

Desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida s prirodnih uzoraka tla

Pavić, Ema

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:149:002829>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ema Pavić

**DESORPCIJA HIDROKSIKLOROKINA I
METOKLOPRAMIDA S PRIRODNIH UZORAKA TLA**

ZAVRŠNI RAD

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

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

izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

dr.sc. Lidija Furač, v. pred.

Zagreb, rujan 2019.

Iskreno se zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Dragani Mutavdžić Pavlović na pomoći, strpljenju, sugestijama i podršci tijekom izrade ovog završnog rada.

Također se zahvaljujem asistentici Kristini Tolić te tehničarkama Slavici Kos i Tanji Ivančić na pruženoj pomoći u laboratoriju tokom izrade eksperimentalnog dijela ovog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, prijateljima te svima koji su mi bili podrška tijekom ove tri godine studija.

Ovaj rad je finansirala Hrvatska zaklada za znanost projektom IP-2014-09-2353.



Rad je izrađen na Zavodu za analitičku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2018./2019. pod mentorstvom prof. dr. sc. Dragane Mutavdžić Pavlović.

SAŽETAK

Hidroksiklorokin je imunomodulatorni lijek koji se već 60 godina koristi za liječenje malarije i autoimunih bolesti. S druge strane, metoklopramid spada u skupinu antiemetika, lijekova koji se koriste za prevenciju povraćanja i liječenje njegovih posljedica. Jednom kad ovi farmaceutici dospiju u tlo, mogu stupiti u interakciju s različitim komponentama tla ili mogu biti isprani u površinske ili podzemne vode. Stoga je, kako bi se spriječilo zagađenje okoliša, potrebno poznavati mehanizme kojima se farmaceutici zadržavaju i oslobođaju iz tla. U ovom radu ispititana je desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida s 5 uzoraka tala prikupljenih na području Republike Hrvatske. Ispitan je mehanizam kinetike desorpcije te utjecaj ionske jakosti i pH vrijednosti standardnih otopina farmaceutika na njihovu desorpciju. Desorpcija hidroksiklorokina prikazana je Freundlichovim i Temkinovim modelom na temelju kojih su određeni parametri sorpcije. Koeficijent raspodjele, K_d , za ispitivana tla kreće se u rasponu od 3909,4 mL/g do 7122,1 mL/g. Desorpcija metoklopramida opisana je Freundlichovim i Dubinin-Raduskevichevim modelom, a koeficijent raspodjele kreće se u rasponu od 27,299 mL/g do 594,63 mL/g. Kinetiku desorpcije najbolje opisuje model pseudo-drugog reda. Ispitivanjem utjecaja ionske jakosti i pH pokazalo se da se kapacitet sorpcije smanjuje s porastom ionske jakosti otopine CaCl_2 kao i s njezinom pH vrijednosti.

Ključne riječi: hidroksiklorokin, metoklopramid, tlo, desorpcija, ionska jakost, pH

ABSTRACT

Desorption of hydroxychloroquine and metoclopramide from natural soil samples

Hydroxychloroquine is an immunomodulatory drug that has been used for 60 years to treat malaria and autoimmune diseases. On the other hand, metoclopramide belongs to a group of antiemetics, medicines used to prevent vomiting and treat its consequences. Once these pharmaceuticals present in manure, they may interact with different soil components or may be washed off into surface water or leached to ground water. Therefore, to prevent water contamination it is necessary to understand the mechanisms by which pharmaceuticals are retained and released from soil. In this study, the mechanism of desorption of hydroxychloroquine and metoclopramide from natural soils samples from Croatia is examined. Kinetics of desorption, the impact of ionic strength and the influence of pH on their desorption are studied. In order to determine the desorption mechanisms of hydroxychloroquine, Freundlich and Temkin isotherm model are applied by which certain parameters of desorption are determined. The obtained distribution coefficient, K_d , for tested soils is in range of 3909.4 mL/g to 7122.1 mL/g. Desorption of metoclopramide is shown by Freundlich and Dubinin-Radushkevich isotherms. For five soil samples, distribution coefficient is ranged from 27.299 mL/g to 594.63 mL/g. The rate of desorption is the best described with the kinetic model of pseudo-second order. Investigating the influence of ionic strength and pH, the results show that the values of sorption coefficient decreased with the increase in ionic strength of CaCl_2 solution as well with its pH value.

Key words: hydroxychloroquine, metoclopramide, soil, desorption, ionic strength, pH

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. Farmaceutici	2
2.1.1. Farmaceutici u okolišu	2
2.1.2. Antibiotici.....	3
2.1.3. Hidroksiklorokin	4
2.1.4. Metoklopramid	4
2.2. Tlo	5
2.2.1. Nastanak tla	5
2.2.2. Značajke i sastav tla.....	6
2.3. Desorpција.....	8
2.3.1. Desorpcijske izoterme	9
2.3.1.1. Freundlichova izoterma.....	11
2.3.1.2. Langmuirova izoterma.....	12
2.3.1.3. Dubinin-Radushkevicheva izoterma.....	12
2.3.1.4. Temkinova izoterma	13
2.3.2. Kinetika desorpције.....	13
2.3.3. Koeficijent raspodjele.....	15
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	16
3.1 Materijali	16
3.1.1. Kemikalije	16
3.1.2. Farmaceutski aktivne tvari - hidroksiklorokin i metoklopramid	16
3.1.3 Tla.....	19
3.1.3.1. Fizikalno-kemijske značajke tla	19
3.2. Instrumenti.....	20
3.2.1. Analitička vaga.....	20
3.2.2. Tehnička vaga.....	21
3.2.3. pH metar	22
3.2.4. Mućkalica	22
3.2.5. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (UHPLC)	23
3.3. Opis rada.....	24
3.3.1. Priprema standardnih otopina hidroksiklorokina i metoklopramida	24
3.3.2. Određivanje kinetike desorpције mućkanjem	24
3.3.3. Određivanje desorpције mućkanjem	24
3.3.4. Analiza uzorka pomoću tekućinskog kromatografa ultra visoke djelotvornosti (UHPLC)	25
4. REZULTATI I RASPRAVA	28
4.1. Utjecaj vremena zadržavanja.....	28
4.2. Kinetika desorpције.....	29
4.3. Desorpcijske izoterme	33

4.3.1. Utjecaj ionske jakosti na proces desorpcije	33
4.3.2. Utjecaj pH na proces desorpcije	43
4.3.3. Histereza.....	45
4.4. Termodinamika desorpcije	45
5. ZAKLJUČAK	47
6. LITERATURA.....	50
7. PRILOZI.....	53
8. ŽIVOTOPIS	57

1. UVOD

U novije doba prisutnost organskih kemikalija, posebno farmaceutika u okolišu predstavlja sve veću opasnost za zdravље ljudi i životinja. Farmaceutici u ljudskom tijelu prolaze put biorazgradnje, što rezultira značajnim otpuštanjem različitih metabolita koji u konačnici mogu imati sličnu ili čak veću toksičnost od izvorne tvari. Farmaceutici najčešće dospijevaju u okoliš izlučivanjem ili putem komunalnih otpadnih voda no najštetniji utjecaj na njihovo ispuštanje imaju industrijska postrojenja. Kada farmaceutici dospiju u okoliš, dolazi do njihove razdiobe između različitih dijelova okoliša (voda, tlo, sediment, zrak) što podrazumijeva procese sorpcije, desorpcije te razgradnje. Oni utječu na vodene ekosustave u koje dospijevaju otjecanjem i ispiranjem s tala ili sedimenata što u konačnici može rezultirati zagađenjem izvora pitke vode. Iz navedenog je jasno koliko je važan proces desorpcije jer on određuje konačnu sudbinu organskih kemikalija u tlu.

Hidroksiklorokin je farmaceutski aktivna tvar koja se koristi za liječenje ili prevenciju maličije, bolesti uzrokovane parazitima koji ulaze u tijelo kroz ugriz komaraca. On se također koristi za liječenje simptoma reumatoidnog artritisa i diskoidnog ili sistemskog lupus eritematosusa. Metoklopramid je farmaceutik koji se koristi za sprječavanje ili liječenje mučnine i povraćanja, uključujući mučninu i povraćanje koji mogu biti posljedica antitumorskih lijekova ili liječenja zračenjem, operacija ili migrene. Posljedice djelovanja na okoliš ovih dvaju farmaceutika nisu poznate pa je iz tog razloga u ovom radu ispitana desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida s 5 uzoraka tla prikupljenih na području Republike Hrvatske.

Za opisivanje desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina koriste se Freundlichov i Temkinov model, dok su za opis izotermi metoklopramida korišteni Freundlichov i Dubinin-Radushkevichev model. Ispitan je utjecaj ionske jakosti i pH vrijednosti standardnih otopina hidroksiklorokina i metoklopramida na njihovu desorpciju s ispitivanih uzoraka tala poznatih fizikalno-kemijskih karakteristika.

2. OPĆI DIO

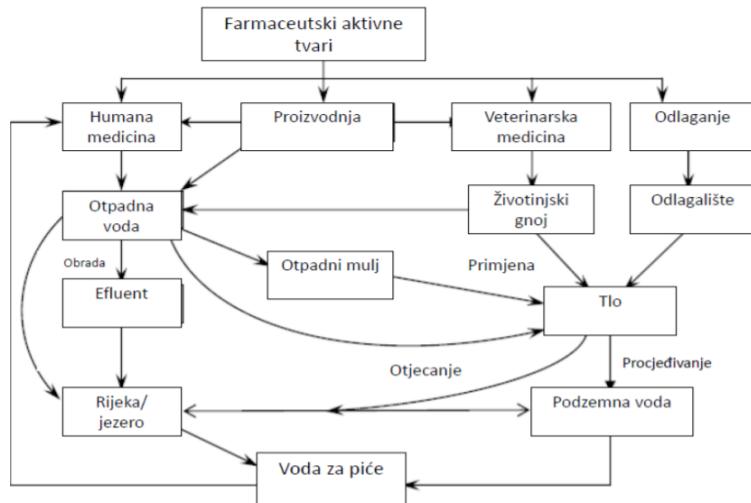
2.1. Farmaceutici

Farmaceutski aktivne tvari su raznolika grupa spojeva s različitim biološkim i fizikalnim svojstvima koji se koriste pri liječenju i prevenciji bolesti kod ljudi i životinja [1]. U današnje vrijeme farmaceutici predstavljaju veliku grupu tzv. "novih" zagađivala sa značajnom primjenom diljem svijeta [2]. Iako se djelovanje farmaceutika smatra rastućim problemom u ekoinženjerstvu, potencijalni ekološki učinci njihove proizvodnje i primjene zasad su vrlo malo proučavani. Iz tog razloga oni postaju glavni predmet istraživanja diljem svijeta [3].

2.1.1. Farmaceutici u okolišu

Prisutnost farmaceutika, a posebice antibiotika u okolišu posljednjih nekoliko godina izaziva sve veću zabrinutost budući da su brojna istraživanja dokazala njihov štetan učinak na okoliš, a posebice vodenu floru i faunu. Istovremeno, još nisu donesena zakonska ograničenja koja bi limitirala ispuštanje farmaceutika i antibiotika te njihove koncentracije u površinskim, podzemnim vodama, poljoprivrednim i drugim tlima te najvažnije, pitkoj vodi.

Nakon primjene, farmaceutici se unose u okoliš putem izlučevina (u obliku smjese osnovnog spoja i metabolita koji su obično polarniji i hidrofilniji od izvornog farmaceutika), nepropisnim odlaganjem neupotrebljenih farmaceutika ili onih kojima je istekao rok trajanja ili upotrebom u akvakulturi kao dodatak prehrani. Najvećim se izvorom smatraju postrojenja za obradu otpadnih voda. Otpadne vode iz bolnica i tvornica lijekova sadržavaju znatne količine lijekova koji zbog nepotpunog izdvajanja sustavom pročišćavanja otpadnih voda zagađuju rijeke, jezera, podzemne vode i vodu za piće. Neučinkovitim uklanjanjem u postrojenjima za obradu otpadnih voda, farmaceutici dospijevaju u okoliš putem vodenih tokova kao i putem aktivnog mulja. Postojanost farmaceutika u tlu i sedimentu ovisi o njihovoj mogućnosti razgradnje, fotostabilnosti, tendenciji sorpcije odnosno desorpcije te o topljivosti. Iako prisutni u niskim koncentracijama, kontinuiran unos farmaceutika u okoliš može rezultirati većim koncentracijama, dugoročnim i negativnim učincima na vodene i kopnene organizme [2-4].



Slika 2.1. Proces dospijevanja farmaceutika u okoliš

Prilikom procjene ponašanja i postojanosti farmaceutika u okolišu potrebno je poznavati njihova fizikalno-kemijska svojstva. Ona određuju sorpciju farmaceutika na tlo i sediment kao i njihovu sklonost biotičkim i abiotičkim procesima razgradnje. Biotički procesi uključuju razgradnju bakterijama i gljivicama, dok abiotički procesi podrazumijevaju hidrolizu i fotolizu [4].

2.1.2. Antibiotici

Antibiotici spadaju u skupinu najčešće propisivanih lijekova u modernoj medicini. To su kemijski spojevi koji liječe infekcije uzrokovane bakterijama, dok su za liječenje virusnih bolesti potpuno beskorisni [5]. Antibiotici mogu djelovati baktericidno (ubijaju bakterije) ili bakteriostatično (zaustavljaju rast i razmnožavanje bakterija) [6]. Iako danas postoji nešto više od 100 vrsta antibiotika, većina ih dolazi samo iz nekoliko vrsta lijekova u koje spadaju penicilini, cefalosporini, makrolidi, fluorokinoloni, sulfonamidi, tetraciklini i aminoglikozidi [7].

2.1.3. Hidroksiklorokin [8, 9]

Hidroksiklorokin je imunomodulatorni lijek koji se koristi već 60 godina za liječenje malarije i autoimunih bolesti kao što su sustavni eritematozni lupus i upalni artritis, a njegove potencijalne nove uporabe i koristi nastavljaju se pojavljivati. Zabrinutost za toksičnost obrađena je ažuriranim preporukama za propisivanje.

Proizvodnja antimalarialnih lijekova bila je industrijalizirana tijekom Drugog svjetskog rata jer je malarija bila vodeći uzrok bolesti među vojnicima. Atabrin (kvinakrin), prvi antimalarij koji se naširoko koristi, imao je brojne nuspojave, uključujući žutilo kože. Agresivni istraživački napor za razvoj alternativa doveli su do terenskog ispitivanja jednog od njegovih derivatnih spojeva, klorokina, od strane američke vojske 1943. godine. Nastavak kemijske modifikacije stvorio je hidroksiklorokin, uveden 1955. godine.

Hidroksiklorokin prvotno je bio razvijen za liječenje malarije, ali je kasnije utvrđeno da ima imunomodulatorna svojstva. Iz tog se razloga danas koristi i za liječenje diskoidnog lupusa, sistemskog eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa.

2.1.4. Metoklopramid [10-13]

Metoklopramid je antagonist dopaminskog receptora (D2), a u isto vrijeme spada u skupinu antiemetika. Antiemetici su lijekovi koji se koriste za prevenciju povraćanja i liječenje njegovih posljedica. Po svojoj kemijskoj strukturi, metoklopramid spada u skupinu sulfonamida, ali nema antibakterijski učinak. Sulfonamidi djeluju bakteriostatsko što znači da ne ubijaju bakterije i viruse, već ih oštetečuju i stvaraju nepovoljne uvjete za njihov rast i razmnožavanje. Metoklopramid je, dakle, lijek koji se koristi za prevenciju ili simptomsko liječenje mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom, radioterapijom, akutnom migrenom itd.

2.2. Tlo [14, 15]

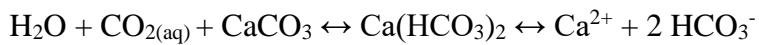
Tlo je biološki aktivan rastresiti sloj površinskog dijela Zemljine kore sastavljen od krute, kapljevite i plinovite faze. Obilježavaju ga specifične morfološke, fizičke, kemijske i biološke značajke. Tlo predstavlja tanki omotač između litosfere i atmosfere i predstavlja središte biogeokemijskog kruženja tvari odnosno u njemu se neprestano odvija specifični ciklus tvari i energije. Iz tog se razloga tlo smatra živim organizmom koji neprestano nastaje, mijenja se, raste i razvija. Razlikuje se prema brzini i načinu razvoja, ulogama, izloženosti antropogenom utjecaju i raznim drugim mjerljivim parametrima. Tlo se smatra neobnovljivim ili ujedno obnovljivim resursom zbog izrazito sporog procesa nastanka koji je trajao milijunima godina. Zbog toga se tlo ne može nadomjestiti ako nestane zbog erozije ili drugih načina propadanja.

2.2.1. Nastanak tla [14-18]

Tlo je nastalo mehaničkim i kemijskim trošenjem izvornog materijala tijekom dugoga geološkog razdoblja te međudjelovanjem izvornog materijala, podneblja, organizama, topografije i vremenskog razdoblja. Procesima pedogeneze i evolucije, tlo se razvija iz inicijalnih stadija u mlade i razvijene stadije. U pedogenetske procese ubrajaju se trošenje primarnih i geneza sekundarnih minerala, razgradnja organske tvari i sinteza humusa, tvorba organomineralnih spojeva, migracija te specifični pedogenetski procesi u tlu kao što su erozija, humizacija, antropogeni utjecaj itd. Osim pedogenetskih procesa, na genetsko evolucijski koncept tla utječu i pedogenetski čimbenici kao sto su matične stijene, klima, organizmi, reljef i vrijeme.

Izvornim materijalom smatraju se matične stijene koje su smjesa dva ili više oblika minerala povezanih zajedno u čvrstu masu ili nepovezanih u obliku rastresite mase. One trošenjem prelaze u minerale poznata kemijskog sastava. Primarni minerali nastaju fizikalnim trošenjem eruptivnih stijena odnosno nastaju zbog promjena temperaturnih uvjeta ili smrzavanja vode u pukotinama stijena. Iz njih dalje kemijskim i biološkim putem nastaju sekundarni minerali poput gline, silikata, većine sulfata, karbonata, hidroksida, i oksida. Silikati spadaju u grupu minerala koja je najzastupljenija u stijenama (>96%). Hidrogenkarbonati nastaju otapanjem

prirodnih stijena poput kalcita, CaCO_3 i dolomita, $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ u vodi koja sadrži otopljen CO_2 iz atmosfere i tla.



Karbonati nastaju i kao rezultat životne aktivnosti organizama biljnog i životinjskog porijekla. Nadalje, klima utječe na proces stvaranja tla dvojako i to izravno putem oborina i temperature, te neizravno vrstom i gustoćom biljnog pokrova. Obilne oborine izlužuju minerale iz tla i povećavaju kiselost tla te ubrzavaju kemijsko raspadanje matične stijene. S druge strane, mala količina oborina povećava koncentraciju soli u tlu, pri čemu je tlo lužnatije, i usporava kemijsko raspadanje. Temperatura tla ovisi o sposobnosti tla da apsorbira Sunčevu energiju, pa su tako tamna tla najtoplja jer apsorbiraju najveću količinu energije. Na razvoj tla utječu i organizmi koji žive na površini i unutar tla te vegetacija. Pukotine unutar stijena šire se i pucaju zbog korijenja biljaka koje raste unutar tih pukotina. U tlu tako nastaje mreža kanala kroz koju slobodno prolaze zrak i voda. Reljef uključuje ravnice, brežuljke i planinske masive, a na njihov izgled utječu tektonski procesi, erozija i taloženje. U početku su bili prisutni samo tektonski procesi. Zatim su na površinu počeli djelovati voda, led, mraz i vjetar koji su glavni uzročnici taloženja i erozije. Na većim nagibima i planinskim masivima često dolazi do erozije jer se na matičnoj stijeni stvara tanji sloj tla, dok na blagim padinama i u ravnicama nastaje deblji sloj tla.

2.2.2. Značajke i sastav tla [14, 15, 18, 19]

Kao što je već rečeno, tlo obilježavaju specifične morfološke, fizičke, kemijske i biološke značajke. U morfološke značajke ubrajaju se reljef, vegetacija i pedološki profil tla. Iz morfologije tla proučava se sklop tla, njegova tekstura, struktura, poroznost i boja te okomiti presjeci tla od površine do matične stijene. Slojevi tla, nastali djelovanjem različitih pedogenih procesa, nazivaju se horizonti, označuju se velikim slovom i predstavljaju važan kriterij pri klasifikaciji tala. Tekstura, struktura, poroznost i boja predstavljaju fizikalne značajke tla. Tekstura tla ovisi od kojih je frakcija građena čvrsta faza tla, dok se struktura tla određuje na temelju veličine strukturnih agregata odnosno načinu njihova nakupljanja i agregacije. Slobodan prostor između već spomenutih strukturnih agregata predstavlja

poroznost tla, a udio pora u tlu izražava se volumnim postocima. Boja tla ovisi o kemijskom i mineraloškom sastavu tla. Tla crvene, smeđe i žute nijanse potječu od spojeva s Fe^{3+} , zelenkasta i plava nijansa od spojeva s Fe^{2+} , dok crna boja tla potječe od humusa. U kemijske značajke tla ubrajaju se sadržaj organske tvari, sposobnost stvaranja kationskog izmjenjivačkog kompleksa, pH-vrijednost, elektrovodljivost itd. Organska tvar tla sastoји se od biljaka, životinja, mikroorganizama, razgrađene mrtve biomase te frakcije humusa. Njezina uloga je višestruka pa ona tako održava strukturu tla i stabilan pH, izvor je energije mikroorganizmima i osnovnih mineralnih soli biljkama. Vrijednost kationskog izmjenjivačkog kompleksa pokazatelj je sposobnosti sorbiranja hranjivih tvari, plodnosti tla te zaštite podzemnih voda od onečišćenja kationima. Naime, silikati, alumosilikatne gline i humusne tvari negativno su nabijeni pa se ionskom vezom vežu s kationima poput Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ . Povećana koncentracija vodikovih iona uzrokuje kiselost tla, dok povećana koncentracija hidroksilnih iona uzrokuje lužnatost tla. Optimalna vrijednost pH za rast i razvoj biljaka je u rasponu od 5,5-7,8. Biološke značajke tla definira broj i vrsta mikroorganizama. Oni razgrađuju biljne i životinske ostatke te ostali organski otpad u tlu i sudjeluju u sintezi humusa i transformaciji mineralne tvari.

Tlo se sastoји od čvrste, tekuće i plinovite faze. Čvrstu fazu čine mineralne, organomineralne i organske čestice, a njezin ukupni udio u tlu je 50 %. Tekuću fazu čini voda (25 %), a plinovitu zrak (25 %).

Tablica 2.1. Udio pojedinih sastavnica tla [18]

Sastavnice tla	Postotak / %
čvrsta faza - čestice minerala	~ 45
- ukupna organska tvar:	~ 5
• humus	80
• korijenje	10
• organizmi	10
kapljevita faza – vodena otopina tla	~ 25
plinovita faza – zrak u tlu	~ 25

Od kemijskih elemenata, u tlu je najzastupljeniji kisik (47 %), a slijede ga silicij (28 %), aluminij (8 %), kalcij (4,5 %), željezo (3,5 %), natrij (2,5 %), kalij (2,5 %), magnezij (2,2 %) te ostali elementi s udjelom manjim od 1 % [15]. Ugljik se u tlu uglavnom pojavljuje u karbonatima ili u obliku CO₂, dušik se nalazi vezan u organskim spojevima, a u prevelikim količinama može biti štetan po ljudsko zdravlje stoga se koncentracija dušikovih spojeva treba kontrolirati. Fosfor je u tlu vezan u obliku anorganskih fosfata, a izvor raspoloživog sumpora u tlu je organska tvar.

Razgradnjom primarnih organskih tvari, pod utjecajem mikroorganizama, nastaje humus, smjesa složenijih organskih spojeva. Humusne tvari dijele se na huminske kiseline, fulvinske kiseline i humin [15]. Zbog velikog kapaciteta sorpcije kationa, iz humusa se postupnom mineralizacijom oslobođaju najvažnija hranjiva za biljke [20]. Stanje humusa govori o plodnosti tla. Drugim riječima, humus utječe na mineraloški sastav tla, njegovu strukturu, poroznost, gustoću, toplinske osobine itd. Iz svega navedenog, vidljivo je da je uloga humusa u tlu višestruka i od iznimne važnosti.

2.3. Desorpcija

Tlo, zbog svoje velike specifične površine, ima sposobnost vezanja plinovitih i otopljenih tvari, a sam proces naziva se sorpcija. Ukoliko je sorpcija povezana s kemijskom reakcijom govori se o kemisorpciji, a ukoliko je ona vezana samo uz fizički kontakt tvari govori se o adsorpciji, kada se molekule tvari vežu na površinu čvrste tvari, te apsorpciji, kada molekule ulaze u unutrašnjost čvrste tvari [21]. Tlo, pritom, predstavlja sorbens jer ono veže molekule tvari na svoju vanjsku ili unutarnju površinu, dok sorbirana tvar predstavlja sorbat [22]. Desorpcija je fizikalno-kemijski proces inverzan sorpciji. To je postupak uklanjanja adsorbirane ili apsorbirane tvari sa sorbensa [23].

Do adsorpcije dolazi gotovo uvijek kad otopine ili plinovi dođu u kontakt s nekom krutom fazom (adsorbensom), a izražena je tim više što je veća specifična površina krute faze. Adsorpcija je egzoterman proces odnosno teče uz oslobođanje topline. Ovisno o vrsti privlačnih sila kojima se molekule u otopini ili plinu vežu na površinu adsorbensa, postoji nekoliko vrsta adsorpcije [24]. Ako su molekule za površinu vezane Van der Waalsovim silama, riječ je o fizikalnoj adsorpciji. Adsorpcijska ravnoteža postiže se vrlo brzo uz

relativno malene adsorpcijske topline (do 10 kcal/mol). Ukoliko su molekule za površinu vezane kovalentnim kemijskim vezama govori se o kemisorpciji, pri čemu se ravnoteža razmjerno sporo postiže te se oslobađa velika količina topline (od 150 kcal/mol). Kod ionske adsorpcije, djelovanjem elektrostatskog naboja, nastaju ionske veze te se ne oslobađa toliko topline. Na negativno nabijene koloidne čestice adsorbiraju se kationi, dok se na pozitivno nabijene čestice adsorbiraju anioni. U realnim slučajevima javljaju se elementi sve tri vrste adsorpcije, pri čemu jedna više ili manje prevladava [24, 25].

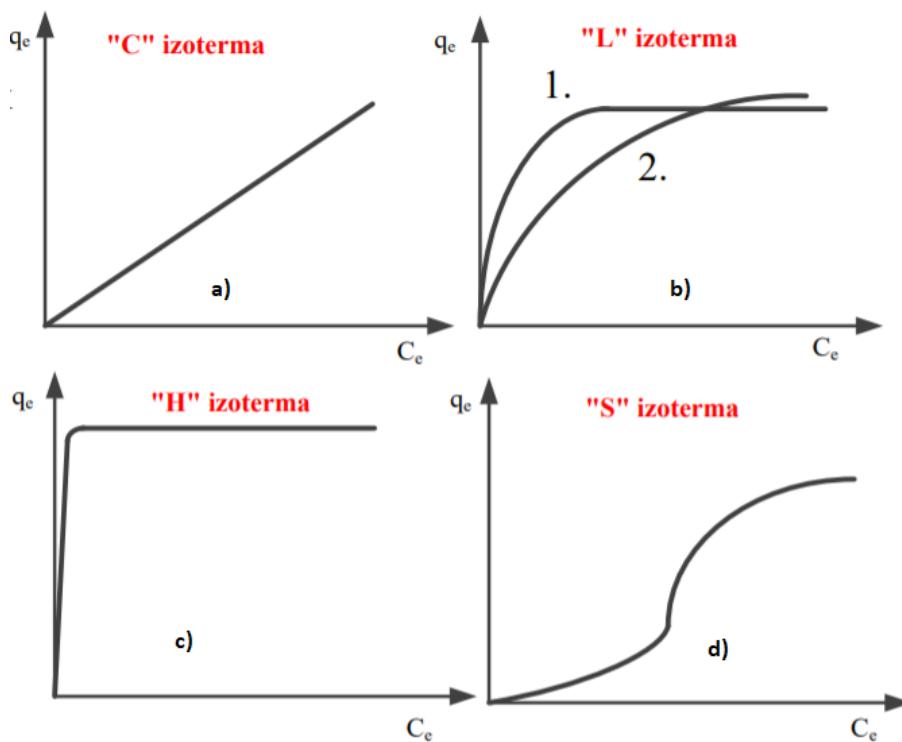
Jednom kad farmaceutici dospiju u tlo, mogu stupiti u interakciju s različitim komponentama tla ili mogu biti isprani u površinske ili podzemne vode. Tako mogu ući u prehrambeni lanac i utjecati na ljudsko zdravlje i okoliš. Farmaceutici se mogu transportirati s površine tla kroz vodonosnike onečišćujući tako površinske i podzemne vode. Stoga je, kako bi se spriječilo onečišćenje okoliša, potrebno poznavati mehanizme kojima se farmaceutici zadržavaju i oslobađaju iz tla. Pored biotičkih procesa i fotolize, sorpcija i desorpcija imaju važnu ulogu za razumijevanje sudbine i ponašanja organskih tvari u tlu. Uklanjanje farmaceutika iz otopina sorpcijom, glavni je čimbenik koji kontrolira njegovu aktivnost, pokretljivost, postojanost i bioraspoloživost u tlu, dok desorpcija određuje prijenos i prijelaz farmaceutika iz tla. Zbog toga je znanje o sorpcijsko-desorpcijskom ponašanju farmaceutika u tlima neophodno za procjenu sklonosti migracije u tlima, opasnosti od onečišćenja podzemnih voda kao i za procjenu njihove moguće mikrobne razgradnje [26].

2.3.1. Desorpcijske izoterme

Sorpcija i desorpcija su važni procesi jer određuju konačnu sudbinu organskih kemikalija u tlu. Stoga se ovi procesi moraju dobro proučiti prilikom procjene opasnosti za okoliš. Akumulacija i postojanje farmaceutika u tlu ovisi o parametrima tla kao što su pH-vrijednost tla, sadržaj organske tvari, kapacitet izmjene kationa, tekstura tla itd. Osim parametara tla, na proces sorpcije utječu i fizikalno-kemijske značajke farmaceutika kao što su njegov oblik, struktura, topivost u vodi i hidrofobnost [27].

Desorpcijske izoterme prikazuju koncentraciju sorbirane tvari po gramu tla kao funkciju ravnotežne koncentracije nakon jednog desorpcijskog ciklusa [27]. Sorpcija odnosno

desorpcija iz otopina određuje se tako da se odredi analitička koncentracija tvari koja je prisutna u otopini prije i poslije kontakta sa sorbensom. Obično se prikazuje ravnotežna količina sorbirane tvari (u ovom slučaju farmaceutika) po jedinici mase sorbensa (tla) u ovisnosti o ravnotežnoj koncentraciji pri određenoj temperaturi, a sam grafički prikaz naziva se adsorpcijskom izotermom. Među najpoznatijima je empirijski izvedena Freundlichova te teorijske Langmuirova i B.E.T. (Brunauer, Emmet i Teller) izoterma [24]. Adsorpcijske izoterme mogu biti definirane s 2 parametra kao što su Freundlichova, Langmuirova, Dubinin-Radushkevicheva, Temkinova te s 3 parametra kao što su Redlich-Petersonova, Sipsova, Tothova itd. Ovisno o odnosu između molekula sorbensa i sorbata, eksperimentalno izvedene izoterme mogu biti različitog oblika.



Slika 2.2. Prikaz različitih oblika sorpcijskih izotermi [28]

Na slici 2.2.a prikazana je linearna izoterna kod koje je afinitet molekula sorbata prema površini sorbensa jednak pri bilo kojoj početnoj koncentraciji sorbata. Nadalje, afinitet molekula sorbata može padati kako se povećava koncentracija sorbata (slika 2.2.b). U prvom slučaju sorbat pokazuje ograničen sorpcijski kapacitet što znači da nakon postignute maksimalne koncentracije za određeni sorbens, daljnja sorpcija na površinu nije moguća. Na slici 2.2.c početni nagib izoterme je velik što ukazuje na vrlo veliki afinitet sorbata za sorbens. Izoterna na slici 2.2.d ima točku infleksije odnosno postoje dva mehanizma: sorbat ima mali

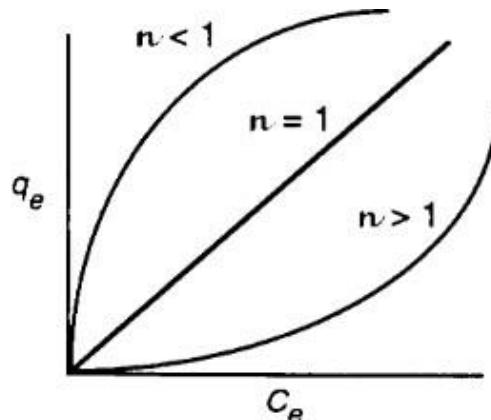
afinitet za sorbens; kada su sva mjesta na površini prekrivena sorbatom, ostale molekule se lakše sorbiraju [28].

2.3.1.1. Freundlichova izoterma

Iz eksperimentalne ovisnosti količine sorbirane tvari iz otopine, q_e , o njezinoj ravnotežnoj koncentraciji, C_e , empirijski je izvedena Freundlichova izoterma čiji nelinearni oblik glasi:

$$q_e = k_F \cdot C_e^{1/n} \quad (2-1)$$

pri čemu K_F označava Freundlichovu konstantu koja ukazuje na sorpcijski kapacitet, a $1/n$ ukazuje na heterogenost površine i intenzitet sorpcije. Kada je $0 < 1/n < 1$ govor se o favoriziranoj sorpciji, kada je $1/n = 1$ o ireverzibilnoj, a kada je $1/n > 1$ o nefavoriziranoj sorpciji.



Slika 2.3. Grafički prikaz Freundlichovih izotermi [29]

Logaritmiranjem izraza (2-1) dobiva se linearni oblik Freundlichove izoterme:

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

pri čemu $1/n$ predstavlja nagib pravca, a $\log K_F$ odsječak na y-osi [28].

2.3.1.2. Langmuirova izoterma [25, 28, 30]

Langmuirova adsorpcijska izoterma prvenstveno je bila izvedena za opis adsorpcije plinovite ili tekuće faze na aktivni ugljen. Na temelju molekularno-kinetičkih predodžbi, Langmuir je pretpostavio da se pri konstantnoj temperaturi uspostavlja dinamička ravnoteža u kojoj je broj molekula zadržanih u jedinici vremena uslijed sorpcije jednak broju molekula koje se u istom vremenu oslobađaju iz sorbiranog stanja odnosno da sorpcija prestaje zasićenjem površine monomolekularnim slojem sorbirane tvari. Matematički oblik nelinearizirane Langmuirove izoterme glasi:

$$q_e = \frac{q_m k_F c_e}{1 + k_L c_e} \quad (2-3)$$

pri čemu q_m predstavlja maksimalni sorpcijski kapacitet monosloja, a K_L Langmuirovu konstantu povezani sa slobodnom energijom sorpcije. Linearizirani oblik Langmuirove izoterme:

$$\frac{c_e}{q_e} = \frac{1}{k_L q_m} + \frac{c_e}{q_m} \quad (2-4)$$

predstavlja jednadžbu pravca s nagibom $1/q_m$ i odsječkom na y-osi $1/K_L q_m$.

2.3.1.3. Dubinin-Radushkevicheva izoterma [25, 28, 30]

Dubinin-Radushkevicheva izoterma je empirijski model prvobitno izведен za opis adsorpcije podkritičnih para u mikropore krutine. Model proizlazi iz tzv. potencijalne teorije adsorpcije koja uzima u obzir postojanje privlačnih sila kratkog dometa koje djeluju na površinu adsorbensa i vežu molekule adsorbata. Iz tog razloga, na površini postoji adsorpcijsko potencijalno polje koje je okarakterizirano određenom vrijednošću električnog potencijala:

$$\varepsilon = R T \ln \left(1 + \frac{1}{c_e} \right) \quad (2-5)$$

pri čemu T predstavlja temperaturu, a R opću plinsku konstantu. Iznad mesta istog adsorpcijskog potencijala nalazi se određena koncentracija adsorbiranih molekula:

$$q_e = q_m^{(-\beta \varepsilon^2)} \quad (2-6)$$

gdje je q_m teoretski koeficijent zasićenja za vrijednost potencijala $\varepsilon=0$, a β konstanta povezana s adsorpcijskim kapacitetom.

Jedna od jedinstvenih značajki ovog modela jest da je on ovisan o temperaturi. Drugim riječima, kada se podaci o adsorpciji na različitim temperaturama smjeste na isti grafički prikaz, koji prikazuje ovisnost logaritma koncentracije adsorbirane tvari o kvadratu potencijalne energije, svi oni leže na istoj krivulji tzv. karakterističnoj krivulji.

$$\ln q_e = \ln q_m - \beta \varepsilon^2 \quad (2-7)$$

2.3.1.4. Temkinova izoterma

Temkinov model prepostavlja da je ovisnost topline sorpcije o debljini sloja na površini sorbenta linear, tj. da se ona linearno smanjuje s povećanjem debljine sloja. Linearni oblik modela glasi:

$$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln C_e + \frac{RT}{b_T} \ln A \quad (2-8)$$

pri čemu ga karakteriziraju konstanta $B=RT/b_T$, koja je povezana s energijom sorpcije, b_T (J/mol), te Temkinova ravnotežna konstanta sorpcije, A (L/g), koja odgovara maksimalnoj vezanoj energiji [28].

2.3.2. Kinetika desorpcije

Kinetika desorpcije može se opisati u 4 glavna koraka [28]:

- transport otopljene tvari (sorbata) kroz otopinu (međufazna difuzija)
- difuzija sorbata preko tekućeg filma koji okružuje česticu sorbenta
- difuzija sorbata do površine i kroz pore sorbenta (međučestična difuzija)

- sorpcija i desorpcija sorbata s površine sorbensa.

Za opis brzine desorpcije najčešće se primjenjuju dva kinetička modela, model pseudo-prvog i model pseudo-drugog reda, koja ne uzimaju u obzir pojedine korake desorpcije te model međučestične difuzije koji uzima u obzir difuziju sorbata do pora i kroz pore čvrste tvari kao i sorpciju i desorpciju između sorbata i aktivnih mesta sorbensa.

Model pseudo-prvog reda opisan je slijedećom linearnom jednadžbom:

$$\log (q_e - q_t) = \log q_e - \frac{k_1}{2,303} \cdot t \quad (2-9)$$

pri čemu q_e ($\mu\text{g/g}$) predstavlja ravnotežnu koncentraciju sorbirane tvari, koja se može odrediti iz odsječka pravca na y-osi, dok k_1 (min^{-1}) predstavlja konstantu brzine sorpcije pseudo-prvog reda koja se može odrediti iz nagiba pravca.

Prema modelu pseudo-drugog reda, količina sorbirane tvari proporcionalna je broju aktivnih mesta sorbensa. Linearizirani oblik ovog modela dan je jednadžbom:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad (2-10)$$

pri čemu k_2 ($\text{g}/\mu\text{g min}$) predstavlja konstantu brzine sorpcije pseudo-drugog reda [31].

Model međučestične difuzije opisuje prijenos otopljene tvari iz mase otopine na površinu čvrste faze, a opisan jednadžbom:

$$q_t = k_{id} \cdot t^{0,5} + C \quad (2-11)$$

pri čemu q_t predstavlja koncentraciju adsorbirane tvari na površini adsorbensa u vremenu t ($\mu\text{g/g}$), k_{id} predstavlja konstantu brzine međučestične difuzije ($\mu\text{g/g}\cdot\text{min}^{0,5}$), t je vrijeme (min), a C predstavlja konstantu koja ovisi o debljini graničnog sloja adsorbensa. Vrijednost konstante brzine međučestične difuzije određuje se iz grafičkog prikaza ovisnosti q_t o $t^{0,5}$ [32].

2.3.3. Koeficijent raspodjele [33]

Za procjenu jakosti sorpcije/desorpcije otopljene tvari (farmaceutika) sa čvrste faze (tla), potrebno je znati omjer koncentracije tvari sorbirane na tlo i ravnotežne koncentracije tvari u otopini. Takav omjer naziva se koeficijentom raspodjele, K_d :

$$K_d = \frac{q_e}{c_e} \quad (2-12)$$

Niske vrijednosti koeficijenta raspodjele ukazuju na sklonost farmaceutika desorpciji odnosno njegovom ispiranju i mobilnosti u tlu, dok visoke vrijednosti ukazuju na jaku sorpciju. Kao što je već rečeno, na sorpciju odnosno desorpciju uvelike utječu parametri tla i fizikalno-kemijske karakteristike farmaceutika pa tako na vrijednost koeficijenta raspodjele najveći značaj imaju sadržaj organskog ugljika u tlu te pH vrijednost otopine.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1 Materijali

3.1.1. Kemikalije

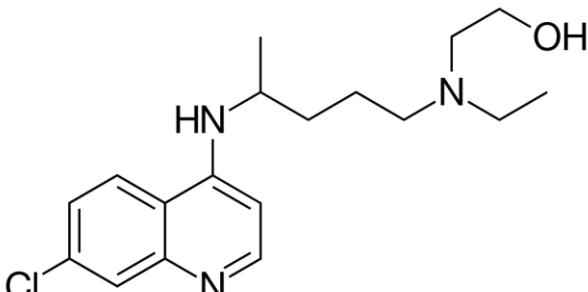
Za eksperimentalni dio ovog rada korištene su slijedeće kemikalije:

- Kalcijev klorid, CaCl₂; proizvođač: POCH, Poljska, stupanj čistoće *p.a*
- HCl; proizvođač: Biovit d.o.o., Varaždin, Hrvatska, stupanj čistoće *p.a*
- NaOH; proizvođač: Gram-mol d.o.o., Zagreb, Hrvatska, stupanj čistoće *p.a*

3.1.2. Farmaceutski aktivne tvari - hidroksiklorokin i metoklopramid

U tablicama 3.1. i 3.2. prikazane su fizikalno-kemijske karakteristike ispitivanih farmaceutika, hidroksiklorokina i metoklopramida.

Tablica 3.1. Fizikalno-kemijske karakteristike hidroksiklorokina [34]

Klasa farmaceutika	kinolin
Naziv po IUPAC-u	2 - ({4 - [(7-klorkinolin-4-il) amino] pentil} (etil) amino) etan-1-ol
Empirijska formula	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O
Molarna masa, [g/mol]	335,872
Strukturna formula	
CAS broj	118-42-3
Točka tališta, [°C]	89-91
Topljivost, [mg/L]	26,1
pK_a	15,59

Tablica 3.2. Fizikalno-kemijske karakteristike metoklopramida [35]

Klasa farmaceutika	antibiotik; antiemetik
Naziv po IUPAC-u	4-amino-5-kloro-N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-metoksibenzamid
Empirijska formula	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂
Molarna masa, [g/mol]	299,796
Strukturna formula	
CAS broj	364-62-5
Točka tališta, [°C]	147,25
Topljivost, [mg/L]	200 pri 25 °C
pK_a	9,27 pri 25 °C

3.1.3 Tla

Za provedbu ovog eksperimenta korišteno je 5 uzoraka tla s područja Republike Hrvatske. Na slici 3.1. to su redom: tlo Gračac s područja Zadarske županije, tlo Topusko s područja Sisačko-moslavačke županije, tlo Bruvno s područja Zadarske županije te tlo Dolina i Ljupina s područja Brodsko-posavske županije.



Slika 3.1. Uzorci tla

3.1.3.1. Fizikalno-kemijske značajke tla

Ovisno o djelovanju različitih pedogenetskih procesa te o utjecaju različitih pedogenetskih čimbenika na razvoj i nastanak tla, svako se tlo međusobno razlikuje po svojim morfološkim, fizičkim, kemijskim i biološkim osobinama. Desorpција испитivanih farmaceutika, hidroksiklorokina i metoklopramida, s prirodnih uzoraka tla uvelike ovisi o tim karakteristikama i rezultat je njihove međusobne interakcije. U tablici 3.3. prikazana su fizikalno-kemijska svojstva испитivanih uzoraka tla.

Tablica 3.3. Fizikalno-kemijska svojstva tla [36, 37]

	Bruvno	Dolina	Gračac	Ljupina	Topusko
w(KP), %	45,20	42,00	56,65	40,40	29,90
w(G), %	0,10	0,05	0,05	0,05	0,05
w(P), %	0,15	0,30	0,10	0,25	0,25
w(SP),%	54,55	57,65	43,20	59,30	70,50
pH (u 0,01 M CaCl ₂)	7,09	6,37	7,25	5,75	6,58
Provodnost, µS/cm	115,30	149,80	44,60	111,90	196,00
TDS, mg/L	73,79	95,87	28,54	71,62	125,44
w(humus), %	3,48	3,95	1,52	3,08	5,06
w(CaCO ₃), g/kg	94,00	4,38	797,14	0,63	35,02
Zn, µg/10 g	8,45	24,08	6,64	29,50	275,44
Cu, µg/10 g	16,00	84,00	12,46	52,53	91,23
Fe, µg/10 g	202,08	830,45	245,60	1439,13	1674,25
Mn, µg/10 g	95,35	351,60	225,68	379,65	1067,00

3.2. Instrumenti

3.2.1. Analitička vaga

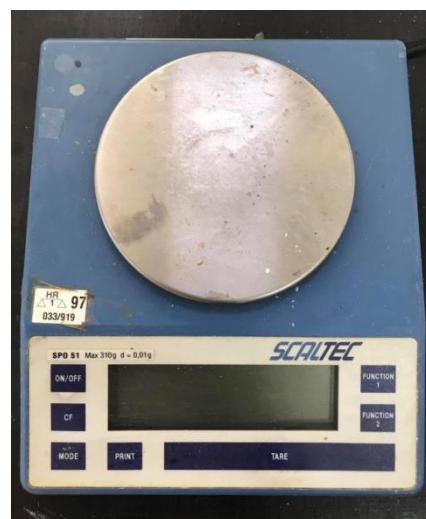
Za precizno određivanje mase uzorka (farmaceutika) korištena je analitička vaga Mettler Toledo XA105DU, čija je mogućnost očitavanja 0,01 mg, a maksimalan kapacitet 120 g.



Slika 3.2. Mettler Toledo XA105DU

3.2.2. Tehnička vaga

Za razliku od analitičke vage, preciznost tehničke vage kreće se u rasponu od 0,001 do 0,1 g, a maksimalan kapacitet vaganja može biti i do nekoliko kilograma. Za određivanje mase uzorka (tla) korištena je tehnička vaga Scaltec SP0 51 s mogućnošću očitavanja 0,01 g te maksimalnim kapacitetom od 310 g.



Slika 3.3. Scaltec SP0 51

3.2.3. pH metar

U svrhu mjerjenja pH vrijednosti otopina korišten je elektronski pH-metar Mettler Toledo, S 20 SevenEasy. To je u osnovi voltmetar spojen na elektrodu, a napon koji se stvara posljedica je različite pH vrijednosti unutar elektrode i pH vrijednosti ispitivane otopine.



Slika 3.4. Mettler Toledo

3.2.4. Mućkalica

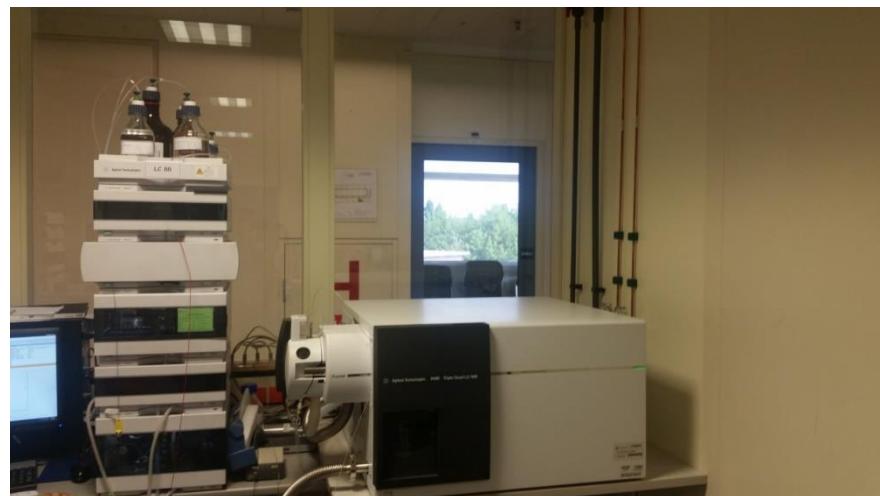
Za mućkanje pripremljenih uzoraka korištena je mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080. Na mućkalici se može odabrat̄ željena temperatura mućkanja (u rasponu od 5-80 °C), željeni broj okretaja u minuti (u rasponu od 25-500 okretaja/min) te vrijeme trajanja mućkanja.



Slika 3.5. Mućkalica New Brunswick Scientific, Innova 4080

3.2.5. Tekućinski kromatograf visoke djelotvornosti (UHPLC)

Za analizu ekstrakata nakon mućkanja koristen je UHPLC Agilent Series 1290 uređaj koji se sastoji od vakuumskog degazera, automatskog dodavača uzorka, termostata i binarne pumpe te je spojen na spektrometar masa Agilent 6490 Triple Quad MS. Korištena je BEH C18 kolona dimenzija 100 x 2,1 mm čiji je promjer čestica unutar kolone 1.7 µm.



Slika 3.6. UHPLC Agilent Series 1290

3.3. Opis rada

3.3.1. Priprema standardnih otopina hidroksiklorokina i metoklopramida

Pripremljene su standardne otopine hidroksiklorokina i metoklopramida koncentracija 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0 i 2,0 mg/L, otapanjem točno određene odvage mase farmaceutika u točno određenim volumenima 0,1, 0,01 i 0,001 M otopine kalcijeva klorida, CaCl₂.

3.3.2. Određivanje kinetike desorpcije mućanjem

Nakon pripreme standardnih otopina farmaceutika slijedi vaganje prethodno usitnjениh i prosijanih uzoraka tla. Za određivanje kinetike desorpcije korišteno je tlo Ljupina. Na tehničkoj vagi važe se 1,0 g tla, a svako se mjerjenje provodi u 2 ponavljanja. U svaki uzorak doda se 10 mL standardne otopine farmaceutika različitih koncentracija (0,1; 0,5; 2,0 mg/L) napravljenih međurazrijeđenjem s 0,01 M otopinom CaCl₂. Tako pripremljene otopine stavljaju se 24 h na mućanje pri sobnoj temperaturi od 25 °C. Nakon mućanja, čeka se da se talog slegne, a bistri dio otopine se dekantira. Zatim se u svaki uzorak doda 10 mL 0,01 M otopine CaCl₂ i mućka u različitim vremenima (10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 18h i 24h) kako bi se odredilo vrijeme potrebno za postizanje maksimalne desorpcije. Nakon mućanja bistri dio se, pomoću šprice, profiltrira preko membranskog filtra (0,45 µm) u vijalice nakon čega se snima na tekućinskom kromatografu ultra visoke djelotvornosti (UHPLC). Osim ispitivanih uzoraka, u vijalice se stavljaju i standardne otopine farmaceutika koncentracija 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0 i 2,0 mg/L napravljenih međurazrijeđenjem s 0,01 M otopinom CaCl₂.

3.3.3. Određivanje desorpcije mućanjem

Važe se 1,0 g tla, a svako mjerjenje ponavlja se 3 puta. U svaku se čašu dodaje 10 mL standardne otopine farmaceutika koncentracija 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0 i 2,0 mg/L napravljenih međurazrijeđenjem s 0,01 M otopinom CaCl₂ (ukupno 90 čaša). Čaše se, zatim, stavljaju 24 h na mućanje nakon čega se uzorci stavljaju da odstoje kako bi se bistri dio otopine odvojio od

taloga. Bistri dio se dekantira, u svaku čašu stavi se 10 mL 0,01 M otopine CaCl_2 i sve se zajedno opet stavi mućkati na 24 h. Ostatak eksperimenta isti je kao i kod određivanja kinetike desorpcije.

Mjerenja su se provodila pri „normalnom“ pH području otopina hidroksiklorokina (pH=6,5) i metoklopramida (pH=7,0). Na isti se način provode i eksperimenti za otopine 0,1 odnosno 0,001 M CaCl_2 te mjerenja za pH=5,0 i pH=8,0 za otopine hidroksiklorokina te pH=5,0 i pH=9,0 za otopine metaklopramida u otopini 0,01 M CaCl_2 . Za namještanje pH korištene su otopine klorovodične kiseline, HCl, i natrijevog hidroksida, NaOH.

3.3.4. Analiza uzorka pomoću tekućinskog kromatografa ultra visoke djelotvornosti (UHPLC)

Nakon desorpcije hidroksiklorokina i metoklopramida na uzorce tla i filtriranja bistrog dijela otopine u vijalice, sadržaj vijalice se injektira u HPLC kromatograf. Osim snimanja uzorka, snimaju se i standardne otopine farmaceutika koncentracija 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1,0 i 2,0 mg/L. Uređaj je spojen na spektrometar masa kojim su detektirani analiti. Ionizacija uzorka je elektroraspršenjem u pozitivnom modu.

Za analizu uzorka otopina hidroksiklorokina, pokretna faza sastojala se od 0,1% mravlje kiseline u H_2O (A) i 0,1% mravlje kiseline u acetonitrilu (B) uz izokratno eluiranje. Sastav pokretne faze prikazan je u tablici 3.4.

Tablica 3.4. Sastav pokretne faze za analizu uzorka hidroksiklorokina tekućinskom kromatografijom

Vrijeme / min	Volumen otapala A / %
0,00	80
2,00	80

Prije početka analize, potrebno je kondicionirati kromatografsku kolonu i pričekati da se tlak ustabili. U kolonu je injektirano 1 μL uzorka. Protok je tijekom analize iznosio 0,5 mL/min. Uvjeti izvora iona spekrometra masa, pri kojima je provedena analiza, prikazani su u tablici 3.5.

Tablica 3.5. Uvjeti izvora iona spektrometra masa za hidroksiklorokin

Temperatura plina	250 °C
Protok plina	15 L/min
Tlak raspršivača plina	20 psi
Napon kapilare	4500 V

Snimanje i obrada dobivenih rezultata mjerjenja napravljeni su uz pomoć računalnog programa Mass Hunter. Hidroksiklorokin je identificiran na temelju spektara masa i vremena zadržavanja iako m/z omjer molekulskog iona vrlo često može biti dovoljan za identifikaciju prisutnog analita.

Kvantitativna analiza provodila se integriranjem kromatograma, odnosno očitavanjem površine ispod odgovarajuće kromatografske krivulje hidroksiklorokina (tablica 3.6.). Nakon očitavanja površina ispod krivulja uspoređivale su se vrijednosti površina standardnih otopina i uzoraka nakon desorpcije.

Tablica 3.6. Uvjeti LC-ESI-MS-MS analize za analizu uzoraka otopina hidroksiklorokina

Farmaceutik	Vrijeme zadržavanja / min	Prekursor ion (m/z)	Rezultirajući ion (m/z)	Fragmentor / V	Energija sudara / eV
Hidroksiklorokin	1,5	336,0	246,8	380	20

Za analizu uzoraka otopina metoklopramida, pokretna faza sastojala se od od 0,1% mravlje kiseline u H_2O (A) i 0,1% mravlje kiseline u acetonitrilu (B) uz gradijentno eluiranje. Gradijent pokretne faze prikazan je u tablici 3.7.

Tablica 3.7. Gradijent pokretne faze za analizu uzoraka metoklopramida tekućinskom kromatografijom

Vrijeme / min	Volumen otapala A / %
0,00	80
1,00	20
1,01	80
2,00	80

Budući da se radi o gradijentu pokretne faze, prije svakog injektiranja uzoraka potrebno je kolonu prethodno uravnotežiti. Za to je potrebna jedna minuta.

Kvantitativna analiza metoklopramida provodila se integriranjem kromatograma, na osnovu parametara prikazanih u tablici 3.8.

Tablica 3.8. Uvjeti LC-ESI-MS-MS analize za analizu uzoraka otopina metoklopramida

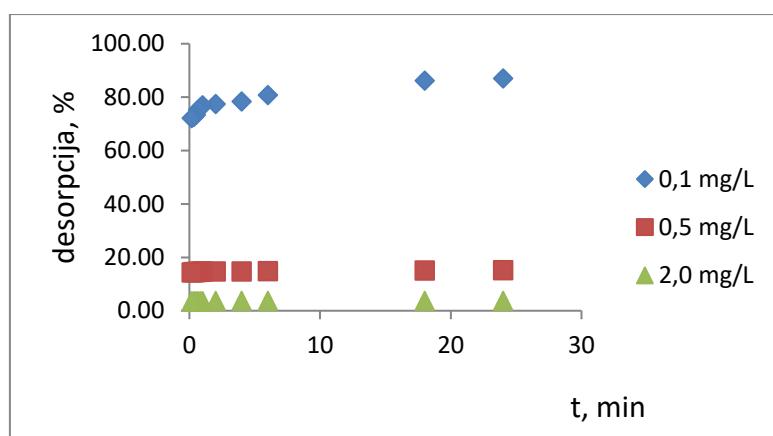
Farmaceutik	Vrijeme zadržavanja / min	Prekursor ion (m/z)	Rezultirajući ion (m/z)	Fragmentor / V	Energija sudara / eV
Metoklopramid	0,9	300	184	380	30

Ostali uvjeti i metode analize uzoraka otopina metoklopramida isti su kao i za analizu uzoraka otopina hidroksiklorokina.

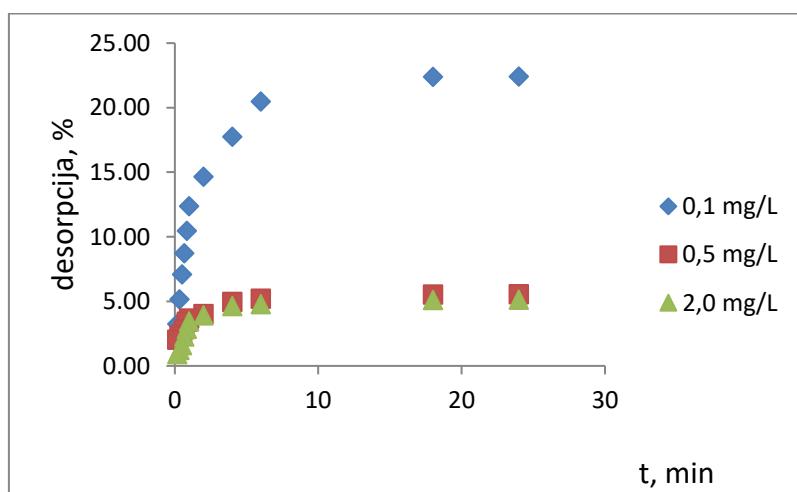
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Utjecaj vremena zadržavanja

Desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida s uzorka tla u ovisnosti o različitim vremenima zadržavanja farmaceutika na tlu, bila je ispitivana s otopinama triju različitih koncentracija, 2,0, 0,5 i 0,1 mg/L. Vremena zadržavanja iznosila su: 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 18h i 24h. Na temelju grafičkih prikaza na slikama 4.1. i 4.2. jasno je vidljivo da desorpcija (izražena u postocima) raste s povećanjem vremena zadržavanja do određenog trenutka. Nakon tog trenutka, desorpcija se odvija vrlo sporo s neznatnim porastom od 18 do 24 h pri svim koncentracijama. Iz tog se razloga može reći da je nakon 24 h postignuto ravnotežno stanje. Nadalje, promjene tijekom desorpcije nešto su izraženije što su koncentracije farmaceutika manje, odnosno više farmaceutika se desorbira pri nižim ispitivanim koncentracijama.



Slika 4.1. Desorpcija hidroksiklorokina u ovisnosti o vremenu zadržavanja



Slika 4.2. Desorpcija metoklopramida u ovisnosti o vremenu zadržavanja

4.2. Kinetika desorpcije

Kao referentni uzorak tla za ispitivanje kinetike desorpcije hidroksiklorokina i metoklopramida uzeto je tlo Ljupina. U tablicama 4.1. i 4.2. prikazani su izračunati parametri kinetike desorpcije oba farmaceutika za ispitivano tlo.

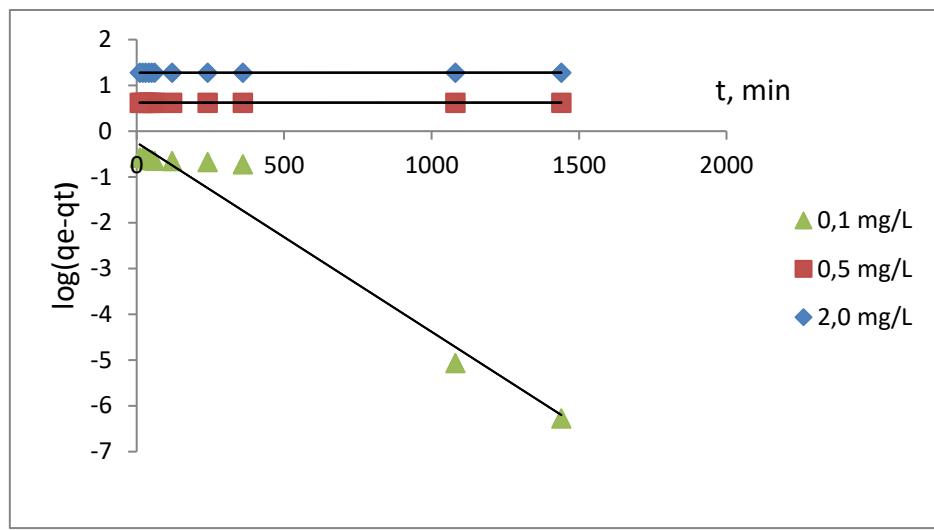
Tablica 4.1. Parametri pseudokinetičkog modela 1. i 2. reda za hidroksiklorokin

	mg/L	Pseudokinetički model 1. reda				Pseudokinetički model 2. reda		
		$q_{e,exp}$, $\mu\text{g/g}$	$q_{e,calc}$, $\mu\text{g/g}$	R^2	k_1 (min^{-1})	$q_{e,calc}$, $\mu\text{g/g}$	R^2	k_2 ($\text{g}/\mu\text{g min}$)
Ljupina	2,0	0,72	18,92	0,6438	$2,303 \cdot 10^{-6}$	0,72	1,000	2,432
	0,5	0,76	4,20	0,0284	$4,606 \cdot 10^{-7}$	0,76	1,000	$4,313 \cdot 10^{-1}$
	0,1	0,87	0,56	0,9580	$9,442 \cdot 10^{-3}$	0,87	0,9996	$1,061 \cdot 10^{-1}$

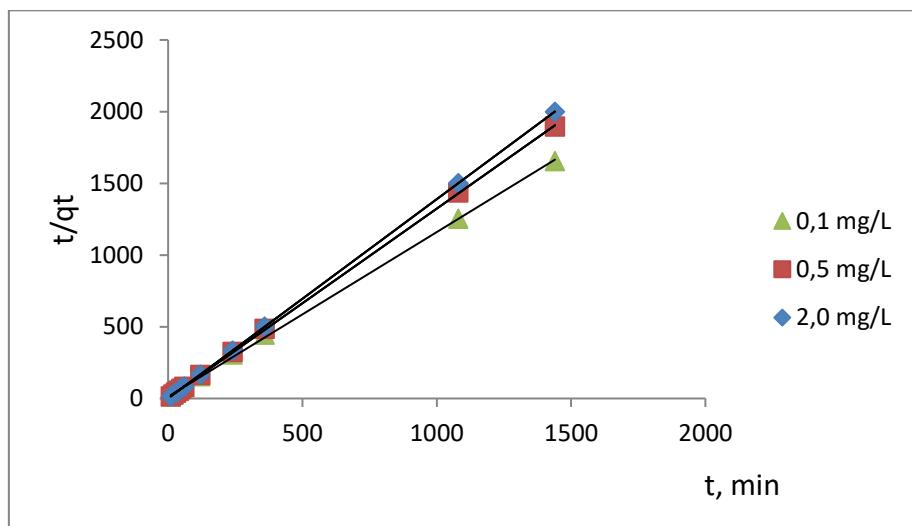
Tablica 4.2. Parametri pseudokinetičkog modela 1. i 2. reda za metoklopramid

	mg/L	Pseudokinetički model 1. reda				Pseudokinetički model 2. reda		
		$q_{e,exp}$, $\mu\text{g/g}$	$q_{e,calc}$, $\mu\text{g/g}$	R^2	k_1 (min^{-1})	$q_{e,calc}$, $\mu\text{g/g}$	R^2	k_2 ($\text{g}/\mu\text{g min}$)
Ljupina	2,0	1,02	18,85	0,3335	$4,606 \cdot 10^{-6}$	1,06	0,9994	$1,945 \cdot 10^{-2}$
	0,5	0,28	4,71	0,2653	$4,606 \cdot 10^{-6}$	0,28	0,9997	$1,049 \cdot 10^{-1}$
	0,1	0,22	2,27	0,9529	$1,059 \cdot 10^{-2}$	0,24	0,9997	$6,204 \cdot 10^{-2}$

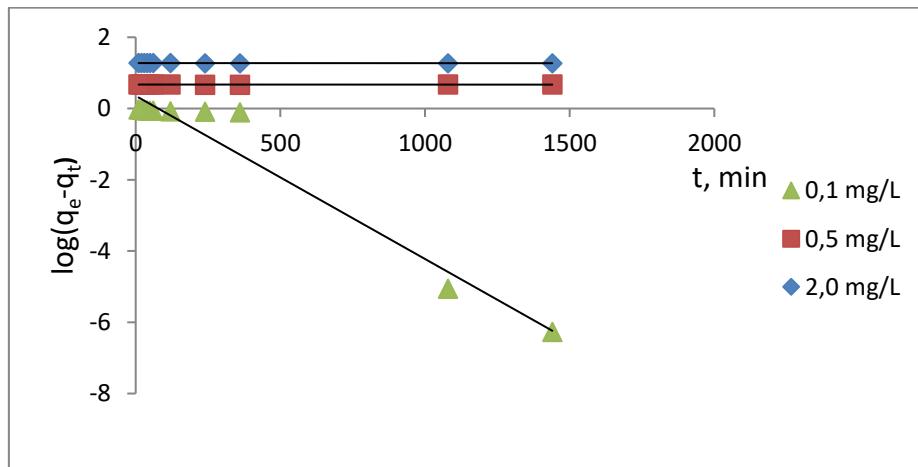
Kod oba farmaceutika, vrijednosti regresijskog koeficijenta pseudokinetičkog modela 1. reda su relativno niske, a vrijednosti $q_{e,exp}$ i $q_{e,calc}$ bitno se razlikuju. Za opis danih kinetika desorpcije pogodniji je pseudokinetički model 2. reda kod kojeg su vrijednosti regresijskog koeficijenta jednake ili blizu 1, a slaganje između $q_{e,exp}$ i $q_{e,calc}$ je puno bolje tj. njihove su vrijednost većinom jednake. Preklapanje s eksperimentalnim podacima kod pseudokinetičkog modela 2. reda jasno je vidljivo i sa slika 4.3.-4.6.



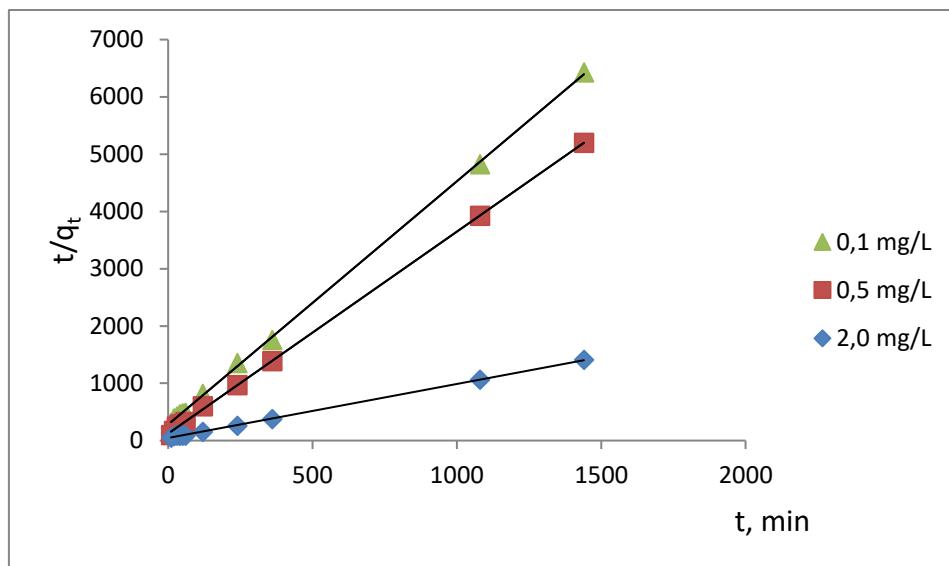
Slika 4.3. Grafički prikaz pseudokinetičkog modela 1. reda za otopine hidroksiklorokina



Slika 4.4. Grafički prikaz pseudokinetičkog modela 2. reda za otopine hidroksiklorokina

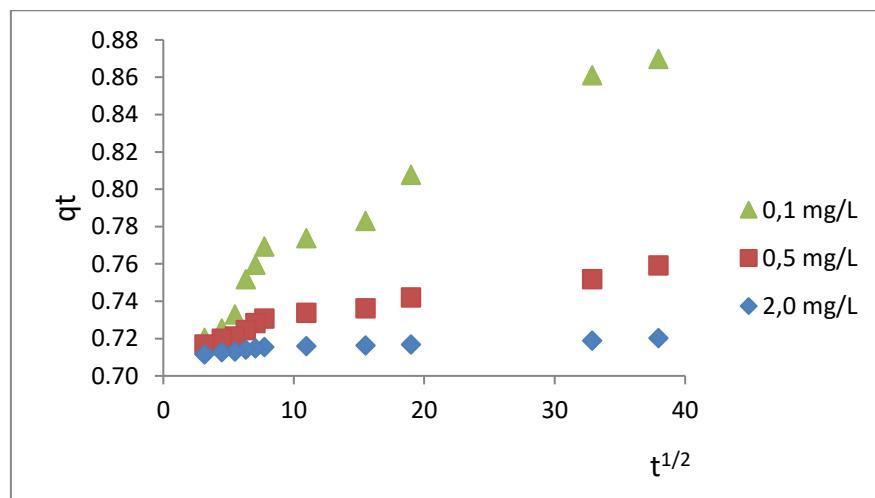


Slika 4.5. Grafički prikaz pseudokinetičkog modela 1. reda za otopine metoklopramida

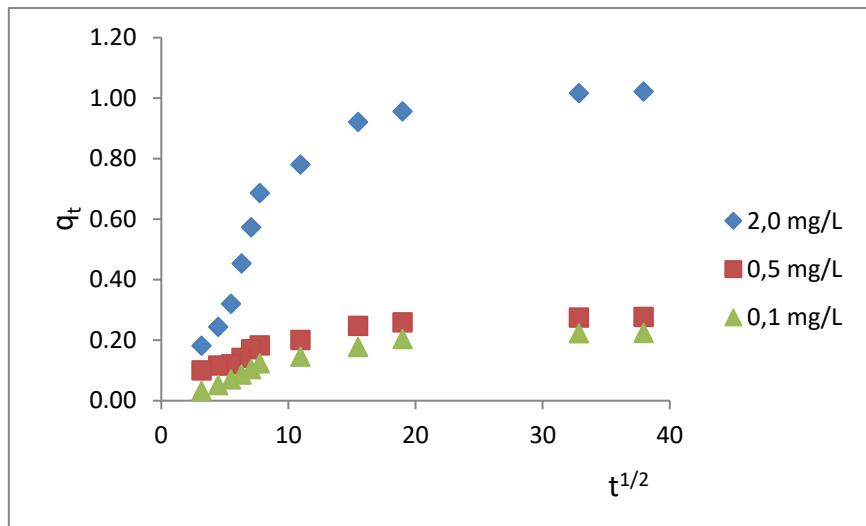


Slika 4.6. Grafički prikaz pseudokinetičkog modela 2. reda za otopine metoklopramida

Iz dobivenih grafova za model međučestične difuzije (slike 4.7. i 4.8.) uočljivo je da postoji tri linearne područja što znači da međučestična difuzija nije jedini proces koji određuje brzinu desorpcije. Prvi linearni dio prikazuje brzi prijenos sorbiranih molekula iz otopine na površinu sorbensa. Zatim se otopljena tvar prenosi međučestičnom difuzijom u unutrašnjost sorbensa kroz makro, mezo i mikro pore (drugo linearno područje). Na poslijetku se postiže ravnoteža tj. površina sorbensa biva potpuno prekrivena sorbiranim tvari (treće linearno područje) [38]. Parametri svakog linearног područja za oba farmaceutika prikazani su u tablici 4.3. i 4.4.



Slika 4.7. Model međučestične difuzije za desorpciju hidroksiklorokina



Slika 4.8. Model međučestične difuzije za desorpciju metoklopramida

Tablica 4.3. Parametri modela međučestične difuzije za desorpciju hidroksiklorokina

mg/ L	Model međučestične difuzije									
	Prvi korak desorpције			Drugi korak desorpције			Treći korak desorpције			
	k_{id1} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_1	R^2	k_{id2} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_2	R^2	k_{id3} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_3	R^2	
Ljupina	2,0	0,0008	0,7088	0,9860	0,0001	0,7149	0,9020	0,0003	0,7094	1,000
	0,5	0,0023	0,7094	0,9644	0,0010	0,7221	0,9590	0,0014	0,7044	1,000
	0,1	0,0113	0,6789	0,9386	0,0041	0,7258	0,8921	0,0017	0,8047	1,000

Tablica 4.4. Parametri modela međučestične difuzije za desorpciju metoklopramida

mg/ L	Model unutačestične difuzije									
	Prvi korak desorpције			Drugi korak desorpције			Treći korak desorpције			
	k_{id1} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_1	R^2	k_{id2} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_2	R^2	k_{id3} ($\mu\text{g/g} \cdot \text{min}^{0.5}$)	C_3	R^2	
Ljupina	2,0	0,0997	0,1739	0,9321	0,0304	0,4506	0,9997	0,0037	0,8888	0,9686
	0,5	0,0120	0,0615	0,9322	0,0088	0,1099	0,9830	0,0010	0,2421	0,9731
	0,1	0,0180	0,0284	0,9930	0,0072	0,0675	0,9993	$6 \cdot 10^{-5}$	0,2217	1,000

Iz vrijednosti konstanata C također je vidljivo da međučestična difuzija nije jedini proces koji određuje brzinu desorpcije farmaceutika s tla jer je za sve uzorke $C \neq 0$. Konstanta brzine

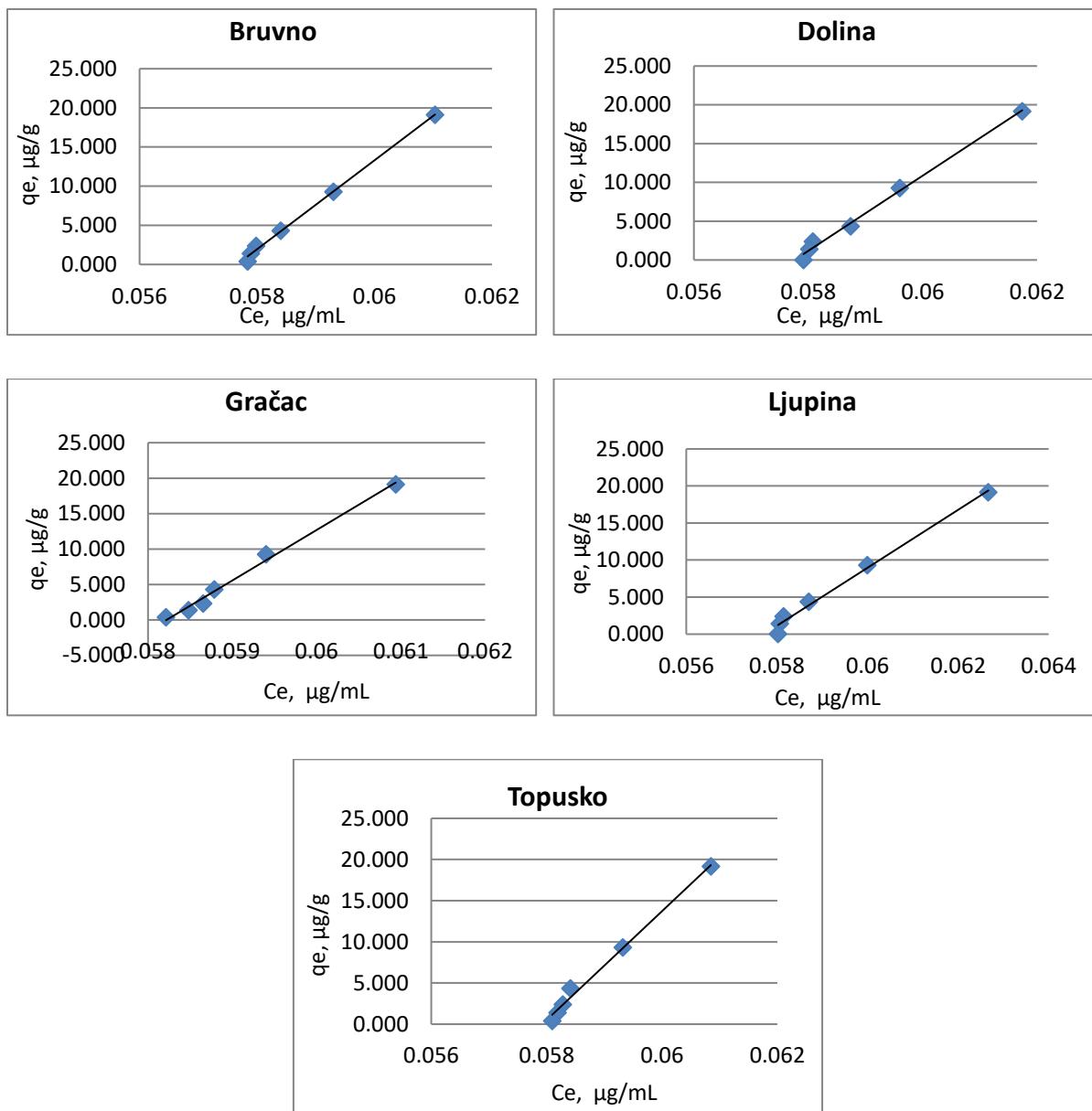
međučestične difuzije najveća je u prvom koraku (za oba farmaceutika), dok je u trećem koraku najmanja budući da se onda postiže ravnotežno stanje desorpcijskog ciklusa. Kod otopina hidroksiklorokina vrijednost konstante brzine opada s porastom koncentracije otopine, dok kod otopina metoklopramida ona raste.

4.3. Desorpcijske izoterme

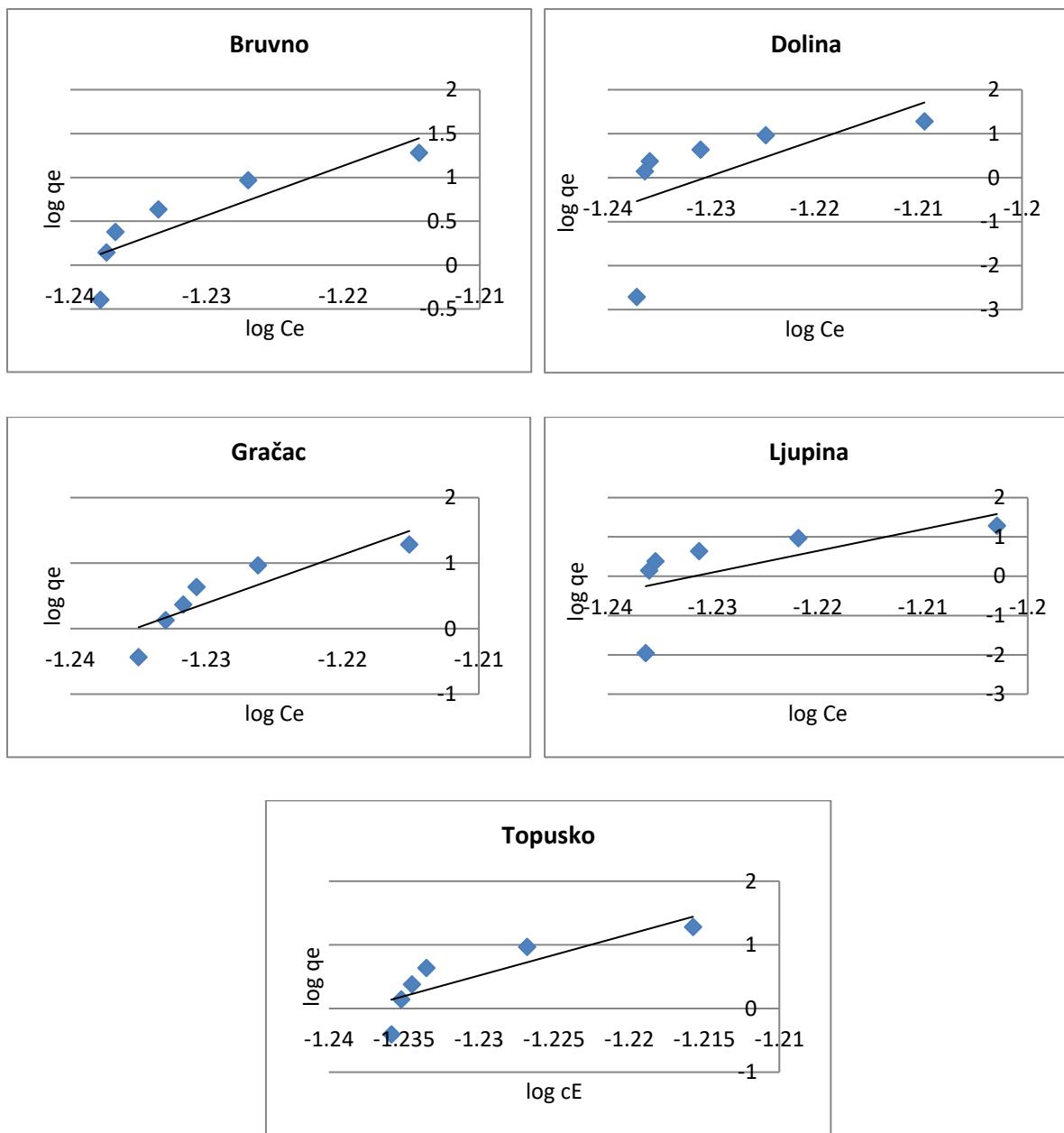
Desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida ispitivana je na pet uzoraka tala s područja Republike Hrvatske. Uzorci su mućkani 24 h nakon čega su analizirani na tekućinskom kromatografu ultra visoke djelotvornosti.

4.3.1. Utjecaj ionske jakosti na proces desorpcije

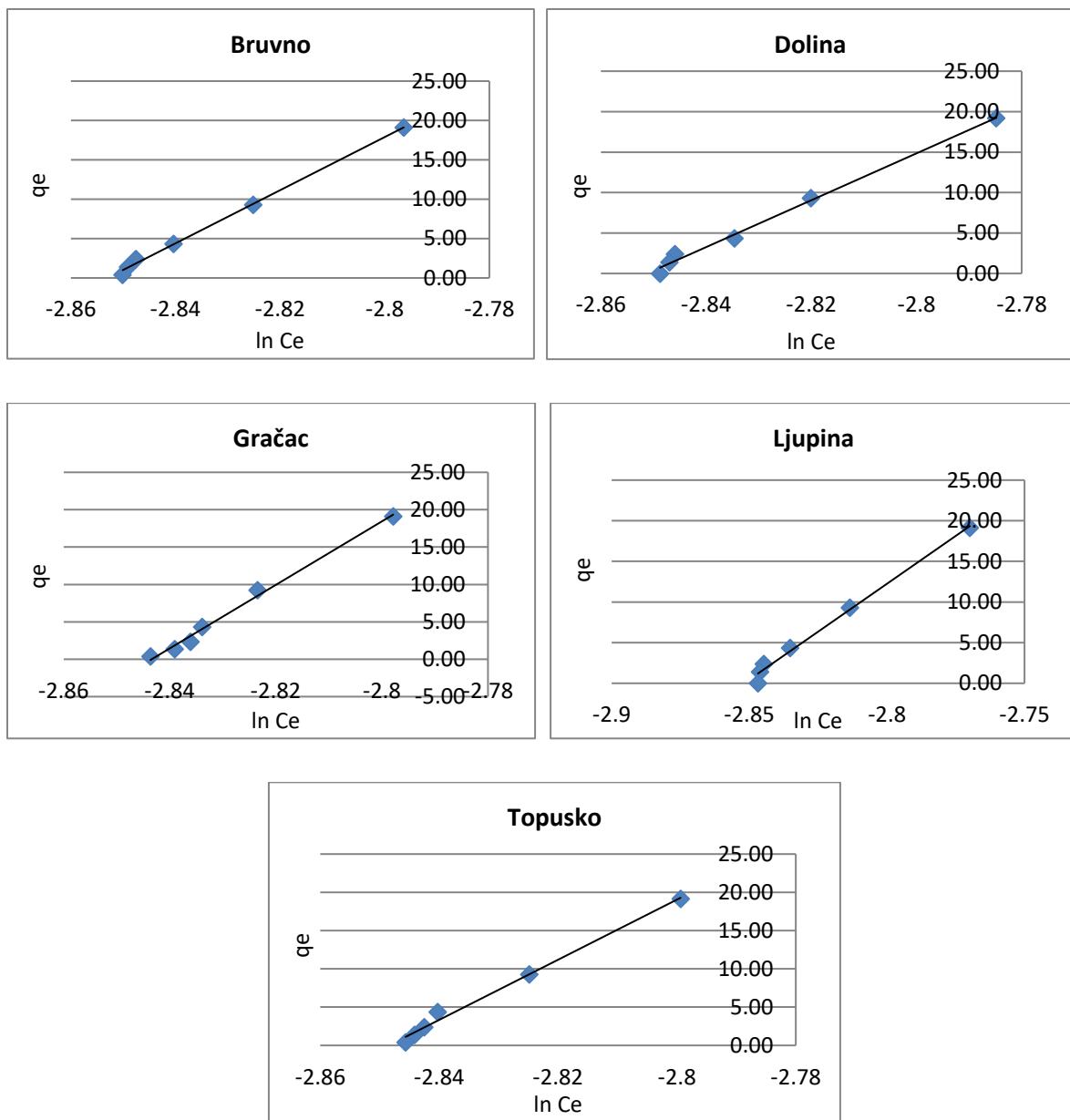
Na slici 4.9. prikazane su linearne desorpcijske izoterme hidroksiklorokina za ispitivana tla, dok su na slikama 4.10. i 4.11. prikazane izračunate Freundlichove i Temkinove izoterme. U tablici 4.5. nalaze se izračunati parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih izotermi za 0,01 M otopinu CaCl_2 .



Slika 4.9. Grafički prikaz linearnih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina za ispitivana tla u otopini $0,01 \text{ M CaCl}_2$ pri početnoj pH vrijednosti



Slika 4.10. Grafički prikaz Freundlichovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina za ispitivana tla u otopini $0,01 \text{ M } \text{CaCl}_2$ pri početnoj pH vrijednosti



Slika 4.11. Grafički prikaz Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina za ispitivana tla u otopini 0.01 M CaCl_2 pri početnoj pH vrijednosti

Tablica 4.5. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

TLO	LINEARNA		FREUNDLICH			TEMKIN			
	K_d , mL/g	R^2	n	K_F , ($\mu\text{g}/\text{g}$) $(\text{mL}/\mu\text{g})^{1/n}$	R^2	A , mL/ μg	B	b_T , J/mol	R^2
Bruvno	5680,9	0,9972	0,02	$1,36 \cdot 10^{70}$	0,7423	17,34	337,42	7,35	0,9973
Dolina	4844,3	0,9938	0,01	$2,79 \cdot 10^{99}$	0,3611	17,31	289,65	8,56	0,9940
Gračac	7122,1	0,9925	0,01	$2,33 \cdot 10^{91}$	0,7645	17,17	424,73	5,84	0,9928
Ljupina	3909,4	0,9909	0,02	$3,65 \cdot 10^{67}$	0,3917	17,32	235,72	10,52	0,9917
Topusko	6607,6	0,9921	0,02	$1,84 \cdot 10^{80}$	0,7096	17,26	392,92	6,31	0,9925

Ispitivanjem desorpcijske ravnoteže opisuje se povezanost količine farmaceutika sorbiranog na površini sorbensa (tla) nakon jednog desorpcijskog ciklusa. Na temelju vrijednosti regresijskog koeficijenta, R^2 , vidljivo je da nisu sve izoterme pogodne za opis desorpcije hidroksiklorokina sa ispitivanih uzoraka tla. Najviše vrijednosti regresijskog koeficijenta dobivene su za Temkinove izoterme ($R^2 \sim 0,9937$), a najniže za Freundlichove ($R^2 \sim 0,5938$).

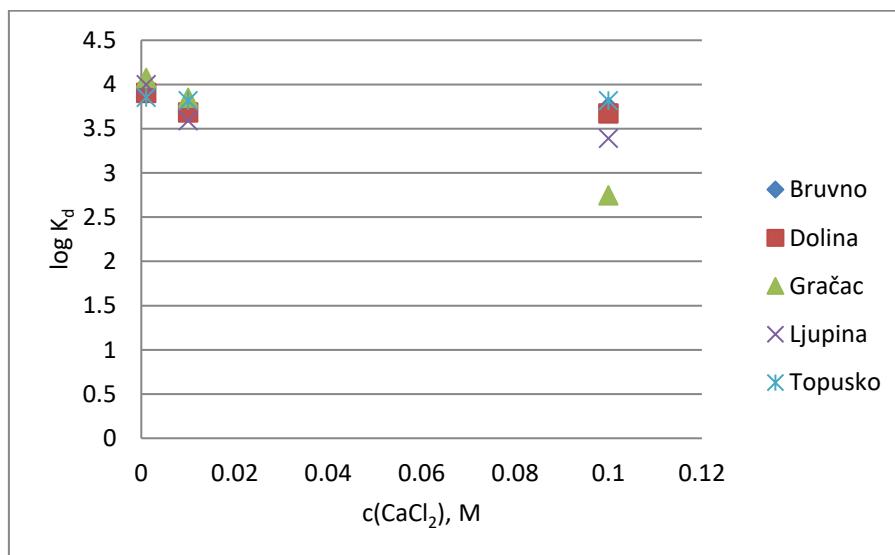
Linearne izoterme, zbog svojih visokih vrijednosti regresijskog koeficijenta ($R^2 \sim 0,9933$), također dobro opisuju desorpciju hidroksiklorokina sa uzoraka tla. Visoke vrijednosti koeficijenta raspodijele, K_d , ukazuju na jaku sorpciju hidroksiklorokina na ispitivane uzorke tla. Najveću vrijednost koeficijenta K_d , ima tlo Gračac koje ujedno ima i najmanji udio humusa (1,52%), dok najnižu vrijednost K_d ima tlo Ljupina iako nema najniži udio humusa. Na temelju dobivenih podataka zaključuje se da K_d u ovom slučaju ne ovisi o sorpcijskom kapacitetu hidroksiklorokina na organske tvari iz tla. Nadalje, vrijednost K_d ovisi i o pH vrijednosti tla. Najmanji pH ima tlo Ljupina (pH=5,75) koje ujedno ima najnižu vrijednost K_d ($K_d = 3909,4 \text{ mL/g}$). S porastom pH raste vrijednost K_d pa tako tlo Gračac ima najveći pH (pH=7,25) uz, već spomenutu, najvišu vrijednost K_d . Takav trend rasta K_d s porastom pH ne slaže se s teorijom što ukazuje na kompleksnost povezanosti karakteristika tla s vrijednošću K_d .

Iz lineariziranog oblika Freundlichove izoterme, izračunate su vrijednosti parametra sorpcije, n . Budući da je za sve uzorke tla parametar n manji od 1, govori se o nefavoriziranoj sorpciji jer su molekule sorbata vezane slabim slobodnim energijama za površinu sorbensa. Velike

vrijednosti Freundlichove konstante, K_F , upućuju na jaku sorpciju hidroksiklorokina na uzorke tla, što nije u skladu sa malim vrijednostima parametara n . Iz svega navedenog, zaključuje se da Freundlichov model nije pogodan za opis desorpcije hidroksiklorokina sa ispitivanih uzoraka tla.

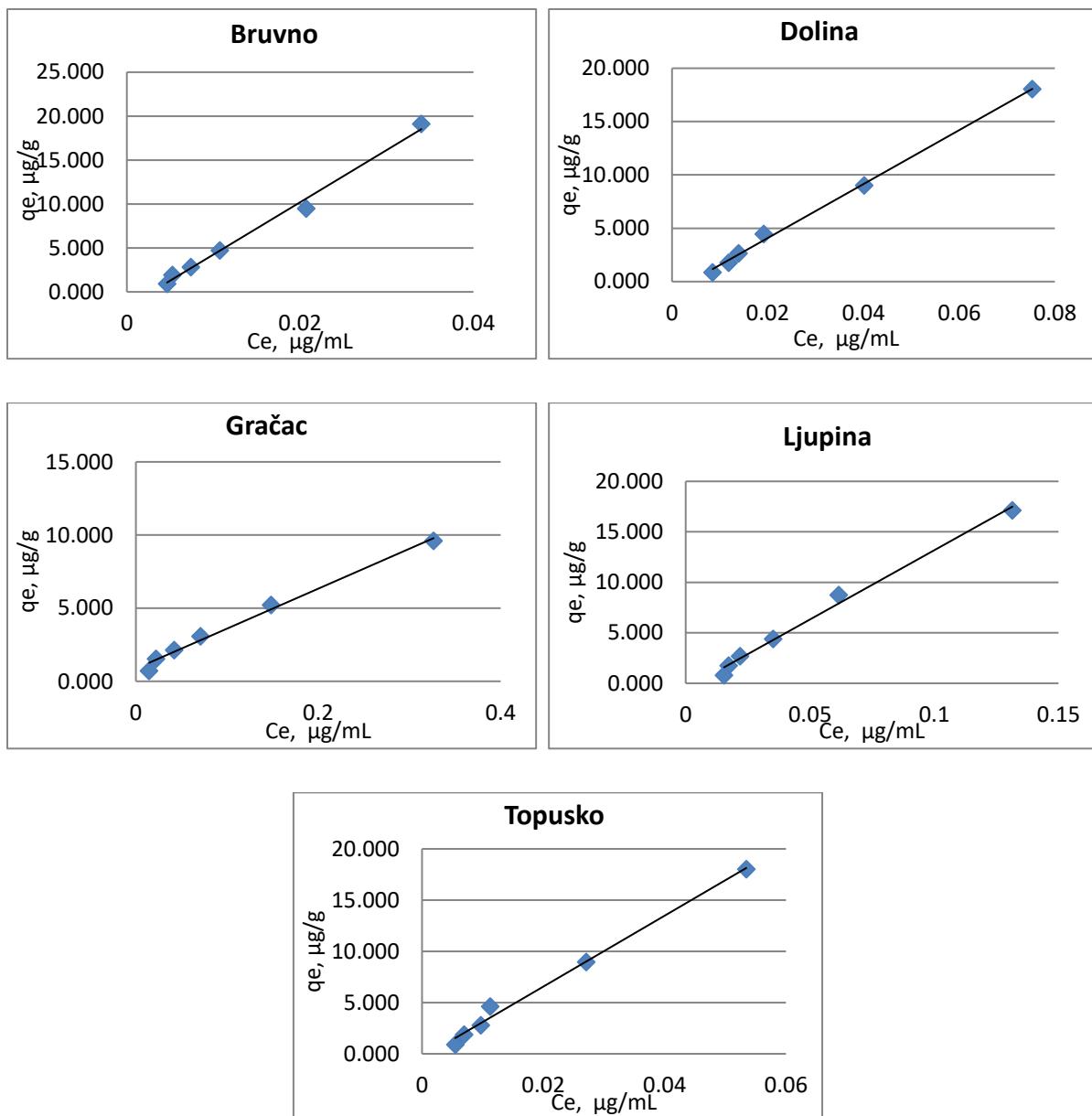
Izračunate vrijednosti Temkinove ravnotežne konstante sorpcije, A približno su jednake za svako tlo ($A \sim 17,28$) te ukazuju na visok sorpcijski potencijal hidroksiklorokina na uzorke tla.

Desorpcija je, osim sa 0,01 M otopinom CaCl_2 , ispitivana i sa 0,1 te 0,001 M otopinom. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih izotermi prikazani su tablično u prilozima 7.1. i 7.2. Na slici 4.12. prikazan je utjecaj ionske jakosti otopine CaCl_2 na desorpciju hidroksiklorokina iz kojeg je vidljivo da se porastom ionske jakosti smanjuje koeficijent raspodjele. Drugim riječima, najviše vrijednosti koeficijenta raspodjele dobivene su za 0,001 M otopinu CaCl_2 .

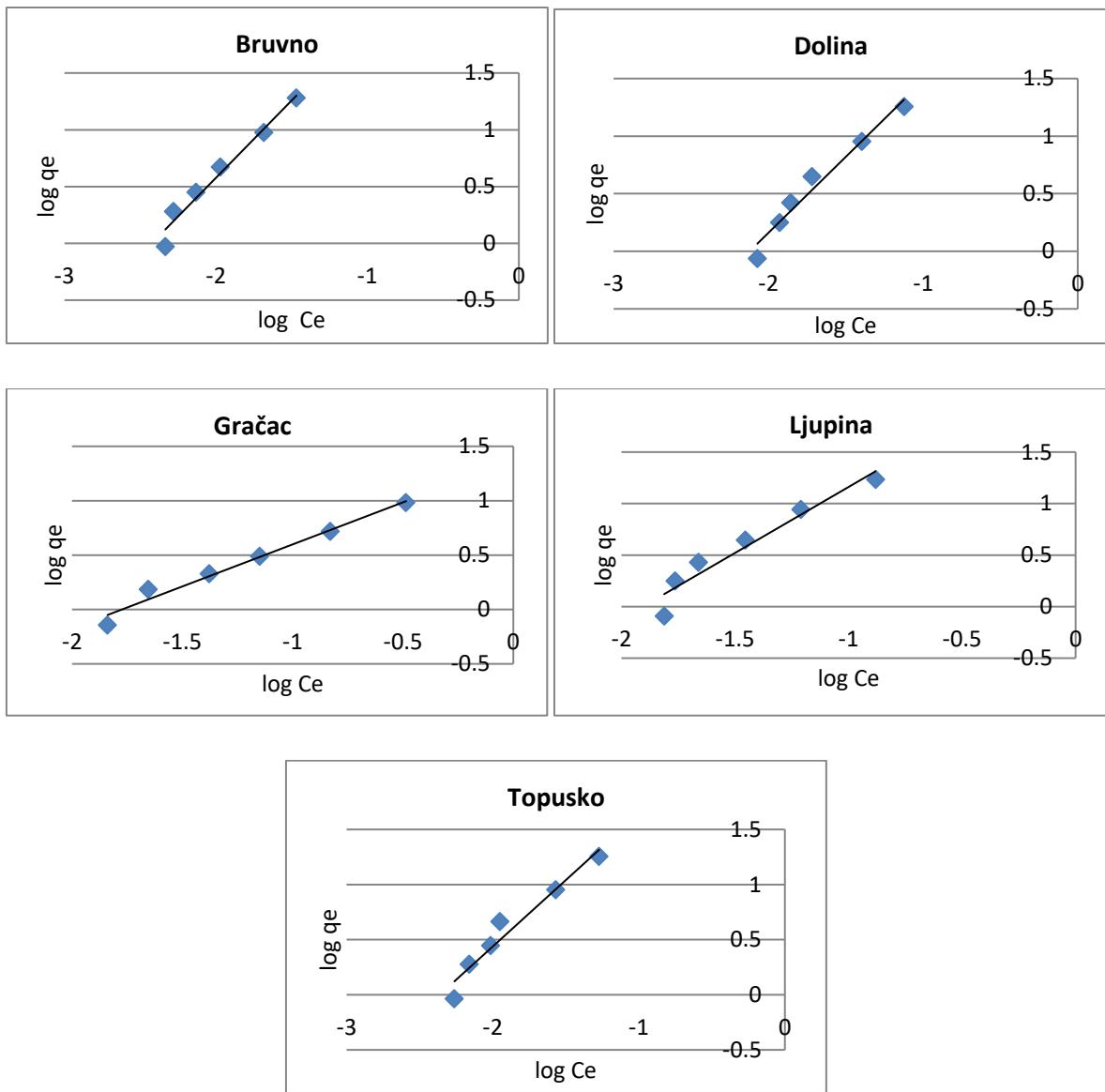


Slika 4.12. Utjecaj ionske jakosti na desorpciju hidroksiklorokina sa ispitivanih uzoraka tla

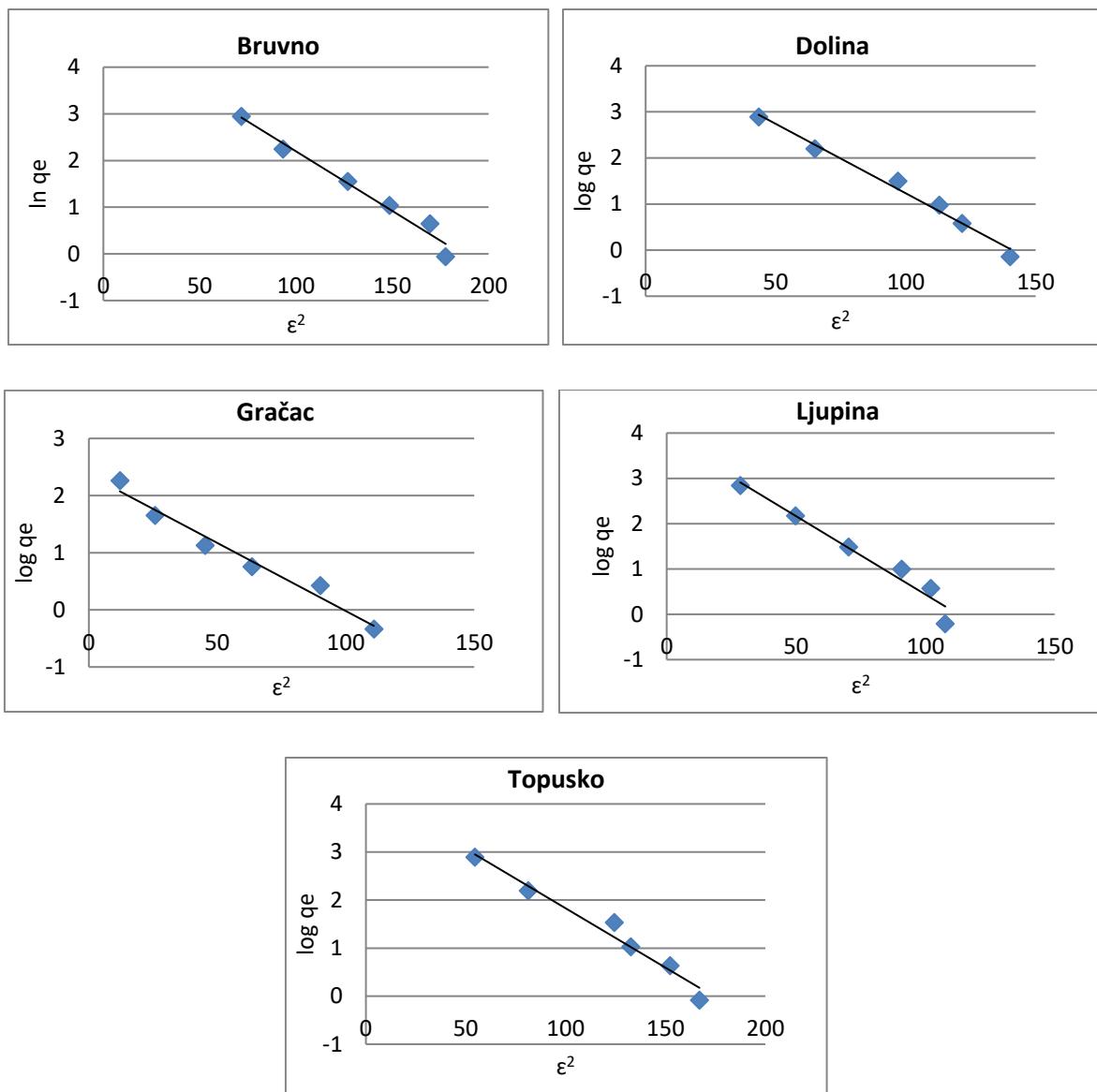
Desorpcija metoklopramida opisana je linearnim, Freundlichovim te Dubinin-Radushkevichevim modelom. Na slici 4.13. prikazane su linearne izoterme, dok su na slikama 4.14. i 4.15. prikazane izračunate Freundlichove i Dubinin-Radushkevicheve desorpcijske izoterme za 0,01 M otopinu CaCl_2 . Izračunate vrijednosti parametara modela prikazane su u tablici 4.6.



Slika 4.13. Grafički prikaz linearnih desorpcijskih izotermi metoklopramida za ispitivana tla u otopini $0,01 \text{ M CaCl}_2$ pri početnoj pH vrijednosti



Slika 4.14. Grafički prikaz Freundlichovih desorpcijskih izotermi metoklopramida za ispitivana tla u otopini 0,01 M CaCl_2 pri početnoj pH vrijednosti



Slika 4.15. Grafički prikaz Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida za ispitivana tla u otopini 0,01 M CaCl₂ pri početnoj pH vrijednosti

Tablica 4.6. Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg) ^{1/n}	R ²	β , mol ² /kJ ²	q _m , $\mu\text{g}/\text{g}$	E, kJ/mol	R ²
Brvno	594,63	0,9920	0,73	1998,94	0,9670	0,0255	115,4 5	4,43	0,9746
Dolina	252,89	0,9974	0,76	628,49	0,9654	0,0301	69,92	4,08	0,9859
Gračac	27,299	0,9903	1,29	23,53	0,9767	0,0238	10,61	4,58	0,9701
Ljupina	137,16	0,9921	0,78	276,05	0,9334	0,0346	49,12	3,80	0,9585
Topusko	345,98	0,9921	0,83	703,56	0,9468	0,0247	73,58	4,50	0,9683

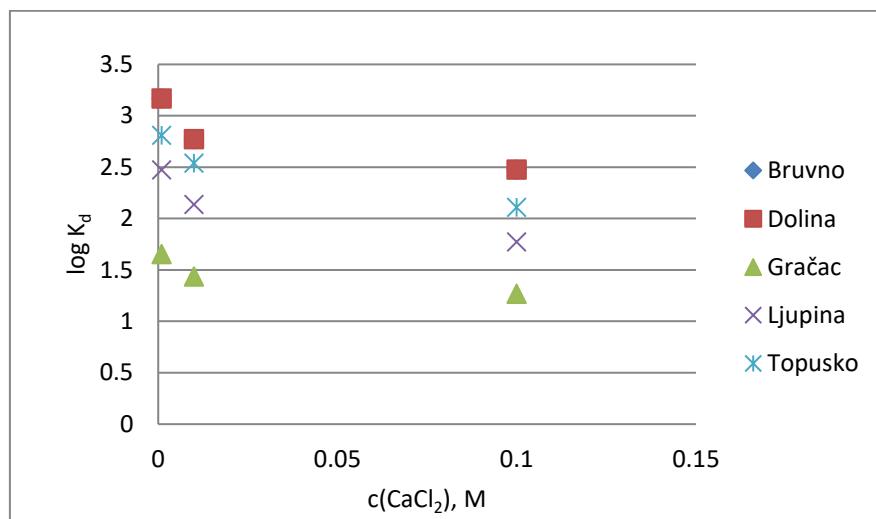
Linearni model, s nešto malo višim vrijednostima regresijskih koeficijenata, R², najpogodniji je za opis desorpcije metoklopramida s ispitivanih uzoraka tla. Vrijednosti koeficijenta raspodjele, K_d, iako znatno niže od onih za hidroksiklorokin, ukazuju na jaku sorpciju metoklopramida na tla. Najnižu vrijednost ima tlo Gračac (K_d=27,299 mL/g) koje je okarakterizirano s najmanjim udjelom humusa (1.52%). Kako raste udio humusa, rastu i vrijednosti koeficijenata raspodjele, K_d, uz iznimku tla Brvno koje ima najveću vrijednost K_d iako nije najhumoznije tlo. Za desorpciju metoklopramida s ispitivanih uzoraka tla može se, dakle, reći da K_d ovisi o sorpcijskom kapacitetu metoklopramida na organske tvari iz tla.

Prema Freundlichovom modelu, sorpcijsko ponašanje metoklopramida na tlo opisuju parametri n i K_F. Tla Brvno, Dolina, Ljupina i Topusko imaju vrijednost parametra n manju od 1 što ukazuje na veću heterogenost površine tla te stvaranje slabijih veza između sorbata i sorbensa no, budući da su vrijednosti relativno bliske jedinici, može se reći da je sorpcijski afinitet metoklopramida prema uzorcima tla konstantan. Tlo Gračac ima vrijednost parametra n=1,29 što ukazuje na uspješnost procesa sorpcije te veću slobodnu energiju molekula sorbata prema sorbenu. Vrijednost K_F upućuje na relativni sorpcijski kapacitet tla prema molekulama metoklopramida. Najveću vrijednost ima tlo Brvno (K_F=1998,94 ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg)^{1/n}), a najmanju tlo Gračac (K_F=23,53 ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg)^{1/n}). Visoke vrijednosti K_F ukazuju da metoklopramid nije previše mobilan u tlu.

Ovisno o vrijednosti slobodne energije sorpcije, E, Dubinin-Radushkevichevim modelom određuje se o kojoj vrsti sorpcije je riječ. Budući da su vrijednosti parametara slobodne

energije sorpcije u rasponu od 3,80-4,58 kJ/mol, sorpcija metoklopramida fizikalne je prirode jer vrijedi $E < 8$ kJ/mol.

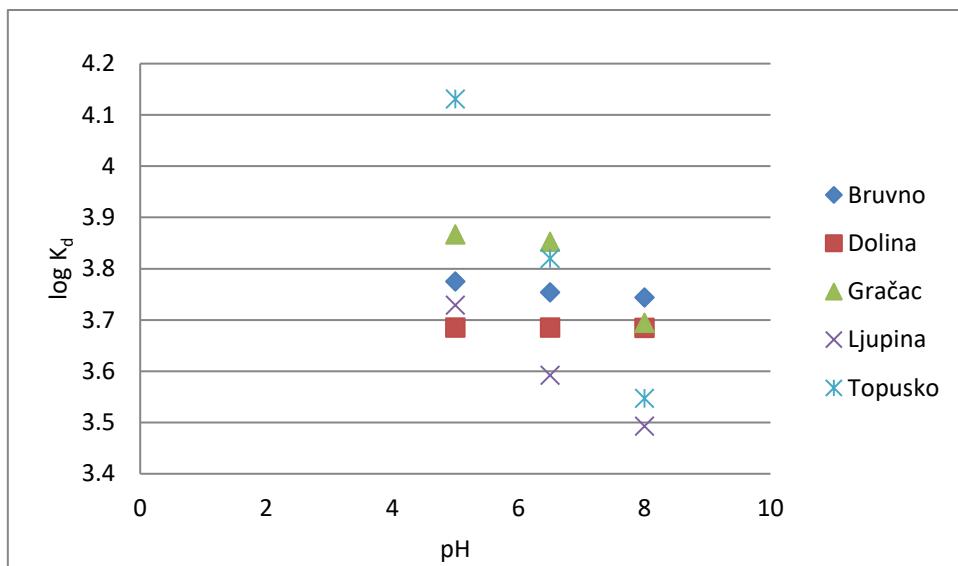
Kao i za hidroksiklorokin, desorpcija metoklopramida ispitivana je, osim s 0,01 M otopinom, i s 0,001 te 0,1 M otopinom CaCl_2 . Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi prikazani su tablično u prilozima 7.3. i 7.4. Na slici 4.16. grafički je prikazan utjecaj ionske jakosti otopine CaCl_2 na desorpciju metoklopramida s ispitivanih uzoraka tla. I u ovom slučaju, s porastom ionske jakosti koeficijent raspodjele opada te su najviše vrijednosti koeficijenta raspodjele dobivene za 0,001 M otopinu CaCl_2 .



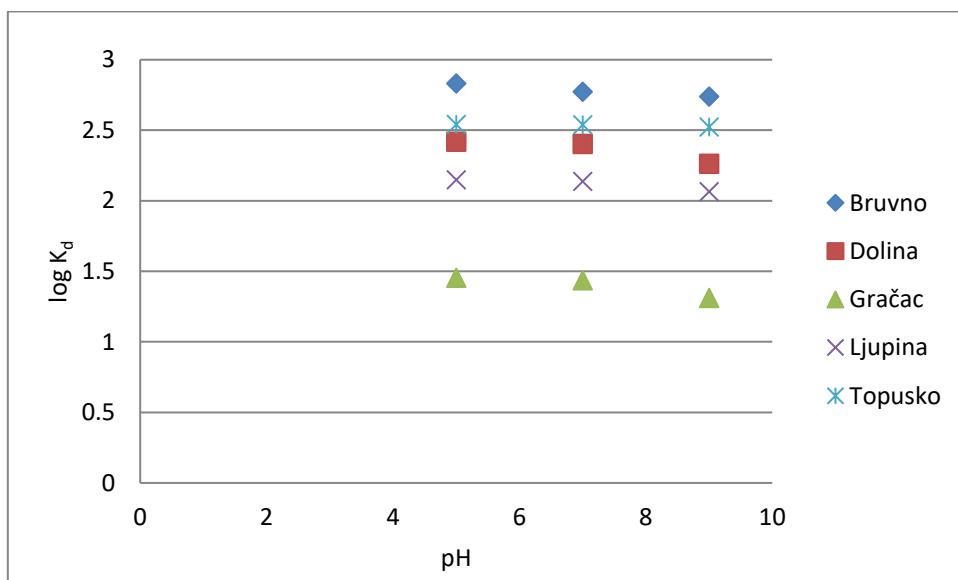
Slika 4.16. Utjecaj ionske jakosti na desorpciju metoklopramida sa ispitivanih uzoraka tla

4.3.2. Utjecaj pH na proces desorpcije

Kako bi se ispitao utjecaj pH na proces desorpcije hidroksiklorokina, eksperimenti su rađeni, osim pri pH=6,5, i pri pH vrijednostima 5,0 i 8,0 s 0,01 M otopinom CaCl_2 . Desorpcija metoklopramida ispitivala se na isti način, osim pri pH=7,0, pri pH vrijednostima 5,0 i 9,0. Grafički prikazi utjecaja pH na desorpciju oba farmaceutika prikazani su na slikama 4.17. i 4.18. te tablično u prilozima 7.5-7.8.



Slika 4.17. Utjecaj pH na desorpciju hidroksiklorokina



Slika 4.18. Utjecaj pH na desorpciju metoklopramida

Iz dobivenih podataka vidljivo je da se koeficijent raspodjele nakon jednog ciklusa desorpcije smanjuje s porastom pH vrijednosti otopine. Kod oba farmaceutika i svih uzoraka tala, koeficijent raspodjele, K_d , poprima najveću vrijednost pri najmanjoj pH vrijednosti otopine, a najmanju vrijednost pri najvećem pH otopine.

4.3.3. Histereza

Histereza je fenomen uzorkovan nepovratnom sorpcijom dijelića zagađivala za čestice tla ili sedimenta [31], a može se procijeniti na temelju Freundlichovih parametara, n , sorpcijskih i desorpcijskih izotermi, prema jednadžbi:

$$H = \frac{\frac{1}{n}(\text{desorpcija})}{\frac{1}{n}(\text{sorpcija})} \quad (4-2)$$

Teorijski, ako je $H=1$, histereza nije prisutna. Međutim, ako je vrijednost Freundlichovog parametra za desorpcijsku izotermu $(1/n)_{\text{desorpcija}}$ manja od istog parametra sorpcijske izoterme $(1/n)_{\text{sorpcija}}$ indicirana je pozitivna histereza ($H<1$) jer se molekula odupire desorpciji iz tla. Nasuprot tome, negativna histereza ($H>1$) nastupa u obrnutom slučaju, tj. kada je Freundlichov nagib za desorpciju veći od sorpcijskog, a ukazuje na pojačanu desorpciju farmaceutika s tla [27].

Dakle, kada bi u našem slučaju postojali podaci o parametrima Freundlichovih sorpcijskih izotermi, mogli bi izračunati koeficijent histereze, H , za oba farmaceutika odnosno mogli bi dobiti više saznanja o tome koliko su stvarno hidroksiklorokin i metoklopramid „nepovratno/povratno“ vezani na ispitivane uzorke tla.

4.4. Termodinamika desorpcije

Termodinamički parametri također su važni pokazatelji mehanizma sorpcije hidroksiklorokina i metoklopramida s prirodnih uzoraka tla. Ovisnost slobodne Gibbsove energije, ΔG° , o koeficijentu raspodjele, K_d , dana je jednadžbom:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_d \quad (4-3)$$

Ako su vrijednosti slobodne Gibbsove energije između -20-0 kJ/mol radi se o fizikalnoj sorpciji, a ako su one od -80 do -400 kJ/mol govori se o kemisorpciji [38]. Izračunate standardne slobodne Gibbsove energije prikazane su u tablicama 4.7. i 4.8.

Tablica 4.7. Standardna slobodna Gibbsova energija za proces desorpcije hidroksiklorokina

	$\Delta G^\circ, \text{kJ/mol}$				
	0,001 M	0,01 M pH=6,5	0,1 M	pH=5,0	pH=8,0
Bruvno	-22,816	-21,4291	-21,3759	-21,5486	-21,3689
Dolina	-22,2845	-21,0342	-20,9718	-21,0352	-21,0329
Gračac	-23,269	-21,9895	-15,6772	-22,0719	-21,0876
Ljupina	-22,8345	-20,5027	-19,3608	-21,2834	-19,9385
Topusko	-22,0059	-21,8036	-21,7991	-23,5804	-20,2489

Tablica 4.8. Standardna slobodna Gibbsova energija za proces desorpcije metoklopramida

	$\Delta G^\circ, \text{kJ/mol}$				
	0,001 M	0,01 M pH=7,0	0,1 M	pH=5,0	pH=9,0
Bruvno	-18,0924	-15,8345	-14,1435	-16,1617	-15,6375
Dolina	-15,2639	-13,7152	-10,7718	-13,814	-12,909
Gračac	-9,456	-8,18708	-7,24386	-8,29928	-7,48769
Ljupina	-14,1231	-12,1986	-10,1335	-12,2646	-11,7826
Topusko	-16,0451	-14,4921	-12,0456	-14,5019	-14,4006

Za oba farmaceutika, kod svih uzoraka tala pri svim koncentracijama, standardna slobodna Gibbsova energija ima negativan predznak što pokazuje da je desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida na tlo spontan proces. Vrijednosti ΔG° smanjuju se s porastom ionske jakosti otopine CaCl_2 i njezinom pH vrijednošću.

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je ispitati i proučiti proces desorpcije hidroksiklorokina i metoklopramida s prirodnih uzoraka tla u svrhu što bolje procjene njihove opasnosti za okoliš budući da sorpcija i desorpcija uvelike određuju konačnu sudbinu ispitivanih farmaceutika u tlu. Ispitan je utjecaj ionske jakosti i pH vrijednosti standardnih otopina hidroksiklorokina i metoklopramida na njihovu desorpciju s ispitivanih pet uzoraka tala prikupljenih na području Republike Hrvatske. Na temelju provedenih eksperimenata doneseni su slijedeći zaključci:

- Ispitivanjem desorpcije hidroksiklorokina i metoklopramida u ovisnosti o različitim vremenima zadržavanja farmaceutika na tlu, utvrđeno je da se nakon 24 h postiže ravnotežno stanje te daljnje povećanje vremena zadržavanja nema utjecaja na proces desorpcije ispitivanih farmaceutika. Iz tog se razloga određivanje desorpcije provodilo mučkanjem 24 sata.
- Model pseudo-drugog reda daje puno bolje preklapanje s eksperimentalnim podacima te je pogodniji za opis kinetike desorpcije oba farmaceutika od modela pseudo-prvog reda. Vrijednosti regresijskog koeficijenta, R^2 , za model pseudo-drugog reda kreću se oko 0,9996, dok su za model pseudo-prvog reda te vrijednosti puno niže ($R^2 \sim 0,5172$). Nadalje, iz grafičkih prikaza modela međučestične difuzije, za oba farmaceutika, vidljivo je da postoje tri linearne područja što pokazuje da međučestična difuzija nije jedini proces koji određuje brzinu procesa desorpcije.
- Za opis desorpcije hidroksiklorokina korištene su linearne, Freundlichove i Temkinove izoterme. Iz grafičkih prikaza i tabličnih podataka vidljivo je da nisu sva tri modela pogodna za opis desorpcije hidroksiklorokina. Temkinova izotermu najbolje opisuje eksperimentalne podatke te su za nju dobivene najviše vrijednosti regresijskog koeficijenta ($R^2 \sim 0,9937$), dok su najmanje vrijednosti dobivene za Freundlichovu izotermu ($R^2 \sim 0,5938$). Prosječna vrijednost regresijskog koeficijenta za linearnu izotermu iznosi 0,9933.
- Kao što je već rečeno, Freundlichov model nije pogodan za opis desorpcije hidroksiklorokina. To se, osim zbog niskih vrijednosti regresijskih koeficijenata, može zaključiti po neslaganju parametra n i Freundlichove konstante, K_F . Niske vrijednosti parametra n ukazuju na nefavoriziranu sorpciju dok visoke vrijednosti K_F ukazuju na jaku sorpciju hidroksiklorokina na uzorke tla.

- Najveća vrijednost koefijenta raspodjele, K_d , dobivena je za tlo Gračac, $K_d = 7122,1$ mL/g, dok je najmanja vrijednost dobivena za tlo Ljupina, $K_d=3909,4$ mL/g. Visoke vrijednosti koeficijenta raspodjele ukazuju na jaku sorpciju hidroksiklorokina na ispitivane uzorke tla, odnosno izrazito malu mobilnost u tlu. K_d u ovom slučaju ne ovisi o sorpcijskom kapacitetu hidroksiklorokina na organske tvari iz tla budući da tlo Gračac ima najvišu vrijednost K_d , a najmanji postotak humusnih tvari. Nadalje, porast K_d s porastom pH tla ukazuje na kompleksnost povezanosti karakteristika tla s vrijednošću K_d .
- Izračunate vrijednosti Temkinove konstante A , koja odgovara maksimalnoj vezanoj energiji, ukazuju na visok sorcijski potencijal hidroksiklorokina na uzorke tla.
- Za opis desorpcijskih izotermi metoklopramida korišteni su linearni, Freundlichov i Dubinin-Radushkevichev model. Može se reći da su sva tri modela pogodna za opis desorpcije metoklopramida budući da su vrijednosti regresijskih koeficijenata svih modela za sva tla iznad 0,94.
- Zbog nešto malo viših vrijednosti R^2 , linearni model je najpogodniji. Najviša vrijednost koeficijenta raspodjele dobivena je za tlo Bruvno, $K_d=594,63$ mL/g, a najniža za tlo Gračac, $K_d=27,299$ mL/g. Može se reći da K_d ovisi o sorcijskom kapacitetu metoklopramida na organske tvari iz tla budući da Gračac ima najniži postotak humusa, a s porastom tog postotka raste K_d uz iznimku tla Bruvno. Visoke vrijednosti koeficijenta raspodjele ukazuju na sklonost jakog vezanja metoklopramida na tlo što znači da će ispiranjem vrlo teško prijeći u niže slojeve tla i vodenim okoliš.
- Slabu desorpciju metoklopramida potvrđuju i vrijednosti parametra n i K_F . Budući da se vrijednosti n kreću oko 1, može se reći da je sorcijski afinitet metoklopramida prema uzorcima tla konstantan. S druge strane, vrijednosti K_F kreću se od 23,53 do 1998,94 ($\mu\text{g}/\text{g}$)($\text{mL}/\mu\text{g}$) $^{1/n}$ što ukazuje na veliki kapacitet sorpcije.
- Na temelju Dubinin-Radushkevichevog modela, zaključuje se da je sorpcija metoklopramida na tlo fizikalni proces jer su izračunate slobodne energije sorpcije u rasponu od 3,80-4,58 kJ/mol.

- Ispitivanjem utjecaja ionske jakosti i pH vrijednosti na desorpciju hidroksiklorokina i metoklopramida može se zaključiti da kapacitet sorpcije oba farmaceutika raste sa smanjenjem ionske jakosti otopine CaCl_2 kao i sa smanjenjem njezine pH vrijednosti.
- Negativne vrijednosti standardne slobodne Gibbsove energije pokazuju da je desorpcija hidroksiklorokina i metoklopramida, za sve tri koncentracije otopine CaCl_2 i sve tri pH vrijednosti, spontan proces. Drugim riječima, spontana desorpcija ispitivanih farmaceutika može ozbiljno ugroziti tlo i onesposobiti njegove uloge što za posljedicu ima smanjenje plodnosti tla i biološke raznolikosti u tlu. S druge strane, budući da se radi o jakoj sorpciji, ispitivani farmaceutici ne mogu ispiranjem prijeći u vodenim okoliš odnosno ne mogu se tako lako transportirati s površine tla kroz vodonosnike do površinskih i podzemnih voda.

6. LITERATURA

[1]

<http://www.fkit.unizg.hr/images/50012196/AMACIZ%20sazetak.prof.dr.sc.%20S.Babic.pdf>
Prof. dr.sc. Emi Govorčin Bajšić „Sudbina farmaceutika u okolišu i tijekom naprednih postupaka obrade voda - PharmaFate” (pristup lipanj 2019.)

[2] M. Periša, S. Babić, Farmaceutici u okolišu, *Kemija u industriji* **65** (9-10) (2016) 471-482.

[3] D. Mutavdžić Pavlović, A. Glavač, M. Runje, Sorption of albendazole in sediments and soils: Isotherms and kinetics, *Chemosphere* **193** (2018) 635-644.

[4] https://www.hdki.hr/images/50012542/Reaktor_ideja_3_3_2018.pdf (pristup lipanj 2019.)

[5] <http://www.zzjzpgz.hr/nzl/66/antibiotici.htm> (pristup lipanj 2019.)

[6] Antibiotici (<http://www.romanadekic.com/antibiotici.php>) (pristup lipanj 2019.)

[7] https://www.emedicinehealth.com/antibiotics/article_em.htm#7_types_of_antibiotics
(pristup lipanj 2019.)

[8] <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Hydroxychloroquine-Plaquenil> (pristup lipanj 2019.)

[9] <https://www.mdedge.com/ccjm/article/166611/rheumatology/hydroxychloroquine-old-drug-new-relevance> (pristup lipanj 2019.)

[10] <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=2999> (pristup lipanj 2019.)

[11] <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=58718> (pristup lipanj 2019.)

[12] <https://mediately.co/hr/drugs/YVddNsusbRaeU0YYhEm7jZ1glRg/metopran-10-mg-tablete#packagings> (pristup lipanj 2019.)

[13] https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metoclopramide-article-31-referral-annex-ii_hr.pdf (pristup lipanj 2019.)

[14] <http://prirodahrvatske.com/tlo/> (pristup lipanj 2019.)

[15] grupa autora, Analitika okoliša, ur. M. Kaštelan-Macan i M. Petrović, HINUS i Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2013., str. 46-50., 75, 239.

[16] <https://de.scribd.com/doc/25065459/PEDOLOGIJA-skripta> (pristup lipanj 2019.)

[17] <http://ishranabilja.com.hr/literatura/tloznanstvo/Pedogeneza.pdf> (pristup lipanj 2019.)

[18] F. Briški, Zaštita okoliša, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije i ELEMENT d.o.o., Zagreb, 2016., str. 113-137.

[19] D. Mutavdžić Pavlović, Interna skripta za vježbe iz Kemijskih i biokemijskih procesa u tlu i sedimentu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014.

[20] <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=26684> (pristup lipanj 2019.)

[21] <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=57222> (pristup lipanj 2019.)

[22] http://free-zg.t-com.hr/Svjetlana_Luterotti/07/073.htm (pristup lipanj 2019.)

[23] <http://struna.ihjj.hr/naziv/desorpcija/28543/> (pristup lipanj 2019.)

[24] J. Macan, D. Dolar, I. Brnardić, Interna skripta za studente za vježbe iz Fizikalne kemije, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016., str.44.

[25] R. Brdička, Osnove fizikalne kemije, Školska knjiga, Zagreb, 1969., str. 459-468.

[26] P. Sukul, M. Lamshöft, S. Zühlke, M. Spiteller, Sorption and desorption of sulfadiazine in soil and soil-manure systems, *Chemosphere* **73** (2008) 1344-1350.

[27] K. M. Doretto, L. M. Peruchi, S. Rath, Sorption and desorption of sulfadimethoxine, sulfaquinoxaline and sulfamethazine antimicrobials in Brazilian soils, *Science of the Total Environment* **476-477** (2014) 406-414.

[28] <http://www.ptfos.unios.hr/bio-polifenol/wp-content/uploads/2018/02/adsorpcija-memento3-1.pdf> (pristup lipanj 2019.)

[29] <http://mimoza.marmara.edu.tr/~zehra.can/ENVE401/3.%20Adsorption%20Equilibria.pdf> (pristup lipanj 2019.)

[30] K. Y. Foo, B. H. Hameed, Review, Insights into the modeling of adsorption isotherm systems, *Chemical Engineering Journal* **156** (2010) 2–10.

[31] L. M. Peruchi, A. H. Fostier, S. Rath, Sorption of norfloxacin in soils: Analytical method, kinetics and Freundlich isotherms, *Chemosphere* **119** (2015) 310-317.

[32] Y. P. Teoh, M. Ali Khan, T. S.Y. Choong, Kinetic and isotherm studies for lead adsorption from aqueous phase on carbon coated monolith, *Chemical Engineering Journal* **217** (2013) 248-255.

[33] K. M. Doretto, S. Rath, Sorption of sulfadiazine on Brazilian soils, *Chemosphere* **90** (2013) 2027–2034.

[34] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01611> (pristup lipanj 2019.)

[35] <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01233> (pristup lipanj 2019.)

[36] A. Glavač, Utjecaj pH na sorpciju albendazola, završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2016.

[37] D. Blažek, Sorpcija sulfametazina na prirodna tla, završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2013.

[38] K. Tolić, D. M. Pavlović, D. Židanić, M. Runje, Nitrofurantoin in sediments and soils: Sorption, isotherms and kinetics, *Science of the Total Environment* **681** (2019) 9-17.

7. PRILOZI

Prilog 7.1. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina u otopini 0,1 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

	LINEARNA		FREUNDLICH			TEMKIN			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	A, mL/ μg	B	b _T , J/mol	R ²
Bruvno	5560,3	0,9960	0,02	4,82*10 ⁵⁷	0,6755	27,22	213,92	11,59	0,9970
Dolina	4723,9	0,9927	0,03	6,92*10 ⁴⁷	0,6478	27,16	183,70	13,15	0,9935
Gračac	558,06	0,9936	0,18	5,22*10 ⁷	0,8916	24,22	30,628	80,93	0,9743
Ljupina	2466,3	0,9907	0,06	4,86*10 ²²	0,7329	27,32	100,28	24,72	0,9932
Topusko	6595,5	0,9916	0,02	2,93*10 ⁶⁰	0,8280	26,89	254,92	9,72	0,9912

Prilog 7.2. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina u otopini 0,001 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

	LINEARNA		FREUNDLICH			TEMKIN			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	A, mL/ μg	B	b _T , J/mol	R ²
Bruvno	9940,5	0,9950	0,86	2,86*10 ⁴	0,9534	4734,81	7,4429	333,04	0,8994
Dolina	8022,3	0,9903	0,96	9,73*10 ³	0,9624	5011,18	6,4367	385,11	0,8602
Gračac	11934,0	0,9961	0,78	7,47*10 ⁴	0,9362	4787,62	8,4143	294,60	0,9481
Ljupina	10015	0,9926	0,88	2,70*10 ⁴	0,9503	5411,98	7,4457	332,92	0,9418
Topusko	7169,4	0,9948	0,96	8,51*10 ³	0,9722	4486,23	6,3366	391,19	0,8438

Prilog 7.3. Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida u otopini 0,1 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH				
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g/g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	β , mol ² /kJ ²	q _m , $\mu\text{g/g}$	E, kJ/mol	R ²	
Bruvno	300,590	0,9910	2,59	41,62	0,9639	0,0046	13,61	10,43	0,8928	
Dolina	77,134	0,9966	1,19	61,94	0,9854	0,0205	19,14	4,94	0,9799	
Gračac	18,584	0,9915	0,96	17,89	0,9779	0,0352	7,39	3,77	0,9450	
Ljupina	59,622	0,9981	1,17	49,35	0,9983	0,0222	16,07	4,75	0,9712	
Topusko	128,950	0,9926	1,75	47,32	0,9859	0,0094	13,83	7,29	0,9135	

Prilog 7.4. Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida u otopini 0,001 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri početnoj pH

	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH				
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g/g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	β , mol ² /kJ ²	q _m , $\mu\text{g/g}$	E, kJ/mol	R ²	
Bruvno	1478,5	0,9912	0,52	66788,24	0,8877	0,0328	765,17	3,90	0,9061	
Dolina	472,35	0,9903	0,64	3056,33	0,9124	0,0325	165,95	3,92	0,9389	
Gračac	45,364	0,9939	1,11	43,54	0,9701	0,0272	16,66	4,29	0,9794	
Ljupina	298,12	0,9918	0,81	658,11	0,9483	0,0264	72,76	4,35	0,9738	
Topusko	647,35	0,9941	0,63	4674,12	0,9531	0,0692	5,21	2,69	0,9279	

Prilog 7.5. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri pH=5,0

	LINEARNA		FREUNDLICH			TEMKIN			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg) ^{1/n}	R ²	A, mL/ μg	B	b _T , J/mol	R ²
Bruvno	5961,7	0,9943	0,02	1,53*10 ⁷⁹	0,3815	31,13	201,14	12,32	0,9951
Dolina	4846,4	0,9912	0,02	6,65*10 ⁶⁵	0,4902	30,88	165,43	14,98	0,9889
Gračac	7362,7	0,9907	0,01	10 ^{111,02}	0,5704	30,45	251,51	9,86	0,9889
Ljupina	5356,8	0,9927	0,04	4,30*10 ⁴²	0,9026	30,87	182,10	13,61	0,9908
Topusko	13531	0,9955	6,8*10 ₋₃	10 ^{216,8}	0,4168	30,85	447,43	5,54	0,9949

Prilog 7.6. Parametri linearnih, Freundlichovih i Temkinovih desorpcijskih izotermi hidroksiklorokina u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri pH=8,0

	LINEARNA		FREUNDLICH			TEMKIN			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g}/\text{g}$)(mL/ μg) ^{1/n}	R ²	A, mL/ μg	B	b _T , J/mol	R ²
Bruvno	5544,7	0,9911	0,03	4,18*10 ⁵²	0,6460	32,51	180,41	13,74	0,9925
Dolina	4841,8	0,9917	0,03	6,32*10 ⁴⁵	0,6209	32,48	159,15	15,58	0,9940
Gračac	4949,9	0,9924	0,03	3,00*10 ⁵²	0,7601	31,37	166,5	14,89	0,9901
Ljupina	3113,7	0,9933	0,05	2,22*10 ³²	0,7331	32,11	105,58	23,48	0,9900
Topusko	3529	0,9927	0,04	4,10*10 ³	0,6602	32,32	118,94	20,84	0,9948

Prilog 7.7. Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri pH=5,0

	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g/g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	β , mol ² /kJ ²	q _m , $\mu\text{g/g}$	E, kJ/mol	R ²
Bruvno	678,53	0,9934	0,79	2007,71	0,9397	0,0228	125,98	4,68	0,9608
Dolina	263,17	0,9995	0,84	470,54	0,9837	0,0254	55,91	4,44	0,9944
Gračac	28,448	0,9939	0,91	33,43	0,9554	0,0391	12,77	3,58	0,9659
Ljupina	140,86	0,9984	0,98	153,39	0,9917	0,0240	30,96	4,56	0,9918
Topusko	347,35	0,9942	0,88	530,40	0,9866	0,0222	56,88	4,75	0,9927

Prilog 7.8. Parametri linearnih, Freundlichovih i Dubinin-Radushkevichevih desorpcijskih izotermi metoklopramida u otopini 0,01 M CaCl₂ za ispitivane uzorke tla pri pH=9,0

	LINEARNA		FREUNDLICH			DUBININ-RADUSHKEVICH			
TLO	K _d , mL/g	R ²	n	K _F , ($\mu\text{g/g}$)(mL/ μg) _{1/n}	R ²	β , mol ² /kJ ²	q _m , $\mu\text{g/g}$	E, kJ/mol	R ²
Bruvno	549,19	0,9920	2,00	87,10	0,9834	0,0061	19,62	9,05	0,9466
Dolina	182,68	0,9932	1,35	103,16	0,9970	0,0139	24,60	6,00	0,9829
Gračac	20,505	0,9949	1,34	16,67	0,9886	0,0221	7,58	4,76	0,9581
Ljupina	115,97	0,9944	1,36	70,31	0,9993	0,0150	19,53	5,77	0,9714
Topusko	333,44	0,9909	1,20	226,15	0,9860	0,0147	37,78	5,83	0,9936

8. ŽIVOTOPIS

EMA PAVIĆ

[REDACTED] Godine 2012. završavam Osnovnu školu Ljudevita Gaja i upisujem Srednju školu Krapina u Krapini. Upisujem Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemijsko inženjerstvo 2016. godine. Stručnu praksu sam odradila u Pliva Hrvatska d.o.o., odjel Istraživanje i razvoj.

Od stranih jezika koristim se engleskim jezikom govorno i pismeno te osnovama njemačkog jezika. U računalnom radu koristim se programima Microsoft Word, Excel, Power Point te sam upoznata s osnovama programa Matlab.