

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

---

Duić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:759967>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
STUDIJ PRIMJENJENE KEMIJE

Katarina Duić

# **ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
STUDIJ PRIMJENJENE KEMIJE

Katarina Duić

SORPCIJA IMATINIBA NA STAKLENU MREŽICU S  
IMOBILIZIRANIM TiO<sub>2</sub>

ZAVRŠNI RAD

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

Članovi povjerenstva: prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

dr. sc. Lidija Furač

doc. dr. sc. Ivan Brnadić

Zagreb, rujan 2020.

...

*Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Dragani Mutavdžić Pavlović na mentorstvu te stručnoj pomoći, savjetima i podršci tijekom izrade ovog završnog rada.*

*Zahvale upućujem i asistentici Kristini Tolić na nesebičnoj pomoći i strpljenju tijekom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada u laboratoriju.*

*Posebne zahvale mojim roditeljima i sestrama na velikoj podršci tijekom ovog trogodišnjeg, preddiplomskog studija.*

*Veliko hvala i mojim prijateljima koji su ovo vrijeme studija učinili još ljepšim i zanimljivijim.*

...

*Ovaj završni rad izrađen je na Zavodu za analitičku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2019./2020. pod mentorstvom prof. dr. sc. Dragane Mutavdžić Pavlović.*

## SAŽETAK

U ovom radu proučavana je sorpcija farmaceutika, točnije imatiniba na staklene mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$ . Farmaceutik je to koji se ubraja u skupinu antineoplastika, a čija je upotreba znatnije narasla u posljednje vrijeme na što upućuje činjenica da je zabilježena njegova prisutnost u okolišu nekih europskih zemalja. Valja napomenuti da već pri malim koncentracijama ima biološki učinak. Iz tog razloga ispitivana je njegova mogućnost sorpcije na različitim vremenima kontakta s mrežicom, pri različitim pH vrijednostima otopine, temperaturama, ionskim jakostima i masama sorbensa imobiliziranog na mrežici. U svrhu određivanja mehanizma sorpcije primijenili su se modeli linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme. Najboljim se pokazao linearni model izoterme budući da su u tom slučaju dobivene najveće vrijednosti regresijskog koeficijenta ( $R^2 > 0,99$ ). Dobiveni koeficijenti sorpcije ( $K_d$ ) ukazuju na povećanje sorpcije porastom pH vrijednosti otopine. Isti trend dobiven je i ispitivanjem ostalih parametara.

**Ključne riječi:** *sorpcija, imatinib,  $\text{TiO}_2$ , koeficijent sorpcije, staklene mrežice*

## ABSTRACT

### **Sorption of imatinib on fiberglass mesh with immobilized TiO<sub>2</sub>**

In this work, the sorption of pharmaceutical, more precisely imatinib, on meshes with immobilized TiO<sub>2</sub> was studied. It is a pharmaceutical that belongs to the group of antineoplastics, and whose use has grown significantly in recent times. It is indicated by the fact that its presence has been recorded in the environment of some European countries. It should be noted that even at low concentrations it has a biological effect. For this reason, its possibility of sorption at different contact times with the mesh, at different pH values of the standard solution, temperatures, ionic strengths and masses of sorbent immobilized on the mesh were investigated. For the purpose of determining the sorption mechanism, models of linear, Freundlich and Langmuir isotherms were applied. The linear model of the isotherm proved to be the best because in that case the highest values of the regression coefficient were obtained ( $R^2 > 0.99$ ). The obtained sorption coefficients ( $K_d$ ) indicate an increase in sorption with increasing pH of the solution. The same trend was obtained by examining other parameters.

**Keywords:** sorption, imatinib, TiO<sub>2</sub>, sorption coefficient, fiberglass mesh

## Sadržaj:

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO .....	3
2.1. Općenito o farmaceuticima.....	4
2.1.1. Antineoplastici [7,8] .....	4
2.1.2. Prisutnost farmaceutika u okolišu.....	5
2.2. Metode obrade vode.....	6
2.2.1. Biološka razgradnja .....	7
2.2.2. Sorpcija .....	8
2.2.2.1. Sorpcijske izoterme .....	8
2.2.2.2. Adsorpcijska kinetika .....	11
2.2.2.3. Koeficijent raspodjele, $K_d$ [22].....	12
2.2.3. Hidroliza.....	13
2.2.4. Fotoliza [24,25] .....	13
2.2.5. Fotokataliza .....	13
2.2.5.1. Mehanizam [11,26] .....	14
2.2.5.2. Parametri reakcije.....	15
2.3. Priprava mrežica .....	16
2.3.1. Sol-gel metoda.....	16
2.3.1.1. Prekursori.....	16
2.3.1.2. Mehanizam.....	17
2.3.2. Sušenje mrežica .....	18
2.4. Analitičke metode praćenja učinkovitosti obrade voda [34, 35] .....	19
2.4.1. Plinska kromatografija [34, 36].....	19
2.4.2. Tekućinska kromatografija [34, 36, 37].....	19
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	20
3.1. Materijali .....	21
3.1.1. Kemikalije .....	21
3.1.2. Imatinib [38-40].....	21
3.1.3. $TiO_2$ – adsorbens .....	22
3.2. Instrumenti.....	25
3.2.1. Analitička vaga.....	25
3.2.2. Mućkalica .....	26



3.2.3. pH metar.....	27
3.2.4. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (HPLC) .....	28
3.3. Opis rada.....	29
3.3.1. Priprema radnih otopina imatiniba .....	29
3.3.2. Određivanje sorpcije mućkanjem .....	29
3.3.3. Analiza uzoraka na HPLC-u .....	30
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	31
4.1. Sorpcijske izoterme .....	32
4.1.1. Određivanje potrebnog vremena mućkanja .....	32
4.1.2. Kinetika – utjecaj vremena sorpcije .....	33
4.1.3. Utjecaj pH .....	35
4.1.4. Utjecaj temperature.....	39
4.1.5. Utjecaj ionske jakosti.....	42
4.1.6. Utjecaj mase TiO <sub>2</sub> imobiliziranog na mrežici .....	45
4.2. Standardna slobodna Gibbsova energija .....	47
5. ZAKLJUČAK .....	49
6. LITERATURA.....	51
7. ŽIVOTOPIS.....	57

## **1. UVOD**

Onečišćenje okoliša problem je s kojim se čovječanstvo susreće već godinama. Međutim, u posljednje vrijeme naglasak je na novoj vrsti zagađivala, tj. farmaceuticima budući da njihova pojava u okolišu nije do kraja istražena. Ukoliko se takvi spojevi u potpunosti ne razgrade u organizmu, dolazi do izravnog izlučivanja istih u kanalizacijski sustav. Na taj način dopijevaju u okoliš, točnije otpadne vode gdje zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava mogu negativno utjecati na vodene ili kopnene organizme. Činjenica da u ekosustavu nisu prisutni u enormnim količinama poput nekih drugih zagađivala nije umirujuća upravo zato što su takve supstance djelotvorne pri vrlo malim koncentracijama.

Metode obrade vode koje su dosad bile poznate podrazumijevale su nastajanje sekundarnih produkata koji također predstavljaju određenu vrstu zagađivala te zahtijevaju zbrinjavanje. Iz tog razloga pojavila se potreba za novim, modernijim i učinkovitijim metodama obrade vode. Metoda koja je zadovoljila te uvjete je ona koja obuhvaća procese napredne oksidacije i fotokatalize. Naime, u toj reakciji dolazi do pobuđivanja katalizatora pod utjecajem UV zračenja ili sunčeve svjetlosti pri čemu nastaje nova kemijska vrsta, odnosno hidroksilni radikal koji će sudjelovati u reakcijama s farmaceutikom i u konačnici će dovesti do razgradnje na bezopasne produkte  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Međutim, da bi se mogla odvijati fotokataliza, farmaceutik se mora prethodno adsorbirati na katalizator. Promatranje fotokatalize prije nego se dokaže da farmaceutik sorbira - nema smisla.

Najoptimalniji katalizator za ovaj tip reakcije je  $\text{TiO}_2$  budući da je lako dostupan, jeftin, kemijski stabilan, nije toksičan te ima visoku fotokemijsku učinkovitost. U vodi se može nalaziti u suspendiranom obliku, a može biti i imobiliziran na staklene mrežice što je ujedno i puno učinkovitija metoda budući da se imobilizirani katalizator znatno lakše uklanja iz vode nakon provedenog pročišćavanja, a i moguća je njegova višekratna upotreba čime se smanjuju troškovi. Nanošenje  $\text{TiO}_2$  na imobilizirane staklene mrežice izvodi se sol-gel metodom koja je prepoznata kao jedna od najjednostavnijih i najučinkovitijih metoda sinteze tankih filmova.

Imatinib je farmaceutski aktivna tvar, tj. antitumorski lijek protiv leukemije. Budući da je uočena njegova prisutnost u okolišu, ispitana je njegova sorpcija na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  mijenjanjem različitih parametara reakcije. Za opisivanje sorpcije koristile su se linearna, Freundlichova i Langmuirova izoterma.

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. Općenito o farmaceuticima

U posljednje vrijeme sve veća pozornost pridaje se novim zagađivalima, tj. onima koji su današnjim ekolozima nepoznata i za koje ne postoji zakonska regulativa o koncentracijama koje se smiju ispuštati u okoliš. Prvenstveno podrazumijevaju farmaceutike, odnosno tvari kojima je primarna svrha liječenje, ali i sprječavanje bolesti kod ljudi i životinja, ublažavanje simptoma i ostalo. [1-3]

Farmaceutici su biološki aktivni kemijski spojevi koji se sastoje od jedne ili više aktivnih tvari (API) u malim koncentracijama, pomoćnih tvari i aditiva kao što su anorganske soli ili organske komponente poput šećera i pigmenta. [4] Negativan utjecaj na okoliš ima isključivo aktivna tvar. Ostale komponente prisutne su samo kako bi olakšale konzumaciju i doziranje lijeka i nemaju značajan utjecaj u okolišu. [5, 6]

Aktivne tvari su kompleksne molekule različitih fizikalno-kemijskih i bioloških svojstava. Većinom su polarne molekule čija masa iznosi između 200 i 1000 g/mol. U strukturi mogu imati i bazične i kisele funkcionalne skupine. Ovisno o uvjetima mogu biti neutralne molekule, anioni, kationi ili zwitter-ioni. [6]

Humani farmaceutici vrlo su raznolika skupina tvari (poznato ih je preko 850) [5] te se mogu kategorizirati na više načina. Prva je podjela ovisno o biološkoj aktivnosti, npr. na antibiotike, analgetike i antineoplastike. Iduća podjela se odnosi na kemijsku strukturu, npr. cefalosporini, penicilini i  $\beta$ -laktami kao podgrupe antibiotika. Spojevi unutar jedne grupe imaju slična svojstva. Međutim, i najmanje promjene u strukturi mogu uzrokovati promjene u polaritetu i topljivosti. Treća podjela podrazumijeva način djelovanja aktivne tvari npr. antimetaboliti i alkilirajući agensi unutar grupe antineoplastika. Spojevi unutar ove grupe vrlo su različiti i nemaju slična svojstva, a samim time niti isti utjecaj na okoliš. [4, 6]

Veterinarski su farmaceutici znatno manja grupa u odnosu na humane, a razlikuju se ovisno o tome jesu li namijenjeni za liječenje ili za promoviranje rasta. [5]

### 2.1.1. Antineoplastici [7,8]

Antineoplastici su vrsta farmaceutika koji se koriste za liječenje više od 100 zloćudnih bolesti budući da zaustavljaju rast tumorskih stanica te uzrokuju uništavanje istih. Terapija koja

uključuje liječenje antineoplastičima zove se kemoterapija i često podrazumijeva konzumaciju više vrsta spomenutih lijekova.

Antineoplastiči su zajednički naziv za više podvrsta farmaceutika koji različitim mehanizmima djeluju na tumorske stanice. Neki od podvrsta su:

- antimetaboliti-inhibiraju sintezu DNA
- alkilirajući i interkalirajući agensi-djeluju na nukleinske kiseline
- antibiotski antineoplastiči-razaraju DNA
- inhibitori signalnih puteva-u koje spada imatinib.

### **2.1.2. Prisutnost farmaceutika u okolišu**

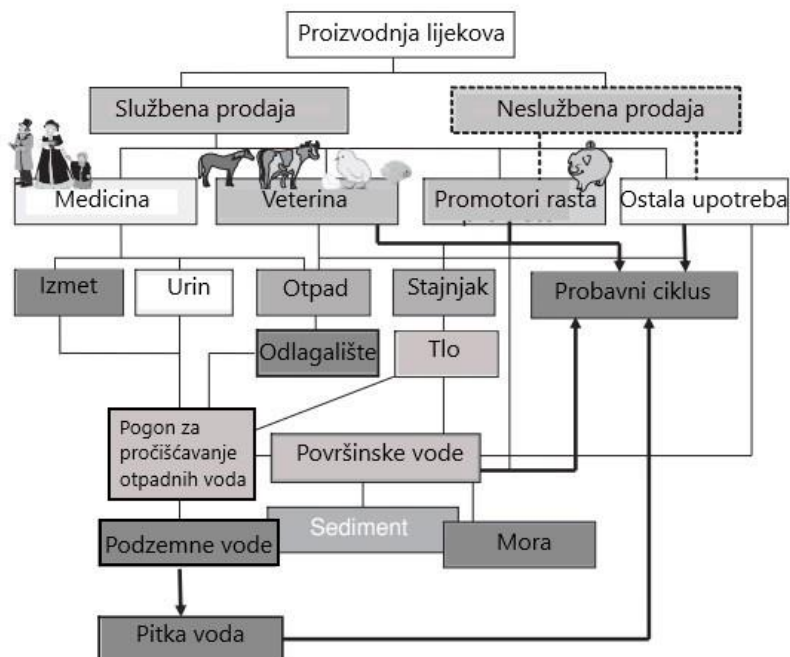
Moderan način života i visok životni standard zahtijevaju sve veću upotrebu lijekova. Shodno tomu, u posljednja tri desetljeća uvelike je narastao uvoz novih lijekova na tržište. Samim time povećala se i njihova konzumacija što se izravno odrazilo na okoliš budući da se farmaceutici i njihovi metaboliti izlučuju u vodu, zrak i tlo. Činjenica koja ne ide u korist je i ta što se u budućnosti očekuje još veća proizvodnja i potrošnja zbog sve većeg udjela starijeg stanovništva koji su najveći potrošači lijekova. [4, 9]

Niske koncentracije antibiotika pronađene su u otpadnim, podzemnim, površinskim, morskim vodama te u pitkoj vodi. Koncentracije mogu varirati od nekoliko ng/L do nekoliko mg/L. Granice detekcije kreću se od 3 do 100 ng/L. Ne nalaze se u velikim koncentracijama, ali su izrazito biološki aktivne molekule, odnosno imaju visoku učinkovitost suzbijanja bakterija i virusa. [3, 5]

To saznanje potaknulo je znanstvenike diljem svijeta na istraživanje mogućih negativnih posljedica kao što su akutna i kronična toksičnost, kancerogeni učinak, rezistencija mikroorganizama i sl. Također, u farmaceutskoj industriji počelo se razmatrati o novim sintetskim putevima te korištenju manje štetnih otapala kako bi se smanjila količina otpada koji se ispušta u okoliš. [4, 5]

Lijekovi, odnosno njihove aktivne tvari ulaze u okoliš putem kućnog, odnosno gradskog, bolničkog i industrijskog otpada, pogona za pročišćavanje otpadnih voda, odlagališta otpada te poljoprivrednih aktivnosti. Velik problem predstavlja i neodgovorno bacanje lijekova u toalete. Ukoliko se ne uklone procesima pročišćavanja ili sorpcijom na tlo, mogu dospjeti u podzemne

vode, a u najgorem slučaju i u sustav pitke vode. [4] Na Slici 1. prikazana je shema kojom je objašnjeno kako humani i veterinarski farmaceutici dospjevaju u pitku vodu.



Slika 1. Putevi unosa farmaceutika u okoliš

Prije ispuštanja u okoliš, u organizmima koji konzumiraju lijekove dolazi do njihove djelomične ili potpune razgradnje, tj. do promjene u njihovoj strukturi. Razgradnju vrše mikroorganizmi u crijevima ili enzimi. Produkti te razgradnje zovu se metaboliti. Oni mogu biti više ili manje aktivni od početnog oblika molekule. Kada metaboliti i matični/nepromijenjeni spojevi dospiju u okoliš, tamo također podliježu različitim biološkim i kemijskim procesima u kojima mijenjaju svoju strukturu. U tom slučaju, produkti se nazivaju transformacijski produkti. [4 ,6]

## 2.2. Metode obrade vode

Do danas su poznate dvije klasične metode kojima se vrši pročišćavanje otpadnih voda od spomenutih tvari, a to su: adsorpcija na aktivni ugljik i ozonacija. [10] Zbog visoke cijene i relativno slabe učinkovitosti ovih dviju metoda uzrokovane sekundarnim zagađivalima koji

nastaju prevođenjem jednog oblika farmaceutika u drugi, a koji se također moraju pravilno zbrinuti, pojavila se potreba za razvijanjem nekih drugih, jeftinijih i učinkovitijih metoda. [3, 11]

Metode obrade vode uključuju biotičke i abiotičke procese kojima se iz otpadnih voda uklanjaju farmaceutici. Biotički procesi podrazumijevaju razgradnju mikroorganizmima, dok se abiotički procesi odnose na sorpciju, hidrolizu, fotolizu, oksidaciju i redukciju, među kojima su najvažnije hidroliza i fotoliza. [4]

### **2.2.1. Biološka razgradnja**

Biološku razgradnju farmaceutika, koja može biti aerobna ili anaerobna, vrše dvije vrste mikroorganizama: gljivice i bakterije. Odvija se u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda pri čemu iz početne, tzv. roditeljske molekule farmaceutika nastaju metaboliti. Biološka razgradnja podrazumijeva biotransformaciju i mineralizaciju. Procesom biotransformacije farmaceutika nastaju metaboliti, dok se pojam mineralizacije odnosi na nastajanje CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O.

U aerobnim uvjetima, biotransformacija i mineralizacija mogu biti potpune i djelomične. Produkti djelomične biotransformacije farmaceutika su metaboliti i početne molekule, dok potpunom biotransformacijom nastaju samo metaboliti. U anaerobnim uvjetima moguće su potpuna i djelomična biotransformacija te djelomična mineralizacija. Tijekom biotransformacije bez prisustva kisika, uz metabolite, nastaju i CH<sub>4</sub> i CO<sub>2</sub>. [12]

Brzina biološke razgradnje u početku je znatno sporija nego kada proces već uznapreduje. Naime, mikroorganizmi koriste farmaceutike kao svoju hranu te im je potrebno da prilagode svoje enzime pojedinoj vrsti lijeka. Učinkovitost biološke razgradnje može se pratiti testom zatvorene boce (OECD 301D) ili Zahn–Wellens testom (OECD 302B). [1, 2]

Međutim, većina farmaceutika, pogotovo antibiotika, ne podliježe niti djelomičnoj niti potpunoj biološkoj razgradnji. Izuzetak su molekule prirodnog porijekla i peptidi kratkog lanca. [12] Također, na mogućnost biološke razgradnje utječe i veličina molekule. Manje, nerazgranate molekule podložnije su mikroorganizmima nego duge molekule s velikim bočnim lancima. Osim toga, razgradnji su podložniji nezasićeni alifatski od zasićenih aromatskih spojeva. [2]



## 2.2.2. Sorpcija

Uklanjanje farmaceutika ne mora nužno podrazumijevati razgradnju ili transformaciju početne molekule, već se jedan dio može sorbirati na suspendirane čestice u vodi, na sediment ili na tlo. Time je omogućeno njihovo uklanjanje iz vodene faze, ali je i spriječena njihova daljnja biološka aktivnost. Iz tih razloga je sorpcija vrlo poželjna. Međutim, nemaju svi farmaceutici jednak afinitet za adsorpciju. [1]

Sorpcija predstavlja jedan od najvažnijih procesa koji utječu na transport kemikalija do podzemnih i površinskih voda. [13] Općenito, sorpcija je pojava akumuliranja čestica iz susjedne (kapljevite ili plinovite) faze na sorbens odnosno čvrstu tvar. Bitno je razlikovati pojmove adsorpcija i apsorpcija. Adsorpcija podrazumijeva vezanje čestica za površinu sorbensa, dok prilikom procesa apsorpcije čestice prodiru u pore, tj. u trodimenzionalnu strukturu sorbensa. [14,15]

Mehanizam prema kojem se odvija adsorpcija farmaceutika može se temeljiti na ionskoj izmjeni, hidrofobnim interakcijama, vodikovim vezama, sorpciji na organsku tvar ili kompleksiranjem s ionima prisutnim u vodi ili tlu, primjerice  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ , i sl. [1]

Sorpcija ovisi o kemijsko-fizikalnim svojstvima farmaceutika: koeficijentu raspodjele oktanol/voda ( $K_{ow}$ ), koeficijentu raspodjele ( $K_d$ ), konstanti ionizacije ( $K_k$ ) te koeficijentu sorpcije na organski ugljik ( $K_{oc}$ ). Osim toga, sorpcija ovisi i o pH (jer njegovom promjenom može doći do protoniranja/deprotoniranja ionizirajućih farmaceutika što ima direktan utjecaj na njihova svojstva), temperaturi okoliša, ionskoj jakosti te svojstvima adsorbensa. [1] Budući da koeficijent raspodjele ( $K_d$ ) ovisi o vrsti i uvjetima adsorbensa te ga je teško izračunati, u praksi se više koristi koeficijent sorpcije na organski ugljik ( $K_{oc}$ ). [16]

### 2.2.2.1. Sorpcijske izoterme

Sorpcijske izoterme su oblici kojima se predviđa vrsta interakcije između adsorbata i adsorbensa. [17] Koriste se kako bi se ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari po jedinici mase adsorbensa prikazala u ovisnosti o ravnotežnoj koncentraciji ili tlaku na određenoj temperaturi. Mogu biti u u grafičkom obliku ili u obliku jednadžbe. Poznato je više izoterma; neke su empirijske, dok su neke teorijski izvedene. Uglavnom su dobivale imena po svojim autorima, a neke od njih prikazane su u Tablici 1. [15]

Freundlichova izoterma empirijska je izoterma koja opisuje odnos eksperimentalno dobivene količine adsorbirane tvari ( $q_e$ ) i njezine ravnotežne koncentracije ( $C_e$ ). Koristi se uglavnom za adsorpciju iz razrijeđenih otopina. Jednadžba glasi:

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

gdje je:

$q_e$  – količina adsorbirane tvari po jedinici adsorbenta ( $\mu\text{g/g}$ )

$C_e$  - koncentracija adsorbirane tvari u ravnoteži ( $\mu\text{g/mL}$ )

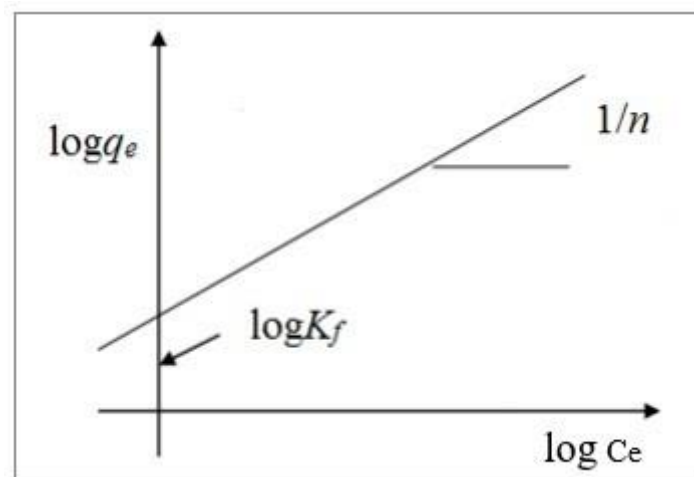
$K_f$ – Freundlichova konstanta koja pokazuje kapacitet adsorbenta ( $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$ )

$1/n$  – kapacitet adsorpcije.

Ukoliko se provede linearizacija Freundlichove izoterme dobiva se sljedeći oblik [17, 18]:

$$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f \quad (2-2)$$

Grafički prikaz linearizirane Freundlichove izotermne prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Grafički prikaz linearnog oblika Freundlichove izoterme [18]

Za razliku od Freundlichove izoterme koja pretpostavlja neograničen broj sorpcijskih mjesta, Langmuirova izoterma ograničava njihov broj. Uz to, Langmuir je imao još dvije pretpostavke u vezi sorpcijskih procesa. U prvoj je pretpostavio da se na sorpcijsko mjesto može adsorbirati molekula samo ako je to mjesto prazno. Druga pretpostavka odnosi se na postizanje ravnoteže

nakon što se stvori monosloj. [15] Budući da je adsorpcijska površina homogena, adsorpcijska energija je jednaka na svim mjestima. Jednadžba kojom se opisuje Langmuirova izoterma glasi:

$$q_e = \frac{q_m \cdot b \cdot C_e}{1 + b \cdot C_e} \quad (2-3)$$

gdje je:

$q_m$  – ukupan broj sorpcijskih mjesta po jedinici sorbensa

$b$  – ravnotežna konstanta sorpcijske reakcije koja je može izraziti sljedećim izrazom:

površinska mjesta + molekule u vodenoj otopini → sorbirane molekule.

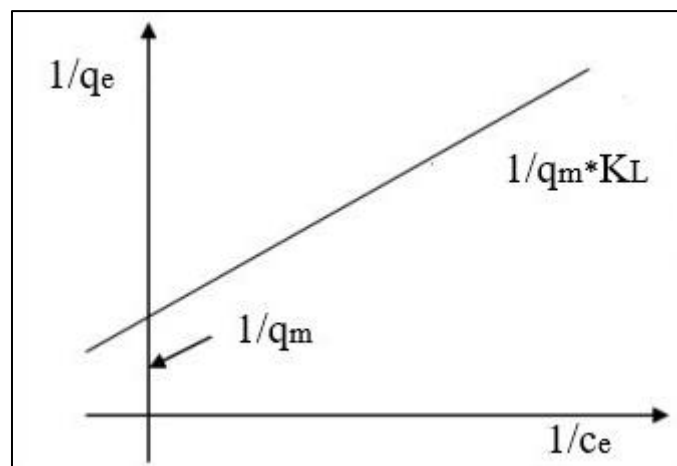
Ukoliko se Langmuirova izoterma linearizira, dobiva se oblik:

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_m} + \left[ \frac{1}{q_m \cdot K_L} \right] \frac{1}{C_e} \quad (2-4)$$

gdje je :

$K_L$  – Langmuirova konstanta, tj. maksimalni sorpcijski kapacitet i energija adsorpcije. [14, 19]

Grafički prikaz linearizirane Langmuirove izoterme nalazi se na Slici 3.



Slika 3. Grafički prikaz linearnog oblika Langmuirove izoterme [18]

Tablica 1. Adsorpcijske izoterme i njihovi linearni oblici

NAZIV IZOTERME	JEDNADŽBA	LINEARNI OBLIK JEDNADŽBE	GRAFIČKI PRIKAZ
<b>Freundlich</b>	$q_e = k_F C_e^{\frac{1}{n}}$	$\log q_e = \frac{1}{n} \log C_e + \log K_f$	$\log q_e$ vs. $\log c_e$
<b>Langmuir</b>	$q_e = \frac{q_m \cdot b \cdot C_e}{1 + b \cdot C_e}$	$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_m} + \left[ \frac{1}{q_m \cdot C_m} \right] \frac{1}{C_e}$	$\frac{1}{q_e}$ vs. $\frac{1}{c_e}$
<b>Dubinin - Radushkevich</b>	$q_e = (q_m) \cdot \exp(-\beta \varepsilon^2)$	$\ln q_e = \ln(q_m) - \beta \varepsilon^2$	$\ln q_e$ vs. $\varepsilon^2$
<b>B.E.T.</b>	$V = V_m \cdot \frac{c \cdot p}{(p_0 - p) \left[ 1 + \frac{p}{p_0} (c - 1) \right]}$	$\frac{p}{(p_0 - p)V} = \frac{1}{cV_m} + \frac{c - 1}{c \cdot V_m} \cdot \frac{p}{p_0}$	$V$ vs. $p$

### 2.2.2.2. Adsorpcijska kinetika

Adsorpcijskom kinetikom opisuje se smanjenje koncentracije adsorbata iz vodene otopine tijekom odvijanja reakcije. Proces adsorpcije može se promatrati kroz 4 faze. Prva faza podrazumijeva prijenos adsorbata u blizinu površine koja adsorbira. Druga faza odnosi se na vanjsku difuziju, a treća faza je unutarčestična difuzija. Posljednja faza su fizikalne i kemijske reakcije koje se odvijaju na adsorbentu. Pojedine faze mogu se opisati kinetičkim modelima, a u ovom radu biti će opisani pseudokinetički modeli I. i II. reda. [20]

- Pseudokinetički model I. reda

Jednadžba kojom se opisuje ovaj model može se prikazati sljedećom jednadžbom:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1(q_e - q_t) \quad (2-5)$$

Integrirani linearizirani oblik prethodne jednadžbe glasi:

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \frac{k_1}{2,303 \cdot t} \quad (2-6)$$

gdje je:

$q_e$  – ravnotežna količina tvari adsorbirane po masi adsorbensa, ravnotežni kapacitet adsorpcije  
(mg/g)

$q_t$  – ravnotežna količina tvari adsorbirane po masi adsorbensa u vremenu  $t$ , kapacitet adsorpcije u vremenu  $t$  (mg/g)

$t$  – vrijeme (min)

$k_1$  – konstanta brzine reakcije prvog reda (1/min).

Grafički prikaz podrazumijeva linearni odnos ( $q_e - q_t$ ) i vremena  $t$ . Iz tog prikaza, odnosno nagiba i odsječka pravca mogu se odrediti  $k_1$  i  $q_e$ . [21]

- Pseudokinetički model II. reda

Jednadžba koja opisuje ovaj model prikazuje se sljedećom jednadžbom:

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2(q_e - q_t)^2 \quad (2-7)$$

Linearizirani oblik ovog modela izražava se idućom jednadžbom:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 \cdot q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad (2-8)$$

gdje je:

$q_e$  - ravnotežna količina tvari adsorbirane po masi adsorbensa, ravnotežni kapacitet adsorpcije  
(mg/g)

$q_t$  - ravnotežna količina tvari adsorbirane po masi adsorbensa u vremenu  $t$ , kapacitet adsorpcije  
u vremenu  $t$  (mg/g)

$t$  – vrijeme (min)

$k_2$  – konstanta brzine reakcije pseudo drugog reda [g/(mg\*min)].

Ovaj model omogućava i računanje početne brzine adsorpcije ( $h$ ) pomoću sljedećeg izraza:

$$h = k_2 q_e^2 \quad (2-9)$$

Ako se ovisnost  $t/q_t - t$  prikaže na grafu, dobije se linearni odnos iz kojeg je, pomoću nagiba i odsječka pravca, moguće izračunati  $q_e$  i  $k_2$ . [21]

### 2.2.2.3. Koeficijent raspodjele, $K_d$ [22]

Koeficijent raspodjele predstavlja omjer količine tvari koja se adsorbira na odgovarajući sorbens i njezine ravnotežne koncentracije u otopini. Izražava se idućom jednadžbom:

$$K_d = \frac{q_e}{c_e} \quad (2-10)$$

gdje je:

$q_e$  – količina adsorbirane tvari (mg/g)

$C_e$  – ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari u otopini (mg/L)

Visoki koeficijent raspodjele ukazuje na veliku adsorpciju vrste iz otopine. Shodno tomu, niži koeficijent adsorpcije ukazuje na veliku adsorpciju.

### **2.2.3. Hidroliza**

Hidroliza pripada abiotičkim procesima razgradnje farmaceutika koji se pogotovo odnosi na one farmaceutike koje mikroorganizmi ne mogu razgraditi. Tijekom hidrolize dolazi do cijepanja kovalentne veze u molekuli farmaceutika, pri čemu nastaju dva produkta. Nastali produkti spajaju se sa  $H^+$  i  $OH^-$  koji potiču iz molekule vode. [1, 23]

Iako je ova vrsta reakcije najvjerojatnija u okolišu, o njoj nema puno podataka u literaturi. Nadalje, oni literaturni podaci koji postoje i koji su dostupni, često su kontradiktorni što se tiče mogućnosti hidrolitičke razgradnje određene vrste farmaceutika. [1]

### **2.2.4. Fotoliza [24,25]**

Fotoliza je abiotički proces kojim se bez dodavanja štetnih kemikalija i sa minimalnim razgradnim produktima dobiva pročišćena voda. Da bi se odvila fotoliza, uzorak farmaceutika u vodi potrebno je izložiti energiji, a ona je sadržana u kvantu ultraljubičastog (UV) zračenja. Budući da je ovaj proces nešto sporiji, često se u praksi uvodi fotokatalizator. Takva vrsta fotolize koja koristi katalizator naziva se fotokataliza i detaljnije je opisana u nastavku.

### **2.2.5. Fotokataliza**

Fotokataliza je napredni oksidacijski proces u kojem se farmaceutik razgrađuje uz prisustvo fotokatalizatora. Prednost nad ostalim procesima daje činjenica da ovakvom razgradnjom organske tvari nastaju potpuno bezopasni  $CO_2$  i  $H_2O$ , koji su sastavni dijelovi ekosustava.

Nadalje, razgradnjom teških metala i štetnih anorganskih iona nastaju manje štetni ili bezopasni produkti. [3]

Da bi se reakcija odvila potrebno je [3, 11]:

- određeno zračenje (UV zračenje ili sunčeva svjetlost)
- fotokatalizator
- medij u kojem se reakcija odvija.

#### 2.2.5.1. Mehanizam [11,26]

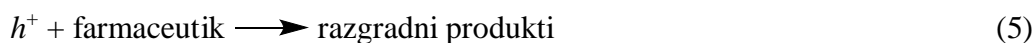
Reakcija započinje osvjetljavanjem fotokatalizatora zračenjem koje ima jednaku ili veću energiju od energije zabranjene zone fotokatalizatora. Fotoni zatim reagiraju s površinom katalizatora pri čemu elektroni iz popunjene valentne vrpce prelaze u vodljivu vrpcu. U valentnoj vrpici tada nastaje šupljina koja prividno ima pozitivan naboj. Na taj način nastaju parovi elektron-šupljina ( $e^-/h^+$ ).



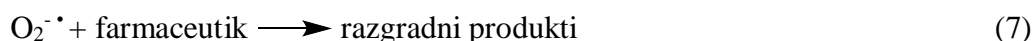
Pozitivan naboj valentne vrpce zatim reagira s vodom i  $\text{OH}^-$  ionima pri čemu na površini katalizatora nastaju slobodni  $\text{OH}^\bullet$  radikali. Nastali radikali svojim oksidacijskim potencijalom uzrokuju pretvorbu organskih tvari u  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ .



Osim spomenutih radikala, razgradnju organske tvari mogu vršiti  $h^+$  vrste direktno.



Treći način razgradnje odnosi se na reakciju elektrona s kisikom pri čemu nastaje superoksidni radikal koji zatim reagira s farmaceutikom.



### 2.2.5.2. Parametri reakcije

Na reakciju fotokatalitičke razgradnje farmaceutika utječu:

- pH vrijednost
- početna koncentracija farmaceutika
- vrijeme provođenja reakcije
- intenzitet zračenja
- aeracija.

pH vrijednost je iznimno bitna za ovu vrstu reakcije, budući da utječe na: površinski naboj adsorbensa, stupanj ionizacije farmaceutika, elektrostatske interakcije između katalizatora i funkcionalnih skupina farmaceutika te svojstva medija u kojemu se reakcija odvija. Osim toga, pH utječe i na proces nastanka  $\text{OH}^\bullet$  radikala.

Povećanjem početne koncentracije farmaceutika, povećava se broj molova koji se adsorbiraju i stupaju u reakciju s katalizatorom, pri čemu on postaje sve više zasićen. Time se onemogućuje pobuđivanje površine katalizatora što direktno utječe na smanjenje učinkovitosti razlaganja. Drugi razlog koji dovodi do smanjenja učinkovitosti povećanjem početne koncentracije može biti taj što nastaje više reaktivnih intermedijera nego što ima zagađivala. Takvi intermedijeri zatim reagiraju s raspoloživim radikalima pri čemu nastaju jednostavniji produkti, što dovodi do zaključka da ostaje manje radikala koji mogu stupiti u reakciju s primarnim zagađivalima, tj. farmaceuticima.

Povećanjem vremena provođenja reakcije, učinkovitost razgradnje raste. [11]

Povećanjem intenziteta UV zračenja (do određene vrijednosti) raste učinkovitost razgradnje. Razlog tomu je povećanje broja fotona, a samim time i broja sudara između fotona i katalizatora, što za posljedicu ima povećanje broja  $\text{OH}^\bullet$  radikala koji stupaju u reakciju s zagađivalima. [27]

Aeracija pozitivno utječe na fotokatalitičku razgradnju. Naime, povećanjem koncentracije kisika pospješuju se reakcije (6) i (7) u kojima nastaje  $\text{OH}^\bullet$  radikal. [27]



## **2.3. Priprava mrežica**

Katalizator koji se koristi u fotokatalitičkoj razgradnji farmaceutika može se u nalaziti u dva oblika; suspendiran u vodi ili imobiliziran na određeni nosač. [28] Katalizator koji je imobiliziran ima niz prednosti nad katalizatorom koji je suspendiran u vodi. Kada se koristi u suspendiranom stanju teže apsorbira UV zračenje. [11] Također, filtracijske metode kojima se uklanja iz pročišćene vode iznimno su skupe. [29] Nasuprot tomu, kada je imobiliziran, ima duži vijek trajanja, moguće ga je koristiti više puta, jednostavno se uklanja i potrebna je manja količina. [10, 11]

Imobilizacija katalizatora u obliku tankog filma može se izvesti na čvrstim podlogama kao što su staklo, silikagel, metal, keramika, polimeri, aktivni ugljen i slično. Postoji više metoda kojima se vrši proces imobilizacije, ali u ovom radu proučavat će se, konkretno, sol-gel metoda koja se temelji na kemijskoj vezi između podloge i katalizatora, a koja osigurava visoku fotokatalitičku aktivnost katalizatora. [10, 30]

### **2.3.1. Sol-gel metoda**

Sol-gel metoda temelji se na brzim i gotovo nepovratnim reakcijama u kojima iz prekursora nastaju amorfne mrežne strukture, tj. sol-gel materijali. [31] Metoda ima niz prednosti, a neke od njih su: izrada materijala različitih konfiguracija bez praškastih intermedijera (već direktno iz otopine) i bez korištenja skupih tehnologija obrade, niska temperatura, velik broj dostupnih prekursora, visoka homogenost i jednolika debljina prevlake te mogućnost prevlačenja velikih površina. [32,33]

Sol je suspenzija koloidnih, amorfnih ili kristalnih čestica u tekućini, dok gel predstavlja poroznu, trodimenzionalnu čvrstu mrežu koju čine međusobno povezane čestice čvrste faze. Gelasta struktura posljedica je kovalentnih veza između sol-čestica. [31, 32]

#### **2.3.1.1. Prekursori**

Kao prekursori za sol-gel postupak mogu se koristiti materijali koji se baziraju na silikatima, fosfatnom anionu, metalima, kalcijevom fosfatu ili organski i anorganski hibridi. [32]

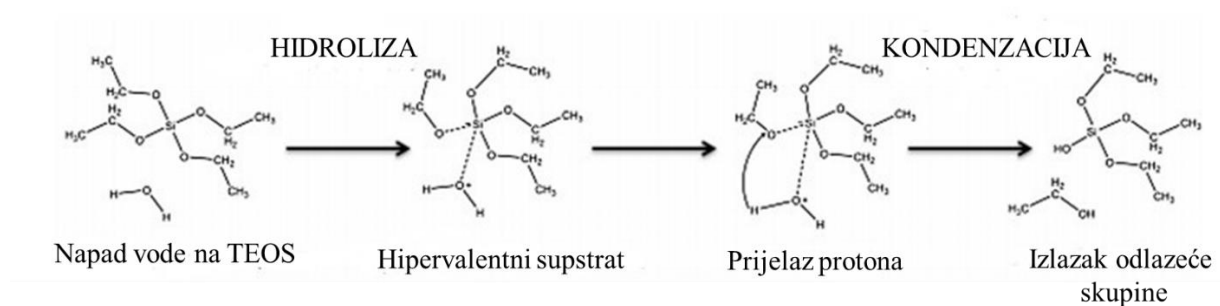
Najčešće korišteni prekursori su vodene otopine silikata ili tzv. staklena voda te silikatni alkoksidi čija općenita formula glasi:  $\text{Si}(\text{OR})_4$ , a najčešće su to tetrametoksisilan (TMOS) i tetraetoksisilan (TEOS). [31]

### 2.3.1.2. Mehanizam

Sol-gel postupak je lančana reakcija koja se sastoji od dvije faze:

- početna hidroliza i kondenzacija
- naknadna kondenzacija.

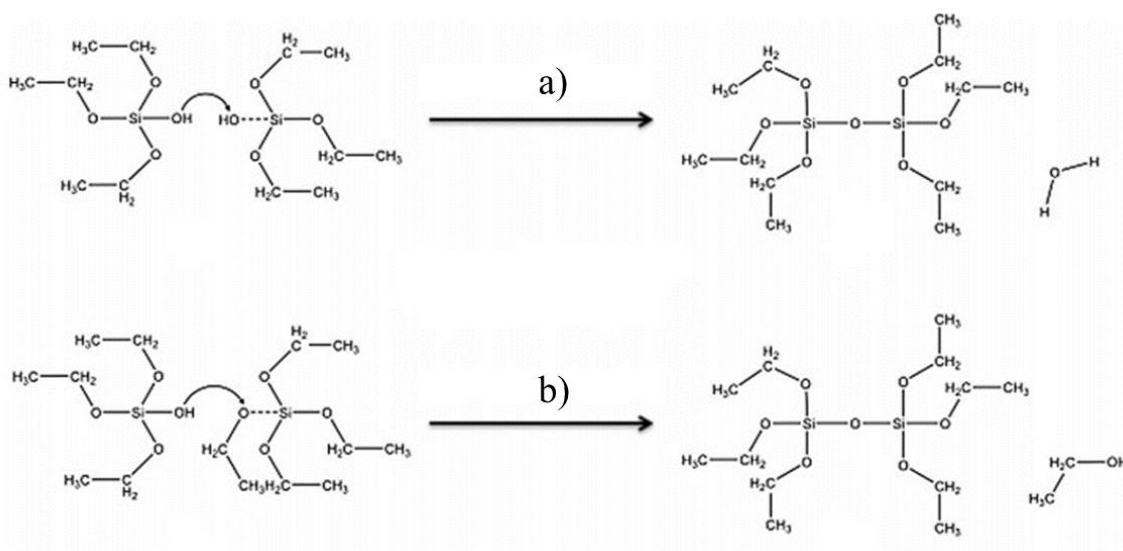
Prva reakcija koja se odvija je hidroliza. U toj reakciji dolazi do  $\text{S}_{\text{N}}2$  napada vode na određeni prekursor pri čemu nastaje hipervalentni supstrat. Zatim dolazi do raspodjele naboja, tj. središnji atom poprima parcijalni negativan naboj, a kisik iz vode parcijalni pozitivni naboj. Uslijed toga, supstrat postaje nestabilan. Kako bi se supstrat ponovno ustabilio, dolazi do prijelaza protona iz vode u susjednu alkoksi skupinu. Pritom dolazi do stvaranja  $\text{OH}^-$  grupe na središnjem atomu supstrata te izlaska alkohola koji se formirao iz alkoksidne skupine nakon prijelaza protona. Ovaj mehanizam prikazan je za prekursor TEOS na Slici 4.



Slika 4. Početna hidroliza i kondenzacija

Iduća reakcija je naknadna kondenzacija koja se odvija prema  $\text{S}_{\text{N}}1$  mehanizmu. Mogu reagirati dvije  $\text{Si-OH}$  skupine TEOS-a pri čemu nastaje  $\text{Si-O-Si}$  veza i molekula vode, a mogu reagirati  $\text{Si-OH}$  skupina jednog i  $\text{Si-OR}$  skupina drugog TEOS-a pri čemu nastaje  $\text{Si-O-Si}$  veza i molekula alkohola. Mehanizam je prikazan na Slici 5. na primjeru TEOS-a. Prikazanim udruživanjem pojedinačnih molekula nastaju vrste koje čine sol. Njihovom daljnjom polimerizacijom nastaje mrežna struktura, tj. gel. [32, 33]

Stvaranje gela podrazumijeva gubitak vode u mediju u kojem nastaje. Međutim, reakcijama naknadne kondenzacije može se generirati dovoljno vode kako bi se proces mogao nastaviti bez nadopunjavanja iste. Na taj način se zatvara krug lančanih reakcija. [32]



Slika 5. a) naknadna kondenzacija između dviju -OH skupina TEOS-a b) naknadna kondenzacija između -OH skupine jednog i -OR skupine drugog TEOS-a

### 2.3.2. Sušenje mrežica

Nakon provedbe sol-gel postupka, potrebno je provesti sušenje mrežica s imobiliziranim katalizatorom. Može se provoditi klasičnim putem u sušioniku ili pomoću mikrovalnih zraka. Iako se veća masa TiO<sub>2</sub> na mrežici dobije sušenjem u mikrovalnoj pećnici, tako dobiven katalizator manje je učinkovit od onog dobivenog sušenjem u sušioniku. Razlog tomu je veća brzina mikrovalnog postupka koja izaziva stvaranje aglomerata s malom specifičnom slobodnom površinom koja može ostvariti kontakt s farmaceutikom. Nasuprot tomu, sporijim se sušenjem u sušioniku na mrežicu adsorbiraju sitne čestice TiO<sub>2</sub> raspoređene preko cijele površine. [3, 10]

Sušenjem iz gela izlazi voda i alkohol. Međutim, zbog nastalih naprezanja (kapilarnih sila) dolazi do skupljanja mrežne strukture. Takav produkt naziva se *kserogel*. [32, 33]

## **2.4. Analitičke metode praćenja učinkovitosti obrade voda [34, 35]**

Budući da su koncentracije farmaceutika koje su prisutne u otpadnim vodama relativno niske, nužna je upotreba osjetljivijih i selektivnijih metoda kao bi se one mogle detektirati, a kromatografija je upravo jedna od njih. Naime, kromatografija je fizikalno-kemijska separacijska metoda u kojoj se ispitivana tvar, tj. analit raspodjeljuje između dviju faza; pokretne i nepokretne, odnosno nalazi se u dinamičkoj ravnoteži između njih. Prema sastavu pokretne faze dijeli se na: plinsku, tekućinsku i fluidnu kromatografiju, pri čemu se u praksi najčešće koriste plinska i tekućinska.

### **2.4.1. Plinska kromatografija [34, 36]**

U plinskoj kromatografiji nepokretna faza je čvrsta tvar (plinsko-adsorpcijska kromatografija) ili tekućina (plinsko-tekućinska kromatografija), a pokretna faza je inertni plin. Mehanizam odijeljivanja temelji se na razlikama u položaju ravnoteže koja se uspostavlja između analita i nepokretne faze. Ova vrsta kromatografije zatijeva prelazak uzorka u plinovito stanje, tj. njegovo isparavanje u koloni. Iz tog se razloga nehlapljivi, jako polarni i pri visokim temperaturama nestabilni spojevi ne mogu analizirati plinskom kromatografijom.

### **2.4.2. Tekućinska kromatografija [34, 36, 37]**

U tekućinskoj kromatografiji nepokretna faza može biti čvrsta tvar ili kapljevina na inertnom nosaču, dok pokretnu fazu predstavljaju kapljevina ili plin pri superkričnim uvjetima. Najčešće primjenjivana i najučinkovitija metoda je tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC). Napredak u odnosu na tekućinsku kromatografiju općenito predstavlja uvođenje pumpe zbog koje pokretna faza više ne putuje pod utjecajem gravitacije već pod utjecajem tlaka što uvelike smanjuje vrijeme odijeljivanja u koloni. Nadalje, kvalitativna i kvantitativna analiza omogućene su korištenjem vrlo osjetljivih detektora poput detektora s nizom dioda (DAD), fluorescencijskog (FLD) detektora ili spektrometra masa (MS). Osim kraćeg vremena odijeljivanja, prednosti ove metode su i veća osjetljivost, moguća višekratna upotreba kolona te automatsko unošenje uzoraka.

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 3.1. Materijali

### 3.1.1. Kemikalije

Kemikalije korištene tijekom izrade ovog eksperimenta su:

- Natrijev hidroksid, NaOH; proizvođač: Gram-mol; Zagreb; stupanj čistoća *p.a.*
- Klorovodična kiselina, HCl; proizvođač: VWR Chemicals; SAD; AnalaR Normapur BHD PROLABO UK
- Natrijev klorid, NaCl; proizvođač: Lach:NER; Češka; stupanj čistoće *p.a.*
- Acetonitril, ACN; proizvođač: J.T.Baker; Nizozemska; HPLC čistoće
- Milli-Q voda, dobivena pomoću Millipore Simplicity uređaja
- Mravlja kiselina, HCOOH; proizvođač T.T.T. d.o.o.; Sveta Nedjelja; 98-100 %; stupanj čistoće *p.a.*

### 3.1.2. Imatinib [38-40]

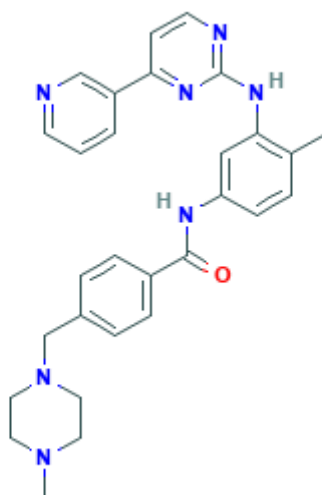
Imatinib je mala molekula koja se ubraja u skupinu antineoplastika, odnosno antitumorskih lijekova. Molekulska formula glasi  $C_{29}H_{31}C_7O$ , a molekulska masa iznosi 493,6 g/mol. Prvi je u novoj klasi lijekova čiji se mehanizam temelji na inhibiciji enzima tirozin kinaza, a ne na specifičnoj inhibiciji stanica koje se dijele. Koristi se za liječenje kronične mijeloične leukemije. Naime, spomenuta leukemija je usko povezana s Philadelphia kromosomom koji je zaslužan za nastajanje mutacije enzima BCR-ABL kinaze. Imatinib djeluje inhibicijski na enzimsku aktivnost te kinaze.

Imatinib je čvrsta tvar. Topljivost u vodenom mediju je vrlo dobra, ali na pH vrijednosti manjoj od 5,5. Ima tri  $pK_a$  vrijednosti, a to su:

- $pK_{a1}$  2,5,
- $pK_{a2}$  4,0,
- $pK_{a3}$  8,3.

Budući da su radne otopine namještene uglavnom na pH vrijednost 7, izuzevši otopine pripremljene za ispitivanje utjecaja pH na sorpciju, imatinib se u otopini nalazi se u protoniranom obliku. Kemijska struktura spoja nalazi se na Slici 6.

Istraživanja na ovom farmaceutiku pokazala su da djeluje već pri koncentracijama nižim od 1 ng/mL. Točnije, već pri 300 pg/mL uzrokuje uništenje DNA. Osim toga, pokazalo se da zbog endokrinog djelovanja uzrokuje usporavanje rasta kod djece koja su liječena od leukemije. Nadalje, u koncentracijama ispod 0,1 pg/mL izaziva učinke na stanicu MCF-7. Ta činjenica je vrlo zabrinjavajuća budući da je u nekim europskim zemljama (poput Engleske i Portugala) izmjerena koncentracija u okolišu oko 5 ng/mL.



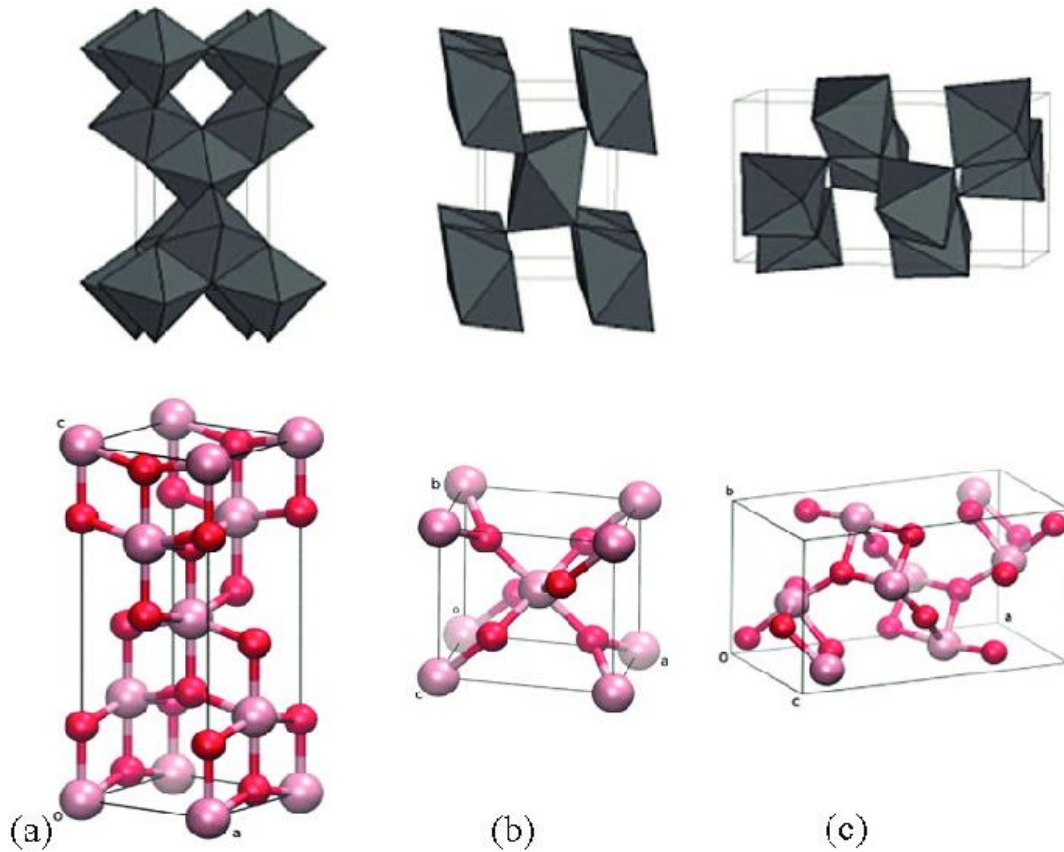
Slika 6. Kemijska struktura imatiniba [38]

### 3.1.3. TiO<sub>2</sub> – adsorbens

TiO<sub>2</sub> je bijela, kruta tvar anorganskog podrijetla. Javlja se u tri kristalne modifikacije: dvije tetragonske (rutil i anatas) i romboedarska (brukit). Modifikacije su prikazane na Slici 7. Rutil, anatas i brukit su minerali koji se prirodno nalaze u sastavu Zemlje pri čemu su rutil i anatas češći, a brukit rjeđi oblik. Rutil je stabilan pri visokim temperaturama, dok su brukit i anatas metastabilni te zagrijavanjem prelaze u rutil. [41, 42] Dokazano je da je brzina fotokatalize puno veća u slučaju kada se kao katalizator koristi anatas, nego ostala dva. Također, na brzinu fotokatalize utječe i tekstura, odnosno površina i veličina čestica TiO<sub>2</sub>. [26]

TiO<sub>2</sub> je lako dostupan, i shodno tome jeftin. Nije topiv u vodi, nije toksičan i nije zapaljiv. [41] Izoelektrična točka za TiO<sub>2</sub> nalazi se između pH vrijednosti 6 i 6,5. [45] Prema literaturnim podacima [26] kemijski i fizikalno je stabilan. Ima dobra poluvodička svojstva, ali budući da

mu energija zabranjene zone iznosi 3,2 eV, ne može apsorbirati zračenje vidljivog dijela spektra već samo UV zračenje. Nadalje, TiO<sub>2</sub> kristali jako su mali što doprinosi optičkim i fotokatalitičkim svojstvima. [11, 41]



Slika 7. Kristale modifikacije TiO<sub>2</sub> : a) anataz, b) rutil, c) brukit [43]

Na Slici 8. prikazane su staklene mrežice koje su se koristile u eksperimentu, a na kojima je adsorbiran TiO<sub>2</sub>. Mrežice su pripremljene na Metalurškom fakultetu u Sisku.





*Slika 8. Mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$*

## 3.2. Instrumenti

### 3.2.1. Analitička vaga

Analitička vaga je instrument koji služi za precizno određivanje mase tvari. Instrument je to koji je vrlo skup i vrlo osjetljiv. [44] Tijekom izrade ovog eksperimenta korišten je Mettler Toledo XA105 DualRange model, koji može izmjeriti maksimalno 120 grama. Korištena vaga prikazana je na Slici 9.



*Slika 9. Analitička vaga*

### 3.2.2. Mućkalica

Za mućkanje uzoraka tijekom izrade eksperimenta korištena je mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080. Mućkalica je prikazana na Slici 10.



*Slika 10. Mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080*

### 3.2.3. pH metar

U svrhu mjerenja i namještanja pH vrijednosti otopina korišten je pH metar Mettler Toledo, SevenEasy, proizveden u Švicarskoj. pH metar prikazan je na Slici 11.



*Slika 11. pH metar Mettler Toledo, SevenEasy*

### 3.2.4. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (HPLC)

Kromatograf koji je korišten za snimanje uzoraka je HPLC Agilent 1100, a za detekciju korišten je DAD detektor. Kolona koja je korištena je Waters C18 Bridge. Dimenzije kolone su 150 mm x 4,6 mm. Promjer čestica koje ispunjavaju kolonu je 3,5  $\mu$ m. Na Slici 12. prikazan je korišteni HPLC instrument.



*Slika 12. HPLC Agilent 1100*

### **3.3. Opis rada**

#### **3.3.1. Priprema radnih otopina imatiniba**

Vaganjem određene količine imatiniba i njegovim otapanjem u Milli-Q vodi pripremljena je temeljna standardna otopina imatiniba koncentracije 100 mg/L iz koje su se zatim pripremale radne otopine. Za određivanje kinetike ispitivanog procesa pripremljene su tri koncentracije; 5, 10 i 15 mg/L, dok su za sve ostale eksperimente pripremljene sljedeće koncentracije; 5, 10, 15, 20 i 25 mg/L.

U slučaju kada se ispitivala ionska jakost, tikvice s radnim otopinama nadopunjavale su se otopinom NaCl različitih koncentracija. U svim ostalim eksperimentima, tikvice s radnim otopinama nadopunjavale su se Milli-Q vodom.

#### **3.3.2. Određivanje sorpcije mućkanjem**

Nakon pripreme otopina potrebno je istima namjestiti pH. U svim eksperimentima, osim u onome u kojemu se ispituje utjecaj pH vrijednosti otopine na sorpciju, pH se namješta na 7,0. Zatim slijedi dodavanje otopina u čaše u koje su prethodno umetnute mrežice s imobiliziranim TiO<sub>2</sub>. Za sve eksperimente provela su se dva ponavljanja. Nakon toga, čaše s mrežicama i otopinom imatiniba pokriju se parafilmom kako otopina ne bi hlapila. Tako pripremljene čaše stavljaju se u mućkalicu na određeno vrijeme. Za kinetiku su to vremena: 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 1 h, 2 h, 4 h, 18 h i 24 h. U svim ostalim eksperimentima čaše se mućkaju 4 h. Nakon proteklog vremena, otopina iz čaša se filtrira kroz membranski filter 0,20 µm u vijale koje se zatim stavljaju na analizu u HPLC instrument. Osim toga, kod svakog eksperimenta paralelno su se snimali i odzivi standardnih otopina korištenih u tim eksperimentima uz još dvije dodatne otopine imatiniba koncentracija 1 i 2 mg/L koje, također, služe za izradu umjernog pravca.

### 3.3.3. Analiza uzoraka na HPLC-u

Nakon što su mrežice s imobiliziranim TiO<sub>2</sub> određeno vrijeme provele u kontaktu s otopinom u mućkalici, uzorci otopina i standardi analiziraju se pomoću HPLC instrumenta. Metoda koja je odabrana za ovaj eksperiment je gradijentna metoda u kojoj se udio jedne faze vremenom povećava, a udio druge faze vremenom smanjuje. Pokretnu fazu čine vodena i organska faza. Detaljan sastav pokretne faze prikazan je u Tablici 2., a gradijent pokretne faze u Tablici 3.

Tablica 2. Sastav pokretne faze

OZNAKA	FAZA	SASTAV
A	Vodena faza	0,1% HCOOH u Milli-Q H <sub>2</sub> O
B	Organska faza	0,1% HCOOH u ACN

Tablica 3. Gradijent pokretne faze

VRIJEME, min	UDIO OTAPALA A, %	UDIO OTAPALA B, %
0 min	80	20
6 min	20	80
7 min	20	80
7,01 min	80	20
10 min	80	20

Prije početka analize, instrument je potrebno pravilno pripremiti. Kada je to učinjeno, može započeti injektiranje uzoraka. Volumen koji se injektira u kolonu iz svake vijale je 25 µL. Protok tijekom analize iznosi 0,5 mL/min, a vrijeme zadržavanja imatiniba je 6,6 min.

Nakon provedene analize slijedi obrada dobivenih podataka. Imatinib se kvantitativno određuje integriranjem kromatograma, tj. očitavanjem površine ispod kromatografske krivulje (koja odgovara imatinibu) za dvije valne duljine na kojoj spomenuti farmaceutik apsorbira; 258 i 275 nm. Za obradu podataka uzete su vrijednosti površina imatiniba očitane na valnoj duljini 258 nm.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

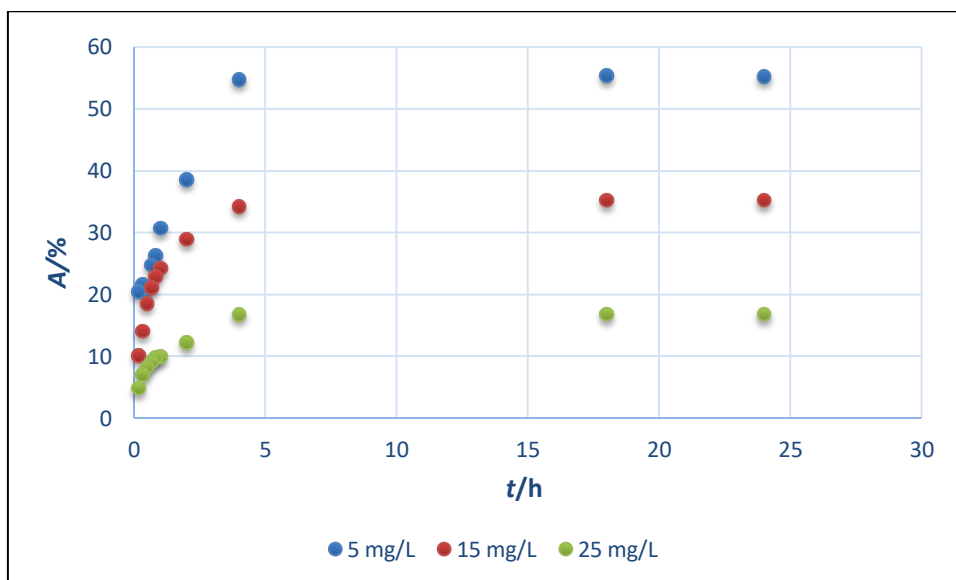


## 4.1. Sorpcijske izoterme

Kao što je već spomenuto, za opisivanje sorpcije imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  koriste se sorpcijske izoterme. U ovom slučaju su to linearna, Freundlichova i Langmuirova izoterma.

### 4.1.1. Određivanje potrebnog vremena mućkanja

Prije nego se pristupi ispitivanju utjecaja pojedinih parametara na sorpciju imatiniba potrebno je odrediti kontaktno vrijeme za koje se dosegne maksimum sorpcije. Na Slici 13. prikazan je graf ovisnosti adsorbiranog imatiniba o vremenu koje su sorbens i farmaceutik proveli u kontaktu.

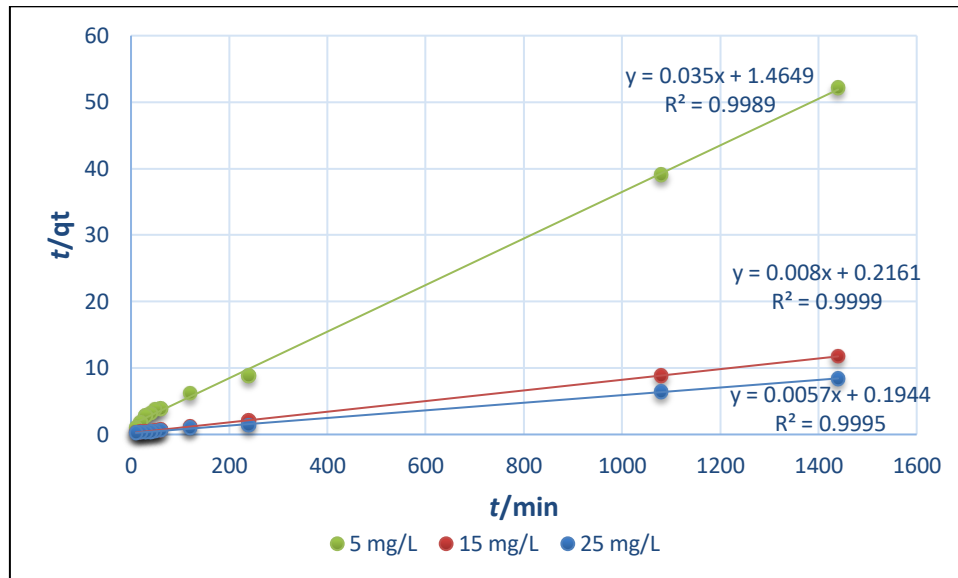


Slika 13. Graf ovisnosti postotka adsorbiranog imatiniba o vremenu kontakta između  $\text{TiO}_2$  i imatiniba

Iz grafa je vidljivo da je potrebno 4 sata kako bi se ostvarila ravnoteža jer se nakon toga sorpcija ne mijenja puno. Isti vremenski period dobiven je eksperimentom koji je naveden u literaturi pod brojem [46]. Naime, u njemu je ispitivana fotokatalitička razgradnja te je uočeno da nakon 4 sata nema prisutnog farmaceutika u ispitivanoj otopini. Taj podatak može se povezati sa sorpcijom budući da se sav farmaceutik koji se fotokatalitički razgradio prvobitno morao sorbirati na  $\text{TiO}_2$ .

#### 4.1.2. Kinetika – utjecaj vremena sorpcije

Kinetika sorpcije može se opisati pseudokinetičkim modelima I. i II. reda. Budući da se za pseudokinetički model I. reda dobiju manje vrijednosti regresijskih koeficijenata ( $R^2$ ), u ovom radu će se za opisivanje kinetike sorpcije koristiti pseudokinetički model II. reda. Na Slici 14. nalazi se grafički prikaz tog modela za svaku od ispitivanih koncentracija imatiniba.



Slika 14. Grafički prikaz pseudokinetičkog modela II. reda

Iz nagiba pravca i odsječka izračunati su  $q_t$  i  $k_2$ , te su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz parametara pseudokinetičkog modela II. reda

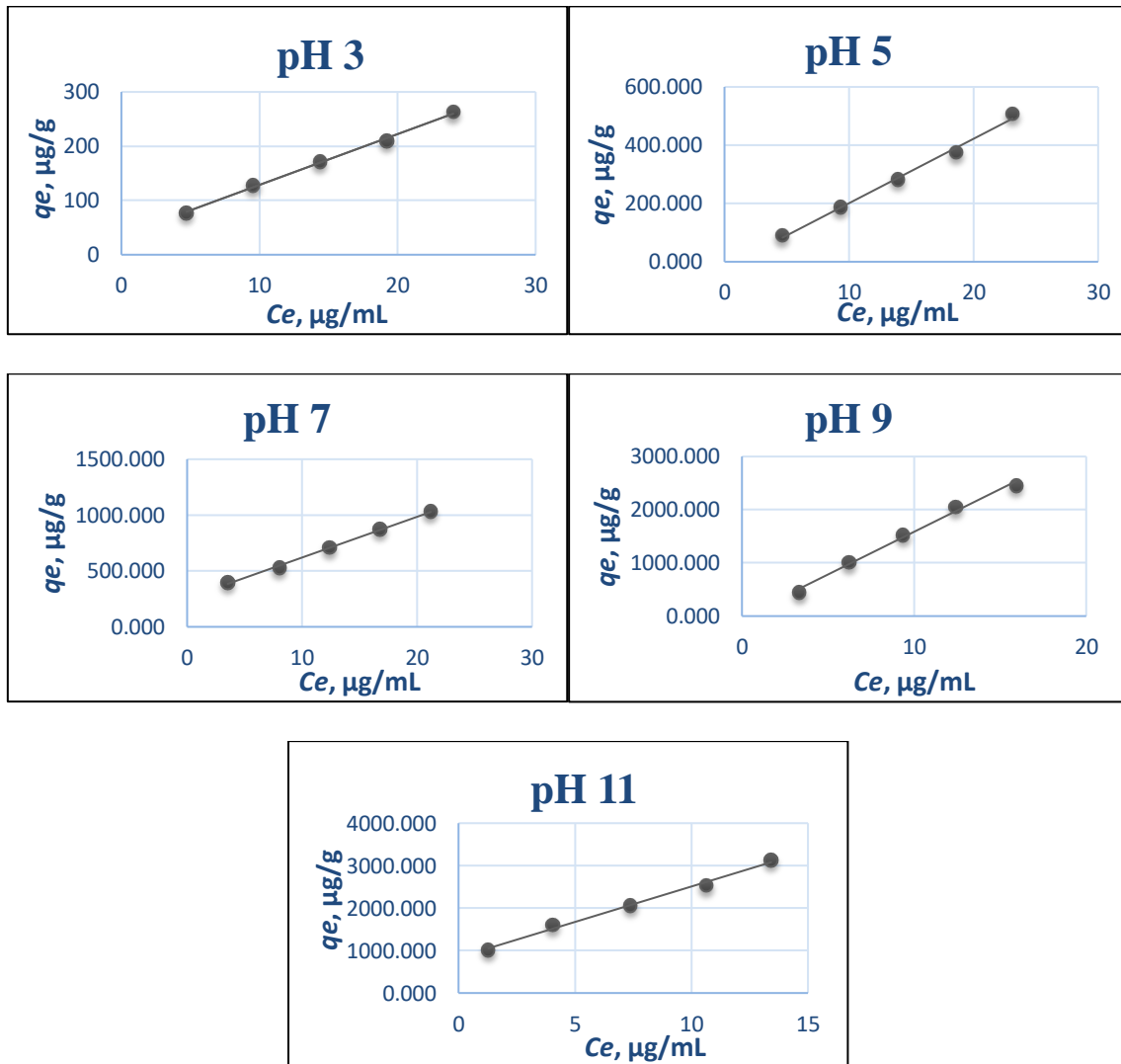
koncentracija imatiniba	$k_2$ , g/ $\mu$ g*min	$q_{e,calc}$ , $\mu$ g/g
5 mg/L	$8,363 \cdot 10^{-4}$	28,57
15 mg/L	$2,962 \cdot 10^{-4}$	125,00
25 mg/L	$1,671 \cdot 10^{-4}$	174,44

Utjecaj vremena kontakta otopine imatiniba i mrežice s imobiliziranim  $TiO_2$  ispitivan je na 3 koncentracije, a to su: 5 mg/L, 15 mg/L i 25 mg/L. Za svaku koncentraciju dobiveno je da porast vremena pozitivno utječe na sorpciju imatiniba na  $TiO_2$ , odnosno raste njegova količina na  $TiO_2$ . Isti trend podataka dobiven je i u eksperimentu koji se provodio na ciprofloksacinu u radu navedenom u literaturi pod brojem [11].

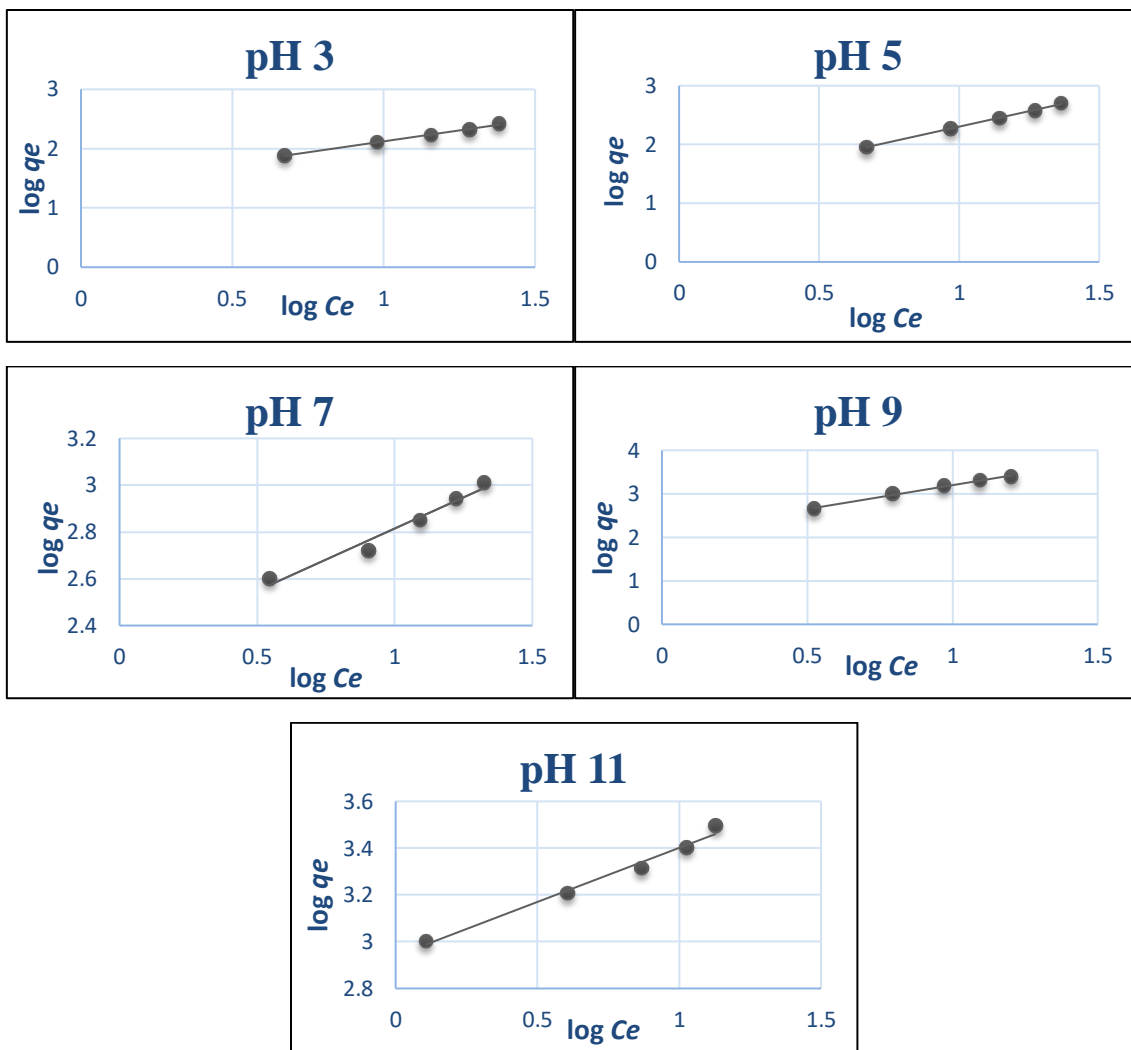
Nadalje, povećanjem početne koncentracije imatiniba u otopini konstanta brzine reakcije opada, a ravnotežna koncentracija imatiniba raste. Razlog tomu može biti taj što u početku na površini TiO<sub>2</sub> ima određeni broj aktivnih mjesta koja se vremenom popune i nakon toga se sorpcija usporava. [47]

### 4.1.3. Utjecaj pH

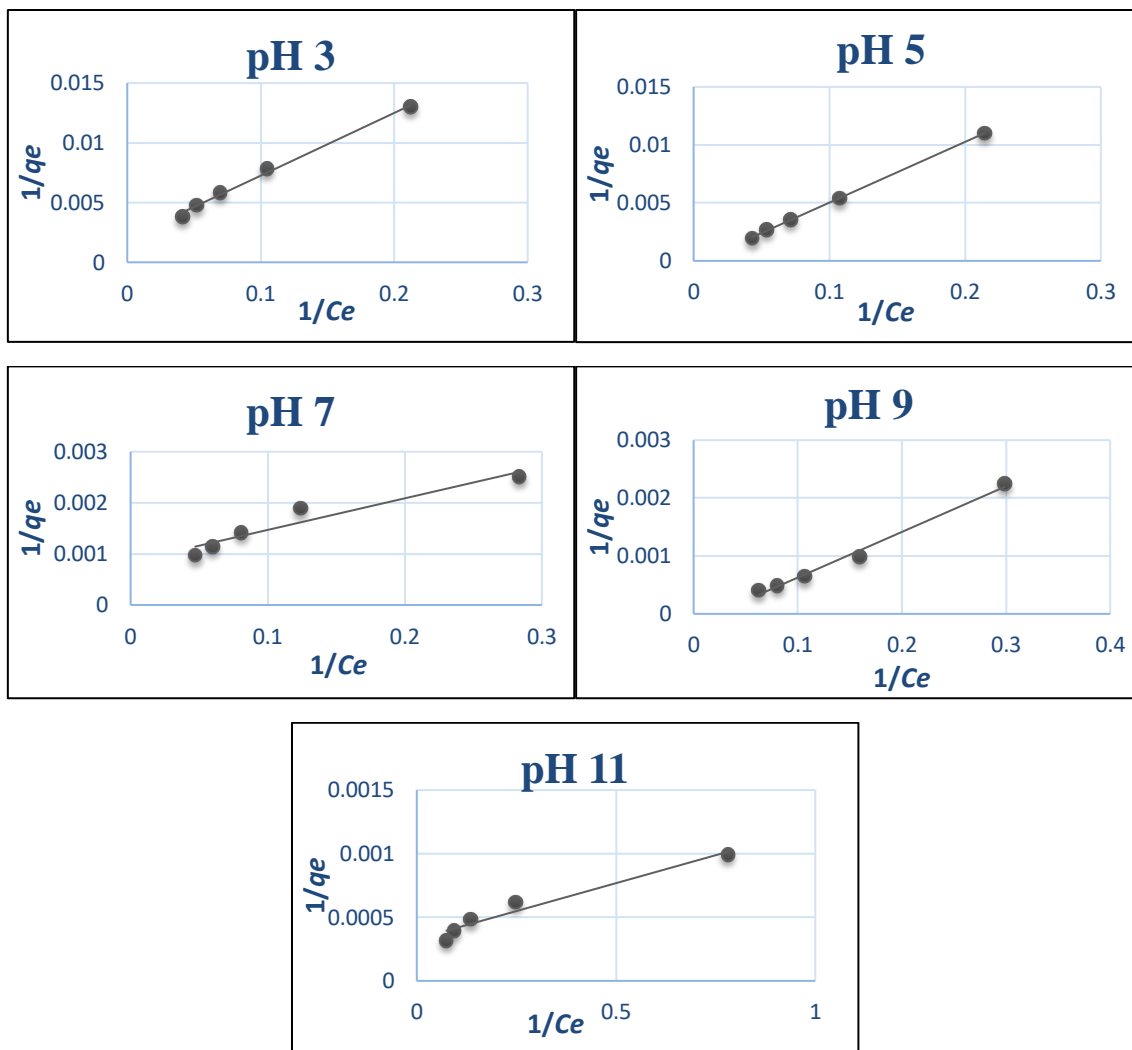
Ispitivan je utjecaj pH vrijednosti 3, 5, 7, 9 i 11 na sorpciju imatiniba. Na Slici 15. prikazane su linearne, na Slici 16. Freundlichove, a na Slici 17. Langmuirove izoterme za spomenute pH vrijednosti otopina. U Tablici 5. ispisani su parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme.



Slika 15. Linearne izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim pH vrijednostima otopine



Slika 16. Freundlichove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim pH vrijednostima



Slika 17. Langmuirove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim pH vrijednostima

Tablica 5. Parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme izračunati za procjenu utjecaja pH vrijednosti na sorpciju imatiniba

pH	LINEARNA		FREUNDLICOVA			LANGMUIROVA		
	$K_d$ , mg/L	$R^2$	$n$	$K_f$ $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$q_m$	$K_L$	$R^2$
3	9,36	0,997	0,74	0,01	0,997	500,0	0,04	0,995
5	22,11	0,993	0,95	17,66	0,998	5000,0	0,004	0,999
7	36,43	0,997	1,88	9,32	0,969	1111,1	0,15	0,919
9	160,46	0,991	0,91	9,79	0,991	5000,0	0,03	0,990
11	166,96	0,992	2,16	9,63	0,983	3333,3	0,33	0,953

Za opisivanje utjecaja pH vrijednosti na sorpciju imatiniba najboljom se pokazala najjednostavnija linearna izoterma koja opisuje količinu otopljenog imatiniba u otopini i na površini sorbensa. Za tu izotermu dobivene su najveće vrijednosti  $R^2$ , točnije sve su veće od 0,99. Također, vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) ukazuju na povećanje adsorpcije povećanjem pH vrijednosti otopine imatiniba.

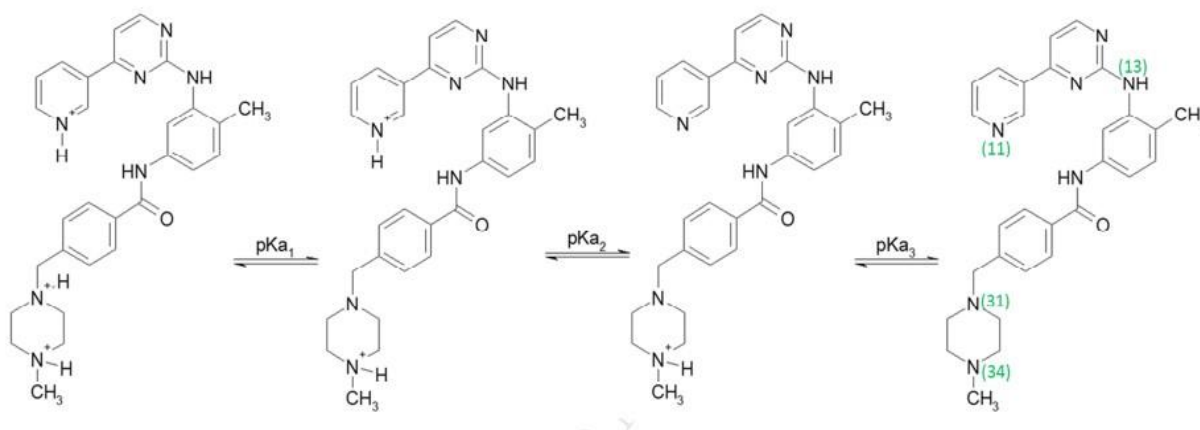
Freundlichova izoterma sorpciju u ovisnosti o pH opisuje nešto lošije od linearne izoterme, ali je i dalje prihvatljiva obzirom da su  $R^2$  vrijednosti za većinu ispitivanih pH vrijednosti veća od 0,99. Do odstupanja dolazi u slučajevima kada su pH vrijednosti otopina 7 i 11. Vrijednost kapaciteta adsorpcije ( $n$ ) ukazuje na linearnost izoterme. Nadalje,  $n$  predstavlja indeks raznolikosti slobodnih energija koje su direktno povezane sa sorpcijom imatiniba na  $\text{TiO}_2$ . Naime, ukoliko je  $n=1$  izoterma je linearna budući da su slobodne energije konstantne za sve koncentracije imatiniba. Ukoliko je  $n<1$ , izoterma je konkavna što znači da sorpcija nije favorizirani proces jer se molekule imatiniba vežu sve slabijim vezama za  $\text{TiO}_2$ . Nasuprot tomu, ako je  $n>1$  izoterma je konveksna te je u tom slučaju sorpcija favorizirani proces budući da slobodna energija raste zahvaljujući sve većoj koncentraciji sorbiranog imatiniba. [14] Iz dobivenih podataka o vrijednosti eksponenta  $n$  (koji je približno jednak 1) i izgleda izoterme, zaključuje se da su izoterme pri pH vrijednostima 3, 5 i 9 linearne, što znači da je sorpcija konstantna tijekom sva 4 sata. Izoterme na pH vrijednostima 7 i 11 su konveksne, odnosno sorpcija se vremenom povećava. To potvrđuje i vrijednost eksponenta  $n$  koja je veća od 1. Vrijednost Freundlichove konstante izrazito varira ovisno o pH vrijednosti, a najveća je za otopinu u kojoj je pH vrijednost 5, što ukazuje na to da u toj otopini sorbens ima najveći kapacitet adsorpcije.

Langmuirova izoterma najlošije opisuje sorpciju u ovisnosti o pH u odnosu na prethodne dvije izoterme. U otopinama u kojima je vrijednost pH 7 i 11 dolazi do većeg odstupanja  $R^2$  vrijednosti. Za ostale otopine je ta vrijednost prihvatljiva. Budući da vrijednosti  $q_m$  i  $K_L$  ne slijede nikakav logični trend, na temelju njih se ne može se ništa zaključiti o sorpciji.

Iako je u ovom radu primijećen rastući trend sorpcije kada se promatra utjecaj pH vrijednosti, u radu pod brojem [11] dobiveno je suprotno. Naime, u njemu porastom pH vrijednosti radne otopine opada količina razgrađenog ciprofloksacina (CIP), a samim time i sorbiranog imatiniba. Konkretnije, literaturni podaci odgovaraju dijelom podacima iz eksperimenta opisanog u ovom radu. Sorpcija prvobitno raste povećanjem pH vrijednosti sa 3 na 5, ali kasnije, povećanjem pH vrijednosti sve do 12, opada. Razlog tomu može biti taj što CIP ima dvije  $pK_a$  vrijednosti; 5,9 i 8,89. Kada je pH vrijednost ispod 5,9 CIP se nalazi u obliku kationa te dolazi do elektrostatskih

odbijanja između farmaceutika i pozitivno nabijenog TiO<sub>2</sub> (izoelektrična točka za TiO<sub>2</sub> nalazi se između 6 i 6,5). Nasuprot tomu, kada je pH iznad 8,89 CIP se nalazi u obliku aniona te sada također dolazi do odbijanja između negativno nabijenog farmaceutika i negativno nabijenog TiO<sub>2</sub>. Oko pH vrijednosti 5, CIP se nalazi u neutralnom obliku. Iz toga slijedi da je sorpcija najveća pri pH vrijednosti 5, budući da nema elektrostatskih odbijanja između farmaceutika i TiO<sub>2</sub>.

Iz gore navedenog, može se zaključiti i za imatinib da sorpciji pogoduje neutralni oblik farmaceutika. Prema literaturnim podacima [40], imatinib će biti neutralan u alkalnom mediju, tj. na pH vrijednosti 8,3 na kojoj dolazi do odcjepljenja protona s posljednjeg protoniranog N atoma koji je numeriran brojem 34. Porastom pH vrijednosti dolazi do povećanja elektrostatskih privlačenja između neutralnog imatiniba i sve negativnije nabijene površine TiO<sub>2</sub>. Zato je u ovom radu dobiveno da porastom pH dolazi do povećanja adsorpcije. Na Slici 18. prikazana je kiselo-bazna ravnoteža za imatinib.

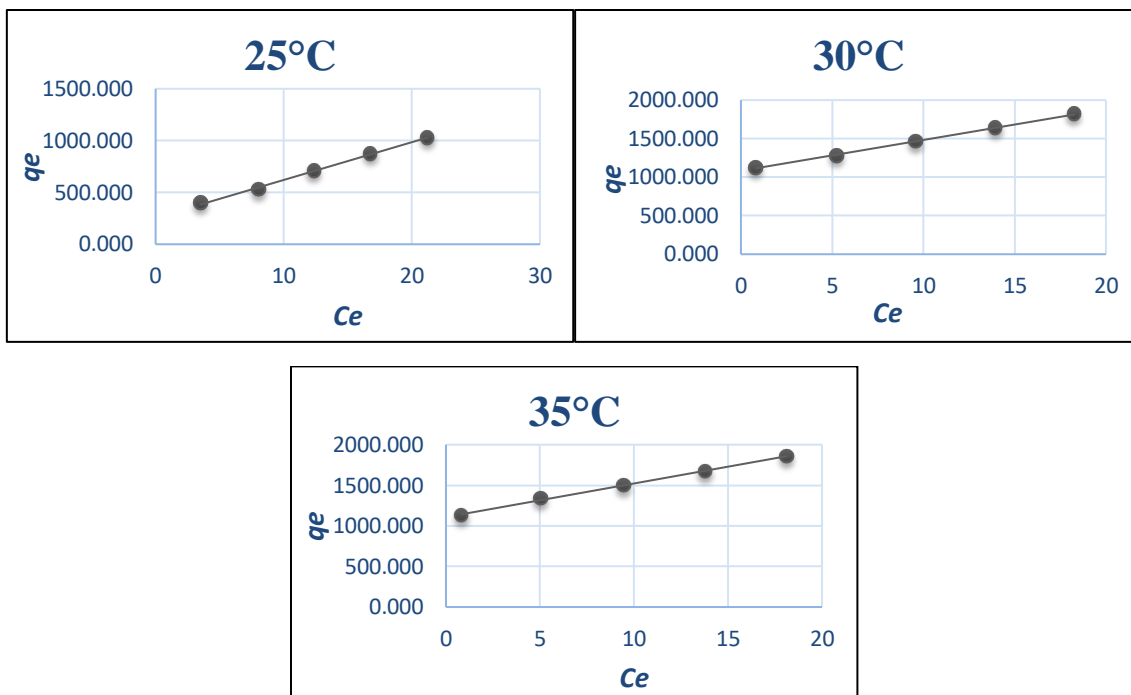


Slika 18. Prikaz kiselo-bazne ravnoteže za imatinib [40]

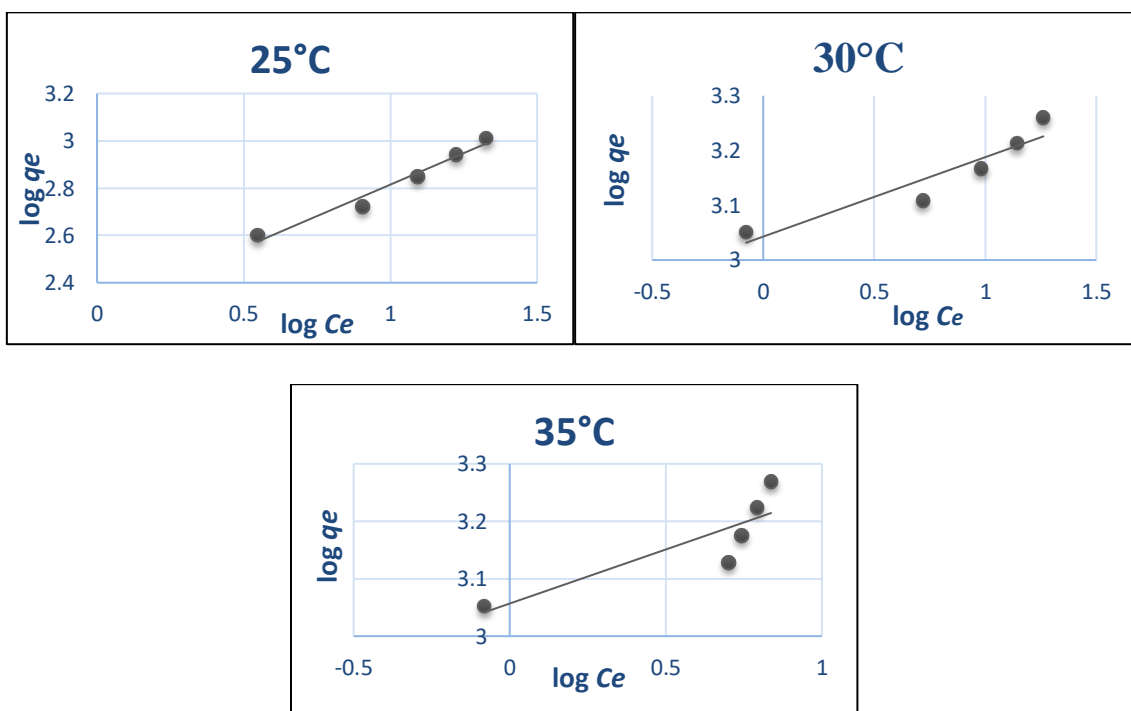
#### 4.1.4. Utjecaj temperature

Ispitivan je utjecaj temperatura 25 °C, 30 °C i 35 °C na sorpciju imatiniba. Na Slici 19. prikazane su linearne, na Slici 20. Freundlichove, a na Slici 21. Langmuirove izoterme. U Tablici 6. ispisani su parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme.

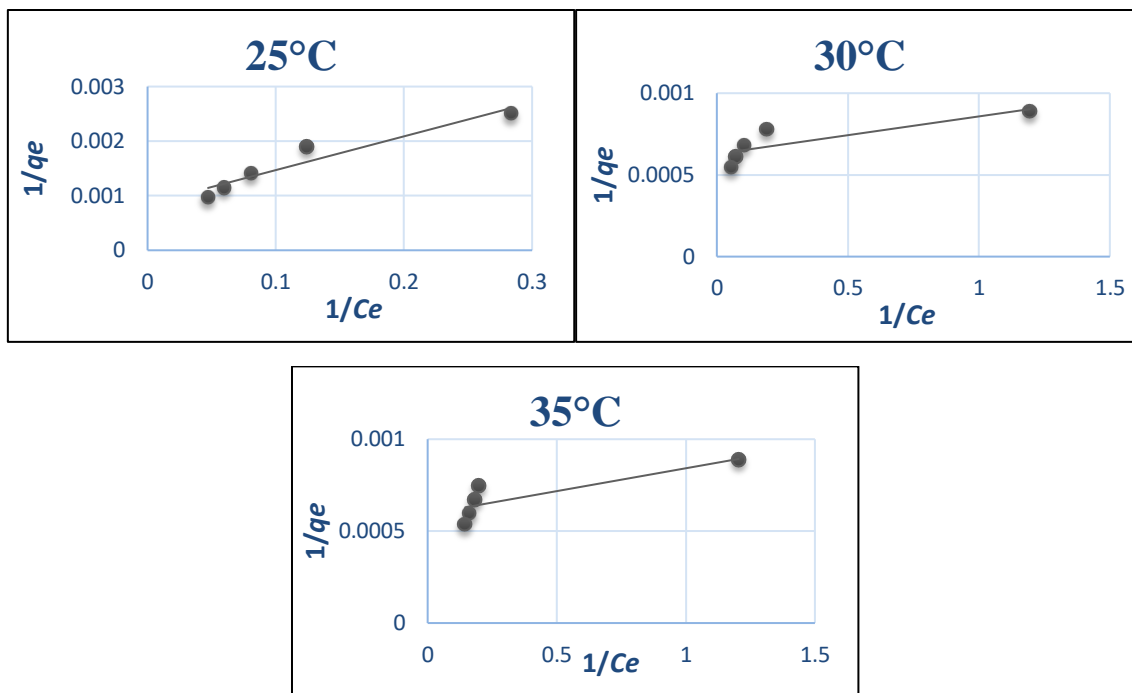




Slika 19. Linearne izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim temperaturama



Slika 20. Freundlichove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim temperaturama



Slika 21. Langmuirove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim temperaturama

Tablica 6. Parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme izračunati za procjenu utjecaja temperature na sorpciju imatiniba

T, °C	LINEARNA		FREUNDLICOVA			LANGMUIROVA		
	$K_d$ , mg/L	$R^2$	$n$	$K_f$ $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$q_m$	$K_L$	$R^2$
25	36,43	0,997	1,88	191,73	0,969	1111,1	0,15	0,919
30	40,03	0,999	6,89	1103,57	0,873	1666,7	3,00	0,695
35	41,37	0,997	5,31	1139,73	0,731	1666,7	3,00	0,715

Za opisivanje utjecaja temperature na sorpciju imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  najboljom se pokazala linearna izoterma budući da su za nju dobivene najveće vrijednosti  $R^2$ , tj. za sve ispitivane temperature su vrijednosti spomenutog parametra veće od 0,99. Također, porastom temperature povećava se sorpcija imatiniba, na što ukazuje povećanje vrijednosti koeficijenta raspodjele,  $K_d$ .

Na temelju vrijednosti eksponenta  $n$  i izgleda Freundlichovih izoterma, zaključuje se da su izoterme konveksne, odnosno da se sorpcija pojačava unutar 4 sata. Nadalje, porast vrijednosti

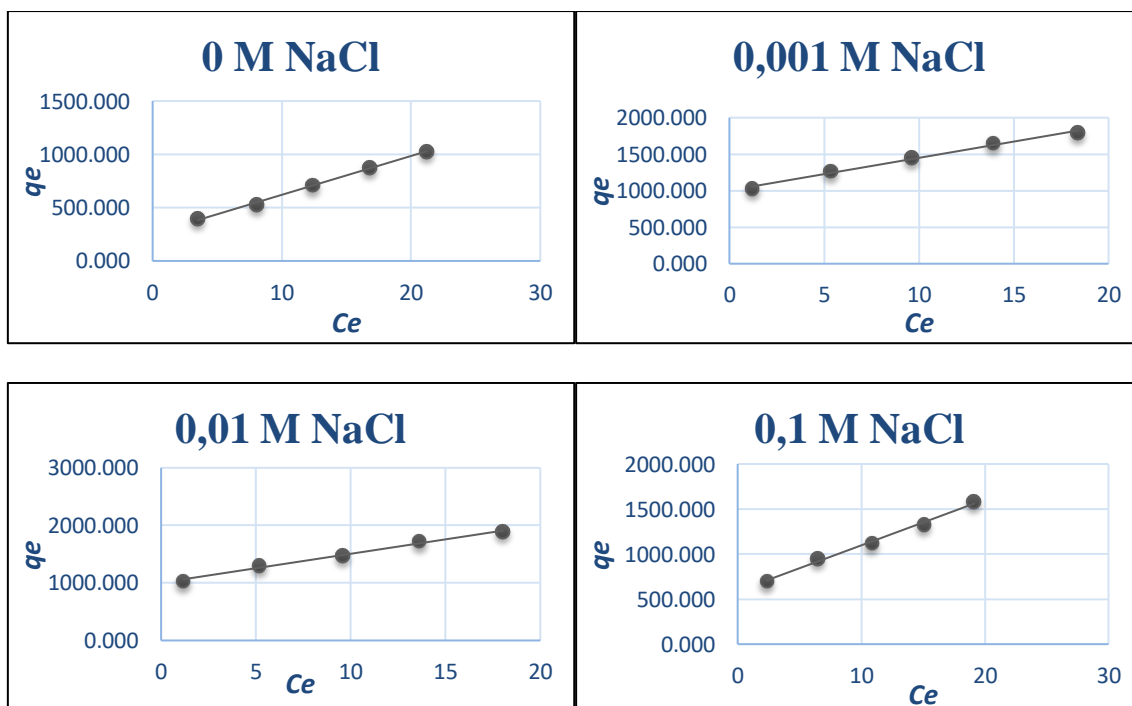
Freundlichove konstante ( $K_f$ ) porastom temperature, ukazuje na povećanje sorpcijskog kapaciteta.

Langmuirova izoterma također prati prethodni trend povećanja sorpcije zbog povišenja temperature na kojoj se uzorci mučkaju. Na to ukazuje rastući  $q_m$  i  $K_L$  koji se odnose na broj sorpcijskih mjesta.

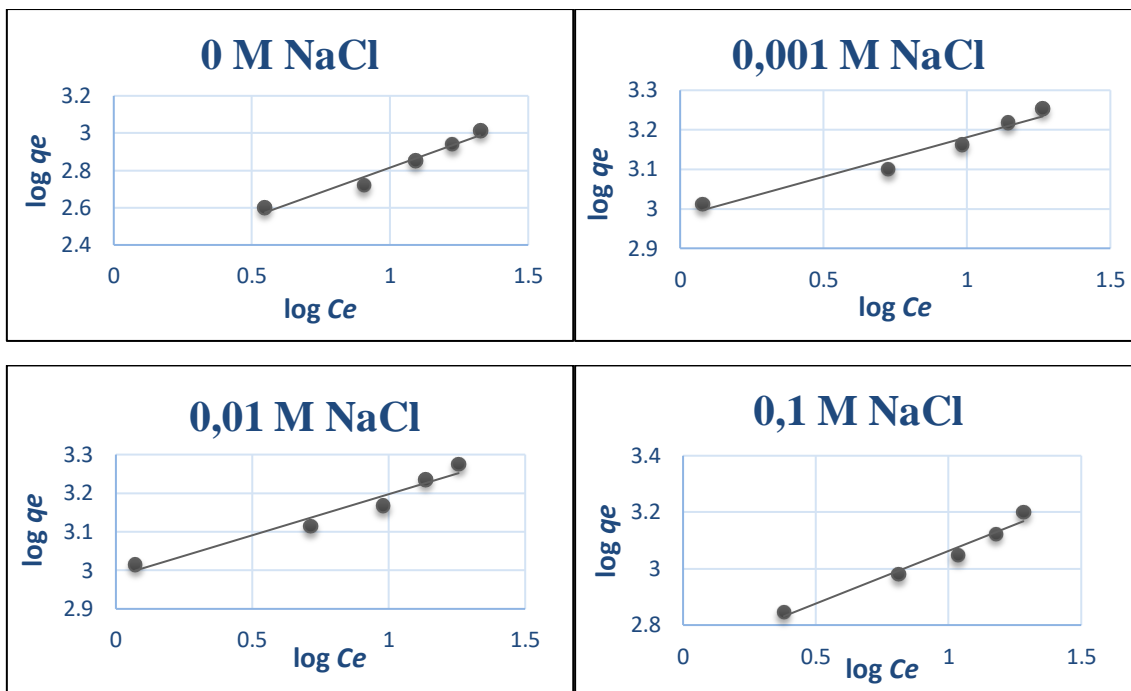
Prema literaturnim podacima [48] optimalna temperatura za provođenje ovog eksperimenta je 20-80°C, što se u konačnici i primijenilo u ovom radu. Naime, temperatura utječe na brzinu difuzije farmaceutika do površine imobiliziranog katalizatora. Porast temperature pozitivno utječe na reakciju sorpcije budući da se time izravno povećava difuzija molekula farmaceutika na površinu katalizatora. [49] Taj podatak u potpunosti se slaže s rezultatima dobivenim u ovom eksperimentu.

#### 4.1.5. Utjecaj ionske jakosti

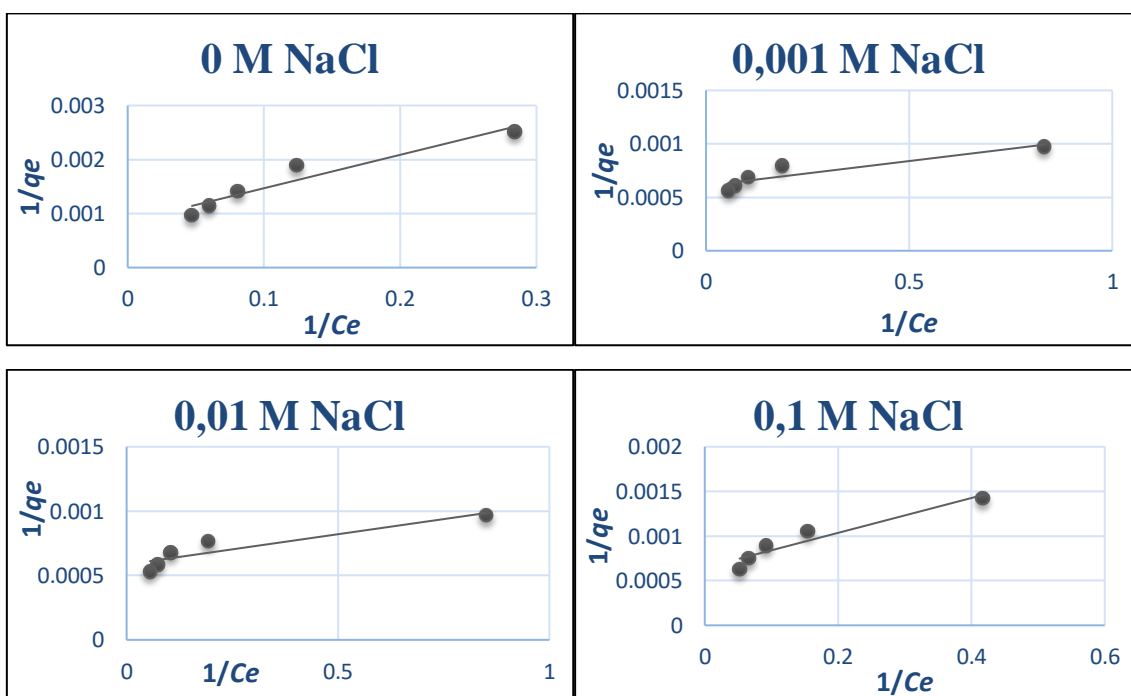
Ispitivan je utjecaj ionske jakosti otopine imatiniba na njegovu sorpciju. Na Slici 22. prikazane su linearne, na Slici 23. Freundlichove, a na Slici 24. Langmuirove izoterme. U Tablici 7. ispisani su parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme.



Slika 22. Linearne izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim ionskim jakostima



Slika 23. Freundlichove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim ionskim jakostima



Slika 24. Langmuirove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim ionskim jakostima

Tablica 7. Parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme izračunati za procjenu utjecaja ionske jakosti otopine na sorpciju imatiniba

I	LINEARNA		FREUNDLICOVA			LANGMUIROVA		
	$K_d$ , mg/L	$R^2$	$n$	$K_f$ $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$q_m$	$K_L$	$R^2$
<b>0 M</b>	36,43	0,997	1,88	191,73	0,969	1111,11	0,15	0,919
<b>0,001 M</b>	44,55	0,991	5,00	957,19	0,959	1666,66	1,20	0,839
<b>0,01 M</b>	50,17	0,991	4,69	964,49	0,953	1666,66	1,20	0,842
<b>0,1 M</b>	50,78	0,994	2,68	489,33	0,969	1666,66	0,30	0,918

Utjecaj ionske jakosti na sorpciju imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  najbolje prikazuje linearna izoterma budući da su za nju dobivene najveće vrijednosti  $R^2$ . Porast koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) povišenjem koncentracije NaCl ukazuje na povećanje adsorpcije imatiniba.

Freundlichova izoterma nešto lošije opisuje ovaj slučaj sorpcije što se vidi iz nižih ( $<0,99$ ) vrijednosti  $R^2$ . Ono što se može izvesti iz ove izoterme je to da su izoterme dobivene ovim modelom konveksne, tj. da sorpcija napreduje i da je kapacitet sorpcije najveći na koncentraciji NaCl od 0,001 M i 0,01 M. Na nižim i višim koncentracijama od tih, kapacitet sorpcije je dosta lošiji.

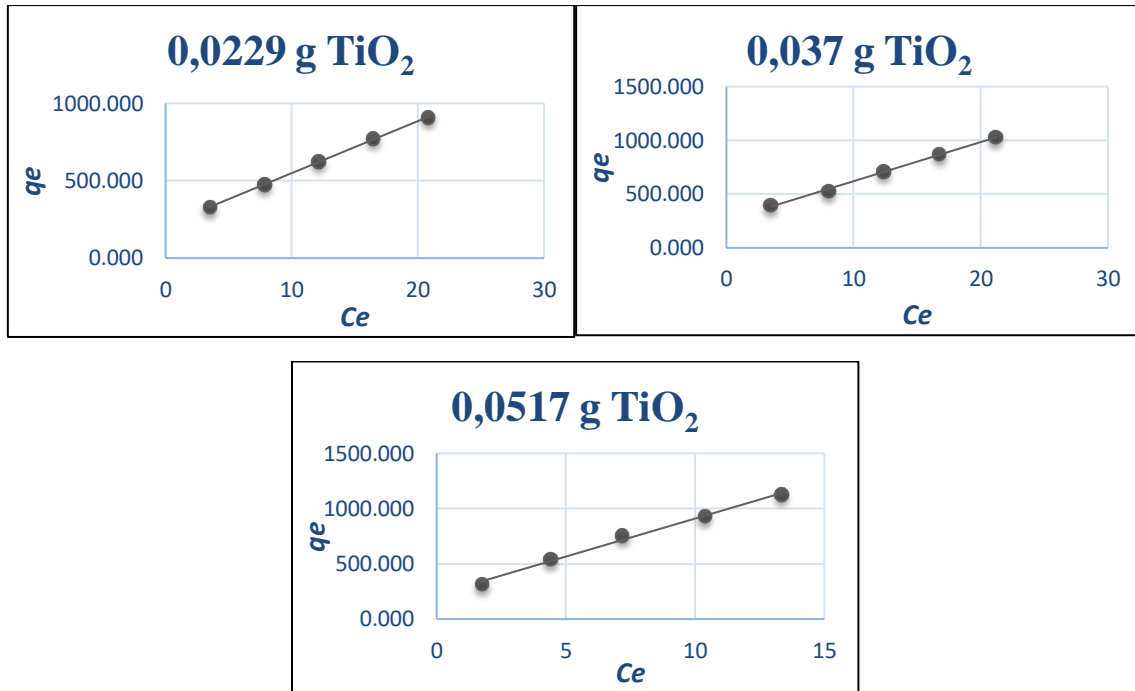
Langmuirova izoterma također ne zadovoljava najbolje ovaj slučaj sorpcije. Iz nje se može zaključiti samo da je broj sorpcijskih mjesta najveći na koncentracijama 0,001 M i 0,01 M što je ekvivalentno zaključku izvedenom iz Freundlichovih izoterma.

Podaci dobiveni ovim eksperimentom, tj. podaci koji se odnose na utjecaj ionske jakosti radne otopine na sorpciju imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  ne mogu se usporediti s literaturnim podacima budući da je to još neistražena tematika i nije dostupna takva literatura.

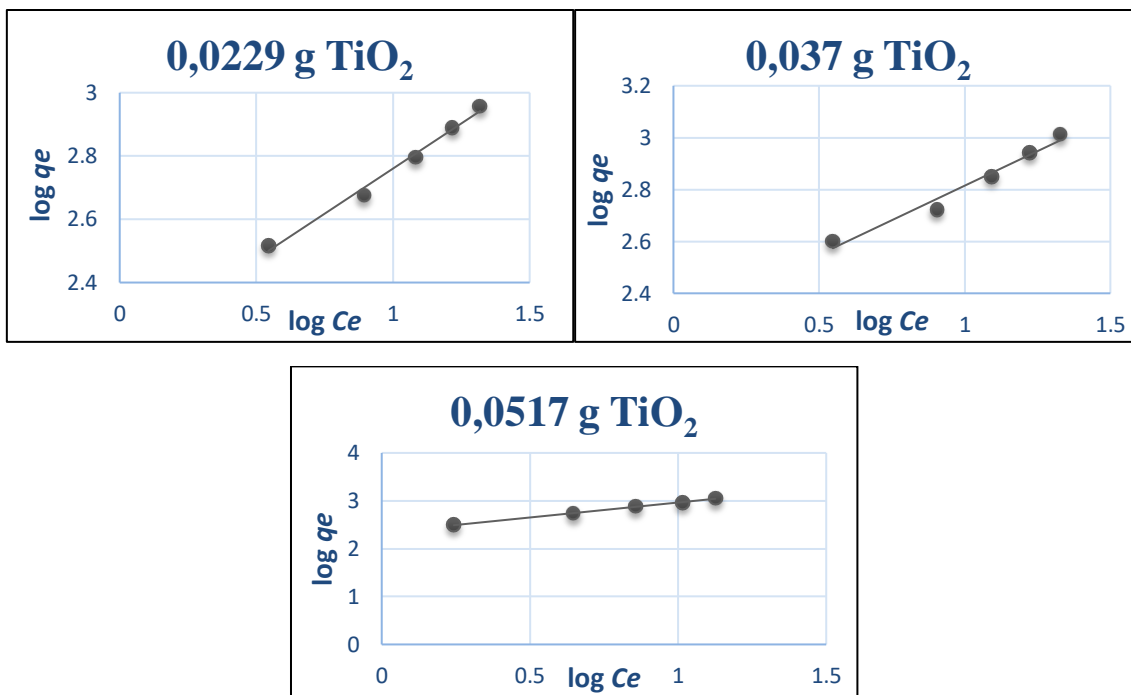
#### 4.1.6. Utjecaj mase $\text{TiO}_2$ imobiliziranog na mrežici

Ispitivan je utjecaj mase sorbensa  $\text{TiO}_2$  imobiliziranog na mrežici na sorpciju imatiniba. Na Slici 25. prikazane su linearne, na Slici 26. Freundlichove, a na Slici 27. Langmuirove izoterme.

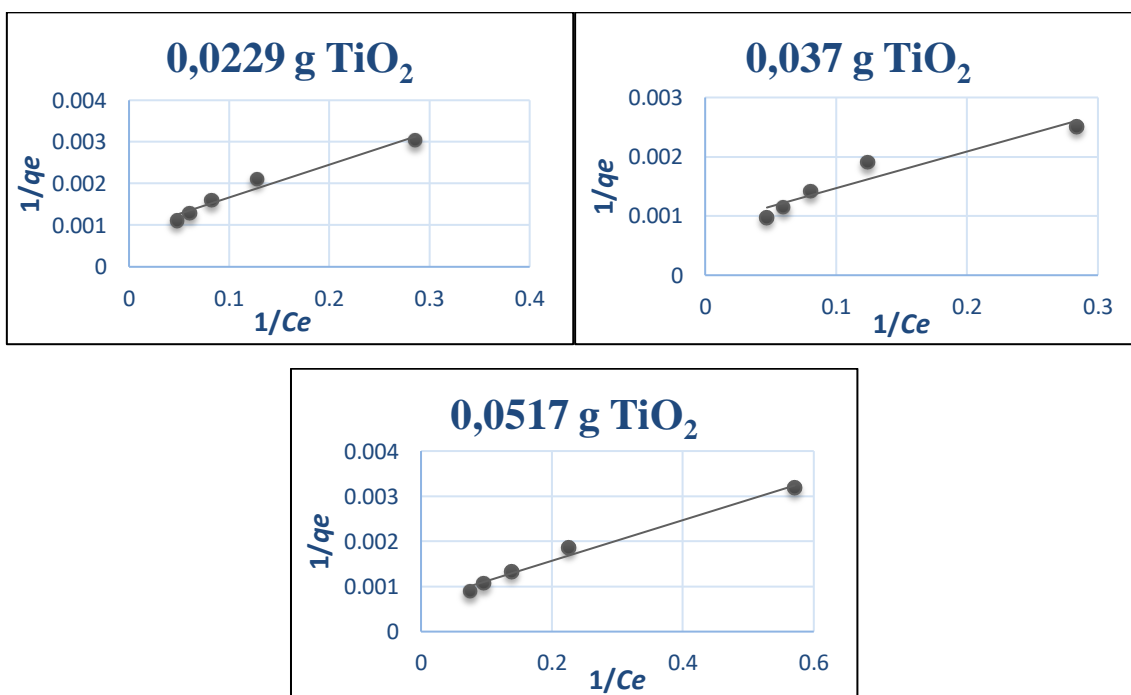
U Tablici 8. ispisani su parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme.



Slika 25. Linearne izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim masama  $\text{TiO}_2$



Slika 26. Freundlichove izoterme sorpcije imatiniba za različite mase  $\text{TiO}_2$



Slika 27. Langmuirove izoterme za sorpciju imatiniba pri različitim masama  $\text{TiO}_2$

Tablica 8. Parametri linearne, Freundlichove i Langmuirove izoterme izračunati za procjenu utjecaja mase sorbensa  $\text{TiO}_2$  imobiliziranog na mrežici na sorpciju imatiniba

m/g	LINEARNA		FREUNDLICOVA			LANGMUIROVA		
	$K_d$ , mg/L	$R^2$	$n$	$K_f$ $(\mu\text{g/g})(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	$R^2$	$q_m$	$K_L$	$R^2$
<b>0,0229</b>	33,60	0,999	1,75	154,88	0,990	1111,11	0,11	0,963
<b>0,037</b>	36,43	0,997	1,88	191,73	0,969	1111,11	0,14	0,919
<b>0,0517</b>	68,81	0,993	1,59	218,22	0,999	1428,57	0,16	0,986

Kao i kod svih prethodnih, i ovaj slučaj sorpcije najbolje opisuje linearna izoterma. Porastom vrijednosti koeficijenta raspodjele ( $K_d$ ) zbog povećanja mase sorbensa na mrežici dolazi do povećanja sorpcije imatiniba.

Freundlichova izoterma u ovom slučaju vrlo dobro opisuje sorpciju, što se vidi iz visokih  $R^2$  vrijednosti, izuzevši mala odstupanja. Također, i Freundlichova konstanta ( $K_d$ ), kao i koeficijent raspodjele ( $K_d$ ), ukazuje na porast kapaciteta sorpcije porastom mase sorbensa imobiliziranog na mrežicu.

Langmuirova izoterma najlošije opisuje utjecaj mase sorbensa na sorpciju imatiniba. Usprkos tomu, blagi porast izračunatih  $q_m$  i  $K_L$  vrijednosti porastom mase sorbensa ukazuje na to da dolazi do povećanja broja adsorpcijskih mjesta, a samim time i povećanja sorpcije.

Literaturni podaci pod brojem [50] djelomično odgovaraju podacima dobivenim ovim eksperimentom. Naime, porastom mase  $\text{TiO}_2$  na mrežicama uistinu dolazi do povećanja sorpcije budući da veća količina  $\text{TiO}_2$  podrazumijeva i više aktivnih mjesta za koje se farmaceutik može vezati. Međutim, taj trend vrijedi do određene mase  $\text{TiO}_2$  nakon koje daljnjim porastom mase sorpcija više ne raste, čak se može i smanjivati.

## 4.2. Standardna slobodna Gibbsova energija

Standardna slobodna Gibbsova energija ( $\Delta^\circ G$ ) termodinamički je parametar koji, također, ukazuje na jačinu sorpcije farmaceutika na sorbens. Računa se iz sljedeće jednadžbe [17]:



$$\Delta^{\circ}G = -R \cdot T \cdot \ln K_d \quad (2-11)$$

U Tablici 9. prikazane su vrijednosti izračunatih  $\Delta^{\circ}G$  za svaki utjecaj, točnije pri različitim pH vrijednostima, različitim temperaturama, ionskim jakostima i masama sorbensa  $\text{TiO}_2$ .

Tablica 9. Izračunate vrijednosti  $\Delta^{\circ}G$  pri različitim pH vrijednostima, temperaturama, ionskim jakostima otopine i masama sorbensa

<b>UTJECAJ</b>		<b><math>\Delta^{\circ}G</math></b> <b>/kJ*<math>\text{mol}^{-1}</math></b>
<b>pH</b>	3	-5,544
	5	-7,674
	7	-8,912
	9	-11,570
	11	-12,685
<b>Temperatura</b>	25°C	-8,912
	30°C	-9,298
	35°C	-9,536
<b>Ionska jakost</b>	0 M NaCl	-8,912
	0,001 M NaCl	-9,411
	0,01 M NaCl	-9,705
	0,1 M NaCl	-9,735
<b>Masa sorbensa</b> <b>TiO<sub>2</sub></b>	0,0229 g	-8,711
	0,037 g	-8,912
	0,0517 g	-10,488

Dobivene vrijednosti standardne slobodne Gibbsove energije su sve redom negativne što ukazuje na spontanost procesa sorpcije. Također, vrijednosti  $\Delta^{\circ}G$  se povišenjem pH vrijednosti, povišenjem temperature, povećanjem ionske jakosti i povećanjem mase sorbensa- smanjuju. Smanjenje  $\Delta^{\circ}G$  vrijednosti ukazuje na sve veću sklonost imatiniba da se sorbira na  $\text{TiO}_2$ .

Vrijednosti  $\Delta^{\circ}G$ , koje su sve između 0 i -20 kJ/mol, ukazuju da je sorpcija koja se odvija u ovom eksperimentu sorpcija fizikalnog tipa što podrazumijeva slabu vezu između imatiniba i  $\text{TiO}_2$ . [11, 46]

## **5. ZAKLJUČAK**

Činjenica je da se u posljednje vrijeme izrazito povećala upotreba antitumorskih lijekova, a samim time i njihova koncentracija u okolišu. Iz tog razloga se u ovom radu ispitivala sorpcija antitumorskog lijeka-imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$  kao jedan od osnovnih preduvjeta za fotokatalitičku razgradnju koja se pokazala kao jedna od najučinkovitijih metoda obrade i pročišćavanja voda. Nakon niza odrađenih eksperimenata i obrade rezultata izvedeni su sljedeći zaključci.

- Za opisivanje sorpcijske kinetike koristio se pseudokinetički model II. reda koji je pokazao da povećanje početne koncentracije imatiniba pozitivno utječe na proces sorpcije istog na  $\text{TiO}_2$ .
- Najbolji model za opisivanje različitih ispitivanih utjecaja na sorpciju linearna je izoterma budući da su njome dobivene najveće vrijednosti regresijskog koeficijenta ( $R^2$ ). Točnije, sve vrijednosti  $R^2$  su bile veće od 0,99, što je vrlo zadovoljavajuće. Nasuprot tomu, Freundlichova i Langmuirova izoterma nisu dale tako visoke vrijednosti  $R^2$  kao linearna, pri čemu je važno naglasiti da je Langmuirova lošija od Freundlichove i uglavnom ne daje logični trend podataka.
- Provođenjem eksperimenta utvrđeno je da je za postizanje ravnoteže potrebno 4 sata te se nakon toga sorpcija ne mijenja značajno.
- Analizom dobivenih rezultata zaključuje se da porastom pH vrijednosti otopine, temperature, ionske jakosti otopine i mase sorbensa dolazi do povećanja adsorpcije tijekom prvih 4 sata kontakta. Dakle, povišenje svih ovih parametara pozitivno utječe na sorpciju imatiniba na mrežice s imobiliziranim  $\text{TiO}_2$ .
- Vrijednosti koeficijenta raspodjele,  $K_d$ , vrlo su različite (u rasponu od 9 do 166) ovisno koji utjecaj se ispitivao. Najveći porast  $K_d$  dogodio se kod određivanja utjecaja pH, pri čemu je  $K_d$  narastao s 9,3637 na 166,96 kada je pH vrijednost porasla s 3 na 11. To je ujedno najniži i najviši  $K_d$  postignut tijekom ovog eksperimenta. I prilikom ispitivanja drugih utjecaja,  $K_d$  se vidljivo povećavao.
- Vrijednosti standardne slobodne Gibbsove energije sve su redom negativne što ukazuje na to da je sorpcija imatiniba na mrežice s imobiliziranim slojem  $\text{TiO}_2$  spontani proces.

## **6. LITERATURA**

- [1] M. Periša, S. Babić, Farmaceutici u okolišu, *Kemija u industriji* **65** (2015) 471-482.
- [2] O.A.H. Jones, N. Voulvoulis, J.N. Lester, Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **35**(4) (2005) 401-427.
- [3] 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“*, Croatia, Sisak (2020)
- [4] K. Kümmerer, Pharmaceuticals in the environment, *Annual review of environment and resources* **35** (2010) 57-75.
- [5] J.G.M. Derksen, G.B.J. Rijs, R.H. Jongbloed, Diffuse pollution of surface water by pharmaceutical products. *Water Science and Technology* **49**(3) (2004) 213-221.
- [6] K. Kümmerer, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use—present knowledge and future challenges, *Journal of environmental management* **90**(8) (2009) 2354-2366.
- [7] Knowledge  
<https://clinicalgate.com/mechanisms-of-action-of-antineoplastic-drugs/> (pristupljeno 22.7.2020.)
- [8] Hrvatska enciklopedija  
<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=3070> (pristup 22.7.2020.)
- [9] C.G. Daughton, T.A. Ternes, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?, *Environmental health perspectives* **107**(6) (1999) 907-938.
- [10] I. Jajčinović, M. Borošić, I. Brnardić, I. Grčić, S. Kurajica, Usporedba pripreve fotokatalizatora nanošenjem TiO<sub>2</sub> na nosač različitim metodama, *Proceedings Book 17th International Foundrymen Conference Hi-tech casting solution and knowledge based engineering*, Opatija (2018) str. 135-143.
- [11] M. Malakootian, A. Nasiri, M. Amiri Gharaghani, Photocatalytic degradation of ciprofloxacin antibiotic by TiO<sub>2</sub> nanoparticles immobilized on a glass plate, *Chemical Engineering Communications* **207**(1) (2020) 56-72.

- [12] R. Velagaleti, Behavior of pharmaceutical drugs (human and animal health) in the environment, *Drug information journal: DIJ/Drug Information Association*, **31**(3) (1997) 715-722.
- [13] P. Srinivasan, A. K. Sarmah, M. Manley-Harris, Sorption of selected veterinary antibiotics onto dairy farming soils of contrasting nature, *Science of the total environment* **472** (2014) 695-703.
- [14] R.P. Schwarzenbach, P.M. Gschwend, D.M. Imboden, Sorption I: General introduction and sorption processes involving organic matter u: Environmental Organic Chemistry (ur. R.P. Schwarzenbach, P.M. Gschwend, D.M. Imboden), 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc., 2013., str. 275-283.
- [15] K. Košutić, Fizikalna kemija II, Zbirka nastavnih tekstova za studente Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije dodiplomskog studija, Zagreb 2016., str. 88-112.
- [16] Y. Picó, V. Andreu, Fluoroquinolones in soil—risks and challenges, *Analytical and bioanalytical chemistry* **387**(4) (2007) 1287-1299.
- [17] D. Mutavdžić Pavlović, L. Ćurković, D. Blažek, J. Župan, The sorption of sulfamethazine on soil samples: Isotherms and error analysis, *Science of the total environment* **497** (2014) 543-552.
- [18] Z. Šokčević, Sorpcija diazo bojila na lebdećem pepelu, Doktorska disertacija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 2015.
- [19] M. Maheshwaria, R.K. Vyasa, M. Sharma, Kinetics, equilibrium and thermodynamics of ciprofloxacin hydrochloride removal by adsorption on coal fly ash and activated alumina, *Desalination and Water Treatment* **51** (2013) 7241-7254.
- [20] Z. Glavaš, A. Štrkalj, Kinetics of adsorption process for the system waste mold sand/Cu (II) ions, *Hrvatske Vode* **23**(93) (2015) 185.
- [21] C. Theivarasu, S. Mysamy, Equilibrium and kinetic adsorption studies of Rhodamine-B from aqueous solutions using cocoa (*Theobroma cacao*) shell as a new adsorbent, *Int. J. Eng. Sci. Technol.* **2**(11) (2010) 6284-6292.
- [22] Y. Kim, S. Lim, M. Han, J. Cho, Sorption characteristics of oxytetracycline, amoxicillin, and sulfathiazole in two different soil types, *Geoderma* **185** (2012) 97-101.

[23] Hrvatska enciklopedija

<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=25418> (pristupljeno 14.5.2020.)

[24] Y. Ding, W. Jiang, B. Liang, J. Han, H. Cheng, M.R. Haider, A. Wang, UV photolysis as an efficient pretreatment method for antibiotics decomposition and their antibacterial activity elimination, *Journal of Hazardous Materials* **392** (2020) 122321, 1-10.

[25] Hrvatska enciklopedija

<https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=20261> (pristupljeno 22.7.2020.)

[26] A.R. Khataee, M.B. Kasiri, Photocatalytic degradation of organic dyes in the presence of nanostructured titanium dioxide: Influence of the chemical structure of dyes, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **328**(1-2) (2010) 8-26.

[27] K.H. Wang, Y.H. Hsieh, R.C. Ko, C.Y. Chang, Photocatalytic degradation of wastewater from manufactured fiber by titanium dioxide suspensions in aqueous solution, *Environment International* **25**(5) (1999) 671-676.

[28] H. Khalilian, M. Behpour, V. Atouf, S.N. Hosseini, Immobilization of S, N-codoped TiO<sub>2</sub> nanoparticles on glass beads for photocatalytic degradation of methyl orange by fixed bed photoreactor under visible and sunlight irradiation, *Solar Energy* **112** (2015) 239-245.

[29] D. Mukherjee, S. Barghi, A.K. Ray, Preparation and characterization of the TiO<sub>2</sub> immobilized polymeric photocatalyst for degradation of aspirin under UV and solar light, *Processes* **2**(1) (2014) 12-23.

[30] M. Borovac, Imobilizacija TiO<sub>2</sub> na čvrsti nosač-karakterizacija i fotokatalitička aktivnost, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilište u Zagrebu, Zagreb 2016.

[31] U. Schubert, Chemistry and fundamentals of the Sol-Gel Process u: The Sol-Gel Handbook (ur. D. Levy, M. Zayat), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Njemačka, 2015.

[32] G. J. Owens, R. K. Singh, F. Foroutan, M. Alqaysi, C. M. Han, C. Mahapatra, J. C. Knowles, Sol-gel based materials for biomedical applications, *Progress in Materials Science* **77** (2016) 1-79.

[33] V. Jug, Transmitancija sol-gel TiO<sub>2</sub> filmova, Doktorska disertacija, Fakultet strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 2012.

- [34] E. Blagus, Razgradnja farmaceutika u okolišu, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 2016.
- [35] T. Bolanča, Š. Ukić, Ionska kromatografija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2013.
- [36] D. Ašperger, Nastavni materijali za kolegij „Instrumentalna analitička kemija“, Kromatografija, Zavod za analitičku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, akademska godina 2018./2019. (pristup 11.7.2020.)
- [37] D. Džambić, Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, Doktorska disertacija, Fakultet elektrotehnike, računarstva i informacijskih tehnologija Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, 2019.
- [38] Imatinib. PubChem Database., 2020.,  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib>, pristupljeno 11.7.2020.
- [39] Imatinib. Drugbank., 2020.,  
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00619>, pristupljeno 11.7.2020.
- [40] 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 pKa values of 5-fluorouracil, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib and methotrexate., *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **97** (2017) 283-296.
- [41] Z. Essalhi, B. Hartiti, A. Lfakir, M. Siadat , P. Thevenin, Optical properties of TiO<sub>2</sub> Thin films prepared by Sol Gel method, *J. Mater. Environ. Sci.* **7**(4) (2016) 1328-1333.
- [42] L. Wu, C. Fu, W. Huang, Surface chemistry of TiO<sub>2</sub> connecting thermal catalysis and photocatalysis. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **22**(18) (2020) 9875-9909.
- [43] ResearchGate, 2008.-2020.,  
[https://www.researchgate.net/figure/Crystal-structures-of-TiO-2-a-anatase-b-rutile-and-c-brookite-adapted-from\\_fig1\\_326011015](https://www.researchgate.net/figure/Crystal-structures-of-TiO-2-a-anatase-b-rutile-and-c-brookite-adapted-from_fig1_326011015) (pristupljeno 14.7.2020.)
- [44] Kemijski rječnik, 2004.-2020.  
<https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=analiti%C4%8Dka+vaga> (pristupljeno 14.7.2020.)



- [45] A. Tolosana-Moranchel, J.A. Anderson, J.A. Casas, M. Faraldos, A. Bahamonde, Defining the role of substituents on adsorption and photocatalytic degradation of phenolic compounds. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **5**(5) (2017) 4612-4620.
- [46] P.H. Secrétan, M. Karoui, H. Sadou-Yaye, Y. Levi, L. Tortolano, A. Solgadi, N. Yagoubi, B. Do, Imatinib: Major photocatalytic degradation pathways in aqueous media and the relative toxicity of its transformation products. *Science of The Total Environment* **655** (2019) 547-556.
- [47] K. Tolić, D. Mutavdžić Pavlović, D. Židanić, M. Runje, Nitrofurantoin in sediments and soils: Sorption, isotherms and kinetics, *Science of the total environment* **681** (2019) 9-17.
- [48] M. N. Chong, B. Jin, C. W. Chow, C. Saint, Recent developments in photocatalytic water treatment technology: a review, *Water research* **44**(10) (2010) 2997-3027.
- [49] S. Sarkar, R. Das, H. Choi, C. Bhattacharjee, Involvement of process parameters and various modes of application of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in heterogeneous photocatalysis of pharmaceutical wastes—a short review. *RSC advances* **4**(100) (2014) 57250-57266.
- [50] J. J. Rueda-Márquez, C. Palacios-Villarreal, M. Manzano, E. Blanco, M. R. del Solar, I. Levchuk, Photocatalytic degradation of pharmaceutically active compounds (PhACs) in urban wastewater treatment plants effluents under controlled and natural solar irradiation using immobilized TiO<sub>2</sub>, *Solar Energy* **208** (2020) 480-492.

## **7. ŽIVOTOPIS**

