle teszt, megmutatja, hogy a változók korrelálatlanok-e, mivel a faktorteszt alapfeltétele, hogy az adatok között legyen korreláció. Míg a KMO teszt a teljes modell minden egyes változójára méri a mintavétel megfelelőségét. Az imént említett két vizsgálat alapján, az adataink alkalmasak voltak a faktorelemzésre. A PCA elemzést követően, a kapott főkomponensek és a talajminták paraméterei közötti asszociáció erősségét és a kapcsolat irányát, Kendall Tau-b korrelációval jellemeztük. A statisztikai számításokat IBM SPSS 2020 program felhasználásával végeztük el.

4. Eredmények és értékelésük

4.1 Talajminták jellemzése

A Duna-Tisza közti homokhátság egyik jellemző talajtípusának (karbonátos humuszos homoktalaj (Calcaric Humic Arenosol)), három különböző szintjéről (0-20cm, 20-40cm, 40-60cm) vettünk mintát. Az előző fejezetben bemutatott technikákkal megállapítottuk a három talajszint összetételét. A minták átlagos szervesszén tartamát (SOC%,m/m) az elemanalizátoros mérésekből származó összes szén, valamint a Scheibler-féle mérésekből számított szervetlen szén értékek különbségéből kaptuk meg. A szervesszén mennyiség a szántott szinten (0-20cm=1,47%,m/m) volt a legmagasabb, a mélyebb régiókban pedig, folyamatosan csökkent (20-40cm=0,71%,m/m, 40-60cm=0,26%,m/m). A csökkenő szerves anyag tartalom miatt, a talajkémhatás a mélyebb szinteken a következőképpen változott 0-20cm=pH7,7, 20-40cm=pH8,1, 40-60cm=pH8,7. A CaCO₃ tartalom, a szántott szinten 5,70%,m/m, a 20-40cm-es 10,06%,m/m, míg a 40-60cm-es mélységben 6,68%,m/m. A röntgen pordiffrakciós (XRD) mérések alapján, mindhárom talajszint esetében, a kvarc volt a legnagyobb mennyiségben jelenlévő primerásvány (0-20=42%,m/m, 20-40=25%,m/m, 40-60cm=49%,m/m). A

szekunderásványok csak kisebb mennyiségben voltak megtalálhatók a talajmintákban (3.táblázat).

Talajminták összetétele				
		0-20cm	20-40cm	40-60cm
Ásványi összetétel (%)	pH (H ₂ O)	7,7	8,1	8,7
	SOC%,m/m	1,47	0,71	0,26
	C/N	11,1	8,5	25,6
	CaCO ₃ %,m/m	5,70	10,06	6,68
	SSA-N ₂ (m ² /g)	3,37	5,07	3,50
	szmektit+vermikulit	6	7	2
	csillám	9	14	4
	kaolinit	ny	ny	-
	klorit	3	6	3
	kvarc	42	25	49
	kálföldpát	8	6	2
	plagioklász	13	9	12
	kalcit	-	-	18
	kalcit+Mg- kalcit	14	25	-
	dolomit	4	6	8
	aragonit	-	-	-
	amfibol	1	ny	2
	amorf	-	2	-

3. táblázat – Talajminták összetétele
(ny=nyomokban tartalmaz)

4.2 A talajalkotóinak hatása a szorpciós folyamatokra

A különböző mélységű talajszintek eltérő fizikokémiai tulajdonságokkal rendelkeznek (3. táblázat), ebből adódóan eltérő mértékben befolyásolták a hatóanyagok (EE2, DFC, CBZ) szorpciós folyamatait. A talajalkotók hatását az adszorpciós paraméterekre, főkomponens analízissel (PCA) vizsgáltuk. A KMO és a Barlett-féle statisztikai kritérium teszt alapján változóink alkalmasak voltak PCA elemzésre. Az egymással való korrelációjuk alapján, a változókat két főkomponensre (PC) osztottuk, melyek segítségével minimalizáltuk a multikollinearitás negatív hatásait.⁶¹ Kumulatívan a két főkomponens 78,44%-ban, míg a PC₁ 66,24%, a PC₂ pedig 12,01%-ban magyarázta a teljes varianciát (4.táblázat).

Adszorpciós paraméterek	Fő komponensek	
	PC ₁	PC ₂
K _F	0,952	-0,078
n	-0,503	0,605
Q _{max}	0,747	0,465
K _L	0,532	-0,706
DR _E	0,713	-0,387
K _{D100}	0,918	-0,059
K _{D400}	0,939	0,031
K _{D1000}	0,878	0,184
A ₁₀₀	0,803	0,317
A ₁₀₀₀	0,848	0,295
D ₁₀₀	-0,887	-0,050
D ₁₀₀₀	-0,892	0,004

4. táblázat – A főkomponens analízis eredmények az adszorpciós paraméterek faktorsúlyai megjelenítésével (PC₁= első főkomponens, PC₂= második főkomponens)

Az adataink értelmezése szempontjából a 0,7-nél nagyobb faktorsúlyokat vettük szignifikánsnak. A PC₁-ben pozitív faktorsúllyal a Freundlich- és a Langmuir-izotermák változói (K_F: Freundlich- egyenlet adszorpciós együtthatója, Q_{max}: maximális adszorpciós kapacitás), a Dubinin-Raduskevich egyenletből származó adszorpciós energia (DR_E), a megoszlási együtthatók (K_{D100}=100µg/dm³, K_{D400}=400µg/dm³, K_{D1000}=1000µg/dm³) valamint a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós mennyiségei (A₁₀₀=100µg/dm³, A₁₀₀₀=1000µg/dm³) tartoztak (4.táblázat). A deszorpció mértékét leíró D₁₀₀ és D₁₀₀₀ változók (100µg/dm³, 1000µg/dm³) pedig negatív faktorsúllyal szerepeltek. A PC₂-ben csak a Langmuir-egyenlet adszorpciós együtthatója (K_L) volt szignifikáns. A főkomponensek és a talajparaméterek közötti kapcsolatok leírására, az előző fejezetben bemutatott Kendall-tau-b korrelációt alkalmaztuk (5.táblázat).

	PC ₁	PC ₂
pH	0,284*	0,172
SOC	0,301*	0,045
kaolinit	0,366**	0,042
kálföldpát	0,301*	0,045
kalcit	-0,366**	-0,042
dolomit	-0,301*	-0,045

5. táblázat – Korrelációs együtthatók az adszorpciós paramétereket tartalmazó főkomponensek (PC₁, PC₂) és az adszorbensek paraméterei között
(*: szignifikáns $p < 0,05$, **: szignifikáns $p < 0,01$)

A főkomponens elemzés tartalmazza az eredeti kémhatás értékeken, valamint az LMWOA-k jelenlétében kapott egy-illetve többkomponensű adszorpciós paraméter eredményeket. A PC₁ pozitívan korrelált a talaj pH értékével, a szerves szén, továbbá a kaolinit és a kálföldpát tartalommal (5.táblázat). Ennek értelmében az említett változók növelik a hatóanyagok adszorpciós együtthatóit ($Q_{\max}$, DR_E , K_{D100} , K_{D400} , K_{D1000} , A_{100} , A_{1000}). Az imént felsorolt talajparaméterek ezzel megegyezően csökkentik a gyógyszermolekulák deszorpciós folyamatait (D_{100} , D_{1000}). Hasonlóan egy korábbi tanulmány eredményeihez, azok a minták melyek több szerves anyagot tartalmaztak, jelentősebben kötötték meg a gyógyszerhatóanyagokat, ami elsődlegesen a SOM által biztosított többlet adszorpciós helyekkel magyarázható. Ezzel párhuzamosan a szerves szén mennyiség növekedésével, a gyógyszermolekulák deszorpciós folyamatainak mértéke csökken⁵³. A szakirodalom alapján, a talaj szerves anyag tartalma elsősorban a hidrofób tulajdonságú hatóanyagok (pl. EE2, CBZ) adszorpciós folyamatait befolyásolja. Mivel a gyógyszermolekulák a hidrofób kölcsönhatásokon (Van der Waals) kívül elektron donor-akceptor, valamint hidrogén kötések is képesek kialakítani a SOM felületi reaktív csoportjaival.⁴⁴ Ezen kölcsönhatások miatt, a hidrofób tulajdonságú hatóanyagok adszorpciós energiája jelentősen növekszik, ha az adszorbens nagy szerves anyag tartalommal rendelkezik.⁵³ A PC₁-ben szereplő adszorpciós energia (DR_E) ebből adódóan, a talajminták szerves anyag tartalmával, szintén pozitívan korrelált. A környezetben előforduló kémhatásokon, a disszociált hatóanyagok (pl. DFC) szorpciós folyamataiban az ásványifázis jelentősebb szerepet játszik, mint a talaj szerves anyag tartalma. Ennek oka, hogy a környezetben deprotonálódott hatóanyagok (pl. DFC), a pozitív adszorpciós kötőhelyekkel képesek kölcsönhatásokat (elektrosztatikus vonzás) kialakítani.^{16,53}

A PC_1 a talajoldat pH értékével is korrelált, tehát a kémhatás változás szintén szignifikáns hatást gyakorolt a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós affinitását leíró paraméterekre (K_L , Q_{max} , K_F , DR_E). Mivel az adszorpciós helyek és a hatóanyagok között kialakuló kölcsönhatások típusát elsődlegesen a talajoldat pH értéke határozza meg.⁵³ Az alacsonyabb pH értékeken a talaj felületi töltései kevésbé negatívvá válnak, így az adszorbensek és a szintén negatív adszorbeátumok között csökkenhet az elektrosztatikus taszítás. A környezeti kémhatás értékeken a disszociálisan karboxil-csoportok miatt, a DFC nagyrészt disszociált állapotban van jelen (97%). A negatív töltéséből következik, hogy az adszorpciót elsősorban az ionos kölcsönhatások határozzák meg.⁴⁹ Az általunk vizsgált hidrofób hatóanyagok (CBZ, EE2) pK_a értékeik alapján nemdisszociált formában vannak jelen a talajoldatokban. Fizikai-kémiai tulajdonságaikból adódóan az adszorpciójuk során elsősorban a nemionos kölcsönhatások a dominánsnak.⁵³

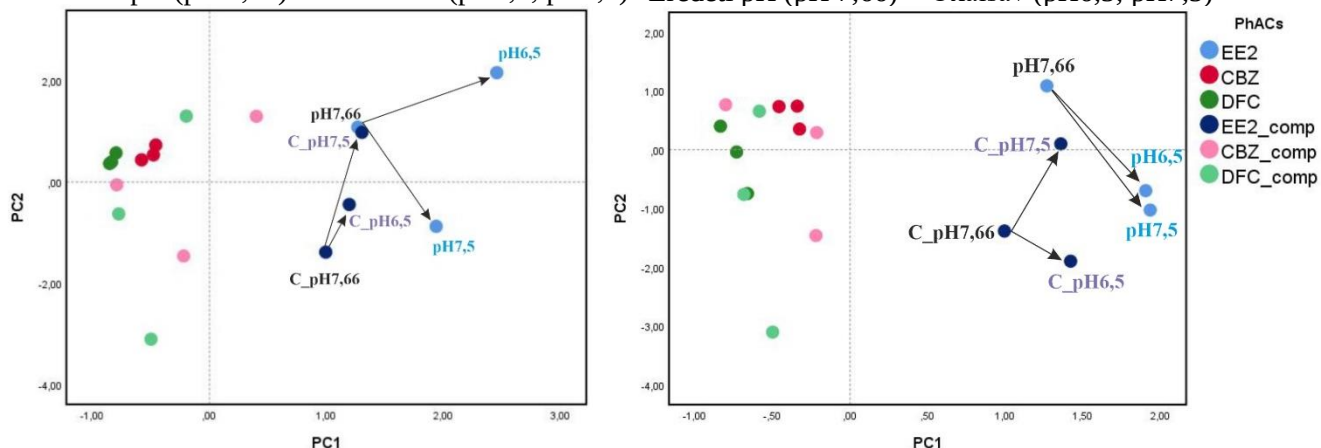
A PC_1 negatívan korrelál a minták karbonátásvány tartalmával, vagyis a jelenlévő kalcit és dolomit csökkenti a gyógyszermolekulák adszorpciós affinitását és növeli a deszorpció mértékét. Ennek megfelelően, ezen ásványok ($CaCO_3$, $CaMg(CO_3)_2$) mennyisége és a deszorpciót leíró paraméterek között (D_{100} és D_{1000}) erős korrelációt tapasztaltunk, míg az adszorpció mértékét és erősségét jelző változók (A_{100} és A_{1000} , DR_E) fordított összefüggést mutattak a szilárdfázis ezen alkotóival. El Arfaoui és társai⁵⁰ kutatása alapján, a nagyobb karbonátásvány tartalommal rendelkező talajok csökkentik az elérhető adszorpciós felületeket. A talajban végbemenő karbonátkiválás befedi a nagy energiájú adszorpciós helyeket, ezzel csökkentve a megkötődő hatóanyagok mennyiségét. A fennmaradó kis energiájú kötőhelyekkel kialakított kölcsönhatások pedig inkább reverzibilisek, így fokozódik a gyógyszermolekulák deszorpciós aktivitása.

A PC_1 - PC_2 főkomponens vektor értékei az LMWOA-k, továbbá kompetíció hatására módosulhatnak. A CBZ és a DFC paraméterei az első és a második főkomponens alapján, egykomponensű és kompetitív rendszerben jelentősen nem válnak szét egymástól az ordinációs térben (3. ábra, 4. ábra). Ezzel szemben többkomponensű rendszerben LMWOA-k hatására - savtípustól függetlenül - ezek szignifikánsabban elválnak egymástól. A statisztikai eredmények, továbbá az adszorpciós energiára utaló Dubinin-Raduskevich izoterma (DR_E) értékek alapján (4.3 fejezet), többkomponensű talaj-oldat rendszerben ezen gyógyszerhatóanyagok egymásnak kompetitív partnerei lehettek (3. ábra, 4. ábra). A fent említett két hatóanyaghoz viszonyítva, az EE2 PC_1 - PC_2 főkomponens vektor értékei szétváltak az ordinációs térben (2. ábra). Ez arra utal, hogy az adszorptívum eltérő szorpciós mechanizmusokat alakíthatott ki az adszorbenssel.

Az ordinációs térben elkülönülő PC_1 - PC_2 főkomponens vektor értékei, valamint a nagyobb adszorpciós energiájából adódóan (4.3 fejezet), az EE2 lehetett a domináns hatóanyag a többkomponensű talaj-oldat rendszerben.

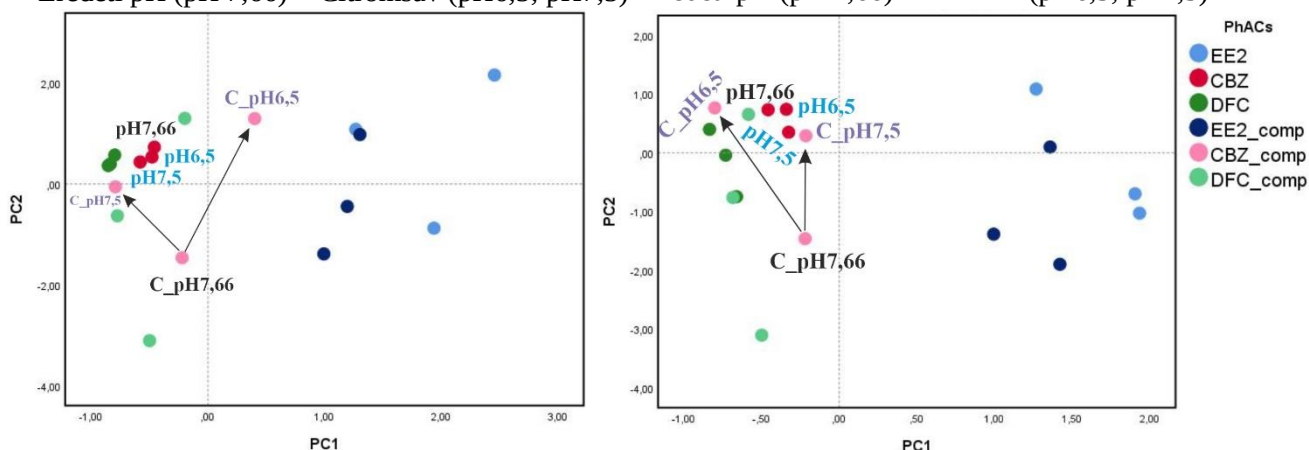
Összeségében elmondható, hogy a hatóanyagok szorpciós folyamatait, elsődlegesen az oldat kémhatása és a szerves anyag mennyisége határozza meg. Az ásványi fázis karbonáttartalma (kalcit, dolomit) ezzel ellentétben, csökkenti a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós kapacitását és energiáját, továbbá növeli a deszorpciójuk mértékét. A többkomponensű adszorpció során (a PC_1 - PC_2 főkomponens vektor értékek alapján) az ordinációs térben nem szétváló DFC és a CBZ egymásnak kompetitív partnerei lehetnek, míg az elkülönülő EE2 eltérő kötésmechanizmusokat alakíthat ki.

Eredeti pH (pH 7,66) + Citromsav (pH6,5; pH7,5) Eredeti pH (pH 7,66) + Oxálsav (pH6,5; pH7,5)



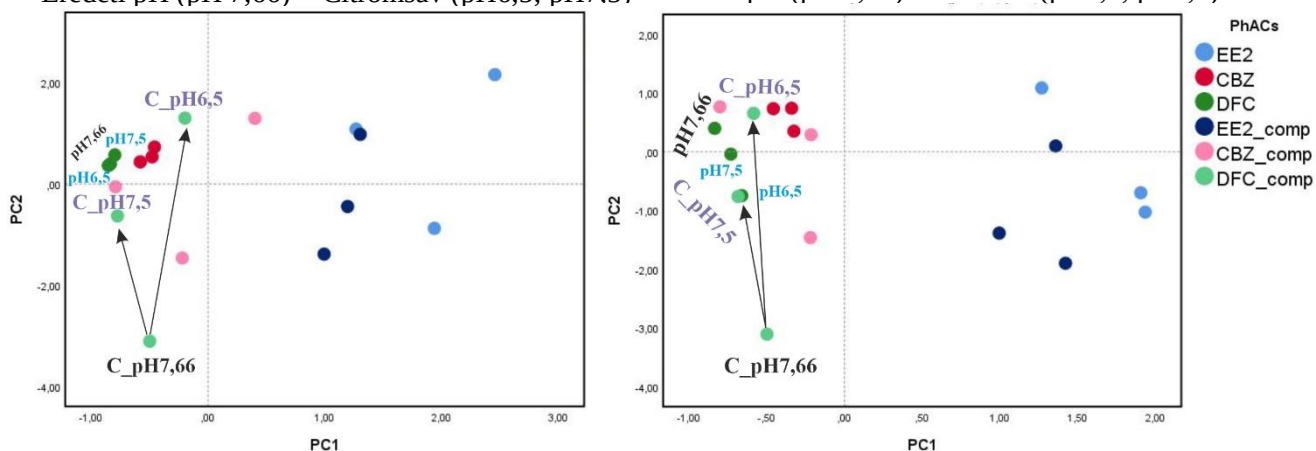
2.ábra -: Az EE2 PC₁-PC₂ főkomponens vektor értékei egy- és többkomponensű adszorpció során (pH7,66, pH6,5; pH7,5= egykomponensű kémhatás értékek; C_pH7,66; C_pH7,5; C_pH6,5= többkomponensű kémhatás értékek)

Eredeti pH (pH 7,66) + Citromsav (pH6,5; pH7,5) Eredeti pH (pH 7,66) + Oxálsav (pH6,5; pH7,5)



3.ábra -: Az CBZ PC₁-PC₂ főkomponens vektor értékei egy- és többkomponensű adszorpció során (pH7,66, pH6,5; pH7,5= egykomponensű kémhatás értékek; C_pH7,66; C_pH7,5; C_pH6,5= többkomponensű kémhatás értékek)

Eredeti pH (pH 7,66) + Citromsav (pH6,5; pH7,5) Eredeti pH (pH 7,66) + Oxálsav (pH6,5; pH7,5)



4.ábra -: A DFC PC₁-PC₂ főkomponens vektor értékei egy- és többkomponensű adszorpció során (pH7,66, pH6,5; pH7,5= egykomponensű kémhatás értékek; C_pH7,66; C_pH7,5; C_pH6,5= többkomponensű kémhatás értékek)

4.3 A Gyógyszermolekulák adszorpciós-deszorpciós eredményeinek értékelése

Az elvégzett szorpciós kísérleteket adszorpciós izotermákkal jellemeztük. Az eredeti pH-n kapott egykomponensű adszorpciós paraméterek tendenciáit a főkomponens elemzés során ismertettük. Ezen adszorpciós izotermák és a deszorpció eredményeit a következő kiegészítő táblázatok (1. és 2. kiegészítő táblázat) tartalmazzák. A kompetitív adszorpció során ezen értékekhez viszonyítottuk a hatóanyagok egymásra gyakorolt antagonistá és szinergista hatását. Ebben a fejezetben -mivel a talajokban a gyógyszermolekulák általában egyszerre jelennek meg- az eredeti talajoldat kémhatáson kapott kompetitív, valamint az LMWOA-k jelenlétében végbemenő adszorpciós-deszorpciós eredményeket mutatjuk be.

4.3.1 Többkomponensű talaj-oldat rendszer adszorpciós eredményeinek jellemzése

A Langmuir izoterma $Q_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$) együtthatója, 1g talajmintára számítva kifejezi a talaj maximális adszorpciós kapacitását. Az egykomponensű adszorpcióhoz viszonyítva a kompetitív rendszerben az EE2 telítési értéke ($Q_{\max}$) $14,70 \pm 0,45 \mu\text{g/g}$ -ról $\rightarrow 7,87 \pm 0,40 \mu\text{g/g}$ -ra változott, a DFC értéke $2,93 \pm 0,11 \mu\text{g/g}$ -ról $\rightarrow 0,22 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ -ra, míg a CBZ-nél $6,36 \pm 0,60 \mu\text{g/g}$ -ról $\rightarrow 2,01 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ -ra csökkent a szántott rétegben. Az adszorpciós interakciók erősségére utaló Langmuir konstans értékek (K_L) -a DFC kivételével-, korreláltak a $Q_{\max}$ értékekkel (6. táblázat). A Freundlich állandó (K_F , $((\mu\text{g/g})/(\mu\text{g/dm}^3))^n$) az aktív kötőhelyek relatív adszorpciós kapacitásának mutatója.²² Az egykomponensű szorpcióval összehasonlítva, mind három anyag ezen értéke nagyobb lett a kompetitív adszorpció során. Az adszorpció erősségét leíró paraméterek közül a kötési energia eloszlására utaló Freundlich nem-linearitási tényező (n), valamint a szabad energiát leíró Dubinin-Raduskevich (E (kJ/mol)) értéke szintén nőtt a háromkomponensű szorpció során. A 0-20 cm-es szinten az E paraméter a következőképpen változott: EE2: $1,56 \pm 0,07 \text{ kJ/mol}$ $\rightarrow 13,63 \pm 0,51 \text{ kJ/mol}$; CBZ: $0,41 \pm 0,01 \text{ kJ/mol}$ $\rightarrow 0,46 \pm 0,00 \text{ kJ/mol}$; DFC: $0,28 \pm 0,01 \text{ kJ/mol}$ $\rightarrow 2,58 \pm 0,40 \text{ kJ/mol}$ (4. ábra).

Összeségében elmondható, hogy kompetitív adszorpció közben mindhárom hatóanyag telítési értéke jelentősen csökken. Ennek a jelenségnek oka lehet, hogy az adszorbensek véghesszámú adszorpciós helyel rendelkeznek, így többkomponensű rendszerekben az egyes vegyület típusokból kevesebb képes megkötődni. Mindhárom gyógyszermolekula esetében az adszorpciós energia növekszik, de az EE2 megkötődési energiája fokozódik a legjobban. Ebből következtethető, hogy az ösztrogénszármazék az elsődlegesen megkötődő gyógyszermolekula. A hasonló fizikokémiai tulajdonságú CBZ adszorpciós energiája kisebb mértékben emelkedik, mivel szerkezetéből adódóan kevesebb kölcsönhatást képes létesíteni, mint az EE2.⁵³ Míg a DFC energiája -akárcsak az EE2- szignifikánsan növekszik (4. ábra).

A 20-40 cm-es és 40-60 cm-es talajszinteken az adszorpciós paraméterek a fentebb bemutatott megkötődési trendet mutatták, függetlenül a minták fizikai-kémiai összetételétől. Mindkét talajszint adszorpciós kapacitása csökkent, valamint ezzel párhuzamosan mindenhol növekedett az adszorbens és adszorptívum közötti kölcsönhatások erőssége (n , K_L , E) (6.táblázat).

A hatóanyagok együttes jelenléte tehát hatást gyakorol az adszorpciós folyamatokra, ugyanis a többkomponensű megkötődés során a maximális adszorpciós kapacitás (Q_{max}) szinte az összes talajszinten csökkent. Ezzel szemben, az adszorpciós energiát (E) és a kölcsönhatások intenzitását (K_L) leíró paraméterek növekedtek a limitált számú adszorpciós helyek okozta verseny miatt. Vagyis többkomponensű talaj-oldat rendszerben kisebb mennyiségű hatóanyag képes adszorbeálódni, azonban erősebb kölcsönhatások alakulhatnak ki az adszorbens és az adszorbeátum között. Ennek a jelenségnek távlatosan következménye lehet, hogy jelentősebb csapadék vagy mezőgazdasági öntözés esetén, azok a gyógyszermolekulák amik nem kötődtek meg, a talajok mélyebb rétegeibe kerülhetnek. Ezen környezeti szennyezések így regionális léptékűvé válhatnak, ebből adódóan a gyógyszerhatóanyagok környezeti modellezése során, az egykomponensű adszorpció mellett, a kompetitív megkötődési folyamatokat is figyelembe kell venni.

6. táblázat - Gyógyszerhatóanyagok kompetitív adszorpciós izoterma eredményei

Talaj	Talajszint (cm)	Hatóanyagok	Langmuir			Freundlich			Dubinyin- Raduskevich
			$Q_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	K_L (10^{-3}) ($\text{dm}^3/\mu\text{g}$)	R^2	K_F (10^{-2}) ($(\mu\text{g/g})/(\mu\text{g/dm}^3)^n$)	n	R^2	E (kJ/mol)
Meszes humuszos homoktalaj	0-20	EE2	7,87±0,40	5,25±0,05	0,990	20,05±0,60	0,55±0,02	0,998	13,63±0,51
		CBZ	2,01±0,06	3,98±0,12	0,960	6,22±0,11	0,48±0,01	0,958	0,46±0,00
		DFC	0,22±0,01	6,79±0,89	0,974	0,54±0,43	0,38±0,09	0,951	2,58±0,40
	20-40	EE2	9,19±0,94	2,93±0,16	0,994	7,53±0,48	0,64±0,03	0,998	11,89±0,73
		CBZ	2,34±0,30	2,25±0,54	0,988	3,50±0,85	0,57±0,04	0,992	2,98±0,18
		DFC	1,20±0,34	1,12±0,55	0,993	0,19±0,05	0,83±0,07	0,990	3,67±0,30
	40-60	EE2	2,38±0,66	1,16±0,09	0,997	1,12±0,38	0,69±0,06	0,994	1,98±1,39
		CBZ	0,36±0,07	0,73±0,20	0,976	0,09±0,03	0,74±0,05	0,982	1,81±0,08
		DFC	0,15±0,04	2,69±0,45	0,987	0,40±0,00	0,48±0,03	0,986	0,59±0,06

4.3.3 Többkomponensű talaj-oldat rendszer deszorpció eredményeinek jellemzése

A gyógyszerhatóanyagok együttes jelenléte, nem csak az adszorpciót, hanem a deszorpciót is befolyásolhatja. A szántott régióban az EE2 kisebb mértékben deszorbeálódott (15-31%), mint az egykomponensű rendszerben (7. táblázat; 2. kiegészítő táblázat). Bár a megkötött hatóanyag mennyisége kevesebb volt, de az adszorpció energia alapján az EE2 lényegesen erősebb kötéseket alakított ki. A 20-40cm-es szinten is hasonló tendenciát mutatott, ugyanis a deszorpció mértéke 18-43% között alakult. Ezzel szemben a 40-60 cm-es talajszinten nőtt a deszorbeálódott hatóanyag mennyisége (81-100%) (7.táblázat).

A környezetben előforduló kémhatásokon a disszociált DFC kis adszorpció affinitással rendelkezik, ebből adódóan jelentősebbek a mobilizációs folyamatai. A Yu és munkatársai⁴⁹ által publikált tanulmányban, a DFC 91% fölötti deszorpciót mutatott. A 3. napra a DFC mindhárom szinten 100% -ban újra a talajoldatba került (7.táblázat). A hatóanyag tehát reverzibilisen kötődött meg, függetlenül a talajszintek minőségi összetételétől. A nagymértékű deszorpciónak egyik oka, hogy a nagyobb adszorpció energiával rendelkező hatóanyagok elfoglalták a potenciális kötőhelyeket. Az egykomponensű szorpció folyamatokhoz viszonyítva, a 20-40cm-es szinten fokozódott a legnagyobb mértékben a DFC deszorpció aktivitása (15-21% → 95-100%).

A szántott rétegben többkomponensű szorpció során a CBZ kisebb mértékben deszorbeálódott (58-97%), mint az egykomponensű rendszerben (79-94%). Ez a jelenség akárcsak az EE2 esetében azzal magyarázható, hogy a hatóanyag megkötődési energiája alapján a kompetitív adszorpció közben nőtt a kialakított kölcsönhatások erőssége. A CBZ tehát kevesebb és kisebb energiájú kötéseket alakíthatott ki a talajban. A kémiai szerkezetéből adódóan a CBZ mobilisebb volt az EE2-nél a 0-20cm-es és a 20-40cm-es szinten. A 20-40cm-es (84-100%) illetve, 40-60cm-es (100-100%) szinten a deszorpció fokozódott, ugyanis a talajmélység irányába a SOM tartalom csökkenésével a molekula részére egyre kevesebb kötőhely állt rendelkezésre. Továbbá az elérhető kötőhelyek számát csökkenthette a másik két hatóanyag jelenléte, ezzel fokozva a CBZ talajoldatba kerülését.

Talaj	Talajszint (cm)	Hatóanyagok	Deszorpció százalék (%)	
			100µg/dm ³	1000µg/dm ³
Meszes humuszos homoktalaj	0-20	EE2	15	31
		CBZ	58	97
		DFC	100	100
	20-40	EE2	18	43
		CBZ	84	100
		DFC	95	100
	40-60	EE2	81	100
		CBZ	100	100
		DFC	100	100

7. táblázat – Többkomponensű deszorpció százalékos aránya a harmadik napon (A deszorpció százalék (%) a két bemutatott koncentráció esetében, a harmadik napra a folyadékfázisba deszorbeálódott gyógyszermolekulák százalékos arányát mutatja)

A kompetitív adszorpció során a hatóanyagok nem csak egymás megkötődésére, hanem egymás deszorpciós folyamataira is kifejthettek szinergikus és antagonisztikus hatásokat. A környezeti kockázatok becslésénél fontos lehet a hatóanyagok együttes vizsgálata, mivel kompetitív adszorpció során a gyógyszermolekulák szorpciós viselkedése módosul. Egyes hatóanyagok adszorpciós affinitása fokozódhat, míg másoké csökkenhet, ezzel párhuzamosan a hatóanyagok deszorpciós hajlama is megváltozhat. A deszorpciós vizsgálatok alapján -a talajszintek tulajdonságaitól függően-, mindhárom hatóanyag képes reverzibilisen és irreverzibilisen is adszorbeálódni. A szántott régióban az EE2 és a CBZ kompetitív adszorpció hatására irreverzibilisebb megkötődést mutatott, ebből adódóan a két gyógyszermolekula potenciálisan tovább elérhető lehet a tápanyag felvétel során a növények számára. A többkomponensű talaj-oldat rendszerben a DFC deszorpciós folyamatai az előző hatóanyagokkal szemben jelentősebbek lettek, vagyis a gyógyszermolekula -a folyadékfázisba visszakerülve- a talajban mélyebbre szivároghat.

4.3.4 Kis molekulatömegű szerves savak hatása a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós folyamataira

Kutatásunk utolsó fázisában az LMWOA-k hatását vizsgáltuk a gyógyszermolekulák szorpciós folyamataira. Minden hatóanyag esetében először az egykomponensű adszorpció során citromsavval pH6,5-re, valamint pH7,5-re módosítottuk a talajoldatok kémhatását. Ezt követően az imént említett módosításokat, oxálsavval is végrehajtottuk. Végül az előbb bemutatott kémhatás értékeken citrom-, majd oxálsav jelenlétében a hatóanyagok kompetitív adszorpciós folyamatait is vizsgáltuk. Ezzel demonstrálva, hogy a vegetációs időszakokban

nagymértékben termelődő LMWOA-k mekkora szerepet játszanak a gyógyszermolekulák egy-, valamint többkomponensű megkötődésében. Az -OH és -COOH funkciós csoportokban gazdag LMWOA-k a talajoldatokban nem csak a pedogén folyamatokat, hanem ezen vegyülettípusok szorpciós interakcióit is befolyásolhatják. A folyadékfázisban disszociált LMWOA-k szintén adszorbeálódhatnak a talajok felszínén ezzel megváltoztatva felületi töltésüket, mely jelentősen módosíthatják a gyógyszerhatóanyagok környezeti transzportját.⁶²

17 α -etinilösztradiol (EE2)

Az EE2 esetében az adszorpciós izotermák paraméterei mind citrom-, mind oxálsav hatására módosultak. A szakirodalmi eredményekből következik, hogy a 4 vagy annál nagyobb $\log K_{ow}$ együttthatóval rendelkező hidrofób anyagok ($EE2 = \log K_{ow}:4,15$) adszorpciós affinitását az LMWOA-k jelentősen csökkentik.⁶ Citromsavval módosított kémhatás értéken (pH7,5), valamint oxálsav jelenlétében (pH6,5; pH7,5) az EE2 Q_{max} paramétere, az eredeti értékekhez képest -a szakirodalmi adatokkal megegyezően- csökkent (8. táblázat) (4. ábra). Ilyen környezeti körülmények mellett, az adszorpciós kölcsönhatások intenzitása (K_L) és az adszorpciós energia (E) növekedett. Vagyis a hozzáadott savak csökkentették az EE2 megkötődését, azonban az adszorbeátumok és az adszorbensek között erősebb kölcsönhatások jöttek létre. Wei és munkatársai⁶³ által publikált tanulmányban (2021), a tetraciklin (TC) (antibiotikum) szorpciós folyamataiban szintén a jelenlévő LMWOA-k adszorpciót gátló hatását mutatták ki. Mivel a különböző oxigéntartalmú funkciós csoportokat tartalmazó LMWOA-k kémiai kötések (pl. hidrogén kötés) alakíthatnak ki az adszorbenssel. Ebből következik, hogy a talaj-oldat rendszerben jelenlévő disszociált LMWOA-k versenyezhetnek a hatóanyagokkal a rendelkezésre álló adszorpciós helyekért. Ezenkívül a jelenlévő szerves savak a gyógyszermolekulákkal is létesíthetnek kötések (pl. hidrogén kötés), mely szintén csökkentheti egy vegyület adszorpciós affinitását.^{62, 63}

A pH6,5 értéken citromsav jelenlétében kapott értékeink nem egyeznek a korábban publikált tanulmányok eredményeivel. Mivel ilyen környezeti paraméterek mellett az EE2 telítési értéke (Q_{max}) nem csökkent, hanem $14,70 \pm 0,45 \mu\text{g/g}$ -ról, $32,37 \pm 0,89 \mu\text{g/g}$ -ra növekedett (8. táblázat). Az aktív kötőhelyek adszorpciós kapacitásának mutatója (K_F) ezzel megegyezően, $(13,78 \pm 0,33 ((\mu\text{g/g})/(\mu\text{g/dm}^3)^n))$ -ról $\rightarrow 40,11 \pm 0,46 ((\mu\text{g/g})/(\mu\text{g/dm}^3)^n)$ -ra módosult. Ezzel korrelál, hogy a Langmuir-konstans az eredeti értékhez képest csökkent, azonban a Freundlich-konstans értéke jelentősen emelkedett. Ami arra utal, hogy a citromsav növelhette az O-tartalmú funkciós csoportokkal rendelkező adszorpciós helyek számát (pl. CO, COOH, CO=O), melyekkel az EE2 hidrogén kötések alakíthatott ki.⁶⁴ A Dubinin-Raduskevich egyenletből

számolt adszorpciós energia a savak jelenlétében növekedett. A legkisebb emelkedést azonban pH6,5 kémhatás értéken, citromsav jelenlétében tapasztaltuk. A jelenségnek egyik magyarázata, hogy több potenciális adszorpciós hely állhat a hatóanyag rendelkezésére, emiatt csak kisebb mértékben emelkedett a megkötődési energia.

LMWOA-k jelenlétében a kompetitív adszorpció során, az EE2 telítési értékei ($Q_{\max}$) az eredeti többkomponensű értékhez viszonyítva ($7,87 \pm 0,40 \mu\text{g/g}$) -pH és savtípustól függetlenül- $9,38 \pm 0,31 \mu\text{g/g}$ - $10,67 \pm 0,38 \mu\text{g/g}$ között alakultak (4. ábra). A hatóanyag adszorpciós energiája (E) citromsav hatására (pH6,5), valamint oxálsavval módosított (pH7,5) kémhatásértéken szignifikánsan csökkent. Míg kevesebb hozzáadott citromsav (pH7,5) és nagyobb oxálsav tartalom (pH6,5) hatására jelentősen növekedett (9. táblázat). Ebből következik -a Dubinin-Raduskevich izoterma paramétere (E) alapján-, hogy a szerves savak jelenlétében a kompetitív megkötődés során, az EE2 rendelkezett a legnagyobb -kivétel citromsavval jelenlétében (pH6,5)- adszorpciós energia értékkel. Vagyis az EE2 lehetett ezen talaj-oldat rendszerekben, a domináns hatóanyag, a fennmaradó adszorptívumok pedig a kisebb energiájú kötőhelyekért versenyezhettek. A K_L értékeiben a citromsav jelentős, míg az oxálsav kisebb csökkenést váltott ki. Ezzel szemben a Freundlich konstans savtípustól függetlenül -az EE2 esetében- nem változott.

Eredményeik alapján, mind az egy-, mind a többkomponensű rendszerben az EE2 megkötődését nem csak az LMWOA-k mennyisége, hanem azok kémiai összetétele is nagymértékben meghatározhatja. Kutatásunkból következik, hogy az ösztrogénszármazék adszorpciós folyamatai oxál-, valamint kisebb mennyiségű citromsav hatására egykomponensű rendszerben csökkenhet. Míg amennyiben a talaj-oldat rendszer nagyobb mennyiségben tartalmaz citromsavat (pH6,5) a gyógyszermolekula adszorpciós aktivitása a szántott régióban jelentősen fokozódhat. Vagyis a vegetációs időszakban az EE2 megkötődése jelentősen változhat. Míg többkomponensű talaj-oldat rendszerben -az LMWOA-k hatására- az EE2 lehet az elsődlegesen adszorbeálódó hatóanyag, így nagyobb affinitással kötődhet meg a rizoszféra közelében

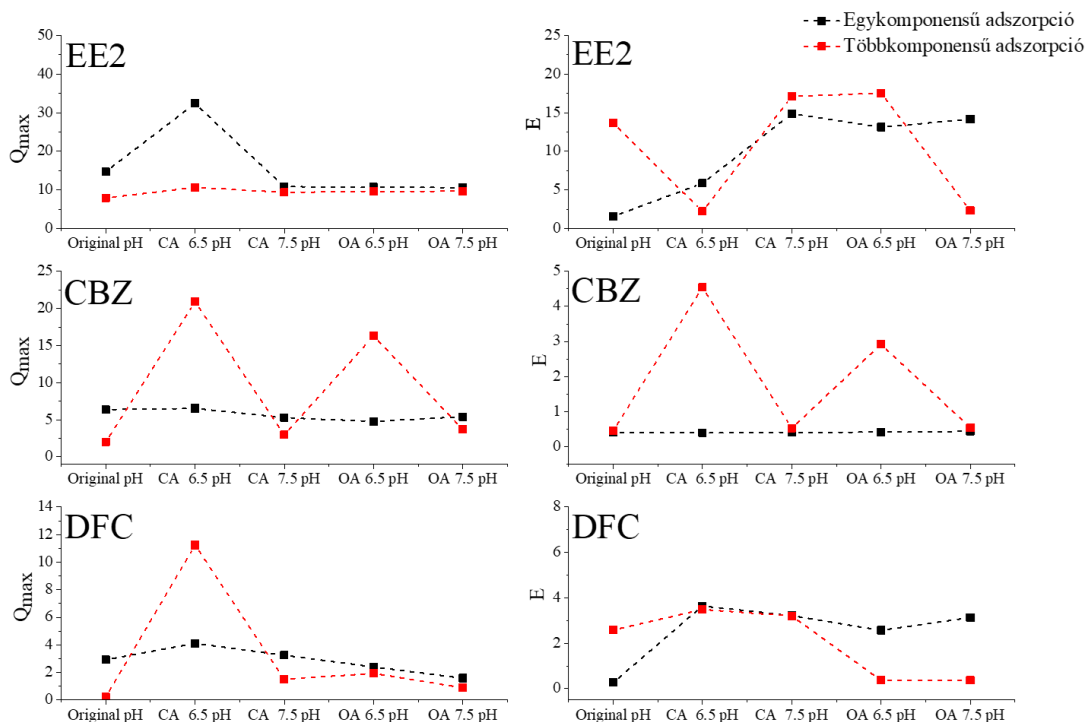
8. táblázat - Gyógyszerhatóanyagok egykomponensű adszorpciós izoterma eredményei LMWOA-k jelentében

Hatóanyagok	LMWOA-típus	pH	Langmuir			Freundlich		R ²	DR
			Q _{max} (μg/g)	K _L (10 ⁻³) (dm ³ /μg)	R ²	K _F (10 ⁻²) ((μg/g)/(μg/dm ³) ⁿ)	n		E (kJ/mol)
Egykomponensű adszorpció	EE2	7,66	14,70±0,45	3,17±0,15	0,985	13,78±0,33	0,70±0,02	0,992	1,56±0,07
	CBZ		6,36±0,60	0,87±0,25	0,998	1,67±0,42	0,76±0,05	0,998	0,41±0,01
	DFC		2,93±0,11	0,55±0,27	0,997	0,39±0,16	0,80±0,06	0,997	0,28±0,01
	EE2	6,50	32,37±0,89	1,97±0,03	0,996	40,11±0,46	1,05±0,03	0,986	5,86±0,86
	CBZ		6,53±0,59	1,07±0,16	0,984	1,60±0,42	0,74±0,03	0,980	0,40±0,00
	DFC		4,11±0,22	0,43±0,15	0,991	0,30±0,06	0,83±0,04	0,990	3,64±0,12
	EE2	7,50	10,83±0,15	5,68±0,84	0,993	22,38±0,94	0,60±0,03	0,998	14,87±0,51
	CBZ		5,28±0,30	0,97±0,37	0,993	1,69±0,59	0,74±0,06	0,995	0,41±0,02
	DFC		3,25±0,58	0,33±0,15	0,996	0,25±0,05	0,85±0,04	0,995	3,22±0,25
	EE2	6,50	10,69±0,38	5,29±0,40	0,988	21,13±0,69	0,61±0,01	0,997	13,12±0,93
	CBZ		4,79±0,23	0,87±0,27	0,991	1,65±0,44	0,80±0,07	0,993	0,42±0,00
	DFC		2,40±0,10	0,98±0,26	0,991	0,59±0,30	0,75±0,10	0,994	2,57±0,29
	EE2	7,50	10,59±0,32	5,61±0,36	0,988	21,37±0,59	0,61±0,00	0,994	14,16±0,51
	CBZ		5,41±0,06	1,08±0,02	0,995	2,04±0,03	0,72±0,00	0,993	0,44±0,01
	DFC		1,59±0,46	2,01±0,21	0,994	1,50±0,02	0,65±0,09	0,969	3,13±0,33

Diklofenák-nátrium (DFC)

A DFC a pK_a (4,15) értékéből adódóan, a talajok kémhatás értékein anionos formában van jelen, ezért az LMWOA-k hatással lehetnek a hidrofíl gyógyszermolekula szorpciós folyamataira. A hatóanyag elsősorban a talaj ásványifázisának pozitív kötőhelyeivel létesíthet ionos kölcsönhatásokat (pl. Coulomb erők), valamint a jelenlévő szerves anyaggal alakíthat ki hidrogén kötéseket.^{9, 48, 64} A jelenlévő citromsav disszociációja során három karboxilcsoportja deprotonálódik és citrát-anion ($C_6H_5O_7$)³⁻ keletkezik. *Feltételezésem szerint az adszorbens (talajszemcsék) negatív polaritású változó töltései protonálódhatnak, mellyel több pozitív polaritású adszorpciós helyet biztosíthatnak* a negatív töltéssel rendelkező DFC-nek.⁴¹ Ezzel korrelál, hogy nagyobb mennyiségű citromsav jelenlétében (pH6,5) az eredeti kémhatás Q_{max} értéke (**2,93**±0,11 µg/g) **4,11**±0,22 µg/g-re, míg kevesebb hozzáadott citromsav hatására (pH7,5) **3,25**±0,58 µg/g-ra változott (8.táblázat) (4.ábra). Ezen kívül a több citromsav hozzáadása növelhette az elektrosztatikus vonzást a hatóanyag és az adszorbens között. Az adszorpciós szabad energiára utaló Dubinin-Raduskevich izoterma (E) értéke emiatt jelentősen emelkedett. A pH6,5 kémhatás értéken az eredeti **0,28**±0,01 kJ/mol-ról **3,64**±0,12 kJ/mol-ra, míg pH7,5-n ezen változó **3,22**±0,25 kJ/mol-ra módosult (8.táblázat) (4.ábra).

A DFC kompetitív adszorpciója során -a jelenlévő LMWOA-któl függetlenül- pH6,5 értéken nagyobb adszorpciós affinitást mutatott, mint pH7,5 kémhatás értékeken (9.táblázat). A hatóanyag legnagyobb telítési értékét (Q_{max}) -a kompetitív adszorpcióhoz viszonyítva (**0,22**±0,01 µg/g) - citromsav jelenlétében pH6,5 kémhatás értéken tapasztaltuk (**11,23**±1,47 µg/g) (9.táblázat) (4.ábra). Ennek a jelenségnek oka lehet -akárcsak az egykomponensű adszorpció során-, hogy a nagyobb mennyiségben jelenlévő citromsav disszociációjából adódóan, több pozitív töltésű adszorpciós helyet biztosított a hatóanyag számára. Gómez-Avilés és munkatársai 2021-ben⁶⁵ publikált tanulmányukban leírták, hogy a kompetitív adszorpció során -a nagyobb telítési kapacitás, valamint a sűrűbben elérhető reaktív felületi csoportok miatt- a DFC adszorpciós szabad energiája növekszik. Eredményeink szerint -ezzel megegyezően- az adszorpciós energia korrelál a Q_{max} értékekkel, vagyis ahol nagyobb a megkötődött hatóanyag mértéke, ott az adszorpciós energia is magasabb volt. A DFC esetében savtípustól függetlenül -citromsavval módosított pH6,5 kivételével-, mindkét kémhatásértéken a Langmuir és Freundlich konstans jelentősen csökkent (9.táblázat).



4.ábra - Az LMWOA-k hatása a gyógyszerhatóanyagok adszorpciós folyamataira

(Az ábrán a baloldali oszlopban az y tengely a Langmuir-izoterma telítési értékét (Q_{max}), míg a jobboldali oszlopban az y tengely Dubinin-Raduskevich-izoterma szabad energiát (E) mutatja. Az x tengely egységesen a talaj-oldat rendszer kémhatás értékét mutatja: Original pH= eredeti kémhatás, CA 6,5pH, CA 7,5pH= citromsav jelenlétében pH 6,5 és pH7,5; OA 6,5pH, OA 7,5pH= oxálsav jelenlétében pH6,5 és pH7,5. Fekete vonal= egykomponensű adszorpció; Piros vonal= többkomponensű adszorpció)

Eredményeinkből következik, hogy a talaj-oldat rendszerben megjelenő LMWOA-k -a szignifikánsan citromsav- befolyásolhatják a DFC maximális adszorpciós kapacitását. Mind egy-, mind többkomponensű rendszerben a citromsav növeli a DFC adszorpciós energiáját. Ennek eredményeként a vegetációs időszak során a környezeti kémhatás értékeken disszociáló hatóanyagok megkötődése fokozódhat, tehát nagyobb mennyiségben adszorbeálódhatnak a mezőgazdasági talajok szántott régiójában. Ez a folyamat pedig, távlatosan a tápanyagfelvétel során növelheti a DFC elérhetőségét.

Karbamazepin (CBZ)

A korábban publikáltak alapján, azon hidrofób hatóanyagok melyek $\log K_{ow}$ értéke 2-4 közötti (pl. CBZ= $\log K_{ow}$:2,45), szerves savak hatására kisebb adszorpciós affinitást mutatnak a talajokban.⁶⁴ A Q_{max} értékek ezzel megfelelően az eredeti kémhatás értékhez képest (**6,36**±0,60µg/g), kevesebb oxálsav (pH7,5) hatására **5,41**±0,06 µg/g-ra, míg nagyobb mennyiségű oxálsav jelenlétében (pH6,5) **4,79**±0,23µg/g-ra csökkentek (4.ábra). Amikor a talajoldat citromsavat is tartalmazott (pH7,5) a CBZ telítési értéke szintén mérséklődött, (**5,28**±0,30µg/g) azonban a másik kémhatásértéken (pH6,5) gyakorlatilag nem módosult (**6,53**±0,59µg/g) (8. táblázat). A CBZ -az EE2-vel megegyezően- talaj SOM tartalmával elektrondonor-akceptor komplexeket (EDA) és -a szerves anyag nem aromás részeivel- gyenge nem kovalens kölcsönhatásokat (pl. π - π kölcsönhatások) alakíthat ki. Ezért a hatóanyag adszorpcióját az adott talajszint SOM tartalmának különböző felületi reaktív csoportjai kontrollálhatják (-COO⁻, -O⁻, C=O, -COOH, -OH, aromás csoportok).^{44 53} A gyökérsavak koncentrációjától függetlenül, az adszorpciós szabadenergia (E) gyakorlatilag nem, míg a Langmuir és Freundlich konstans is csak minimálisan változott a nemdisszociált hatóanyag esetében (8.táblázat). Ebből következik, hogy a CBZ megkötődési folyamatait a talaj-oldat rendszerben a folyadékfázis kémhatásértéke és az adszorpciós helyek felületi töltése jelentősen nem határozza meg, valamint megjelenő LMWOA-k nem, vagy csak kismértékben befolyásolják a hatóanyag adszorpcióját.

Kompetitív megkötődés során a CBZ Q_{max} értékei az eredeti kémhatás értékhez (**2,01**±0,06µg/g) viszonyítva, szerves savak jelenlétében jelentősen változtak. A CBZ telítési értéke minden kémhatáson növekedett. Szignifikánsan azonban csak pH6,5 kémhatás értéken, citromsav (**20,88**±0,30µg/g) és oxálsav jelenlétében (**16,29**±0,96µg/g) emelkedett (9.táblázat) (4.ábra). A Langmuir izoterma maximális adszorpciós kapacitását kifejező Q_{max} értékekkel, pedig korrelál az adszorpciós szabad energia (E) vagyis, ha a folyadékfázis több LMWOA-t tartalmaz a CBZ adszorpciós energiája is növekszik és erősebb interakciót idéznek elő. A CBZ K_L és K_F értékei csökkentek az LMWOA-k hatására. Ezek alapján elmondható, hogy a hatóanyag kompetitív adszorpciója során, az LMWOA-k mennyisége a talaj-oldat rendszerben az elsődlegesen meghatározó tényező.

9. táblázat - Gyógyszerhatóanyagok többkomponensű adszorpciós izoterma eredményei LMWOA-k jelentében

Hatóanyagok		LMWOA -típus	pH	Langmuir			Freundlich		DR	
				Q _{max} (µg/g)	K _L (10 ⁻³) (dm ³ /µg)	R ²	K _F (10 ⁻²) ((µg/g)/(µg/dm ³) ⁿ)	n	R ²	E (kJ/mol)
Többkomponensű adszorpció	EE2	-	7,66	7,87±0,40	5,25±0,05	0,990	20,05±0,60	0,55±0,02	0,998	13,63±0,51
	CBZ			2,01±0,06	3,98±0,12	0,960	6,22±0,11	0,48±0,01	0,958	0,46±0,00
	DFC			0,22±0,01	6,79±0,89	0,974	0,54±0,43	0,38±0,09	0,951	2,58±0,40
	EE2	citromsav	6,50	10,67±0,38	0,28±0,01	0,992	24,78±2,18	0,59±0,01	0,998	2,21±0,05
	CBZ			20,88±0,30	0,28±0,14	0,927	3,95±0,85	0,58±0,04	0,995	4,54±0,28
	DFC			11,23±1,47	0,06±0,01	0,887	1,06±0,28	0,69±0,05	0,896	3,49±0,10
	EE2		9,38±0,31	0,06±0,00	0,991	19,41±0,39	0,58±0,01	0,999	17,11±0,14	
	CBZ		7,50	2,95±0,31	2,15±0,45	0,996	0,93±0,03	0,82±0,04	0,936	0,53±0,00
	DFC		1,51±0,26	2,61±0,69	0,993	0,60±0,33	0,74±0,02	0,989	3,20±0,65	
	EE2	oxálsav	6,50	9,58±0,52	4,47±0,29	0,993	18,52±0,35	0,58±0,02	0,998	17,53±0,81
	CBZ			16,29±0,96	1,77±0,28	0,990	3,37±0,57	0,63±0,03	0,995	2,92±0,01
	DFC			1,94±0,28	1,44±0,32	0,874	0,16±0,03	0,87±0,03	0,894	0,37±0,03
	EE2		7,50	9,70±0,30	3,98±0,32	0,989	16,95±0,84	0,62±0,01	0,997	2,34±0,07
	CBZ			3,70±0,38	0,12±0,07	0,921	0,72±0,02	0,86±0,02	0,926	0,54±0,01
	DFC			0,89±0,29	1,78±0,62	0,911	0,70±0,37	0,60±0,04	0,899	0,38±0,10

4.3.5 Kis molekulatömegű szerves savak hatása a gyógyszerhatóanyagok deszorpció folyamataira

A gyökérsavak nem csak a gyógyszerhatóanyagok adszorpció, hanem deszorpció folyamatait is megváltoztathatják. A szakirodalom alapján más szerves szennyezők esetében (pl. PAH), az általunk vizsgált két sav módosította a legnagyobb mértékben a deszorpciót.⁶⁴ Az egykomponensű szorpció folyamatok során, az EE2 a gyökérsavak hatására az eredeti kémhatásértéken 28-62%-ban deszorbeálódott a harmadik napra (10.táblázat). Citrom- és oxálsav jelenlétében a gyógyszermolekula inkább, visszafordíthatatlanul adszorbeálódott a rizoszféra közelében a szántott régióban. Amikor a folyadékfázis csak citromsavat tartalmazott (pH6,5), a deszorpció aránya 13-19% között alakult, míg pH7,5 kémhatás értéken 6-29% volt. Oxálsav jelenlétében az EE2 deszorpciójának mértéke szintén szignifikánsan csökkent (pH6,5: 3-28%, pH7,5: 4-29%). Ennek a jelenségnek egyik magyarázata, hogy az LMWOA-k jelenléte miatt az adszorpció szabad energia, valamint az adszorpció kölcsönhatások intenzitása megnő. Az LMWOA-k kémiai összetételétől és mennyiségétől függetlenül, az EE2 megkötődése irreverzibilisebb lett a gyökérsavak hatására. Melynek következménye, hogy az EE2 tovább elérhető lehet a tápanyag felvétel során a növények számára. Az EE2 kompetitív eredményei a szántott régióban (0-20cm) elvégzett mérések alapján elmondható, hogy LMWOA-k hatására -koncentrációtól függetlenül- a deszorpció mértéke jelentősen nem módosult. Az eredeti értékekhez képest (15-31%) pH6,5 kémhatás értéken tapasztaltuk a legnagyobb változást a 3.napra (8-39%) (11.táblázat). Ebből következtethető, hogy vegetációs időszakban mezőgazdasági talajokban többkomponensű talaj-oldat rendszerben a hatóanyag, erősen irreverzibilisen kötődhet meg.

Egykomponensű és kompetitív szorpció folyamatok során is, a hidrofílfőző DFC, mind 100µg/dm³-es, mind az 1000µg/dm³ minták esetében teljesen reverzibilisen kötődött meg citromsav jelenlétében (pH6,5) (10. és 11.táblázat). Oxálsav hatására azonban a 100µg/dm³-es minták kisebb fokú deszorpciót mutattak. A többkomponensű szorpció folyamatok során a DFC nagyobb deszorpció aktivitással rendelkezett (11.táblázat). Az 1000µg/dm³-es minták esetében -kémhatástól függetlenül- 100%-ban reverzibilisen kötődött meg a hatóanyag. Vagyis a gyógyszermolekula az adszorpció követően, nagy valószínűséggel a folyadékfázisba deszorbeálódva mobilis lehet a talajokban. Míg kisebb koncentráció tartományban, oxálsav jelenlétében irreverzibilisebb megkötődést tapasztaltunk (pH6,5: 41%; pH7,5: 63% (11.táblázat)).

A CBZ megkötődési folyamatait a jelenlévő kis molekulatömegű szerves savak meghatározóan nem befolyásolták, azonban a deszorpcióban fontos szerepet játszottak. A 100µg/dm³-es minták esetében, amikor a talajoldat nagyobb mértékben tartalmazott citrom- (pH:6,5) vagy oxálsavat (pH:6,5), akkor csökkent a gyógyszermolekula deszorpciója. Az 1000µg/dm³-es minták pedig az oxálsav hatására mutattak kisebb deszorpciót, míg citromsav jelenlétében teljesen reverzibilisen kötődött meg a hatóanyag. A harmadik napra a CBZ oxálsav (pH6,5: 53-63%; pH7,5: 53-66%) jelenlétében kisebb mértékben deszorbeálódott a folyadékfázisba, mint a citromsav esetében (pH6,5: 66-100%; pH6,5: 86-100%) (10.táblázat). Ebből következtethető, hogy a CBZ deszorpció folyamataiban meghatározó tényező az LMWOA-k kémiai összetétele. A CBZ LMWAO-k jelenlétében a kompetitív deszorpció esetében pH6,5 kémhatáson citromsav jelenlétben, -ahol a hatóanyag a legnagyobb adszorpciót mutatta- tapasztaltuk a legkisebb deszorpciót (23-78%) (11.táblázat). Vagyis a nagyobb kötési energia minimalizálhatta a hatóanyag deszorpcióját. Míg a többi esetben a CBZ -koncentrációtól függetlenül- reverzibilisebb megkötődést mutatott a harmadik napra.

Hatóanyagok	LMWOA -típus	pH	Deszorpció százalék (%)	
			100µg/dm ³	1000µg/dm ³
Egykomponensű adszorpció	EE2	7,66	28	62
	CBZ		79	94
	DFC		81	98
	EE2	6,50	13	19
	CBZ		66	100
	DFC		100	100
	EE2	7,50	6	29
	CBZ		86	100
	DFC		85	100
	EE2	6,50	3	28
	CBZ		53	63
	DFC		68	100
	EE2	7,50	4	29
	CBZ		53	66
	DFC		79	100

10. táblázat – Egykomponensű deszorpció százalékos aránya a harmadik napon LMWOA-k jelenlétében. (A deszorpció százalék (%) a két bemutatott koncentráció esetében, a harmadik napra a folyadékfázisba deszorbeálódott gyógyszermolekulák százalékos arányát mutatja).

Eredményeink alapján elmondható, hogy a hatóanyagok LMWOA-k jelenlétében kompetitív adszorpció során, eltérő deszorpció aktivitást mutathatnak. Legkisebb deszorpciót az EE2 esetében tapasztaltuk, ebből következtethető, hogy ezen gyógyszermolekula a vegetációs időszakban potenciálisan elérhető lehet a termesztett mezőgazdasági növények számára. A legnagyobb mobilitással pedig a hidrofil DFC rendelkezett, mely akár csak a fentebb említett esetekben, csapadék vagy öntözés hatására rendkívül mobilis lehet a talajokban.

Hatóanyagok	LMWOA -típus	pH	Deszorpció százalék (%)	
			100µg/dm ³	1000µg/dm ³
Többkomponensű adszorpció	EE2	7,66	15	31
	CBZ		58	97
	DFC		100	100
	EE2	6,50	8	39
	CBZ		23	78
	DFC		92	100
	EE2	7,50	8	34
	CBZ		89	100
	DFC		100	100
	EE2	6,50	8	33
	CBZ		79	100
	DFC		41	100
	EE2	7,50	8	36
	CBZ		77	100
	DFC		63	100

11. táblázat – Többkomponensű deszorpció százalékos aránya a harmadik napon LMWOA-k jelenlétében. (A deszorpció százalék (%) a két bemutatott koncentráció esetében, a harmadik napra a folyadékfázisba deszorbeálódott gyógyszermolekulák százalékos arányát mutatja).

5. Következtetések

Kutatásunk során arra kerestük a választ, hogy egy mezőgazdasági művelésű talajban mekkora hatást gyakorolnak egymásra a gyógyszerhatóanyagok -EE2, DFC, CBZ- adszorpciójuk és deszorpciójuk során. Továbbá, hogy a vegetációs időszakokban termelődő gyökér asszimilátumok (citrom- és oxálsav) befolyásolják-e a gyógyszermolekulák egy- és többkomponensű szorpciós folyamatait.

A talajalkotók hatását a hatóanyagok szorpciós folyamataira főkomponens analízissel, valamint Kendall Tau-b korrelációval vizsgáltuk. Eredményeink szerint, a gyógyszermolekulák adszorpciós folyamatait elsődlegesen a talajszintek szerves anyag tartalmának mennyisége, valamint a talaj-oldat rendszer kémhatás értéke kontrollálta. Míg a deszorpciót elsődlegesen az ásványifázis karbonáttartama határozta meg. Az adszorpciót követően, a hatóanyagok deszorpciós folyamatait is modelleztük. Statisztikai számításaink alapján, ezen vegyülettípusok deszorpciós aktivitását elsődlegesen a talajalkotók karbonátásvány -kalcit, dolomit- tartama határozta meg. Az EE2 kompetitív rendszerben az összes talajszinten kisebb deszorpciót mutatott az egykomponensű adszorpcióhoz viszonyítva. A CBZ mobilisebb volt az EE2-nél a vizsgált periódusban. A talajmélységgel pedig fokozódott a hatóanyag deszorpciója. Míg a DFC mobilis volt mind a szántott régióban, mind a 40-60cm-es szinten. A többkomponensű adszorpció során pedig, teljesen reverzibilis volt a hatóanyag.

A vizsgált anyagok szorpciós folyamatait, elsősorban azok fizikai-kémiai tulajdonságai határozták meg. Ebből következik, hogy az adszorpció során jelentős különbségeket figyeltünk meg, a környezeti kémhatás értékeken disszociáló és nemdisszociáló hatóanyagok között. Az alkalmazott izotermamodellek alapján, a talajszemcsék telítési értéke mindhárom gyógyszerhatóanyagra viszonyítva csökkent a többkomponensű adszorpció során. A végbemenő adszorpciós interakciók erőssége pedig fokozódott, amit a végezzámú adszorpciós helyek miatt kialakult verseny okozhatott. A szántott szinten a többkomponensű adszorpció során, a hidrofób tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok esetében kisebb mértékű, de irreverzibilisebb megkötődést tapasztaltunk. Ezen szerves szennyezők, potenciálisan tovább jelen lehetnek -elérhetővé válhatnak a tápanyag felvétel során- a rizoplán és rizoszféra határán, ez a jelenség pedig jelentős kockázattal járhat a mezőgazdasági termelés esetében. Azonban a három különböző gyógyszermolekula kompetitív deszorpciós folyamata az egykomponensű eredményekhez viszonyítva egységesen fokozódott. Többkomponensű talaj-oldat rendszerben tehát, ezen vegyülettípusok a kompetíció miatt -fizikokémiai tulajdonságuktól függetlenül-

nagyobb deszorpciós aktivitással rendelkeznek. Többkomponensű rendszerben a hatóanyagok kisebb mennyiségben kötődtek meg, azonban a kompetíció miatt, erősebb kötés mechanizmusokat alakítottak ki. Távlatosan azonban, a talajoldatban főlhalmozódott gyógyszer-molekulák bekerülhetnek a felszín alatti vízbázisokba, továbbá elmozdulhatnak a talajmélység irányába.

Kísérletünk alapján, a vegetációs időszakokban jelenlévő kis molekulatömegű szerves savak módosították az adszorpciós kölcsönhatásokat. Vizsgálatainkból kiderült, hogy a talaj-oldat rendszerben az LMWOA-k a pH változtató szerepükön kívül, a gyógyszerhatóanyagokkal szemben kompetítorként viselkedhetnek. A kialakult kompetíció által, egyaránt módosíthatják az anyagok megkötődésének a mértékét és erősségét. Egy komponensű talaj-oldat rendszerben a nemdisszociáló hidrofób EE2 telítési értéke a kompetíció miatt csökkent, ezzel megegyezően a kisebb számú potenciálisan elérhető adszorpciós helyből adódóan, a hatóanyag adszorpciós energiája fokozódott. Azonban a szerves savak -összetételüktől függetlenül- szintén megkötődhetnek az adszorbensek felületén, ezzel új adszorpciós helyeket is biztosítva a gyógyszer-molekula számára. Ebből következik, hogy nagyobb mennyiségű citromsav jelenlétében (pH6,5), az EE2 jelentősebb adszorpciós affinitást mutatott. A szintén hidrofób nemdisszociáló CBZ szerkezetéből adódóan kevesebb és gyengébb adszorpciós mechanizmusokat alakíthat ki az adszorbenssel, ezért egykomponensű rendszerben az LMWOA-k jelenléte szignifikánsan nem okozott változást. Többkomponensű adszorpció során azonban, az EE2 telítési értéke LMWOA-k jelenlétében fokozódott, míg a CBZ esetében csak pH6,5 értéken tapasztaltuk ugyanezt. LMWOA-k hatására egy- és többkomponensű adszorpció során, a hidrofíl disszociált DFC adszorpciós affinitása a citromsav mennyiségétől függően szignifikánsan nőtt. Azonban az adszorpciós szabad energia értéke csak a több funkciós csoportot tartalmazó citromsav jelenlétében fokozódott. A disszociáló hatóanyagok esetében tehát, a jelenlévő LMWOA-k kémiai szerkezete is meghatározó. LMWOA-k jelenlétében egykomponensű és kompetitív rendszerben -savtípustól függetlenül- az EE2 irreverzibilisen adszorbeálódott a szántott régióban. Míg a CBZ deszorpciós aktivitása nagyobb mennyiségű LMWOA-k hatására, egyaránt növekedett az egy- és a többkomponensű rendszerben. Az általunk vizsgált esetekben az LMWOA-k jelenlétében, a DFC jelentősebb mobilizációval rendelkezett.

A környezeti rendszerek összetettségéből adódóan, a szorpciós folyamatokat befolyásoló tényezőket nem lehet külön tárgyalni. A talajoldat kémhatása, mint környezeti faktor, a talajalkotók összetétele és a hatóanyagok fizikai-kémiai tulajdonságai egyaránt meghatározzák

a rendszerben kialakult folyamatokat. Ha figyelembe vesszük a vegetációs időszakokban folyamatosan termelődő LMWOA-k jelentőségét elmondható, hogy pH módosító szerepük elsődlegesen a disszociáló hatóanyagok szorpciós folyamatait befolyásolják. Emellett az LMWOA-k, kötéseket is létesíthetnek a gyógyszerhatóanyagokkal. Az adszorbensekkel kölcsönhatásba lépve pedig, új adszorpciós helyet biztosíthatnak a gyógyszermolekulák számára.

6. Összefoglalás

Kutatásunk során a talajokban egyre gyakrabban kimutatható gyógyszerhatóanyagok adszorpciós és deszorpciós folyamatait modelleztük. Az eltérő fizikokémiai tulajdonsággal rendelkező hatóanyagok egy- és többkomponensű szorpciós folyamatait vizsgáltuk. A gyógyszermolekulák adszorpciós-deszorpciós viselkedését nem csak a talajalkotók összetétele határozza meg -szerves anyag tartalom, ásványifázis-, hanem a talajoldat kémhatás értéke is. A vegetációs periódusokban a növények által kibocsátott kis molekulatömegű szerves savak szignifikánsan befolyásolhatják ezen hatóanyagok szorpciós folyamatait. Az adszorpciós batch kísérleteket, egy a magyar mezőgazdaságban gyakran hasznosított a Duna-Tisza közti homokhátság területéről származó, meszes humuszos homoktalaj eltérő szintjein hajtottuk végre. Az összes szinten az egy- és a több komponensű szorpciós folyamatokat is modelleztük. Ezzel képet kapva, hogy az adszorpció-deszorpció során, hogyan befolyásolják egymást a hatóanyagok. Ezen túlmenően a szántott régióban LMWOA-k jelenlétében két-két kémhatás értéken (pH6,5, pH7,5) is elvégeztük a gyógyszermolekulák egy-, valamint kompetitív szorpciós folyamatait. A talajoldatban a gyógyszermolekulák koncentrációjának mennyiségét egy UHPLC-vel detektáltuk. Ezt követően a gyógyszermolekulák adszorpciós és deszorpciós folyamatait Langmuir, Freundlich és Dubinin-Raduskevich izotermákkal jellemeztük.

Az eredeti kémhatás értéken a hatóanyagok együttes jelenléte megváltoztatta azok szorpciós folyamatait. A gyógyszermolekulák antagonisztikus hatást fejtettek ki egymás adszorpciós affinitására, ugyanakkor szinergikusan növelték a megkötődési energiát. A deszorpció során ennek megfelelően, a hatóanyagok fizikokémiai tulajdonságától, valamint a talajszint összetételétől függően, fokozták vagy mérsékeltek egymás mobilizációs folyamatait. A vegetációs időszakokban megjelenő kis molekulatömegű szerves savak, hatóanyagtípustól függően jelentősen módosították azok adszorpciós, valamint deszorpciós viselkedését. Ebből következtethető, hogy egyes gyógyszermolekulák a talaj-gyökér határréteg határán akár hosszabb ideig megkötődhetnek, míg mások a folyadékfázisban a talajmélyebb rétegeibe

kerülhetnek. Tehát a hatóanyagok talajokban történő mozgását a szerves savak jelenléte, mint folyamatosan változó környezeti faktor jelentősen befolyásolta. Az LMWOA-k és a többkomponensű adszorpció hatására a gyökérzóna közelében a szántott rétegben, nagyobb mennyiségben irreverzibilisen adszorbeálódott anyagok távlatosan a mezőgazdasági területek esetében kockázatot rejthetnek. Az általunk elvégzett vizsgálatok segíthetnek, az LMWOA-k és ezen szennyezők egymásra gyakorolt hatásának megértésében, valamint térbeli mozgásuknak modellezésében.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Szabó Lilinek, hogy az alapképzéstől kezdve folyamatosan mellette tanulhatok. Hálával tartozom, hogy szakértelmével, kimeríthetetlen türelmével és minden részletre kiterjedő figyelmével TDK kutatásomat napról napra irányította.

Köszönöm Dr. Szalai Zoltánnak az évek óta tartó támogatását, bizalmát, valamint nélkülözhetetlen útmutatásait TDK munkámmal és a tudományos kutatás módszereivel kapcsolatban. Külön köszönöm, hogy engedélyével a Csillagászati és Földtudományi Kutatóközpontban végezhetem kutatómunkám.

Köszönöm Vancsik Annának és Gresina Fruzsínának segítő ötleteiket, észrevételeiket, mellyel témám kidolgozását segítették.

„A KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS MINISZTERIUM ÚNKP-22-2 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK A NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS ALAPBÓL FINANSZÍROZOTT SZAKMAI TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.”



8. Irodalomjegyzék

- 1 Kondor, A. C., Jakab, G., Vancsik, A., Filep, T., Szeberényi, J., Szabó, L., ... & Szalai, Z. (2020). Occurrence of pharmaceuticals in the Danube and drinking water wells: Efficiency of riverbank filtration. *Environmental Pollution*, 265, 114893.
- 2 Kelessidis A,- S. Stasinakis A. (2012). Comparative Study of the Methods Used for Treatment and Final Disposal of Sewage Sludge in European Countries. *Waste Management*, 326, 1186–95.
- 3 Kočárek, M., Kodešová, R., Vondráčková, L., Golovko, O., Fér, M., Klement, A., ... & Grabic, R. (2016). Simultaneous sorption of four ionizable pharmaceuticals in different horizons of three soil types. *Environmental Pollution*, 218, 563-573.
- 4 Bendz, D., Paxéus, N. A., Ginn, T. R., & Loge, F. J. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of hazardous materials*, 122(3), 195-204.
- 5 Staszny, A., Dobosy, P., Maasz, G., Szalai, Z., Jakab, G., Pirger, Z., ... & Ferincz, A. (2021). Effects of pharmaceutically active compounds (PhACs) on fish body and scale shape in natural waters. *PeerJ*, 9, e10642.
- 6 Petrovic, M., & Barceló, D. (2007). LC-MS for identifying photodegradation products of pharmaceuticals in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26(6), 486-493.
- 7 Schmidtová, Z., Kodešová, R., Grabicová, K., Kočárek, M., Fér, M., Švecová, H., ... & Grabic, R. (2020). Competitive and synergic sorption of carbamazepine, citalopram, clindamycin, fexofenadine, irbesartan and sulfamethoxazole in seven soils. *Journal of Contaminant Hydrology*, 234, 103680.
- 8 Liu, J. L., & Wong, M. H. (2013). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): a review on environmental contamination in China. *Environment international*, 59, 208-224.
- 9 Gröning, J., Held, C., Garten, C., Claußnitzer, U., Kaschabek, S. R., & Schlömann, M. (2007). Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate. *Chemosphere*, 69(4), 509-516
- 10 Orive, G., Lertxundi, U., Brodin, T., & Manning, P. (2022). Greening the pharmacy. *Science*, 377(6603), 259-260.

- 11 Chakraborty, P., Khuman, S. N., Selvaraj, S., Sampath, S., Devi, N. L., Bang, J. J., & Katsoyiannis, A. (2016). Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in River Brahmaputra from the outer Himalayan Range and River Hooghly emptying into the Bay of Bengal: Occurrence, sources and ecotoxicological risk assessment. *Environmental Pollution*, 219, 998-1006.
- 12 González-Alonso, S., Merino, L. M., Esteban, S., de Alda, M. L., Barceló, D., Durán, J. J., ... & Valcárcel, Y. (2017). Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region. *Environmental Pollution*, 229, 241-254.
- 13 Aris, A. Z., Shamsuddin, A. S., & Praveena, S. M. (2014). Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment international*, 69, 104-119.
- 14 Zhang, Y., Geißen, S. U., & Gal, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73(8), 1151-1161.
- 15 Tang, Z., Liu, Z. H., Wang, H., Dang, Z., & Liu, Y. (2021). Occurrence and removal of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in municipal wastewater treatment plants: Current status and challenges. *Chemosphere*, 271, 129551.
- 16 De Mastro, F., Cacace, C., Traversa, A., Pallara, M., Coccozza, C., Mottola, F., & Brunetti, G. (2022). Influence of chemical and mineralogical soil properties on the adsorption of sulfamethoxazole and diclofenac in Mediterranean soils. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 9(1), 1-12.
- 17 Tóth T. 2018 A Tisztított Szennyvíz Mezőgazdasági Hasznosítása. - *XII. évfolyam 3.szám* pp. 326–38
- 18 Aranyos T, - Tomócsik A, -Orosz V,- Makái A. 2012: "A Légáteresztő Képesség Mérése Szennyvíziszappal Kezelt Homoktalajok Tömődöttségének Jelzésére Tartamkísérletben." – *DE ATK Nyíregyházi Kutatóintézet*, pp. 1-15
- 19 Bonnefille, B., Gomez, E., Courant, F., Escande, A., & Fenet, H. (2018). Diclofenac in the marine environment: a review of its occurrence and effects. *Marine pollution bulletin*, 131, 496-506.

- 20 Vosges, M., Braguer, J. C., & Combarnous, Y. (2008). Long-term exposure of male rats to low-dose ethinylestradiol (EE2) in drinking water: effects on ponderal growth and on litter size of their progeny. *Reproductive Toxicology*, 25(2), 161-168.
- 21 Clouzot, L., Marrot, B., Doumenq, P., & Roche, N. (2008). 17 α -Ethinylestradiol: An endocrine disrupter of great concern. Analytical methods and removal processes applied to water purification. A review. *Environmental progress*, 27(3), 383-396.
- 22 Szabó, L., Vancsik, A., Király, C., Ringer, M., Kondor, A., Jakab, G., ... & Filep, T. (2020). Investigation of the sorption of 17 α -ethynylestradiol (EE2) on soils formed under aerobic and anaerobic conditions. *Chemosphere*, 240, 124817.
- 23 Ying, G.-G., Kookana, R.S., & Dillon, P. (2003). Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material. *Water Research*, 37, 3785– 3791.
- 24 Hintemann, T., Schneider, C., Schöler, H. F., & Schneider, R. J. (2006). Field study using two immunoassays for the determination of estradiol and ethinylestradiol in the aquatic environment. *Water research*, 40(12), 2287-2294.
- 25 Avar, P., Zrínyi, Z., Maász, G., Takátsy, A., Lovas, S., G-Tóth, L., & Pirger, Z. (2016). β -Estradiol and ethinyl-estradiol contamination in the rivers of the Carpathian Basin. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(12), 11630-11638.
- 26 Ulubay, M., Yurt, K. K., Kaplan, A. A., & Atilla, M. K. (2018). The use of diclofenac sodium in urological practice: a structural and neurochemical based review. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 87, 32-36.
- 27 Graouer-Bacart, M., Sayen, S., & Guillon, E. (2016). Adsorption and co-adsorption of diclofenac and Cu (II) on calcareous soils. *Ecotoxicology and environmental safety*, 124, 386-392.
- 28 Ryzhkina, I. S., Kiseleva, Y. V., Murtazina, L. I., Kuznetsova, T. V., Zainulgabidinov, E. R., Knyazev, I. V., ... & Konovalov, A. I. (2020). Diclofenac sodium aqueous systems at low concentrations: Interconnection between physicochemical properties and action on hydrobionts. *Journal of Environmental Sciences*, 88, 177-186.
- 29 Batucan, N. S. P., Tremblay, L. A., Northcott, G. L., & Matthaei, C. D. (2021). Medicating the environment? A critical review on the risks of carbamazepine, diclofenac and ibuprofen to aquatic organisms. *Environmental Advances*, 100164.

- 30 Zhang, W., Ding, Y., Boyd, S. A., Teppen, B. J., & Li, H. (2010). Sorption and desorption of carbamazepine from water by smectite clays. *Chemosphere*, 81(7), 954-960.
- 31 Maskaoui, K., & Zhou, J. L. (2010). Colloids as a sink for certain pharmaceuticals in the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 17(4), 898-907.
- 32 Sjerps, R. M., Ter Laak, T. L., & Zwolsman, G. J. (2017). Projected impact of climate change and chemical emissions on the water quality of the European rivers Rhine and Meuse: A drinking water perspective. *Science of the Total Environment*, 601, 1682-1694.
- 33 Majzik A 2007: "Határfelületi és kolloid kölcsönhatások montmorillonit, vas-oxid, huminsav és kalciumion tartalmú összetett vizes diszperz rendszerekben" – Doktori (Ph.D.) értekezés. *Szegedi Tudományegyetem Kolloidkémiai Tanszék*
- 34 Filep Gy. 1988: Talajkémia-Akadémia kiadó Budapest, pp.173-180.
- 35 Karnjanapiboonwong, A., Morse, A. N., Maul, J. D., & Anderson, T. A. (2010). Sorption of estrogens, triclosan, and caffeine in a sandy loam and a silt loam soil. *Journal of Soils and Sediments*, 10(7), 1300-1307.
- 36 Szalai Z,- Jakab G. 2011: Bevezetés a Talajtanba Környezettanosoknak.- *Typotex Kiadó* pp.33-127
- 37 Völgyi G. 2007: "Módszerek fejlesztése vízben rosszul oldódó vegyületek fizikai kémiai paramétereinek (pKa, logP) meghatározására a gyógyszerkutatás korai fázisában" - Doktori (Ph.D.) értekezés. *Semmelweis Egyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola*
- 38 Beausse, J. (2004). Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 23(10-11), 753-761.
- 39 Szabó L 2022: "A gyógyszerhatóanyagok adszorpciós-deszorpciós folyamataira ható tényezők vizsgálata talajokban" – Doktori (Ph.D.) értekezés. *Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar Környezettudományi Doktori Iskola*
- 40 Fei, Y. H., Leung, K. M., & Li, X. Y. (2017). Adsorption of 17 α -ethyl estradiol with the competition of bisphenol A on the marine sediment of Hong Kong. *Marine pollution bulletin*, 124(2), 753-759.
- 41 Kočárek, M., Kodešová, R., Vondráčková, L., Golovko, O., Fér, M., Klement, A., ... & Grabic, R. (2016). Simultaneous sorption of four ionizable pharmaceuticals in different horizons of three soil types. *Environmental Pollution*, 218, 563-573.

- 42 Van Hees, P. A., Jones, D. L., & Godbold, D. L. (2002). Biodegradation of low molecular weight organic acids in coniferous forest podzolic soils. *Soil Biology and Biochemistry*, 34(9), 1261-1272.
- 43 Jones, D. L. (1998). Organic acids in the rhizosphere—a critical review. *Plant and soil*, 205(1), 25-44.
- 44 Lima, D. L., Schneider, R. J., & Esteves, V. I. (2012). Sorption behavior of EE2 on soils subjected to different long-term organic amendments. *Science of the total environment*, 423, 120-124.
- 45 Zech, W., Haumaier, L., & Kögel-Knabner, I. (1989). Changes in aromaticity and carbon distribution of soil organic matter due to pedogenesis. *Science of the total environment*, 81, 179-186.
- 46 Shareef, A., Angove, M. J., Wells, J. D., & Johnson, B. B. (2006). Sorption of bisphenol A, 17 α -ethynylestradiol and estrone to mineral surfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, 297(1), 62-69.
- 47 Ross, M. V., & Mullen, G. J. (1997). Cheese Whey Applications to Two Contrasting Soil Types: Effects on Grass Growth, Soil Properties, and Drainage Water Composition. In *Humic Substances, Peats and Sludges* (pp. 462-474). Woodhead Publishing.
- 48 Zhang, Y., Price, G. W., Jamieson, R., Burton, D., & Khosravi, K. (2017). Sorption and desorption of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in an agricultural loam-textured soil. *Chemosphere*, 174, 628-637.
- 49 Yu, C., & Bi, E. (2019). Adsorption site-dependent transport of diclofenac in water saturated minerals and reference soils. *Chemosphere*, 236, 124256.
- 50 El Arfaoui, A., Sayen, S., Paris, M., Keziou, A., Couderchet, M., & Guillon, E. (2012). Is organic matter alone sufficient to predict isoproturon sorption in calcareous soils?. *Science of the total environment*, 432, 251-256.
- 51 Arye, G., Dror, I., & Berkowitz, B. (2011). Fate and transport of carbamazepine in soil aquifer treatment (SAT) infiltration basin soils. *Chemosphere*, 82(2), 244-252.
- 52 Kodešová, R., Grabic, R., Kočárek, M., Klement, A., Golovko, O., Fér, M., ... & Jakšík, O. (2015). Pharmaceuticals' sorptions relative to properties of thirteen different soils. *Science of the Total Environment*, 511, 435-443.

- 53 Filep, T., Szabó, L., Kondor, A. C., Jakab, G., & Szalai, Z. (2021). Evaluation of the effect of the intrinsic chemical properties of pharmaceutically active compounds (PhACs) on sorption behaviour in soils and goethite. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 215, 112120.
- 54 Sun, S. P., Zeng, X., & Lemley, A. T. (2013). Nano-magnetite catalyzed heterogeneous Fenton-like degradation of emerging contaminants carbamazepine and ibuprofen in aqueous suspensions and montmorillonite clay slurries at neutral pH. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 371, 94-103.
- 55 Peter Buurman, -B. van Lagen, - E.J. Velthorst. 1996: "Manual for soil and water analysis."- *Backhuys Publishers* kiadó, Hollandia pp 287-290
- 56 OECD (2000), Test No. 106: Adsorption -- Desorption Using a Batch Equilibrium Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, OECD Publishing, Paris, 57 László K. 2011: Felületek Fizikai kémiája- TYPOTEX kiadó Budapest, pp. 6-14, 37-43.
- 58 Al-Ghouti, M. A., & Da'ana, D. A. (2020). Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review. *Journal of hazardous materials*, 393, 122383.
- 59 Nandi, A., Mandal, A., Wilson, M., & Smith, D. (2016). Flood hazard mapping in Jamaica using principal component analysis and logistic regression. *Environmental Earth Sciences*, 75(6), 1-16.
- 60 Hatvani, I. G., Kirschner, A. K., Farnleitner, A. H., Tanos, P., & Herzig, A. (2018). Hotspots and main drivers of fecal pollution in Neusiedler See, a large shallow lake in Central Europe. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(29), 28884-28898.
- 61 Kovács, P. (2008). A multikollinearitás vizsgálata lineáris regressziós modellekben. *Statisztikai Szemle*, 86(1), 38–67.
- 62 Lyu, J., Yang, L., Zhang, L., Ye, B., & Wang, L. (2020). Antibiotics in soil and water in China—a systematic review and source analysis. *Environmental Pollution*, 266, 115147.
- 63 Wei, Q., Zhou, K., Chen, J., Zhang, Q., Lu, T., Farooq, U., ... & Qi, Z. (2021). Insights into the molecular mechanism of tetracycline transport in saturated porous media affected by low-molecular-weight organic acids: Role of the functional groups and molecular size. *Science of The Total Environment*, 799, 149361.

64 Peña, A. (2022). A comprehensive review of recent research concerning the role of low molecular weight organic acids on the fate of organic pollutants in soil. *Journal of Hazardous Materials*, 128875.

65 Gómez-Avilés, A., Sellaoui, L., Badawi, M., Bonilla-Petriciolet, A., Bedia, J., & Belver, C. (2021). Simultaneous adsorption of acetaminophen, diclofenac and tetracycline by organo-sepiolite: experiments and statistical physics modelling. *Chemical Engineering Journal*, 404, 126601.

9. Rövidítések

ATL = atenolol

CBZ = karbamazepin

DFC = diklofenák-nátrium

EE2 = 17 α -etinilösztadiol

FA = fluvosavak

FLD = fluoreszcens detektor

HA = huminsavak

LMWOA = kis molekulatömegű szerves savak

LOD = kimutatási határ (limit of detection)

LOQ = meghatározhatósági határ (limit of quantification)

NSAIDs = Nemszteorid gyulladáscsökkentők (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

PDA = diódasoros detektor

SOC = talaj szervesszén tartalom (Soil Organic Carbon)

SOM = talaj szerves anyag tartalom (Soil Organic Matter)

SMX =szulfametoxazol

SSA = talaj fajlagos felülete (Specific Surface Area)

TC = tetraciklin

TMP = trimetoprim

UHPLC = Ultra Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (Ultra High Performance Liquid Chromatography)

10. Melléklet

1. kiegészítő táblázat - Gyógyszerhatóanyagok egykomponensű adszorpciós izoterma eredményei

Talaj	Talajszint (cm)	Hatóanyagok	Langmuir			Freundlich			Dubinyin- Raduskevich
			$Q_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	K_L (10^{-3}) ($\text{dm}^3/\mu\text{g}$)	R^2	K_F (10^{-2}) ($(\mu\text{g/g})/(\mu\text{g}/\text{dm}^3)^n$)	n	R^2	$Q_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)
Meszes humuszos homoktalaj	0-20	EE2 ^s	14,70±0,45	3,17±0,15	0,985	13,78±0,33	0,70±0,02	0,992	1,56±0,07
		CBZ ^s	6,36±0,60	0,87±0,25	0,998	1,67±0,42	0,76±0,05	0,998	0,41±0,01
		DFC ^s	2,93±0,11	0,55±0,27	0,997	0,39±0,16	0,80±0,06	0,997	0,28±0,01
	20-40	EE2 ^s	12,98±0,67	1,80±0,12	0,999	10,86±0,34	0,72±0,01	0,994	1,02±0,06
		CBZ ^s	4,30±0,60	1,16±0,23	0,995	2,03±0,34	0,69±0,03	0,996	0,44±0,01
		DFC ^s	3,13±0,66	0,72±0,26	0,999	0,75±0,32	0,75±0,05	0,999	0,32±0,01
	40-60	EE2 ^s	5,19±0,60	0,82±0,12	0,983	1,18±0,20	0,77±0,04	0,973	0,33±0,01
		CBZ ^s	0,24±0,11	0,46±0,22	0,987	0,02±0,01	0,85±0,07	0,981	0,25±0,03
		DFC ^s	4,54±0,43	0,45±0,18	0,996	0,33±0,17	0,88±0,08	0,996	0,29±0,01

Talaj	Talajszint (cm)	Hatóanyagok	Deszorpció százalék (%)	
			100µg/dm ³	1000µg/dm ³
Meszes humuszos homoktalaj	0-20	EE2	28	62
		CBZ	79	94
		DFC	81	98
	20-40	EE2	12	51
		CBZ	78	98
		DFC	15	21
	40-60	EE2	79	86
		CBZ	100	100
		DFC	100	100

2. kiegészítő táblázat – Többkomponensű deszorpció százalékos aránya a harmadik napon
(A deszorpció százalék (%) a két bemutatott koncentráció esetében, a harmadik napra a
folyadékfázisba deszorbeálódott gyógyszer-molekulák százalékos arányát mutatja)