

Sorpcija imatiniba i krizotiniba na TiO₂ u suspenziji

Fereža, Iva

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:589630>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Iva Fereža

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Iva Fereža

Sorpcija imatiniba i krizotiniba na TiO_2 u suspenziji

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
prof. dr. sc. Jelena Macan

Zagreb, rujan 2020.

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Dragani Mutavdžić Pavlović, na iskazanom povjerenju, vodstvu i stručnim savjetima prilikom izrade završnog rada.

Također se zahvaljujem asistentici mag. appl. chem. Kristini Tolić na prenesenom znanju i pruženoj pomoći u laboratoriju tokom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, dečku i prijateljima na razumijevanju i podršci tijekom preddiplomskog studija.

Sorpcija imatiniba i krizotiniba na TiO₂ u suspenziji

SAŽETAK

Farmaceutici su tvari koji se svakodnevno koriste u humanoj i veterinarskoj medicini radi održavanja zdravlja. Njihovom konstantnom konzumacijom povećava se vjerojatnost dospijevanja i pronalaska tih aktivnih tvari u okolišu (tlo, sediment, otpadne vode, pitke vode) unutar kojeg može podlijegati različitim procesima razgradnje i uzrokovati nove produkte koji često mogu biti toksičniji od polaznog spoja. Kao jedan od načina uklanjanja farmaceutika iz okoliša je fotokataliza kojom se uz učinkovit fotokatalizator TiO₂ i izvor svjetlosti smanjuje koncentracija aktivne komponente. Prilikom korištenja drugih sorbensa, pa tako i TiO₂ ne može se zanemariti činjenica da se farmaceutici mogu sorbirati na površinu fotokatalizatora.

U ovom radu eksperimenti su provedeni za krizotinib i imatinib, farmaceutike o čijoj se sudbini i ponašanju u okolišu slabo zna. Krizotinib predstavlja malu molekulu odobrenu 2011. godine kao protutumorski lijek koji inhibira receptor tirozin kinazu kod raka pluća kao jednog od vodećih uzroka smrti u svijetu. Imatinib je prvi odobren inhibitor tirozin kinaze za ljudsku terapiju u liječenju mijeloične leukemije (CML).

Koristeći proces fotokatalize ispitana je sorpcija krizotiniba i imatiniba na površini TiO₂ u vodenom mediju. Prvo je određen maksimum sorpcije za oba farmaceutika koji se postiže nakon 24 sata mućkanja. Zatim se za određivanje kinetike odnosno brzine sorpcije boljim pokazao pseudokinetički model II. reda koji je imao veće vrijednosti regresijskog koeficijenta $R^2 (>0,997)$ te puno bolje slaganje vrijednosti između $q_{e,exp}$ i $q_{e,calc}$.

Za opis utjecaja pH, temperature, mase sorbensa i ionske jakosti na sorpciju ispitivanih farmaceutika korištene su linearna, Freundlichova i Temkinova sorpcijska izoterma.

Ključne riječi: farmaceutici, krizotinib, imatinib, TiO₂, sorpcija, fotokataliza, sorpcijske izoterme

Sorption of imatinib and crizotinib in TiO₂ suspension

ABSTRACT

Pharmaceuticals are substances that are used daily in human and veterinary medicine to maintain health. Their constant consumption increases the probability of reaching and finding these active substances in the environment (soil, sediment, wastewater, drinking water) within which it can undergo various decomposition processes and cause new products that can often be more toxic than the starting compound. One of the ways to remove pharmaceuticals from the environment is photocatalysis, which reduces the concentration of the active component with an effective photocatalyst TiO₂ and a light source. When using other sorbents, including TiO₂, the fact that pharmaceuticals can be sorbed on the surface of the photocatalyst cannot be ignored.

In this paper, experiments were performed for crizotinib and imatinib, pharmaceuticals whose fate and behavior in the environment are poorly known. Crizotinib is a small molecule approved in 2011 as an antitumor drug that inhibits receptor tyrosine kinase in lung cancer as one of the leading causes of death in the world. Imatinib is the first approved tyrosine kinase inhibitor for human therapy in the treatment of myeloid leukemia (CML).

Using the photocatalysis process, the sorption of crizotinib and imatinib on the TiO₂ surface in an aqueous medium was examined. First, the maximum sorption for both pharmaceuticals was determined, which is achieved after 24 hours of shaking. Then, to determine the kinetics and sorption rate, a 2nd order pseudokinetic model proved to be better, which had higher values of the regression coefficient R^2 (> 0.997) and a much better agreement of the values between $q_{e,exp}$ and $q_{e,calc}$.

Linear, Freundlich and Temkin sorption isotherms were used to describe the influence of pH, temperature, sorbent mass and ionic strength on the sorption of the tested pharmaceuticals.

Key words: pharmaceuticals, crizotinib, imatinib, TiO₂, sorption, photocatalysis, sorption isotherms

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. OPĆI DIO | 3 |
| 2.1. Farmaceutici | 4 |
| 2.1.1. Podjela farmaceutika | 4 |
| 2.1.1.1. Krizotinib | 4 |
| 2.1.1.2. Imatinib | 6 |
| 2.1.2. Farmaceutici u okolišu | 7 |
| 2.2. Postupci uklanjanja farmaceutika iz okoliša | 9 |
| 2.2.1. Napredni oksidacijski procesi [15] | 10 |
| 2.2.2. Fotokataliza | 12 |
| 2.2.2.1. Fotokatalizatori | 15 |
| 2.2.2.2. Titanijev dioksid (TiO₂) | 17 |
| 2.3. Sorpcija | 19 |
| 2.3.1. Adsorpcijske izoterme [28] | 20 |
| 2.3.1.1. Langmuirova izoterma | 21 |
| 2.3.1.2. Freundlichova izoterma | 22 |
| 2.3.2. Koeficijent raspodjele | 23 |
| 2.3.3. Kinetika sorpcije | 23 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 26 |
| 3.1. Materijali | 27 |
| 3.1.1. Kemikalije | 27 |
| 3.1.2. Farmaceutski aktivna tvar- Krizotinib | 27 |
| 3.1.3. Farmaceutski aktivna tvar- Imatinib | 28 |
| 3.2. Instrumenti | 28 |
| 3.2.1. Analitička vaga | 28 |
| 3.2.2. pH-metar | 29 |
| 3.2.3. Mućkalica | 29 |
| 3.2.4. Laboratorijska centrifuga | 30 |
| 3.2.5. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (HPLC-DAD) | 30 |
| 3.3. Opis rada | 31 |
| 3.3.1. Priprema standardnih otopina | 31 |
| 3.3.2. Priprava suspenzije TiO₂ | 31 |
| 3.3.3. Mućkanje | 31 |
| 3.3.4. Centrifugiranje i filtriranje | 32 |

3.3.5. Analiza uzorka pomoću tekućinskog kromatografa ultra visoke djelotvornosti (HPLC-DAD) 32

| | |
|--|----|
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 33 |
| 4.1. Vrijeme sorpcije-kinetika | 34 |
| 4.2. Sorpcijske izoterme | 36 |
| 4.2.1. Ovisnost pH na sorpciju krizotiniba i imatiniba | 37 |
| 4.2.2. Ovisnost temperature na sorpciju krizotiniba i imatiniba | 40 |
| 4.2.3. Ovisnost mase sorbensa na sorpciju krizotiniba i imatiniba | 42 |
| 4.2.4. Ovisnost ionske jakosti na sorpciju krizotiniba i imatiniba | 44 |
| 4.3. Sorpcija različitih zagađivala na TiO₂ – pregled literature | 46 |
| 5. ZAKLJUČAK | 49 |
| 6. LITERATURA | 51 |
| 7. ŽIVOTOPIS | 56 |

1. UVOD

Prisutnost farmaceutika u okolišu posljednjih nekoliko godina je sve veća. Oni su mikrozagađivala koja imaju štetan utjecaj na okoliš i zdravlje čovjeka. Njihovo ponašanje u okolišu je slabo istraženo, te je potrebno provesti više ispitivanja kako bi dobili što više znanja za očuvanje okoliša i zdravlja u budućnosti. Uklanjanje farmaceutika iz okoliša ovisi o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima, a neki od postupaka uklanjana su biološka obrada, ozoniranje, koagulacija, sorpcija, mikroseparacija, nanofiltracija i ultrafiltracija.

Farmaceutici u okolišu se mogu razgraditi procesom fotokatalize uz fotokatalizator TiO_2 . Princip procesa fotokatalize zasniva se na dovođenju svjetlosnog zračenja kako bi se pobudili elektroni poluvodiča iz valentne u vodljivu vrpcu. Na taj način nastaju pobuđeni parovi elektron-šupljina koji se kreću prema površini na kojoj dolazi do reakcija oksidacije i redukcije. Tokom procesa fotokatalize dio farmaceutika se sorbira na česticama TiO_2 . Kako bi se znalo koliko se stvarno farmaceutika razgradilo u procesu fotokatalize potrebno je odrediti koliki se dio farmaceutika sorbirao na površini TiO_2 .

Cilj ovog rada bio je ispitati koliko se krizotiniba i imatiniba može sorbirati na česticama TiO_2 tijekom njihove fotokatalize u vodenom mediju. U tu svrhu određeno je vrijeme kontakta farmaceutika s česticama TiO_2 u suspenziji da bi došlo do njihove maksimalne sorpcije. Na osnovu toga određen je kinetički model koji najbolje opisuje sorpciju ispitivanih farmaceutika. Budući da je sorpcija uvjetovana fizikalno-kemijskim svojstvima farmaceutika i fizikalno-kemijskim karakteristikama sorbensa i medija u kojem se on nalazi, ispitan je utjecaj pH vrijednosti, temperature, mase sorbensa i ionske jakosti otopine na sorpciju farmaceutika. Parametri kojima se opisuje afinitet sorpcije farmaceutika određeni su primjenom različitih sorpcijskih izoterma.

2. OPĆI DIO

2.1. Farmaceutici

Farmaceutici su grupa kemijskih spojeva, koji se koriste za liječenje i prevenciju bolesti kod ljudi i životinja. Neophodno je da su takvi proizvodi sigurni, učinkoviti i dobre kvalitete, te da se propisuju i racionalno koriste. [1] Lijekovi su klasificirani na više načina. Jedna od podjela je razina kontrole, koja razlikuje lijekove na recept od lijekova bez recepta. Drugi načini klasificiranja lijekova su način djelovanja, način primjene ili terapijski učinci. Široko korišten sustav klasifikacije je Anatomske terapijske kemikalije (ATC) sustav (ATC sustav)¹ čiji popis vodi Svjetska zdravstvena organizacija. Prema klasifikacijskom sustavu Anatomske terapijske kemikalije (ATC), aktivne tvari dijele se u različite skupine prema organu ili sustavu na koji djeluju i njihovim terapijskim, farmakološkim i kemijskim svojstvima.

2.1.1. Podjela farmaceutika

U ovom radu korištena su dva farmaceutika koji pripadaju grupi antineoplastika (anti-neoplazma) (antimetaboliti, citostatici), lijekova koji se uz kiruršku intervenciju i liječenje zračenjem primjenjuju za liječenje zloćudnih bolesti (neoplazmi), jer zaustavljaju rast tumorskih stanica i uništavaju ih. [2]

2.1.1.1. Krizotinib

Predstavlja malu molekulu odobrenu 2011. godine kao protutumorski lijek koji inhibira receptor tirozin kinazu kod raka pluća kao jednog od vodećih uzroka smrti u svijetu. Iz tog razloga Uprava za hranu i lijekove (FDA)² odobrila je uporabu krizotiniba za liječenje bolesnika s određenim vrstom rakom pluća u kasnom stadiju (lokalno uznapredovalih ili metastaziranih). Krizotinib djeluje ciljano samo na stanice raka koje imaju nenormalnu verziju bjelančevine kinaze anaplastičnog limfoma (ALK) što je slučaj kod raka pluća nemalih stanica (NSCLC)³. [3]

¹engl. *Anatomical therapeutic chemical classification system*, ATC

²engl. *Food and Drug Administration*, FDA

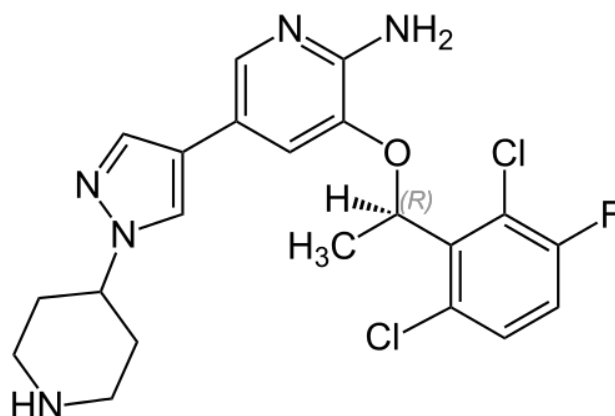
³engl. *Non-small cell lung cancer*, NSCLC

Tirozin kinaza pripada grupi signalnih molekula povezanih s membranom, koji uključuju receptore faktora rasta prisutne u lipidnom dvosloju, za nadgledanje stanja peroksidacije (osjetljivi marker staničnog redoks stanja). Vezanje liganda na ove monomerne tirozin kinaze rezultira dimerizacijom i omogućava svakoj domeni kinaze fosforilaciju druge. Završetkom fosforilacije dolazi do prijenosa određenih skupina od ATP-a do proteina u stanici. [4, 5]

Krizotinib je dvostruki inhibitor anaplastične limfom-kinaze (ALK) / receptor faktora rasta hepatocita (c-Met) s dodatnim inhibitorskim djelovanjem protiv kinaze ROS1 (receptorska tirozin kinaza kodirana genom ROS1) (c-ros). Inhibira aktivaciju kinaze kroz vezanje na kinaznu domenu i premještanjem petlje za aktiviranje kinaze, ometanje ATP-a i vezivanje supstrata.

Najčešće neželjene nuspojave uključuju gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, proljev), oštećenje vida, astenija, kašalj i mijelosupresiju (neutropenija, limfopenija), kao i povišenje testova jetrene funkcije. [6]

Strukturna formula krizotiniba prikazana je na *Slici 2.1.*, a njegova empirijska formula je $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$.



Slika 2.1. Strukturna formula krizotiniba

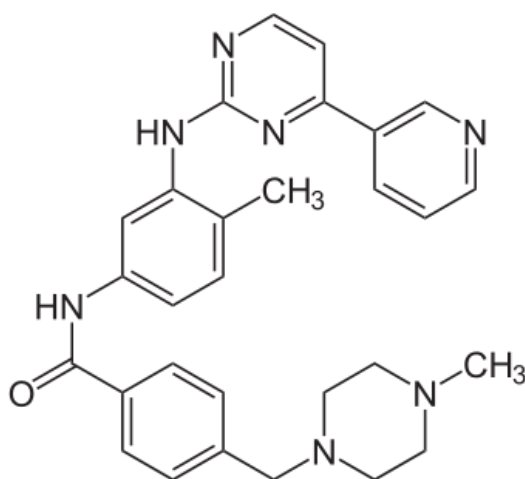
2.1.1.2. Imatinib

Imatinib je prvi odobren inhibitor tirozin kinaze za ljudsku terapiju. Prvo kliničko ispitivanje imatiniba održano je 1998. godine, a lijek je odobrenje FDA dobio u svibnju 2001. godine. Imatinib je razvijen iz spoja 2 -fenilaminopirimidina, koji je testiran i modificiran uvođenjem metilnih i benzamidnih skupina kako bi se dobila poboljšana svojstva vezivanja. Provedena klinička ispitivanja potvrdila su njegovu učinkovitost u liječenju mijeloične leukemije (CML)⁴. [7]

Imatinib mesilat je fenilaminopirimidin razvijen kao inhibitor konstitutivno aktivne tirozin kinaze (TK) BCR-ABL, izražene u leukemijskim stanicama većine bolesnika s CML-om. Uvođenje imatiniba TK inhibitora za liječenje CML-a glavni je korak u razvoju ciljane terapije za hematološke i neoplastične poremećaje.

Uobičajene neželjene nuspojave zbog imatiniba uključuju preopterećenje tekućinom i edeme te razvoj zatajenja srca, umor, osip i mijelosupresiju. Gastrointestinalne nuspojave su česte. [6]

Strukturna formula imatiniba prikazana je na *Slici 2.2.*, a njegova empirijska formula je $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.



Slika 2.2. Strukturna formula imatiniba

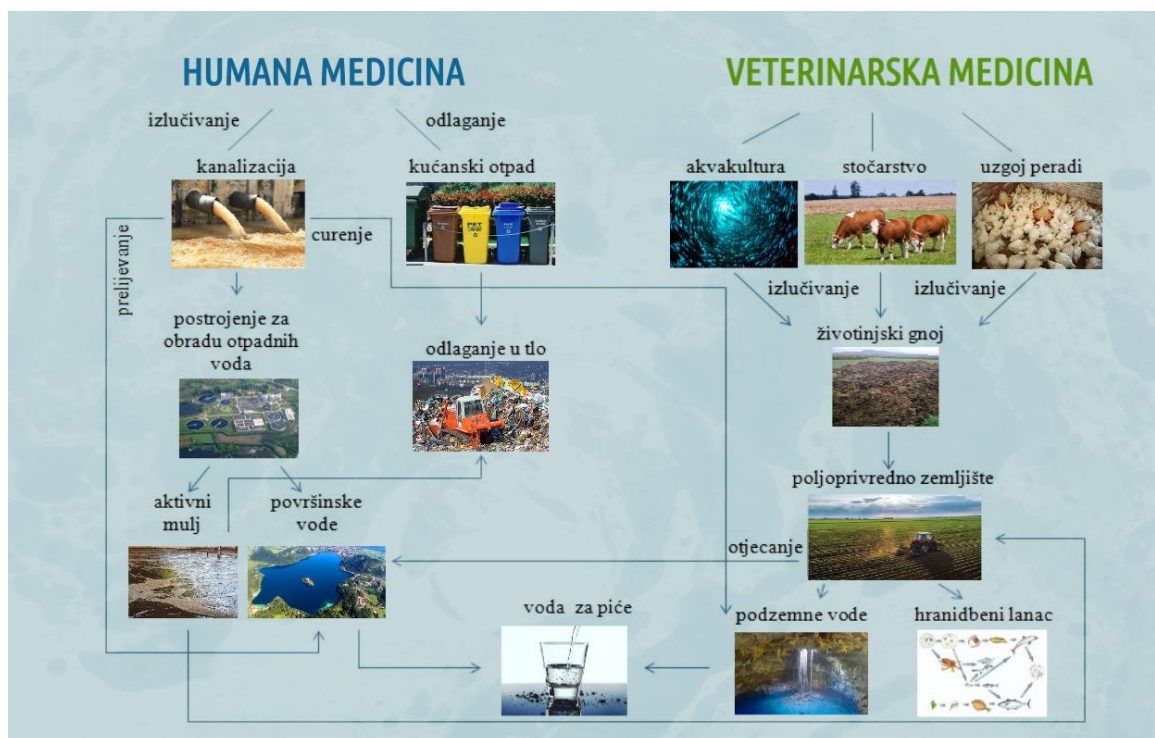
⁴engl. *Chronic myelogenous leukemia*, CML

2.1.2. Farmaceutici u okolišu

Stotine tona farmaceutskih spojeva godišnje se izdaje i konzumira u cijelom svijetu. Lijekovi spadaju u važnu skupinu mikrozagađivala te zbog univerzalne potrošnje i nepravilnog odlaganja je sve veća njihova prisutnost u vodenom okolišu. [8] Sve veći broj studija potvrdio je prisutnost različitih farmaceutskih proizvoda u različitim dijelovima okoliša (*Slika 2.3.*).

Konvencionalni postupci pročišćavanja vode / otpadnih voda su nedovoljni za njihovo uklanjanje, što dovodi do akumulacije farmaceutika u vodenom okolišu i potencijalnih štetnih učinaka na ekološki sustav i zdravlje čovjeka. Glavni put zagađenja okoliša farmaceuticima odvija se putem izlučivanja odnosno procesom odstranjivanja otpadnih produkata metabolizma (nemetabolizirani matični lijek, lijekovi, bioaktivni metaboliti), iako treba pretpostaviti i druge antropogene mehanizme [9]:

- a) Odlaganje neiskorištenog / zastarjelog lijeka u kanalizacijske sustave
- b) Ispuštanje obrađenog / neobrađenog bolničkog otpada u kućne kanalizacije
- c) Ispuštanje u privatna septička polja / ispiranje: pročišćeni otpadni otpad iz kućnih uređaja za pročišćavanje otpadnih voda ispuštenih u površinske vode
- d) Prijenos krutih otpadnih voda na zemlju kao gnojiva
- e) Izravno puštanje u otvorene vode putem pranja, kupanja ili plivanja
- f) Ispuštanje reguliranih / kontroliranih tokova industrijskog proizvodnog otpada
- g) Izravno puštanje iz objekata za akvakulturu (uzgoj riba)



Slika 2.3. Glavni tok dospijeća farmaceutika u okoliš [10]

Opseg do kojeg se farmaceutski proizvodi ili sporedni proizvodi u sintezi i proizvodnji farmaceutskih proizvoda oslobađaju u okoliš uglavnom nije poznat. U razvijenim zemljama mjesta za proizvodnju farmaceutskih proizvoda obično rade uz dozvolu državnih ili regionalnih vlasti ograničavajući dopušteno ispuštanje u okoliš. Međutim, podaci o tome nisu javno dostupni. Ipak problem se značajno povećava kada istekne vrijeme patenta za farmaceutsku tvar. U tom slučaju proizvodnja tvari obično se premješta u zemlje s nižim troškovima proizvodnje čime se smanjuje mogućnost bilo kakvog nadzora ispuštanja jer u tim zemljama obično ispuštanje ne podliježe nikakvom zakonu. Iz tog razloga je za očekivati, što je i zabilježeno, da su koncentracije farmaceutika puštene u okoliš daleko veće.

U Europskoj uniji direktiva za humane lijekove izričito zahtijeva da sve države članice uspostave sustave za neiskorištene ili lijekove s istekom roka trajanja. Takvi su se sustavi već koristili u nekoliko zemalja članica u vrijeme kad je Zakonodavstvo stupilo na snagu 2004. godine. Međutim, opseg u kojem su takvi sustavi uspostavljeni i javno objavljeni razlikuje se među zemljama. Nadalje, EU direktive ne uređuju način postupanja sa spomenutim lijekovima što i dalje predstavlja problem za okoliš jer je odlaganje u kanalizaciju i dalje pravno prihvaćen put uklanjanja u nekim zemljama. Spaljivanje pri visokoj temperaturi (1200 °C) poželjna je alternativa za izbjegavanje zagađenja okoliša. [11]

U analizi prisutnosti farmaceutika u okolišu poželjne su točne, precizne i osjetljive analitičke metode pomoću kojih se mogu odrediti njihove niske koncentracije u vodama i okolišu općenito. Zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava te mikrogramske /nanogramske koncentracije lako prolaze kroz filtere i postrojenja za obradu vode. [10]

2.2. Postupci uklanjanja farmaceutika iz okoliša

Za uklanjanje farmaceutika iz vode i otpadnih voda koriste se razne tehnologije poput membranske/elektrokemijske obrade, bioloških procesa, ozoniranja i fizikalno-kemijskih tretmana koji uključuju koagulaciju, isparavanje, sorpciju i sedimentaciju. Primjena ovih tehnika ovisi o razini zagađenja, troškovima procesa i kemijskoj prirodi zagađivala. Koriste se još i procesi kao mikroseparatori, nanofiltracija i ultrafiltracija, čija učinkovitost uklanjanja ovisi o veličini i molekularnoj težini molekula. [12, 13]

Tehnologije pročišćavanja otpadnih voda razvrstavaju se prema stupnju rada i primjenom u cjelovitom sustavu. Općenito su kategorizirane kao konvencionalne i napredne metode pročišćavanja. *Tablica 2.1.* ukratko daje prikaz konvencionalnih i naprednih metoda koje se koriste za uklanjanje farmaceutika u postrojenjima za pročišćavanje vode i otpadnih voda.

Tablica 2.1. Podjela konvencionalnih i naprednih metoda uklanjanja farmaceutika [14]

| Metoda |
|---|
| Konvencionalne metode |
| <p>Primarno (koagulacija, flokulacija, sedimentacija)</p> <p>Sekundarni / Biološka:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konvencionalni aktivni mulj 2. Membranski bioreaktor 3. Izgrađena močvarna područja |
| Napredne metode |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Adsorpcija aktivnog ugljena 2. Membranska filtracija (obrnuta osmoza, ultrafiltracije, nanofiltracija) |
| Napredni oksidacijski procesi |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ozoniranje 2. UV/TiO₂/H₂O₂ |

2.2.1. Napredni oksidacijski procesi [15]

Napredna oksidacija koristi se za razne primjene u pročišćavanju otpadnih voda, rekultivaciji vode, neizravnoj ponovnoj upotrebi pitke vode, proizvodnji pitke vode, a odnedavno i u kontroli mikrozagađivala otpadnih voda za pročišćavanje. U usporedbi s drugim tehnologijama (npr. membranska filtracija, adsorpcija, izmjena iona, isparavanje), organski spojevi u vodi se razgrađuju, a ne koncentriraju ili prenose u različite faze. Napredni oksidacijski procesi (AOP)⁵ imaju sposobnost stvaranja povišenih koncentracija hidroksilnog

⁵engl. *Advanced oxidation processes*, AOP

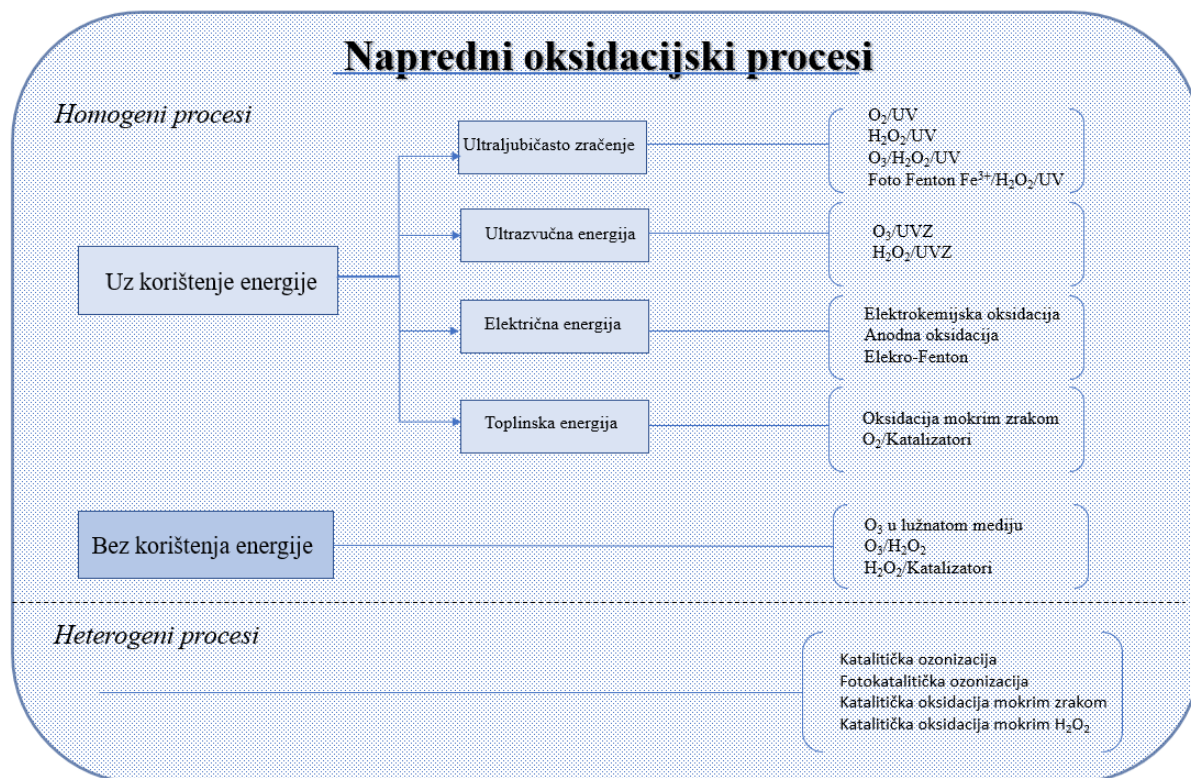
radikala $\cdot\text{OH}$, jakog oksidansa koji je sposoban za potpunu oksidaciju većine organskih spojeva u ugljični dioksid, vodu i mineralne kiseline ili soli.

Osim stvaranja hidroksilnih radikala nastaju i mnogi drugi slobodni radikali, ali hidroksilni radikal je vrsta koja dominira efikasnošću razgradnje zagađivala. Kemija slobodnih radikala čini napredne oksidacijske procese zanimljivim za uništavanje opojnih, antropogenih i toksičnih organskih zagađivala, bakterija, virusa, mikrozagađivala u nastajanju, koji se nazivaju i zagađivalima u tragovima.

Prednost naprednih oksidacijskih procesa je relativno velika reaktivnost hidroksilnih radikala koji uslijed brzih i neselektivnih reakcija omogućuju pretvorbu nebiorazgradivih spojeva u biorazgradive. Tim procesima često treba pažljiva kontrola doze oksidansa i/ili strategije za izbjegavanje ili minimiziranje stvaranja nusprodukata koji su česta i neizbježna pojava prilikom provođenja spomenutih procesa. Osnove naprednih oksidacijskih procesa uključuju generiranje i vrstu radikala, sudbinu i vrstu reakcija, sudbinu spojeva tijekom reakcija, itd. Općenito, radikalne reakcije uključuju tri koraka: (1) stvaranje radikala, (2) radikalna reakcija i (3) rekombinacija radikala.

Radikali mogu nastati na nekoliko načina. Ne stvaraju se samo $\cdot\text{OH}$ radikali, nego i drugi radikali koji mogu imati dovoljan doprinos u sklopu lančanih reakcija ovisno o uvjetima primjene i procesa. AOP se mogu klasificirati kako je prikazano na *Slici 2.4.* prema načinu stvaranja radikala. Tri su glavna razreda: (1) izravna generacija radikala fizikalno utemeljenim procesima, (2) stvaranje radikala dodavanjem oksidansa i (3) stvaranje radikala korištenjem krutih katalizatora. Mnogi AOP uključuju kombinacije (1) - (3). Daljnja klasifikacija može obuhvaćati vrstu energetske opskrbe za aktiviranje reakcija pokretanja radikala: (1) ultraljubičasto (UV) zračenje različitih valnih duljina, (2) elektrokemijska snaga i (3) temperatura.

Kemija AOP-a vrlo je složena zbog mnogih reakcija. Očekuje se da će mnogi detalji o poboljšanju učinkovitosti procesa još uvijek biti nepoznati, a primjer za to mišljenje može biti kvantificirani doprinos napredne oksidacije u procesima ozoniranja tijekom početne faze raspadanja ozona ili napredak u razvoju UV žarulja, kao i novih katalizatora, na primjer, za pristup Sunčevom zračenju.



Slika 2.4. Klasifikacija naprednih oksidacijskih procesa [16]

2.2.2. Fotokataliza

Za uklanjanje zagađivala iz voda korištene su brojne metode, s naglaskom na napredne oksidacijske procese (AOP), među kojima se heterogena fotokataliza pokazala kao jedna od najatraktivnijih tehnologija zbog prednosti kao što su [17]:

- (1) razgradnja farmaceutskih ostataka iz složenih spojeva u jednostavne i neopasne tvari, odnosno heterogenom fotokatalizom ne stvara se sekundarni mulj i ostaci;
- (2) heterogena fotokataliza može se ponovno primijeniti jer fotokatalitička aktivnost i katalizatori ostaju gotovo nepromijenjeni tijekom cijelog postupka fotokatalize;
- (3) koncentracija fotokatalizatora koji se koriste za razgradnju farmaceutskih ostataka u vodi je izuzetno niska zbog velike površine nanoselektivnih katalizatora i snažne adsorpcije lijekova na površini katalizatora; i
- (4) heterogena fotokataliza jeftina je i učinkovita alternativna metoda za uklanjanje farmaceutskih ostataka iz okoliša.

Heterogena fotokataliza široko je proučavana u području energetike, pročišćavanja voda i zraka. Fotokataliza se definira kao promjena u brzini kemijske reakcije ili njezino pokretanje pod djelovanjem ultraljubičastog, vidljivog ili infracrvenog zračenja uz prisutnost tvari, fotokatalizatora, koji apsorbiraju svjetlost i sudjeluju u kemijskoj transformaciji reakcije. Fotokatalizator je definiran kao tvar koja može apsorpcijom ultraljubičastog, vidljivog ili infracrvenog zračenja, proizvesti reakcije kemijske transformacije koje mogu neprestano stupati u međusobne interakcije obnavljajući njegov kemijski sastav nakon svakog takvog ciklusa interakcije. [18]

Za fotokatalizator je bitno napomenuti da ne podliježe nikakvim kemijskim promjenama tijekom i nakon reakcije.

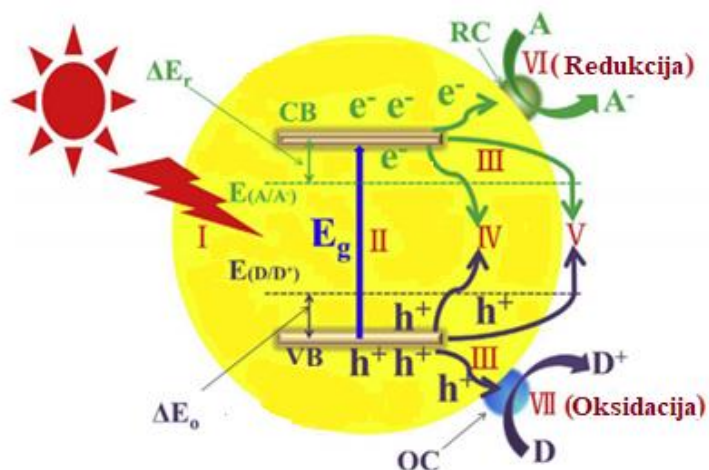
Heterogena fotokataliza temelji se na upotrebi poluvodičkih materijala koji se mogu aktivirati zračenjem koje pripada ultraljubičastom ili vidljivom dijelu elektromagnetskog spektra. U poluvodiču valentna vrpca (CB)⁶ i vodljiva vrpca (VB)⁷ razdvojene su zabranjenom zonom⁸, a ako zračenje ima energiju jednaku ili veću od energije zabranjene zone dolazi do pobuđenja elektrona. Ova pojava stvara pozitivne šupljine u valentnom pojasu i tako nastali parovi elektron-šupljina (e^- / h^+) pokreću redukciju i oksidaciju spojeva adsorbiranih na površini fotokatalizatora. [19] Veliki dio parova e^- i h^+ ponovno će se kombinirati, no neki nosači naboja mogu migrirati na površinu i pokrenuti niz kemijskih reakcija s adsorbiranom vrstom na površini fotokatalizatora. S termodinamičkog stajališta, površinske reakcije redukcije i oksidacije mogu biti potaknute parovima elektron-šupljina (e^- i h^+), samo ako njihovi potencijali redukcije i oksidacije leže između valentne i vodljive vrpce poluvodiča.

Dakle, termodinamička pokretačka sila u fotokatalitičkim procesima snažno ovisi o relativnim razinama između CB / VB potencijala poluvodičkih fotokatalizatora i redoks potencijala ciljanih reakcija. Pozitivniji CB položaji poluvodiča su povoljni za reakcije redukcije, dok su pozitivniji VB položaji poluvodiča povoljni za oksidacijske reakcije.

⁶engl. *Conduction band*, CB

⁷engl. *Valence band*, VB

⁸engl. *Band gap energy*



Slika 2.5. Sedam glavnih koraka u procesu heterogene fotokatalize [20]

Prikladna termodinamička svojstva ne garantiraju visoku fotokatalitičku učinkovitost. To je zato što cjelokupni fotokatalitički učinak također ovisi o dinamici višestrukih koraka u fotokatalitičkoj reakciji. Kao što je prikazano na *Slici 2.5.*, heterogena fotokataliza se sastoji od nekoliko koraka: (I) apsorpcija fotona i (II) stvaranje pobuđenih nosača naboja (parovi elektron-šupljina) u česticama poluvodiča; (III) odvajanje nosača naboja (e^- i h^+) i njihova migracija na površinu; (IV) rekombinacija pobuđenih nosača naboja u rasutom stanju; (V) rekombinacija nosača naboja na površini; i (VI) i (VII) reakcije redukcije i oksidacije.

Za poboljšanje katalitičke aktivnosti koriste se porozni fotokatalizatori s makro/mezoporama ili odgovarajućim unutarnjim strukturama koji omogućavaju višestruke refleksije i raspršivanje svjetlosti unutar svojih pora, što rezultira pojačanim skupljanjem svjetlosti i nudi više pobuđenih elektrona i šupljina.

Glavni ograničavajući faktor u postizanju visoke fotokatalitičke učinkovitosti je brza rekombinacija parova elektron-šupljina u rasutom stanju ili na površini, što je zapravo jedno od najvažnijih, najtežih i najizazovnijih pitanja u heterogenoj fotokatalizi. Također i mala specifična površina rasutih materijala i aglomeracija nanočestica u velikoj mjeri smanjuju broj dostupnih površinskih reakcijskih mjesta i sprječavaju prijenos reagensa, što je nepovoljno za povećanje fotokatalitičke učinkovitosti. [20]

Heterogena fotokataliza uz UV svjetlo s poluvodičima koji djeluju kao fotokatalizatori uključuje *in situ* razgradnju organskih zagađivala u tragovima koji koriste atmosferski kisik kao oksidans što rezultira potpunom mineralizacijom zagađivala u okolišno bezopasne spojeve ili kisikove organske proizvode i kiseline male molekularne težine koje su više biorazgradive.

Zagađivala koja sadrže ugljik oksidiraju se u CO₂ dok ostali elementi vezani organskim spojevima pretvaraju se u anione poput nitrata, sulfata, ili klorida. Mehanizam stvaranja hidroksilnih radikala u procesu UV/TiO₂ izražava se jednažbama (2.1.)-(2.3). Ukratko, fotokatalizator TiO₂ apsorbira UV zračenje, pobuđuje elektron iz valentne u vodljivu vrpcu, stvarajući tako parove elektron e^- šupljina, $h_{\nu b}^+$ koji nadalje stvaraju hidroksilne radikale. [14]

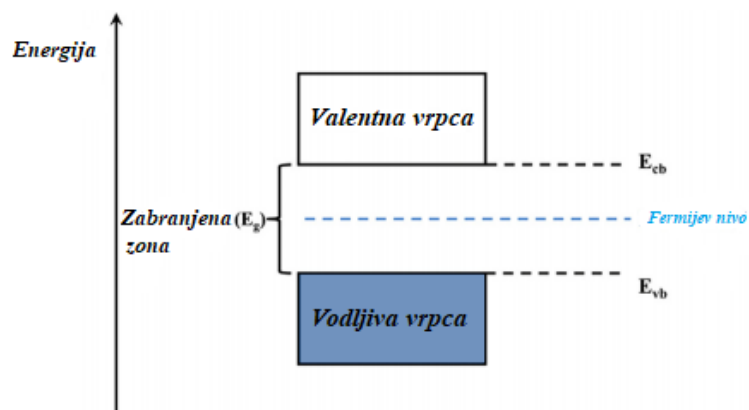


Kada nastanu reaktivni OH^\bullet radikali, dolazi do razgradnje organskih spojeva na površini fotokatalizatora. Aromatski spojevi poput npr. fenola mogu se hidroksilirati OH^\bullet radikalima, a intermedijarni produkt može se dalje karboksilirati da bi se stvorio bezopasni ugljični dioksid i voda. Treba napomenuti da su sve ove reakcije u fotokatalitičkom procesu pripisane prisutnosti otopljenog kisika i vode, jer se inače ne mogu stvoriti visoko reaktivni hidroksilni radikali (OH^\bullet). [21]

2.2.2.1. Fotokatalizatori

Poluvodički fotokatalizatori istraženi su u području proizvodnje energije i sanacije okoliša. U takvim sustavima elektroni u valentnom pojasu poluvodiča pobuđuju se u vodljivi pojas apsorpcijom fotona s energijama većim od zabranjene zone poluvodiča, ostavljajući šupljine u valentnom pojasu. Ovi pobuđeni elektroni i šupljine pokreću reakcije redukcije i oksidacije da bi dovršili fotokatalizu reakcije. [22]

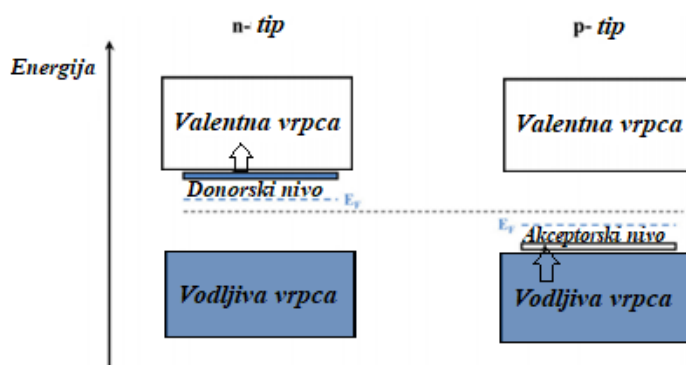
Za strukturu poluvodiča je karakteristično da ima potpuno popunjeni valentni pojas koji je od potpuno praznog vodljivog pojasa odvojen zabranjenom zonom (E_g).



Slika 2.6. Tipična struktura energetskeg pojasa poluvodiča

Poluvodiči obično imaju razmak zabranjene zone između 0,2 i 4,0 eV, i kao rezultat, elektroni se mogu premjestiti u prazan pojas pobuđivanjem pomoću zračenja. Kod poluvodiča važan je Fermijev nivo (E_F) koji se nalazi u zabranjenom pojasu, a predstavlja najveći nivo energije koju elektron može imati u čvrstom tijelu pri temperaturi apsolutne nule.

Poluvodiči se dijele u dvije skupine: n -tip i p -tip poluvodiči. U poluvodičima n -tipa, elektroni su većinski nosioci naboja, a šupljine manjinski. Suprotno tome, poluvodiči tipa p imaju veću koncentraciju šupljina od koncentracije elektrona.



Slika 2.7. Struktura energetskeg pojasa n -tipa i p -tipa poluvodiča

U poluvodiču n -tipa, Fermijev nivo je blizu ruba CB-a i veća je vodljivost elektrona. Suprotno tome, Fermijev nivo poluvodiča p -tipa leži bliže VB-u nego CB-u i veća je vodljivost šupljina. [21]

Idealan fotokatalizator mora biti selektivan za ciljane reakcije, stabilan protiv fotokorozije i kemijske korozije, siguran za ekosustav i zdravlje ljudi, s troškovima dovoljno niskim za proizvodnju velikih razmjera i primjenjiv u području vidljive svjetlosti. Kada se odabere čvrsti fotokatalizator, pri dizajniranju se moraju uzeti u obzir fizikalno-kemijska svojstva poluvodiča i temeljni procesi fotokatalize, poput optičke apsorpcije, odgovarajuće energije zabranjene zone, odvajanja i prijenosa naboja, kinetike reakcije na površini i toksičnost. Elementi koji se koriste za konstrukciju poluvodičkih fotokatalizatora, odnosno za izradu njihovih vodljivih vrpca obično se koriste kationi prijelaznog metala s elektronskom konfiguracijom d^0 ili d^{10} , dok je valentna vrpca poluvodiča obično sastavljena od nemetalnih elemenata poput N, O, S i Se. [20]

Danas je poznato mnogo različitih katalizatora, no još uvijek je potrebno jačanje njihove fotokatalitičke aktivnosti postupcima modifikacije zabranjene zone, modifikacije morfologije fotokatalizatora te stvaranjem poluvodičkih kompozita. [21]

Među svim poluvodičkim oksidima jedan od najpopularnijih je titanijev dioksid, zbog svoje učinkovitosti, kemijske inertnosti, fotostabilnosti i sposobnosti induciranja velikog broja redoks reakcija. [18]

2.2.2.2. Titanijev dioksid (TiO₂)

Najčešće korišteni fotokatalitički materijal za uklanjanje zagađivala iz vodene sredine pod ultraljubičastim (UV) zračenjem je TiO₂. [23]

TiO₂ je *n*-tip poluvodiča. Postoji općenito u tri kristalna oblika anatas, rutil i brukit. Rutil je uobičajeni oblik TiO₂ koji je stabilan na visokoj temperaturi, dok je anatas stabilan na niskoj temperaturi. Oblik brukita je rijedak, nestabilan, neuobičajen i ne sadrži katalitička svojstva. Kristalna struktura oblika anatas ima najbolju fotokatalitičku aktivnost zbog svog energijskog područja između valentne i vodljive zone pod UV-zračenjem (širina zabranjene zone-3,03 eV za rutil i 3,2 eV za anatas) .

Neke od glavnih prednosti titanovog dioksida su njegov relativno nizak trošak i visoka fotokatalitička aktivnost. Glavni nedostatak je ograničena fotokatalitička aktivnost u vidljivom dijelu zbog visoke vrijednosti energije zabranjene zone (3,2 i 3,0 eV). Zbog toga TiO₂ ima dobru aktivnost prilikom UV- zračenja, no ograničena mu je aktivnost pod Sunčevom

svjetlošću, jer TiO_2 može apsorbirati samo mali dio (oko 5%) spektra Sunčeve svjetlosti. Zbog toga se svojstva TiO_2 moraju poboljšati izmjenom energije zabranjene zone i kontrolom morfologije poluvodiča. Glavni čimbenici koji utječu na fotokatalitičke karakteristike TiO_2 su volumen pora, veličina, specifična površina, gustoća, kristalna faza, struktura pora i energija zabranjene zone. Široko korištena morfologija TiO_2 su mono-dispergirane nanočestice. Nanočestice TiO_2 imaju višu energiju praznog pojasa za stvaranje fotona / $\cdot\text{OH}$ radikala.

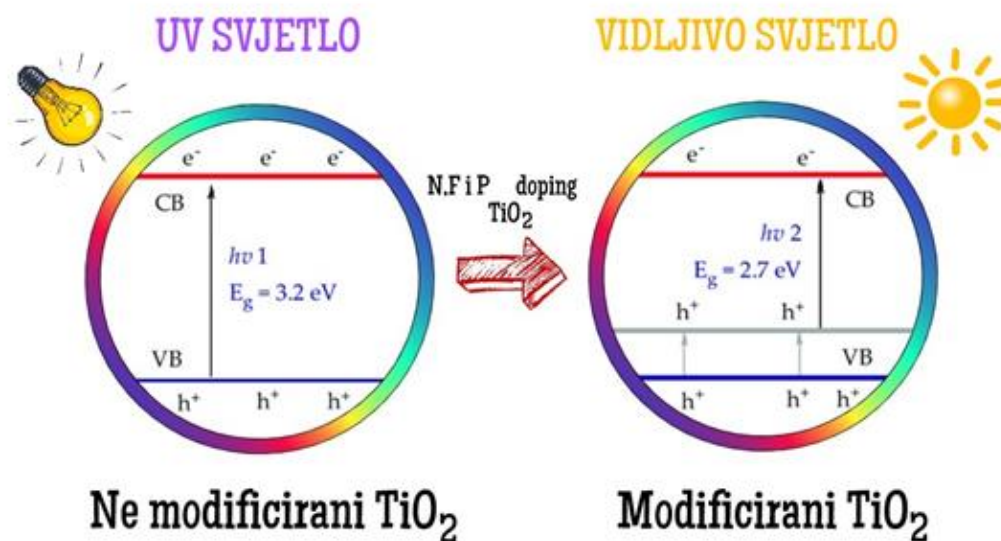
Za smanjenje pojasa zabranjene zone primijenjena je kemijska modifikacija (doping) energija praznog pojasa. Kemijska modifikacija ne samo da smanjuje prazninu između pojasa energije, nego i preusmjerava fotokatalitičku aktivnost na aktivnu vidljivu svjetlost. Štoviše, uvođenje doping koncepta može modificirati druga fizička svojstva kao što je površinska morfologija koja može povećati fotoaktivnost TiO_2 fotokatalizatora.

Jedan od glavnih nedostataka TiO_2 fotokatalize je rekombinacija fotogeneriranog elektrona (e_{CB}^-) i nastale fotošupljine (h_{VB}^+). Ovaj korak smanjuje kvantni prinos i uzrokuje gubitak energije. Stoga bi se rekombinacija e^-h^+ procesa inhibirala primjenom učinkovitije fotokatalize. Dodavanje dodataka poput metala i nemetala može se suprotstaviti problemu rekombinacije između elektrona i šupljina povećanjem odvajanja naboja (*Slika 2.8.*). [24]

Prednosti dopinga za fotokatalitičku razgradnju jesu:

- (1.) povećana fotoaktivnost i potpuna razgradnja unutar vrlo kratkog vremena
- (2.) ponovna uporaba fotokatalizatora
- (3.) potrebna je manja količina fotokatalizatora
- (4.) zahtijeva manje energije.

Stoga se fotokatalitička aktivnost TiO_2 može povećati dopiranjem različitim metalima i nemetalima s nanočesticama TiO_2 za pročišćavanje otpadnih voda. [24]



Slika 2.8. Prikaz energetske razine u nemodificiranom i kemijski modificiranom (doping) TiO_2 [25]

2.3. Sorpcija

Zabrinutost oko farmaceutskih proizvoda kao zagađivala okoliša sve je veća. Zbog njihovog neprekidnog korištenja u društvu te tvari kontinuirano talože u okolišu. Kao posljedica toga farmaceutici su otkriveni u površinskim vodama, otpadnim vodama, tlu, mulju i sedimentima širom svijeta. Iako su koncentracije ovih tvari u okolini niske i stoga vjerojatno neće izazvati akutne učinke na organizme, moguće je da se mogu pojaviti kronični učinci (feminizacija muških riba, te učinci na ponašanje divljih životinja pod laboratorijskim uvjetima s koncentracijama sličnim onima koje su izmjerene u okolišu).

Pokazalo se da farmaceutski lijekovi akumuliraju u biljkama i da se pojavljuju u zalihama pitke vode. Nakon dolaska lijekova u površinske vode, oni mogu proći biorazgradnju, hidrolizu ili fotorazgradnju. Smatra se da sudbina farmaceutskih proizvoda ovisi o čimbenicima kao što su lipofilnost spojeva, topljivost u vodi, kemijska funkcionalnost kao i okolišni uvjeti. Sorpcija je jedan od glavnih čimbenika koji određuju postojanost i smanjenje koncentracije farmaceutika u prirodnom okruženju. [26]

Sorpcija je selektivno upijanje tvari (plinova, para, kapljevina, krutina) od neke druge tvari, prijanjanje jedne tvari uz drugu. Može biti ograničena samo na fizički kontakt tvari

(adsorpcija, apsorpcija) ili povezana s kemijskom reakcijom (kemisorpcija). Proces obrnut sorpciji naziva se desorpcijom. [27] Najčešći oblik sorpcije je adsorpcija koja je povezana s tehnologijom pročišćavanja vode. Prilikom postupka sorpcije prati se kinetika procesa, ravnoteža reakcije i dinamika sorpcije.

2.3.1. Adsorpcijske izoterme [28]

Osnova za adsorpcijske modele je adsorpcijska ravnoteža. Također je preduvjet za rješavanje kinetike i dinamičkih modela. Brzina postupka sorpcije iz otopina ovisi o mnogim čimbenicima, a to su fizikalno-kemijska svojstva (K_d , K_{oc} , K_{ow} , pK_a) te veličina i struktura adsorbiranih čestica, vrsta korištenog otapala, struktura poroznog adsorbensa i temperatura. Kinetika adsorpcije analizira pojedinačnu fazu prijenosa mase adsorbata i može se raščlaniti na sljedeće korake:

1. Transport čestica adsorbensa u masi otopine do graničnog sloja
2. Difuzija u graničnom sloju izravno u blizini vanjske površine adsorbensa
3. Difuzija u porama adsorbensa prema njegovim adsorpcijskim mjestima, tzv. unutarčestična difuzija
4. Površinska difuzija - čestice se lagano kreću preko unutarnje površine zrna adsorbensa
5. Adsorpcija se sastoji u pronalasku molekula adsorbata na aktivnim mjestima adsorbensa.

Brzina svake faze ovisi o brzini pojedine komponente. Adsorpcija pod određenim uvjetima traje sve dok se ne uspostavi dinamička ravnoteža koncentracije adsorbata koja ostaje u otopini i nalazi se na unutarnjoj površini adsorbensa. U stanju dinamičke ravnoteže postoji podjela adsorbata između faze otopine i faze adsorbensa. Količina adsorbirane tvari po jedinici mase adsorbensa ovisi o koncentraciji adsorbirane tvari na konstantnoj temperaturi. Ova vrsta funkcije naziva se adsorpcijska izoterma. Izoterma je grafički prikazana kao ovisnost koncentracije adsorbensa u odnosu na njegov koncentracijski ostatak. Zahvaljujući tome, dobivaju se podatci o mehanizmu adsorpcije i površinskim svojstvima. Jednadžbe koje se često koriste za opis eksperimentalnih izoterma, razvili su Freundlich, Langmuir, Temkin, Dubinin–Radushkevich i Brunauer, Emmett i Teller (BET) (*Tablica 2.2*).

Tablica 2.2. Modeli adsorpcijskih izoterma [29]

| MODEL | NELINEARNI OBLIK | LINEARNI OBLIK |
|-----------------------------|--|---|
| Langmuir | $q_e = \frac{K_e \cdot q_m \cdot C_e}{1 + q_m \cdot C_e}$ | $\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m \cdot K_L} + \frac{C_e}{q_m}$ |
| Freundlich | $q_e = K_F \cdot C_e^{1/n}$ | $\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e$ |
| Dubinin-Radushkevich | $q_e = q_m \exp(-\beta \cdot \varepsilon^2)$ | $\log q_e = \ln q_m - \beta \cdot \varepsilon^2$ |
| Temkin | $q_e = \frac{RT}{b} \ln K_T C_e$ | $q_e = \frac{RT}{b} \ln K_T + \frac{RT}{b} \ln C_e$ |
| BET | $q_e = \frac{q_s C_{BET} C_e}{(C_s - C_e) [1 + (C_{BET} - 1) \left(\frac{C_e}{C_s}\right)]}$ | $\frac{C_e}{q_e (C_s - C_e)} = \frac{1}{q_s C_{BET}} + \frac{(C_{BET} - 1) C_e}{q_s C_{BET} C_s}$ |

2.3.1.1. Langmuirova izoterma

Godine 1932. Irving Langmuir predložio je Langmuirov model adsorpcije, na temelju sljedećih pretpostavki [30]:

- adsorpcija se događa na određenim mjestima vezanja koja su lokalizirana na površini adsorbensa
- sva mjesta adsorpcije na površini adsorbensa su identična
- površina adsorbensa je prekrivena monoslojem adsorbiranih molekula
- ne postoji interakcija između adsorbiranih molekula na površini adsorbensa.

Također je pretpostavio da je energija adsorpcije konstantna i ne ovisi o stupnju pokrivenosti površine. Postoji ravnoteža između adsorbiranih molekula na površini i čestica u volumnoj fazi. Ova ravnoteža je po prirodi dinamička, tj. nalazi se u stanju ravnoteže, broj adsorbiranih molekula po jedinici vremena jednak je broju molekula podvrgnutih desorpciji. [28] Langmuirov model adsorpcije može se prikazati sljedećom jednačbom:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m \cdot K_L} + \frac{C_e}{q_m} \quad (2.5)$$

U gornjoj jednadžbi C_e (mg/L) i q_e (mg/g) su koncentracija molekula u ravnoteži i količina adsorbiranih molekula na površini adsorbensa u bilo kojem trenutku, q_m prikazuje maksimalni adsorpcijski kapacitet (mg/g), a K_L predstavlja Langmuirovu konstantu povezanu s adsorpcijskim kapacitetom (mg/g), što se može povezati s varijacijom pogodnog područja i poroznosti adsorbensa, što znači da će velika površina i volumen pora rezultirati većim adsorpcijskim kapacitetom.

Bitne karakteristike Langmuirove izoterme mogu se izraziti bezdimenzionalnom konstantom koja se naziva faktor razdvajanja:

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L \cdot C_0} \quad (2.6)$$

gdje je K_L Langmuirova konstanta (mg/g) i C_0 je početna koncentracija adsorbata (mg/g). Vrijednosti R_L pokazuju da je adsorpcija nepovoljna kada je $R_L > 1$, linearna kada $R_L = 1$, povoljna kada $0 < R_L < 1$, a nepovratna kada je $R_L = 0$. [31]

2.3.1.2. Freundlichova izoterma

Freundlichovu izotermu je Freundlich predstavio 1906. godine. To je bio prvi izotermni model predložen za sorpcijske procese. Ovaj model može se primijeniti za neidealnu sorpciju na heterogenim površinama i za višeslojnu sorpciju. [32] Freundlichovu teoriju karakterizira visoka točnost u opisu eksperimentalnih rezultata i jednostavan oblik, zbog čega se široko koristi za adsorpciju iz prirodnih vodenih otopina. Freundlichova izoterma definira površinsku heterogenost i eksponencijalnu raspodjelu aktivnih mjesta. [28] Linearni oblik Freundlichove jednadžbe:

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (2.7)$$

pri čemu q_e (mg/g) predstavlja količinu adsorbiranih molekula na površini adsorbensa u bilo kojem trenutku, C_e (mg/L) ravnotežna koncentracija, K_F adsorpcijski kapacitet i $1/n$ je intenzitet adsorpcije. K_F (mg/g) označava adsorpcijsku sposobnost adsorbensa prema adsorbatu, odnosno pokazuje relativnu raspodjelu energije, a n je pokazatelj stupnja heterogenosti površine i

opisuje raspodjelu adsorbiranih molekula na površini adsorbensa. Vrijednost $n > 1$ ukazuje na povoljnu adsorpciju molekula na površinu adsorbensa. Veća vrijednost n odražava veći intenzitet adsorpcije. [30]

2.3.2. Koeficijent raspodjele

Koeficijent raspodjele adsorpcije i desorpcije (K_d) važan je parametar za razumijevanje pokretljivosti spojeva u okolišu i njegove raspodjele između vode, mulja, tla i taloga. K_d vrijednost koristi se u raznim ekološkim modelima za procjenu stupnja uklanjanja mulja tijekom obrade otpadnih voda, ispiranja kroz stup tla i ispuštanja iz poljoprivrednog zemljišta u susjedne vode. Raspodjela kemijske tvari između vode i tla, taloga ili mulja ovisi o karakteristikama farmaceutika; na to mogu dodatno utjecati vanjski čimbenici poput temperature i oborina. Koeficijent raspodjele (K_d) [L/kg] mjera je ukupne količine specifičnog iona između čvrste i vodene faze u ravnoteži:

$$K_d = \frac{\text{broj sorbiranih molova po jedinici mase}}{\text{broj molova u otopini po jedinici volumena}} \quad (2.8)$$

K_d se često normalizira na organski sadržaj matice uzorka kako bi se dobio koeficijent razdijeljenja organskog ugljika i vode, K_{oc} . [33, 34]

Koeficijent raspodjele organskog ugljika u vodi je bezdimenzijski broj definiran kao omjer koncentracije kemikalije adsorbirane po jedinici mase tla i njegove koncentracije u vodenoj fazi. Većina postojanih organskih zagađivala ima visoki K_{oc} , što objašnjava podjelu postojanih organskih zagađivala u tlima s visokim sadržajem organske tvari. Općenito je pravilo, što je veći stupanj kloriranja (ili bromiranja) veći je K_{oc} , i stoga će se više kemijskih tvari vezati za organsku tvar. [35]

2.3.3. Kinetika sorpcije

Proučavanje adsorpcijske ravnoteže važno je za izvođenje zaključka o učinkovitosti adsorbensa u bilo kojem adsorpcijskom sustavu. Unatoč tome, također je potrebno odrediti tip

adsorpcijskog mehanizma u određenom sustavu. Kinetički modeli korišteni su za procjenu mehanizama adsorpcije zagađivala i njihovih potencijalnih koraka za kontrolu brzine koji uključuju masovni transport i kemijske reakcijske procese. Pored toga, potrebne su informacije o kinetici unosa zagađivala radi odabira optimalnog uvjeta za postupke njihovog uklanjanja. Predviđanje brzine adsorpcije za određeni sustav jedan je od najvažnijih čimbenika u dizajnu adsorpcijskog sustava, jer kinetika sustava određuje vrijeme zadržavanja adsorbensa i dimenzije reaktora. Različiti faktori reguliraju adsorpcijski kapacitet, to jest početnu koncentraciju zagađivala, temperaturu, pH otopine, veličinu čestica adsorbensa, prirodu zagađivala i vrijeme kontakta; kinetički model odnosi se samo na učinak promatranih parametara na ukupnu brzinu.

Utvrđeno je nekoliko adsorpcijskih kinetičkih modela da bi se razumjela kinetika adsorpcije i ograničavajuća brzina. Tu se ubrajaju pseudo-prvi i pseudo-drugi kinetički model, Weber i Morrisov kinetički model sorpcije, reverzibilni reakcijski model prvog reda, model eksternog prijenosa mase, jednačba Bhattacharye prvog reda i Venkobachar, Elovichov model i Ritchiejeva jednačba. Kinetički modeli pseudo-prvog i pseudo-drugog reda najpoznatiji su modeli za proučavanje kinetike adsorpcije zagađivala i kvantificiranje stupnja unosa u kinetiku adsorpcije. Sorpcijski kinetički modeli mogu se podijeliti na modele bazirane na kemijskoj reakciji i modele bazirane na difuziji. [36]

Pseudokinetički model prvog reda opisuje se jednačbom :

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1 \cdot (q_e - q_t) , \quad (2.9)$$

gdje su q_e i q_t količina unosa adsorbata po masi adsorbensa u ravnoteži i u bilo kojem trenutku t (min), a k_1 (min^{-1}) je konstanta brzine. Integracijom gore navedene jednačbe s graničnim uvjetima $t = 0, q = 0, t = t, q_e = q_t$ dovodi do :

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t , \quad (2.10)$$

a može se prikazati i na sljedeći način:

$$\log(q_e - q_t) = \log(q_e) - \frac{k_1}{2,303} t. \quad (2.11)$$

Ovaj model opsežno je korišten za opisivanje sorpcije metalnih iona na različite adsorbense.

Glavni nedostaci ovog modela su:

- linearna jednađba ne daje teoretske q_e vrijednosti koje se slažu s eksperimentalnim q_e vrijednostima
- plove su samo linearne tijekom približno prvih 30 min, nakon tog početnog razdoblja, eksperimentalni i teorijski podatci ne preklapaju se dobro.

Pseudokinetički model drugog reda opisuje se jednađbom :

$$\frac{dq_t}{dt} = k_2 \cdot (q_e - q_t)^2 \quad (2.12)$$

integracijom jednađbe s graničnim uvjetima $t = 0, q = 0, t = t, q_e = q_t$ jednađba se prikazuje:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{t}{q_e} + \frac{1}{k_2 \cdot q_e^2} \quad (2.13)$$

k_2 –ravnotežna konstanta pseudokinetičkog modela drugog reda (g /mg /min).

U usporedbi s pseudokinetičkim modelom prvog reda, ovaj se model smatra prikladnijim za predstavljanje kinetičkih podataka u adsorpcijskim sustavima. Izrazi brzine pseudo-prvog i pseudo-drugog reda u širokoj su upotrebi za proučavanje adsorpcije zagađivala iz vodenih otopina. U modelu pseudo-drugog reda proces kemisorpcije je bolji od modela pseudo-prvog reda jer uzima u obzir interakciju adsorbensa i adsorbata kroz njihove valentne sile. [36, 37]

Prema modelu unutarčestične difuzije, upijanje adsorbensa q_t varira gotovo proporcionalno s kvadratnim korijenom vremena kontakta, t , što je vidljivo iz jednađbe:

$$q_t = k_{id} \cdot \sqrt{t} + C \quad (2.14)$$

Iz ovog modela dobiva se linearna ovisnost i C je konstanta koja daje informaciju o debljini graničnog sloja te predstavlja odsječak pravca, k_{id} je konstanta brzine unutarčestične difuzije i određuje se direktno iz nagiba pravca. [38, 39]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Kemikalije

Tablica 3.1. Kemikalije korištene tijekom eksperimenta

| Kemikalije | Molekulska formula | Čistoća |
|-------------------|--------------------|--------------|
| Titanijev dioksid | TiO ₂ | p.a. |
| Natrijev klorid | NaCl | p.a. |
| Acetonitril | CH ₃ CN | HPLC čistoća |
| Mravlja kiselina | HCOOH | HPLC čistoća |

3.1.2. Farmaceutski aktivna tvar- Krizotinib

Tablica 3.2. Fizikalno-kemijske karakteristike krizotiniba [40-42]

| Generičko ime | Krizotinib |
|--------------------------|--|
| Naziv po IUPAC-u | (R) -3- [1- (2,6-dikloro-3-fluorofenil) etoksi] -5- [1- (piperidin-4-il)-pirazol- 4-il] piridin-2-amin |
| Molarna masa | 450,34 g/mol |
| CAS broj | 877399-52-5 |
| Oblik | bijeli do blijedožuti prah |
| pK _k | 9,4 (piperidinijev kation) i 5,6 (piridinijev kation) |
| Topljivost | Topljiv u vodi, od pH =1,6 – pH =8,2 topljivost se smanjuje s više od 10 mg/mL na manje od 0,1 mg/mL |
| K _{ow} (pH=7,4) | 1,65 |
| λ _{MAX} | 206, 269, 323 nm |

3.1.3. Farmaceutski aktivna tvar- Imatinib

Tablica 3.3. Fizikalno-kemijske karakteristike imatiniba [7, 43-45]

| Generičko ime | Imatinib |
|-------------------|---|
| Naziv po IUPAC-u | 4 - [(4-metilpiperaz-1-il) metil] -N- (4-metil-3 - {[4- (piridin-3-il) pirimidin-2-il] amino} fenil) benzamid |
| Molarna masa | 493,6 g/mol |
| CAS broj | 152459-95-5 |
| Oblik | bijeli do prljavo bijeli kristalni prah bez mirisa |
| pK_k | 8,3; 4,0; 2,5 |
| Topljivost | topljiv u vodi pri pH < 5,5; 0,0146 mg/mL |
| K_{ow} (pH=7,4) | 3,1 |
| λ_{MAX} | 238, 271 nm |

3.2. Instrumenti

3.2.1. Analitička vaga

Analitička vaga je instrument za precizno određivanje mase tvari. U radu je korištena analitička vaga Mettler Toledo XA105 DualRange, koja važe na 5 decimala.



Slika 3.1. Analitička vaga

3.2.2. pH-metar

Za mjerenje pH vrijednosti u radu je korišten pH-metar Mettler Toledo, S 20 SevenEasy, Švicarska.



Slika 3.2. pH-metar

3.2.3. Mućkalica

U radu je za mućkanje uzoraka korištena mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080. Mućkalicom se mogu podesiti potrebni radni uvjeti temperature (25 °C, 30 °C, 35 °C) i brzine okretaja/min (200 o/min) te potrebno vrijeme mućkanja uzoraka (24 h).



Slika 3.3. Mućkalica

3.2.4. Laboratorijska centrifuga

Za ubrzavanje postupka taloženja suspendiranih čestica korištena je laboratorijska centrifuga Hettich EBA 20, pri uvjetima 4000 o/min, 16 minuta.



Slika 3.4. Laboratorijska centrifuga

3.2.5. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (HPLC-DAD)

Nakon mućkanja snimanje uzorka provedeno je na Agilent 1100 Series HPLC24 uređaju. Korištena je kolona C18 Bridge (150mm*4,6mm, 3,5 μ m).



Slika.3.5. HPLC-DAD

3.3. Opis rada

3.3.1. Priprema standardnih otopina

Temeljne standardne otopine krizotiniba i imatiniba pripremljene su otapanjem točno odvagane mase uzorka farmaceutika u određenom volumenu ultra čiste vode. Iz tih temeljnih standardnih otopina uzeti su određeni volumeni i razrijeđeni ultra čistom vodom do određenog volumena kako bi se dobile koncentracije radnih standardnih otopina 5; 10; 15; 20; 25 mg/L.

3.3.2. Priprava suspenzije TiO₂

Pripremljenoj radnoj standardnoj otopini podesi se pH (pH=7). Zatim se u 5 mL standardne otopine doda 5 mg TiO₂, uz lagano miješanje. Za određivanje utjecaja pH, standardnim otopinama pH se morao podesiti na pH-vrijednosti: 3, 5, 7, 9, 11, dok su se ostali parametri poput ionske jakosti (0 M), temperature mućkanja (25 °C) i mase katalizatora (5 mg) držali konstantnima (pH=7). Za određivanje utjecaja mase katalizatora bilo je potrebno izvagati 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg katalizatora održavajući ostale parametre konstantnima (pH 7, 25 °C i 0 M), a za određivanje utjecaja ionske jakosti standardna otopina dodatno je još pripremljena u otopini NaCl koncentracija 0,001 M, 0,01 M i 0,1 M. Ispitivanje utjecaja temperature provedeno je još pri temperaturama 30 i 35 °C.

Za svaku koncentraciju standardne otopine napravljena su po 3 ponavljanja kako bi dobiveni rezultati bili što točniji.

3.3.3. Mućkanje

Prvi korak je određivanje kinetike ispitivanog farmaceutika, stoga se mućkanje provodilo 10 min; 20 min; 30 min; 40 min; 50 min; 1 h; 2 h; 4 h; 6 h; 18 h; 24 h. Nakon analize uzoraka određeno je vrijeme potrebno za postizanje maksimalne sorpcije koje iznosi 24 sata, te se sve ostale suspenzije tijekom eksperimenta mućkaju to vrijeme.

Kod određivanja utjecaja temperature mućkalicu je potrebno podesiti na željenu temperaturu (25 °C, 30 °C, 35 °C).

3.3.4. Centrifugiranje i filtriranje

Nakon mućkanja potrebno je otopinu centrifugirati kako bi se omogućilo uzimanje čistog uzorka otopine koju je potrebno radi osjetljivosti kromatografa filtrirati kroz predviđene mikro filtere (pore 0,22 μm) u viala.

3.3.5. Analiza uzorka pomoću tekućinskog kromatografa ultra visoke djelotvornosti (HPLC-DAD)

Nakon provedenih prethodnih postupaka slijedi analiza pripremljenih uzoraka na HPLC kromatografu s nizom dioda koji omogućuje snimanje cijelog spektra injektiranog sastojka u UV/Vis području. Za snimanje je prethodno potrebno pripremiti i standardne otopine ispitivanih farmaceutika u koncentracijama od 1; 2; 5; 10; 15; 20; 25 mg/L. Prije početka analize potrebno je kondicionirati kromatografsku kolonu i pričekati da se tlak stabilizira. U kolonu se injektira 50 μL uzorka, a protok pri kojem se provodi analiza iznosi 0,5 mL/min.

Za snimanje je korištena gradijentna metoda u kojoj se mijenja sastav pokretne faze s vremenom (*Tablica 3.4.*). Za pokretnu fazu korištena je (A) 0,1% mravlja kiselina u vodi, (B) 0,1% mravlja kiselina u acetonitrilu.

Tablica 3.4. Gradijent pokretne faze s vremenom

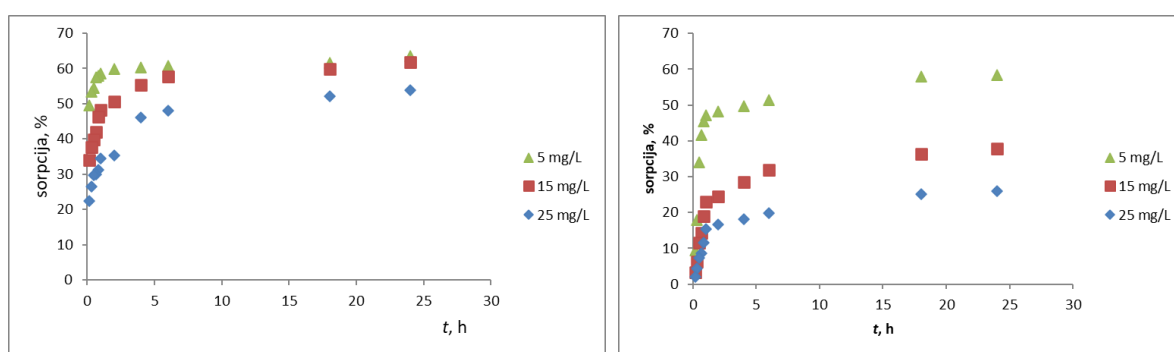
| Vrijeme/min | Volumen pokretne faze A/% | Volumen pokretne faze B/% |
|-------------|---------------------------|---------------------------|
| 0 | 80 | 20 |
| 6,00 | 20 | 80 |
| 7,00 | 20 | 80 |
| 7,01 | 80 | 20 |
| 10,00 | 80 | 20 |

Prije injektiranja svakog sljedećeg uzorka, kolona je uravnotežena još jednu minutu na početnim uvjetima gradijentne metode. Nakon provedene analize očitavaju se površine ispod kromatografskih krivulja koje odgovaraju ispitivanim farmaceuticima. Usporedbom površina standardnih otopina i površina analiziranih uzoraka određena je preostala koncentracija uzorka nakon sorpcije.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Vrijeme sorpcije-kinetika

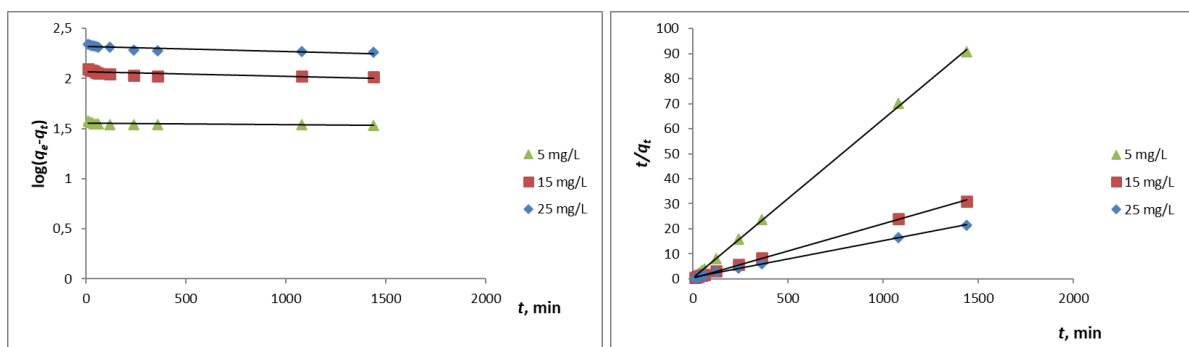
Prije početka provedbe eksperimenta potrebno je odrediti vrijeme sorpcije i kinetiku. Vrijeme sorpcije, odnosno potrebno vrijeme mućkanja uzorka se provodi kako bi odredili maksimalnu sorpciju ispitivanih farmaceutika. Ispitivanje je provedeno s otopinama krizotiniba i imatiniba različitih koncentracija 5, 15 i 25 mg/L, po 2 ponavljanja. Mućkanje se provodilo 10, 20, 30, 40, 50 minuta, 1, 2, 4, 6, 18 i 24 sata. Rezultati su prikazani *Slikom 4.1.*



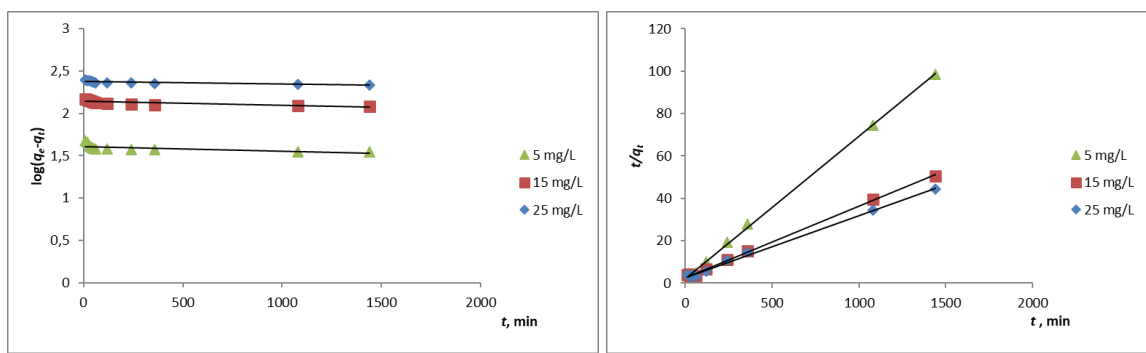
Slika 4.1. Sorpcija otopine krizotiniba (lijevo) i otopine imatiniba (desno) koncentracija 5, 15 i 25 mg/L na TiO_2 u suspenziji u ovisnosti o vremenu

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da kod otopine krizotiniba već nakon 4 sata mućkanja nema značajnije promjene u suspenziji TiO_2 , dok kod imatiniba nema značajnije promjene nakon 6 sati mućkanja. Međutim, maksimum sorpcije za oba farmaceutika uspostavlja se nakon 24 sata mućkanja, te se sva ostala ispitivanja provode za to vrijeme mućkanja.

Određivanje kinetike procesa odnosno odgovarajuće brzine adsorpcije se provodi kinetičkim modelima pseudo-prvog i pseudo-drugog reda. Ispitivanje kinetičkih modela provodi se s tri koncentracije 5, 15 i 25 mg/L krizotiniba i imatiniba u suspenziji TiO_2 , mućkanjem 10, 20, 30, 40, 50 minuta, 1, 2, 4, 6, 18 i 24 sata. Dobiveni rezultati prikazani su grafički i tablično.



Slika 4.2. Pseudokinetički model 1. reda (lijevo) i pseudokinetički model 2. reda (desno) za krizotinib u suspenziji TiO_2



Slika 4.3. Pseudokinetički model 1. reda (lijevo) i pseudokinetički model 2. reda (desno) za imatinib u suspenziji TiO_2

Tablica 4.1. Koeficijenti pseudokinetičkih modela prvog i drugog reda za krizotinib koncentracija 5, 15 i 25 mg/L u suspenziji TiO_2

| Početna koncentracija mg/L | $q_{e,exp}$ ($\mu\text{g/g}$) | Pseudokinetički model 1. reda | | | Pseudokinetički model 2. reda | | |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------|----------------------------------|-------|--------------------------------------|
| | | $q_{e,calc}$ ($\mu\text{g/g}$) | k_1 (min^{-1}) | R^2 | $q_{e,calc}$ ($\mu\text{g/g}$) | R^2 | k_2 ($\text{g}/\mu\text{g min}$) |
| 25 | 67,39 | 210,669 | $1,152 \cdot 10^{-4}$ | 0,721 | 71,429 | 0,998 | $3,748 \cdot 10^{-4}$ |
| 15 | 46,32 | 117,085 | $9,212 \cdot 10^{-5}$ | 0,624 | 47,619 | 0,999 | $1,068 \cdot 10^{-3}$ |
| 5 | 15,88 | 35,950 | $4,606 \cdot 10^{-5}$ | 0,482 | 15,873 | 0,999 | $9,752 \cdot 10^{-3}$ |

Tablica 4.2. Koeficijenti pseudokinetičkih modela prvog i drugog reda za imatinib koncentracija 5, 15 i 25 mg/L u suspenziji TiO₂

| Početna koncentracija mg/L | $q_{e,exp}$ (μg/g) | Pseudokinetički model 1. reda | | | Pseudokinetički model 2. reda | | |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------|
| | | $q_{e,calc}$ (μg/g) | k_1 (min ⁻¹) | R^2 | $q_{e,calc}$ (μg/g) | R^2 | k_2 (g/μg min) |
| 25 | 32,47 | 237,520 | $6,9 \cdot 10^{-5}$ | 0,673 | 34,247 | 0,997 | $3,135 \cdot 10^{-4}$ |
| 15 | 28,40 | 138,134 | $1,152 \cdot 10^{-4}$ | 0,624 | 29,674 | 0,998 | $4,276 \cdot 10^{-4}$ |
| 5 | 14,62 | 40,926 | $1,152 \cdot 10^{-4}$ | 0,408 | 14,903 | 0,999 | $2,027 \cdot 10^{-3}$ |

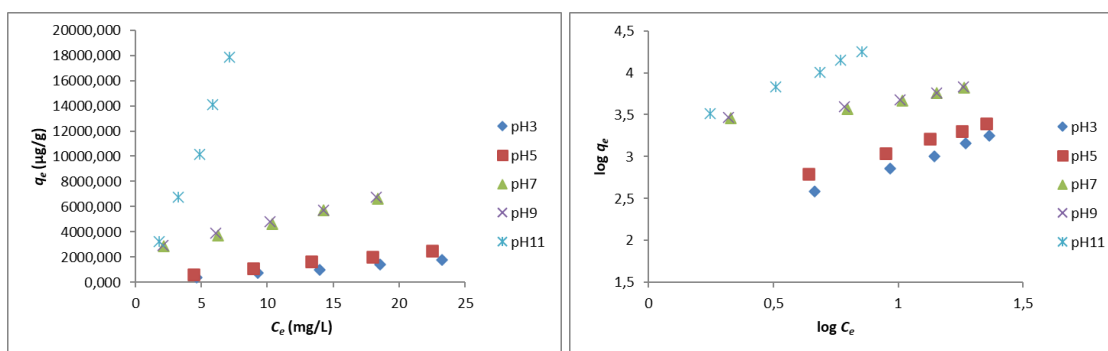
Iz vrijednosti regresijskog koeficijenta R^2 (>0,997) te puno boljeg slaganja vrijednosti između $q_{e,exp}$ i $q_{e,calc}$ je vidljivo da kinetiku procesa adsorpcije krizotiniba i imatiniba na TiO₂ u suspenziji najbolje opisuje pseudokinetički model drugog reda. Iz Tablica 4.1. i 4.2. može se uočiti kako prikazani parametar $q_{e,calc}$ (količina unosa adsorbata po masi adsorbensa u ravnoteži) raste s povećanjem početne koncentracije krizotiniba i imatiniba, dok se parametar k_2 (konstanta brzine) smanjuje povećanjem početne koncentracije krizotiniba i imatiniba. Za krizotinib je konstanta brzine adsorpcije najveća pri koncentraciji od 5 mg/L i iznosi $9,752 \cdot 10^{-3}$ g/μg min, a najmanja pri 25 mg/L i iznosi $3,748 \cdot 10^{-4}$ g/μg min. Kod imatiniba je konstanta brzine adsorpcije najveća također pri koncentraciji od 5 mg/L i iznosi $2,027 \cdot 10^{-3}$ g/μg min, a najmanja pri 25 mg/L i iznosi $3,135 \cdot 10^{-4}$ g/μg min.

4.2. Sorpcijske izoterme

Za opis sorpcije krizotiniba i imatiniba u ovom radu su korištene linearna, Freundlichova i Temkinova sorpcijska izoterma. Izoterme su korištene za prikazivanje utjecaja pH, temperature, mase sorbensa i ionske jakosti.

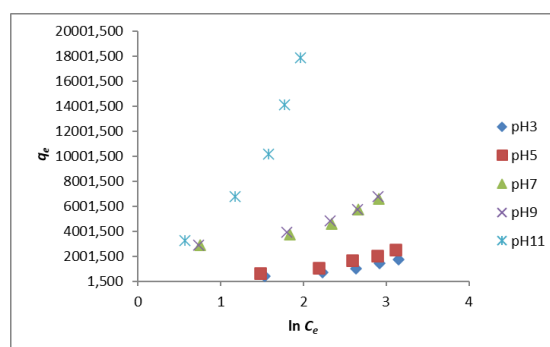
4.2.1. Ovisnost pH na sorpciju krizotiniba i imatiniba

Ovisnost pH na sorpciju krizotiniba i imatiniba se provodio za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9 i 11. Standardnim otopinama priređenih koncentracija 5, 10, 15, 20 i 25 mg/L dodavali su se razrijeđeni HCl i NaOH kako bi se dobile potrebne pH vrijednosti za ispitivanje utjecaja.



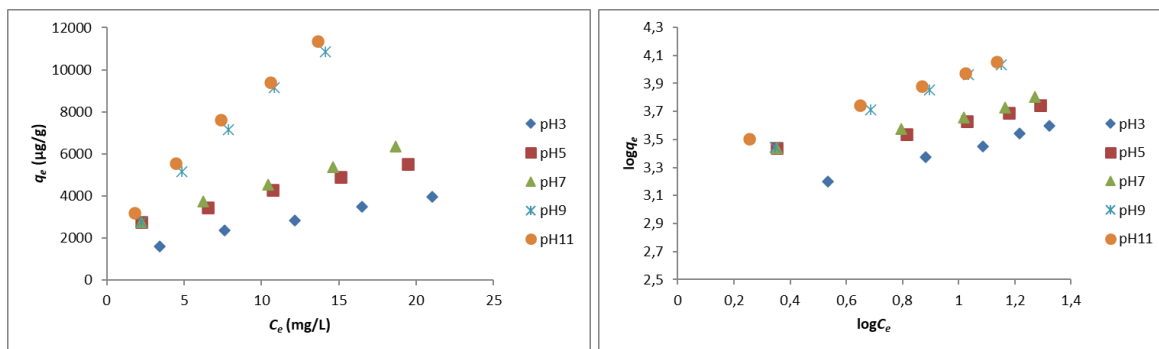
a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



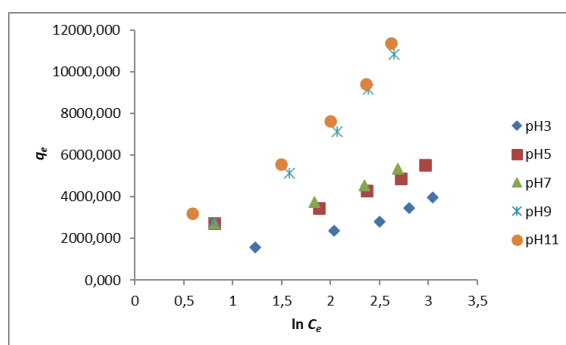
c) Temkinova izoterma

Slika 4.4. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog krizotiniba na TiO₂ za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9 i 11



a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



c) Temkinova izoterma

Slika 4.5. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog imatiniba na TiO_2 za pH vrijednosti 3, 5, 7, 9 i 11

Tablica 4.3. Parametri sorpcijskih izoterma za krizotinib u ovisnosti o pH

| pH | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|----|--------------|-------|------------|--------------|--------|--------------|-------------|-------|
| | K_a (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 3 | 74,27 | 0,996 | 1,064 | 89,516 | 0,996 | 599,168 | 0,298 | 0,930 |
| 5 | 103,46 | 0,997 | 1,170 | 174,181 | 0,998 | 2,203 | 0,351 | 0,958 |
| 7 | 233,78 | 0,997 | 2,627 | 2025,816 | 0,948 | 1,496 | 2,094 | 0,887 |
| 9 | 234,40 | 0,999 | 2,648 | 2105,717 | 0,9707 | 1,482 | 2,226 | 0,914 |
| 11 | 2708,2 | 0,989 | 0,824 | 1599,558 | 0,9965 | 0,247 | 0,688 | 0,922 |

Tablica 4.4. Parametri sorpcijskih izoterma za imatinib u ovisnosti o pH

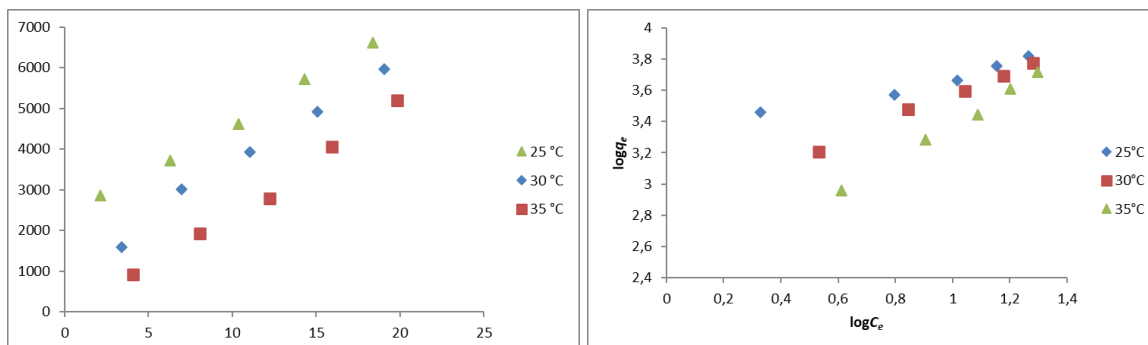
| pH | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|----|--------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_d (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 3 | 133,07 | 0,991 | 2,005 | 849,767 | 0,995 | 1,943 | 0,914 | 0,962 |
| 5 | 162,17 | 0,996 | 3,099 | 2027,216 | 0,972 | 1,976 | 3,265 | 0,933 |
| 7 | 213,82 | 0,998 | 2,620 | 1944,464 | 0,975 | 1,555 | 2,081 | 0,921 |
| 9 | 672,33 | 0,991 | 1,356 | 1563,508 | 0,999 | 0,576 | 0,767 | 0,971 |
| 11 | 675,35 | 0,993 | 1,611 | 2208,513 | 0,999 | 0,635 | 1,098 | 0,960 |

Prikazana tri modela sorpcijskih izoterma ne opisuju jednako sorpcijsko ponašanje krizotiniba na TiO_2 , što je vidljivo iz različitih vrijednosti R^2 . Najveće vrijednosti regresijskog koeficijenta R^2 ($>0,99$) dobivene su za linearni model, te je on najbolji za opis sorpcije krizotiniba i imatiniba. Vrijednosti koeficijenta raspodjele (K_d) rastu s povećanjem pH vrijednosti kod oba farmaceutika i najveći su za pH vrijednost 11. Uočava se kako s porastom pH vrijednosti raste adsorpcijski kapacitet ispitivanih farmaceutika. Treba istaknuti da pK_k vrijednosti farmaceutika i izoelektrična točka fotokatalizatora (izoelektrična točka za TiO_2 je $pH_{pzc}(TiO_2) = 6,25 - 6,5$) imaju vrlo važnu ulogu prilikom sorpcije farmaceutika. Površina fotokatalizatora postaje protonirana i pozitivno nabijena pri pH vrijednosti manjoj od pH_{pzc} i deprotonirana pri pH vrijednosti većoj od pH_{pzc} . Kod krizotiniba može se uočiti da se K_d vrijednosti pri nižim pH previše ne razlikuju (posebice one kod 7 i 9) osim naglog porasta u izrazito lužnatom mediju (s obzirom na pK_k vrijednosti krizotinib je pri ispitivanim pH vrijednostima u sljedećim oblicima: $pH < 5,6$ K^+ ; $5,6 < pH < 9,4$ $Zw +/-$; $pH > 9,4$ K^-), dok kod imatiniba K_d vrijednosti znatnije odstupaju samo u lužnatom mediju pri ispitivanim $pH=9$ i $pH=11$ (s obzirom na pK_k vrijednosti imatinib je pri ispitivanim pH vrijednostima u sljedećim oblicima $2,5 < pH < 4,0$ K^+ , $4,0 < pH < 8,3$ $Zw +/-$; $pH > 8,3$ K^-).

Za Freundlichovu izotermu parametar n označava jačinu sorpcije koja kod krizotiniba za pH 3 iznosi približno 1 što ukazuje na linearnost izoterme i konstantan afinitet prema sorpciji, pri pH vrijednostima 5, 7 i 9 $n > 1$ favorizirana je sorpcija, a za $pH=11$ $n < 1$ primjećuje se smanjenje afiniteta sorpcije krizotiniba prema TiO_2 povećanjem koncentracije krizotiniba. Kod imatiniba za sve pH vrijednosti parametar n je veći od 1 što upućuje na favoriziranu sorpciju.

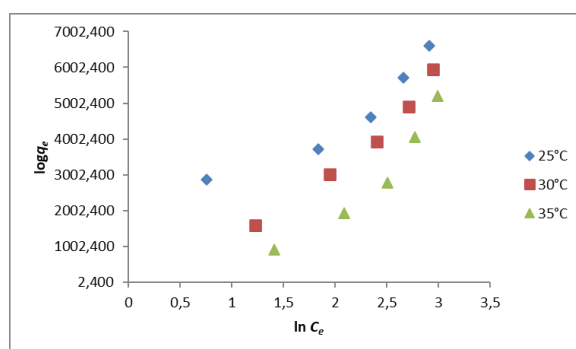
4.2.2. Ovisnost temperature na sorpciju krizotiniba i imatiniba

Za ispitivanje utjecaja temperature na sorpciju krizotiniba i imatiniba pripremljene su suspenzije stavljene na mućkanje 24 sata na temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C.



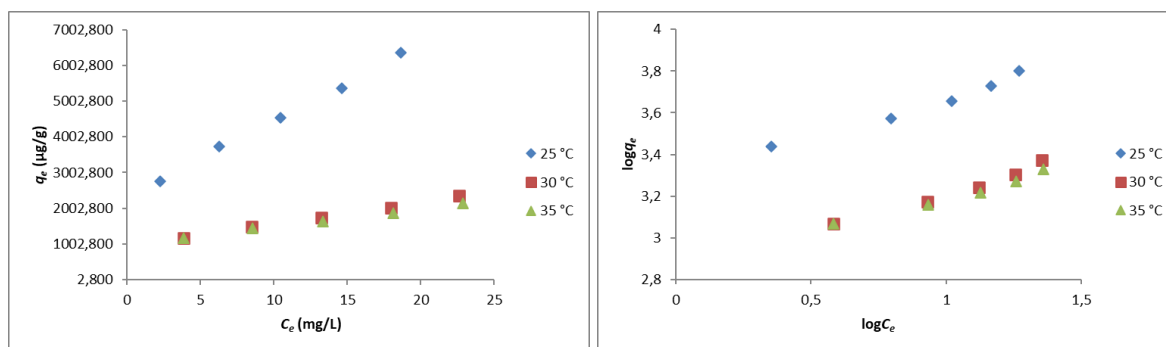
a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



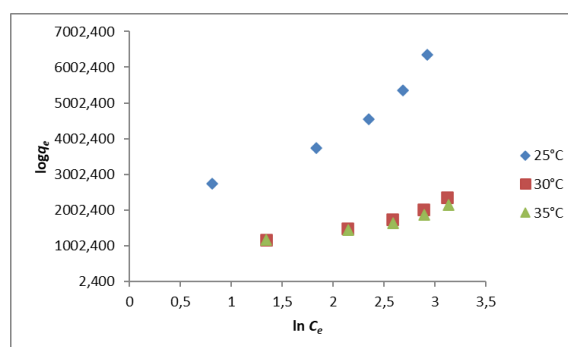
c) Temkinova izoterma

Slika 4.6. Prikaz sorpcijskih izotermi ovisnosti sorbiranog krizotiniba na TiO_2 pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C



a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



c) Temkinova izoterma

Slika 4.7. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog imatiniba na TiO_2 pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C

Tablica 4.5. Parametri sorpcijskih izoterma za krizotinib u ovisnosti o temperaturi

| Temperatura (° C) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|----------------------|-----------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_a (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 25 | 233,78 | 0,997 | 2,627 | 2025,816 | 0,948 | 1,496 | 2,094 | 0,887 |
| 30 | 268,77 | 0,990 | 1,343 | 665,733 | 0,994 | 1,022 | 0,526 | 0,972 |
| 35 | 271,7 | 0,993 | 9,158 | 194,4912 | 0,997 | 0,953 | 0,299 | 0,919 |

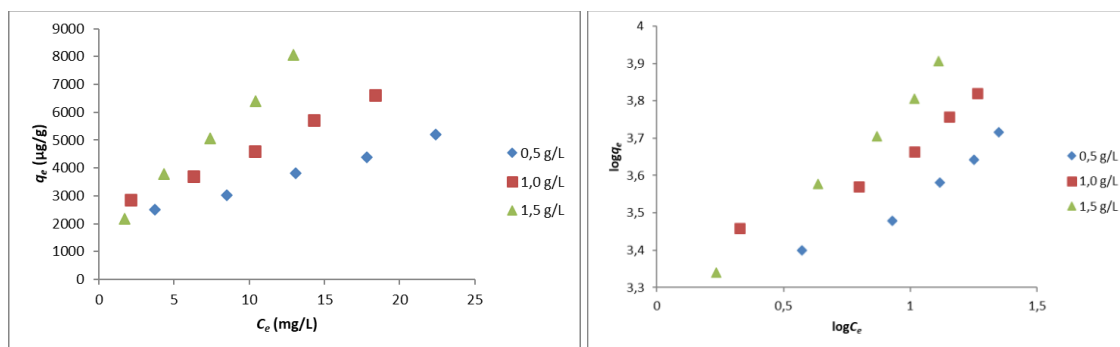
Tablica 4.6. Parametri sorpcijskih izoterma za imatinib u ovisnosti o temperaturi

| Temperatura (° C) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|----------------------|-----------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_a (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 25 | 213,82 | 0,998 | 2,620 | 1944,464 | 0,975 | 1,555 | 2,081 | 0,921 |
| 30 | 61,85 | 0,997 | 2,623 | 680,456 | 0,975 | 3,916 | 1,4387 | 0,931 |
| 35 | 49,72 | 0,997 | 3,064 | 733,669 | 0,975 | 4,822 | 2,210 | 0,937 |

Linearni model poprima najveće vrijednosti regresijskog koeficijenta R^2 ($>0,99$) i prema tome je najbolji za opis sorpcije krizotiniba i imatiniba pri temperaturama 25 °C, 30 °C i 35 °C. Za krizotinib vrijednosti koeficijenta raspodjele (K_d) međusobno se malo razlikuju i rastu s porastom temperature, dok se kod imatiniba mogu primjetiti veće razlike i pad s porastom temperature. Sorpcija krizotiniba na TiO_2 raste s porastom temperature, a sorpcija imatiniba na TiO_2 opada s porastom temperature.

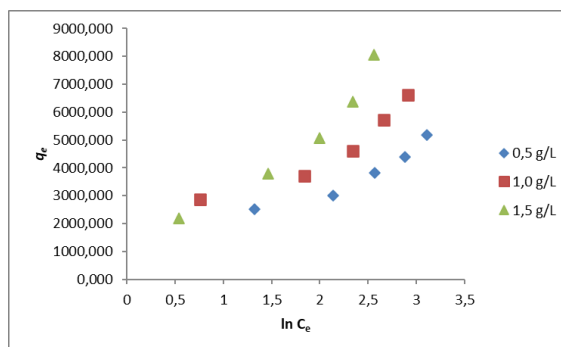
4.2.3. Ovisnost mase sorbensa na sorpciju krizotiniba i imatiniba

Kako bi se ispitaio utjecaj mase sorbensa na sorpciju krizotiniba i imatiniba u pripremljene standardne otopine po 5 mL dodane su različite mase 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg TiO_2 katalizatora.



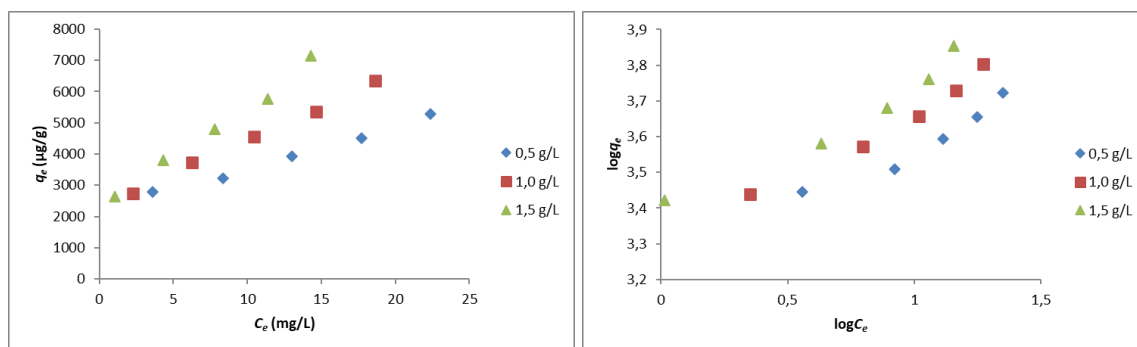
a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



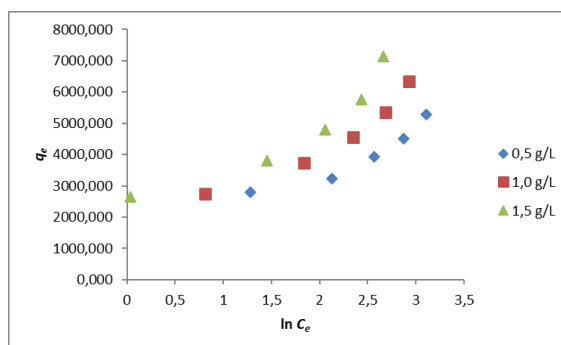
c) Temkinova izoterma

Slika 4.8. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog krizotiniba na TiO_2 mase 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg na 5 mL standardne otopine



a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



c) Temkinova izoterma

Slika 4.9. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog imatiniba na TiO_2 mase 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg na 5 mL standardne otopine

Tablica 4.7. Parametri sorpcijskih izoterma za krizotinib za različite mase sorbensa

| masa sorbensa (g/L) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|---------------------|--------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_d (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 0,5 | 144,17 | 0,994 | 2,499 | 1397,977 | 0,951 | 1,728 | 1,260 | 0,903 |
| 1,0 | 233,78 | 0,997 | 2,627 | 2025,816 | 0,948 | 1,496 | 2,094 | 0,887 |
| 1,5 | 501,74 | 0,993 | 1,607 | 1533,91 | 0,992 | 0,918 | 1,115 | 0,924 |

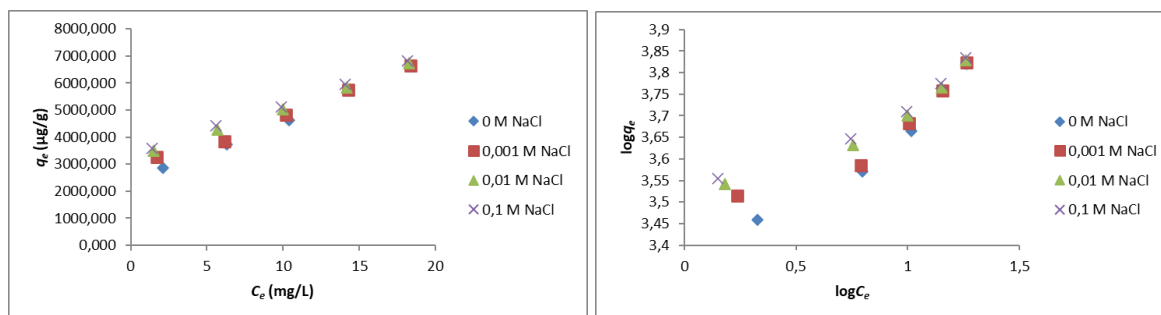
Tablica 4.8. Parametri sorpcijskih izoterma za imatinib za različite mase sorbensa

| masa sorbensa (g/L) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|---------------------|--------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_d (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 0,5 | 133,17 | 0,993 | 2,929 | 1700,591 | 0,936 | 1,913 | 1,924 | 0,890 |
| 1,0 | 213,82 | 0,998 | 2,6199 | 1944,464 | 0,975 | 1,555 | 2,081 | 0,921 |
| 1,5 | 325,22 | 0,991 | 2,809 | 2467,743 | 0,951 | 1,614 | 4,122 | 0,864 |

Kao najbolji model za opis sorpcije ispitivanih farmaceutika izabran je linearni model zbog najvećih vrijednosti R^2 . Vrijednosti koeficijenta sorpcije za oba ispitivana farmaceutika rastu s porastom mase katalizatora TiO_2 te je iz toga vidljivo kako se više farmaceutika sorbira kada je prisutna veća masa katalizatora.

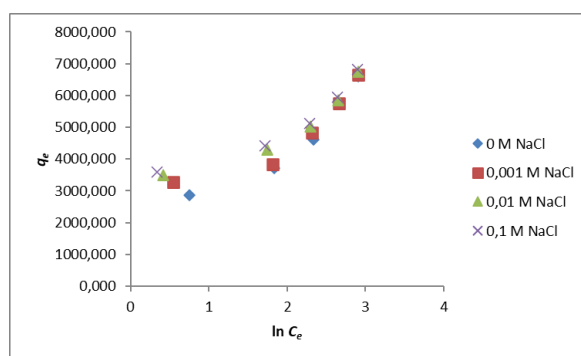
4.2.4. Ovisnost ionske jakosti na sorpciju krizotiniba i imatiniba

Eksperiment ispitivanja ionske jakosti na sorpciju krizotiniba i imatiniba se provodi pripremom standardnih otopina ispitivanih farmaceutika s otopinom NaCl koncentracije 0,001 M; 0,01 M; 0,1 M i 0 M.



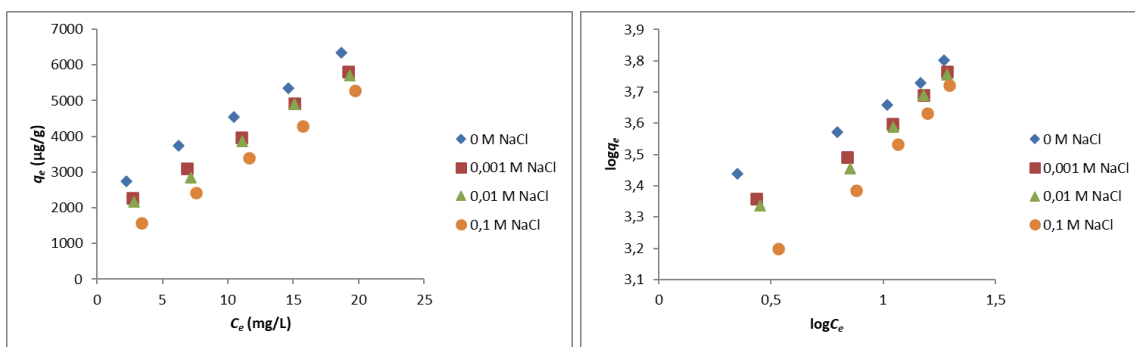
a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



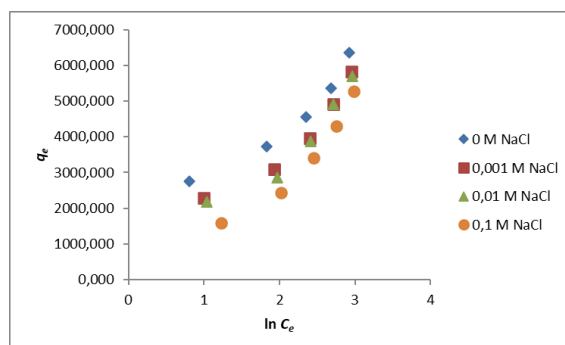
c) Temkinova izoterma

Slika 4.10. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog krizotiniba na TiO_2 za različite ionske jakosti (NaCl - 0,001 M, 0,01 M, 0,1 M i 0 M)



a) Linearna izoterma

b) Freundlichova izoterma



c) Temkinova izoterma

Slika 4.11. Prikaz sorpcijskih izoterma ovisnosti sorbiranog imatiniba na TiO_2 za različite ionske jakosti (NaCl - 0,001 M, 0,01 M, 0,1 M i 0 M)

Tablica 4.9. Parametri sorpcijskih izoterma za krizotinib za različite vrijednosti ionskih jakosti

| ionska jakost (M) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|-------------------|--------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_d (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 0 | 233,78 | 0,997 | 2,627 | 2025,816 | 0,948 | 1,496 | 2,094 | 0,887 |
| 0,001 | 206,66 | 0,991 | 3,446 | 2600,160 | 0,890 | 1,854 | 4,911 | 0,833 |
| 0,01 | 191,95 | 0,998 | 3,978 | 2990,198 | 0,930 | 2,060 | 9,178 | 0,873 |
| 0,1 | 189,76 | 0,998 | 4,211 | 3159,366 | 0,930 | 2,135 | 11,997 | 0,874 |

Tablica 4.10. Parametri sorpcijskih izoterma za imatinib za različite vrijednosti ionskih jakosti

| ionska jakost (M) | LINEAR | | FREUNDLICH | | | TEMKIN | | |
|-------------------|--------------|-------|------------|--------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | K_d (mL/g) | R^2 | n | K_f (mg/g) | R^2 | b (kJ/mol) | K_t (L/g) | R^2 |
| 0 | 213,82 | 0,998 | 2,620 | 1944,464 | 0,975 | 1,555 | 2,081 | 0,921 |
| 0,001 | 216,28 | 0,999 | 2,109 | 1341,838 | 0,970 | 1,427 | 1,118 | 0,909 |
| 0,01 | 222,69 | 0,993 | 1,972 | 1195,088 | 0,953 | 1,373 | 0,947 | 0,893 |
| 0,1 | 227,12 | 0,999 | 1,460 | 651,9285 | 0,989 | 1,218 | 0,539 | 0,926 |

Za ispitivanje ovisnosti ionske jakosti na sorpciju krizotiniba i imatiniba najbolje se pokazala linearna izoterma zbog vrijednosti R^2 ($>0,99$). Dobiveni rezultati K_d vrijednosti međusobno vrlo malo odstupaju, no može se uočiti trend porasta vrijednosti sa smanjenjem ionske jakosti kod krizotiniba, te porast vrijednosti s povećanjem ionske jakosti kod imatiniba. Najveća sorpcija krizotiniba je pri 0 M NaCl i vrijednost K_d iznosi 233,78 mL/g, a najmanja pri 0,1 M NaCl i K_d vrijednosti od 189,76 mL/g. Za imatinib najveća sorpcija je postignuta pri 0,1 M NaCl i K_d vrijednosti 227,12 mL/g, a najmanja pri 0 M NaCl i K_d vrijednosti 213,82 mL/g.

4.3. Sorpcija različitih zagađivala na TiO_2 – pregled literature

TiO_2 je najčešće korišten fotokatalizator zbog svoje visoke fotokatalitičke aktivnosti, lake dostupnosti i niskog troška i stoga se upotrebljava za sorpciju različitih spojeva.

U nekim radovima mogu se uočiti slične ovisnosti o sorpciji kao i u ovome radu. Jedan od primjera je rad [46] u kojem se proučava sorpcija antibiotika cefdinira na TiO_2 , SiO_2 i TiO_2/SiO_2 u vodenom mediju. Za kinetiku procesa najboljim se pokazao pseudokinetički model drugog reda, a za opisivanje sorpcije najboljim su se pokazale Langmuirova izoterma za TiO_2 i SiO_2 , te Freundlichova izoterma za TiO_2/SiO_2 . Maksimum sorpcije postignut je nakon 10 sati. Dobiveni rezultati ukazuju na smanjenje sorpcije s porastom pH i temperature. Cefdinir ima tri ionizirajuće skupine s pK_k vrijednostima 1,9 ($-COOH$, karboksilna skupina), 3,3 ($-NH_2$, amino grupa) i 9,9 ($-OH$, hidroksilna skupina), prema tome se očekivalo da će se stupanj

ionizacije cefdinira povećati s porastom pH otopine. Pri pH 4, interakcija između ioniziranih molekula cefdinira i pozitivno nabijene površine TiO_2 pogodovala je procesu adsorpcije. Međutim, kako se pH otopine povećavao s 4 na 7, površina je postala manje pozitivna, što je dovelo do smanjenja sorpcije cefdinira. Slično je i pri pH 10, budući da su se negativno nabijena površinska mjesta TiO_2 povećala, privlačne interakcije između ionskih molekula cefdinira i TiO_2 su se smanjile. Tako je porast odbojnih elektrostatskih interakcija doveo do smanjenja adsorpcije. Najbolja sorpcija cefdinira koncentracije 10 mg/L utvrđena je pri pH 4 i temperaturi od 25 °C za sve adsorbense. Povećanjem količine adsorbensa dolazi do porasta sorpcije, ali prelaskom maksimalne doze adsorbensa dolazi do smanjenje sorpcije zbog aglomeracije čestica (manje aktivnih mjesta). Optimalne doze adsorbensa procijenjene su na 1,5, 0,5 i 0,75 g/L za TiO_2 , SiO_2 i $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$. Ispitivanje je pokazalo kako TiO_2 ima veći učinak na sorpciju od ostalih ispitivanih adsorbensa.

U sljedećem radu [47] ispitana je adsorpcija iona metala Pb(II) i Cu(II) na TiO_2 u vodenoj otopini. Najbolje kinetiku opisuje pseudokinetički model drugog reda. Maksimum sorpcije postiže se nakon 7 sati. Rezultati adsorpcije analizirali su Freundlich, Langmuir, Temkin i Dubinin-Radushkevich izotermama, ali najbolje ravnotežne podatke pokazuje Freundlichova izoterma. Iz rezultata prema izotermama je vidljiv porast sorpcije s povećanjem pH s 2 na 6 za oba iona metala, ali kada je pH porastao sa 6 na 8, učinkovitost adsorpcije Cu(II) se smanjila. Smanjenje sorpcije u rasponu pH od 6 do 8 posljedica je utjecaja pH na adsorpcijske karakteristike TiO_2 , što ukazuje da adsorpcijski kapacitet adsorbensa ovisi o pH. Iz rezultata je vidljivo i da je afinitet za adsorpciju Pb(II) općenito veći nego za Cu(II). Pri $\text{pH} > 6$ ioni Pb(II) i Cu(II) počinju taložiti kao $\text{Pb}(\text{OH})_2$ i $\text{Cu}(\text{OH})_2$, te se pokusi adsorpcije nisu mogli izvesti pri višim pH. Ispitivanje utjecaja temperature na sorpciju provedeno je pri temperaturama od 30 °C do 60 °C, te je primijećen porast sorpcije s povećanjem temperature.

Sljedeći primjer [48] je sorpcija Hg(II) iona iz vodenih otopina na TiO_2 . Maksimum sorpcije postignut je nakon 7 sati. Adsorpcija Hg(II) iona na TiO_2 najbolje opisuje pseudokinetički model drugog reda. Utjecaj sorpcije ispitan je Freundlich, Langmuir, Dubinin-Radushkevich i Temkin izotermama. Među njima Freundlichova izoterma se pokazala kao najprikladnija za opis ravnotežnih podataka. Za ispitivanje utjecaja pH na sorpciju, pH otopine Hg(II) je prilagođen vrijednostima od 2 do 9, dok su se svi ostali parametri držali konstantnim. Iz rezultata je vidljiv porast sorpcije s porastom pH vrijednosti s 2 na 8 pri čemu je sorpcija rasla s početnih 13,75 na 96%. Pri pH većim od 8 adsorpcija Hg(II) se malo smanjuje zbog stvaranja hidroksilnih vrsta $\text{Hg}(\text{OH})^+$ ili $\text{Hg}(\text{OH})_2$ unutar otopine. Utjecaj temperature na

sorpciju ispitan je pri temperaturnom rasponu od 30 °C do 70 °C i dobiveni rezultati pokazuju mali porast sorpcije s porastom temperature. Taj mali porast može biti posljedica samo većih frekvencija sudara pri višim temperaturama što dovodi do više sorpcije ili kao posljedica zasićenosti površinskih mjesta pomoću Hg(II) iona pri tom rasponu temperatura što za posljedicu ima deblji granični sloj između TiO₂ i slobodnih iona u otopini. Iz dobivenih termodinamičkih rezultata vidljivo je da je proces sorpcije spontan i endoterman.

Zbog različitosti u fizikalno-kemijskim svojstvima ispitivanih tvari dolazi do različitog ponašanja prilikom ispitivanja utjecaja pH, temperature, ionske jakosti te mase katalizatora na sorpciju.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu proučavana je sorpcija krizotiniba i imatiniba na TiO_2 u suspenziji. Vrijeme kontakta oba farmaceutika s česticama TiO_2 u suspenziji da bi došlo do njegove maksimalne sorpcije iznosi 24h.

Za određivanje kinetike procesa najboljim se pokazao pseudokinetički model II. reda koji ima veće vrijednosti regresijskog koeficijenta R^2 ($>0,997$) te puno boljeg slaganja vrijednosti između $q_{e,\text{exp}}$ i $q_{e,\text{calc}}$. Također iz modela je vidljivo kako količina unosa adsorbata po masi adsorbensa u ravnoteži raste, a konstanta brzine se smanjuje s povećanjem početne koncentracije ispitivanih farmaceutika. Konstante brzine adsorpcije su najveće pri 5 mg/L te iznose $9,752 \cdot 10^{-3}$ g/ μg min i $2,027 \cdot 10^{-3}$ g/ μg min, za krizotinib odnosno imatinib. U početku procesa imamo najviše slobodnih aktivnih mjesta na površini katalizatora te je s toga i proces sorpcije brži, no s vremenom ta mjesta postaju zasićena, smanjuje se vjerojatnost vezanja farmaceutika za površinu katalizatora i proces se usporava.

Linearna, Freundlichova i Temkinova izoterma korištene su kako bi se prikazao utjecaj pH, temperature, mase sorbensa i ionske jakosti na sorpciju farmaceutika. Ispitane utjecaje najbolje opisuje linearna izoterma za oba farmaceutika zbog najveće vrijednosti R^2 ($>0,99$). Iz eksperimenata je vidljivo kako na sorpciju utječu fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika i katalizatora. Promjena pH vrijednosti utječe na promjenu površinskog naboja adsorbensa te prirodu adsorpcijskih iona. Rezultati pokazuju porast vrijednosti koeficijenta sorpcije za oba ispitivana farmaceutika s porastom pH vrijednosti s 3 na 11 i povećanjem mase katalizatora TiO_2 s 0,5 g/L na 1,5 g/L. Za ispitane utjecaje temperature 25 °C, 30 °C i 35 °C uočavaju se male promjene i rast sorpcije s porastom temperature za krizotinib, dok se kod imatiniba uočavaju veće promjene i pad sorpcije s porastom temperature. Ionska jakost vrlo malo utječe na promjenu sorpcije no uočava se trend porasta sorpcije sa smanjenjem ionske jakosti kod krizotiniba i povećanjem ionske jakosti kod imatiniba.

Kod oba farmaceutika za sve ispitane utjecaje većina vrijednosti parametar n je veća od 1 što upućuje na to da je proces sorpcije favoriziran.

Također se iz dobivenih rezultata parametra K_d (parametar Linearne sorpcijske izoterme) može zaključiti kako je afinitet za sorpciju veći za krizotinib nego za imatinib, iako se kroz ispitivanje na površini TiO_2 sorbirala vrlo mala količina oba farmaceutika.

6. LITERATURA

1. https://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/en/(pristup 26.4.2020.)
2. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=3070>(pristup 26.4.2020.)
3. G. Tridente, Crizotinib (chapter 16) u: Adverse Events and Oncotargeted Kinase Inhibitors (G. Tridente), Academic Press, Elsevier, 2017., str. 353-374.
4. A. K. Lund, Oxidants and Endothelial Dysfunction (chapter 6.14.4.1.2(i)) u: Comprehensive Toxicology (second edition) (ed. C. A. McQueen), Elsevier Science, 2010., str. 261.
5. N. Đomlija, Inhibitori tirozin kinaza u terapiji raka, Završni rad, Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Rijeka, 2019., str. 4-5.
6. S. L. Gerson, P. F. Caimi, B. M. William, R. J. Creger, Pharmacology and Molecular Mechanisms of Antineoplastic Agents for Hematologic Malignancies (chapter 57) u: Hematology (Seventh Edition) (ed. R. Hoffman, E. J. Benz, L. E. Silberstein, H. E. Heslop, J. I. Weitz, J. Anatasi, S. A. Abutalib), Elsevier, 2018., str. 849–912.
7. B. M. H. Al-Hadiya, A. H. H. Bakheit, A. A. Abd-Elgalil, Imatinib Mesylate (chapter 6) u: Volume 39- Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology (ed. Harry G. Brittain), Academic Press, 2014., str. 265–297.
8. S. Fekadu, E. Alemayehu, R. Dewil, B. Van der Bruggen, Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge, Science of the Total Environment **654** (2019) 324-337.
9. C. Fernández, E. M. Beltrán, J. V. Tarazona, J. V., Pharmaceuticals Effects in the Environment u: Encyclopedia of Toxicology (ed. Philip Wexler), Academic Press, 2014., str. 844–848.
10. A. J. Ebele. M. Abou-Elwafa Abdallah, S. Harrad, Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment, Emerging Contaminants **3**(1) (2016) 1-16.
11. A. Wennmalm, Pharmaceuticals: Environmental Effects u: Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition) (ed. Jerome Nriagu), Elsevier, 2018., str. 142-150.
12. A. U. Rajapaksha, K. S. Dilrukshi Premarathna, V. Gunarathne, A. Ahmed, M. Vithanage, Sorptive removal of pharmaceutical and personal care products from water and wastewater (chapter 9) u: Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology (ed. M. N. Vara Prasad, M. Vithanage, A. Kapley), Butterworth-Heinemann, 2019., str. 213–238.
13. J. Shen, T. Ding, M. Zhang, Analytical techniques and challenges for removal of pharmaceuticals and personal care products in water (chapter 10) u: Pharmaceuticals and

- Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology (ed. M. N. Vara Prasad, M. Vithanage, A. Kapley), Butterworth-Heinemann, 2019., str. 239–257.
14. H. Kaur, G. Hippargi, G.R. Pophali, A. K. Bansiwali, Treatment methods for removal of pharmaceuticals and personal care products from domestic wastewater (chapter 6) u: *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology* (ed. M. N. Vara Prasad, M. Vithanage, A. Kapley), Butterworth-Heinemann, 2019., str. 129–150.
 15. M. Sievers, *Advanced Oxidation Processes* (chapter 4.13.) u: *Treatise on Water Science* (ed. P. Wilderer), Elsevier Science, 2017., str. 377–408.
 16. M. Cvetnić, M. Markić, Š. Ukić, T. Bolanča, Farmaceutici u vodi i njihovo uklanjanje, *Hrvatska vodoprivreda, informativno stručni časopis hrvatskih voda, Hrvatske vode, Zagreb, broj 229* (listopad/prosinac 2019.), 15-18.
 17. D. N. Nguyen, H. M. Bui, H. Q. Nguyen, Heterogeneous photocatalysis for the removal of pharmaceutical compounds (chapter 7) u: *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering* (ed. S. Varjani, A. Pandey, R. D. Taygi, C. Larroche, H. H. Ngo), Elsevier, 2020., str. 161–183.
 18. V. Augugliaro, G. Palmisano, L. Palmisano, J. Soria, Heterogeneous Photocatalysis and Catalysis: An Overview of Their Distinctive Features (chapter 1) u: *Heterogeneous Photocatalysis* (ed. G. Marcì, L. Palmisano), Elsevier, 2019., str. 1–24.
 19. D. Sannino, Visible light active photocatalysts for the removal of organic emerging contaminants (chapter 5) u: *Visible Light Active Structured Photocatalysts for the Removal of Emerging Contaminants* (ed. O. Sacco, V. Vaiano), Elsevier, 2020., str. 121–139.
 20. X. Li, J. Yu, C. Jiang, Principle and surface science of photocatalysis (chapter 1) u: *Surface Science of Photocatalysis* (volume 31) (ed. J. Yu, M. Jaroniec, C. Jiang), Academic Press, 2020., str. 1–38.
 21. Y. Zhang, M. Sillanpää, Modification of photocatalyst with enhanced photocatalytic activity for water treatment (chapter 5) u: *Advanced Water Treatment: Advanced Oxidation Processes* (ed. M. Sillanpää), Elsevier, 2020., str. 289-366.
 22. A. Miyoshi, M. Okazaki, K. Maeda, Rutile TiO₂-based new photocatalysts for visible light water oxidation (chapter 2) u: *Current Developments in Photocatalysis and Photocatalytic Materials* (ed. X. Wang, X. Fu, M. Anpo), Elsevier, 2020., str. 7-22.
 23. I. Levchuk, M. Sillanpää, Titanium dioxide-based nanomaterials for photocatalytic water treatment (chapter 1) u: *Advanced Water Treatment: Advanced Oxidation Processes* (ed. M. Sillanpää), Elsevier, 2020., str. 1–56.

24. M.R. Al-Mamun, S. Kader, M.S. Islam, M.Z.H. Khan, Photocatalytic Activity Improvement and Application of UV-TiO₂ Photocatalysis in Textile Wastewater Treatment: A Review, *Journal of Environmental Chemical Engineering* **7**(5) (2019) 2-5.
25. https://www.researchgate.net/figure/Schematic-band-gap-energy-levels-of-doped-and-undoped-TiO-2-E-g-stands-for-the-band_fig1_337744212 (pristup 28.4.2020.)
26. O.S.A. Al-Khazrajy, A.B.A. Boxall, Impacts of compound properties and sediment characteristics on the sorption behaviour of pharmaceuticals in aquatic systems, *Journal of Hazardous Materials* **317** (2016) 198–209.
27. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=57222> (pristup 28.4.2020.)
28. I. Kupich, M. Madęła, Sorption as effective and economical method of waterborne pathogens removal (chapter 15) u: *Waterborne Pathogens Detection and Treatment* (ed. M.N.V. Prasad, A. Grobelak), Elsevier, 2020., str.301-319.
29. K.Y. Foo, B.H. Hameed Insights into the modeling of adsorption isotherm systems- *Chemical Engineering Journal* **156** (2010) 2–10.
30. R. Kecili, C. M. Hussain, Mechanism of Adsorption on Nanomaterials (chapter 4) u: *Nanomaterials in Chromatography* (ed. C. M. Hussain), Elsevier,2018., str.89–115.
31. <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/3039817/> (pristup 29.4.2019.)
32. A. De Sá, A.S. Abreu, I. Moura, A.V. Machado, Polymeric materials for metal sorption from hydric resources (chapter 8) u: *Water Purification* (ed. A. M. Grumezescu), Academic Press, 2017., str. 289–322.
33. <http://www.ecetoc.org/report/measured-partitioning-property-data/adsorption-desorption-distribution-kd-and-organic-carbon-water-partition-koc-coefficients/> (pristup 30.4.2020.)
34. T. Neumann, Fundamentals of aquatic chemistry relevant to radionuclide behaviour in the environment (chapter 2) u: *Radionuclide Behaviour in the Natural Environment* (ed. C. Poinssot, H. Geckeis), Woodhead Publishing, 2012., str.13–43.
35. G. O’Sullivan, D. Megson, Brief Overview: Discovery, Regulation, Properties, and Fate of POPs (chapter 1) u: *Environmental Forensics for Persistent Organic Pollutants* (ed.G. O’Sullivan, C. Sandau), Elsevier, 2014., str.1–20.
36. R. K. Gautam, M. C. Chattopadhyaya, Kinetics and Equilibrium Isotherm Modeling: Graphene-Based Nanomaterials for the Removal of Heavy Metals From Water (chapter 5) u: *Nanomaterials for Wastewater Remediation* (ed. R.K. Gautam, M.C. Chattopadhyaya), Butterworth-Heinemann, 2016., str. 79-109.

37. H. Moussout, H. Ahlafi, M. Aazza, H. Maghat, Critical of linear and nonlinear equations of pseudo-first order and pseudo-second order kinetic models, *Karbala International Journal of Modern Science* **4**(2) (2018) 244–254.
38. A.M. Aljeboree, A.N. Alshirifi, A.F. Alkaim, Kinetics and equilibrium study for the adsorption of textile dyes on coconut shell activated carbon, *Arabian Journal of Chemistry* **10** (2017) 3381–3393.
39. K. M. Doke, E. M. Khan, Equilibrium, kinetic and diffusion mechanism of Cr(VI) adsorption onto activated carbon derived from wood apple shell, *Arabian Journal of Chemistry* **10** (2017) 252–260.
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876666/> (pristup 26.4.2020.)
41. <https://en.wikipedia.org/wiki/Crizotinib> (pristup 14.7.2020.)
42. Crizotinib, product information, Cayman chemical, 1180 East Ellsworth RD Ann Arbor, USA
43. <https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib> (pristup 14.7.2020.)
44. Imatinib, product information, Cayman chemical, 1180 East Ellsworth RD Ann Arbor, USA
45. K. Mioduszevska, J. Dołżonek, 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_a values of 5-fluorouracil, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib and methotrexate, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **97** (2017) 283-296.
46. H. Banu Yener, Removal of Cefdinir from Aqueous Solution Using Nanostructure Adsorbents of TiO_2 , SiO_2 and TiO_2/SiO_2 : Equilibrium, Thermodynamic and Kinetic Studies, *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly* **33**(2) (2019) 235-248.
47. F. Rashidi, R. S. Sarabi, Z. Ghasemi, A. Seif, Kinetic, equilibrium and thermodynamic studies for the removal of lead (II) and copper (II) ions from aqueous solutions by nanocrystalline, Superlattices and Micro structures **48**(6) (2010) 577–591.
48. Z. Ghasemi, A. Seif, T. S. Ahmadi, B. Zargar, F. Rashidi, G. M. Rouzbahani, Thermodynamic and kinetic studies for the adsorption of Hg(II) by nano- TiO_2 from aqueous solution, *Advanced Powder Technology* **23**(2) (2012) 148–156.

7. ŽIVOTOPIS

