

# Sorpcija smjese imatiniba i torasemida na staklenu mrežicu s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>

---

Javorić, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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:149:097268>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKOG INŽENJERSTVA

Kristina Javorić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKOG INŽENJERSTVA

Kristina Javorić

**Sorpcija smjese imatiniba i torasemida na staklenu mrežicu s  
imobiliziranim TiO<sub>2</sub>**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Zagreb, rujan 2021.

*Na kraju još jednog razdoblja mog obrazovanja željela bih se zahvaliti svima koji su doprinijeli mojoj diplomi.*

*Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Dragani Mutavdžić Pavlović na strpljenju, pomoći, stručnim sugestijama i vodstvu pri izradi ovog završnog rada.*

*Također se zahvaljujem asistentici Kristini Tolić na prenesenom znanju, podršci i pruženoj pomoći u laboratoriju tokom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada.*

*Zahvalu upućujem i prof. dr. sc. Ivanu Brnardiću te Igoru Jajčinoviću, mag. ing. oecoling. s Metalurškog fakulteta u Sisku na pripremljenim staklenim mrežicama s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>.*

*Zahvaljujem se i svim kolegama i prijateljima na svim zajedničkim trenucima učenja, zabave i međusobne podrške.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, bratu i dečku na velikoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja bez obzira radilo li se o teškim ili sretnim trenucima.*

# Sorpcija smjese imatiniba i torasemida na staklenu mrežicu s imobiliziranim $\text{TiO}_2$

## SAŽETAK

Farmaceutici su kemijski spojevi koji se koriste za liječenje ili sprječavanje bolesti u humanoj i veterinarskoj medicini. S obzirom da su sveprisutni u našem svakodnevnom životu vrlo lako dospijevaju u okoliš. Primarni put njihovog ulaska u okoliš je kroz izvore otpadnih voda. Pošto i niske koncentracije farmaceutika u okolišu mogu imati neželjene ekološke i potencijalne štetne učinke na zdravlje ljudi i životinja posebna se pažnja skreće na metode i učinkovitost obrada otpadnih voda. Kao jedan od načina obrade otpadnih voda je i fotokataliza koja spada u napredne oksidacijske procese, a početni korak za fotokatalizu je sorpcija farmaceutika na površinu fotokatalizatora.

Farmaceutici čiji se afinitet sorpcije u raznim uvjetima eksperimentalno ispituje u ovom radu su imatinib i torasemid. Imatinib je kemoterapijski lijek koji ima izvanrednu kliničku aktivnost kod bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom (CML) i zloćudnim tumorima gastrointestinalne stome (GIST). Torasemid je diuretik Henleove petlje koji se koristi za liječenje hipertenzije i za edeme kod kroničnog zatajenja srca, zatajenja bubrega i ciroze. Sorpcija smjese ta dva farmaceutika na staklenu mrežicu s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  ispitana je pri različitim uvjetima pH, temperature, mase katalizatora i ionske jakosti. Na temelju  $R^2$  vrijednosti sorpciju pri svim uvjetima najbolje opisuje linearna izoterma ( $R^2 > 0,99$ ), dok su pored nje za opis sorpcije imatiniba korištene Langmuirova i Freundlichova izoterma, a torasemida Freundlichova i Dubinin-Radushkevicheva izoterma. Pri svim ispitanim utjecajima torasemid ima dosta manje vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) u usporedbi s imatinibom što znači da imatinib ima veći afinitet za sorpciju nego torasemid.

**Ključne riječi:** farmaceutici, imatinib, torasemid, sorpcija, fotokataliza, staklene mrežice,  $\text{TiO}_2$ , koeficijent raspodjele

# Sorption of imatinib and torasemide mixture on fiberglass mesh with immobilized TiO<sub>2</sub>

## ABSTRACT

Pharmaceuticals are chemical compounds used to treat or prevent diseases in human and veterinary medicine. Since they are omnipresent in our everyday lives, they very easily get into the environment. The primary route of their entry into the environment is through wastewater sources. Since even low concentrations of pharmaceuticals in the environment can have undesirable environmental and potential adverse effects on human and animal health, special attention is paid to the methods and efficiency of wastewater treatment. One of the ways of wastewater treatment is photocatalysis, which belongs to the advanced oxidation processes, and the initial step for photocatalysis is the sorption of pharmaceuticals on the surface of the photocatalyst.

Pharmaceuticals whose sorption affinity is experimentally tested under various conditions in this study are imatinib and torasemide. Imatinib is a chemotherapeutic drug that has outstanding clinical activity in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and malignant tumors of the gastrointestinal stoma (GIST). Torasemide is a Henle loop diuretic used to treat hypertension and edema in chronic heart failure, renal failure and cirrhosis. The sorption of the mixture of these two pharmaceuticals on a glass mesh with immobilized TiO<sub>2</sub> was tested under different conditions of pH, temperature, catalyst mass and ionic strength. Based on  $R^2$  values, sorption of both pharmaceuticals is under all conditions best described by a linear isotherm ( $R^2 > 0.99$ ), while in addition Langmuir and Freundlich isotherms were used to describe sorption of imatinib, and Freundlich and Dubinin-Radushkevich isotherms of torasemide. For all of the tested effects, torasemide has much lower distribution coefficient ( $K_d$ ) values compared to imatinib, which means that imatinib has a higher affinity for sorption than torasemide.

**Key words:** pharmaceuticals, imatinib, torasemide, sorption, photocatalysis, glass mesh, TiO<sub>2</sub>, distribution coefficient

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	3
<b>2.1. FARMACEUTICI</b> .....	4
<b>2.1.1. ANTINEOPLASTICI</b> .....	4
<b>2.1.1.1. IMATINIB</b> .....	5
<b>2.1.2. DIURETICI</b> .....	6
<b>2.1.2.1. TORASEMID</b> .....	6
<b>2.1.3. FARMACEUTICI U OKOLIŠU</b> .....	7
<b>2.2. METODE OBRADJE OTPADNIH VODA</b> .....	8
<b>2.2.1. NAPREDNI OKSIDACIJSKI PROCESI</b> .....	9
<b>2.2.1.1. FOTOKATALIZA</b> .....	11
<b>2.2.1.1.1. TITANJEV DIOKSID, TiO<sub>2</sub></b> .....	13
<b>2.2.1.1.2. IMOBILIZACIJA FOTOKATALIZATORA</b> .....	15
<b>2.3. SORPCIJA</b> .....	16
<b>2.3.1. SORPCIJSKE IZOTERME</b> .....	17
<b>2.3.2. KOEFICIJENT RASPODJELE</b> .....	19
<b>2.4. KROMATOGRFIJA</b> .....	20
<b>2.4.1. TEKUĆINSKA KROMATOGRFIJA VISOKE DJELOTVORNOSTI</b> .....	20
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	22
<b>3.1. MATERIJALI</b> .....	23
<b>3.1.1. KEMIKALIJE</b> .....	23
<b>3.1.2. STAKLENE MREŽICE S IMOBILIZIRANIM TiO<sub>2</sub></b> .....	23
<b>3.1.3. FARMACEUTSKI AKTIVNA TVAR – IMATINIB</b> .....	24
<b>3.1.4. FARMACEUTSKI AKTIVNA TVAR – TORASEMID</b> .....	25
<b>3.2. INSTRUMENTI</b> .....	26
<b>3.2.1. ANALITIČKA VAGA</b> .....	26
<b>3.2.2. ULTRAZVUČNA KUPELJ</b> .....	26
<b>3.2.3. pH - METAR</b> .....	27
<b>3.2.4. MUČKALICA</b> .....	27
<b>3.2.5. TEKUĆINSKI KROMATOGRAF VISOKE DJELOTVORNOSTI (HPLC-DAD)</b> .....	28
<b>3.3. OPIS RADA</b> .....	29
<b>3.3.1. PRIPREMA RADNIH STANDARDNIH OTOPINA</b> .....	29
<b>3.3.2. PRIPREMA UZORAKA</b> .....	29
<b>3.3.3. MUČKANJE</b> .....	30

3.3.4. FILTRIRANJE .....	30
3.3.5. ANALIZA UZORAKA .....	31
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	32
4.1. VRIJEME SORPCIJE.....	33
4.2.1. UTJECAJ pH NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA .....	35
4.2.2. UTJECAJ TEMPERATURE NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA .....	42
4.2.3. UTJECAJ MASE KATALIZATORA NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA .....	48
4.2.4. UTJECAJ IONSKE JAKOSTI NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA .....	54
5. ZAKLJUČAK .....	60
6. LITERATURA.....	63
7. ŽIVOTOPIS.....	68



# **1.UVOD**

Farmaceutici predstavljaju novu vrstu onečišćenja okoliša i još se uvijek zna vrlo malo o njihovom ponašanju i sudbini u okolišu. Zbog njihovih štetnih učinaka na zdravlje ljudi i životinja sve se više istražuju metode i njihova učinkovitost pri uklanjanju farmaceutika iz otpadnih voda. Jedna od tih metoda je i fotokataliza koja spada u napredne oksidacijske procese. Heterogenom se fotokatalizom uz pomoć poluvodičkih katalizatora kao što je  $\text{TiO}_2$  mogu vrlo učinkovito razgraditi mnoge organske tvari u lako biorazgradive spojeve. Osim toga, proces se može odvijati pri temperaturi i tlaku okoline te je dosta jeftin postupak u usporedbi s drugim postupcima oksidacije.

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj pH, temperature, mase katalizatora i ionske jakosti na sorpciju smjese farmaceutika na staklenu mrežicu s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$ . Farmaceutici čija je sorpcija u ovom radu ispitana pri različitim uvjetima su imatinib iz skupine antineoplastika i torasemid iz skupine diuretika. Ispitana je samo sorpcija, koja je početni korak za fotokatalizu na tim mrežicama, kako bismo znali koliki se dio farmaceutika sorbirao na površini  $\text{TiO}_2$ . Za opisivanje sorpcijskih izoterma i određivanje parametara kojima se opisuje afinitet sorpcije farmaceutika ispitani su linearan, Langmuirov, Freundlichov, Dubinin-Radushkevichev i Temkinov model pri čemu su za svaki farmaceutik odabrani odgovarajući modeli s najvećom  $R^2$  vrijednosti.

## **2. OPĆIDIO**

## 2.1. FARMACEUTICI

Farmaceutici su kemijski spojevi koji se razvijaju i koriste zbog svoje više ili manje specifične biološke aktivnosti za liječenje ili sprječavanje bolesti u humanoj i veterinarskoj medicini. [1] Razvrstani su prema svojoj namjeni, npr. sredstva za liječenje bakterijskih bolesti (antibiotici), sredstva za suzbijanje bolova (analgetici), sredstva za povećano izlučivanje urina (diuretici), sredstva za liječenje alergija (antihistaminici), sredstva za liječenje zloćudnih bolesti (antineoplastici) itd. [2] Farmaceutski aktivni spojevi su složene molekule s različitim fizikalno – kemijskim i biološkim svojstvima i funkcionalnostima. [3] Klasifikacija aktivnih farmaceutskih sastojaka provodi se prema kemijskoj strukturi aktivnih tvari unutar podskupina lijekova kao što su aminoglikozidi, makrolidi, cefalosporini, penicilini ili kinoloni unutar skupine antibiotika. [4] Osim aktivnih tvari, formulacije mogu sadržavati i pomoćne tvari, u nekim slučajevima i pigmente i boje. [3] Farmaceutski proizvodi, kao kemijske tvari, imaju sustavne IUPAC nazive kojima se opisuje njihova molekularna struktura. Međutim, ti se dugački nazivi rijetko koriste u opisima eksperimentalnog rada ili u marketinške svrhe. Na primjer, puno je jednostavnije lijek opisati kao varfarin nego upotrijebiti njegov sustavni naziv (*R, S*)-4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbutil)-2Hkromen-2-on. [5] Molekularne težine kemijskih molekula obično se kreću od 200 do 1000 Daltona. [3]

### 2.1.1. ANTINEOPLASTICI

Antineoplastici se nazivaju i citostaticima. Primarno se koriste za liječenje zloćudnih bolesti (neoplazmi; tumora), jer zaustavljaju rast tumorskih stanica i uništavaju ih. Mnogi od njih su kancerogeni, tetrageni i mutageni. Općenito, antineoplasti inhibiraju enzime i sprječavaju djelovanje enzima poput DNA polimeraze koji su potrebni za sintezu DNA. [6] To su lijekovi koji ne djeluju selektivno nego uništavajući zloćudne stanice oštećuju i zdrave.

Ovisno o mehanizmu djelovanja razlikujemo nekoliko skupina antineoplastika: alkilirajuća sredstva (ciklofosamid, ifosfamid, lomustin), antimetaboliti (5-fluorouracil, metotreksat) i prirodni spojevi (antraciklini, bleomicin, etopozid), a u novije doba razvijaju se i novi tzv. pametni lijekovi koji su drugačijeg mehanizma djelovanja od klasičnih citostatika i njihova je najbitnija karakteristika selektivnost prema određenim tumorskim stanicama. Ti lijekovi djeluju na molekularnoj razini sprječavajući molekule koje sudjeluju u prijenosu staničnih signala, receptore za čimbenike rasta i slično, a vrlo često se primjenjuju uz biološku terapiju ili uz zračenje. Jedan od najznačajnijih predstavnika pametnih lijekova je imatinib. [7]

### **2.1.1.1. IMATINIB**

Imatinib (Gleevec) je kemoterapijski lijek za kojeg se pokazalo da ima izvanrednu kliničku aktivnost kod bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom (CML) i zloćudnim tumorima gastrointestinalne strome (GIST) što je dovelo do njegovog odobrenja za liječenje ovih bolesti. Kroničnu mijeloičnu leukemiju (CML) karakterizira prisutnost BCR-ABL fuzijskog proteina tirozin kinaze, koji je rezultat uzajamne translokacije između kromosoma 9 i 22, citogenetički vidljiv kao skraćeni kromosom 22 (Philadelphia [Ph] kromosom). [8]

Imatinib je inhibitor tirozin kinaze i djeluje kao specifični kompetitivni inhibitor ATP-a. Ima veliki afinitet za vezanje na mjesto vezanja ATP-a u inaktivnoj konformaciji ABL proteinske tirozin kinaze, blokira vezanje ATP-a i na taj način inhibira aktivnost kinaze prekidajući prijenos fosfata iz ATP-a u ostatke tirozina na proteinima supstrata. [9] Također, inhibira i receptorske tirozin kinaze za faktor rasta izveden iz trombocita (PDGF) i faktor matičnih stanica (SCF)/c-kit. Tirozin kinaza receptora za SCF/c-kit aktivira se u gastrointestinalnom stromalnom tumoru (GIST). [10]

Primjenjuje se oralno i brzo se apsorbira. Bioraspoloživost imatiniba je 98%, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 2-4 sata. Mučnina, povraćanje, edemi, grčevi u mišićima, proljev i glavobolja samo su neki od mogućih nuspojava. Metabolizira se u jetri i primarno se eliminira u fecesu kao nepromijenjeni matični lijek i metaboliti. [8]

## 2.1.2. DIURETICI

Diuretici su lijekovi koji uzrokuju povećano izlučivanje soli i vode putem bubrega što posljedično dovodi do smanjenja volumena ekstracelularne tekućine. Primaran učinak im je smanjenje reapsorpcije  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  iz filtriranog urina dok je sekundaran učinak gubitak vode. [11]

Dijele se prema kemijskoj strukturi, mehanizmu i mjestu djelovanja (Tablica 2). Primjenjuju se kod akutnih edema, zatajenja bubrega, zatajenja srca, hipertenzije, kod elektrolitskog disbalansa (hiperkaliemija, hiperkalciurija), kod stanja otrovanja radi eliminacije toksičnog agensa itd. [12]

Tablica 2. Podjela diuretika [11]

<b>Inhibitori karboanhidraze</b>	acetazolamid
<b>Osmotski diuretici</b>	manitol
<b>Diuretici Henleove petlje</b>	furosemid, <b>torasemid</b> , bumetanidom i etakrinskom kiselinom
<b>Tiazidi i spojevi slični tiazidima</b>	hidroklorotiazid, indapamid, klortalidon
<b>Diuretici koji štede kalij</b>	spironolakton, amilorid, triamteren
<b>Kombinacije diuretika</b>	hidroklorotiazid + K-štedeći diuretik

### 2.1.2.1. TORASEMID

Torasemid je diuretik Henleove petlje koji se koristi za liječenje hipertenzije i za edeme kod kroničnog zatajenja srca, zatajenja bubrega i ciroze. Primarno mjesto djelovanja torasemida je uzlazni, deblji krak Henleove petlje gdje inhibira luminalni  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  suprijenosnik što rezultira smanjenom reapsorpcijom vode i izraženom diurezom i salurezom. Torasemid

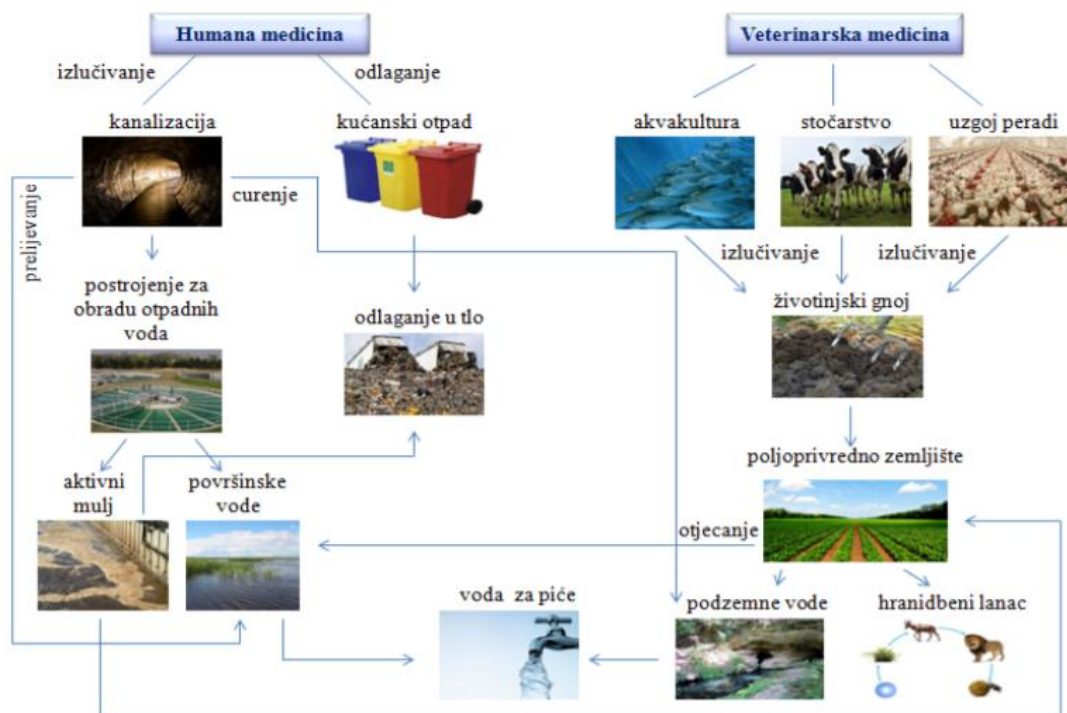
uzrokuje slične salidiuretičke učinke kao i furosemid, ali je trajanje njegovog djelovanja dulje. [13]

Nakon oralne primjene brzo se apsorbira, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se već tijekom jednog sata. Bioraspoloživost iznosi oko 90%. Neželjeni učinci su obično blagi i prolazni, a to mogu biti umor, vrtoglavica, glavobolja, grčevi u mišićima, bolovi u donjem dijelu leđa, osip na koži itd. Metabolizira se u jetri, pri čemu se oko 25% intravenske doze izlučuje nepromijenjeno urinom. Preostalih 75% čine 3 glavna metabolita za koje se smatra da nemaju klinički značajne diuretičke učinke. [14]

### **2.1.3. FARMACEUTICI U OKOLIŠU**

Proizvodi farmaceutske industrije sveprisutni su u svakodnevnom životu. Pomažu nam u ostvarivanju modernog načina života i doprinose našem zdravlju i visokom životnom standardu. Međutim, od kraja prošlog stoljeća otkrilo se da farmaceutici predstavljaju novu vrstu onečišćenja okoliša. Zbog sve veće osjetljivosti analitičkih instrumenata, farmaceutski proizvodi pronađeni su prisutni u okolišu u niskim koncentracijama (ng/L do µg/L). [1] Farmaceutici su obično lipofilni i često imaju nisku biorazgradljivost. Ta svojstva predstavljaju potencijal za bioakumulaciju i postojanost u okolišu. [15] Aktivni sastojci farmaceutskih proizvoda, kao i neki od njihovih proizvoda razgradnje, mogu prouzročiti štetne učinke na zdravlje ljudi i životinja. Možda su najpoznatiji slučajevi štete koji proizlaze iz farmaceutskih proizvoda u okolišu feminizacija riba u rijekama nizvodno od postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda, što se pripisuje prisutnosti estrogena u vodi te smrt ptica grabljivica uzrokovanih diklofenakom iz trupova životinja koje su konzumirale.

Postoji nekoliko načina putem kojih farmaceutski proizvodi mogu ući u okoliš, a najčešći je uobičajenom upotrebom lijekova i njihovim izlučivanjem u kanalizaciju i sustave za pročišćavanje otpadnih voda. Ostalo uključuje: nepropisno odlaganje neiskorištenih lijekova u zahode i odvode; ispuštanja iz proizvodnih pogona ili bolnica; primjena biokrutina iz pročišćavanja otpadnih voda na zemljište; izravno izlučivanje na zemlju iz životinja i ptica koje su liječene veterinarskim lijekovima. [5]



Slika 1. Putevi dospjeća farmaceutika u okoliš [16]

## 2.2. METODE OBRADU OTPADNIH VODA [6]

Primarni put ulaska farmaceutika u okoliš je kroz izvore otpadnih voda. Zbog izvješća da vrlo niske koncentracije lijekova (npr. ng/L) u okolišu mogu imati neželjene ekološke i potencijalne štetne učinke na ljudsko zdravlje posebna se pažnja skreće na metode i učinkovitost obrada otpadnih voda. Sve veći problem današnjice predstavljaju tzv. „novazagađivala“ u koja spadaju farmaceutici, površinski aktivne tvari, proizvodi za osobnu higijenu te različite vrste boja i aditiva. Njih ne možemo ukloniti klasičnim mehaničkim, fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama jer se njima molekule novih zagađivala samo djelomično ili uopće ne uklanjaju.

Farmaceutici su poprilično heterogeni u smislu strukture, reaktivnosti i kemijskih svojstava. Na njihovo uklanjanje iz otpadnih voda utječu i čimbenici okoliša kao što su pH, temperatura, UV (fotoliza) i sadržaj organske tvari, kao i vrsta i brojnost mikroorganizama koji razgrađuju.

Konvencionalne metode pročišćavanja otpadnih voda uključuju primarno i sekundarno pročišćavanje. Prije primarne obrade odvija se predobrada koja uključuje uklanjanje velikih



predmeta, kao što su staklo, kamenje, krpe, prosijavanjem kroz rešetku i tako se uvelike smanjuje količina materijala za obradu.

Primarna obrada obuhvaća npr. sedimentaciju i flotaciju. Sedimentacijom se uklanja manji anorganski otpad koji se obično sastoji od pjeskovitih materijala i drugih čestica koje bi se mogle nakupljati u narednim procesnim jedinicama na opremu uzrokujući pretjerano trošenje opreme. Uz uklanjanje približno 60% suspendirane krutine, uklanja se i oko 35% BPK što je posljedica uklanjanja mikrobioloških čestica i povezanih biofilmova koji su povezani s taloženim krutinama. Jedan dio farmaceutika i proizvoda za osobnu njegu odvaja se kruto-tekućom flotacijom.

Sekundarna obrada namijenjena je za uklanjanje otopljene organske tvari. Većina je sustava za sekundarnu obradu aerobna, a u nekim su slučajevima dizajnirani da izmjenjuju aerobne i anaerobne uvjete. Ti procesi obrade uključuju membranske bioreaktore, konvencionalni aktivni mulj i filtere s nasađenim mikroorganizmima.

Tercijarna obrada uključuje napredne metode koje se koriste za poboljšanje fizikalno-kemijskih svojstava otpadne vode nakon sekundarne obrade kako bi se ispunili zahtjevi kvalitete izlazne vode. Napredne metode uključuju elektrolizu, adsorpciju pomoću aktivnog ugljena, ionsku izmjenu, denitrifikaciju itd.

### **2.2.1. NAPREDNI OKSIDACIJSKI PROCESI**

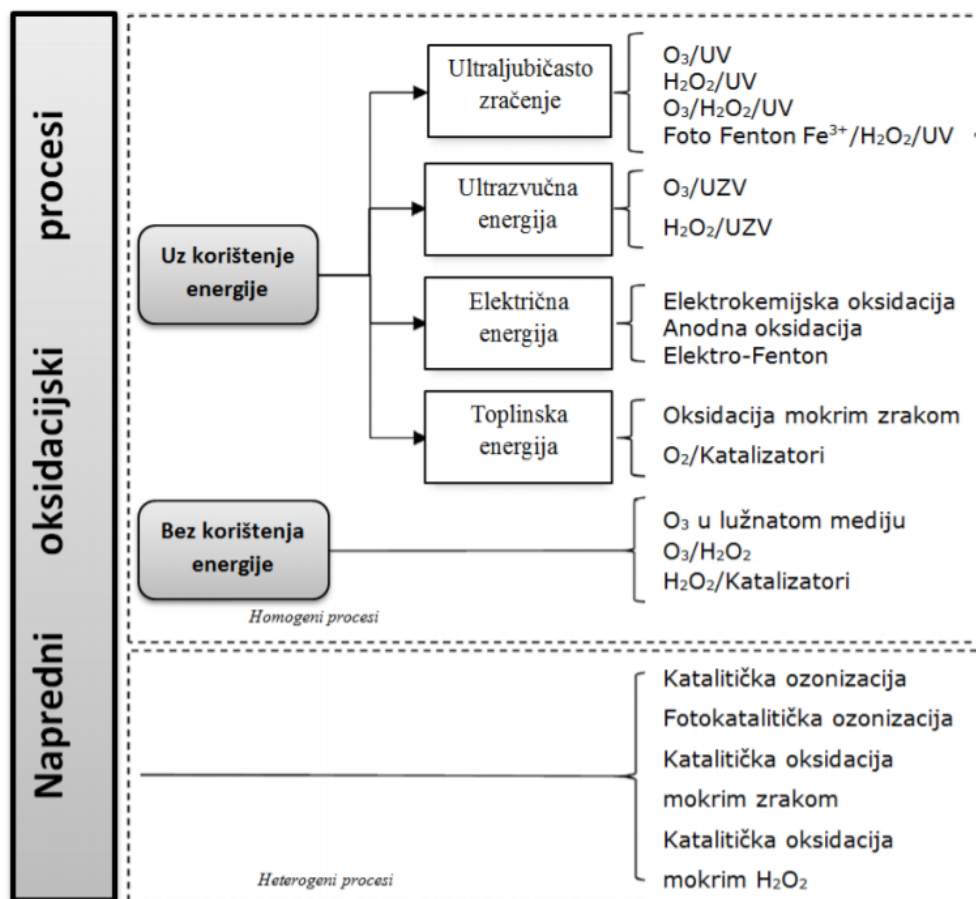
Naprednim oksidacijskim procesima razgrađuju se otopljene organske molekule i stabilniji, teško razgradivi spojevi uključujući kancerogene i mutagene. Kemijske reakcije, elektronske zrake, UV svjetlost ili ultrazvučni impulsi koriste se za postizanje velikih brzina oksidacije, zahvaljujući stvaranju slobodnih radikala. [17]

Glavnom aktivnom vrstom odgovornom za uklanjanje onečišćenja naprednim oksidacijskim procesima smatraju se hidroksilni radikali koje karakterizira visoka reaktivnost, kratkotrajnost i neselektivnost. Visoki standardni redoks potencijal od 2,8 V u kiselim medijima omogućuje hidroksilnim radikalima da oksidiraju gotovo sve organske spojeve, koje je inače vrlo teško razgraditi, u ugljični dioksid, vodu i mineralne kiseline ili soli. Brzina oksidacije ovisi o koncentraciji radikala, kisika i onečišćujućih tvari. Ostali čimbenici koji utječu na stvaranje radikala su pH, temperatura, prisutnost iona te vrsta onečišćujuće tvari. [17]

Tablica 4. Redoks potencijali nekih oksidacijskih sredstava [18]

<b>OKSIDANS</b>	<b>STANDARDNI REDOKS POTENCIJAL (V, 25 °C)</b>
<b>Fluor</b>	<b>3,03</b>
<b>Hidroksilni radikal</b>	<b>2,80</b>
<b>Atomski kisik</b>	<b>2,42</b>
<b>Ozon</b>	<b>2,07</b>
<b>Vodikov peroksid</b>	<b>1,78</b>
<b>Perhidroksilni radikal</b>	<b>1,70</b>
<b>Permanganat</b>	<b>1,68</b>
<b>Klorov dioksid</b>	<b>1,57</b>
<b>Hipoklorna kiselina</b>	<b>1,49</b>
<b>Klor</b>	<b>1,36</b>
<b>Brom</b>	<b>1,09</b>
<b>Jod</b>	<b>0,54</b>

Primarna razlika između naprednih oksidacijskih procesa je vrsta procesa koja se odvija: fotokemijski procesi razgradnje (UV / O<sub>3</sub>, UV / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), fotokataliza (TiO<sub>2</sub> / UV, foto-Fenton) i kemijski oksidacijski procesi (O<sub>3</sub>, O<sub>3</sub> / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / Fe<sup>2+</sup>). Sekundarna razlika temelji se na prisutnosti homogenih ili heterogenih reakcija pri čemu se homogeni procesi mogu podijeliti na one koji koriste vanjski ulaz energije i procese koji ne koriste energiju. [19]



Slika 2. Podjela naprednih oksidacijskih procesa [19]

### 2.2.1.1. FOTOKATALIZA [20-22]

Znanstvenici su svoju pažnju skrenuli na poluvodičku katalizu nakon otkrića fotokatalitičkog cijepanja vode od strane Fujishime i Honde 1972. godine. Fotokataliza uključuje reakcije koje se odvijaju korištenjem svjetlosti i poluvodiča. Supstrat koji apsorbira svjetlost i djeluje kao katalizator poznat je kao fotokatalizator. Svi fotokatalizatori su u osnovi poluvodiči. U poluvodičima kemijska reakcija se obično događa uslijed prijenosa elektrona iz valentne u vodljivu vrpcu. Kako se broj orbitala u HOMO (najviša popunjena molekulska orbitala) i LUMO (najniža nepopunjena molekulska orbitala) povećava smanjuje se energija potrebna za pomicanje elektrona iz valentne u vodljivu vrpcu. Razlika između energija molekulskih orbitala naziva se zabranjena zona.

Fotokatalitičke reakcije mogu se razvrstati u dvije skupine :

HOMOGENA FOTOKATALIZA – kada su reaktant i fotokatalizator u istoj fazi.

HETEROGENA FOTOKATALIZA – kada su reaktant i fotokatalizator u različitim fazama.

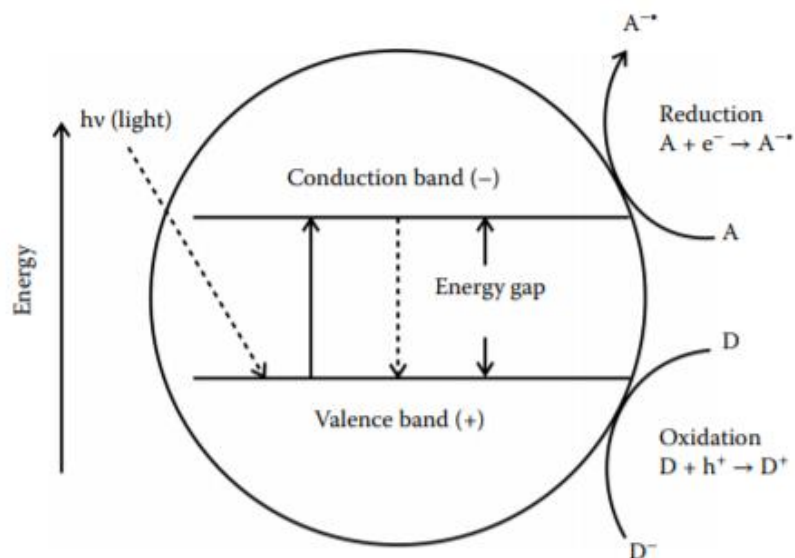
Mnogi su radovi pokazali da se heterogenom katalizom uz pomoć poluvodičkih katalizatora (TiO<sub>2</sub>, ZnO, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CdS, GaP i ZnS) mogu najučinkovitije razgraditi mnoge organske tvari u lako biorazgradive spojeve i na kraju ih mineralizirati u neškodljivi CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O.

Detaljni mehanizam fotokatalize je poprilično složen, ali osnovni princip je isti. Fotokatalitičke reakcije pokreću se apsorpcijom fotona odgovarajuće energije koja je jednaka ili veća od energije zabranjene zone fotokatalizatora. Nakon apsorpcije, elektroni se pobuđuju iz valentne u vodljivu vrpcu ostavljajući iza sebe šupljine stvarajući tako parove elektron ( $e^-$ ) - šupljina ( $h^+$ ) kao što je prikazano jednadžbom (2.1.). Taj pobuđeni elektron može reagirati s elektron akceptorima, poput O<sub>2</sub> koji je prisutan na površini poluvodiča ili je otopljen u vodi, reducirajući ga u superoksidni radikalni anion O<sup>2-</sup>•. S druge strane, šupljina može oksidirati organsku molekulu da stvori R<sup>+</sup> ili reagirati s OH<sup>-</sup> ili H<sub>2</sub>O, oksidirajući ih u •OH radikale. (Izraženo u jednadžbama (2.2.) i (2.3.))



Parovi elektron – šupljina, koji se ne mogu odvojiti i reagirati s tvarima adsorbiranim na površini rekombiniraju se oslobađanjem topline tj. rasipanjem energije (jednadžba 2.4.). Ta rekombinacija uzrokuje nisku kvantnu učinkovitost fotokatalizatora.





Slika 3. Mehanizam fotokatalize

Ukupan proces fotokatalitičke razgradnje sastoji se od prijenosa tvari do površine fotokatalizatora, adsorpcije na površinu, reakcije u adsorbiranom sloju, desorpcije produkta i prijenosa produkta iz međufazne površine.

Procesi fotokatalize mogu se odvijati pri temperaturi i tlaku okoline, nije im potrebna dodatna opskrba kisikom i pomažu u razgradnji vrlo stabilnih spojeva koji se ostalim procesima ne mogu tako lako razgraditi. Također, još jedna od prednosti fotokatalize je ta što je to jeftin postupak u usporedbi s drugim postupcima oksidacije i nema problema s odlaganjem otpada.

### 2.2.1.1.1. TITANIJEV DIOKSID, TiO<sub>2</sub>

Među poluvodičkim katalizatorima TiO<sub>2</sub> je izazvao najveći interes odjela za istraživanje i razvoj koji istražuje tehnologiju fotokatalize. To je najaktivniji fotokatalizator pri energiji fotona od 300 nm <math>\lambda</math> <math>< 390</math> nm. Kemijski je i toplinski stabilan, ima jaka mehanička svojstva, nije toksičan i relativno mu je niska cijena. Velika moć oksidacije čini ga prikladnim za razgradnju organskih i anorganskih spojeva u vrlo niskim koncentracijama u rasponu od 0,01 do 10 mg/L. [23]

Primjena  $\text{TiO}_2$  kao fotokatalizatora ima prednost iz još nekoliko razloga:

- 1.) Redoks reakcije s elektronima i šupljinama ne ostavljaju nusprodukte koji potječu iz reducensa i oksidansa, dok uobičajeni redoks reagensi poput permanganata ili litij – aluminijevog hidrida nakon oksidacije i redukcije ostavljaju mangan-ion odnosno aluminij-hidroksid
- 2.) Fotokatalitička reakcija odvija se na sobnoj temperaturi i pri atmosferskom tlaku
- 3.) Jednostavnim filtriranjem ili centrifugiranjem  $\text{TiO}_2$  se nakon reakcije lako odvaja od reakcijske smjese i ponovno koristi
- 4.)  $\text{TiO}_2$  se već dugo koristi kao uobičajeni anorganski materijal poput pigmenta i UV apsorbera jer je jeftin i nije toksičan za ljude i okoliš
- 5.) Budući da je za fotokatalitičku reakciju neophodna svjetlost, reakcije se mogu lako kontrolirati intenzitetom svjetlosti i konačno zaustaviti isključivanjem izvora svjetlosti

No, postoje i neke poteškoće kao što je aglomeracija čestica koja je vrlo štetna s obzirom na očuvanje veličine čestica, smanjenje aktivne površine i životni vijek za višekratnu upotrebu. [24]

$\text{TiO}_2$  postoji u tri najčešća kristalna oblika: rutil, anatas i brukit. Utvrđeno je da je kristalna struktura tipa anatas najučinkovitiji fotokatalizator. Kombinacija između rutila i anatasa može povećati fotokatalitičku aktivnost pa je iz tih razloga najčešće korišteni komercijalni fotokatalizator  $\text{TiO}_2$  P25 koji se sastoji od 75 % anatasa i 25 % rutila. [25] Polikristalinični  $\text{TiO}_2$  obično je dostupan u obliku bijelog praha. Zbog visokog indeksa loma (2,9), svjetline i sjajne bjeline, uglavnom se koristi za pigmente koji pružaju bjelinu i neprozirnost bojama, plastici, papiru, kozmetici, vlaknima, lijekovima i zubnim pastama. Zbog mogućnosti apsorpcije UV zračenja koristi se i kao blokator u kremama za sunčanje, a čak se koristi i za označavanje bijelih linija na teniskim terenima. [26]

### 2.2.1.1.2. IMOBILIZACIJA FOTOKATALIZATORA [27, 28]

Učinkovitiji dizajn katalizatora u tehnologijama obrade vode zahtijeva iskorištavanje novih mogućnosti korištenja monostrukturiranih i nanostrukturiranih materijala (vlakna, nanocijevi, višeslojni kompozitni materijali) u višefaznim reaktorima.  $\text{TiO}_2$  se kao fotokatalizator može koristiti u suspendiranom obliku ili imobiliziran na čvrste nosače. Imobilizacija katalizatora omogućuje njegovo višekratno korištenje i lakše uklanjanje iz sustava pa se time smanjuju i troškovi separacijskih procesa nakon fotokatalize. U ovom se završnom radu koristi  $\text{TiO}_2$  imobiliziran na mrežicama od staklenih vlakana. Neki od ostalih učinkovitih nosača su npr. nehrđajući čelik, aktivni ugljen, keramika, silikagel, zeoliti, polimeri itd.

Sve se više istražuje kako imobilizirati  $\text{TiO}_2$  putem kemijske veze, kako bi se izbjegao gubitak  $\text{TiO}_2$  nanočestica tijekom procesa recikliranja, i u isto vrijeme zadržati njegovu fotokatalitičku aktivnost pri višekratnom korištenju. Jedan od načina je upotreba sol-gel metode primjenom klasičnog ili mikrovalnog sušenja. Analitičke metode koje se koriste za karakterizaciju nanosenog  $\text{TiO}_2$  su npr. SEM, XRD, rendgenska difrakcija i pretražna elektronska mikroskopija. Uočeno je da je kod mikrovalnog sušenja masa  $\text{TiO}_2$  veća što bi trebalo značiti da će fotokatalitička svojstva biti bolja, ali je utvrđeno da to nije tako. Također je dokazano da povećanjem snage mikrovalnog sušenja veće čestice stvaraju aglomerate što rezultira manjom površinom slobodnog  $\text{TiO}_2$  pri čemu velik dio površine nosača ostaje prazan pa na tom području nema fotokatalitičke aktivnosti. Pri klasičnom sušenju analizama je vidljivo da su sitne čestice raspoređene po cijeloj površini staklenih vlakana pa je time i slobodna površina za kontakt sa zagađivalima velika. Nedostatak primjene klasičnog sušenja, bez obzira na bolja fotokatalitička svojstva, je dulje trajanje sušenja sloja fotokatalizatora na mrežicama. Iz svega navedenog možemo zaključiti da je primjena klasičnog u usporedbi s mikrovalnim sušenjem učinkovitija u pogledu fotokatalize.

## 2.3. SORPCIJA

Sorpcija se već dugo godina koristi u inženjerskoj praksi, a njezina je značajnost porasla zbog važnosti održivog razvoja i zelene tehnologije. Pojam sorpcija koristi se za opisivanje svake vrste prijanjanja jedne tvari uz drugu, a podrazumijeva selektivni prijenos tvari do površine ili u masu čvrste ili tekuće faze. Razlikujemo apsorpciju i adsorpciju. Kada se određena količina tvari rasporedi po cijelom volumenu druge tvari to je apsorpcija, a kada se određena količina tvari pričvrsti na vanjsku površinu druge tvari to se naziva adsorpcija. [29]

Postupak adsorpcije prepoznat je kao održiv način pročišćavanja otpadnih voda. Čvrsta je faza adsorbent, a tekuća faza (otapalo, obično voda) sadrži jedan ili više spojeva koji se trebaju adsorbirati (adsorbati). Zbog neujednačenih sila, adsorbat se privlači na površinu adsorbenta te se posljedično tome smanjuju stupnjevi slobode i slobodna površinska energija. Prijenos adsorbata iz tekuće faze u čvrstu odvija se sve dok se ne postigne ravnoteža između količine adsorbata vezanog na adsorbent i količine adsorbata preostalog u otopini. Razlikujemo kemijsku i fizikalnu adsorpciju. Kod kemisorpcije odvija se prijenos elektrona i interakcije se mogu odvijati uglavnom ionskim ili kovalentnim vezama pa je posljedično tome desorpcija vrlo teška. S druge strane, kod fizisorpcije interakcije mogu biti elektrostatičke, vodikove veze, van der Waalsove veze ili dipol-dipol pri čemu je desorpcija moguća.

Mnogi se materijali mogu koristiti kao adsorbensi koji se mogu nekoliko puta regenerirati i ponovno upotrijebiti. Univerzalni adsorbens za tekuću fazu je aktivni ugljen, a uz njega se još koriste i zeoliti, novi adsorbensi poput nanomaterijala, glina itd. Dobar adsorbent bi trebao imati sljedeće karakteristike: niska cijena, dostupnost, učinkovitost, velika površina i volumen pora, mehanička, toplinska i kemijska stabilnost, jednostavnost desorpcije i ponovne upotrebe, da mogu pružiti brzu kinetiku i da pokazuju visoku sposobnost adsorpcije.

Neke od prednosti korištenja adsorpcije su jednostavna upotreba, fleksibilnost, svestrani dizajn i mali energetske zahtjevi. Ekonomska i tehnička izvedivost procesa ovise o vrsti adsorbenta, svojstvima fluida i onečišćujuće tvari koje se uklanjaju, uvjetima rada, konfiguraciji procesa, regeneraciji i o odlaganju otpada. Za obradu vode koriste se šaržni i kontinuirani adsorpcijski sustavi. Šaržni se koriste za određivanje brzina adsorpcije, maksimalnih adsorpcijskih kapaciteta i termodinamičkih parametara. S druge strane, kontinuirani se sustavi koriste za pročišćavanje vode u velikim postrojenjima čime se u kratkom vremenu može obraditi velika



količina vode. Ti su sustavi potrebni za izračunavanje parametara kao što su kapacitet adsorpcije sloja i parametri prijenosa mase.

Puno se studija o adsorpciji za pročišćavanje otpadnih voda uglavnom temelji na analizi i razumijevanju pojedinačnih otopina tj. jednog adsorbata u otopini. Za dizajn, optimizaciju i rad stvarnih sustava za pročišćavanje otpadnih voda bitnija je višekomponentna adsorpcija. Istodobna adsorpcija nekoliko adsorbata može uključivati sinergijske, atagonističke ili ne – interacijske učinke, a sve to ovisi o broju, vrsti i koncentraciji adsorbata te o svojstvima fluida kao što su temperatura i pH. Složena fizikalno – kemijska priroda višekomponentnih sustava iz stvarnog života nameće nove izazove tehnologijama za obradu vode, uključujući postupke adsorpcije. Uvjeti rada procesa adsorpcije mogu se optimizirati eksperimentalnih dizajnom i statističkom analizom kako bi se maksimizirale performanse adsorbenta za uklanjanje određenog spoja ili skupine zagađivala. [30]

### **2.3.1. SORPCIJSKE IZOTERME [30]**

Podaci o adsorpcijskoj ravnoteži najvažniji su podaci za razumijevanje procesa adsorpcije. Pri mjerenju ravnoteže uvijek se jedna varijabla održava konstantnom, a kad je riječ o izotermi konstantnom se drži temperatura. Ravnotežne izoterme pokazuju količinu adsorbata koju adsorbent ( $q_e$ ) može adsorbirati u odnosu na ravnotežnu koncentraciju adsorbata u tekućoj fazi ( $C_e$ ). Izoterme se nazivaju po imenima autora, a među najpoznatijima i najčešće korištenima su empirijska Freundlichova izoterma i teorijski izvedena Langmuirova izoterma.

Freundlichov model izoterme obično se odnosi na heterogene površine i višeslojnu adsorpciju. Na temelju eksperimentalne ovisnosti količine sorbirane tvari iz otopine o njenoj ravnotežnoj koncentraciji izvedena je slijedeća jednadžba (2.5.) pri čemu je  $K_F$  adsorpcijski kapacitet, a  $1/n$  intenzitet adsorpcije:

$$q_e = K_F * C_e^{\frac{1}{n}} \quad (2.5.)$$

Langmuir je zamislio da svaki adsorbent ima određeni broj aktivnih mjesta na kojima može doći do adsorpcije. Langmuirov model izračunava količinu molekula adsorbiranih na čvrstu površinu. Dva se procesa događaju u isto vrijeme, jedan je proces adsorpcija na površinu adsorbensa, a drugi je desorpcija. Ovaj model se temelji na pretpostavci jednoslojne adsorpcije na cjelovitu homogenu površinu adsorbensa uz zanemarivu interakciju između susjednih adsorbiranih molekula. Ravnotežna jednadžba (2.6.) se navodi kao:

$$q_e = \frac{q_m * K_L * C_e}{1 + K_L * C_e} \quad (2.6.)$$

gdje  $q_e$  predstavlja ravnotežnu koncentraciju adsorbata u čvrstoj fazi,  $C_e$  ravnotežnu koncentraciju adsorbata u vodenoj fazi,  $q_m$  maksimalan adsorpcijski kapacitet, a  $K_L$  je Langmuirova izotermna konstanta.

Neke od ostalih izoterma koje koristimo za prikazivanje adsorpcijske ravnoteže su BET, Redlich-Petersonova, Dubinin-Radushkevicheva, Hillova, Temkinova itd. Vrlo je važno odrediti najprikladniji izotermni i kinetički model kako bismo mogli dalje razvijati odgovarajući dizajn industrijskog adsorpcijskog sustava. Ponekad traženje jednadžbe koja odgovara procesu nije tako jednostavno jer na adsorpciju utječe puno faktora kao što su priroda adsorbensa i adsorbata, površina adsorbensa te temperatura i tlak pri kojima se ona odvija.

Tablica 5. Modeli adsorpcijskih izoterma

MODEL	NELINEARNI OBLIK	LINEARNI OBLIK	GRAFIČKI PRIKAZ
Langmuir	$q_e = \frac{q_m * K_L * C_e}{1 + K_L * C_e}$	$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m * K_L} + \frac{C_e}{q_m}$	$\frac{C_e}{q_e}$ vs. $C_e$
Freundlich	$q_e = K_F * C_e^{\frac{1}{n}}$	$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e$	$\log q_e$ vs. $\log C_e$
Dubinin - Radushkevich	$q_e = q_m * \exp(-\beta * \varepsilon^2)$	$\ln q_e = \ln q_m - \beta * \varepsilon^2$	$\ln q_e$ vs. $\varepsilon^2$
Temkin	$q_e = \frac{R * T}{b} * \ln K_T C_e$	$q_e = \frac{R * T}{b} \ln K_T + \frac{R * T}{b} \ln C_e$	$q_e$ vs. $\ln C_e$

### 2.3.2. KOEFICIJENT RASPODJELE

Koeficijent raspodjele prikazan jednadžbom (2.7.),  $K_d$ , je omjer između koncentracije adsorbata koji je adsorbiran na adsorbens i ravnotežne koncentracije adsorbata u tekućoj fazi. Njime se može opisati izmjena tvari između tekuće i čvrste faze i važan je za razumijevanje pokretljivosti spojeva u okolišu.

$$K_d = \frac{q_e}{c_e} \quad (2.7.)$$

Što je njegova vrijednost veća adsorpcija komponente na adsorbens je jača, dok njegova mala vrijednost ukazuje na slabiju adsorpciju. [31]

Zbog promjenjivog sadržaja organskog materijala uvodi se koeficijent sorpcije prikazan jednadžbom (2.8.) čije su vrijednosti izračunate kao funkcija koeficijenta raspodjele i organskog ugljika.

$$K_{OC} = K_d * \frac{100}{\%OC} \quad (2.8.)$$

Koeficijent sorpcije  $K_{OC}$  mjera je raspodjele kemikalije između čvrste (tla ili sedimenta) i vodene faze okoliša. Koristan je parametar za predviđanje sudbine i transporta kemikalija u okolišu. U većini je slučajeva transport tih spojeva između tla, sedimenata, biosfere ili zraka povezan s vodom, a količina koja se prenosi iz jedne faze u drugu ovisi o početnoj koncentraciji dane molekule i njezinom ravnotežnom koeficijentu raspodjele. Za procjenu ekotoksikoloških učinaka kemikalije potrebno je imati pouzdane informacije o njezinom ponašanju u tlu, vodi i zraku. Jedan od problema europskih regulatora koji rade u području zaštite okoliša i procjene rizika okolišnih kemikalija je i  $K_{OC}$  jer nedostaje cjelovitih i usporedivih sorpcijskih podataka za postojeće kemikalije. [32, 33]

## **2.4. KROMATOGRAFIJA [34]**

Kromatografija je fizikalna metoda separacije koja služi za identifikaciju i kvantitativno određivanje kemijskih sastojaka u smjesi pri čemu se sastojci raspodjeljuju između nepokretne i pokretne faze koja se giba u određenom smjeru. Kromatografski sustav čine nepokretna faza, pokretna faza i ispitivana tvar (analit) koja je tijekom procesa u dinamičkoj ravnoteži između pokretne i nepokretne faze. Pokretna faza nosi sa sobom sastojke smjese i kreće se iznad nepokretne faze tj. sorbensa. Tijekom tog kretanja molekule kemijskih sastojaka cijelo se vrijeme sorbiraju i desorbiraju. Nepokretna faza mora biti odabrana tako da je zadržavanje na njoj selektivno, tj. da različiti sastojci smjese putuju različitom brzinom pa se tako odjeljuju jedan od drugoga.

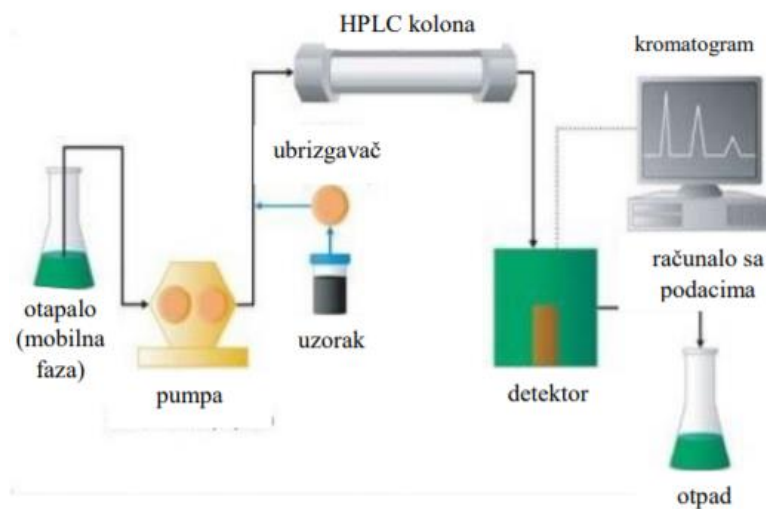
Kromatografija se dijeli s obzirom na prirodu ravnoteže između pokretne i nepokretne faze na razdjelnu, adsorpcijsku, afinitetnu, ionsku kromatografiju i kromatografiju isključenjem. Nadalje imamo podjelu s obzirom na sastav pokretne faze (plinska, tekućinska, fluidna kromatografija) i s obzirom na oblik nepokretne faze (plošna i kolonska kromatografija).

### **2.4.1. TEKUĆINSKA KROMATOGRAFIJA VISOKE DJELOTVORNOSTI [35]**

Otkrivanje farmaceutskih ostataka u okolišu bilo je nedostižno sve dok moderni instrumenti poput instrumenata za tekućinsku kromatografiju ili spektrometriju masa nisu postali uobičajeni u mnogim laboratorijima za zaštitu okoliša. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) je jedna od analitičkih metoda kojima se prati učinkovitost obrade voda i metoda koja se koristi u ovom radu.

Pokretna faza kod HPLC kromatografije je tekućina, a nepokretna faza su punila vrlo finih zrna. Neke od značajnih prednosti ove vrste kromatografije su osjetljivost, prilagodljivost, mogućnost analize širokog spektra uzoraka (šećeri, lijekovi, organometalni spojevi, aminokiseline itd.) i mogućnost analize termički osjetljivih spojeva. Svojstva po kojima se razlikuje od klasičnih kromatografskih metoda i koja ju čine najrazvijenijim oblikom kromatografije su:

- Tlak do 400 bara
- Mali promjer čestica kolone (3-50  $\mu\text{m}$ )
- Kontrolirani protok mobilne faze
- Precizno injektiranje malih volumena uzorka
- Brza analiza
- Visoki stupanj razdvajanja
- Automatizirani standardizirani instrumenti
- Osjetljivi detektori za detekciju malih količina analita
- Mali promjer kolone i mogućnost njenog višekratnog korištenja



Slika 4. Shema HPLC uređaja

HPLC uređaj sastoji se od slijedećih dijelova:

- Spremnik – izvor pokretne faze
- Pumpa – pokreće pokretnu fazu
- Injektor – unosi uzorak u kolonu
- Kolona – odjeljuje sastojke smjese
- Detektor – detektira komponente smjese
- Sustav za registriranje signala iz detektora – dobivanje podataka o pojavljivanju svakog sastojka smjese

### **3. EKSPERIMENTALNIDIO**

### 3.1. MATERIJALI

#### 3.1.1. KEMIKALIJE

Tablica 6. Popis kemikalija korištenih tijekom eksperimenta

NAZIV	MOLEKULSKA FORMULA	ČISTOĆA
ACETONITRIL	CH <sub>3</sub> CN	HPLC
MRAVLJA KISELINA	HCOOH	p.a.
NATRIJEV HIDROKSID	NaOH	p.a.
KLOROVODIČNA KISELINA	HCl	p.a.
NATRIJEV KLORID	NaCl	p.a.

- ◆ Mili-Q voda dobivena pomoću uređaja Milipore Simplicity

#### 3.1.2. STAKLENE MREŽICE S IMOBILIZIRANIM TiO<sub>2</sub>

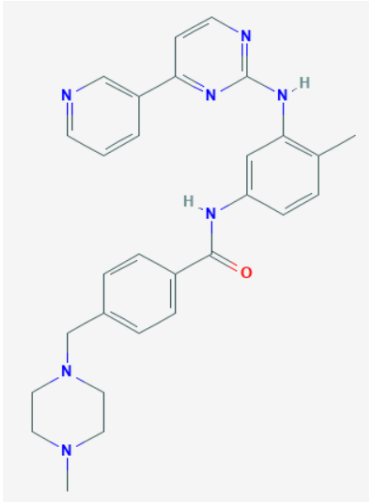
U ovom se završnom radu ispituje samo sorpcija smjese farmaceutika na mrežice što je početni korak za fotokatalizu na tim mrežicama. Za ispitivanje sorpcije smjese imatiniba i torasemida koriste se staklene mrežice s imobiliziranim TiO<sub>2</sub> koje su pripremljene na Metalurškom fakultetu u Sisku.



Slika 5. Staklene mrežice s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>

### 3.1.3. FARMACEUTSKI AKTIVNA TVAR – IMATINIB

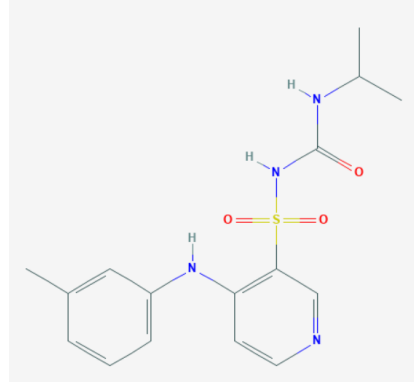
Tablica 7. Fizikalno – kemijske karakteristike imatiniba [36-38]

<b>CAS BROJ</b>	152459-95-5
<b>IUPAC IME</b>	4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]- <i>N</i> -[4-metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]fenil]benzamid
<b>STRUKTURNA FORMULA</b>	 <p>The image shows the chemical structure of Imatinib. It consists of a central pyrimidopyrimidin ring system. One nitrogen atom in this system is substituted with a 4-methylphenyl group. Another nitrogen atom is substituted with a 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzamide group. The third nitrogen atom is substituted with a 4-pyridin-3-yl group. The piperazine ring is also substituted with a methyl group.</p>
<b>MOLEKULSKA FORMULA</b>	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O
<b>MOLEKULSKA MASA [g/mol]</b>	493,6
<b>KONSTANTE</b>	log <i>K</i> <sub>OW</sub> = 3 p <i>K</i> <sub>k</sub> = 8,3; 4,0; 2,5
<b>TOPLJIVOST</b>	Topljiv u vodi pri pH < 5,5 (mesilat) 0,0146 mg/mL
<b>TEMPERATURA TALIŠTA</b>	226 °C (mesilat)



### 3.1.4. FARMACEUTSKI AKTIVNA TVAR – TORASEMID

Tablica 8. Fizikalno kemijske karakteristike torasemida [39, 40]

<b>CAS BROJ</b>	56211-40-6
<b>IUPAC KEMIJSKO IME</b>	1-({4-[(3-metilfenil)amino]piridin-3-il} sulfonil)-3-(propan-2-il)urea
<b>STRUKTURNA FORMULA</b>	 The chemical structure of Torasemid is shown. It consists of a central sulfonamide group (-SO <sub>2</sub> NH-) connecting a 4-(3-methylphenyl)pyridin-3-yl group and a 3-(propan-2-yl)urea group. The pyridine ring is attached to the nitrogen of the sulfonamide group. The urea group is attached to the sulfur of the sulfonamide group. The 3-methylphenyl group is attached to the 4-position of the pyridine ring. The propan-2-yl group is attached to the nitrogen of the urea group.
<b>MOLEKULSKA FORMULA</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
<b>MOLEKULSKA MASA [g/mol]</b>	348,4
<b>KONSTANTE</b>	log <i>K</i> <sub>ow</sub> =3,356 p <i>K</i> <sub>k</sub> =7,1
<b>TOPLJIVOST U VODI</b>	0,0596 mg/mL
<b>TEMPERATURA TALIŠTA</b>	164 °C

## 3.2. INSTRUMENTI

### 3.2.1. ANALITIČKA VAGA

Analitička vaga je preduvjet za dobivanje pouzdanih rezultata. To je instrument za precizno određivanje mase tvari. Korištena je analitička vaga Mettler Toledo XA105 DualRange, čiji je maksimalan kapacitet 120 g, a mogućnost očitavanja 0,01 g.



Slika 6. Analitička vaga Mettler Toledo XA105 DualRange

### 3.2.2. ULTRAZVUČNA KUPELJ

Ultrazvučna se kupelj u ovom eksperimentu koristi za postizanje boljeg otapanja farmaceutika u otapalima kod pripreme radnih standardnih otopina. Korištena je ultrazvučna kupelj SONOREX DIGITAL 10 P, Bandelin, Berlin, Njemačka prikazana na slici 7.



Slika 7. Ultrazvučna kupelj

### 3.2.3. pH - METAR

Za mjerenje pH vrijednosti uzoraka korišten je pH metar Mettler Toledo, S20 SevenEasy, Švicarska čije je mjerno područje pH vrijednosti od 0 do 14, uz mogućnost očitavanja od 0,01 pH.



Slika 8. pH metar Mettler Toledo S20 SevenEasy

### 3.2.4. MUĆKALICA

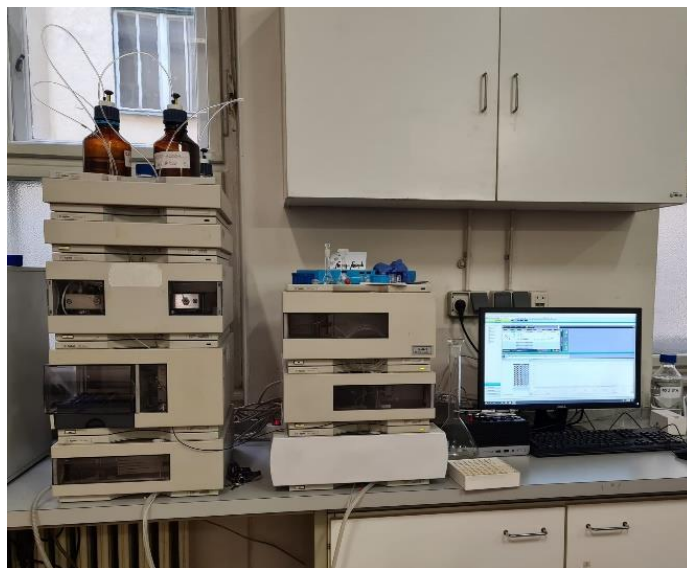
Mućkanje uzoraka se u eksperimentu provodilo pomoću mućkalice New Brunswick Scientific, Innova 4080. Mućkalici se može podesiti temperatura u intervalu od 5 do 80 °C i brzina okretaja od 25 do 500 okretaja/min.



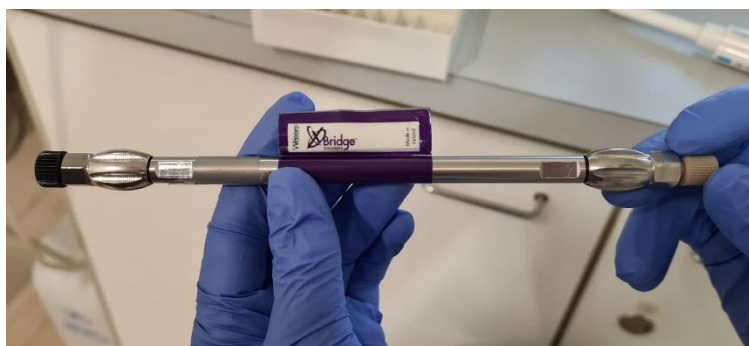
Slika 9. Mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080

### 3.2.5. TEKUĆINSKI KROMATOGRAFI VISOKE DJELOTVORNOSTI (HPLC-DAD)

Nakon mućkanja snimanje uzoraka provedeno je na Agilent 1100 Series HPLC24 uređaju. Korištena je Waters XBridge C18 kolona (150mm\*4,6mm, 3,5µm).



Slika 10. HPLC – DAD



Slika 11. Waters XBridge C18 kolona

### **3.3. OPIS RADA**

#### **3.3.1. PRIPREMA RADNIH STANDARDNIH OTOPINA**

Temeljna standardna otopina imatiniba pripravljena je otapanjem točno određene odvagane mase uzorka farmaceutika u određenom volumenu Mili-Q vode. Za pripremu temeljne standardne otopine torasemida otopljena je točna odvaga farmaceutika u 50 %-tnom acetonitrilu. Obje su tikvice s otopinama još dodatno na dvije minute uronjene u ultrazvučnu kupelj kako bi se osiguralo da se sav farmaceutik otopio. Iz tih temeljnih standardnih otopina dodani su određeni volumeni oba farmaceutika u odgovarajuće odmjerne tikvice koje su Mili-Q vodom nadopunjene do oznake kako bi se pripravile radne standardne otopine koncentracija 5; 10; 15; 20; 25 mg/L.

#### **3.3.2. PRIPREMA UZORAKA**

Pripremljenim radnim standardnim otopinama za određivanje utjecaja pH na sorpciju smjese imatiniba i torasemida pH se morao podesiti na vrijednosti 3, 5, 7, 9 i 11 dodavanjem HCl ili NaOH određenih koncentracija. Pri tome su se ostali parametri kao što su ionska jakost (0 M) i temperatura mućkanja (25 °C) držali konstantnima.

Za određivanje utjecaja temperature je uz ispitivanje na 25 °C (pH 7, 0 M), provedeno i ispitivanje pri temperaturama 30 °C i 35 °C.

Standardne otopine za određivanje utjecaja ionske jakosti su dodatno pripravljene u otopini NaCl koncentracija 0,001 M, 0,01 M i 0,1 M održavajući ostale parametre konstantnima (pH 7, 25 °C).

Kod sva tri navedena niza eksperimenata (ispitivanje utjecaja pH, ispitivanje utjecaja temperature i ispitivanje utjecaja ionske jakosti) korištene su staklene mrežice sa srednjom ispitivanom masom imobiliziranog sloja TiO<sub>2</sub> (0,0370 g) na njima.

Za određivanje utjecaja mase katalizatora za svaku je koncentraciju standardne otopine mjerenje provedeno korištenjem staklenih mrežica s tri različite mase imobiliziranog TiO<sub>2</sub> katalizatora (0,0276; 0,0370 i 0,0570 g) održavajući ostale parametre konstantnima (pH 7, 25 °C, 0 M).

Za sva mjerenja trebalo je staviti određenu količinu alikvota specifično pripremljenih standardnih otopina smjese torasemida i imatiniba u čašu na čijem je dnu bila staklena mrežica s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$ . Za svaku se određenu koncentraciju pripremljenih otopina (5; 10; 15; 20; 25 mg/L) po 10 mL alikvota stavilo u dvije čaše pri čemu je u svakoj bila mrežica određene izvagane mase (parovi masa). Također, svaki se put standardna otopina stavila u vialu i dodatno su se napravile standardne otopine od 1 i 2 mg/L za snimanje. Sva su mjerenja za svaku koncentraciju standardne otopine napravljena po 2 puta kako bi dobiveni rezultati bili što pouzdaniji.

### **3.3.3. MUĆKANJE**

Svi su se pripremljeni uzorci mućkali posebno po 4 h i posebno po 24 h na 200 okretaja/min. Kod određivanja utjecaja temperature mućkalica je podešena na željenu temperaturu (25 °C, 30 °C i 35 °C).

### **3.3.4. FILTRIRANJE**

Nakon mućkanja otopine je potrebno filtrirati zbog osjetljivosti kromatografa. Filtriranje se provodi kroz mikro filtere pora 0,22  $\mu\text{m}$  u viale pomoću šprice.



Slika 12. Filteri za šprice

### 3.3.5. ANALIZA UZORAKA

Nakon svih iznad provedenih postupaka, uzorci i standardne otopine analizirani su pomoću HPLC-DAD kromatografa. Prije početka analize treba kondicionirati kromatografsku kolonu i pričekati da se stabilizira tlak. Tijekom analize injektira se 30  $\mu$ L uzorka iz viala, a protok pri kojem se analiza provodi iznosi 0,5 mL/min. Kao pokretna faza uz gradijentno eluiranje korištena je (A) 0,1 % mravlja kiselina u Mili-Q, (B) 0,1 % mravlja kiselina u acetonitrilu.

Tablica 9. Gradijent pokretne faze s vremenom

Vrijeme [min]	Udio otapala A u pokretnoj fazi [%]	Udio otapala B u pokretnoj fazi [%]
0,00	80	20
6,00	20	80
7,00	20	80
7,01	80	20
12,00	80	20

Prije svakog injektiranja uzorka kolona je uravnotežena na početnim uvjetima gradijentne metode za što je potrebno jednu minutu.

Nakon završene analize i dobivenih podataka na računalu, provodi se kvantitativna analiza integriranjem kromatograma. Očitavaju se površine ispod odgovarajućih kromatografskih krivulja imatiniba i torasemida. Nakon što se očitaju sve vrijednosti površina uspoređuju se vrijednosti površina standardnih otopina i analiziranih uzoraka da bi se odredila preostala koncentracija imatiniba i torasemida u uzorcima nakon sorpcije.

## **4. REZULTATII RASPRAVA**



## 4.1. VRIJEME SORPCIJE

Pomoću sorpcijskih kinetičkih modela dizajniraju se i optimiraju procesi obrade otpadnih voda. Kinetičku analizu potrebno je provesti zbog boljeg razumijevanja sorpcije smjese imatiniba i torasemida na staklene mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$ . Primjenom kinetike sorpcije određuje se brzina vezanja adsorbata te s time i potrebno vrijeme mućkanja uzorka za postizanje maksimalne sorpcije ispitivanih farmaceutika.

U ovom se radu ne provodi ispitivanje kinetike sorpcije nego se podaci za potrebno vrijeme mućkanja imatiniba i torasemida uzimaju iz radova u kojima se to već ispitalo. Određeno vrijeme mućkanja pri kojem se ostvaruje maksimum sorpcije za imatinib iznosi 4 h [41], a za torasemid 24 h [42]. Iz tog se razloga smjesa imatiniba i torasemida za potrebe ovog rada mućkala oba spomenuta vremena (i 4 h i 24 h). Na temelju svih dobivenih vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) prikazanih u poglavlju 4.2. ovoga rada, može se primijetiti da u smjesi ta dva farmaceutika imatinibu više odgovara vrijeme mućkanja od 24 h, a torasemidu mućkanje od 4 h što je obrnuto od rezultata dobivenih zasebnim ispitivanjem svakog od farmaceutika. Takvi su rezultati vjerojatno dobiveni zbog kompeticije ta dva farmaceutika u smjesi za mjesto na sorbensu. Torasemid je nešto manja molekula u usporedbi s imatinibom ( $M(\text{TORASEMID})=348,4 \text{ g/mol}$ ,  $M(\text{IMATINIB})=493,6 \text{ g/mol}$ ) pa se pretpostavlja da brže zauzme mjesto na sorbensu nego imatinib. Duljim mućkanjem (više od 4 h) postupno dolazi do ispiranja dijela torasemida sa staklenih mrežica s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  pri čemu na red za sorpciju dolazi imatinib odnosno povećava se količina sorbiranog imatiniba.

## 4.2. SORPCIJSKE IZOTERME

Za prikazivanje utjecaja pH, temperature, mase katalizatora i ionske jakosti na sorpciju ispitane su linearna, Langmuirova, Freundlichova, Temkinova i Dubinin-Radushkevicheva sorpcijska izoterma. Na temelju  $R^2$  vrijednosti najbolje slaganje eksperimentalnih podataka za imatinib pokazuju linearan, Langmuirov i Freundlichov model izoterme, a za torasemid linearan, Freundlichov i Dubinin – Radushkevichev model izoterme. Najveće vrijednosti regresijskog koeficijenta ( $R^2 > 0,99$ ) od sva četiri prikazana modela sorpcijskih izotermi dobivene su za linearni model pa je stoga on najbolji za opis sorpcije imatiniba i torasemida.

Tablica 10. Imatinib:  $R^2$  vrijednosti za Langmuirov, Freundlichov, Dubinin-Radushkevichev, Temkinov i linearan model izoterme

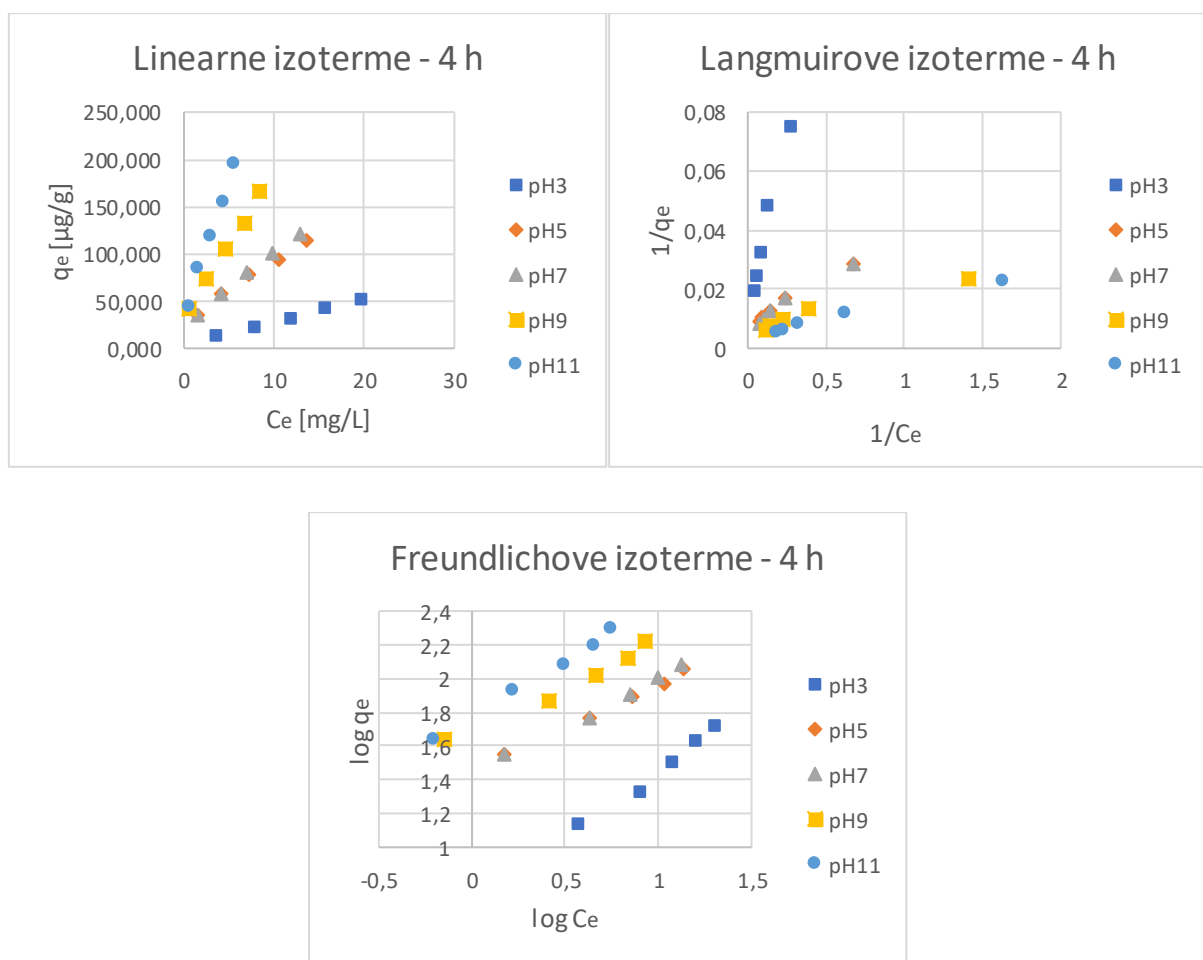
4h		IMATINIB					24h		IMATINIB				
pH	LANGMUIR	FREUNDLICH	D - R	TEMKIN	LINEARNA	pH	LANGMUIR	FREUNDLICH	D - R	TEMKIN	LINEARNA		
3	0,9637	0,9791	0,7717	0,9018	0,9939	3	0,9757	0,9904	0,9311	0,9321	0,9945		
5	0,9710	0,9957	0,8139	0,9455	0,9925	5	0,9727	0,9934	0,8085	0,9395	0,9982		
7	0,9695	0,9949	0,8082	0,9435	0,9939	7	0,9939	0,9939	0,9342	0,9564	0,9911		
9	0,9507	0,9813	0,7792	0,8915	0,9935	9	0,9679	0,9940	0,8400	0,9177	0,9930		
11	0,9908	0,9951	0,8660	0,9292	0,9936	11	0,8929	0,9103	0,7585	0,7620	0,9904		
TEMP .						TEMP .							
25 °C	0,9695	0,9949	0,8082	0,9435	0,9939	25 °C	0,9939	0,9939	0,9342	0,9564	0,9911		
30 °C	0,9890	0,9980	0,8424	0,9475	0,9965	30 °C							
35 °C	0,9100	0,9514	0,7147	0,8498	0,9935	35 °C	0,9154	0,9665	0,9867	0,9941	0,9154		
I. JAKOST						I. JAKOST							
0 M NaCl	0,9695	0,9949	0,8082	0,9435	0,9939	0 M NaCl	0,9939	0,9939	0,9342	0,9564	0,9911		
0,001 M NaCl	0,8864	0,9691	0,7197	0,9209	0,9923	0,001 M NaCl	0,9965	0,9964	0,8770	0,9553	0,9911		
0,01 M NaCl	0,8901	0,9653	0,7209	0,9063	0,9917	0,01 M NaCl	0,9305	0,9675	0,7421	0,8705	0,9948		
0,1 M NaCl	0,8932	0,9708	0,7279	0,9187	0,9942	0,1 M NaCl	0,9730	0,9962	0,8169	0,9441	0,9895		
MASA						MASA							
0,0276 g	0,8522	0,9302	0,6536	0,8464	0,9904	0,0276 g	0,9971	0,9952	0,9173	0,9716	0,9921		
0,0370 g	0,9695	0,9949	0,8082	0,9435	0,9939	0,0370 g	0,9939	0,9939	0,9342	0,9564	0,9911		
0,0570 g	0,9032	0,9560	0,7131	0,8637	0,9923	0,0570 g	0,8269	0,9260	0,9823	0,9932	0,9902		

Tablica 11. Torasemid:  $R^2$  vrijednosti za Langmuirov, Freundlichov, Dubinin-Radushkevichev, Temkinov i linearan model izoterme

4h		TORASEMID					24h		TORASEMID				
pH	LANGMUIR	FREUNDLICH	D - R	TEMKIN	LINEARNA	pH	LANGMUIR	FREUNDLICH	D - R	TEMKIN	LINEARNA		
3	0,9012	0,9496	0,9858	0,9496	0,9972	3	0,9398	0,9767	0,9641	0,9431	0,9975		
5	0,9567	0,9839	0,9559	0,9473	0,9991	5	0,9211	0,9609	0,9782	0,9552	0,9953		
7	0,9522	0,9889	0,9412	0,9145	0,9930	7	0,9366	0,9623	0,9759	0,9707	0,9961		
9	0,9509	0,9845	0,9470	0,9289	0,9964	9	0,9517	0,9784	0,9488	0,9214	0,9915		
11	0,9488	0,9821	0,9503	0,9255	0,9934	11	0,9391	0,9588	0,9750	0,9689	0,9945		
TEMP .						TEMP .							
25 °C	0,9522	0,9889	0,9412	0,9145	0,9930	25 °C	0,9366	0,9623	0,9759	0,9707	0,9961		
30 °C	0,9018	0,9363	0,9858	0,9517	0,9932	30 °C	0,9986	0,9989	0,8734	0,9577	0,9976		
35 °C	0,9208	0,9674	0,9751	0,9373	0,9946	35 °C	0,9873	0,9929	0,8269	0,9341	0,9973		
I. JAKOST						I. JAKOST							
0 M NaCl	0,9522	0,9889	0,9412	0,9145	0,9930	0 M NaCl	0,9366	0,9623	0,9759	0,9707	0,9961		
0,001 M NaCl	0,9309	0,9697	0,9691	0,9329	0,9978	0,001 M NaCl	0,9514	0,9798	0,9538	0,9387	0,9961		
0,01 M NaCl	0,9031	0,9401	0,9874	0,9411	0,9984	0,01 M NaCl	0,9191	0,9429	0,9860	0,9642	0,9941		
0,1 M NaCl	0,9199	0,9653	0,9720	0,9164	0,9918	0,1 M NaCl	0,9167	0,9527	0,9806	0,9472	0,9947		
MASA						MASA							
0,0276 g	0,9621	0,9890	0,9306	0,9200	0,9932	0,0276 g	0,9452	0,9694	0,9681	0,9603	0,9988		
0,0370 g	0,9522	0,9889	0,9412	0,9145	0,9930	0,0370 g	0,9366	0,9623	0,9759	0,9707	0,9961		
0,0570 g	0,9530	0,9750	0,9506	0,9336	0,9900	0,0570 g	0,9948	0,9943	0,9024	0,9420	0,9916		

## 4.2.1. UTJECAJ pH NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA

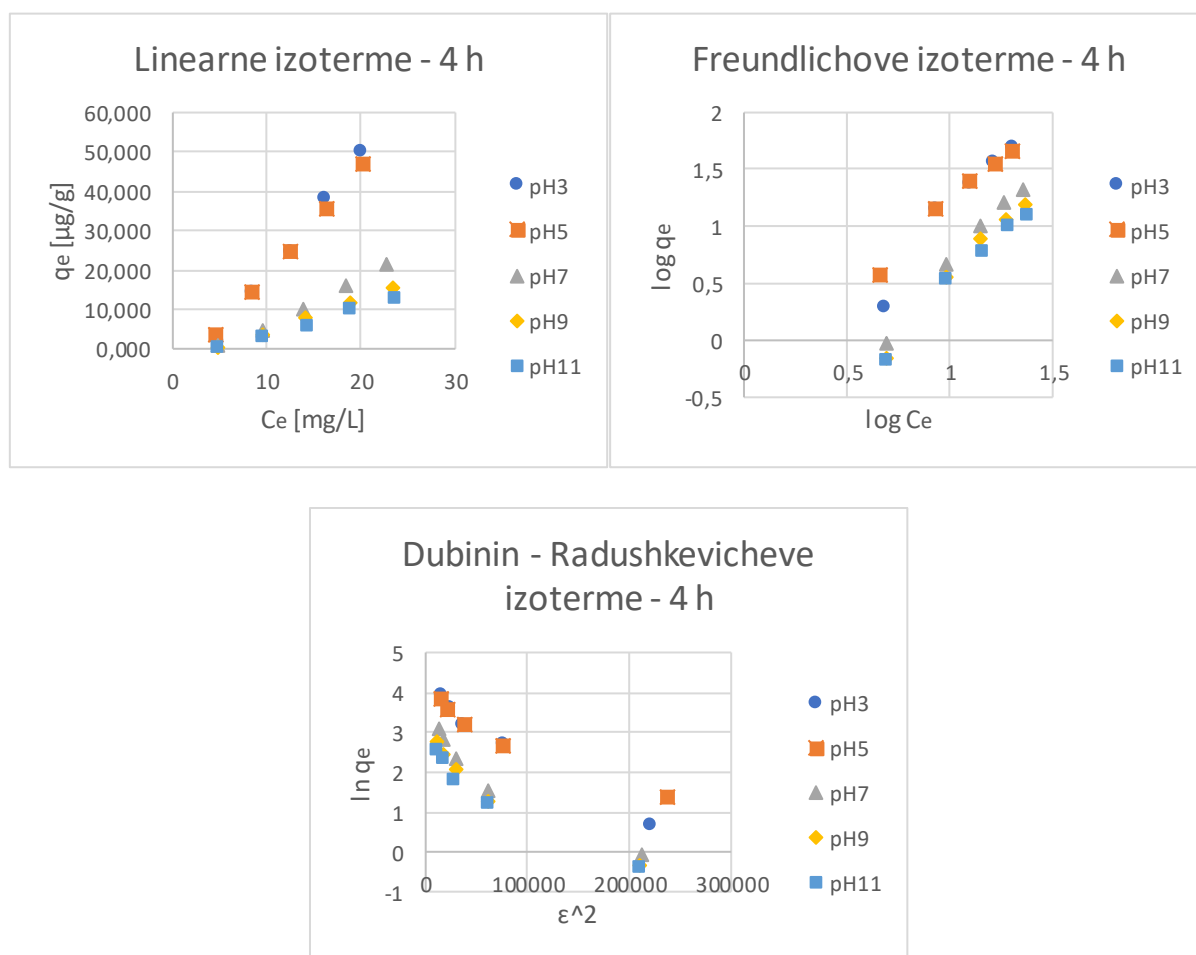
Ispitivanje utjecaja pH na sorpciju imatiniba i torasemida provelo se pri pH vrijednosti otopina 3, 5, 7, 9 i 11. Na slikama 13 i 14 dani su grafički prikazi sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a na slikama 15 i 16 nakon 24 h mućkanja. U tablicama 12 i 13 nalaze se parametri sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a u tablicama 14 i 15 nakon 24 h mućkanja.



Slika 13. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

Tablica 12. Imatinib: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

4 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
pH	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$
3	2,44	0,9939	94,34	0,04	0,9637	1,23	4,35	0,9791
5	6,22	0,9925	123,46	0,26	0,9710	1,94	28,19	0,9957
7	7,34	0,9939	136,99	0,23	0,9695	1,77	27,49	0,9949
9	15,28	0,9935	156,25	0,52	0,9507	1,90	48,98	0,9813
11	29,38	0,9936	256,41	0,33	0,9908	1,52	59,95	0,9951



Slika 14. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

Tablica 13. Torasemid: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

4 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
pH	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
3	3,18	0,9972	0,45	0,08	0,9496	$1,49 \cdot 10^{-5}$	51,23	0,2182	0,9858
5	2,76	0,9991	0,60	0,34	0,9839	$1,05 \cdot 10^{-5}$	42,17	0,1832	0,9559
7	1,18	0,9930	0,48	0,04	0,9889	$1,46 \cdot 10^{-5}$	18,30	0,1851	0,9412
9	0,82	0,9964	0,50	0,03	0,9845	$1,46 \cdot 10^{-5}$	13,38	0,1851	0,9470
11	0,66	0,9934	0,53	0,04	0,9821	$1,38 \cdot 10^{-5}$	10,95	0,1903	0,9503

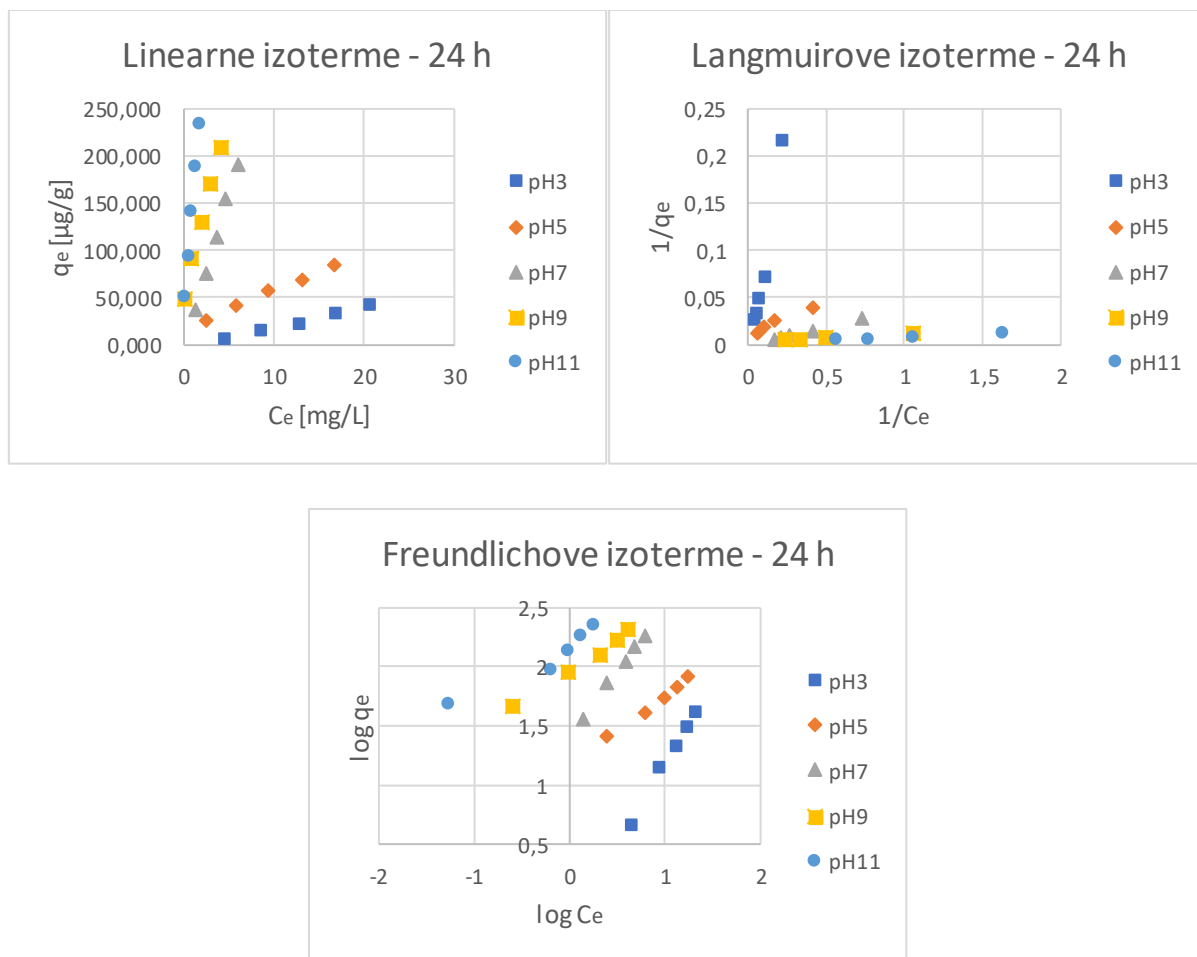
Poznato je da pH vrijednost otopine može utjecati na naboj na površini fotokatalizatora ili može utjecati na protoniranje/deprotoniranje komponente koja se razgrađuje. Pri pH vrijednosti manjoj od vrijednosti izoelektrične točke za  $\text{TiO}_2$  ( $\text{pH}_{\text{pzc}}(\text{TiO}_2)=6,25$ ) površina fotokatalizatora postaje protonirana i pozitivno nabijena, dok pri većoj vrijednosti postaje deprotonirana i negativno nabijena. Osim izoelektrične točke vrlo važnu ulogu pri sorpciji farmaceutika ima i poznavanje vrijednosti konstante disocijacije ( $\text{p}K_k$ ) koja nam omogućuje određivanje stupnja ionizacije. Npr. imatinib je s obzirom na  $\text{p}K_k$  vrijednosti pri ispitivanim pH vrijednostima u slijedećim oblicima  $2,5 < \text{pH} < 4,0$   $\text{K}^+$ ,  $4,0 < \text{pH} < 8,3$   $\text{Zw}^{+/-}$ ;  $\text{pH} > 8,3$   $\text{K}^-$ . Kationski, neutralni ili anionski oblici tvari imaju različitu topljivost u vodi i reaktivnost s kemijskim oksidansima pri čemu je ionizirani oblik obično topljiviji u vodi, dok je neutralni oblik lipofilniji.

Vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) s povećanjem pH vrijednosti rastu kod imatiniba, a padaju kod torasemida. Manje vrijednosti  $K_d$  (3,18-0,66) kod torasemida u usporedbi s većim vrijednostima  $K_d$  (2,44-29,38) kod imatiniba ukazuju na slabiju adsorpciju torasemida. Vrijednosti  $K_d$  kod imatiniba značajnije porastu pri pH 9 i 11 dok kod torasemida vrijednost  $K_d$  značajnije padne pri pH vrijednosti 7.

Pomoću Langmuirovog modela izoterma i parametara  $q_m$  i  $K_L$  opisuje se adsorpcijsko ponašanje imatiniba. Parametar  $q_m$  opisuje maksimalan teorijski adsorpcijski kapacitet koji kod imatiniba raste s porastom pH pri čemu mu vrijednost značajno poraste na pH 11. Langmuirova konstanta,  $K_L$ , odnosi se na energiju adsorpcije i njena najveća vrijednost je pri pH 9.

Za Freundlichovu izotermu parametar  $n$  ukazuje na intenzitet adsorpcije (favoriziranost interakcija). Kod imatiniba je on za sve vrijednosti pH veći od 1 što znači da je sorpcija favorizirana, a kod torasemida je za sve vrijednosti pH manji od 1 što znači da je sorpcija nefavorizirana. Najveća vrijednost parametra  $n$  kod oba farmaceutika je pri pH 5. Vrijednosti parametra koji ukazuje na adsorpcijski kapacitet,  $K_F$ , su za imatinib u rasponu od 4,35-59,95  $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$ , a za torasemid od 0,03-0,34  $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$ . Usporedbom tih vrijednosti možemo zaključiti da velike vrijednosti koeficijenta kod imatiniba upućuju da jaku sorpciju, dok male vrijednosti kod torasemida upućuju na manje izraženu sorpciju.

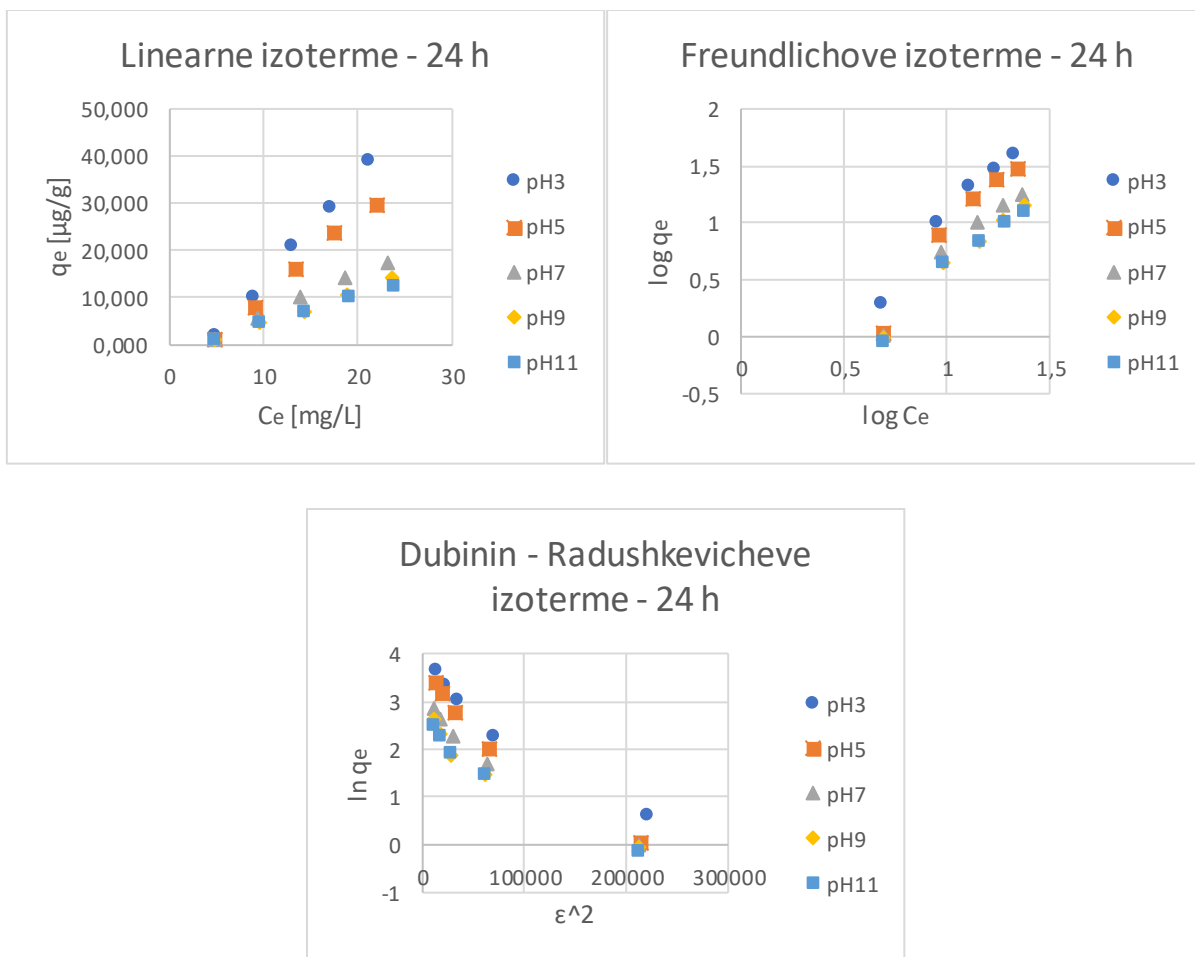
Dubin-Radushkevicheva izoterma je dvo-parametarski model koji se koristi za opis mehanizma sorpcije Gaussovom raspodjelom energije na heterogenoj površini. Parametar  $q_m$  predstavlja teoretski kapacitet zasićenja koji se kod torasemida smanjuje povećanjem pH vrijednosti, a značajan pad vrijednosti je pri pH 7. Pomoću konstante energije sorpcije,  $\beta$ , može se izračunati energija sorpcije,  $E$  (kJ/mol), koja nam daje informacije o mehanizmu sorpcije pri čemu je kod vrijednosti  $E < 8$  kJ/mol adsorpcija fizikalna, a pri vrijednostima od 8-16 kJ/mol kemijska. Vrijednosti energije sorpcije torasemida nalaze se u rasponu od 0,18-0,22 kJ/mol što nam govori da je sorpcija fizikalne prirode.



Slika 15. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

Tablica 14. Imatinib: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

24 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
pH	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [μg/g]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ (μg/g)(mL/μg) <sup>1/n</sup>	$R^2$
3	2,23	0,9945	-25,84	-0,03	0,9757	0,71	0,59	0,9904
5	4,04	0,9982	105,26	0,13	0,9727	1,66	14,86	0,9934
7	33,15	0,9911	-526,32	-0,05	0,9939	0,89	26,34	0,9939
9	40,89	0,9930	192,31	1,30	0,9679	1,94	95,61	0,9940
11	110,84	0,9904	166,67	7,50	0,8929	2,40	153,78	0,9103



Slika 16. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

Tablica 15. Torasemid: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9, 11

24 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
pH	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ (μg/g)(mL/μg) <sup>1/n</sup>	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [μg/g]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
3	2,30	0,9975	0,49	0,09	0,9767	$1,39 \cdot 10^{-5}$	36,00	0,1897	0,9641
5	1,71	0,9953	0,45	0,04	0,9609	$1,60 \cdot 10^{-5}$	29,09	0,1768	0,9782
7	0,89	0,9961	0,55	0,07	0,9623	$1,34 \cdot 10^{-5}$	16,25	0,1932	0,9759
9	0,69	0,9915	0,60	0,10	0,9784	$1,21 \cdot 10^{-5}$	11,79	0,2033	0,9488
11	0,59	0,9945	0,61	0,08	0,9588	$1,23 \cdot 10^{-5}$	11,20	0,2016	0,9750

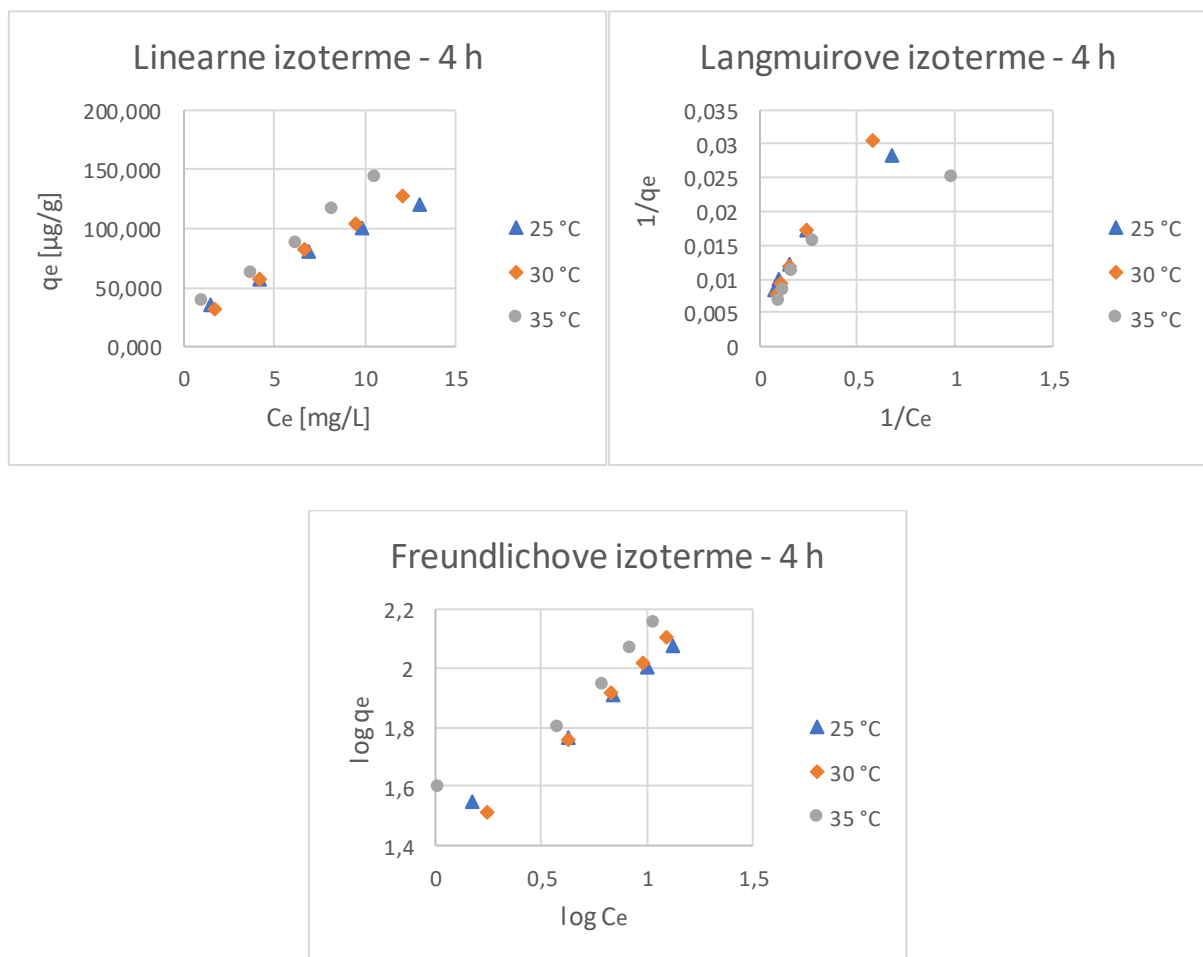


Kod Langmuirovog modela izoterme dobili smo negativne vrijednosti parametara za pH 3 i 7 što ukazuje da ovaj model nije pogodan za opis tih rezultata. Najveća vrijednost maksimalnog teorijskog adsorpcijskog kapaciteta ( $q_m$ ) je pri pH 9, a Langmuirove konstante ( $K_L$ ) pri pH 11.

Vrijednosti parametra  $n$  kod Freundlichove izoterme su za imatinib manje od 1 za pH vrijednosti 3 i 7 što ukazuje na nefavoriziranu sorpciju, a veće od 1 pri pH 5, 9 i 11 što ukazuje na favoriziranu sorpciju. Kod torasemida je  $n < 1$  pri svim pH vrijednostima. Najveća je vrijednost  $n$  za oba farmaceutika pri pH 11.

## 4.2.2. UTJECAJ TEMPERATURE NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA

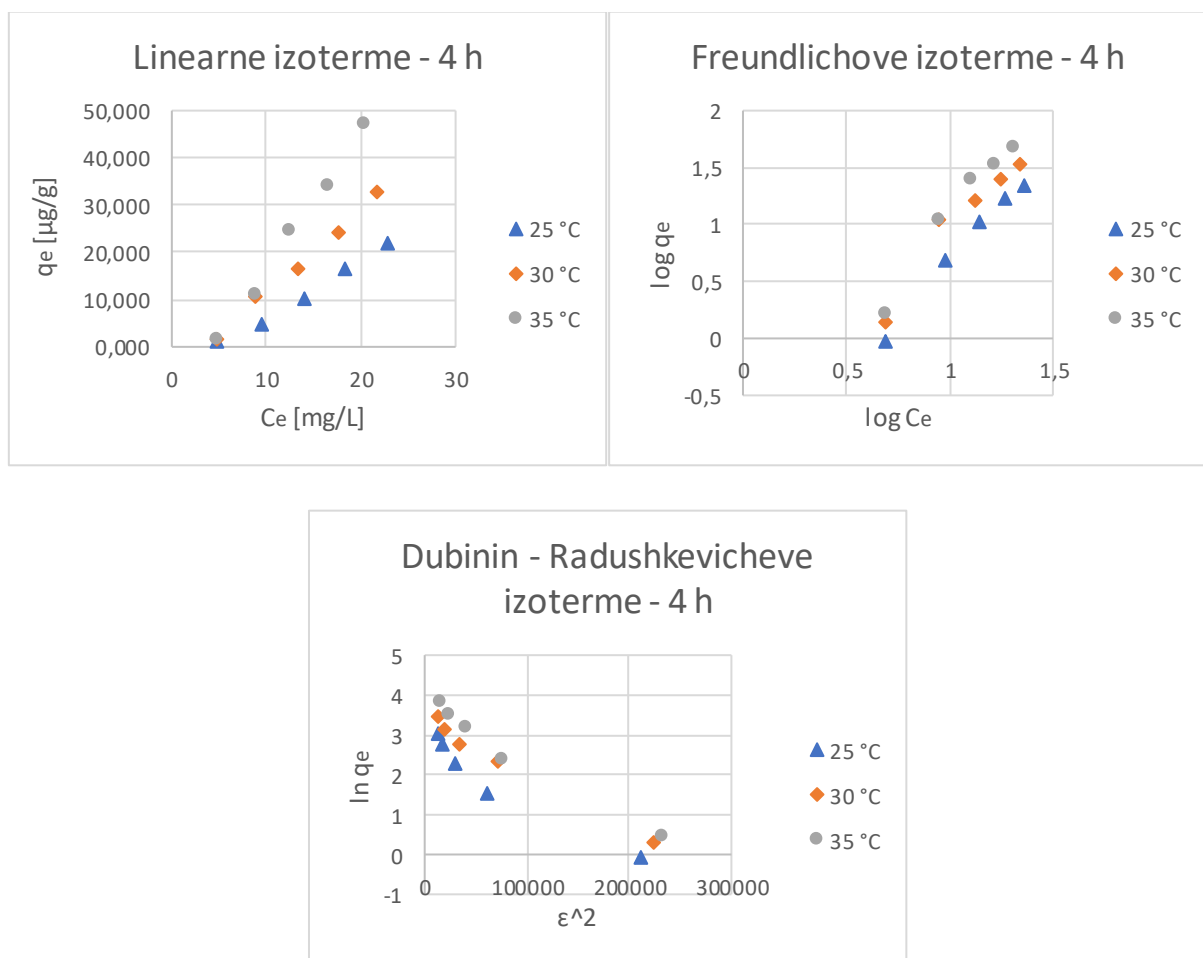
U svrhu ispitivanja utjecaja temperature na sorpciju imatiniba i torasemida pripremljene su se otopine mućkale 4 odnosno 24 sata na temperaturama od 25 °C, 30 °C i 35 °C. Grafički prikazi sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid su za 4 sata mućkanja dani na slikama 17 i 18, a za 24 sata mućkanja na slikama 19 i 20. U tablicama 16 i 17 nalaze se parametri sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a u tablici 18 se nalaze parametri za torasemid nakon 24 h mućkanja.



Slika 17. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

Tablica 16. Imatinib: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

4 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
TEMP.	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [µg/g]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ (µg/g)(mL/µg) <sup>1/n</sup>	$R^2$
25 °C	7,34	0,9939	31,35	4,37	0,9695	1,77	27,49	0,9949
30 °C	9,15	0,9965	21,88	9,14	0,9890	1,42	21,59	0,9980
35 °C	11,01	0,9935	53,48	2,49	0,9100	1,86	36,27	0,9514



Slika 18. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

Tablica 17. Torasemid: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

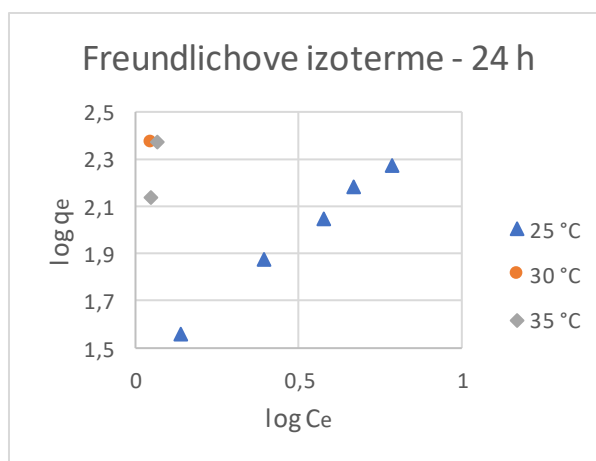
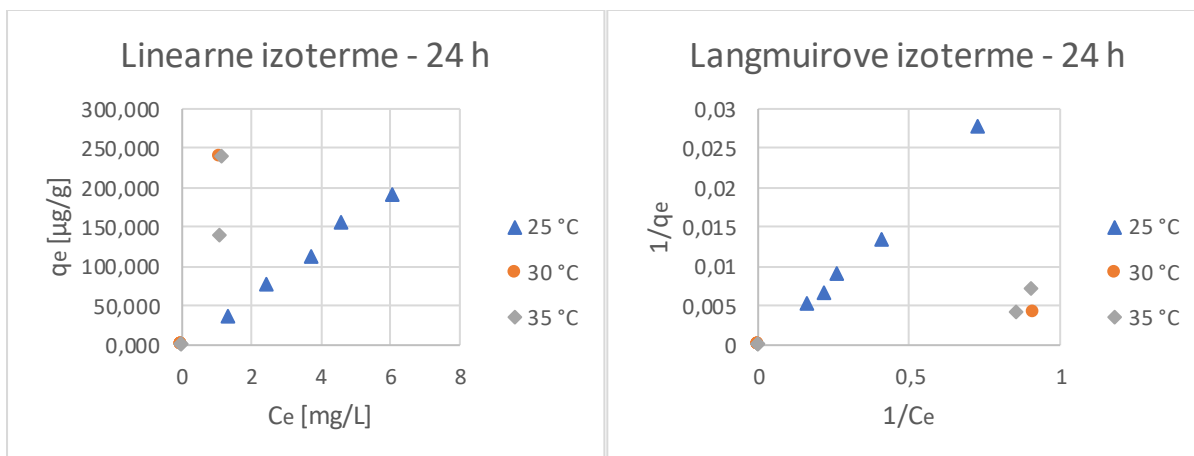
4 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
TEMP.	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
25 °C	1,19	0,9930	0,48	0,07	0,9889	$1,46 \cdot 10^{-5}$	18,30	0,1851	0,9412
30 °C	1,79	0,9932	0,49	0,05	0,9363	$1,43 \cdot 10^{-5}$	31,76	0,1870	0,9858
35 °C	2,93	0,9946	0,43	0,04	0,9674	$1,49 \cdot 10^{-5}$	45,71	0,1832	0,9751

Vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) rastu s porastom temperature i za imatinib i za torasemid i međusobno se za svakog malo razlikuju. Vrijednosti  $K_d$  su, kao i kod ispitivanja utjecaja pH, manje kod torasemida u usporedbi s imatinibom što i u ovom slučaju ukazuje na slabiju adsorpciju torasemida.

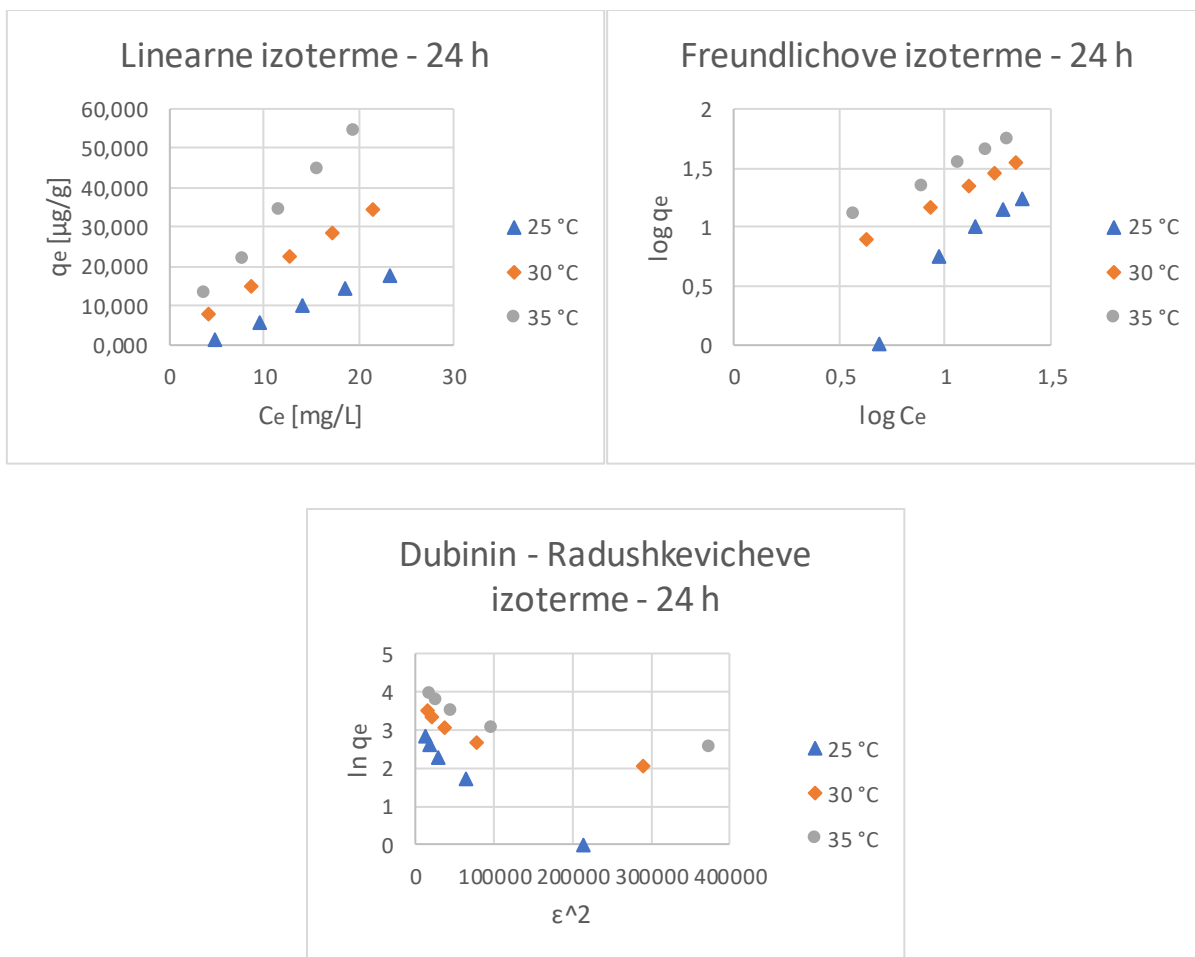
Za imatinib je Langmuirov parametar  $q_m$ , koji opisuje maksimalan teorijski adsorpcijski kapacitet, najveći i značajno poraste pri 35 °C, a najmanji pri 30 °C. Parametar  $K_L$ , koji se odnosi na energiju adsorpcije, je najveći i značajnije veći od ostalih pri 30 °C, a najmanji pri 35 °C.

Parametar  $n$  kod Freundlichovog modela izoterme je za imatinib za sve 3 vrijednosti temperature veći od 1 što ukazuje na favoriziranu sorpciju, dok je za torasemid za sve 3 vrijednosti manji od 1 što znači da je sorpcija nefavorizirana.

Kod Dubinin-Radushkevichevog modela teoretski kapacitet zasićenja ( $q_m$ ) se za torasemid povećava s porastom temperature, dok vrijednosti energije sorpcije ( $E$ ) ukazuju na fizikalnu sorpciju.



Slika 19. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C



Slika 20. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

Tablica 18. Torasemid: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

24 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
TEMP.	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
25 °C	0,89	0,9961	0,55	0,07	0,9623	$1,34 \cdot 10^{-5}$	16,25	0,1932	0,9759
30 °C	1,55	0,9976	1,09	2,08	0,9989	$4,80 \cdot 10^{-6}$	28,84	0,3227	0,8734
35 °C	2,68	0,9973	1,13	3,89	0,9929	$3,50 \cdot 10^{-6}$	43,94	0,3780	0,8269

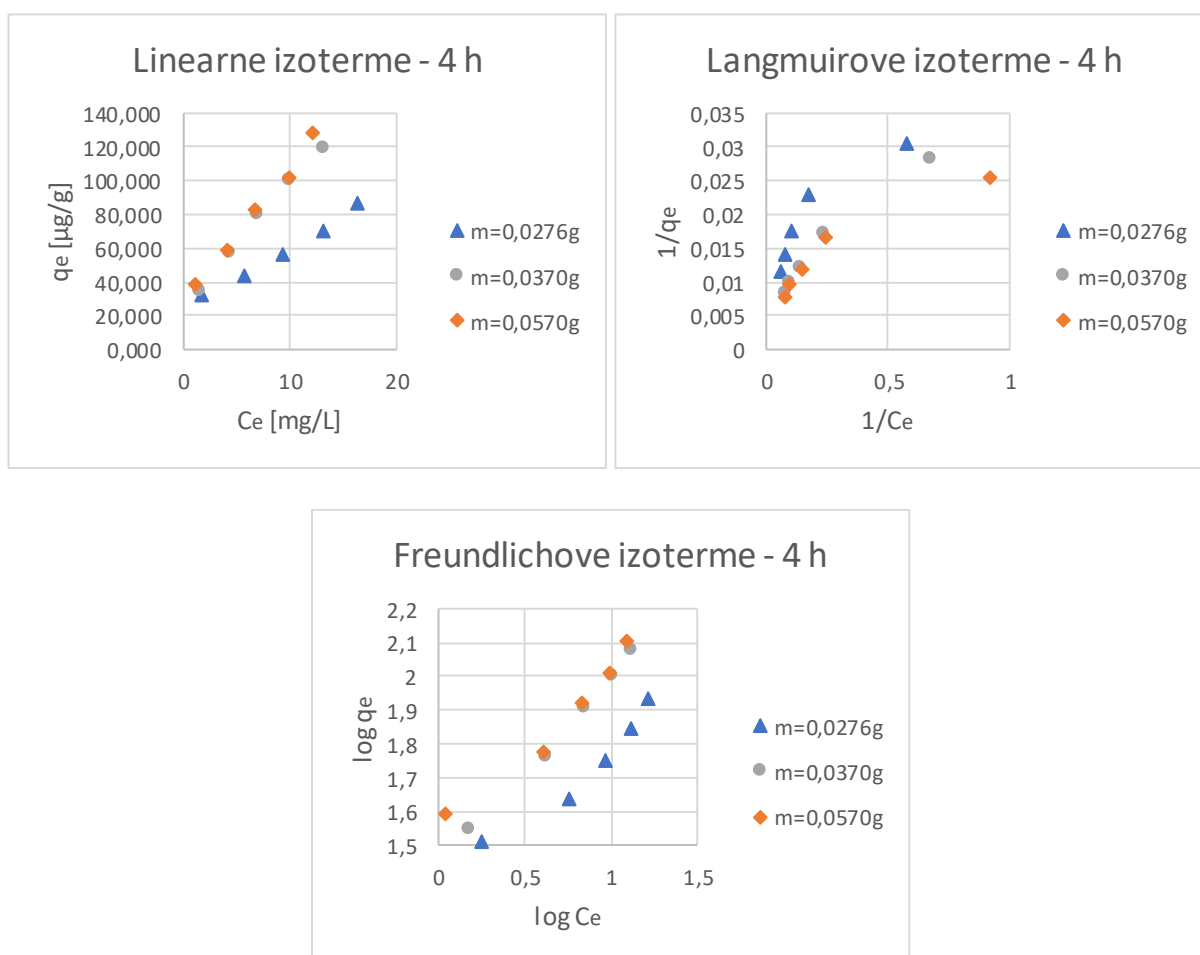
Predugo izlaganje imatiniba visokim temperaturama (30 °C i 35 °C) je vjerojatno dovelo do njegovog raspada pa pri tim vrijednostima temperature i vremenu mućkanja od 24 h nisu za njega dobiveni nikakvi rezultati.

Kod torasemida se vrijednosti  $K_d$  povećavaju s porastom temperature i nešto su manje od vrijednosti pri mućkanju od 4 h.

Parametar  $n$  je kod Freundlichovog modela za temperaturu od 30 °C iznosi približno 1 što ukazuje na linearnost izoterme i konstantan afinitet prema sorpciji. Pri temperaturi od 25 °C on je manji od 1, a pri temperaturi od 35 °C je veći od 1. Vrijednosti parametra koji ukazuje na adsorpcijski kapacitet,  $K_F$ , rastu s porastom temperature i veće su u usporedbi s vrijednostima  $K_F$  pri mućkanju u trajanju od 4 h.

### 4.2.3. UTJECAJ MASE KATALIZATORA NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA

Za ispitivanje utjecaja mase sorbensa na sorpciju imatiniba i torasemida mućkanje otopina provodilo se 4 h i 24 h korištenjem staklenih mrežica s tri različite mase imobiliziranog  $\text{TiO}_2$  katalizatora (0,0276; 0,0370 i 0,0570 g). Na slikama 21 i 22 dani su grafički prikazi sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a na slikama 23 i 24 nakon 24 h mućkanja. U tablicama 19 i 20 nalaze se parametri sorpcijskih izoterma za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a u tablicama 21 i 22 nakon 24 h mućkanja.

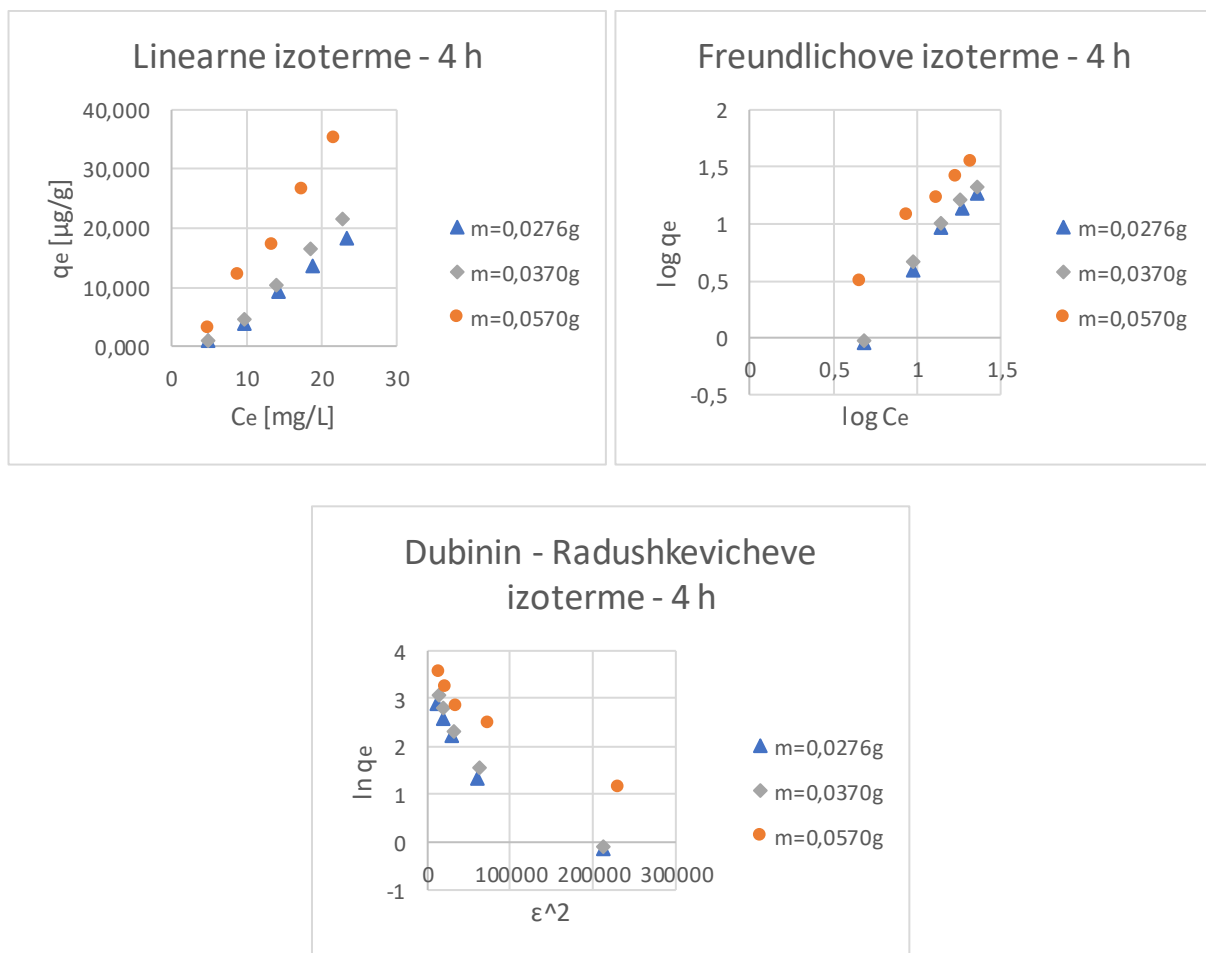


Slika 21. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog  $\text{TiO}_2$



Tablica 19. Imatinib: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

4 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
MASA	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [μg/g]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ (μg/g)(mL/μg) <sup>1/n</sup>	$R^2$
0,0276 g	3,69	0,9904	77,52	0,39	0,8522	2,39	23,96	0,9302
0,0370 g	7,34	0,9939	136,99	0,23	0,9695	1,77	27,49	0,9949
0,0570 g	7,93	0,9923	114,94	0,46	0,9032	2,11	35,17	0,9560



Slika 22. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

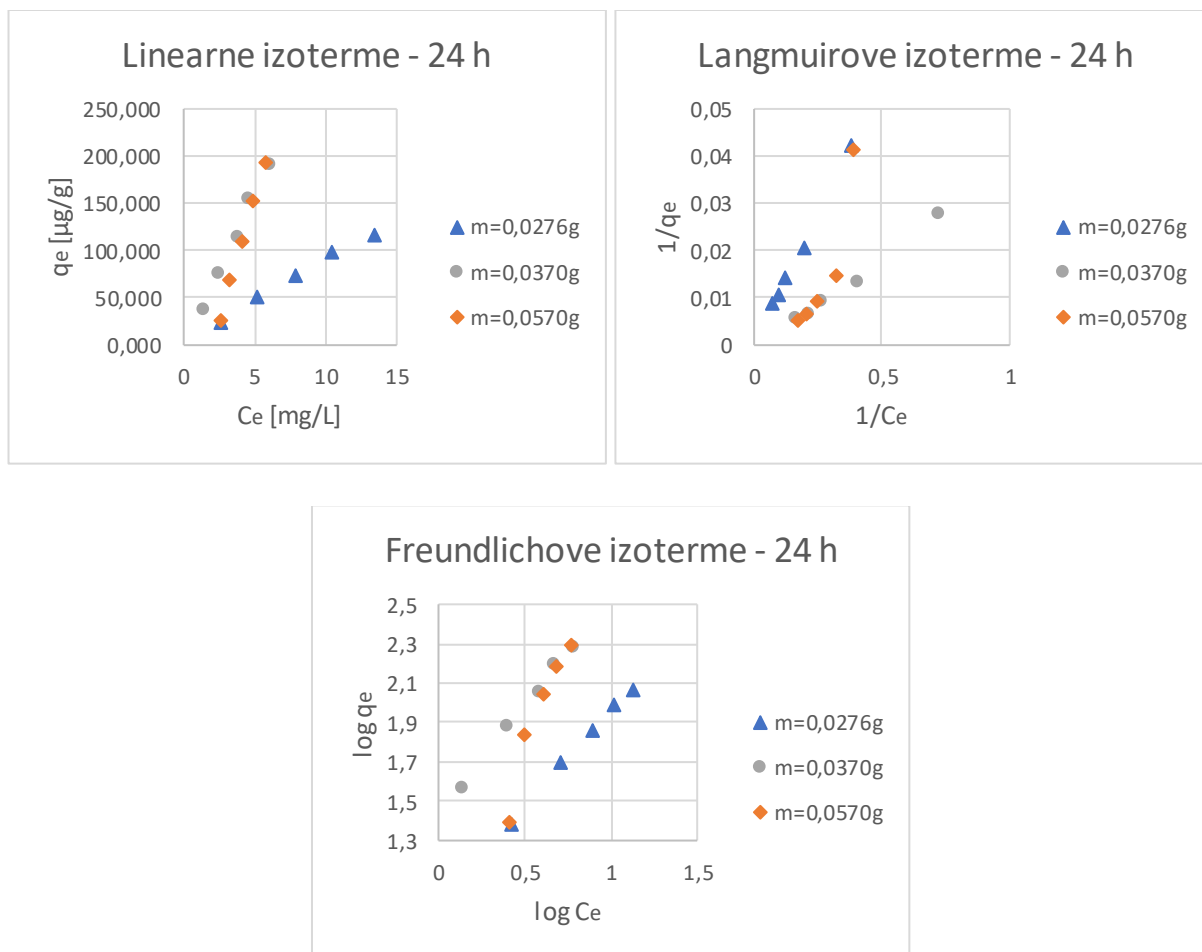
Tablica 20. Torasemid: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

4 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
MASA	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
0,0276 g	0,97	0,9932	0,51	0,04	0,9890	$1,40 \cdot 10^{-5}$	15,24	0,1890	0,9306
0,0370 g	1,19	0,9930	0,48	0,04	0,9889	$1,46 \cdot 10^{-5}$	18,30	0,1851	0,9412
0,0570 g	1,86	0,9900	0,65	0,35	0,9750	$1,01 \cdot 10^{-5}$	30,35	0,2225	0,9506

Vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) rastu za oba ispitivana farmaceutika po čemu se zaključuje da se povećanjem mase katalizatora sorbira veća količina farmaceutika. Također, kao i kod prethodna dva ispitivanja (pH i temperatura), manje vrijednosti  $K_d$  kod torasemida ukazuju na njegovu slabiju adsorpciju u usporedbi s imatinibom.

Kod Langmuirovog modela najveća vrijednost maksimalnog teorijskog adsorpcijskog kapaciteta ( $q_m$ ) za imatinib je pri srednjoj ispitivanoj vrijednosti mase katalizatora (0,0370 g), dok je pri toj istoj vrijednosti mase konstanta  $K_L$ , koja se odnosi na energiju adsorpcije, najmanja.

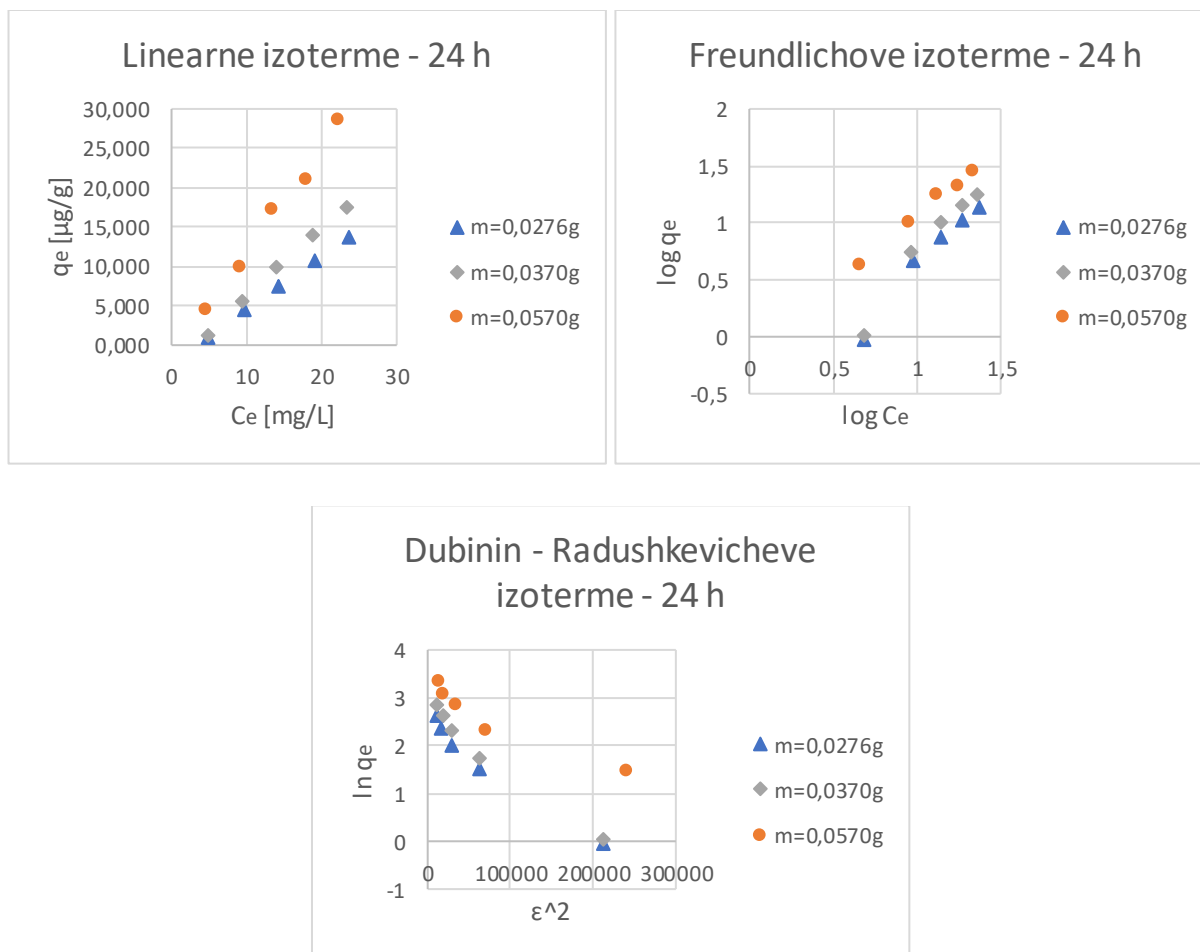
Parametar  $n$  je za Freudlichov model izoterme kod imatiniba za sve vrijednosti mase katalizatora veći od 1 (favorizirana sorpcija), dok je kod torasemida za sve vrijednosti manji od 1 (nefavorizirana sorpcija).



Slika 23. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

Tablica 21. Imatinib: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

24 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
MASA	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [µg/g]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ (µg/g)(mL/µg) <sup>1/n</sup>	$R^2$
0,0276 g	8,48	0,9921	-10000,00	0,00	0,9971	1,03	9,71	0,9952
0,0370 g	33,15	0,9911	-526,32	-0,05	0,9939	0,89	26,34	0,9939
0,0570 g	51,59	0,9902	-38,76	-0,17	0,8269	0,41	3,32	0,9260



Slika 24. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

Tablica 22. Torasemid: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za staklene mrežice s različitim masama imobiliziranog TiO<sub>2</sub>

24 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
MASA	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ (µg/g)(mL/µg) <sup>1/n</sup>	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [µg/g]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
0,0276 g	0,66	0,9988	0,59	0,08	0,9694	1,25*10 <sup>-5</sup>	12,04	0,2000	0,9681
0,0370 g	0,89	0,9961	0,55	0,07	0,9623	1,34*10 <sup>-5</sup>	16,25	0,1932	0,9759
0,0570 g	1,35	0,9916	0,83	0,70	0,9943	7,5*10 <sup>-6</sup>	23,22	0,2582	0,9024

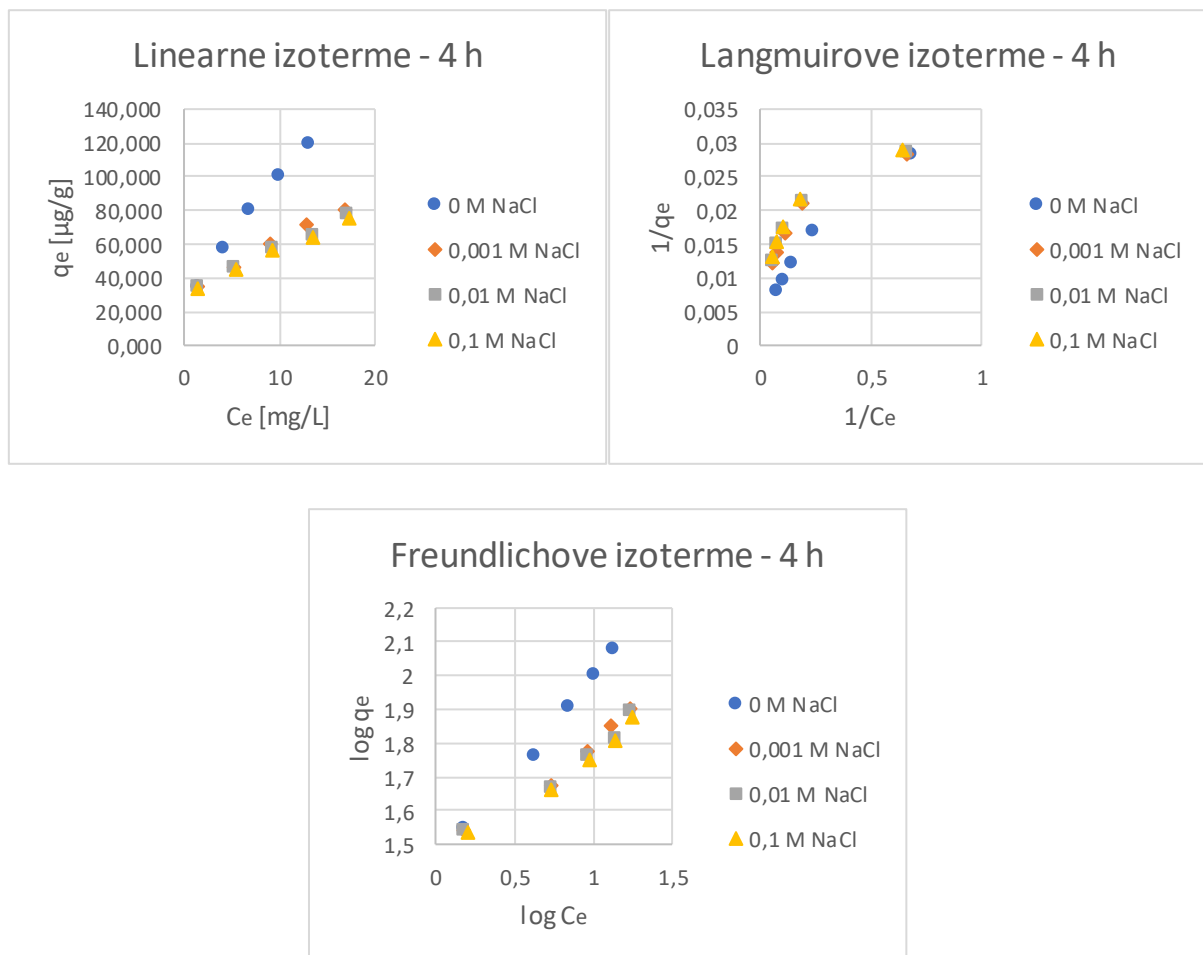
Vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) su kao i kod svih ostalih slučajeva pri mućkanju u trajanju od 24 h veće za imatinib i manje za torasemid u usporedbi s mućkanjem u trajanju od 4 h.  $K_d$  kao i pri mućkanju od 4 h raste s porastom mase katalizatora za oba farmaceutika.

Vrijednosti parametra Langmuirovog modela izoterma su negativne što znači da on nije pogodan za opis sorpcije imatiniba za vrijeme mućkanja od 24 h.

Kod Freundlichovog modela vrijednost parametra  $n$  je za imatinib za najmanju ispitivanu masu katalizatora (0,0276 g) približno jednak 1, dok je za srednju (0,0370 g) i najveću (0,0570 g) masu katalizatora manji od 1. Za torasemid su i za 24 h mućkanja sve vrijednosti  $n$  manje od 1.

#### 4.2.4. UTJECAJ IONSKE JAKOSTI NA SORPCIJU IMATINIBA I TORASEMIDA

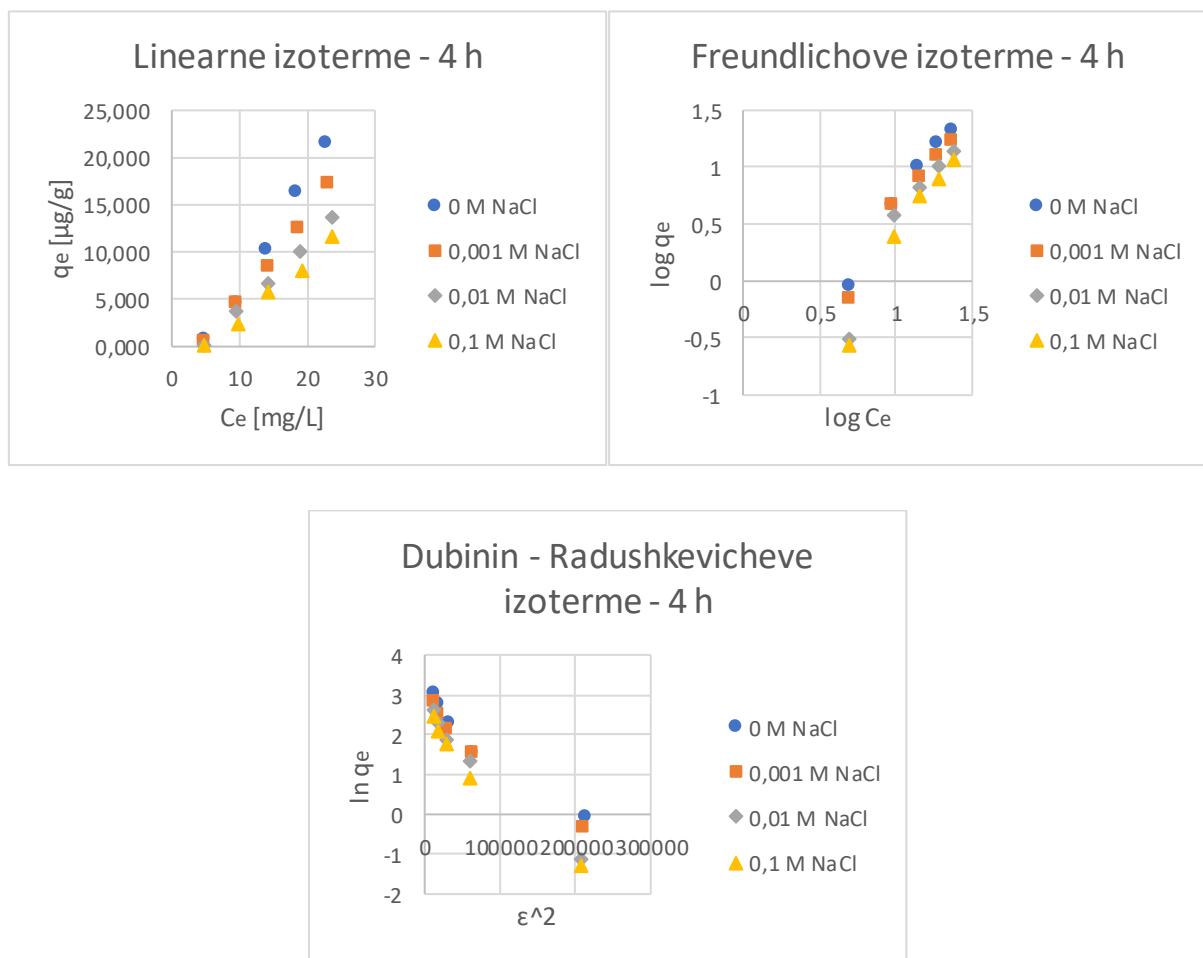
Kako bi se ispitaio utjecaj ionske jakosti na sorpciju imatiniba i torasemida standardne otopine oba farmaceutika dodatno su pripremljene u otopini NaCl koncentracija 0,001 M, 0,01 M i 0,1 M. Slike 25 i 26 prikazuju sorpcijske izoterme za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a slike 27 i 28 nakon 24 h mućkanja. U tablicama 23 i 24 nalaze se parametri sorpcijskih izotermi za imatinib i torasemid nakon 4 h mućkanja, a u tablicama 25 i 26 nakon 24 h mućkanja.



Slika 25. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

Tablica 23. Imatinib: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

4 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
IONSKA JAKOST	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$
0 M NaCl	7,34	0,9939	136,99	0,23	0,9695	1,77	27,49	0,9949
0,001 M NaCl	2,99	0,9923	75,76	0,55	0,8864	2,91	29,05	0,9691
0,01 M NaCl	2,69	0,9917	71,43	0,60	0,8901	3,13	29,32	0,9653
0,1 M NaCl	2,53	0,9942	69,93	0,59	0,8932	3,16	28,68	0,9708



Slika 26. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 4 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

Tablica 24. Torasemid: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 4 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

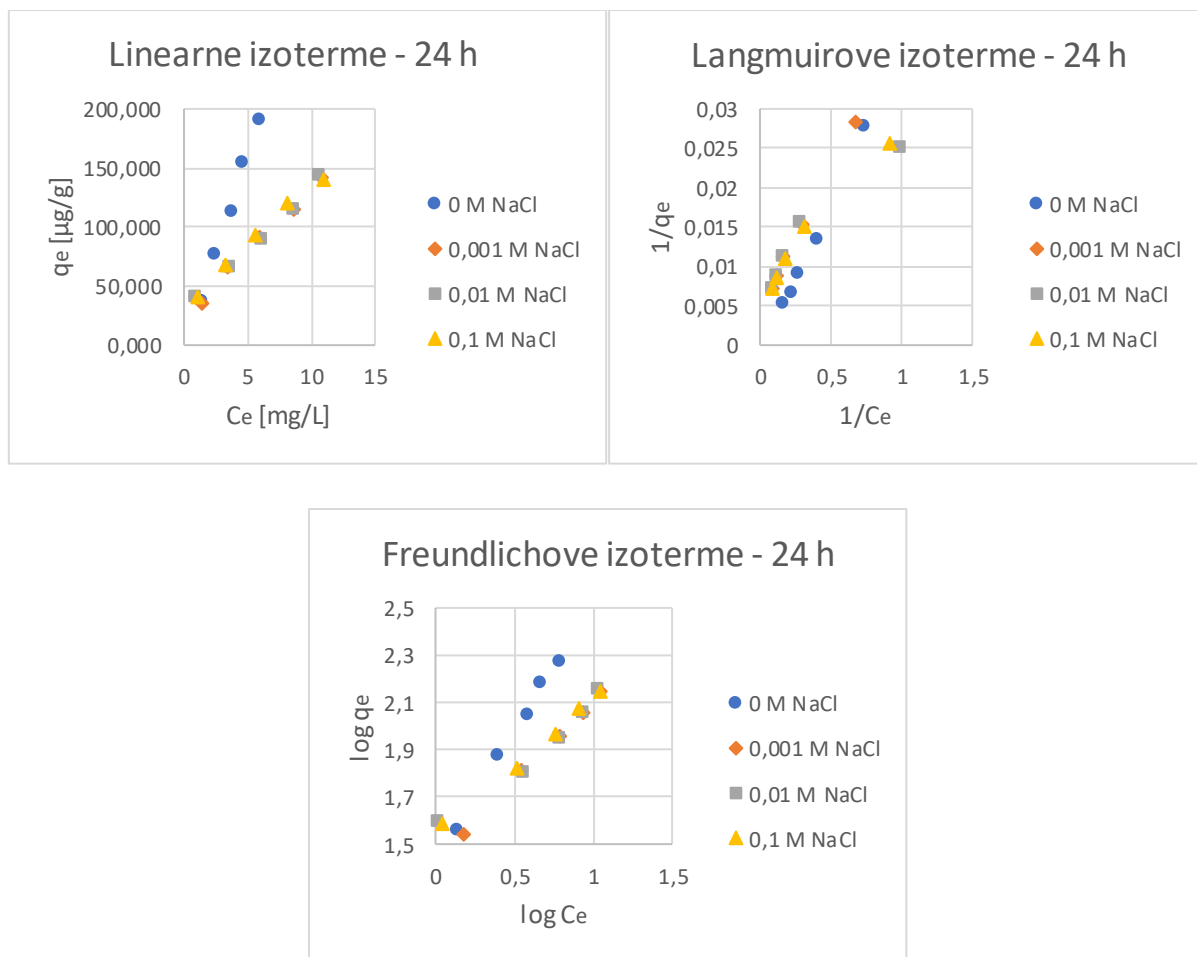
4 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
IONSKA JAKOST	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F (\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [μg/g]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
0 M NaCl	1,19	0,9930	0,48	0,04	0,9889	$1,46 \cdot 10^{-5}$	18,30	0,1851	0,9412
0,001 M NaCl	0,90	0,9978	0,50	0,36	0,9697	$1,49 \cdot 10^{-5}$	15,30	0,1832	0,9691
0,01 M NaCl	0,71	0,9984	0,42	0,01	0,9401	$1,83 \cdot 10^{-5}$	13,21	0,1653	0,9874
0,1 M NaCl	0,60	0,9918	0,42	0,01	0,9653	$1,80 \cdot 10^{-5}$	10,30	0,1667	0,9720

Može se uočiti da se povećanjem ionske jakosti kod imatiniba i kod torasemida vrijednost  $K_d$  smanjuje pri čemu se značajno smanjenje dogodi pri koncentraciji NaCl od 0,001 M kod oba farmaceutika.

Teorijski adsorpcijski kapacitet ( $q_m$ ) kod Langmuirovog modela smanjuje se s porastom ionske jakosti, dok se Langmuirova konstanta ( $K_L$ ) povećava.

Kod Freundlichove izoterme parametar  $n$  ukazuje na intenzitet adsorpcije. Ako je njegova vrijednost veća od 1 sorpcija je favorizirana, ako je  $n < 1$  sorpcija je nefavorizirana, a  $n$  koji je približno jednak 1 ukazuje na linearnost izoterme i konstantan afinitet prema sorpciji. Vrijednosti parametra  $n$  Freundlichovog modela su za imatinib za sve vrijednosti koncentracije NaCl veće od 1 i povećavaju se porastom ionske jakosti, dok su za torasemid sve vrijednosti manje od 1.

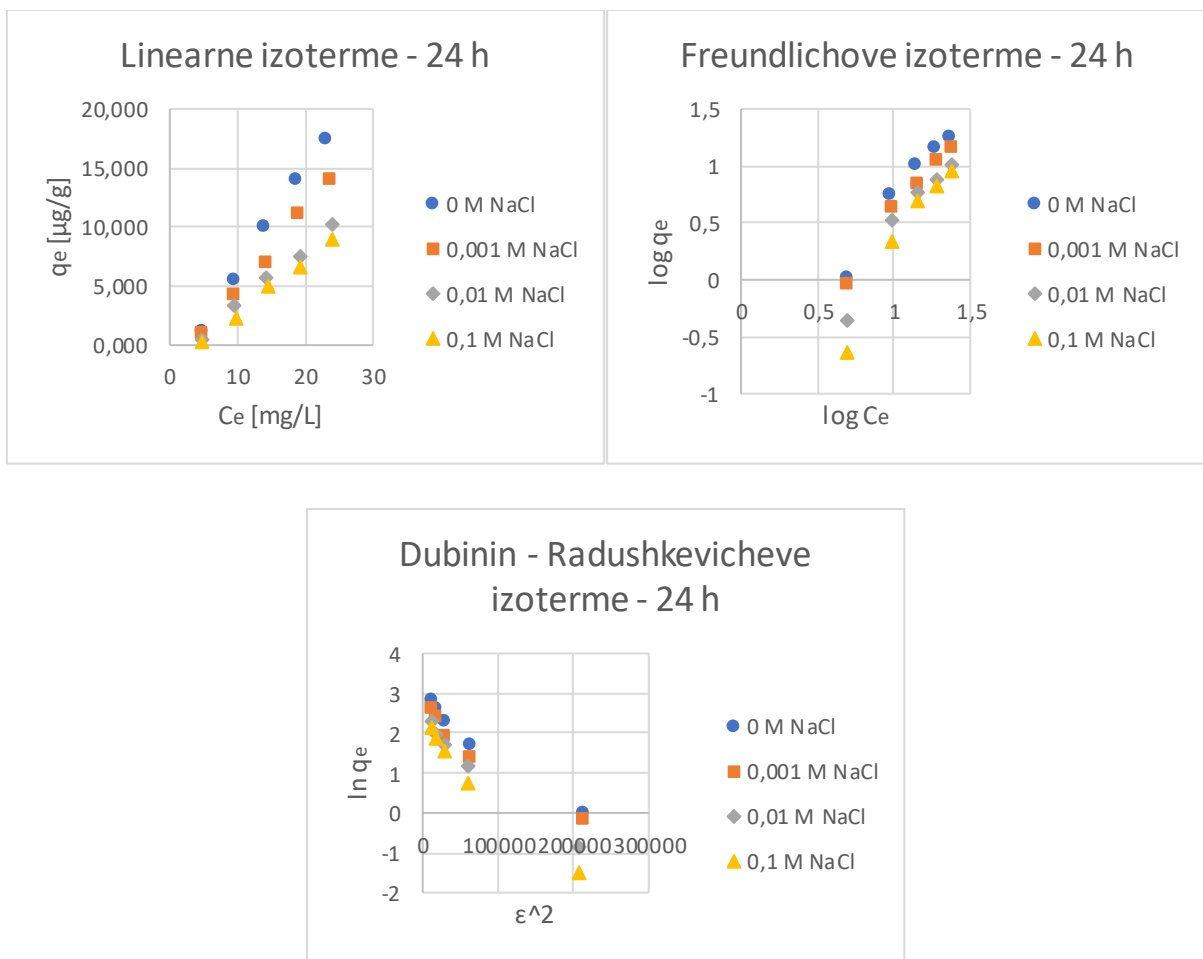




Slika 27. Imatinib: Grafički prikazi sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

Tablica 25. Imatinib: Parametri sorpcijskih izoterma nakon 24 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

24 h	LINEARNA		LANGMUIR			FREUNDLICH		
IONSKA JAKOST	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$q_m$ [µg/g]	$K_L$ [L/mg]	$R^2$	$n$	$K_F$ (µg/g)(mL/µg) <sup>1/n</sup>	$R^2$
0 M NaCl	33,15	0,9911	-526,32	-0,05	0,9939	0,89	26,34	0,9939
0,001 M NaCl	10,77	0,9911	217,39	0,13	0,9965	1,49	27,63	0,9964
0,01 M NaCl	10,36	0,9948	133,33	0,41	0,9305	1,92	37,13	0,9675
0,1 M NaCl	10,22	0,9895	156,25	0,30	0,9730	1,80	36,36	0,9962



Slika 28. Torasemid: Grafički prikazi sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

Tablica 26. Torasemid: Parametri sorpcijskih izotermi nakon 24 sata mućkanja za različite ionske jakosti ( $c(\text{NaCl}) = 0 \text{ M}, 0,001 \text{ M}, 0,01 \text{ M}, 0,1 \text{ M}$ )

24 h	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
IONSKA JAKOST	$K_d$ [mL/g]	$R^2$	$n$	$K_F$ ( $\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$\beta$ [mol <sup>2</sup> /kJ <sup>2</sup> ]	$q_m$ [ $\mu\text{g/g}$ ]	$E$ [kJ/mol]	$R^2$
0 M NaCl	0,89	0,9961	0,55	0,07	0,9623	$1,34 \cdot 10^{-5}$	16,25	0,1932	0,9759
0,001 M NaCl	0,70	0,9961	0,57	0,06	0,9798	$1,28 \cdot 10^{-5}$	12,04	0,1976	0,9538
0,01 M NaCl	0,49	0,9941	0,51	0,02	0,9429	$1,52 \cdot 10^{-5}$	9,46	0,1814	0,9860
0,1 M NaCl	0,45	0,9947	0,43	0,01	0,9527	$1,78 \cdot 10^{-5}$	8,28	0,1676	0,9806

Kod mućkanja u trajanju od 24 h vrijednosti parametara Langmuirovog modela izoterme su negativne za koncentraciju NaCl od 0 M pa se ti rezultati ne mogu opisati tim modelom. Za ostale 3 vrijednosti koncentracija NaCl najveća je vrijednost  $q_m$  pri 0,001 M NaCl, a najmanja pri 0,01 M NaCl. Vrijednost konstante  $K_L$  najveća je pri 0,01 M NaCl, a najmanja pri 0,001 M NaCl.

Vrijednosti parametra  $n$  kod Freundlichovog modela su za imatinib sve veće od 1, osim za 0 M NaCl pri čijoj je vrijednosti parametar manji od 1. Kod torasemida su sve vrijednosti parametra  $n$  manje od 1.

Energija adsorpcije,  $E$  (kJ/mol), daje nam informacije o mehanizmu sorpcije te ako je  $E < 8$  kJ/mol adsorpcija je fizikalna, a ako je vrijednost  $E$  u rasponu od 8-16 kJ/mol adsorpcija je kemijska. U ovom je slučaju, kao i pri svim ostalim ispitanim utjecajima, vrijednost energije adsorpcije manja od 8 kJ/mol što znači da je i ovdje adsorpcija torasemida fizikalne prirode.

## **5. ZAKLJUČAK**

U ovom su završnom radu provođenjem procesa sorpcije smjese imatiniba i torasemida na staklenu mrežicu s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  ispitani utjecaji pH, temperature, mase katalizatora i ionske jakosti pri mućkanju uzoraka u trajanju od 4 i 24 sata. Na temelju provedenih eksperimenata doneseni su slijedeći zaključci:

- ◆ Za prikazivanje utjecaja pH, temperature, mase katalizatora i ionske jakosti na sorpciju smjese farmaceutika za imatinib su korištene linearna, Langmuirova i Freundlichova izoterma, a za torasemid linearna, Freundlichova i Dubinin-Raduchkevicheva izoterma. Zbog najveće vrijednosti  $R^2$  ( $>0,99$ ) zaključuje se da kod oba farmaceutika ispitane utjecaje najbolje opisuje linearna izoterma.
- ◆ Sve dobivene vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) su pri mućkanju u trajanju od 24 h veće nego pri mućkanju od 4 h za imatinib, a manje za torasemid. Na temelju manjih vrijednosti  $K_d$  za torasemid može se zaključiti da dolazi do njegovog ispiranja s mrežica, a kako se torasemid ispire, tako na red dolazi imatinib koji za vrijeme mućkanja od 24 h ima veće vrijednosti  $K_d$ . Torasemid je manja molekula u usporedbi s imatinibom ( $M(\text{TORASEMID})=348,4 \text{ g/mol}$ ,  $M(\text{IMATINIB})=493,6 \text{ g/mol}$ ) pa vjerojatno zbog toga brže zauzme mjesto na sorbensu nego imatinib. Iz tog razloga torasemidu više odgovara vrijeme mućkanja od 4 h, a imatinibu mućkanje od 24 h.
- ◆ S porastom vrijednosti pH od 3 do 11, ispitanih temperatura od  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ;  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $35 \text{ }^\circ\text{C}$ , te porastom mase katalizatora kod imatiniba rezultati pokazuju porast  $K_d$ . S druge strane, porastom ionske jakosti koeficijent raspodjele ( $K_d$ ) za imatinib pada.
- ◆ Za torasemid vrijednost  $K_d$  s porastom pH od 3 do 11 i porastom ionske jakosti pada, dok s porastom ispitanih vrijednosti temperatura i mase katalizatora vrijednost  $K_d$  raste.
- ◆ Pri svim ispitanim utjecajima (pH, temperatura, masa katalizatora i ionska jakost) torasemid ima manje vrijednosti  $K_d$  u usporedbi s imatinibom po čemu se može zaključiti da je afinitet za sorpciju veći za imatinib nego za torasemid.
- ◆ Pri ispitivanju utjecaja temperature na sorpciju pri  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  i  $35 \text{ }^\circ\text{C}$  i mućkanju od 24 sata nisu dobiveni nikakvi rezultati za imatinib jer je predugo izlaganje visokim temperaturama vjerojatno dovelo do njegovog raspada.

- ◆ Vrijednosti parametara Langmuirovog modela izoterme za opis sorpcije imatiniba negativne su pri mućkanju u trajanju od 24 h za opis rezultata dobivenih pri pH 3, pH 7 (i pri koncentraciji NaCl od 0 M) te za sve vrijednosti ispitane mase katalizatora. Zbog dobivenih negativnih vrijednosti zaključuje se da Langmuirov model izoterme nije pogodan za opis navedenih rezultata. Kod ostalih dobivenih parametara vrijednost maksimalnog teorijskog adsorpcijskog kapaciteta ( $q_m$ ) pri mućkanju u trajanju od 4 h najveća je pri pH 11; 35 °C; srednjoj ispitivanoj masi (0,0370 g) te pri koncentraciji NaCl od 0 M. Pri mućkanju u trajanju od 24 h vrijednost  $q_m$  najveća je pri pH 9 i koncentraciji NaCl od 0,001 M. Langmuirova konstanta ( $K_L$ ) koja se odnosi na energiju adsorpcije najveća je pri mućkanju u trajanju od 4 h za pH 9; 30 °C; najvećoj ispitivanoj masi katalizatora (0,0570 g) i koncentraciji NaCl od 0,01 M. S druge strane, pri mućkanju u trajanju od 24 h  $K_L$  je najveća pri pH 11 i koncentraciji NaCl od 0,01 M.
- ◆ Kod Freundlichove izoterme vrijednost parametra  $n$  pri mućkanju u trajanju od 4 h za imatinib je veća od 1 pri svim vrijednostima svih ispitanih utjecaja, dok je pri mućkanju u trajanju od 24 h  $n < 1$  samo pri pH 3 i 7 (i pri koncentraciji NaCl od 0 M) te pri dvije veće ispitivane mase (0,0370 i 0,0570 g) imobiliziranog katalizatora. Također, vrijednost  $n$  kod imatiniba je za ispitivanje pri najmanjoj ispitivanoj masi katalizatora (0,0276 g) i 24 h približno jednaka 1. Kod torasemida su sve vrijednosti  $n$  za oba vremena mućkanja manje od 1 osim kod temperature i mućkanja od 24 h gdje je  $n$  približno jednak 1 pri 30 °C i veći od 1 pri 35 °C. Vrijednosti parametra  $K_F$  koji ukazuje na adsorpcijski kapacitet su za imatinib svugdje dosta veće nego za torasemid. Usporedbom tih vrijednosti možemo zaključiti da velike vrijednosti  $K_F$  kod imatiniba upućuju na jaku sorpciju, dok male vrijednosti kod torasemida upućuju na slabije izraženu sorpciju.
- ◆ Dubinin-Radushkevichev model izoterme korišten je samo za opis sorpcije torasemida. Parametar  $q_m$  koji predstavlja teoretski kapacitet zasićenja pri mućkanju od 4 h i 24 h raste s porastom vrijednosti ispitanih temperatura i masa katalizatora, dok pada s porastom vrijednosti ispitanih pH i ionskih jakosti. Drugi parametar D-R modela izoterme je konstanta energije sorpcije,  $\beta$ , pomoću koje se može izračunati energija sorpcije  $E$ . Sve su dobivene vrijednosti energije sorpcije  $< 8$  kJ/mol što govori da je adsorpcija torasemida fizikalna.

## **6. LITERATURA**

- [1] K. Kümmerer, Pharmaceuticals in the Environment, Annual Review of Environment and Resources, 35 (1) (2010) 57–75.
- [2] URL: <https://hzzo.hr/poslovni-subjekti/nazivi-skupina-lijekova-iz-liste-lijekova-hzzo> (pristup 31.5.2021.)
- [3] K. Kümmerer, Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks, Third edition, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2008, str. 3-4.
- [4] URL: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/infekcije-i-zarazne-bolesti/lijekovi-protiv-zaraznih-bolesti/antibiotici> (pristup 31.05.2021.)
- [5] R. E. Hester, R. M. Harrison, Pharmaceuticals in the Environment, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2016, Preface; str. 6.
- [6] P. K. Jjemba, Pharma-Ecology; The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment, Wiley, 2008, str. 77-79.; 214-237.
- [7] URL: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/27160/Kemoterapija-u-lijecenju-zlocudnih-bolesti.html#36176> (pristup 31.05.2021.)
- [8] M. D. Moen, K. McKeage, G. L. Plosker, M. A. A. Siddiqui, Imatinib, Drugs, 67(2) (2007) 299–320.
- [9] N. Đomlija, Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka, Završni rad, Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Rijeka, 2019, str. 29
- [10] J. M. Ritter, R. Flower, G. Henderson, Y. K. Loke, D. MacEwan, H. P. Rang, Rang & Dale's Pharmacology, Ninth Edition, Elsevier, 2020, str. 728.
- [11] Ž. Mavrić, L. Zaputović, D. Vitezić, Diuretici, MEDICUS, 2010, 19, 177-122
- [12] URL: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Diuretici> (pristup 28.06.2021.)
- [13] R. F. Gregor, H. Knauf, E. Mutschler, Diuretics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995, str. 153-155.
- [14] C. J. Dunn, A. Fitton, R. N. Brogden, Torasemide, Drugs, 49(1) (1995) 121–142.
- [15] F. M. Christensen, Pharmaceuticals in the Environment—A Human Risk?, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 28(3) (1998) 212–221.



- [16] J. Papac, K. Perović, M. Halužan, Određivanje ekotoksičnosti farmaceutika u vodi, Rad za Rektorovu nagradu, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017, str. 9.
- [17] A. Gil, L.A. Galeano, M.A. Vicente, Applications of Advanced Oxidation Processes (AOPs) in Drinking Water Treatment, Springer, 2019, str. 73-75.
- [18] M. I. Litter, Introduction to Photochemical Advanced Oxidation Processes for Water Treatment. Environmental Photochemistry Part II, (2005) 325–366.
- [19] G. Centi, S. Perathoner, Advanced Oxidation Processes in Water Treatment, Handbook of Advanced Methods and Processes in Oxidation Catalysis, (2014) 251–290.
- [20] J. Zhang, B. Tian, L. Wang, M. Xing, J. Lei, Photocatalysis. Lecture Notes in Chemistry, Springer, 2018, str. 1-17.
- [21] R. Ameta, M. S. Solanki, S. Benjamin, S. C. Ameta, Photocatalysis. Advanced Oxidation Processes for Waste Water Treatment, 2018, 135–175.
- [22] R. Ameta, S.C. Ameta, Photocatalysis – Principles and Applications, CRC Press, New York, 2017, str. 1-17.
- [23] Y. Ohama, D.V. Gemert, Application of Titanium Dioxide Photocatalysis to Construction Materials, Springer, New York, 2011, str. 7-10
- [24] J. C. Colmenares, Yi-Jun Xu, Heterogeneous Photocatalysis From Fundamentals to Green Applications, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, str. 283-285.
- [25] F. Parrino, L. Palmisano, Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) and Its Applications, Elsevier, 2021, str. 586-590.
- [26] J. Nowotny, Oxide Semiconductors for Solar Energy Conversion-Titanium Dioxide, CRC Press, New York, 2012, str. 145.
- [27] I. Brnardić, I. Grčić, S. Kurajica, Usporedba pripreme fotokatalizatora nanošenjem TiO<sub>2</sub> na nosač različitim metodama, 17th International Foundrymen Conference, Proceedings book, Sveučilište u Zagrebu Metalurški fakultet, 2018, str. 135-143.

- [28] I. Jajčinović, I. Brnardić, M. Borošić, K. Tolić, Impact of TiO<sub>2</sub> drying procedure on removal of micropollutants from water, 2nd INTERNATIONAL CONFERENCE THE HOLISTIC APPROACH TO ENVIRONMENT / Štrkalj, A. ; Glavaš, Z. - Sisak : Association for Promotion of Holistic Approach to Environment, 2021, 207-215.
- [29] C. Tien, Introduction to adsorption – Basics, Analysis, and Applications, Elsevier, 2019, str. 1-6.
- [30] A. Bonilla-Petriciolet, D. I. Mendoza-Castillo, H.E. Reynel – Avila, Adsorption Processes for Water Treatment and Purification, Springer, 2017, str. 1-115.
- [31] K. Tolić, Sorpcija nitrofurantoina na prirodne sedimente, Završni rad, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2015.
- [32] B. M. Gawlik, N. Sotiriou, E. A. Feicht, S. Schulte-Hostede, A. Kettrup, Alternatives for the determination of the soil adsorption coefficient, KOC, of non-ionic organic compounds — a review, Chemosphere 34(12) (1997) 2525–2551.
- [33] J. Hodson, N. A. Williams, The estimation of the adsorption coefficient (*K<sub>oc</sub>*) for soils by high performance liquid chromatography, Chemosphere, 17(1) (1998) 67–77.
- [34] T. Bolanča, Š. Ukić, Ionska kromatografija, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, 2013, str. 1.
- [35] D. Džambić, Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, Završni rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija, Osijek, 2019.
- [36] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5291#section=UNII> (pristup 28.06.2021.)
- [37] URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00619> (pristup 27.07.2021.)
- [38] K. Mioduszevska, J. Dołzonek, D. Wyrzykowski, Ł. Kubik, P. Wiczling, C. Sikorska, M. Toński, Z. Kaczyński, P. Stepnowski, A. Białk-Bielińska, Overview of experimental and computational methods for the determination of the *pK<sub>a</sub>* values of 5-fluorouracil, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib and methotrexate, TrAC Trends in Analytical Chemistry 97 (2017) 283-296.

[39] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/41781> (pristup 28.06.2021.)

[40] URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00214> (pristup 27.07.2021.)

[41] K. Duić, Sorpcija imatiniba na staklenu mrežicu s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, rujan 2020.

[42] J. Zrno, Sorpcija torasemida na staklenu mrežicu s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, rujan 2021.

## **7. ŽIVOTOPIS**

## KRISTINA JAVORIĆ

████████████████████ Osnovnu školu Viktora Kovačića završava u Humu na Sutli i 2013. godine upisuje Prirodoslovno – matematičku gimnaziju u Srednjoj školi Krapina. Također, 2013. godine završila je i Osnovnu glazbenu školu u Pregradi, smjer violina. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij kemijsko inženjerstvo upisala je 2017. godine. Stručnu praksu odradila je u tvornici stakla Vetropack Straža d.d. u Humu na Sutli radeći u laboratoriju za pripremu stakla.

Koristi se engleskim jezikom u govoru i pismu te osnovama njemačkog jezika. Vrlo dobro vlada programima MS Office paketa (s naglaskom na Excel, Word i PowerPoint) te programskim jezicima programa Python i Matlab.