

Određivanje optimalnih uvjeta razgradnje farmaceutika u vodi naprednim oksidacijskim procesima

Tolić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:541902>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Tolić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Tolić

Određivanje optimalnih uvjeta razgradnje farmaceutika u vodi naprednim
oksidacijskim procesima

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

dr. sc. Matija Cvetnić

dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, rujan 2020.

Zahvala mojem mentoru, izv. prof. dr. sc. Šimi Ukiću na trudu, strpljenju i vremenu uloženom kako bih izradila ovaj diplomski rad.

Zahvalila bih se i asistentu dr. sc. Matiji Cvetniću na nesebičnom dijeljenju svojeg znanja i konstantnoj pomoći.

Jedno veliko hvala mojim prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog fakultetskog obrazovanja. Vaš poticaj i prijateljstvo mi je uvelike olakšao studiranje, a vi mi uljepšavate život.

Hvala mom Josipu, na konstantnoj ljubavi i motivaciji koju mi pružaš. Hvala ti na neprekidnoj vjeri u mene, što si mi oslonac i potpora. Činiš me izuzetno sretnom.

Najveće hvala mojim roditeljima i obitelji na podršci i razumijevanju koje su mi ukazali, bez vaše potpore i ljubavi sve ovo ne bi bilo ostvareno.

Ovaj rad je izrađen u sklopu projekta „Modeliranje okolišnih aspekata napredne obrade voda za razgradnju prioriternih onečišćivala“ (MEAoWT, IP-09-2014-7992) Hrvatske zaklade za znanost na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

SAŽETAK

Farmaceutici su sintetski proizvodi neizostavni u svakodnevnoj upotrebi. Smatra se da je trenutno u uporabi oko 3000 farmaceutski aktivnih supstanci, a procjenjuje se da će do 2023. više od 50 novih farmaceutika doći na tržište. Stoga, njihov unos time i akumulacija u okolišu raste što može imati negativne posljedice na cjelokupni ekosustav.

U ovom radu istražena je razgradnja 4 različita farmaceutika: desvenlafaksina, donepezil hidroklorida, hidroklortiazida i omeprazola naprednim oksidacijskim procesima fotooksidacije, UV/H₂O₂ i UV/PS. U svrhu procjene utjecaja procesnih parametara (pH, koncentracija oksidansa i vrsta radikala) na razgradnju farmaceutika korištenjem metode površine odziva razvijeni su modeli. Statističkom analizom utvrđeno je da su razvijeni modeli značajni i točni. Modeli zadovoljavaju kriterije $R^2 > 0,9$, $R^2_{\text{adj}} > 0,9$ $p < 0,05$. Razgradnja istraženih farmaceutika kinetici prvog reda bez obzira na strukturne razlike kroz čitav niz ispitivanih parametara procesa. Rezultati su ukazali da je kinetika razgradnje desvenlafaksina, donepezil hidroklorida te hidroklortiazida veća u UV/PS nego u UV/H₂O₂ procesu. Vrijednosti kinetike degradacije omeprazola UV/H₂O₂ procesom veće su od kinetike UV/PS procesa.

Ključne riječi: farmaceutici, fotooksidacija, UV/H₂O₂, UV/PS

ABSTRACT

Pharmaceuticals are indispensable components in everyday use and their use is constantly growing. Approximately 3000 pharmaceutically active substances are currently in use and it has been estimated that by 2023, more than 50 new pharmaceuticals will be on the market. Consequently, their accumulation and quantity in the environment increases which can have negative consequences on the whole ecosystem.

In this study, the degradations of 4 different pharmaceuticals (desvenlafaxine, donepezil hydrochloride, hydrochlorothiazide and omeprazole) by photooxidation, UV/H₂O₂ and UV/PS processes were observed. The influences of process parameters (pH, oxidant concentration and type of radical) on the degradation were studied using the response surface methodology. Statistical analysis showed that the developed models are significant and accurate. The models meet the criteria $R^2 > 0.9$, $R^2_{\text{adj}} > 0.9$ $p < 0.05$. It was found that the degradation obeys the first order kinetics regardless of the structural differences throughout the examined process parameters. The results indicated that degradation kinetics of desvenlafaxine, donepezil hydrochloride and hydrochlorothiazide were higher in case of UV/PS process than in case UV/H₂O₂ process. The degradation kinetics of the omeprazole UV/H₂O₂ process was higher than the kinetics of the UV/PS process.

Key words: pharmaceuticals, photooxidation, UV/H₂O₂, UV/PS

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. Farmaceutici	3
2.2. Farmaceutici u okolišu	3
2.3. Sudbina farmaceutika u okolišu	5
2.4. Ispitivani farmaceutici.....	6
2.4.1. Desvenlafaksin	6
2.4.2. Donepezil hidroklorid.....	8
2.4.3. Hidroklortiazid	8
2.4.4. Omeprazol.....	9
2.5. Metode obrade otpadnih voda	10
2.6. Napredni oksidacijski procesi.....	12
2.7. Napredne oksidacijske tehnike zasnovane na hidroksilnom radikalu	13
2.7.1. UV/H ₂ O ₂ proces.....	14
2.8. Reakcije temeljene na sulfatnom radikalu	16
2.9. Kemijska kinetika	17
2.9.1. Reakcije prvog reda.....	17
2.9.2. Reakcije drugog reda.....	20
2.10. Kemijska kinetika u naprednim oksidacijskim procesima	21
2.11. Eksperimentalni dizajn.....	23
2.12. Potpuni faktorski plan eksperimenta.....	24
3. EKSPERIMENTALNI DIO	25
3.1. Pribor i kemikalije	25
3.2. Plan i provedba eksperimenta.....	26
4. REZULTATI I RASPRAVA	30
4.1. Fotooksidativna obrada modelne otopine desvenlafaksina	30
4.2. Fotooksidativna obrada modelne otopine donepezil hidroklorida	33
4.3. Fotooksidativna obrada modelne otopine hidroklortiazida	36

4.4. Fotooksidativna obrada modelne otopine omeprazola	38
4.5. Utjecaj procesnih parametara na fotooksidativnu razgradnju promatranih farmaceutika	41
5. ZAKLJUČAK.....	46
6. LITERATURA.....	47
ŽIVOTOPIS	53

1. UVOD

Prema podacima Europske unije u upotrebi je 3000 farmaceutskih aktivnih supstanci za medicinske svrhe koji na različite načine mogu dospjeti u okoliš. Svjetska proizvodnja farmaceutika je narasla na 100000 t/god. [1] Uporaba kemijskih proizvoda u svakodnevnom životu doprinosi povećanom unosu organskih spojeva u okoliš. Takvi spojevi mogu biti stabilni u vodi te se mogu zadržati u okolišu. U tom slučaju, dolazi do remećenja prirodnog hranidbenog lanca i narušavanja vodenih ekosustava. Kada se nađu u vodnom okolišu, takvi organski spojevi mogu prouzročiti promjene kemijskih, fizikalnih i bioloških svojstava vode. Ugrožavajući tako izvore vode, ono postaje ozbiljan problem u globalnim razmjerima. Iz tog razloga potrebno je uspostaviti koncepte za praćenje onečišćivala i planiranje provedbe njihova uklanjanja iz okoliša. Onečišćenje vode predstavlja veliki te rastući svjetski problem jer zbog velikog porasta broja stanovništva i globalnog razvoja povećava se i količina onečišćene vode. Podaci ukazuju da u je u svijetu otprilike 783 milijuna ljudi bez primjerenog pristupa pitkoj vodi za piće, a taj problem najviše zahvaća Aziju te Afriku. [2]

Jedan od rastućih problema, koji su se u nedavno vrijeme počeo više promatrati, jesu nova onečišćivala. Prema definiciji, nova onečišćivala su „sintetske ili prirodne kemijske tvari koje se obično ne pojavljuju u okolišu, ali imaju mogućnost ulaska u okoliš čime mogu, poznato ili nepoznato, utjecati na ekologiju i/ili ljudsko zdravlje.“ [3] Ona obuhvaćaju spojeve koji su već u upotrebi te njihove razgradne produkte. Međutim, njihova maksimalna dopuštena koncentracije nije zakonski regulirana. [4]

U skupinu novih onečišćivala ubrajaju se sintetički kemijski spojevi namijenjenih industriji, poljoprivredi te nusprodukti industrijske proizvodnje ili spaljivanja. Kako bi se moglo pratiti unos i posljedice novih onečišćivala, potrebno je prikupiti i dokumentirati podatke. U skupinu nova onečišćivala nalaze se i farmaceutici koji obuhvaća veliki niz proizvoda u svakodnevnoj upotrebi. [1]

Nova onečišćivala u okoliš mogu dospjeti zbog neadekvatnog odlaganja industrijskog i poljoprivrednog otpada, kao otpad iz farmaceutskih tvrtki i slično. Iako se nova onečišćivala u malim koncentracijama ispuštaju u okoliš, njihova štetnost proizlazi iz njihovog stalnog unosa u okoliš. Zagađenje uzrokovano farmaceuticima može se pojaviti u koncentracijama dijelova po milijardu (ppb), ili dijelova po bilijunu (ppt). Ranije, ove razine su smatrane nedovoljno visoke da ima štetni utjecaj na okoliš. Međutim, pokazalo se da mnogo kemikalija u tim koncentracijama ima negativni učinak na vodni život. Time se količina njihova unosa

konstantno povećava, a nerijetko dolazi do njihove akumulacije. [3,5,6] Također, mnoga komunalna odlagališta ispuštaju otpadne vode izravno u postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda bez prethodnog tretmana, što rezultira i dodatnim otpuštanjem novih onečišćivala, polarnih i postojanih u okolišu. [7]

Veliki rizik predstavljaju antibiotici, često upotrebljavani i ispuštani farmaceutici. Zbog stalne emisije, nerijetko mikroorganizmi prisutni u okolišu postanu rezistentni na antibiotike. Problem je i to što nova onečišćivala vrlo lako dopijevaju u površinske i podzemne vode te tako ugrožavaju pitku vodu. Razlog tome je njihova slaba razgradivost te lak prolazak kroz uređaje za obradu otpadnih voda. [8]

Okvirna direktiva o vodama 2000/60/EZ (eng. *Water Framework Directive*, WFD) osmišljena je kako bi se osigurala i zaštitila kvaliteta voda europskih zemalja. Kao jedan od rezultata direktive, donesen je popis od 33 prioriteta onečišćivala za koje se smatra da su potencijalna opasnost za kvalitetu vodenog okoliša. Na listi se nalazi i 12 prioriteta toksičnih tvari zbog svojstva toksičnosti, postojanosti te tendenciji prema bioakumulaciji).[9] Kao nadopuna Okvirne direktive o vodama (ODV) i Direktive 2008/105/EZ, 2013. godine europska komisija usvaja novu Direktivu 2013/39/EU o prioriteta tvarima. Na postojeću listu su dodana tri farmaceutika: diklofenak, 17 β -estradiol i 17 α -etinilestradiol. Novom direktivom se želi u razdoblju do 2021. postići dobro stanje površinskih voda. [10]

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Farmaceutici

Farmaceutici su kompleksna skupina vrlo različitih spojeva koji se upotrebljavaju humanoj i veterinarskoj medicini, poljoprivredi, biotehnologiji te kozmetici. Aktivne tvari farmaceutika su velike organske molekule koje se razlikuju prema svojim fizikalno-kemijskim i biološkim svojstvima. Zajednička im je karakteristika da pri već vrlo niskim koncentracijama imaju farmakološko i fiziološko djelovanje. Nadalje, imaju svojstvo liofilnosti što im omogućava bioraspoloživost i specifičnu biološku aktivnost te topljivost su u vodi. [11,12]

Ukupna potrošnja farmaceutika u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj raste iz godine u godinu što se nameće kao nužan trend kojim se poboljšava i postigla bolja kvaliteta života. Stručnjaci predviđaju da će svjetsko farmaceutsko tržište premašiti profit od 1,5 bilijuna dolara do 2023. godine. Također, predviđa se da će se do 2023. godine na tržište staviti 54 nove aktivne tvari što će doprinijeti većoj prosječnoj godišnjoj potrošnji. [13]

Svake godine, bilježi se i rast potrošnje lijekova u Hrvatskoj. Naime, podaci sugeriraju da je 2015. godine ukupna potrošnja lijekova premašila 5 milijarde kuna što daje povećanje od 2,68% u odnosu na 2014. godinu. [14]

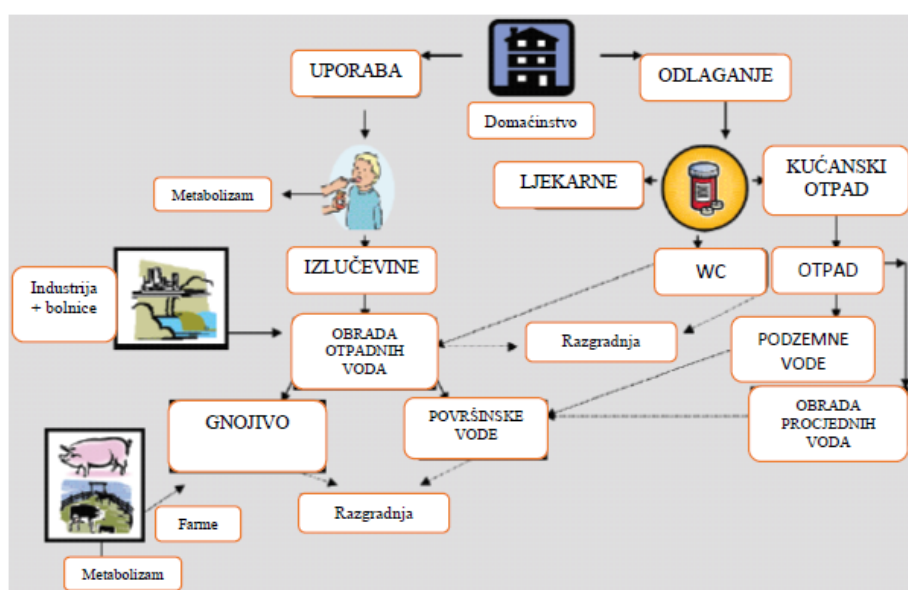
2.2. Farmaceutici u okolišu

Farmaceutici zbog svog načina djelovanja kao onečišćivala mogu negativno utjecati na endokrini i hormonski sustav živih organizama u okolišu. Prva istraživanja utjecaja farmaceutika na okoliš su provedena 90-ih godina, kada je otkriveno da ti spojevi utječu na okoliš pri vrlo niskim koncentracijama, od oko 1 µg/L. Od tada, objavljen je veliki broj znanstvenih studija koje pokazuju prisutnost skoro pa svih skupina terapijskih farmaceutika u okolišu (analgetici, hormoni, antibiotici, antidepresivi). U zadnjih desetak godina, zahvaljujući napretku analitičke instrumentacije, te uz razvoj novih metoda provode se složena ispitivanja kako bi se odredio njihov utjecaj i procijenio rizik za okoliš. [15,16]

Primjenom lijeka, u tijelu potrošača dolazi do strukturalnih promjena farmaceutika čime se stvaraju metaboliti. Metaboliti mogu biti ili više ili manje biološki aktivni od prvotnog

oblika farmaceutika. Određeni postotak upotrijebljenog farmaceutika ostaje u nepromijenjenom obliku pa se tako kao smjesa osnovnog spoja (farmaceutski aktivne tvari) i metabolita izlučuje iz tijela. Metaboliti su nerijetko hidrofilniji i polarniji od izvornoga lijeka. Od 30 do 90% upotrijebljene količine se nepromijenjeno izluči putem urina ili izmeta, neovisno radi li se o čovjeku ili životinji. [4,17,18] Izlučeni konjugati farmaceutika u pravilu su biološki neaktivni, ali mogu se podvrgnuti hidrolizi što ih može ponovno aktivirati. [19]

Tri glavna načina ulaska farmaceutika u okoliš: izlučivanje farmaceutika i/ili njegovog metabolita iz ljudskih i životinjskih organizama, ispiranje odlagališta te ispuštanje otpadnih voda kako je prikazano na slici 1.



Slika 1. Glavni putevi humanih i veterinarskih lijekova [24]

Upravo sve veća upotreba farmaceutika doprinosi činjenici i da su otpadne vode iz kuća, zgrada, bolnica i drugih objekata jedan od izvora farmaceutika u okolišu. Mnogi farmaceutski spojevi ne uklone se tretiranjem otpadnih voda pa čak i do 90% ostatka lijeka može ostati u otpadnoj vodi nakon obrade. [20] Nadalje, jedan od ulaska farmaceutika u okoliš je i odbacivanjem farmaceutika kojima je istekao rok trajanja što se smatra najgorim oblikom zagađivanja. Kada su u pitanju veterinarski lijekovi, intenzivan uzgoj stoke i akvakulturne djelatnosti doprinose povećanoj količini farmaceutika u okolišu. Upotrebom prirodnih, stajskih gnojiva moguće je unijeti dodatnu količinu veterinarskih farmaceutika u okoliš. Naime, sadrže farmaceutike izlučene od strane životinja pa su tako pronađene koncentracije antibiotika u biljkama poput kukuruza, pšenice i krumpira uzgojenim na zemlji koja se gnojila

stajskim gnojivom. Problem se stvara i ispiranjem tih površina, čime određene količine farmaceutika mogu završiti i u podzemnim vodama. Gnojenjem poljoprivrednih površina aktivnim muljem, koji je nastao kao produkt obrade komunalnih otpadnih voda, farmaceutici također mogu dospjeti u tlo. [21–23]

Prema istraživanju iz 2005., najveće količine lijekova u Velikoj Britaniji završe u krutom otpadu, dok 16,7% ublaživača bolova, antihistaminika i antibiotika završi u otpadnim vodama. Samo 14% ispitanika odnosi svoje lijekove natrag u ljekarne, a slične brojke pokazuju i druge zemlje. S druge strane, lijekovi koji se koriste u bolnicama se koriste za liječenje težih bolesti nego lijekovi koji se propisuju za kućnu uporabu. Na primjer, citostatici, lijekovi za liječenje tumora, isključivo su bili za bolničku primjenu te su se ispuštali jedino putem otpadnih voda iz bolnica. U tom slučaju se njihovo ispuštanje u okoliš može vrlo lako kontrolirati. Međutim, danas se gotovo 75% citostatika daje u raznim privatnim ustanovama, ali se i propisuju za kućnu uporabu pa je njihovo kontroliranje postalo gotovo nemoguće. [25,26]

2.3. Sudbina farmaceutika u okolišu

Sudbina farmaceutika u okolišu ovisi o više faktora; o fizikalno-kemijskim svojstvima spoja koji doprije u okoliš (pH-vrijednost te sastav matice uzorka) te o uvjetima u okolišu. Pa će tako klima, pH-vrijednost, redoks potencijal, komponente u vodi i sedimentu utjecati na budućnost farmaceutika u vodenom i kopnenom ekosustavu. [11]

Nakon što dopiju u okoliš, smjese aktivne tvari farmaceutika i metabolita prolaze kroz daljnje promjene putem biotičkih i abiotičkih procesa čime se smanjuje koncentracija dospjelih farmaceutika. Biotički procesi podrazumijevaju biološku razgradnju djelovanjem bakterija i gljivica ili algi. Biotička razgradnja je poželjna jer se pri aerobnim uvjetima organski spojevi razgrađuju do anorganskih soli, ugljikovog dioksida i vode. Većina biotičkih procesa u vodama vođena su bakterijama dok važnu ulogu u tlu imaju gljivice. Međutim, samo se mali postotak farmaceutika može biološkim putem razgraditi dok većina pokazuje otpornost na djelovanje mikroorganizama. Nadalje, biotičkim procesima mogu nastati polarniji metaboliti (u odnosu na početnu molekulu), a ukoliko ih karakterizira niska biorazgradivost, ovakvi spojevi su slabo razgradivi [11,12,18,27]

Abiotički procesi razgradnje predstavljaju razgradnju kemijskim reakcijama (fotoliza, hidroliza, oksidacija i redukcija). Rezultiraju smanjenjem koncentracije farmaceutika (i/ili metabolita) čime nastaju razgradni i transformacijski produkti. Transformacijom dolazi do promjene u strukturi početne molekule farmaceutika pri čemu se molekulska masa ne mijenja dok razgradnjom nastaju spojevi drugačije molekulske mase. Mogući problem se nalazi u mogućnosti nastanka toksičnijih razgradnih i transformacijskih produkata u odnosu na osnovnu molekulu farmaceutika. Hidrolitičkim reakcijama su podložni samo neki farmaceutici što će ovisiti o pH-vrijednosti vode, temperaturi, brzini toka vode i intenzitetu svjetlosti. Prilikom hidrolize, dolazi do kidanja kovalentnih veza te vodikov atom vode spaja s jednim, a hidroksilna grupa s drugim produktom razgradnje. [28]

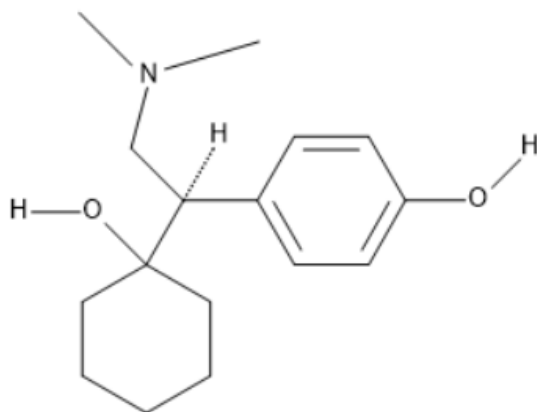
Koncentracija farmaceutika u okolišu se ne mora nužno smanjiti zbog procesa razgradnje, već može biti posljedica sorpcije farmaceutika na čestice tla, sedimenta ili suspendirane čestice koje su prisutne u vodenoj fazi. [11,12]

Tijekom procesa obrade otpadnih voda, farmaceutici kao onečišćivala koja se nalaze u vodama se mogu djelomično zadržavati u mulju ili metabolizirati u još hidrofilniji, ali postojani oblik. Kao takvi, prolaze kroz sustav obrade otpadnih voda i završavaju u vodnim prijamnicima. Stoga se mali broj farmaceutskih aktivnih spojeva uklanja konvencionalnim postupcima. [29]

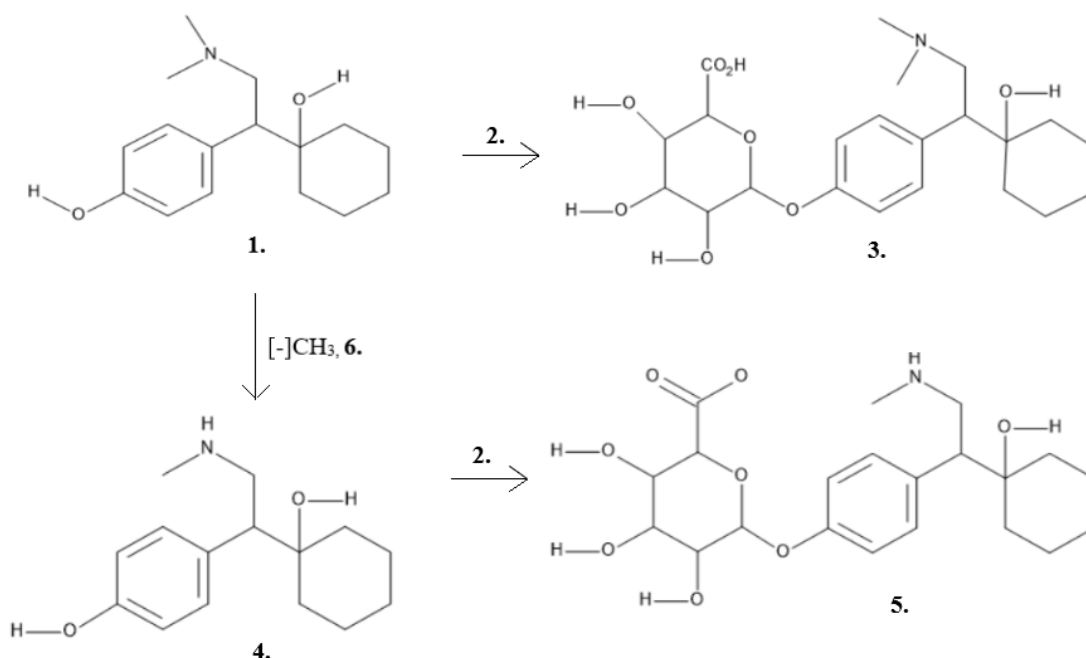
2.4. Ispitivani farmaceutici

2.4.1. Desvenlafaksin

Desvenlafaksin ($M_r = 263,381$ g/mol) je sintetski biciklilni derivat fenetilamina molekulske formule $C_{16}H_{25}NO_2$ s antidepresivnim djelovanjem. Pripada najnovijoj vrsti antidepresiva, selektivnim inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Desvenlafaksin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina zbog visokog afiniteta vezanja na presinaptičke serotoninske i norepinefrinske transportere. Blokiranjem oba transportera, ovo sredstvo produljuje neurotransmitterske aktivnosti i serotonina i norepinefrina, čime se ublažava depresivno stanje. Spoj je topljiv je u vodi, a topljivost pri sobnoj temperaturi iznosi 3700 mg/L. [30, 31]



Slika 2. Molekulska struktura desvenlafaksina



1. desvenlafaksin (ODV) 2. uridin difosfat-glukuronosiltransferaza 3. ODV-glukuronid 4. N,O-didesmetilvenlafaksin (NODV) 5. NODV-GLUKURONID 6. citokrom P-450 3A4

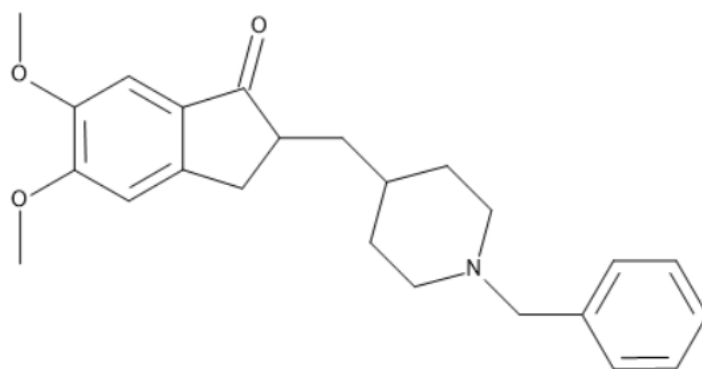
Slika 3. Metaboliti desvenlafaksina

Desvenlafaksin glavni je aktivni metabolit venlafaksina i postoji kao smjesa racemata. Klinička ispitivanja su pokazala da se otprilike 45% desvenlafaksina izlučuje urinom nepromijenjeno, a manje od 5% izlučuje enzimskim putem u obliku N,O-didesmetilvenlafaksina. Preostali dio lijeka, manje od 19% kao konjugat glukuronida je nastalo reakcijama faze 2 odnosno podložan je glukuronidaciji. Reakcije faze II su sintetske u kojima se molekule lijeka spajaju s jednom endogenom tvari (npr. glicin, glukuronska ili

sumporna kiselina). Tako nastali metaboliti polarniji su i brže se izlučuju bubrezima (urinom) i jetrom (žuč) nego oni nastali nesintetskim reakcijama. [32,33]

2.4.2. Donepezil hidroklorid

Donepezil HCl ($M_r = 415.958$ g/mol) je hidrokloridna sol piperidinskog derivata. Donepezil reverzibilno inhibira acetilkolinesterazu, čime se blokira hidroliza neurotransmitera acetilkolina i time povećava njegova aktivnost. Donepezil HCl se upotrebljava se za liječenje simptoma demencije kod osoba u kojih je dijagnosticirano da imaju blagu do umjereno tešku Alzheimerovu bolest. Topljivost u vodi iznosi 2,93 mg/L pri 25 °C. [34]



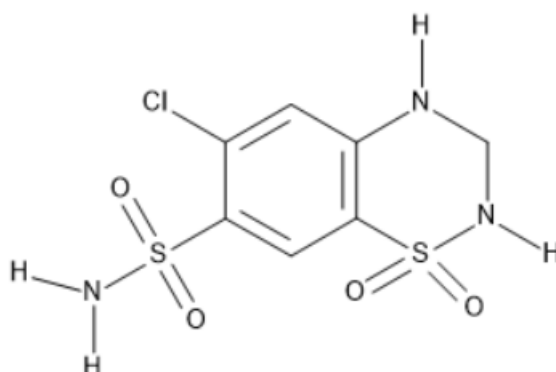
Slika 4. Molekulska struktura donepezil HCl

Oko 95% donepezil hidroklorida veže se na proteine plazme. Donepezil HCl se izlučuje mokraćom u intaktnom obliku, ali i u obliku višestrukih metabolita, od kojih nisu svi identificirani. Stoga se 30% izluči kao nepromijenjeni donepezil HCl, 11% kao 6-O-desmetildonepezil, jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu donepezil hidrokloridu. Zatim, 9% je izlučeno kao donepezil-cis-N-oksidi, 7% kao 5-O-desmetil donepezil, te 3% kao glukuronidski konjugat 5-O-desmetil donepezila. Oko 57% ukupno unesene aktivne tvari, nađeno je u mokraći, a 14,5% dobiveno je iz stolice. Iz toga je vidljivo da su primarni putovi eliminacije biotransformacija i urinarno izlučivanje. [35]

2.4.3. Hidroklortiazid

Hidroklortiazid ($M_r = 297,728$ g/mol) je biciklički sulfonamidni diuretik molekulske formule $C_7H_8ClN_3O_4S_2$. Smanjuje reapsorpciju elektrolita iz bubrežnih tubula čime se pospješuje izlučivanje vode i elektrolita, uključujući natrij, kalij, klorid i magnezij. Koristi se

za liječenje nekoliko poremećaja uključujući edem, hipertenziju, dijabetes insipidus i hipoparatiroidizam. Topljivost u vodi pri sobnoj temperaturi iznosi 722 mg/L. [36]

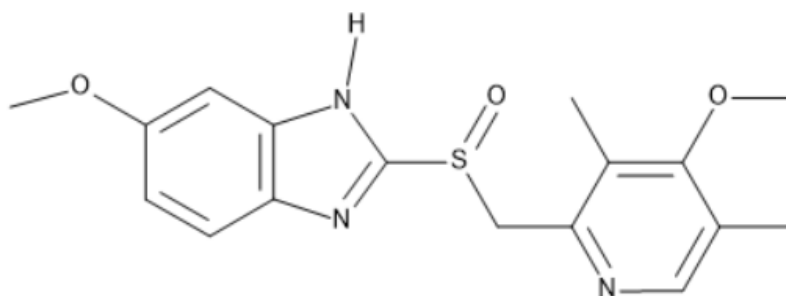


Slika 5. Molekulska struktura hidroklortiazida

Oko 68 % lijeka se veže na proteine u plazmi. Hidroklortiazid kao široko primjenjivan farmaceutik zabrinjava jer se izlučuje u potpunosti nemetabolizirano odnosno nepromijenjeno putem urina. [37]

2.4.4. Omeprazol

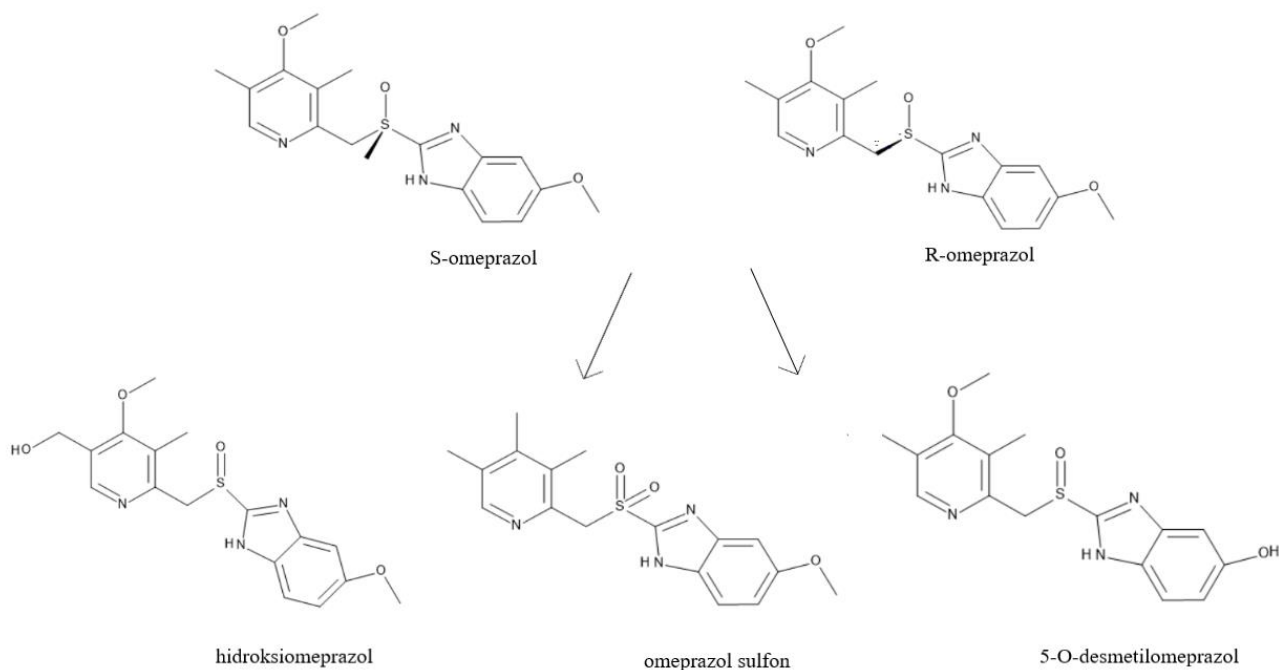
Omeprazol ($M_r = 345,417$ g/mol) je supstituirani benzimidazol čija je molekulska formula $C_{17}H_{19}N_3O_3$. Djeluje kao inhibitor protonske pumpe (PPIs) i snažan inhibitor želučane kiselosti. Široko je upotrebljavan u terapiji gastroezofagealnog refluksa i peptičkih bolesti. Omeprazol je lipofilna slaba baza. Spoj je jako slabo topljiv u vodi, svega 53,4 mg/L, ali topljiv u etanolu i metanolu te slabo topljiv u acetonu i izopropanolu. [38]



slika 6. Molekulska struktura omeprazola

Oko 95% lijeka veže se za proteine plazme. Distribuirana se u tkiva uglavnom izvanstanično, a najvećim dijelom u parijetalne stanice. Oralno primijenjen, omeprazol se najvećim dijelom, skoro 80% metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, a izlučuje se urinom. Međutim, postotak nastalog metabolita ovisi i o pojedinom organizmu čovjeka. [39,40]

Dva glavna metabolita omeprazola su hidroksi omeprazol i sulfon omeprazol. Jedan dio hidroksi omeprazola se izlučuje mokraćom, a ostatak se dalje metabolizira u odgovarajuću karboksilnu kiselinu, koja se detektirala u urinu. S druge strane, samo male količine sulfon omeprazola je detektirano u urinu zbog čega je vrlo vjerojatno da se veliki dio sulfon omeprazola dalje metabolizira u polarniji oblik. Također, metaboliziranjem omeprazola, u jetrenim stanicama su pronađene i male količine 5-O-desmetilomeprazola. [41,42]



Slika 7. Strukturne formule izomera omeprazola i njegovih triju metabolita

2.5. Metode obrade otpadnih voda

U zemljama u razvoju, 90% svih otpadnih voda još uvijek se ispušta neobrađeno u izvore, rijeke, jezera i potoke. Otpadne vode su skupni naziv za vode čiji se inicijalni sastav promijenio upotrebom što uključuje fizikalne, kemijske i biološke karakteristike. Prema hrvatskom zakonu, uključuje sve onečišćene vode; tehnološke, sanitarne, oborinske i druge

vode. Takve se vode nakon upotrebe kanalizacijskim sistemom odvede na obradu te se ponovno vraća u prirodni okoliš. [43, 44]

Procesne otpadne vode farmaceutske industrije složenog su sastava, s visokim sadržajem organske i anorganske tvari. Ovisno o polaznim sirovinama, tehnološkim procesima te o nusproduktima koji završe kao otpad, različit je sastav otpadnih voda. Karakteristično za takve vode su visoke vrijednosti ukupno otopljenog ugljika (UOU), KPK (kemijska potrošnja kisika) i BPK (biokemijska potrošnja kisika), vodljivosti, ali i toksičnosti. Specifična onečišćivala koja mogu dospjeti u otpadne vode iz farmaceutske proizvodnje su organska otapala, katalizatori, aditivi, neizreagirani reaktanti, međuprodukti te ostaci aktivnih farmaceutskih tvari. [45,46]

Otpadne vode se obrađuju da bi se uklonile toksične tvari, patogeni mikroorganizmi i da bi se povećala biorazgradnja prisutnog organskog opterećenja. Pročišćavanje otpadnih voda je proces uklanjanja onečišćivala do one razine kada su koncentracije prisutnog onečišćenja neopasne za život i ljudsko zdravlje i ne uzrokuju neželjene promijene u okolišu. Time se uklanjaju toksične tvari, patogeni mikroorganizmi te se potiče biorazgradnja prisutnih organskih tvari. Način obrade otpadnih voda ovisi o količini i sastavu otpadne vode, mogućnosti ponovne upotrebe ili otpuštanju u vodotoke te ekonomskoj isplativosti. Metode obrade otpadne vode mogu se podijeliti na primarne, sekundarne i tercijarne. [47,48]

Prije početka obrade otpadnih voda, otpadna voda se najprije može tretirati procesima predobrade kojim se uklanjaju komadne, krute i netopive tvari (poput komada drveća, plastike, smeća i papira). Time se želi spriječiti oštećenja i začepljenja sustava obrade voda.

Primarna obrada otpadne vode podrazumijeva fizikalno-kemijske procese sedimentacije i flotacije kojima se uklanjaju organske i anorganske taložne i plutajuće tvari. Moguće je ukloniti 50-70% ukupnih suspendiranih tvari i 65% ulja i masti, dio organskog dušika i fosfora te teških metala vezanih na krute tvari. Međutim, u vodi zaostaju koloidni i otopljeni sastojci. [49]

Sekundarna obrada otpadnih voda obuhvaća biološke procese (anaerobni ili aerobni uvjeti) kojom se smanjuje količina organske tvari na prihvatljivu razinu. Proces se sastoji od kontroliranog dodavanja i rasta posebnih mikroorganizama, uz dodavanje potrebnoga kisika za oksidaciju. U tu svrhu koriste se filtri sa nasadenim mikroorganizmima, rotirajući biološki reaktori i procesi s aktivnim muljem. Ovi procesi imaju široku upotrebu i ekonomski su prihvatljivi, ali su relativno spori i ne uklanjaju toksične organske spojeve. [50]

Tercijarna obrada otpadnih voda uključuje različite procese obrade koji su potrebni nakon sekundarne obrade kako bi se ispunili specifični zahtjevi kvalitete izlazne vode

(effluenta). Primjenom kemijskih procesa se uklanjaju suspendirane tvari, otopljene organske i anorganske tvari te bakterije i virusi. Ti kemijski procesi mogu biti klasični procesi kemijske oksidacije (dodatak oksidacijskog sredstva u otpadnu vodu kako bi se prisutno onečišćivalo oksidiralo) i napredni oksidacijski procesi (eng. *Advanced Oxidation Processes*, AOPs). Prednost AOP-a pred ostalim kemijskim procesima obrade leži u tome da prilikom razgradnje onečišćivala pa sve do mineralizacije istog nastaje vrlo malo ili gotovo ne nastaje sekundarni otpad. [49]

2.6. Napredni oksidacijski procesi

Proteklih 30 godina raste interes za AOP procese ponajviše iz dva razloga: raznolikosti tehnologije te širokog područja primjene. Osim toga, klasične kemijske metode postaju ograničene iz ekonomskih razloga, ali i prisutnih toksičnih tvari koje nastaju kao produkti procesa oksidacije i redukcije. Stoga se kao najveća prednost AOP-a uzima vrlo male ili nikakve količine otpada nastalog razgradnjom organske tvari u vodi ovim tipom procesa. Napredni oksidacijski procesi se mogu definirati kao oksidacijski procesi koji se provode u vodenom mediju, a temelje se na reakciji vrlo reaktivnih radikala, generiranih kemijskom, električnom ili energijom zračenja sa molekulama onečišćivala. Ovakvi procesi koriste zračenja visokih energija kao što su UV zračenja, elektronskih snopova kako bi došlo do razgradnje onečišćivala, a hidroksilni radikali brzo i djelotvorno razgrađuju organsku tvar pri uvjetima atmosferskog tlaka i temperature. Hidroksilni radikali kao neselektivni oksidansi sa visokim afinitetom prema organskim tvarima, u vrlo blagim eksperimentalnim uvjetima gotovo potpuno pretvara organsku tvar u CO_2 i vodu. [51] Napredni oksidacijski procesi se najčešće dijele u dvije skupine. Fotokemijski procesi uključuju UV/ H_2O_2 , UV/ O_3 , foto-Fentonov proces, UV/ S_2O_8 i heterogena fotokataliza. Druga skupina naprednih oksidacijskih procesa su alkalna ozonizacija, ozonizacija sa vodikovim peroksidom, Fentonov proces, elektrokemijska oksidacija te ultrazvuk.

Napredni oksidacijski procesi su visoko učinkoviti zbog brze kinetike zahvaljujući radikalima čija je reaktivnost određena njegovim redoks potencijalom. Hidroksilni radikali neselektivno napadaju gotovo sve organske tvari u otopini brzinom reakcije i do 10^6 - 10^{12} puta brže od standardne oksidacije ozonom. Tablica 1. prikazuje vrijednosti redoks potencijala najčešćih oksidacijskih sredstava iskazanih u odnosu na standardnu vodikovu elektrodu. [52]

Najčešće područje primjene AOP-a je pročišćavanje pitkih i otpadnih voda najčešće područje, ali su također primjenjive i za obradu podzemnih voda, komunalnih voda, obradu tla, dobivanje ultra čiste vode i za uklanjanje hlapljivih organskih tvari.

Glavni nedostaci AOP-a su visoka cijena i specijalni zahtjevi vezani uz sigurnost zbog korištenja reaktivnih kemikalija i jakih izvora energije. Kako su ti procesi slabo učinkoviti pri obradi jako onečišćenih otpadnih voda, imaju veću važnost kao metode za pročišćavanje onečišćenih prirodnih voda, nego kao tehnologije za obradu industrijskih otpadnih voda koje su jako opterećene. [54]

Tablica 1. Standardni redoks potencijali oksidacijskih sredstava [53]

OKSIDACIJSKO SREDSTVO	REAKCIJA	E^0 (V)
F_2	$F_2 + 2e^- \rightarrow 2F^-$	3,03
$HO\cdot$	$2HO\cdot + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2H_2O$	2,80
$SO_4^{\cdot-}$	$SO_4^{\cdot-} + e^- \rightarrow SO_4^{2-}$	2,60
O_2	$O_2 + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$	2,42
O_3	$O_3 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow O_2 + H_2O$	2,07
H_2O_2	$H_2O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2H_2O$	1,78
$HO_2\cdot$	$\cdot HO_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2H_2O$	1,70
MnO_4^-	$MnO_4^- + 8H^+ + 5e^- \rightarrow Mn^{2+} + 4H_2O$	1,68
Cl_2	$Cl_2 + 2e^- \rightarrow 2Cl^-$	1,36
Br_2	$Br_2 + 2e^- \rightarrow 2Br^-$	1,09
I_2	$I_2 + 2e^- \rightarrow 2I^-$	0,54

2.7. Napredne oksidacijske tehnike zasnovane na hidroksilnom radikalu

Kako je vidljivo iz redoks potencijala (2,80 V), hidroksilni radikal je jedan od najjačih oksidirajućih sredstava, korištenih u obradi vode, pri čemu procesima mineralizacije pretvara organsku tvar u CO_2 i vodu.

Prednosti upotrebe vodikovog peroksida proizlazi iz mnogih razloga kao što su povoljnija cijena u odnosu na druge oksidanse, termička stabilnost te njegovim raspadom ne nastaju novi, štetni sporedni produkti, nego samo voda i kisik. Zbog toga, širi se primjena vodikovog peroksida kao oksidacijskog sredstva [55]:

- a) priprava pitke vode – uklanjanje organskih nečistoća i neugodnih mirisa (+ UV ili O_3),
- b) kondicioniranje vode u kanalizaciji – proces uklanjanja sulfida do sulfata i sumpora, uz to stvaranjem ozona omogućava se aeracija u slučaju nedostatka kisika,
- c) obrada industrijskih otpadnih voda – koristi se za uklanjanje sintetskih bojila, cijanidnih i krom(III) iona, klora, nitrita i drugo,
- d) obrada otpadnih plinova – upotrebljava se za uklanjanje različitih neugodnih mirisa (H_2S i drugih sulfidnih organskih spojeva), uklanjanje SO_2 , kao i agresivnih organskih spojeva (npr. fenol, formaldehid)

Hidroksilni radikali neselektivno napadaju organske tvari velikom brzinom kroz četiri glavna mehanizma:

- 1. adiciju radikala
- 2. reakciju uklanjanja vodika
- 3. transfer elektrona
- 4. kombinaciju radikala

Prilikom reakcije s organskim spojem, stvaraju se slobodni radikali, centrirani na ugljikovom atomu; $R\bullet$ ili $R\bullet-OH$, a takvi radikali reagiraju sa kisikom te daju organske peroksi-radikale; $ROO\bullet$. Daljnjim reakcijama, nastali radikali će dati još reaktivnije tvari, poput H_2O_2 ili superoksida (O_2^-). Tako se stvaraju uvjeti za kemijsku razgradnju ili mineralizaciju organskih spojeva. Obzirom na to da je životni vijek hidroksilnih radikala izuzetno kratak zbog velike nestabilnosti, hidroksilni se radikali generiraju direktno u otopini u kojoj provodimo oksidaciju.

2.7.1. UV/ H_2O_2 proces

UV/ H_2O_2 je napredni oksidacijski postupak u kojem se dodaje vodikov peroksid (H_2O_2) u prisutnosti ultraljubičastog svjetla da bi se stvorili hidroksilni radikali. Temelji se na dva mehanizma. Prvi je apsorpcija energije UV zračenja zbog čega dolazi do prelaska molekula prirodne organske tvari iz osnovnog stanja u pobuđeno stanje što rezultira pucanjem veza. Drugi je reakcija prirodne organske tvari s hidroksilnim radikalima koji su nastali fotolitičkim cijepanjem veza vodikovog peroksida. [56]

Najjednostavniji način dobivanja hidroksilnih radikala je direktnim fotokemijskim procesom iz vodikovog peroksida. Apsorbancijom fotona UV zračenja ($\lambda=200-300$ nm) dolazi do pucanja veze između dva kisikova atoma pri čemu se oslobodi velika količina energije. Stehiometrijski, po jednom apsorbiranom kvantu energije nastane dva hidroksilna radikala:

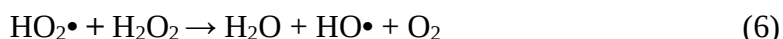
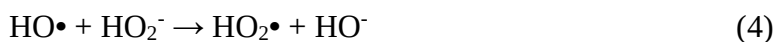


Učinkovitost ovog postupka nastajanja hidroksilnih radikala ovisi i o pH vrijednosti medija pa će tako ovaj proces biti učinkovitiji u alkalnom mediju jer se koncentracija konjugiranog aniona vodikovog peroksida povećava. Konjugirani anion vodikovog peroksida ima veći apsorpcijski koeficijent nego vodikov peroksid, što u konačnici rezultira većom koncentracijom hidroksilnih radikala. S druge strane, visoke pH vrijednosti se izbjegavaju jer hidrogenkarbonatni i karbonatni ioni, bilo kao produkti mineralizacije ili iz okoline, reagiraju sa hidroksilnim radikalima te prelazi u nereaktivne oblike H_2O i OH^- . Međutim, navedeni proces je neizbježan u svakom naprednom oksidacijskom procesu koji sadrži hidroksilne radikale jer se pH mijenja kao posljedica procesa mineralizacije. Iz tog razloga se brzina kemijske reakcije mijenja tokom procesa.

U većini UV/ H_2O_2 procesa, kinetika uklanjanja ovisi o koncentraciji vodikovog peroksida u otopini. Kinetika će rasti povećanjem koncentracije vodikovog peroksida do optimalnog uvjeta gdje postiže svoj maksimum, nakon čega daljnjim povećanjem koncentracije ona opada kao posljedica rekombinacije hidroksilnih radikala. Naime, najveći doseg kvantnog zračenja pogodan za razvijanje hidroksilnog radikala u praksi je $0,5 \text{ mol H}_2\text{O}_2/1 \text{ einstein}$ ($1 \text{ einstein} = 1 \text{ mol fotona}$). Ta se vrijednost naziva osnovna energija fotolize vodikovog peroksida. Ukoliko se koristi energija veća od osnovne, dolazi do rekombinacije hidroksilnog radikala i nastajanja vodikovog peroksida prema [55]:



Ostale reakcije rekombinacije su:



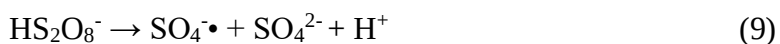
Stoga je za svaki proces koji se temelji na UV/ H_2O_2 oksidaciji potrebno odrediti optimalnu koncentraciju H_2O_2 kako bi se postigla što veća kinetika njegova uklanjanja. [53]

2.8. Reakcije temeljene na sulfatnom radikalu

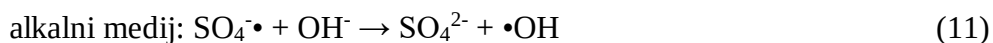
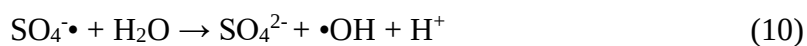
Sulfatni radikal ($\text{SO}_4^{\cdot-}$) se također koristi kao jako oksidacijsko sredstvo, čiji redukcijski potencijal iznosi 2,60 V. Dobiva se jednako kao i hidroksilni radikal, osvjetljenjem UV svjetlošću odnosno apsorbancijom fotona na persulfatnom ionu:



Za razliku od uvjeta nastajanja hidroksilnih radikala, povišeni pH pozitivno utječe na dobivanje sulfatnog radikala. Međutim mehanizam dobivanja još nije poznat. Pod kiselim uvjetima dolazi do razgradnje persulfata u slobodne sulfatne radikale mogu se dalje kiselo katalizirati što je predočeno sljedećim jednadžbama [57]:



Također, u UV/ $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ sustavu može doći i do stvaranja hidroksilnih radikala, i to uz pomoć sulfatnih radikala prema sljedećim reakcijama [58]:



Međutim, istraživanja su pokazala da je konstanta brzina reakcije (11) vrlo mala u odnosu na brzinu reakcije slobodnih sulfatnih radila s organskim komponentama (npr. aromatski spojevi). Obje vrste radikala, hidroksilni i sulfatni su odgovorni za razgradnju organske tvari, ali će ovisno o pH vrijednosti medija, jedna vrsta izdominirati. Nadalje, pri neutralnom pH sulfatni radikali će pokazati veći potencijal prema razgradnji od hidroksilnih radikala dok će pri kiselim uvjetima pokazivati slične redukcijske potencijale. [59]

Slično hidroksilnim radikalima, sulfatni radikali su vrlo reaktivni s kratkim životnim vijekom. Međutim njihov mehanizam reakcije je drugačiji. Hidroksilni radikali, prilikom reakcije s organskom tvari, teže kidanju C=C veza ili uklanjanju vodika s C–H veze dok se mehanizam djelovanja sulfatnih radikala temelji na uklanjanju elektrona iz organske molekule pri čemu one prelaze u organski kation-radikal. Drugim riječima, mehanizam razgradnje sulfatnih radikala je transfer elektrona dok je za hidroksilne radikale više vjerojatno da će sudjelovati u reakcijama uklanjanja vodika ili reakcijama adicija. [60]

2.9. Kemijska kinetika

Molekule, atomi ili ioni međusobno reagirati samo ako su u dodiru, ukoliko se sudare. Kemijske reakcije se odvijaju velikom brzinom. Brzina kemijske reakcije je opisana brojem sudara reagirajućih tvari u jedinici vremena. Prema kinetičkoj teoriji plinova, broj sudara jedne molekule može iznositi 10^{10} u sekundi što daje zaključak da se reakcije mogu odvijati izuzetno velikom brzinom. Međutim, kako na brzinu reakcije ne utječe samo broj sudara već i uspješnost sudara čestica, brzine različitih kemijskih reakcija se razlikuju. Pa tako, razlikujemo reakcije sa završetkom u tisućinkama ili milijuntim dijelovima sekunde i reakcije koje se odvijaju sekundama, minutama pa čak i godinama. Samo sudari čestica koje posjeduju dovoljnu energiju aktivacije dovode do reakcije. Svaka promjena uvjeta, kojom se poveća broj sudara u sekundi, ali i uspješnost tih sudara pospješuje tj. povećava brzinu kemijske reakcije. Brzina kemijske reakcije najčešće se izražava kao brzina promjene koncentracije ili tlaka reaktanata ili produkata u vremenu. Čimbenici koji utječu na brzinu kemijske reakcije [61] su priroda i koncentracija reaktanta, temperatura, dodirna površina, katalizator, zračenje i mehanizam reakcije. Stoga je, da bi se dobila optimalna brzina odvijanja kemijske reakcije, potrebno znanje i o uvjetima u kojima se odvija reakcija, a koji imaju mogući utjecaj na brzinu.

2.9.1. Reakcije prvog reda

Kemijske reakcije prvog reda su one reakcije u kojima raspadom ili pretvorbom jednog reaktanta nastaju produkti. Brzina takve reakcije općenito se definira kao promjena početne koncentracije tvari u vremenu. Reakciju prvog reda se prikazuje isto kao i reakcija nultog reda:



Razlikuju se tri vrste reakcija prvog reda:

1. Radioaktivni raspad
2. Reakcija prijelaza
3. Reakcija disocijacije

Radioaktivni raspad

Radioaktivni raspad predstavljaju reakcije u kojima se reaktant A raspada na česticu B pri čemu dolazi do emisije radioaktivnog zračenja (α , β , ili γ):



Molekule A raspadaju se brzinom proporcionalnom njihovoj količini (zato je to reakcija prvog reda). Koncentracija tvari A pada u vremenu sve dok se u potpunosti ne raspadne što je vidljivo iz sljedeće jednadžbe:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \quad (14)$$

Odnosno, koncentracija molekule A smanjuje se brzinom $k \cdot c(A)$, pri čemu konstanta k predstavlja koeficijent raspadanja. [62]

Reakcija prijelaza

U reakcijama prijelaza, tvar A prelazi u tvar B u određenom vremenu. Reakcija je opisana sljedećom relacijom:



Prilikom reakcije prijelaza, dolazi do istovremenog smanjivanja koncentracije tvari A te povećanja koncentracije tvari B što se opisuje prema sljedećim jednadžbama:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \quad (16)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = k \cdot c(A) \quad (17)$$

Konstanta reakcije, k je pozitivna konstanta. Važno je naglasiti da je kod ovih reakcija količina tvari u zatvorenom sustavu konstantna:

$$c(A)_t + c(B)_t = \text{konst.} \quad (18)$$

Reakcija disocijacije

Disocijacija je reakcija u kojoj se jedna molekula raspada na manje komponente; na manje molekule ili ioni što se može prikazati sljedećom jednadžbom:



U reakciji disocijacije, brzina nastajanja tvari B i C je proporcionalna brzini nestajanja tvari A što se može prikazati jednačbama:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \quad (20)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = n \cdot k \cdot c(A) \quad (21)$$

$$\frac{dc(C)}{dt} = k \cdot c(A) \quad (22)$$

Međutim, za razliku od prethodnog primjera, ne vrijede konstantne količine tvari u sustavu već se mora promotriti i stehiometrija:

$$n \cdot c(A)_t + c(B)_t = \text{konst.} \quad (23)$$

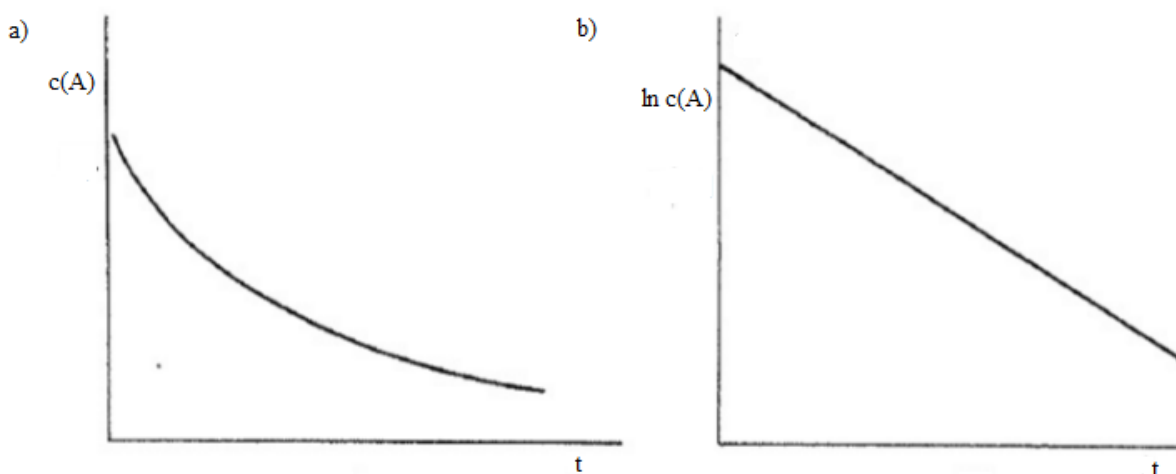
$$c(A)_t + c(C)_t = \text{konst.} \quad (24)$$

Općenita jednačba koja opisuje promjenu koncentracije tvari u vremenu za reakcije prvog reda glasi:

$$\frac{dc(A)}{c(A)} = -k \cdot dt \quad (25)$$

Integriranjem jednačbe (25) u granicama od $c(A)_0$ do $c(A)$ i od $t = 0$ do t dobije se sljedeći izraz:

$$\ln \frac{c(A)}{c(A)_0} = -k \cdot t \quad (26)$$



Slika 8. Prikaz ovisnosti: a) koncentracije reaktanta, $c(A)$ o vremenu t , te
b) $\ln c(A)$ od t

Slika 8. je grafički prikaz reakcija prvog reda. Ukoliko se prilikom određivanja brzine neke nepoznate reakcije dobiju onakve ovisnosti kakve su prikazane na slici, tada je reakcija prvog reda.

2.9.2. Reakcije drugog reda

Kemijske reakcije drugog reda su bimolekularne reakcije čija brzina ovisi o koncentraciji dvaju reaktanata, tj. proporcionalna je njihovom umnošku koncentracija ili koncentraciji reaktanta na kvadrat.

Nepovratne kemijske reakcije

Jednostavna bimolekularna reakcija opisuje se izrazom (27), a predstavlja reakciju molekule A s molekulom B, pri čemu nastaje produkt C:



Prema brzini reakcije može se utvrditi kolika se količina reaktanata troši u jedinici vremena odnosno koliko produkta nastane u jedinici vremena. Može se zapisati sljedećim izrazima:

$$\frac{dc(C)}{dt} = k \cdot c(A) \cdot c(B) \quad (28)$$

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \cdot c(B) \quad (29)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = -k \cdot c(A) \cdot c(B) \quad (30)$$

Izrazi gore navedeni su pokazatelji kako kemijskom reakcijom, koncentracija reaktanata, molekula A i B se smanjuje, uz istovremeno povećanje koncentracije produkta C. Nadalje, sume koncentracija tvari A i C, odnosno B i C, konstantne u svakom trenutku reakcije t .

$$c(A) = c(A_0) - c(C) \quad (31)$$

$$c(B) = c(B_0) - c(C) \quad (32)$$

Kada se uvedu sljedeći izrazi, uređenjem izraza (x) dobije se sljedeća jednakost:

$$\frac{dc(C)}{dt} = k \cdot [c(A_0) - c(C)] \cdot [c(B_0) - c(C)] \quad (33)$$

Povratne kemijske reakcije

Druga vrsta reakcija 2. reda su povratne kemijske reakcije, gdje se reakcije u sustavu mogu opisati kombinacijom reakcija nastajanja produkta, prema izrazu (34) te njene reverzibilne reakcije (35):



Stoga se ukupna reakcija u sustavu može opisati:



Brzina kemijske reakcije tada se može izraziti jednadžbama (38)–(40). Vidljivo je kako se kod reakcije opisane konstantom brzine k_1 tj. kod reakcija nastajanja produkta smanjuje koncentracija komponenti A i B, a povećava koncentracija komponente C. Kod reakcije suprotnog smjera, smanjuje se koncentracija komponente C, a raste koncentracija komponenti A i B. Tako promjene koncentracije pojedinih komponenti, bilo povećanje ili smanjenje ukazuju na smjer odvijanja reakcije, a pritom su sume koncentracija komponenti A i C, odnosno B i C, konstantne u svakom trenutku t odvijanja reakcije. [62]

$$\frac{dc(C)}{dt} = k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) - k_2 \cdot c(C) \quad (38)$$

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) + k_2 \cdot c(C) \quad (39)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = -k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) + k_2 \cdot c(C) \quad (40)$$

2.10. Kemijska kinetika u naprednim oksidacijskim procesima

Napredni oksidacijski procesi su kompleksnije reakcije stoga se niti sustav ne može svesti na jednostavne reakcije kojima se opisuju reakcije 1. i 2. reda već postoji veliki niz mogućih reakcija. Stoga svaka reakcija koja utječe na koncentraciju reaktanata, utjecat će i na ukupnu kinetiku.

U UV/H₂O₂ i UV/PS sustavima, generiraju se OH• i SO₄^{•-}, radikali odgovorni za razgradnju organske tvari u otopini. Zbog složenosti sustava i utjecaja vanjskih faktora, radikali i organske molekule ne reagiraju u stehiometrijskom omjeru već se odvija niz reakcija popisanih u tablici 2.

Reakcije prikazane jednadžbama (41) i (42) su reakcije kojima nastaju hidroksilni i sulfatni radikali, generirano UV zračenjem. Kako je vidljivo iz reakcije opisane jednadžbom (48), u lužnatom mediju, prisutni sulfatni radikali se mogu pretvoriti u hidroksilne radikale. Nadalje, u prisutnosti kloridnih iona u otopini nastaju kloridni radikali (reakcija (55)) koji mogu utjecati na brzinu kemijske reakcije. Stoga, zbog velike selektivnosti kloridnog radikala, ukupna brzina reakcije će se povećati ukoliko kloridni radikali imaju afinitet prema spoju koji je potrebno ukloniti. S druge strane, reakcija se smatra nepoželjnom ako nema

izražen afinitet prema prisutnom spoju. Reakcije (54), (57) i (59) prikazuju produkt reakcije hidroksilnog radikala s visokom koncentracijom kloridnih iona pri niskoj pH vrijednosti odnosno $\text{ClOH}^\bullet$ te produkte daljnje reakcije $\text{ClOH}^\bullet$ u sustavu. Sve nastale specije su manje reaktivne od hidroksilnih radikala zbog čega su nepoželjni. Do ovakvih nepoželjnih posljedica ne dolazi pri neutralnom pH i koncentracijama klorida manjim od 100 mg/L.

Tablica 2. Glavni procesi u UV/H₂O₂ i UV/PS sustavima

REAKCIJA		$k \text{ (s}^{-1}\text{)}$
$\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2\text{OH}^\bullet$	(41)	-
$\text{S}_2\text{O}_8^{2-} + h\nu \rightarrow 2\text{SO}_4^{\bullet-}$	(42)	-
$\text{HO}^\bullet + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	(43)	$2,7 \cdot 10^7$
$\text{HO}^\bullet + \text{HO}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	(44)	$5,5 \cdot 10^9$
$\text{HO}^\bullet + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}^\bullet$	(45)	$1,3 \cdot 10^{10}$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{S}_2\text{O}_8^{2-} \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + \text{S}_2\text{O}_8^{\bullet-}$	(46)	$6,6 \cdot 10^5$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{SO}_4^{\bullet-} \rightarrow \text{S}_2\text{O}_8^{2-}$	(47)	$3,1 \cdot 10^8$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{OH}^- \rightarrow \text{HO}^\bullet + \text{SO}_4^{2-}$	(48)	$6,5 \cdot 10^7$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HO}^\bullet + \text{SO}_4^{2-} + \text{H}^+$	(49)	< 60
$\text{HO}^\bullet + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_3^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O}$	(50)	$8,5 \cdot 10^6$
$\text{HO}^\bullet + \text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{CO}_3^{\bullet-} + \text{OH}^-$	(51)	$3,9 \cdot 10^8$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_3^{\bullet-} + \text{HSO}_4^-$	(52)	$9,1 \cdot 10^6$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{SO}_4^{2-} + \text{CO}_3^{\bullet-}$	(53)	$6,1 \cdot 10^6$
$\text{HO}^\bullet + \text{Cl}^- \rightarrow \text{ClOH}^\bullet$	(54)	$4,3 \cdot 10^9$
$\text{SO}_4^{\bullet-} + \text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}^\bullet + \text{SO}_4^{2-}$	(55)	$3,1 \cdot 10^8$
$\text{Cl}^\bullet + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{HO}^\bullet + \text{Cl}^-$	(56)	$2,5 \cdot 10^5$
$\text{ClOH}^\bullet + \text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}_2^{\bullet-} + \text{OH}^-$	(57)	$1,0 \cdot 10^5$
$\text{Cl}_2^{\bullet-} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ClOH}^\bullet + \text{Cl}^-$	(58)	$4,5 \cdot 10^6$
$\text{ClOH}^\bullet + \text{H}^+ \rightarrow \text{HClOH}^\bullet$	(59)	$3,0 \cdot 10^{10}$
$\text{HClOH}^\bullet \rightarrow \text{Cl}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	(60)	$5,0 \cdot 10^4$

Tablica 2 pokazuje kompleksnost AOP-a zbog velikog broja istovremenih reakcija, od kojih će svaka utjecati na ukupnu kinetiku sustava. Iz tog razloga je potrebno koristiti tzv. kompetitivnu kinetiku za određivanje kinetike drugog reda. Određuje se pomoću poznate kinetike spoja za koji se smatra da ima veliki afinitet prema hidroksilnim i sulfatnim

radikalima. Kao referentni spoj koristi se para-klorobenzojeva kiselina (pCBA), a kinetika drugog reda se računa prema jednadžbi:

$$k_{R,S} = k_{R,pCBA} \left(\frac{k(S)_T - k(S)_{UV-C}}{k(pCBA)_T - k(pCBA)_{UV-C}} \right) \quad (61)$$

U jednadžbi (61) $k_{R,S}$ predstavlja kinetiku drugog reda (konstantu brzine) reakcije spoja S s određenom vrstom radikala R, $k_{R,pCBA}$ kinetika drugog reda razgradnje pCBA, ovisna o vrsti radikala R. [63]

2.11. Eksperimentalni dizajn

Eksperiment se može iskazati kao proces koji se provodi s ciljem dobivanja potrebnih informacija na temelju opservacije reakcije između poticaja i odziva. Drugim riječima, ono podrazumijeva promjenu nezavisne varijable čime bi se utvrdio utjecaj tih promjena na zavisnu varijablu. Statističko planiranje eksperimenata obuhvaća metode izvođenja eksperimenata koje omogućavaju sakupljanje podataka primjerenih statističkoj analizi na temelju čega je dalje moguće donositi objektivne i valjane zaključke. Provođenje eksperimenata zahtjeva izradu plana eksperimenata i statističku obradu podataka. Za te potrebe se koriste metode statističkog planiranja eksperimenata (eng. *Design of Experiments*, DOE). Eksperimentalnim dizajnom se reducira broj eksperimenata jer se u širokom intervalu predviđa ponašanje povezanih faktora. Time je pristup analizi olakšan jer je moguće dobiti maksimalnu količinu informacija iz malog broja eksperimentalnih podataka. Da bi se moglo ispitati utjecaj više efekata, potrebno je iskoristiti ispravan eksperimentalni dizajn. Indikacije dobro dizajniranog eksperimenata su [64]:

- dobro definiran cilj
- mogućnost procjene pogreške
- dovoljna preciznost
- mogućnost prepoznavanja različitih utjecaja korištenjem različitih matematičkih modela korištenjem slučajnog odabira (randomizacija) i faktorskog dizajna

Neki od mogućih eksperimentalnih dizajna su nasumični blokovi (eng. *Randomized blocks*), latinski kvadrati (eng. *Latin squares*) te faktorski dizajn (eng. *Factorial design*).

Eksperimentalni dizajn započinje odabirom sklopa veličina tzv. zavisnih varijabli za koje se smatra da najbolje opisuju djelovanje sustava u cijelosti. Osim toga, potrebno je odrediti i nezavisne varijable (faktori, k) čije promjene imaju utjecaj na zavisnu varijablu. Faktori moraju biti diskretne vrijednosti, ali mogu predstavljati veličine iz kvantitativne tj. numeričke odnosno kvalitativne (kategoričke) grupe veličina. Broj različitih vrijednosti koje faktor može poprimiti naziva se nivo, L . Broj nivoa je obično jednak za sve faktore, ali postoje DOE metode koje omogućavaju različit broj nivoa za svaku varijablu. Broj i složenost eksperimenata ovisi o broju faktora i broju različitih vrijednosti koje može primiti svaki od faktora. Vrijednosti dobivene mjerenjem se opisuju matematičkim jednadžbama koje predstavljaju model kojim se dalje predviđa djelovanje međusobno povezanih faktora u promatranom sustavu.

2.12. Potpuni faktorski plan eksperimenta

Potpuni faktorski plan eksperimenta je vrsta dizajna u kojem se svaka postavka svakog faktora pojavljuje pri svakom okruženju svakog drugog faktora. Najjednostavnija forma ove, najčešće korištene metode eksperimentalnog dizajna je plan s dvije razine; sastoji se od k faktora i dva nivoa za svaki faktor. Ako postoji k faktori, svaki na dvije razine, dobije se matrica s $2k$ različitih eksperimenata odnosno puni faktorski plan ima $2k$ niz. Dobiveni eksperimentalni podatci statistički se obrađuju te se dobije jednadžba drugog reda. Ona predstavlja empirijski model za opisivanje odzivne površine. Dvije razine na koju su postavljeni svi ulazni faktori se nazivaju „visoka“ i „niska“ ili „1“ i „-1“. Sve moguće visokoniske kombinacije svih ulaznih faktora predstavlja puni faktorski plan u dva nivoa. Također, upotrebljava se vrijednost „0“ koja se pripisuje središnjoj točki u kojoj svi faktori imaju vrijednost između gornje i donje razine. Ova vrsta eksperimentalnog dizajna nije preporučljiva za 5 ili više faktora jer zahtijeva veliki broj razina stoga nije vrlo učinkovit. [64]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Pribor i kemikalije

Za izvedbu eksperimenta korišteno je standardno laboratorijsko posuđe i reaktor za napredne oksidacijske procese, ukupnog volumena 100 mL, opremljen magnetskom miješalicom i UV lampom odnosno niskotlačnom živinom lampom (UV-C, 254 nm) UVP-Ultra Violet Products, Cambridge, UK. UV lampa je spojena na izvor napajanja UVP-Ultra Violet Products, Upland, CA, USA, s frekvencijom 50 Hz, naponom 230 V i jačinom struje od 0,21 A.

Za pripremu sintetskih otopina korištene su sljedeće kemikalije:

- ultra čista voda, (18 M Ω) dobivena sustavom za filtriranje Milli-Q® Watersystem
- desvenlafaksin
- donepezil hidroklorid
- hidroklortiazid
- omeprazol

Kemikalije korištene za podešavanje uvjeta u ispitivanim sustavima:

- vodikov peroksid, $w(\text{H}_2\text{O}_2) = 30,0\%$, Kemika
- natrijev persulfat, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$
- otopina natrijeva hidroksida, $c(\text{NaOH}) = 0,01 \text{ M}$
- otopina sumporne kiseline, $c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,01 \text{ M}$

Mobilna faza kod HPLC analiza pripravljana je koristeći sljedeće kemikalije:

- metanol, CH_3OH , HPLC Grade, J. T. Baker
- acetonitril, $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, HPLC Grade, J. T. Baker
- otopina mravlje kiseline, $c(\text{HCOOH}) = 0,01 \text{ M}$

Za potrebe analize korišteni su pH metar, potreban za podešavanje zadanih pH vrijednosti u sustavima, te za dobivanje kvantitativnih informacija korišten je HPLC sustav Shimadzu s UV/DAD detektorom.

3.2. Plan i provedba eksperimenta

Priprema otopina

Eksperimenti su provedeni upotrebom sintetskih otopina navedenih farmaceutika. Za potrebe preciznog vaganja upotrebljava se analitička vaga preciznosti $\pm 0,0001$ g, a potrebne mase odgovaraju onoj koje su proporcionalne željenoj, početnoj koncentraciji od 0,1 mM. Odvagane mase krutog farmaceutika se otapaju u 2 L ultra čiste vode.

Razvoj HPLC metode

Metode za analizu razvijene su na principu pokušaja i pogreške dok nisu dobiveni zadovoljavajući parametri analize (Tablica 3).

Tablica 3. Parametri HPLC analiza modelnih otopina farmaceutika

	Desvenlafaksin	Donepezil hidroklorid	Hidroklortiazid	Omeprazol
Temperatura kolone, °C	40	40	40	40
Volumen injektiranja, µL	50	50	50	50
Valna duljina, nm	247	268	272	301
Kolona	Phenomenex Gemini C18 3u 150×4,6 mm	X Terra 50×2,1 mm 3,5µm	X Terra 50×2,1 mm 3,5µm	X Terra 50×2,1 mm 3,5µm
Retencijsko vrijeme, t_R	3,024	1,947	0,860	2,103
Protok vodene faze, mL/min	0,70	0,35	0,45	0,425
Protok organske faze, mL/min	0,30	0,15	0,05	0,075

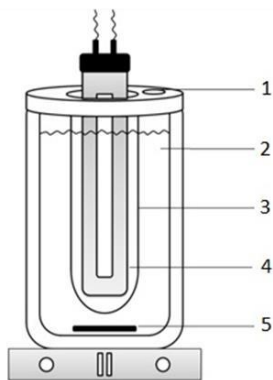
Za svaki pojedinačni spoj bilo je potrebno razviti posebnu metodu zbog različitih fizikalno-kemijskih svojstava. Stoga je bilo potrebno podesiti odgovarajuće radne uvjete kako bi se dobio zadovoljavajući kromatogram. Najprije je potrebno odabrati odgovarajuću kolonu pošto se one razlikuju po prirodi punila, veličini čestica te duljini. Što se tiče duljine, za bolje razdvajanje se koriste veće kolone sa manjim česticama čime se postiže bolje razdvajanje,

međutim spoj sporije prolazi. Osim toga, kako bi učinkovito i u prihvatljivom vremenu došlo do razdvajanja tvari na koloni, potrebno je pravilno odabrati mobilnu fazu te podesiti brzinu protoka kroz kolonu. Kod odabira mobilne faze, važan je odgovarajući udio vodene i organske tvari, a pH je potrebno održavati stalnim što se postiže upotrebom pufera. Temperatura kolone održavana je konstantno na 40 °C. Temperatura je bitan parametar te povišena temperatura smanjuje viskoznost pokretne faze čime se poboljšavaju kinetički parametri i selektivnost. Prilikom razvoja metode, vrlo bitan parametar je i brzina protoka mobilne faze kroz kolonu jer utječe na vrijeme zadržavanja spoja u koloni.

Provedba eksperimenta

Plan rada bio je ispitati utjecaj koncentracije pojedinih oksidirajućih sredstava kao i utjecaj pH vrijednosti na djelotvornost UV-C/H₂O₂ i UV-C/PS procesa, te odrediti kinetiku procesa, iz čega se trebao izraditi matematički model ponašanja sustava.

Slika 9 prikazuje shemu aparature korištene za provođenje reakcija UV-C, UV-C/H₂O₂ te UV-C/PS. U suhi reaktor menzurom se odmjerilo 80 mL sintetske otopine te se uključi magnetska miješalica.



Slika 9. Aparatura za provođenje AOP-a: (1) poklopac s otvorom za uzorkovanje, (2) reaktor, (3) kvarcna kiveta, (4) UV lampa (5) magnetska miješalica

Eksperimentalni dio se sastojao od 76 zasebnih reakcija pri čemu su sve reakcije provedene pri istim radnim uvjetima i po istom postupku. Reakcije su podijeljene u 3 skupine:

- 1) Razgradnja otopine farmaceutika pomoću UV svijetla- odvijaju se bez dodatka oksidansa u vremenskom intervalu od 0 s do 480 s te nije potrebno podesiti pH vrijednost ispitivane otopine. Uzorci se uzimaju prije samog početka reakcije (0 s) te u 30., 60., 120., 240. i 480 s.

- 2) Razgradnja otopina farmaceutika u prisutnosti dodanog vodikovog peroksida- u rasponu dodanih volumena oksidansa: 8,1, 85 i 162 μL . Reakcije se provode kroz 60 sekundi s vremenom uzorkovanja svakih 10 sekundi. Podešavanje pH vrijednosti na željenu vrijednost dodatkom 0,01 M NaOH Ili 0,01 M H_2SO_4 . Početne pH vrijednosti su bile 4, 7 i 10.
- 3) Razgradnja otopina farmaceutika u prisutnosti persulfata kao oksidansa- reakcije su provedene uz različite mase persulfata; 19, 199,5 te 380 mg. Reakcije s 19 i 199,5 mg su se vodile u ukupno 60 s reakcije, pri čemu se uzorkovalo svakih 10 s. Razgradnja farmaceutika s 380 mg oksidansa se odvijala kroz 30 s, uz uzorkovanje svakih 5 s. Podešavanje pH vrijednosti na željenu vrijednost dodatkom 0,01 M NaOH Ili 0,01 M H_2SO_4 . Početne pH vrijednosti su bile 4, 7 i 10.

Dizajn eksperimenta

Kombinacijom empirijskog i statističkog pristupa provedena je procjena ključnih procesnih parametara istraživanih sustava (početni pH, koncentracija oksidansa) za obradu otpadnih voda 4 različitih farmaceutika. Za proces razgradnje svakog onečišćivala razvijen je eksperimentalni plan metodom punog faktorskog plana s dvije numeričke varijable na tri razine (tablica 4.) u kombinaciji s metodom odzivnih površina. Za sve eksperimente korištene su jednake numeričke varijable (pH, koncentracija oksidansa) na tri jednake razine.

Tablica 4. Puni faktorski plan eksperimenta za proces razgradnje modelnih onečišćivala (M)

Procesni parametar	Kodirana vrijednost	Razina		
NUMERIČKI		-1	0	1
[P] : [OX]	X_1	1:10	1:105	1:200
pH	X_2	4	7	10

Prirodne (nekodirane) nezavisne varijable je potrebno prevesti u kodirane vrijednosti na razine odgovarajuće odabranom eksperimentalnom dizajnu, u našem slučaju tri razine (-1, 0 i 1) za numeričke varijable. Odabrani utjecaji na razgradnju sintetskih otopina farmaceutika trima, prethodno opisanim procesima koji se prate su: količina dodanog oksidirajućeg sredstva (X_1) te početna pH vrijednost (X_2). Njihov zajednički utjecaj na kinetiku razgradnje farmaceutika je opisana polinomom:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_2 X_2 + \beta_{22} X_2^2 + \beta_{12} X_1 X_2 \quad (62)$$

gdje su: β_0 odsječak, β_1 i β_2 linearni, β_{11} i β_{22} kvadratni koeficijenti, a β_{12} koeficijent interakcije.

Na temelju koeficijenta determinacije (R^2) te analize varijance (ANOVA) procijenjena je točnost modela. Razvoj plana, statistička analiza, te ANOVA provedeni su korištenjem programskih paketa *Design Expert* 7.0, StatEase, SAD, i STATISTICA 10.0, StatSoft Inc., SAD.

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom radu proveden je niz eksperimenata kako bi se ispitao utjecaj pH vrijednosti i koncentracije oksidansa na uspješnost obrade otpadnih voda niza farmaceutika. Eksperimentalni plan se sastojao od dvije numeričke varijable na tri jednake razine. Drugim riječima, radilo se pri pH vrijednostima koje su varirale od 4 do 10 te pri koncentracijama oksidansa u rasponu od 1:10 do 1:200. Kombinacije eksperimenata i procesnih parametara nalaze se u tablici.

Degradacija farmaceutika praćena je tijekom određenog vremenskog razdoblja kako bi se prikupili podaci za utvrđivanje konstanti degradacije. Usporedba reakcija i njihovih konstanti brzine razgradnje moguće je jedino ako se sve mogu svesti na isti red reakcije. Stoga se dobiveni eksperimentalni rezultati za razgradnju modelnih otopine farmaceutika UV-C/H₂O₂ te UV-C/PS procesom kroz period obrade od 90 sekundi testira na pripadajući red reakcije. Koriste se integralne jednačbe za određivanje reda reakcije prikazane različitim funkcijskim ovisnostima koncentracije i vremena preko linearne regresije. Utvrđeno je da fotooksidacija proučavanih farmaceutika prati kinetiku prvog reda. Kalkulirane konstante brzine (*k*) korištene su kao reakcije sustava za provjeru utjecaja ispitivanih parametara na fotooksidacije farmaceutika primjenom RSM pristupa. Višeregresijska analiza (MRA) matrice dizajna i dobivenih vrijednosti za odgovarajući odziv rezultirala je polinomom, tj. jednačbom drugog reda (model M1) za predviđanje ponašanja promatranog sustava. Točnost i značaj izvedenih RSM modela proučavaju se na temelju standardnih statističkih parametara dobivenih pomoću analize varijance (ANOVA). Pomoću ANOVE moguće je procijeniti sposobnost razvijenog modela za opisivanje varijabilnosti podataka. ANOVA omogućuje da sa sigurnošću dobivene vrijednosti i izvedeni testovi mogu izravno osigurati primjerenost RSM-modela za zadane zadatke; za provjeru utjecaja parametara procesa na odabrani odgovor sustava.

4.1. Fotooksidativna obrada modelne otopine desvenlafaksina

Provedenim eksperimentima te dodatnim analizama dobivene su numeričke vrijednosti kojima opisujemo obradu farmaceutika, desvenlafaksina UV/H₂O₂ te UV/PS procesima.

Tablica 5. prikazuje kombinaciju eksperimenata i procesnih parametara te dobivene vrijednosti kinetike konverzije desvenlafaksina.

Tablica 5. Puni faktorski plan eksperimenata s dvije neovisne varijable izražene u kodiranim i stvarnim vrijednostima i izračunate vrijednosti konverzije farmaceutika prvog reda (k , s^{-1})

Eksp.	Varijabla 1		Varijabla 2		Konverzija desvenlafaksina	
	kod	[P] : [OX]	kod	pH	UV-C/ H ₂ O ₂	UV-C/ PS
1	-1	1:10	-1	4	9,7	28,6
2	0	1:10	0	7	7,5	37,4
3	1	1:10	1	10	7,5	15,8
4	-1	1:105	-1	4	27,8	35,9
5	0	1:105	0	7	32,5	45
6	1	1:105	1	10	12,1	59,9
7	-1	1:200	-1	4	43,2	113,6
8	0	1:200	0	7	53,2	109,4
9	1	1:200	1	10	31,1	97,3

Višeregresijska analiza (MRA) matrice dizajna i dobivenih vrijednosti za odgovarajući odziv rezultirala je polinomom, odn. jednadžbom drugog reda (model M1) za predviđanje ponašanja promatranog sustava. Jednadžba za UV/H₂O₂ proces je prikazana te UV/PS proces obrade desvenlafaksina prikazane su jednadžbama 63 i 64 :

$$Y = 30,02 + 17,47 X_1 - 4,67 X_2 - 1,975 X_1 X_2 + 1,57 X_1^2 - 8,83 X_2^2 \quad (63)$$

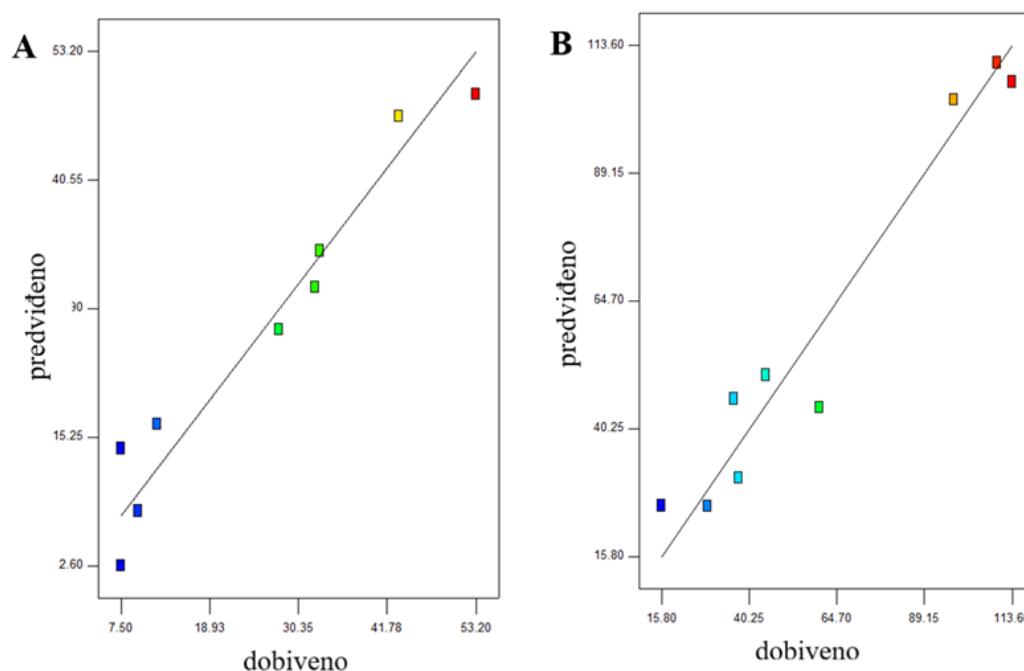
$$Y = 50,54 + 39,75 X_1 - 0,85 X_2 - 0,875 X_1 X_2 + 20,08 X_1^2 - 5,42 X_2^2 \quad (64)$$

Rezultati provedene analize varijance dobivenih RSM modela prikazani su u tablici 6.

Tablica 6. Statistički podatci za RSM modele razvijene za opis degradacije desvenlafaksina UV/H₂O₂ i UV/PS procesima

proces	R^2	R^2_{adj}	p	F	značajni (kodirani) parametri modela	značajni procesni parametri
UV/H ₂ O ₂	0,942	0,846	0,0448	9,78	X_1	[P] : [H ₂ O ₂]
UV/PS	0,945	0,852	0,0420	10,24	X_1	[P] : [PS]

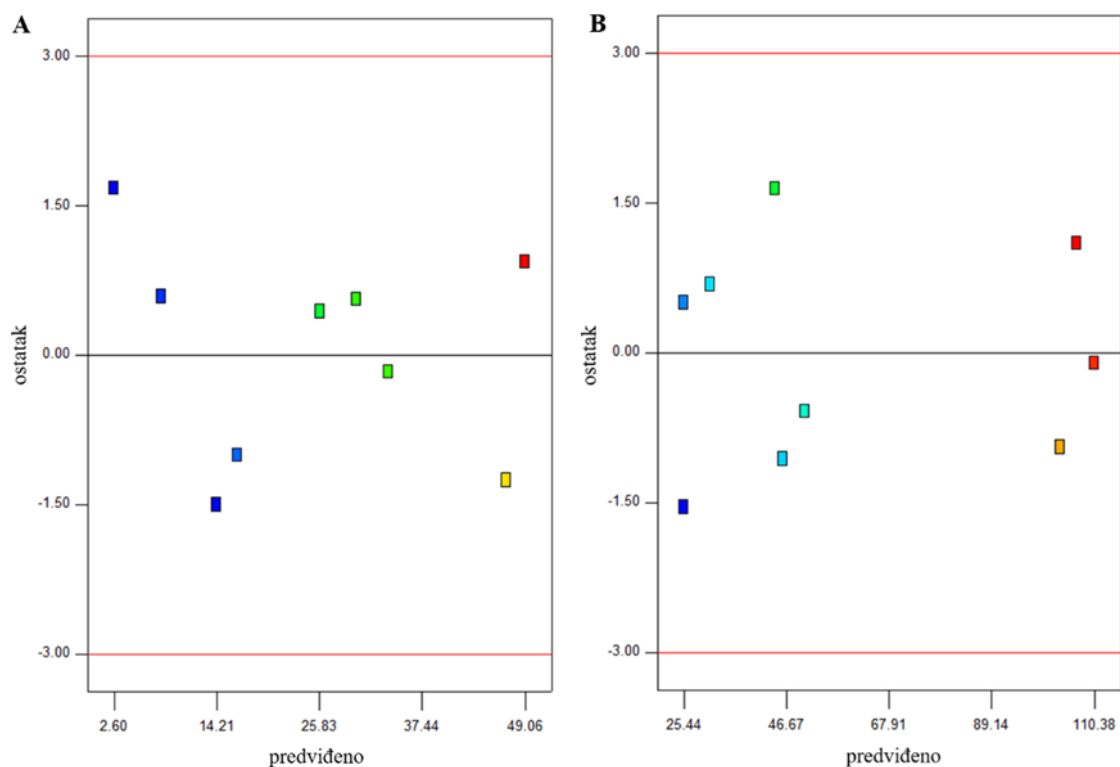
Na temelju izračunate vrijednosti Fisherova F -testa, razvijeni RSM modeli su signifikantni. Za UV/H₂O₂ proces, postoji samo 4,48% šanse da je visoka F -vrijednost modela rezultat šuma tj. pogreške, dok je za UV/PS proces 4,20% šansa da pogreška uzrokuje visoku F -vrijednost modela. Pomoću ANOVE je također utvrđena značajnost procesnih parametara na sam proces. U oba procesa, pokazalo se da samo koncentracija oksidansa utječe na fotooksidativnu degradaciju desvenlafaksina. Takvi zaključci su donijeti prema niskim p -vrijednostima odnosno $p < 0,05$.



Slika 10. Usporedba eksperimentalnih i modelom predviđenih vrijednosti odziva za: A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

Slika 10 prikazuje grafički prikaz valjanosti modela koji prikazuje vrijednosti predviđene modelom u odnosu na eksperimentalne vrijednosti. Na slici je vidljivo kako za oba procesa, nema znatnog odstupanja. Točnije, vidljiv je dobar odnos između eksperimentalne i predviđene vrijednosti te da nema znatnih odstupanja. Takva raspodjela točaka potvrđuje pouzdanost modela. Treba istaknuti da se eksperimentalni podaci nalaze u blizini dijagonalne crte koja sugerira da modeli imaju visoku točnost koja se također vidi prema visokim R^2 vrijednostima dane u tablici 6.

Grafički prikaz na slici 11. ispituje pretpostavku konstantne varijance. Vidljivo je kako se točke nasumično nalaze na grafu te se nalaze unutar dopuštenih intervala, odnosno unutar vrijednosti -3 i 3. Time se dodatno potvrdilo da nema značajnijih odstupanja modela od eksperimenta.



Slika 11. Grafički prikaz ovisnosti predviđenih vrijednosti odziva o vrijednostima ostatka za:
A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

4.2. Fotooksidativna obrada modelne otopine donepezil hidroklorida

Tablica 7. Puni faktorski plan eksperimenata s dvije neovisne varijable izražene u kodiranim i stvarnim vrijednostima i izračunate vrijednosti konverzije farmaceutika prvog reda (k , s⁻¹)

Varijabla 1			Varijabla 2		Konverzija donepezil hidroklorida	
Eksp.	kod	[P] : [OX]	kod	pH	UV-C/ H ₂ O ₂	UV-C/ PS
1	-1	1:10	-1	4	5,2	30,7
2	0	1:10	0	7	5,7	28,3
3	1	1:10	1	10	7,2	51,9
4	-1	1:105	-1	4	33,3	50,3
5	0	1:105	0	7	33	47,6
6	1	1:105	1	10	24,3	73,2
7	-1	1:200	-1	4	43,1	73,8
8	0	1:200	0	7	43,8	67,7
9	1	1:200	1	10	32,3	101,1

Provedeni su eksperimenti sa različitim kombinacijama procesnih parametara te provedena dodatna analiza. Dobiveni su rezultati uz pomoću kojih su izračunate kinetike degradacije donepezil hidroklorida. Tablica 7. prikazuje dobivene rezultate.

Višeregresijskom analizom dobivene su odgovarajuće jednadžbe drugog reda za proces UV/H₂O₂ (65) te za UV/PS (66). Dobiveni su modeli čime se otvara mogućnost predviđanju ponašanja za dane sustave.

$$Y = 32,38 + 16,85 X_1 - 2,97 X_2 - 3,20 X_1 X_2 - 7,32 X_1^2 - 3,27 X_2^2 \quad (65)$$

$$Y = 46,61 + 21,95 X_1 + 11,90 X_2 + 1,52 X_1 X_2 + 1,88 X_1^2 + 15,63 X_2^2 \quad (66)$$

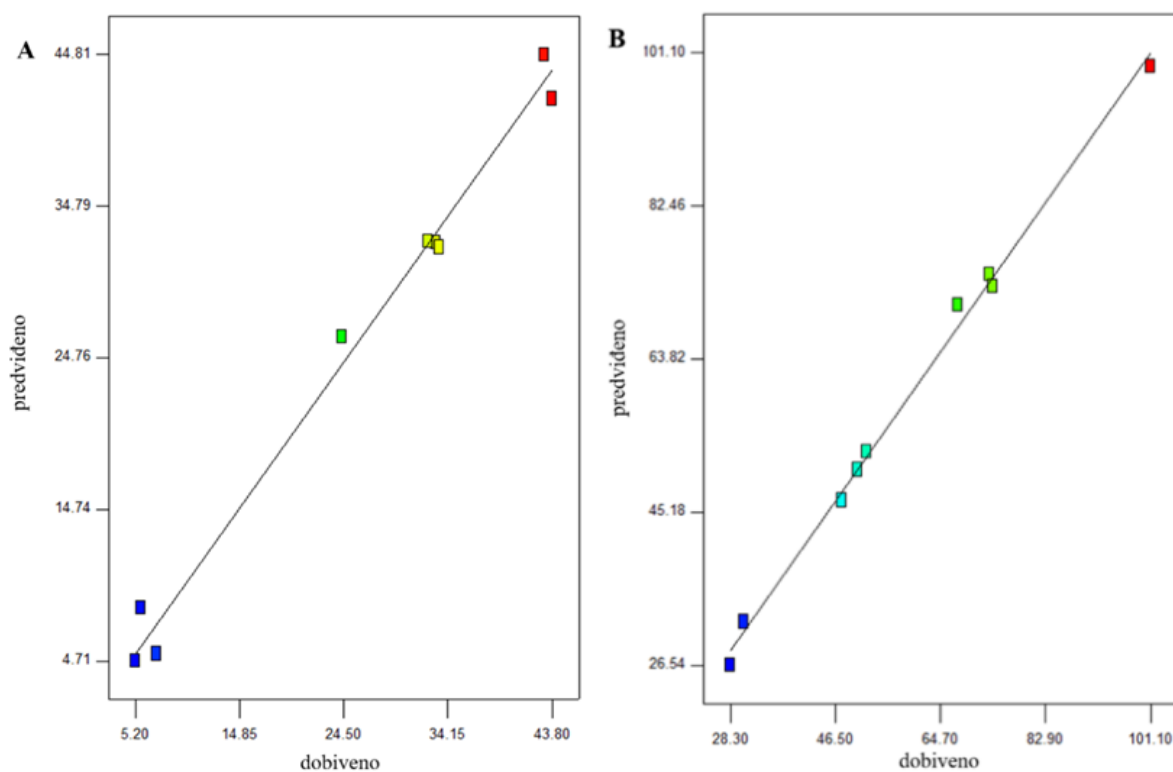
Rezultati provedene analize varijance dobivenih RSM modela prikazani su u tablici 8.

Tablica 8. Statistički podatci za RSM modele razvijene za opis degradacije donepezil hidroklorida UV/H₂O₂ i UV/PS procesima

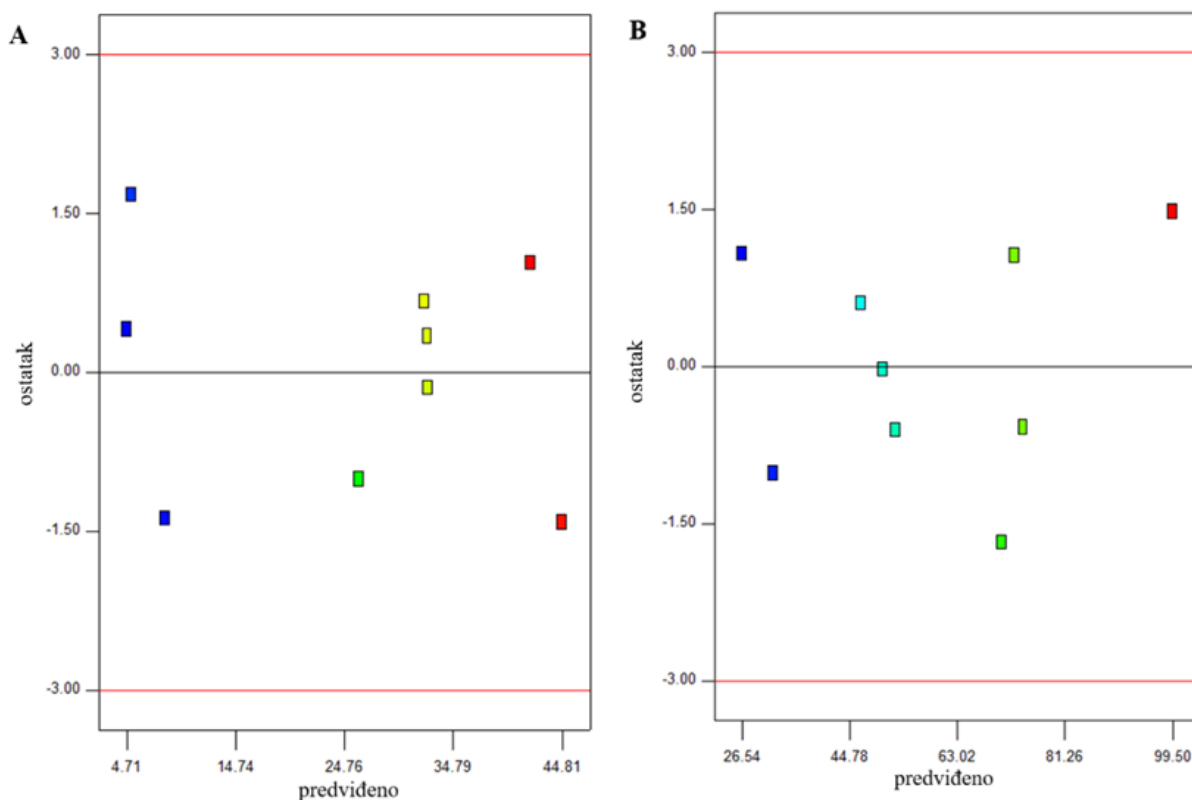
proces	R^2	R^2_{adj}	p	F	značajni (kodirani) parametri modela	značajni procesni parametri
UV/H ₂ O ₂	0,988	0,969	0,0042	51,48	X_1, X_1^2	[P] : [H ₂ O ₂]
UV/PS	0,996	0,989	0,0009	141,56	X_1, X_2, X_2^2	[P] : [PS], pH

Na temelju visokih vrijednosti F -testa, za oba se procesa da zaključiti da su razvijeni RSM modeli su signifikantni. Za UV/H₂O₂ proces, postoji samo 0,42% šanse da je visoka F -vrijednost modela rezultat pogreške, dok je za UV/PS proces 0,09% šanse da pogreška uzrokuje visoku F -vrijednost modela. Također, pomoću p -vrijednosti za pojedine parametre utvrđeno je da u UV/H₂O₂ procesu samo koncentracija peroksida utječe na degradaciju DPH-a. Međutim, utvrđeno je da u UV/PS procesu oba procesna parametra utječu na fotooksidativnu obradu DPH-a.

Kako je vidljivo na slici 12., za oba procesa nema znatnijeg odstupanja, odnosno točke su raspoređene vrlo blizu središnje, dijagonalne linije. Time se može potvrditi pouzdanost modela. Nadalje, pouzdanost modela se prikazuje i grafičkim prikazom odnosa ostatka i dobivenih vrijednosti (slika 13). I za proces UV/H₂O₂ i za UV/PS, sve točke se nalaze se unutar dopuštenih intervala te ne prate nikakav trend tj. nasumično su raspoređene.



Slika 12. Usporedba eksperimentalnih i modelom predviđenih vrijednosti odziva za A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS



Slika 13. Grafički prikaz ovisnosti predviđenih vrijednosti odziva o vrijednostima ostatka za: A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

4.3. Fotooksidativna obrada modelne otopine hidroklortiazida

Fotoooksidativna obrada HCT-a se odvijala uz prisutnost H_2O_2 kao oksidans te persulfate kao oksidirajuće sredstvo uz prisutnost UV-C zračenja. Oba procesa su se odvijala pri jednakoj kombinaciji eksperimentalnih uvjeta kako bi se dobile vrijednosti kinetika degradacije pri jednakim vrijednostima. Takve vrijednosti služe kao usporedba oksidacije farmaceutika uz prisutnost dva različita oksidansa čime se žele uočiti glavne razlike ta dva procesa. Izračunate vrijednosti kinetika degradacije HCT-a prikazane su u tablici 9. Također, provedena je statistička analiza dobivenih modela te su rezultati predstavljeni u tablici 10. te grafičkim prikazima 14 i 15.

Tablica 9. Puni faktorski plan eksperimenata s dvije neovisne varijable izražene u kodiranim i stvarnim vrijednostima i izračunate vrijednosti konverzije HCT-a prvog reda (k, s^{-1})

Eksp.	Varijabla 1		Varijabla 2		Konverzija hidroklortiazida	
	kod	[P] : [OX]	kod	pH	UV-C/ H_2O_2	UV-C/ PS
1	-1	1:10	-1	4	11,2	7,3
2	0	1:10	0	7	5,2	5,1
3	1	1:10	1	10	3,4	4
4	-1	1:105	-1	4	23,5	22,4
5	0	1:105	0	7	13,7	22,3
6	1	1:105	1	10	8,7	18,7
7	-1	1:200	-1	4	25,1	36,1
8	0	1:200	0	7	14,1	34,1
9	1	1:200	1	10	9,6	23,4

Višeregresijskom analizom dobivene su odgovarajuće jednadžbe drugog reda za procese UV/ H_2O_2 (67) te za UV/PS (68) za promatrani farmaceutik, hidroklortiazid. Dobiveni su modeli čime se otvara mogućnost predviđanju ponašanja za dane sustave.

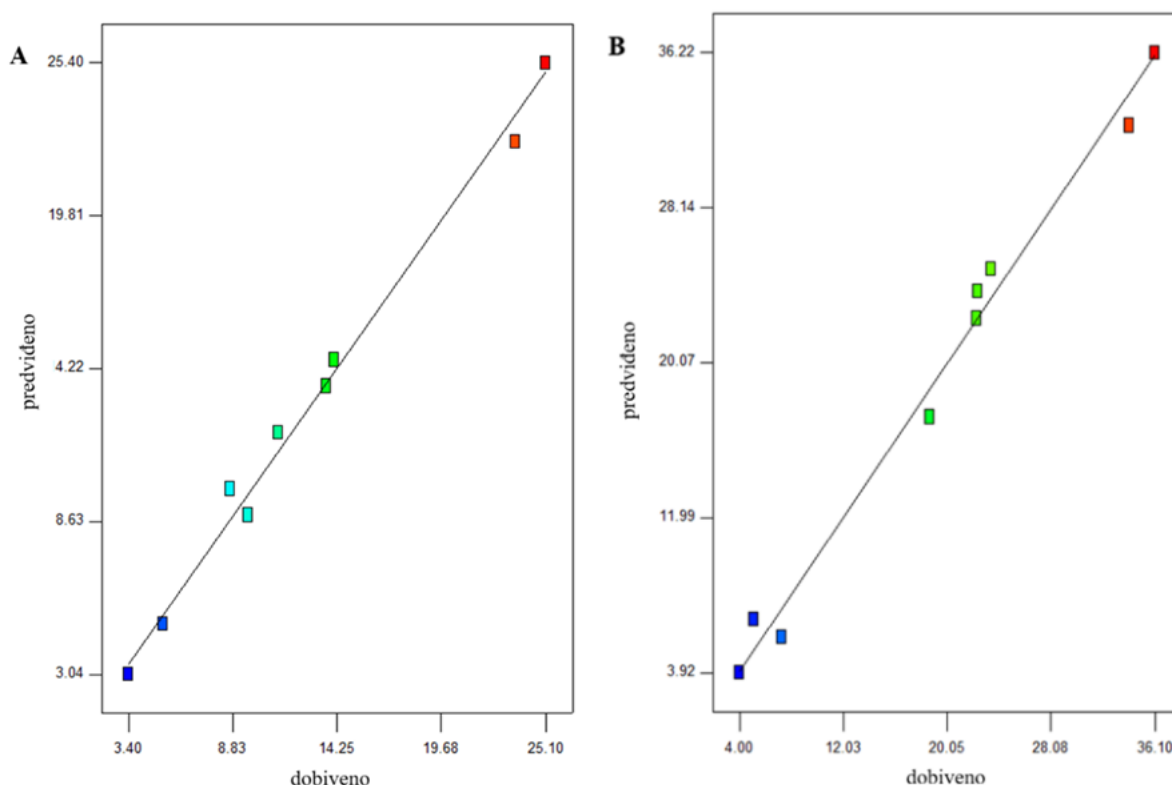
$$Y = 13,58 + 4,83 X_1 - 6,35 X_2 - 1,925 X_1 X_2 - 3,87 X_1^2 - 2,58 X_2^2 \quad (67)$$

$$Y = 22,37 + 12,87 X_1 - 3,28 X_2 - 2,35 X_1 X_2 - 2,8 X_1^2 - 1,85 X_2^2 \quad (68)$$

Tablica 10. Statistički podatci za RSM modele razvijene za opis degradacije HCT-a UV/H₂O₂ i UV/PS procesima

proces	R^2	R^2_{adj}	p	F	značajni (kodirani) parametri modela	značajni procesni parametri
UV/H ₂ O ₂	0,991	0,977	0,0026	69,83	$X_1, X_2, X_1^2, X_2^2, X_1 X_2$	[P] : [H ₂ O ₂], pH
UV/PS	0,987	0,966	0,0048	46,67	$X_1, X_2, X_1^2, X_2^2, X_1 X_2$	[P] : [PS], pH

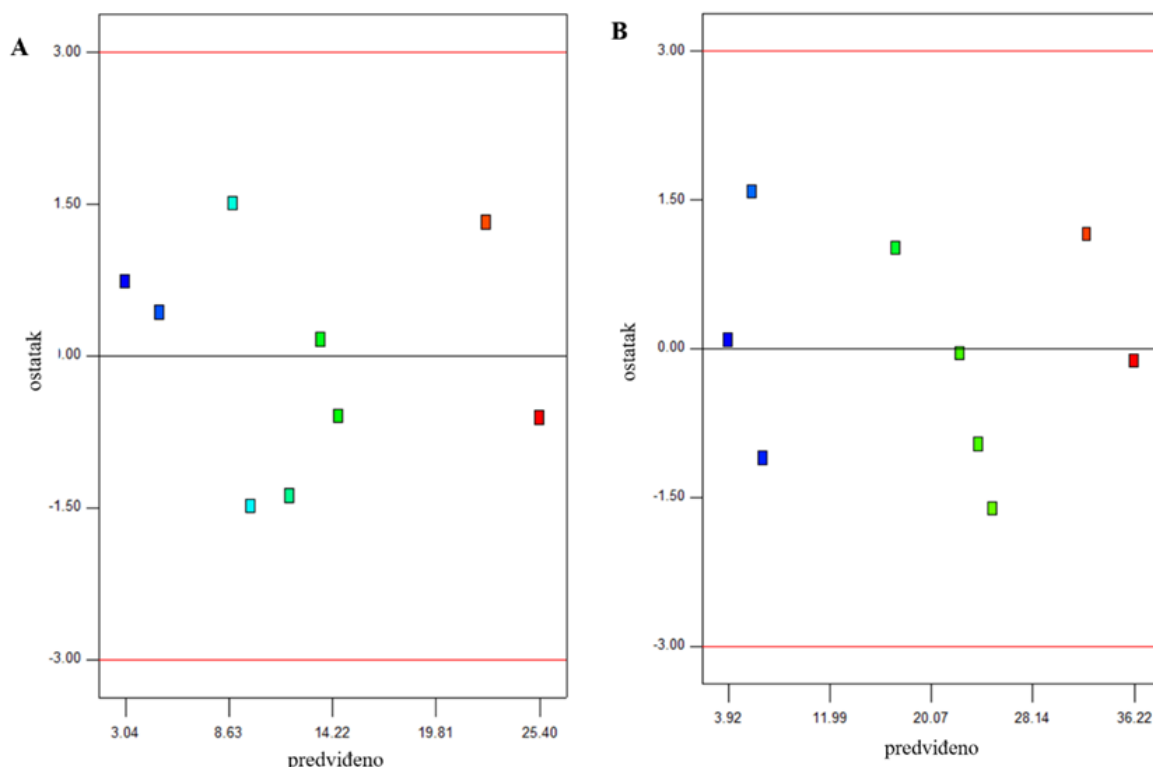
Visoke F -vrijednosti modela (tablica 10) impliciraju da su razvijeni modeli značajni. Za UV/H₂O₂ proces, postoji samo 0,26% šanse da je visoka F -vrijednost modela rezultat pogreške, dok je za UV/PS proces 0,48% šanse da pogreška uzrokuje visoku F -vrijednost modela. Također, pomoću p -vrijednosti za pojedine parametre utvrđeno je da na fotooksidativni proces razgradnje HCT-a, za oba procesa, oba parametra imaju značajan utjecaj. Pouzdanost modela je također prikazana i grafičkim odnosom predviđene i dobivene vrijednosti na slici 14. Eksperimentalni podaci nalaze se u blizini dijagonalne crte što se slaže sa visokom vrijednosti R^2 . Stoga, na temelju $R^2 > 0,9$ i odnosa eksperimentalnih podataka s predviđenim se može reći da su modeli značajni.



Slika 14. Usporedba eksperimentalnih i modelom predviđenih vrijednosti odziva za:

A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

Kako je vidljivo na slici 14., za oba procesa nema znatnijeg odstupanja, odnosno točke su raspoređene vrlo blizu središnje, dijagonalne linije. Time se može potvrditi pouzdanost modela. Nadalje, pouzdanost modela se prikazuje i grafičkim prikazom odnosa ostatka i dobivenih vrijednosti, prikazanim na slici 15. I za proces UV/H₂O₂ i za UV/PS, sve točke se nalaze se unutar dopuštenih intervala te ne prate nikakav trend tj. nasumično su raspoređene.



Slika 15. Grafički prikaz ovisnosti predviđenih vrijednosti odziva o vrijednostima ostatka za:
A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

4.4. Fotooksidativna obrada modelne otopine omeprazola

Provedenim eksperimentima te dodatnim analizama dobivene su numeričke vrijednosti kojima opisujemo obradu omeprazola UV/H₂O₂ te UV/PS procesima.

Tablica 11. prikazuje kombinaciju eksperimenata i procesnih parametara te dobivene vrijednosti kinetike konverzije omeprazola.

Tablica 11. Puni faktorski plan eksperimenata s dvije neovisne varijable izražene u kodiranim i stvarnim vrijednostima i izračunate vrijednosti konverzije farmaceutika prvog reda (k , s^{-1})

Eksp.	Varijabla 1		Varijabla 2		Konverzija omeprazola	
	kod	[P] : [OX]	kod	pH	UV-C/ H ₂ O ₂	UV-C/ PS
1	-1	1:10	-1	4	46	23,7
2	0	1:10	0	7	64,2	23,2
3	1	1:10	1	10	43,5	61,2
4	-1	1:105	-1	4	62,5	17
5	0	1:105	0	7	72,4	19,1
6	1	1:105	1	10	50,7	68,2
7	-1	1:200	-1	4	71,2	26,1
8	0	1:200	0	7	91,3	27,5
9	1	1:200	1	10	9,6	23,4

Višeregresijskom analizom dobivene su odgovarajuće jednadžbe drugog reda za procese UV/H₂O₂ (69) te za UV/PS (70). Dobiveni su modeli čime se otvara mogućnost predviđanju ponašanja za dane sustave.

$$Y = 75,98 + 10,62 X_1 - 5,1 X_2 - 3,45 X_1 X_2 - 0,02 X_1^2 - 21,17 X_2^2 \quad (69)$$

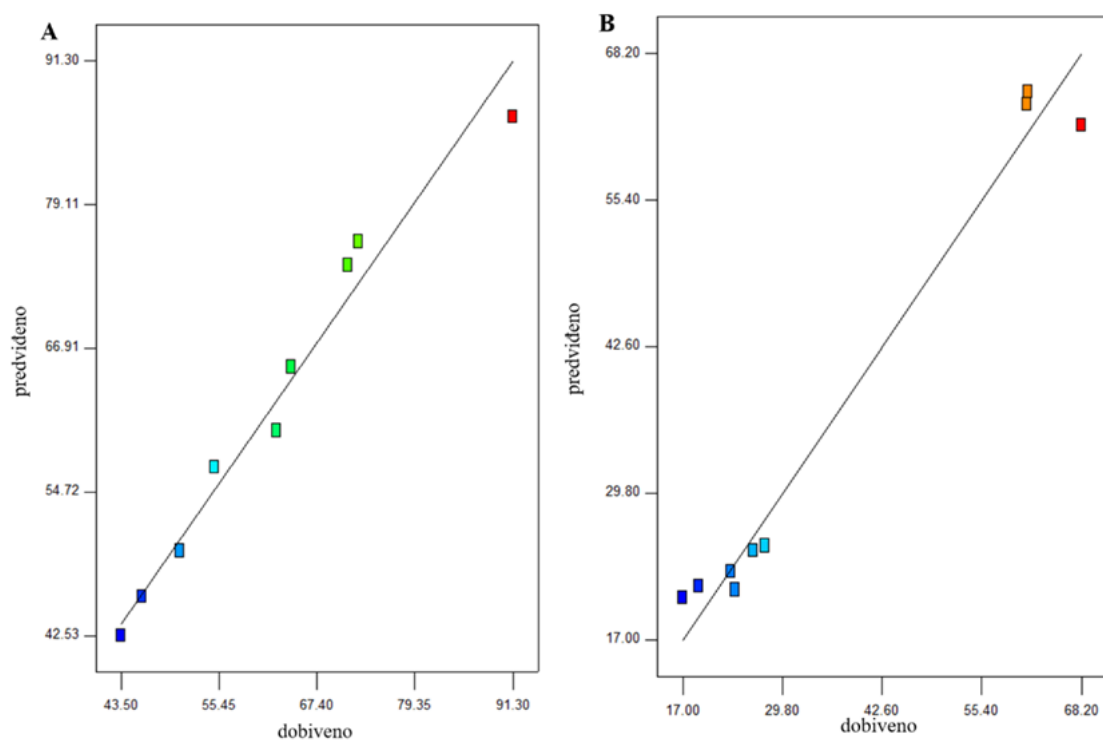
$$Y = 21,67 + 1,13 X_1 + 20,65 X_2 - 0,58 X_1 X_2 + 2,40 X_1^2 + 19,65 X_2^2 \quad (70)$$

Rezultati provedene analize varijance dobivenih RSM modela prikazani su u tablici 12.

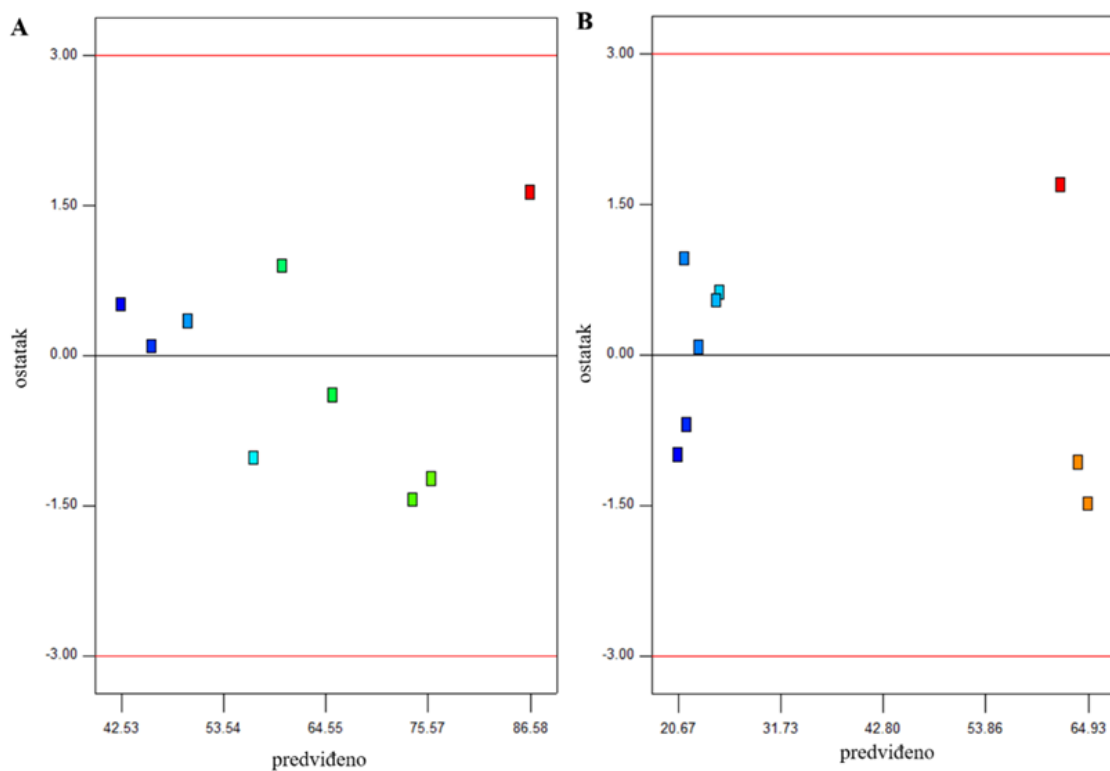
Tablica 12. Statistički podatci za RSM modele razvijene za opis degradacije omeprazola UV/H₂O₂ i UV/PS procesima

proces	R^2	R^2_{adj}	p	F	značajni (kodirani) parametri modela	značajni procesni parametri
UV/H ₂ O ₂	0,969	0,918	0,0179	18,85	X_1, X_2^2	[P] : [H ₂ O ₂], pH
UV/PS	0,973	0,929	0,0143	21,99	X_2, X_2^2	pH

Provedena je statistička analiza razvijenih modela za obradu omeprazola UV/H₂O₂ i UV/PS procesima te su rezultati prikazani u tablici 12. Za dobivene modele, p -vrijednosti poprimaju vrijednosti manje od 0,05 te visoke F -vrijednosti što ukazuje da su razvijeni RSM modeli značajni. Za UV/H₂O₂ postoji samo 1,79% šansa da je visoka F -vrijednost rezultat pogreške dok za UV/PS proces samo je 1,43% šansa da je visoka F -vrijednost rezultat pogreške.



Slika 16. Usporedba eksperimentalnih i modelom predviđenih vrijednosti odziva za:
A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS



Slika 17. Grafički prikaz ovisnosti predviđenih vrijednosti odziva o vrijednostima ostatka za:
A) UV/H₂O₂ te B) UV/PS

Također, na slici 16. prikazana je raspodjela eksperimentalni dobivenih vrijednosti u odnosu na predviđene modelom. Kako je vidljivo, točke su raspoređene oko središnje linije što se slaže sa visokim vrijednostima koeficijenta determinacije, R^2 te se može nedvojbeno reći da su modeli točni te signifikantni. Prema dobivenim p -vrijednostima za pojedini procesni parametar, utvrđeno je da u oba procesa, i koncentracija oksidansa i pH imaju znatan utjecaj na proces. Nadalje, pouzdanost modela se prikazuje i grafičkim prikazom odnosa ostatka i dobivenih vrijednosti (slika 17). I za proces UV/H₂O₂ i za UV/PS, sve točke su nasumično raspoređene unutar dopuštenih intervala.

4.5. Utjecaj procesnih parametara na fotooksidativnu razgradnju promatranih farmaceutika

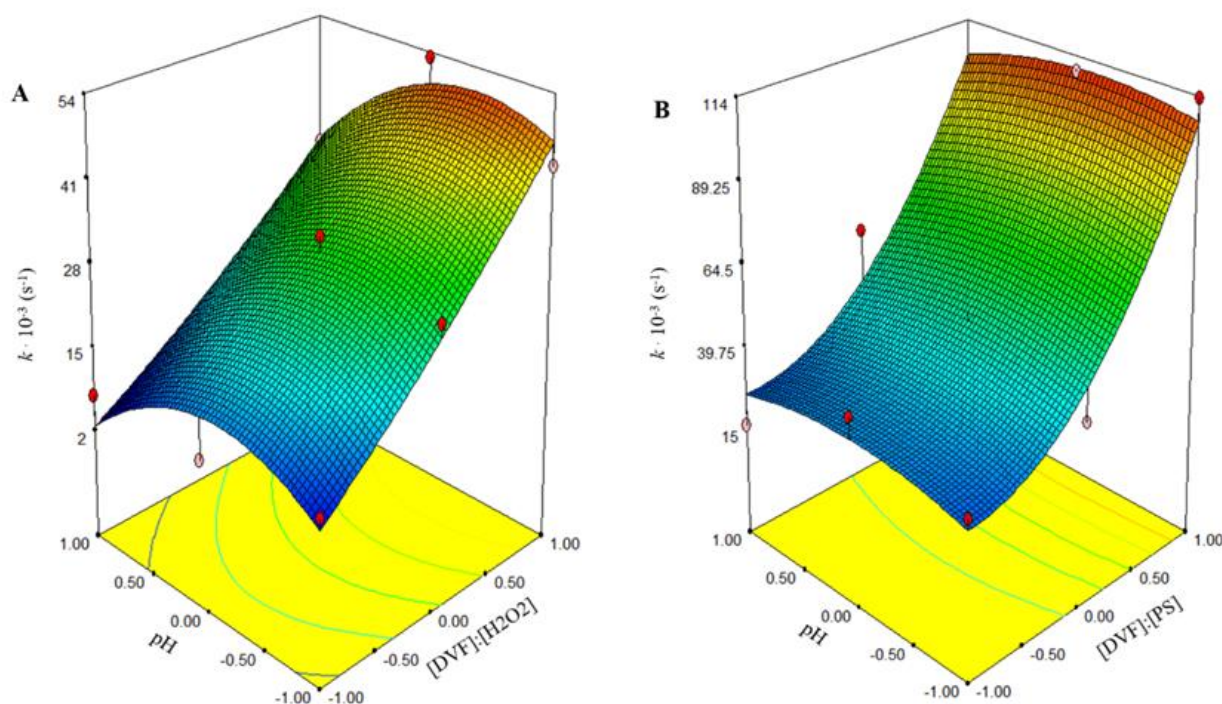
Kako je prikazano na prethodnim stranicama, pomoću statističke analize razvijenih RSM modela, moguće je utvrditi što utječe na fotooksidativnu obradbu promatranih farmaceutika. ANOVA je također pokazala značaj uključenih parametara modela. Sa određenom razinom sigurnosti, moguće je razlučiti utječe li na proces pH, ili koncentracija oksidansa ili na proces znatan utjecaj imaju obje varijable.

Uspoređujući brzine degradacije farmaceutika pri jednakoj pH vrijednosti, uočava se obrazac. Za sve farmaceutike, povećanjem koncentracije oksidirajućeg sredstva, raste i konstanta brzine degradacije farmaceutika što vrijedi za oba procesa. Takav trend se može objasniti da iz jednog mola H₂O₂ nastanu dva mola HO• prema jednadžbi 1, što je jednako i za nastajanje persulfatnog radikala.

Kako je vidljivo u tablicama 5.-12. utvrđeno je da u usporedivim uvjetima, degradacija teče puno brže u UV/PS postupku nego u UV/H₂O₂ procesu. Objašnjenja za takve rezultate proizlazi iz više mogućih razloga. Veći je prinos proizvodnje SO₄•- u UV/PS procesu nego prinos nastajanja HO• u UV/H₂O₂ procesu. To je posljedica većeg kvantnog prinosa formiranja radikala za $\Phi(\text{S}_2\text{O}_8^{2-})=1,4 > \Phi(\text{H}_2\text{O}_2)= 1,0$ te većeg molarnog apsorpcijskog koeficijenta, $\epsilon(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8)= 20,00 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1} > \epsilon(\text{H}_2\text{O}_2)= 18,60 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [65, 66]. Osim toga, veće je čišćenje HO• radikala od strane H₂O₂ u UV/H₂O₂ procesu nego SO₄•- od S₂O₈²⁻ u UV/PS procesu što se vidi iz viših vrijednosti konstanti brzine reakcije; $k(\text{HO}\cdot/\text{H}_2\text{O}_2)= 2,7\cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} > k(\text{SO}_4\cdot-/ \text{S}_2\text{O}_8^{2-}) = 6,6\cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [63].

Međutim, razgradnja omeprazola ne prati takav trend. Rezultati prikazani u tablici 11. sugeriraju da su konstante degradacije OMP-a UV/H₂O₂ procesom veće od konstanti degradacija UV/PS procesom, u istim eksperimentalnim uvjetima. Postavlja se pretpostavka da je u ovom slučaju nadjačao hidroksilni radikal kao manje selektivno te jače oksidacijsko sredstvo; $E^0 = 2,80$ V u usporedbi sa standardnim redukcijskim potencijalom sulfatnog radikala, $E^0 = 2,60$ V. Također, reakcije SO₄^{•-} radikala, uglavnom prijenos elektrona, općenito je mnogo selektivniji od adicije ili uklanjanja vodika HO[•] radikalima. Posljedično tome, brzina organskih spojeva s HO[•] radikalima je čak do 10 puta brža u odnosu na reakcije s SO₄^{•-} radikalima. Stoga, nije isključeno oksidacijsko djelovanje hidroksilnog radikala na veći broj komponenti prisutnih u procesnoj otopini, uključujući tako i razgradne međuprodukte.

Utjecaj parametara primijenjenih procesa fotooksidacije UV/H₂O₂ i UV/S₂O₈²⁻ na kinetiku degradacije ispitivanih farmaceutika prikazani su 3D prikazima, izravno pokazujući međusobne interakcije i utjecaje. Slike 18A i B prikazuju kinetike razgradnje DVF-a u odnosu na procesne parametre.

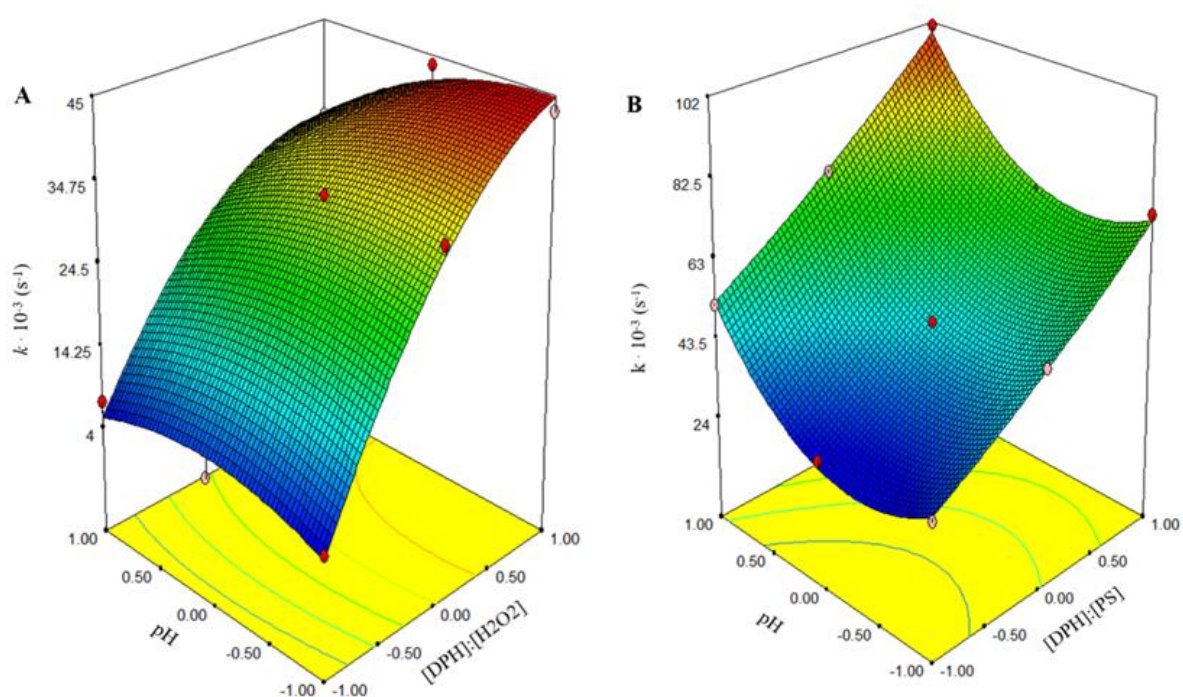


Slika 18. 3D dijagram utjecaja pH vrijednosti i koncentracije oksidansa na konstante degradacije prvog reda desvenlafaksina: A) u UV/H₂O₂ i B) u UV/PS

Kako je već pokazano rezultatima analize varijance (ANOVA), kinetika degradacije DVF-a ovisi samo o koncentraciji oksidansa, što je jednako za oba procesa. Takav odnos je vidljiv i

na 3D prikazu (slika 18), konstante degradacije ne mijenjaju se značajno s promjenom pH vrijednosti. S druge strane, 3D prikazi prikazuju naglu promjenu konstante degradacije DVF-a promjenom koncentracije oksidansa. To se može pripisati razlogu kojim se objasnila maksimalna vrijednost konstanti degradacije farmaceutika. Stehiometrijski odnos nastanka radikala iz vodikovog peroksida, također i iz persulfata, ukazuje da što je veća početna koncentracija oksidirajućeg sredstva, nastane i više radikala koji će uzrokovati degradaciju farmaceutika. Kada je riječ o UV/H₂O₂ procesu, maksimalna vrijednost se postiže pri neutralnim uvjetima, dok u UV/PS procesu pri kiselim uvjetima, uz maksimalnu koncentraciju oksidansa.

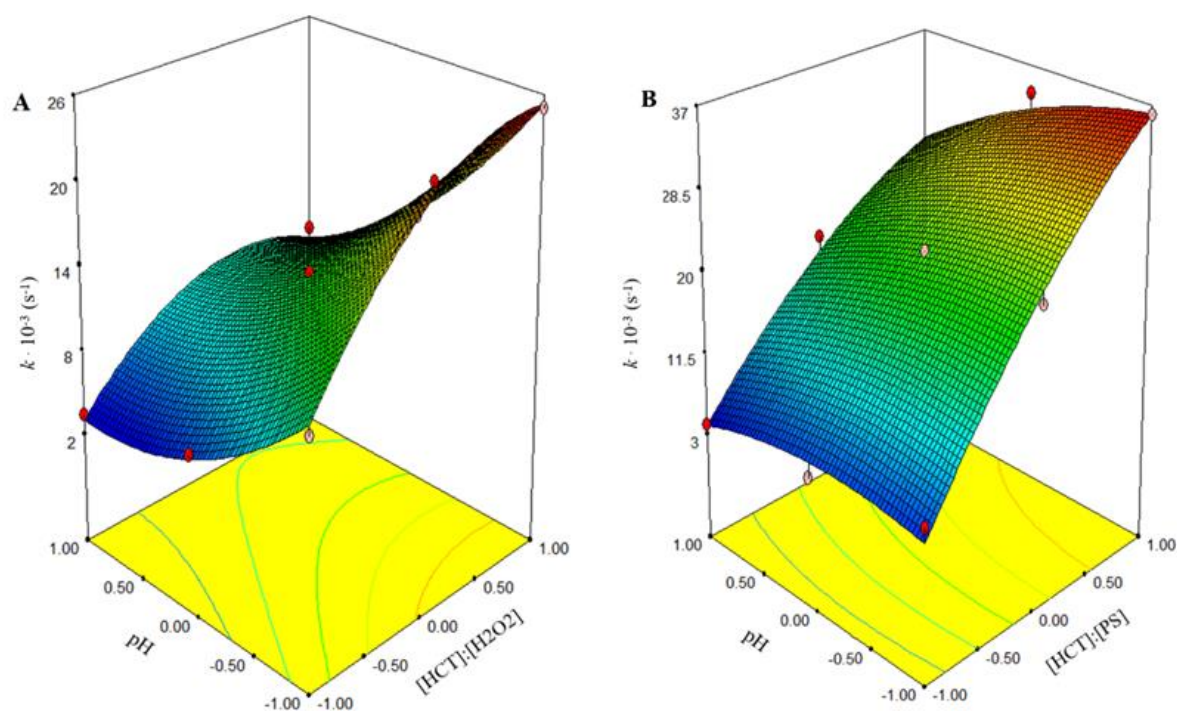
Drugačiji odnos parametara procesa i kinetika vrijedi za fotooksidativnu razgradnju DPH-a, prikazan na slici A i B.



Slika 19. 3D dijagram utjecaja pH vrijednosti i koncentracije oksidansa na konstante degradacije prvog reda donepezil HCl: A) u UV/H₂O₂ i B) u UV/PS

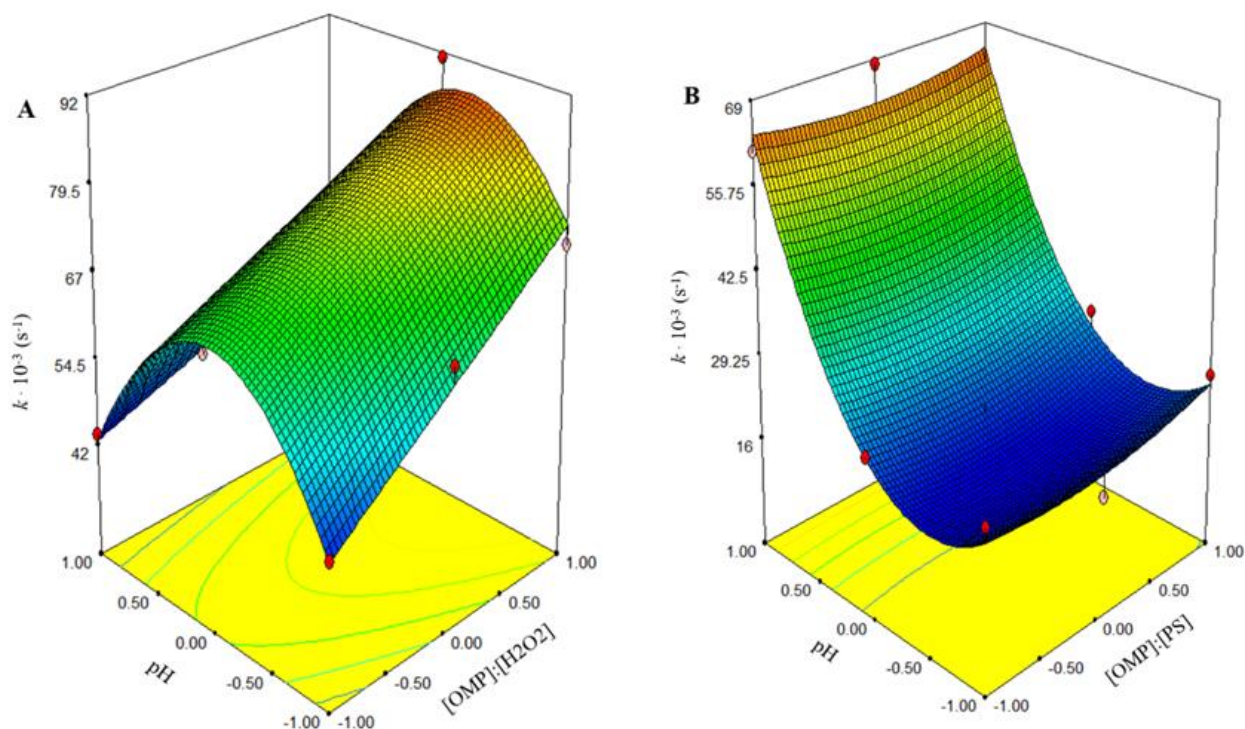
Kako je vidljivo na slici 19A, ali i prema rezultatima analize varijance, pH vrijednost nema znatnog utjecaja na razgradnju DPH-a UV/H₂O₂ procesom. Međutim, promatrajući UV/PS proces može se uočiti da pH vrijednost ima utjecaj. Lako je uočiti da pH nije presudan pri nižim koncentracijama oksidansa, što se vidi pri vrlo sličnim vrijednostima konstantama degradacije, k (tablica 7). Ali, povećanjem koncentracije izraženija je razlika u vrijednosti pri bazičnom pH odnosno pokazano je kako su bazični uvjeti najpogodniji za razgradnju DPH-a. Jedan od mogućih razloga tome je opisan jednadžbom 11 iz koje se vidi da pri lužnatim

uvjetima dolazi i do stvaranja hidroksilnih radikala, $\text{HO}\cdot$. Stoga, najviše kinetike degradacije DPH-a UV/PS procesa su pri vrlo visokim koncentracijama oksidansa, u bazičnim uvjetima zbog kombiniranog mehanizma razgradnje $\text{SO}_4^{\cdot-}$ i $\text{HO}\cdot$ radikala. Drugi mogući razlozi za to su upravo oblici DPH-a u vodenoj otopini. Prema pronađenim podacima, pK_a vrijednosti DPH-a se nalaze između 8,81 i 9,1.[67, 68, 69] U uvjetima bazičnog pH, tj. $\text{pH} = 10$, veći udio DPH se nalazi u deprotoniranom obliku, koji, kako bi se moglo zaključiti prema dobivenim rezultatima mnogo reaktivniji nego protonirani oblik, kada se radi o fotooksidacijskom procesu s $\text{SO}_4^{\cdot-}$ radikalima.



Slika 20. 3D dijagram utjecaja pH vrijednosti i koncentracije oksidansa na konstante degradacije prvog reda hidroklortiazida: A) u UV/ H_2O_2 i B) u UV/PS

U slučaju HCT-a, kako je prikazano na slici 20, oba procesna parametra imaju utjecaj na degradaciju, i u UV/ H_2O_2 i u UV/PS procesu. Za oba procesa, degradacija je favorizirana u kiselim uvjetima, pri najvišoj koncentraciji oksidansa. Takvi rezultati sugeriraju da razgradnja HCT-a favorizira njegov protonirani oblik, budući da je vrijednost njegovog pK_a 7,9. [70] Međutim, postoji razlika koja je uočljiva i na slici 20A. U UV/ H_2O_2 procesu je izraženija razlika vrijednosti k obzirom na pH vrijednosti, dok je u UV/PS procesu (slika 20B), vrlo mala razlika u vrijednosti kinetika degradacije pri $\text{pH} = 4$ i $\text{pH} = 7$. Takvo snažno smanjenje k u bazičnim uvjetima, može se povezati s disocijacijom H_2O_2 koja stvara manje fotoaktivne $\text{HO}_2^{\cdot-}$ ione.



Slika 21. 3D dijagram utjecaja pH vrijednosti i koncentracije oksidansa na konstante degradacije prvog reda omeprazola: A) u UV/ H_2O_2 i B) u UV/PS

Rezultati prikazani na slici 21A otkriva da je razgradnja OMP-a UV/ H_2O_2 izuzetno ovisna o promijeni pH. Snižavanjem pH prema kiselim ili baznim uvjetima uzrokuje značajno smanjenje konstante degradacije, k . Takvo objašnjenje se može objasniti vrijednostima pK_a . OMP sadrži dvije pK_a vrijednosti: 9.29 i 4.77. [71] Pri uvjetima neutralnog pH, $\text{pH} = 7$, OMP je 50% protoniran, tj. benzimidazol je u protoniranom obliku, a piridinski prsten u deprotoniranom obliku. Stoga, optimalni uvjeti za razgradnju OMP-a UV/ H_2O_2 procesom su neutralan pH te visoka koncentracija oksidansa. Vrlo slično, UV/PS proces je izuzetno ovisan o početnoj pH vrijednosti. Postignute su vrlo slične vrijednosti k u uvjetima $\text{pH} = 4$ i $\text{pH} = 7$ nakon čega slijedi nagli rast te postizanje maksimuma degradacije OMP-a. Međutim, razlika je u tome što je maksimalna degradacija u ovom slučaju postignuta pri bazičnim uvjetima. Moglo bi se objasniti jednako kao i za razgradnju DPH-a. Pri bazičnim uvjetima dolazi i do stvaranja hidroksilnih radikala, $\text{HO}\cdot$. Stoga, najviše kinetike degradacije OMP-a UV/PS procesa su pri vrlo visokim koncentracijama oksidansa, u bazičnim uvjetima zbog kombiniranog mehanizma razgradnje $\text{SO}_4\cdot^-$ i $\text{HO}\cdot$ radikala. Osim toga, po pK_a vrijednosti, može se zaključiti da je u potpunosti deprotoniran OMP osjetljiviji na sulfatne radikale u UV/PS procesu.

5. ZAKLJUČAK

Četiri odabrana farmaceutika se podvrgnulo fotooksidacijskim procesima, UV / H₂O₂ i UV/PS procesu. Izračunate kinetike razgradnje farmaceutika prate kinetiku prvog reda te su izračunate njihove vrijednosti, k . Utjecaj procesnih parametara, pH vrijednosti i koncentracije oksidansa, uspješno je procijenjen korištenjem punog faktorskog plana te je razvijen RSM model. Na temelju koeficijenta determinacije (R^2) te analize varijance (ANOVA) procijenjena je točnost modela. Stoga, doneseni su sljedeći zaključci:

- Svi modeli su značajni i točni.
- Veće vrijednosti konstante razgradnje, k , postignute su za UV/PS proces za svaki farmaceutik osim za omeprazol. Mogući razlog za to je neselektivnost hidroksilnih radikala koji se troše i na nastale međuprodukte omeprazola.
- Na razgradnju desvenlafaksina i UV/H₂O₂ i UV/PS procesom utječe samo koncentracija oksidansa. Kako je vidljivo iz grafičkog prikaza, ali i vrijednosti k , maksimalna razgradnja u promatranim uvjetima se odvija pri najvećoj koncentraciji oksidansa.
- Na razgradnju donepezil hidroklorida, UV/H₂O₂ procesom utječe samo koncentracija oksidansa, dok na UV/PS proces utječu oba parametra. Maksimalna razgradnja je postignuta pri najvećoj koncentraciji oksidansa, u oba procesa. pH vrijednost koja pogoduje razgradnji je 10 (u UV/PS) što se može pripisati prisutnosti HO• radikala.
- Na razgradnju hidroklortiazida, u oba procesa, oba parametra imaju utjecaj na k . Maksimalna degradacija se ostvaruje pri najvećoj koncentraciji oksidansa, te pri pH vrijednosti 4, u oba procesa. Prema pK_a vrijednosti, protonirani oblik je osjetljiviji na napad radikala, hidroksilnih i sulfatnih.
- Razgradnja omeprazola izuzetno je osjetljiva na promjenu pH vrijednosti, u oba procesa, s time da koncentracija oksidansa nema značajniji utjecaj na UV/PS proces. Maksimalna razgradnja je postignuta pri najvišim koncentracijama oksidansa, u neutralnim uvjetima za UV/H₂O₂ za proces što je pripisano reaktivnosti (de)protoniranog oblika omeprazola.

6. LITERATURA

1. Periša M., Babić S., Farmaceutici u okolišu, Kemija u industriji, **65** (2016) 471-482
2. <http://www.unicef.org> (pristup veljača 2019.)
3. Geissen V., Mol H., Klumpp E., Umlauf G., Nadal M., van der Ploeg M., van de Zee S., Ritsema C.J., Emerging Pollutants In The Environment: A Challenge For Water Resource Management, International Soil and Water Conservation Research, **3** (2015) 57-65
4. Kaštelan-Macan, M., Petrović, M., Analitika okoliša, HINUS i Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2013
5. Nair Abhilash T., Pharmaceuticals in Environment: A review on its effect, Research Journal of Chemical Sciences, **2** (2012) 103-105
6. la Farre M., Perez S., Kantiani L., Barcelo D., Fate And Toxicity Of Emerging Pollutants, Their Metabolites And Transformation Products In The Aquatic Environment, u: Trends in Analytical Chemistry, **27** (2008) 991-1007
7. Eggen T., Moeder M., Arukwe A., Municipal landfill leachates: A significant source for new and emerging pollutants, Science of the Total Environment, **408** (2010) 5147-5157
8. https://www.crolab.hr/web/54_99_178_-1_-1_-1_detalj_default.aspx (pristup veljača 2019.)
9. <https://publications.europa.eu/hr/publication-detail/-/publication/296e91b8-4610-11e3-ae03-01aa75ed71a1/language-hr> (pristup veljača 2019.)
10. <https://echa.europa.eu/hr/regulations/reach/understanding-reach> (pristup veljača 2019.)
11. Petrović M., Pérez S., Barcelo D., Analysis, removal, effects and risk of pharmaceuticals in the water cycle, 2. izd., Elsevier, **62** (2013) 23-34
12. Edhlund B. L., Natural Water Photochemistry: Singlet Oxygen Production and the Degradation of Dissolved Organic Nitrogen and Organic Pollutants, University of Minnesota, Minneapolis, 2008
13. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023, Iqvia Institute for Human Dana Science, preuzeto sa <https://informatori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf> (pristup srpanj 2020.)
14. Čulig J., Osvrt na potrošnju lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini, Zdravstvena ekonomika, **23** (2016) 48-51

15. Snyder, S., Lue-Hing, C., Cotruvo, J., Drewes, J. E., Eaton, A., Pleus R. C., Schlenk, D., Pharmaceuticals in the Water Environment, NACWA izvještaj, 2010., preuzeto sa <file:///C:/Users/tolic/Downloads/nacwa-paper.pdf> (pristup srpanj 2020.)
16. Vrček V., Lijekovi u okolišu, Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, preuzeto sa <https://www.fkit.unizg.hr/news/36922/Sazetak%20-%20Vrcek.pdf> (pristup srpanj 2020.)
17. Lyons G., Pharmaceuticals in the environment: A growing threat to our tap water and wildlife. A CHEMTrust report, 2014, preuzeto sa <https://www.chemtrust.org/wp-content/uploads/CHEM-Trust-Pharma-Dec14.pdf> (pristup srpanj 2020.)
18. Kümmerer, K., Pharmaceuticals in the Environment, The Annual Review of Environment and Resources, **35** (2010) 57-75
19. Petrovic M., Hernando M.D., Díaz-Cruz M. S., Barceló D., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review, Journal of Chromatography A, **1067** (2005) 1-14
20. Ternes T. A., Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, Water Research, **32** (1998) 3245–3260
21. Cesaro, A., Naddeo, V., Belgiorno, V., Wastewater Treatment by Combination of Advanced Oxidation Processes and Coventional Biological Systems, Journal of Bioremediation and Biodegradation, **4** (2013) 4-8
22. Zrnčević, S., Farmaceutici i metode obrade otpadne vode iz farmaceutske industrije, Hrvatske vode, **24** (2016) 119-136
23. Fram, M. S., Belitz, K., Occurence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California, Science of the Total Environment, **409** (2011) 3409-3417
24. <http://archive.sciencewatch.com/dr/fbp/2010/10febfbp/10febfbpKass/> (pristup veljača 2019.)
25. Bound J. P., Voulvoulis N., Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom, Environment Health Perspectives, **113** (2005) 1705-1711
26. Roig B., Pharmaceuticals in the Environment: Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact, IWA Publishing, London, 2010.

27. Jayasiri H. B., Purushothaman C. S., Vennila A., Pharmaceutically Active Compounds (PhACs): A Threat for Aquatic Environment?, *Journal of Marine Science: Research & Development*, **4** (2013) 1-2
28. Brozović D., *Hrvatska enciklopedija*, sv. 4, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, Zagreb, 2002., str. 556
29. Radjenovic, J., Petrovic, M., Barceló, D., Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **387** (2007) 1365-1377
30. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/125017> (pristup ožujak 2019.)
31. <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16139/Antidepresivi.html> (pristup ožujak 2019.)
32. <http://www.msdpriprucnici.placebo.hr/msdpriprucnik/klinickafarmakologija/farmakokinetika/metabolizam> (pristup ožujak 2019.)
33. Nichols A. I., Richards L. S., Behrle J. A., Posener J. A., McGrory S. B., Paul J., The pharmacokinetics and safety of desvenlafaxine in subjects with chronic renal impairment. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **49** (2011) 3-13
34. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5741> (pristup ožujak 2019.)
35. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-555.pdf> (pristup ožujak 2019.)
36. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639> (pristup ožujak 2019.)
37. O'Grady P., Yee K. F., Lins R., Mangold B., Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **48** (1999) 375-381
38. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4594> (pristup ožujak 2019.)
39. <https://www.zdravstvo.com/lijeci/omeprazol.htm> (pristup ožujak 2019.)
40. Andersson, T., Lagerstrom, P. O., Miners, J. O., Veronese, M. E., Weidolf, L., Birkett, D. J., High-performance liquid chromatographic assay for human liver microsomal omeprazole metabolism. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, **619** (1993) 291-297
41. Regirdh C. G., Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol, Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **21** (1986) 99-104
42. Äbelö A., Andersson, T. B., Antonsson, M., Naudot, A. K., Skånberg, I., Weidolf L., Stereoselective Metabolism of Omeprazole by Human Cytochrome P450 Enzymes, *Drug Metabolism and Disposition*, **28** (2000) 966-972

43. <http://www.bor-plastika.hr/o-uredajima-za-procciscavanje-otpadnih-voda/> (pristup ožujak 2019.)
44. Zakon o vodama, Narodne novine (N.N. 153/09 i 130/11), preuzeto sa https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_07_66_1285.html (pristup lipanj 2020.)
45. Šabić, M., Vuković Domanovac, M., Findrik Blažević, Z., Meštrović, E., Kinetika bioremedijacije farmaceutske industrijske otpadne vode, *Kemija u industriji*, **64** (2015) 229-236
46. Bohdziewicz, J., Kudlek–Jelonek, E., Dudziak, M., Analytical control od diclofenac removal in the photocatalytic oxidation process, *Architecture civil engineering environment*, **3** (2013) 71-74
47. http://demo2015.ekoprojekt.hr/Prociscavanje_otpadnih_voda_i_zraka (pristup ožujak 2019.)
48. <http://www.waterencyclopedia.com/Tw-Z/Wastewater-Treatment-andManagement.html> (pristup ožujak 2019.)
49. Sonune A., Ghate R., Developments In Wastewater Treatment Methods, *Desalination*, **167** (2004) 55-63
50. Prelec Z., Obrada otpadnih voda, Inženjerstvo zaštite okoliša, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, preuzeto sa http://www.riteh.uniri.hr/zav_katd_sluz/zvd_teh_termenerg/katedra4/Inzenjerstvo_zastite_okolisa/8.pdf (pristup lipanj 2020.)
51. Xu Y., Langford C. H., Variation of Langmuir adsorption constant determined for TiO₂-photocatalyzed degradation of acetophenone under different light intensity, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **133** (2000) 67-71
52. Litter M. I., Introduction to Photochemical Advanced Oxidation Processes for Water Treatment, *The Handbook of Environmental Chemistry*, **2** (2005) 325-366
53. Standard Electrode Potentials in Aqueous Solution at 25°C, <http://hyperphysics.phyastr.gsu.edu/hbase/Tables/electpot.html#c1> (pristup svibanj 2019.)
54. Litter, M., Quici N., Photochemical Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment, *Recent Patents on Engineering*, **4** (2010) 217-223
55. Vujević D., Uklanjanje organskih tvari iz obojenih otpadnih voda primjenom naprednih oksidacijskih procesa, Doktorska disertacija, FKIT, Zagreb, 2007
56. Neyens E., Baeyens J., Weemaes M., De heyder B., Pilot-scale peroxidation (H₂O₂) of sewage sludge. *Journal of Hazardous Materials* **98** (2003) 91-106

57. House, D. A., Kinetics and mechanism of oxidations by peroxydisulfate. *Chemical Reviews*, **62** (1962) 185-203
58. Pennington D. E., Haim A., Stoichiometry and mechanism of the chromium (II) peroxydisulfate reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **90** (1968) 3700-3704
59. Anipsitakis G. P., Dionysiou D. D., Radical generation by the interaction of transition metals with common oxidants. *Environmental Science & Technology*, **38** (2004) 3705-3712
60. Minisci, F., Citterio, A., Electron-transfer processes: peroxydisulfate, a useful and versatile reagent in organic chemistry. *Accounts of Chemical Research*, **16** (1983) 27-32
61. Filipović I., Lipanović S., *Opća i anorganska kemija, I. dio, Školska knjiga, Zagreb*, 1995.
62. Atkins P., de Paula J., *Physical Chemistry*, 9. izd., W. H. Freeman and Company, New York, 2010.
63. Kwona M., Kim S., Yoon Y., Jung Y., Hwang T., Lee J., Kang J., Comparative evaluation of ibuprofen removal by UV/H₂O₂ and UV/S₂O₈²⁻ processes for wastewater treatment, *Chemical Engineering Journal*, **269** (2015) 379-390
64. Cavazzuti M., *Optimization Methods: From Theory to Design*, Springer-Verlag, 2013.
65. Sharma J., Mishra I. M., Kumar I. M., Mechanistic study of photo-oxidation of Bisphenol-A (BPA) with hydrogen peroxide (H₂O₂) and sodium persulfate (SPS), *Journal of Environmental Management*, **166** (2016) 12-22
66. Mark G., Schuchmann M. N., Schuchmann H. P., Vonsonntag C., The photolysis of potassium peroxodisulfate in aqueous-solution in the presence of tertbutanol a simple actinometer for 254 nm radiation, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **55** (1990) 157-168
67. Ruela, A. L. M., Santos, M. G., Figueiredo, E. C., Pereira, G. R., LC-PDA and LC-MS Studies of Donepezil Hydrochloride Degradation Behaviour in Forced Stress Conditions, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **25** (2014) 2094-2101
68. Ishihama Y., Nakamura M., Miwa T., Kajima T., Asakawa N., A rapid Method for pKa determination of Drugs Using Pressure-Assisted Capillary Electrophoresis with Photodiode Array detection in Drug Discovery, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **91** (2002) 933-942

69. Ishihama Y., Oda Y, Asakawa N., Microscale determination of dissociation constants of multivalent pharmaceuticals by capillary electrophoresis, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **83** (1994) 1500-1507
70. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639#section=Chemical-and-Physical-Properties> (pristup srpanj 2020.)
71. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4594#section=pKa> (pristup srpanj 2020.)

ŽIVOTOPIS

Ana Tolić [REDACTED] Osnovnu školu Antun Augustinčić upisala je 2003., a Gornjogradsku gimnaziju 2012. Maturirala je s ocjenom vrlo dobar te 2015. godine upisala preddiplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme preddiplomskog studija odradila je stručnu praksu u studentskoj *spin-off* tvrtki *Comprehensive Water Tehnology*. Svoj završni rad „Razvoj QSPR modela biorazgradivosti prioriternih onečišćivala“ izradila je pod mentorstvom prof. dr. sc. Tomislava Bolanče te ga uspješno obranila 2018. čime je stekla zvanje sveučilišne prvostupnice primijenjene kemije. Iste godine na matičnom fakultetu upisuje diplomski studij Primijenjene kemije, modul Kemija okoliša. Ana Tolić sudjelovala je 2019. godine na International Chromatography School održanoj na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Tijekom studiranja bila je koautor nekoliko posterskih priopćenja na znanstvenim skupovima te stručnih radova. Tijekom zadnje 3 godine studiranja volontirala je u *spin-off* tvrtki *Comprehensive Water Tehnology*.