

# Kvantitativni odnosi molekulske strukture i kinetike fotooksidacije prioritetnih onečišćivala

---

**Samaržija, Maja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:149:054951>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-08**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Maja Samaržija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Maja Samaržija

KVANTITATIVNI ODNOSI MOLEKULSKE STRUKTURE I KINETIKE  
FOTOOKSIDACIJE PRIORITETNIH ONEČIŠĆIVALA

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

Dr. sc. Mirjana Novak Stankov

Dr. sc. Lidija Furač, v. pred.

Zagreb, 26. rujna 2018.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Šimi Ukiću na odvojenom vremenu i uloženom trudu. Hvala i asistentima Matiji i Mariji koji su nesebično pomagali i savjetovali, te tijekom izrade bili poticaj i podrška.*

*Najviše hvala mojoj obitelji i Tomislavu na svakoj podršci tijekom cijelog školovanja bez koje sve ovo ne bi bilo ostvareno.*

*Ovaj rad je izrađen u sklopu projekta „Modeliranje okolišnih aspekata napredne obrade voda za razgradnju prioriternih onečišćivala“ Hrvatske zaklade za znanost na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

## Sažetak

Zbog sve veće upotrebe farmaceutika i pesticida u svakodnevnom životu, dolazi do sve većeg onečišćenja okoliša. Posebno je izražena njihova povećana koncentracijama u površinskim, podzemnim i pitkim vodama koju nije moguće smanjiti konvencionalnim procesima obrade te se sve više koriste napredni oksidacijski procesi (engl. *advanced oxidation processes*, AOP).

U ovom radu prati se uklanjanje deset farmaceutika korištenjem naprednih oksidacijskih procesa UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS. Promatrani farmaceutici su: desloratadin, desvenlafaksin, donepezil hidroklorid, etodolak, febuksostat, hidroklorotiazid, memantin hidroklorid, omeprazol, srebro sulfadiazin i tulatromicin.

Eksperimentalno je dobivena pseudokinetika prvog reda, za različite koncentracije oksidansa – vodikovog peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i natrijevog persulfata (PS). Uz pomoć referentne para-klorobenzojeve kiseline (*p*CBA) izračunata je i kinetika drugog reda raspada farmaceutika. Uz eksperimentalno dobivene vrijednosti kinetike drugog reda, u radu su prikazane i literaturne vrijednosti kinetika drugog reda za brojne spojeve. Za takav sustav razvijen je QSPR (engl. *quantitative structure property relationship*) model koji kvantitativno povezuje molekulsku strukturu sa njihovom kinetikom fotooksidacije.

**Ključne riječi:** pesticidi, farmaceutici, napredni oksidacijski procesi, fotooksidacija, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/PS, kinetika drugog reda, QSPR model

## Summary

Due to the increasing use of pharmaceuticals and pesticides in everyday life, there is increasing pollution. Particularly expressed is their increased concentrations in groundwater, surface and drinking water which can't be reduced by conventional processes. Advanced oxidation processes (AOPs) are required.

This research follows removal of ten pharmaceuticals using UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/PS processes. Observed pharmaceuticals are: desloratadine, desvenlafaxine, donepezil hydrochloride, etodolac, febuxostat, hydrochlorothiazide, memantine hydrochloride, omeprazole, silver sulfadiazine and tulatromycin.

First order pseudokinetics were obtained experimentally for different concentrations of oxidant – hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) and sodium persulfate (PS). With the help of reference *para*-chlorobenzoic acid (*p*CBA), the second order kinetics of the drug degradation was calculated. Along with the experimentally obtained second order kinetics, the research presents the literature values of the second order kinetics for numerous compounds. For such a system, a QSPR model has been developed that quantitatively connects the molecular structure with their kinetics of photooxidation.

**Key words:** pesticides, pharmaceuticals, advanced oxidation processes, photooxidation, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/PS, second order kinetics, QSPR model

## Sadržaj:

1. Uvod .....	1
2. Opći dio .....	2
2.1. Zaštita okoliša .....	2
2.2. Onečišćenje i onečišćivala .....	3
2.2.1. Prioritetna onečišćivala .....	3
2.2.2. Pesticidi .....	4
2.2.3. Farmaceutici.....	5
2.3. Uklanjanje prioriternih onečišćivala iz voda .....	10
2.3.1. Napredni oksidacijski procesi .....	10
2.3.1.1. UV zračenje .....	12
2.3.1.2. UV/ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> razgradnja.....	14
2.3.1.3. UV/PS razgradnja.....	15
2.3.1.4. Višestruki mehanizmi u naprednim oksidacijskim procesima .....	15
2.4. Kemijska kinetika.....	16
2.4.1. Kinetika reakcija 1. reda.....	16
2.4.2. Kinetika reakcija 2. reda.....	18
2.4.3. Kinetika u naprednim oksidacijskim procesima .....	19
2.5. Kvantitativni odnosi između molekulske strukture i kinetike .....	22
2.5.1. Molekulsko modeliranje .....	23
2.5.2. Molekulski deskriptori.....	26
2.5.2.1. Podjela molekulskih deskriptora s obzirom na vrstu prikaza molekule .....	26
2.5.2.2. Podjela molekulskih deskriptora s obzirom na svojstva .....	27
2.5.3. Izrada QSPR modela .....	27
2.5.3.1. Genetički algoritam.....	28
2.5.3.2. Viševeličinska linearna regresija .....	28
2.5.4. Validacija QSPR modela .....	30

2.5.4.1.	Validacija na vanjskom skupu .....	30
2.5.4.2.	Unakrsna validacija .....	31
3.	Eksperimentalni dio .....	33
3.1.	Pribor i kemikalije .....	33
3.2.	Instrumenti .....	34
3.3.	Izvedba eksperimenta .....	34
3.4.	Razvoj QSPR modela .....	36
4.	Rezultati i rasprava .....	38
4.1.	Određivanje kinetike prvog i drugog reda .....	38
4.2.	Određivanje pseudokinetike prvog reda .....	49
4.3.	Određivanje kinetike drugog reda .....	50
4.3.1.	Eksperimentalno dobivene vrijednosti kinetike drugog reda .....	50
4.3.2.	Teorijske vrijednosti kinetike drugog reda .....	51
4.4.	Razvoj QSPR modela .....	63
4.4.1.	Razgradnja UV/H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> procesom.....	63
4.4.2.	Razgradnja UV/PS procesom .....	67
5.	Zaključak .....	71
6.	Literatura .....	72



## 1. Uvod

U današnje vrijeme sve je veća upotreba farmaceutika i pesticida u svijetu. Razvojem tehnologije, sve je veći njihov broj i dostupnost na tržištu. Pri tom se ne posvećuje dovoljno problemu njihovog odlaganja te problemu koji oni izazivaju okolišu te u konačnici samim ljudima. Njihovo svakodnevno korištenje za liječenje, odnosno suzbijanje štetnika u poljoprivrednoj industriji rezultira pojavljivanjem nemetaboliziranih aktivnih supstanci kako u površinskim i podzemnim, tako i u pitkim vodama.

Svjesni tog problema, Europski parlament i Europsko vijeće donose listu tzv. *prioritetnih tvari* za koje se smatra da predstavljaju rizik za vodni okoliš ili putem vodnog okoliša. U tu skupinu pripadaju i farmaceutici i brojni drugi spojevi.

Prioritetne tvari nije jednostavno ukloniti iz okoliša te i nakon obrade voda, zaostaju u niskim koncentracijama. U tu svrhu sve je veći razvoj novih tehnologija koje će omogućiti učinkovitu obradu voda. Razvijeni su napredni oksidacijski procesi, kojima se vrlo stabilni spojevi farmaceutika i pesticida uspješno uklanjaju.

U ovom radu proučavat će se uklanjanje deset farmaceutika (desloratadin, desvenlafaksin, donepezil hidroklorid, etodolak, febuksostat, hidroklortiazid, memantin hidroklorid, omeprazol, srebro sulfadiazin i tulatromicin) iz vodnog okoliša korištenjem naprednih oksidacijskih procesa UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS.

Napretkom tehnologije može se riješiti sve više problema današnjice, ali nužno je promijeniti svijest ljudi i poduzimati sve moguće mjere, počevši od vlastitog doma, kako bi zaštitili okoliš, a time i naše zdravlje.

## 2. Opći dio

### 2.1. Zaštita okoliša

Današnji život donosi mnoge izazove za okoliš i njegovo očuvanje. Brojne su ekološke katastrofe zbog kojih je okoliš u mnogo slučajeva čak i nepovratno oštećen. Uzrok svih problema je čovjek koji je svojim djelovanjem doveo do kemijskog, biološkog i radioaktivnog onečišćenja. Zbog toga se u svijetu poduzimaju metode za zaštitu okoliša. Svaka zemlja donosi zakone i strategije kojima se reguliraju štetnosti po okoliš.

U Zakonu o zaštiti okoliša RH (NN 110/2007)<sup>1</sup> navodi se definicija kojom je *Zaštita okoliša* skup odgovarajućih aktivnosti i mjera kojima je cilj sprječavanje opasnosti za okoliš, sprječavanje nastanka šteta i/ili onečišćivanja okoliša, smanjivanje i/ili otklanjanje šteta nanesenih okolišu te povrat okoliša u stanje prije nastanka štete. Navode se i ciljevi zaštite okoliša u ostvarivanju uvjeta za održivi razvitak, a to su:

- zaštita života i zdravlja ljudi,
- zaštita biljnog i životinjskog svijeta, biološke i krajobrazne raznolikosti te očuvanje ekološke stabilnosti,
- zaštita i poboljšanje kakvoće pojedinih sastavnica okoliša,
- zaštita ozonskog omotača i ublažavanje klimatskih promjena,
- zaštita i obnavljanje kulturnih i estetskih vrijednosti krajobraza,
- sprječavanje velikih nesreća koje uključuju opasne tvari,
- sprječavanje i smanjenje onečišćenja okoliša,
- trajna uporaba prirodnih izvora,
- racionalno korištenje energije i poticanje uporabe obnovljivih izvora energije,
- uklanjanje posljedica onečišćenja okoliša,
- poboljšanje narušene prirodne ravnoteže i ponovno uspostavljanje njezinih regeneracijskih sposobnosti,
- ostvarenje održive proizvodnje i potrošnje,
- napuštanje i nadomještanje uporabe opasnih i štetnih tvari,
- održivo korištenje prirodnih dobara, bez većeg oštećivanja i ugrožavanja okoliša,

– unapređenje stanja okoliša i osiguravanje zdravog okoliša. <sup>1</sup>

## 2.2. Onečišćenje i onečišćivala

Prema Zakonu o zaštiti okoliša<sup>1</sup> *onečišćivač* je svaka fizička i pravna osoba, koja posrednim ili neposrednim djelovanjem, ili propuštanjem djelovanja uzrokuje onečišćivanje okoliša, dok je *onečišćavanje okoliša* promjena stanja okoliša koja je posljedica nedozvoljene emisije i/ili drugog štetnog djelovanja, ili izostanaka potrebnog djelovanja, ili utjecaja zahvata koji može promijeniti kakvoću okoliša

### 2.2.1. Prioritetna onečišćivala

Svjescni sve većeg onečišćenja, Europski parlament i Europsko vijeće u rujnu 2000. godine su Direktivom 2000/60/EZ utvrdili strategiju o onečišćenju voda, koja je izmjenjena direktivom 2013/39/EU<sup>2</sup>. Ta strategija uključuje utvrđivanje prioriteta tvari među onima koje predstavljaju značajnu opasnost za vodni okoliš ili opasnost koja se putem njega prenosi. Određene su 33 prioritetne tvari (1-33) te 12 toksičnih tvari (34-45) danih u tablici 1.

Tablica 1. Popis prioriteta tvari u području vodne politike

Broj	CAS broj	EU broj	Naziv prioriteta tvari
(1)	15972-60-8	240-110-8	Alaklor
(2)	120-12-7	204-371-1	Antracen
(3)	1912-24-9	217-617-8	Atrazin
(4)	71-43-2	200-753-7	Benzen
(5)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Bromirani difenil-eteri
(6)	7440-43-9	231-152-8	Kadmij i njegovi spojevi
(7)	85535-84-8	287-476-5	Kloroalkani, C10-13
(8)	470-90-6	207-432-0	Klorofenvinfos
(9)	2921-88-2	220-864-4	Klorpirifos (klorpirifos-etil)
(10)	107-06-2	203-458-1	1,2-dikloroetan
(11)	75-09-2	200-838-9	Diklorometan
(12)	117-81-7	204-211-0	Di(2-etilheksil)ftalat (DEHP)
(13)	330-54-1	206-354-4	Diuron
(14)	115-29-7	204-079-4	Endosulfan
(15)	206-44-0	205-912-4	Fluoranten
(16)	118-74-1	204-273-9	Heksaklorobenzen
(17)	87-68-3	201-765-5	Heksaklorobutadien
(18)	608-73-1	210-168-9	Heksaklorocikloheksan
(19)	34123-59-6	251-835-4	Izoproturon
(20)	7439-92-1	231-100-4	Olovo i njegovi spojevi
(21)	7439-97-6	231-106-7	Živa i njezini spojevi
(22)	91-20-3	202-049-5	Naftalen

Tablica 1. Nastavak

(23)	7440-02-0	231-111-4	Nikal i njegovi spojevi
(24)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Nonilfenoli
(25)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Oktilfenoli
(26)	608-93-5	210-172-0	Pentaklorobenzen
(27)	87-86-5	201-778-6	Pentaklorofenol
(28)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Poliaromatski ugljikovodici (PAH)
(29)	122-34-9	204-535-2	Simazin
(30)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Spojevi tributil-kositra
(31)	12002-48-1	234-413-4	Triklorobenzeni
(32)	67-66-3	200-663-8	Triklorometan (kloroform)
(33)	1582-09-8	216-428-8	Trifluralin
(34)	115-32-2	204-082-0	Dikofol
(35)	1763-23-1	217-179-8	Perfluorooktan sulfonička kiselina i njezini derivati (PFOS)
(36)	124495-18-7	ne primjenjuje se	Kinoksifen
(37)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Dioksini i spojevi poput dioksina
(38)	74070-46-5	277-704-1	Aklonifen
(39)	42576-02-3	255-894-7	Bifenoks
(40)	28159-98-0	248-872-3	Cibutrin
(41)	52315-07-8	257-842-9	Cipermetrin
(42)	62-73-7	200-547-7	Diklorvos
(43)	ne primjenjuje se	ne primjenjuje se	Heksabromociklododekan (HBCDD)
(44)	76-44-8/1024-57-3	200-962-3/213-831-0	Heptaklor i heptaklor epoksid
(45)	886-50-0	212-950-5	Terbutrin

### 2.2.2. Pesticidi

Pesticidi su, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji<sup>3</sup> (*WHO, World Health Organization*), kemijski spojevi koji se koriste za ubijanje štetnika, uključujući insekte, glodavce, gljive i neželjene biljke (korov). Pesticidi se koriste u javnom zdravstvu kako bi ubijali prijenosnike bolesti, poput komaraca, i u poljoprivredi, da uništavaju štetnike koji oštećuju usjeve. Po svojoj prirodi, pesticidi su potencijalno toksični za druge organizme, uključujući ljude, te se moraju sigurno koristiti i pravilno zbrinuti.

Mnogi pesticidi su stabilni i nemoguće ih je razgraditi godinama te se na taj način akumuliraju i koncentriraju u okolišu. Njihova uporaba dovodi do smanjenja bioraznolikosti, kakvoće tla, vode i zraka, a kod ciljanih štetočina se javlja otpornost što zahtjeva razvoj novih pesticida.<sup>4</sup>

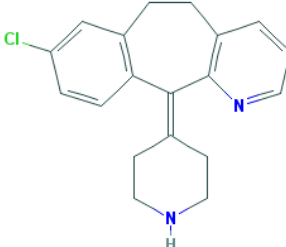
Čovjek je izložen pesticidima preko dišnog sustava, očiju, kože te putem hrane. Toksičnost pesticida kod ljudi može izazvati razne zdravstvene poteškoće kao što su astma, dijabetes, kancerogena i neurološka oboljenja, Parkinsonova bolest, utjecaji na muški reproduktivni sistem i slično.<sup>4</sup>

### 2.2.3. Farmaceutici

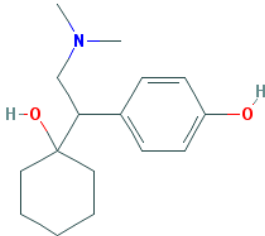
Farmaceutici ili farmaceutske aktivne tvari su tvari koje se upotrebljavaju u humanoj i veterinarskoj medicini, sredstva za osobnu higijenu kao i sredstva koja se upotrebljavaju u kućanstvu u svrhu poboljšanja kvalitete svakodnevnog života. Oni se u okoliš unose putem izlučevina ili nepropisnim odlaganjem te direktnim namjernim unošenjem u vodu. Najveća je koncentracija farmaceutika u otpadnim vodama, nakon toga slijedi njihova sorpcija u tlo odnosno sedimente te konačno dospijevaju u površinske i podzemne vode.<sup>5</sup> Akumulacijom farmaceutika u otpadnim vodama, oni se istovremeno akumuliraju i u vodi, tlu i životinjama te na poslijetku i u čovjeku koji crpi hranu iz tako onečišćenog okoliša. To predstavlja problem u najvećoj mjeri za trudnice i pacijente s posebnim bolestima ili medicinskim tretmanima.<sup>6</sup>

U tablicama 2-11 dana su osnovna svojstva i upotreba 10 farmaceutika ispitivanih u ovom radu.

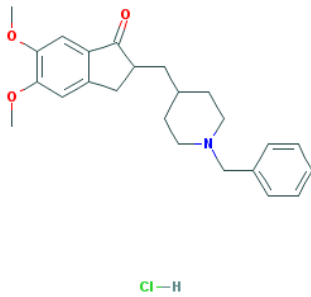
Tablica 2. Osnovna svojstva i upotreba desloratadina<sup>7</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	$C_{19}H_{19}ClN_2$
<b>Molarna masa, <math>g\text{mol}^{-1}</math></b>	310,825
<b>Struktura</b>	
<b>Upotreba:</b>	Desloratadin smanjuje tipične histaminergične učinke na H1 receptore u glatkim mišićima bronha, kapilara i glatkim mišićima gastrointestinalnog sustava, uključujući vazodilataciju, bronhokonstrikciju, povećanu vaskularnu propusnost, bol, svrbež i spazmatične kontrakcije glatkih mišića gastrointestinalnog sustava. Desloratadin se koristi za simptomatsko ublažavanje alergijskih simptoma. <sup>8</sup>

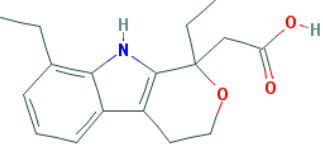
Tablica 3. Osnovna svojstva i upotreba desvenlafaksina <sup>9</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub></b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	263,381
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Desvenlafaksin je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina zbog visokih afiniteta vezanja na presinaptičke serotoninske i norepinefrinske transportere. Blokiranjem oba transportera, ovo sredstvo produljuje neurotransmitterske aktivnosti i serotonina i norepinefrina, čime se ublažava depresivno stanje.<sup>10</sup></p>	

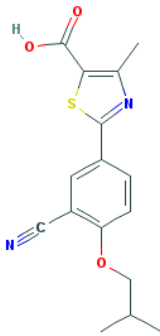
Tablica 4. Osnovna svojstva i upotreba donepezil hidroklorida <sup>11</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>3</sub></b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	415,958
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Hidrokloridna sol piperidinskog derivata s aktivnošću za pojačavanje neurokognitivnosti. Donepezil reverzibilno inhibira acetilkolinesterazu, čime se blokira hidroliza neurotransmitera acetilkolina i time povećava njegovu aktivnost. Ovaj agens može poboljšati neurokognitivnu funkciju kod Alzheimerove bolesti, smanjiti sedaciju povezanu s opioidnim tretmanom boli u raku te poboljšati neurokognitivnu funkciju kod bolesnika koji su primili terapiju zračenjem za primarne tumore mozga ili metastaze mozga.<sup>12</sup></p>	


Tablica 5. Osnovna svojstva i upotreba etodolaka <sup>13</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub></b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	<b>287,359</b>
<b>Struktura</b>	 <p>The chemical structure of Etodolac is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with an ethyl group. The other nitrogen is part of a fused ring system that includes a piperidine ring. This piperidine ring is further substituted with a propyl chain, which is terminated by a carboxylic acid group (-COOH). The carboxylic acid group is shown with red oxygen atoms and a white hydrogen atom.</p>
<b>Upotreba:</b>	<p>Piranokarboksilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) s antipiretskim i analgetičkim djelovanjem. Etodolak inhibira aktivnost ciklooksigenaze I i II, čime se sprječava stvaranje prostaglandina koji je uključen u indukciju boli, groznice i upale. Također, inhibira agregaciju trombocita blokiranjem trombocitne ciklooksigenaze i naknadnim stvaranjem tromboksana A<sub>2</sub>. <sup>14</sup></p>

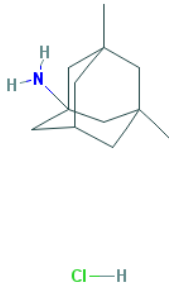
Tablica 6. Osnovna svojstva i upotreba febuksostata <sup>15</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	<b>316,375</b>
<b>Struktura</b>	 <p>The chemical structure of Febuxostat consists of a thiazole ring substituted with a methyl group and a carboxylic acid group (-COOH). The thiazole ring is connected at its 5-position to a benzene ring. The benzene ring is further substituted with a nitrile group (-C≡N) and a propyl chain attached via an oxygen atom (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).</p>
<b>Upotreba:</b>	<p>Oralno dostupan, ne-purinski inhibitor ksantin oksidaze s aktivnošću snižavanja mokraćne kiseline. Febuksostat može pružiti zaštitu od akutnog zatajenja bubrega uzrokovanog prekomjernim otpuštanjem mokraćne kiseline koja se javlja nakon masivne lize tumorskih stanica koja proizlazi iz liječenja nekih zloćudnih tumora. <sup>16</sup></p>

Tablica 7. Osnovna svojstva i upotreba hidroklortiazida <sup>17</sup>:

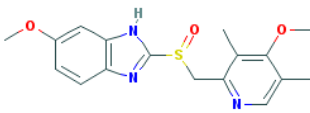
<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub></b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	<b>297,728</b>
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Kratkoročni tiazidni diuretik. Hidroklorotiazid široko se koristi za liječenje hipertenzije i edema. Čini se da je metabolit tog agensa prvenstveno vezan i nakupljen u crvenim krvnim stanicama. Taj se agens prije svega izlučuje iz bubrega. <sup>18</sup></p>	

Tablica 8. Osnovna svojstva i upotreba memantin hidroklorida <sup>19</sup>:

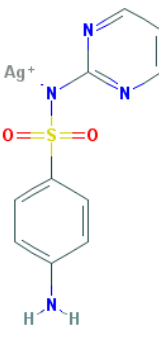
<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>ClN</b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	<b>2156,765</b>
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Lijek koji se koristi za liječenje demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću. Također se proučava u liječenju nuspojama terapija zračenja cijelog mozga zbog raka i drugih mogućnosti. Memantin hidroklorid blokira upijanje kalcija određenim moždanim stanicama i smanjuje njihovu aktivnost. <sup>20</sup></p>	



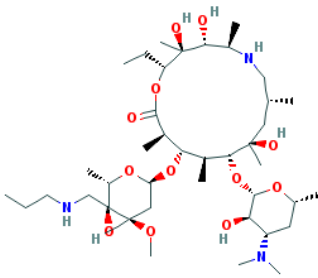
Tablica 9. Osnovna svojstva i upotreba omeprazola <sup>21</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	345,417
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Omeprazol tvori stabilnu disulfidnu vezu sa sulfhidrilnom skupinom hidrokarbonske (H + - K +) ATPaze koja se nalazi na sekrecijskoj površini parijetalnih stanica, čime se inhibira konačni transport iona vodika (putem razmjene s kalijevim ionima) u želučani lumen i suzbijanje lučenja želučane kiseline. <sup>22</sup></p>	

Tablica 10. Osnovna svojstva i upotreba srebrni sulfadiazina <sup>23</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>AgN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S</b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	357,136
<b>Struktura</b>	
	
<p><b>Upotreba:</b> Temeljno sredstvo sa sulfonamidom s antibakterijskim i antifungalnim djelovanjem. Kada ovo sredstvo djeluje s tjelesnim tekućinama koje sadrže natrijev klorid, srebrni ioni se polako i održivo otpuštaju u ranjena područja. Ionizirani srebrni atomi kataliziraju formiranje disulfidnih veza što dovodi do strukturnih promjena proteina i inaktivacije enzima koji sadrže tiol; srebrni ioni mogu također interkalirati DNA tako da se interferira s replikacijom i transkripcijom bakterija. <sup>24</sup></p>	

Tablica 11. Osnovna svojstva i upotreba tulatromicina <sup>25</sup>:

<b>Kemijska formula</b>	<b>C<sub>41</sub>H<sub>79</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub></b>
<b>Molarna masa, g mol<sup>-1</sup></b>	<b>806,092</b>
<b>Struktura</b>	
	
<b>Upotreba:</b> Koristi se za liječenje bakterijskih respiratornih bolesti kod goveda i svinja. <sup>26</sup>	

### 2.3. Uklanjanje prioritetnih onečišćivala iz voda

Otpadne vode su produkt svakodnevnih ljudskih aktivnosti te nastaju u kućanstvima, industriji, zdravstvenim ustanovama i sl. Također su i produkt ispiranja nečistoća s površina kao npr. prometnica. Takve vode neophodno je obraditi jer izazivaju višestruku štetu: smanjuju koncentraciju kisika, time mijenjaju floru i faunu, a toksične tvari iz otpadnih tvari uključuju se i u hranidbeni lanac gdje negativno utječu na zdravlje vodenih organizama te naposljetku i samog čovjeka. <sup>27</sup>

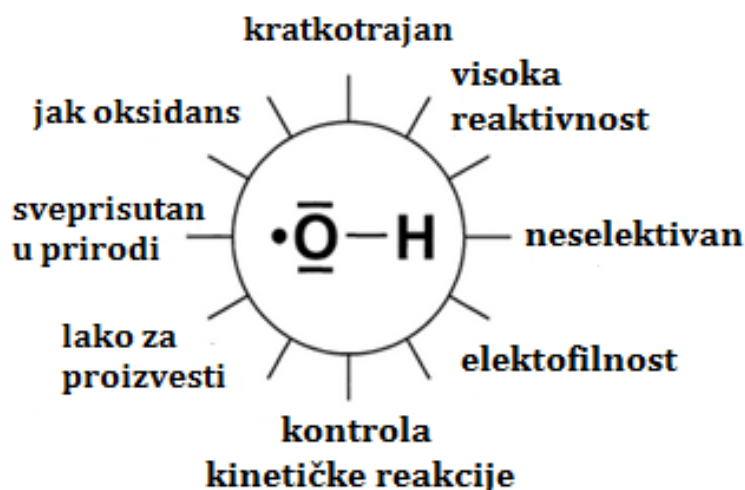
Otpadne vode obrađuju se primarno fizikalnim procesima u koje se ubrajaju sedimentacija, flotacija, centrifugiranje i adsorpcija, zatim kemijsko fizikalnim procesima kao što je koagulacija te biološkim procesima u aerobnim ili anaerobnim uvjetima. Za uklanjanje toksičnih tvari te postojanih organskih spojeva i otopljenih tvari, gdje spadaju i prioriteta onečišćivala, potrebno je primjeniti dodatne postupke obrade odnosno napredne procese. <sup>27</sup>

#### 2.3.1. Napredni oksidacijski procesi

Procesi kemijske oksidacije za cilj imaju mineralizaciju onečišćenja na ugljični dioksid, vodu i anorganske tvari ili barem njihovu transformaciju u bezopasne proizvode. Međutim, primjećeno je da tvari koje nisu biološki razgradive, su isto tako i kemijski stabilne te ih nije jednostavno mineralizirati. Zbog toga je u posljednje vrijeme izražen razvoj

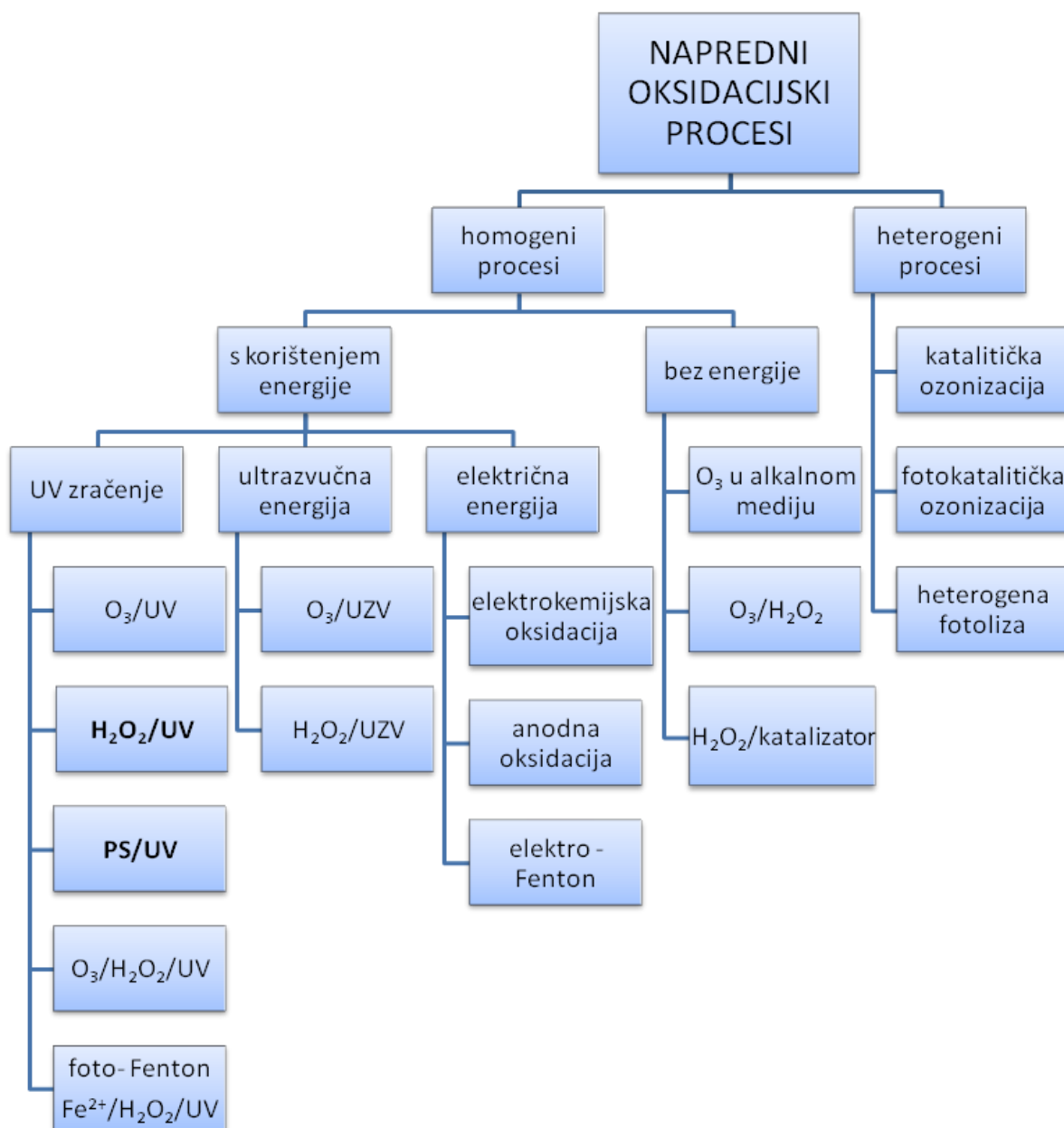
naprednih oksidacijskih procesa (engl. *advanced oxidation processes*, AOP) za koje su dovoljni okolišna temperatura i tlak.<sup>28</sup>

Napredni procesi oksidacije iako se mogu upotrebljavati kod različitih reakcijskih sustava, imaju istu kemijsku značajku: proizvodnju OH radikala. OH radikali su izvanredno reaktivne vrste koje su neselektivne te djeluju na najveći dio organskih molekula.<sup>28</sup> Njihove značajke navedene su na slici 1.



Slika 1. Karakteristične značajke OH radikala<sup>29</sup>

Podjela naprednih oksidacijskih procesa prikazana je na slici 2., a ovom radu koristit će se sustav UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> te UV/ PS.



Slika 2. Podjela naprednih oksidacijskih procesa<sup>30</sup>

### 2.3.1.1. UV zračenje

UV zračenje je osnova nekoliko kemijskih oksidacijskih procesa u kojima pod djelovanjem ultraljubičastih zraka nastaju slobodni radikali, koji u procesu omogućavaju visok stupanj razgradnje onečišćivala.<sup>31</sup> UV zračenje se sastoji od energije od oko 300 kJ/Einstein pa sve do 1200 kJ/Einstein. U tablici 12 prikazane su valne duljine i energije različitih tipova zračenja.<sup>12</sup>

Tablica 12. Tip zračenja i pripadajuća energija <sup>31</sup>

Zračenje	Valna duljina, nm	Količina energije, kJ/Einstein
Infracrveno	>780	<155
Vidljivo	780-400	155-300
Ultraljubičasto A	400-315	300-377
Ultraljubičasto B	315-280	377-425
Ultraljubičasto C	280-100	425-1198

UV zračenje je najprije korišteno za dezinfekciju, ali razvoj poznavanja reakcijskih mehanizama doveo je do otkrića kako je UV zračenje odlično za upotrebu kod oksidacijskih tehnologija.

Većina molekula se na sobnoj temperaturi nalazi u svom osnovnom, nepobuđenom stanju. Apsorbiranjem UV zračenja ona prelazi u pobuđeno stanje čime nastaju čestice s niskim oksidacijskim potencijalom. Razlika energija između osnovnog i pobuđenog stanja ovisi o apsorbiranoj energiji  $h\nu$ , gdje  $\nu$  označava frekvenciju absorbiranog zračenja, a  $h$  Planckovu konstantu. Molekula se u pobuđenom stanju zadržava vrlo kratko ( $10^{-9}$  do  $10^{-8}$  s), nakon čega se vraća u osnovno stanje jednim od mehanizama (fluorescencija, fosforescencija...) ili se razlaže, dajući različite molekule. Jednostavan mehanizam fotokemijskog procesa korišten u različitim studijama može se opisati na sljedeći način:



Upotreba UV zračenja za izravnu fotooksidaciju organskih tvari u vodenim otopinama vrlo je ograničena jer dotične organske tvari moraju učinkovito apsorbirati svjetlo potrebno za fotodisocijaciju, natječući se s ostalim apsorbentima, posebno s vodom koja značajno apsorbira UV svjetlo u vakuumu. Zato se UV zračenje primjenjuje gotovo uvijek u kombinaciji s nizom drugih AOP-a, jer samo po sebi ima niz ograničenja:

- vodena otopina se mora tretirati tako da transmisija UV svjetlosti bude što veća, to je naročito važno kod provedbe UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesa jer zamućenje direktno utječe na količinu hidroksilnih radikala dobivenih iz vodikovog peroksida,
- prevelika količina hidroksilnih radikala može inhibirati reakciju mineralizacije organskog onečišćenja,
- vodena otopina koja se obrađuje oksidacijom UV zrakama ne smije sadržavati ione teških metala i uljaste komponente,
- troškovi ovog procesa su relativno visoki zbog cijene UV lampi i električne energije potrebne za njihov rad.<sup>31</sup>

### 2.3.1.2. UV/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> razgradnja

Vodikov peroksid je pri sobnoj temperaturi bezbojna tekućina gorkog okusa. Male količine plinovitog vodikovog peroksida javljaju se prirodno u zraku. Vodikov peroksid je nestabilan, lako se raspada u kisik i vodu s otpuštanjem topline. Iako nije zapaljiv, to je jako sredstvo za oksidaciju koje može uzrokovati spontano izgaranje kada dolazi u dodir s organskim materijalom. Vodikov peroksid se nalazi u mnogim kućanstvima pri niskim koncentracijama (3-9%) za medicinske primjene ili kao izbjeljivač kose. U industriji, vodikov peroksid u većim koncentracijama koristi se kao bjelilo za tekstil i papir, kao sastavni dio raketnih goriva, te za proizvodnju pjene i organskih kemikalija.<sup>32</sup>

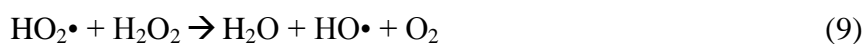
Hidroksilni radikal može najjednostavnije nastati iz vodikovog peroksida direktnim fotokemijskim procesom:

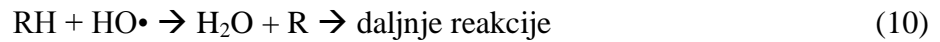


Hidroksilni radikal dobiven na taj način reagira sa supstratom, te nastaje produkt:



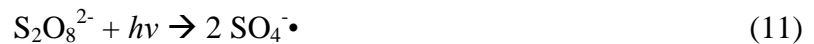
Odvijaju se i ostale reakcije značajne za UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> proces<sup>31</sup>:



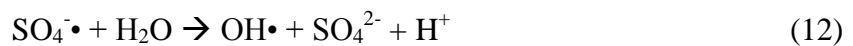


### 2.3.1.3. UV/PS razgradnja

Tek nedavno, pored već poznatih AOP sredstava, primjenu je našao i persulfatni ion, odnosno sulfatni radikal koji nastaje slično kao i peroksidni radikal<sup>33</sup>:



Sulfatni radikal ima visok redukcijski potencijal (2,6 V), nešto niži od potencijala perokidnog radikala (2,9 V). Neselektivan je i brzo razgrađuje većinu organskih onečišćujućih tvari u vodi. Nakon oksidacije prelaze u netoksične i bezopasne sulfate što je vrlo dobro za okoliš. Za razliku od hidroksilnih radikala koji prilikom reakcije s organskom tvari adiraju ili izdvajaju vodik, mehanizam djelovanja sulfatnih radikala temelji na uklanjanju elektrona iz organske molekule. Osim toga, u ovakvim sustavima može doći i do stvaranja hidroksilnih radikala prema<sup>33</sup>:



### 2.3.1.4. Višestruki mehanizmi u naprednim oksidacijskim procesima

Tijekom provođenja naprednih oksidacijskih tehnika koje su bazirane na hidroksilnim i sulaftnim radikalima, istovremeno dolazi i do odvijanja drugih mehanizama. U tablici 13 su navedeni vrste takvih procesa koje se istovremeno pojavljuju.<sup>34</sup>

Tablica 13. Vrste naprednih procesa oksidacije i popratnih mehanizama<sup>34</sup> (podebljano su označene korištene analize)

Vrsta AOP-a	Oksidacijsko sredstvo	Popratni mehanizmi
O <sub>3</sub>	OH•	direktna O <sub>3</sub> oksidacija
O <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	OH•	direktna O <sub>3</sub> oksidacija, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> oksidacija
O <sub>3</sub> /UV	OH•	UV fotoliza
UV/TiO <sub>2</sub>	OH•	UV fotoliza
<b>UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>OH•</b>	<b>UV fotoliza, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oksidacija</b>
Tretman ultrazvukom	OH•	kavitacija
T/S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> <sup>2-</sup>	SO <sub>4</sub> •-	oksidacija persulfatom
<b>UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup></b>	<b>SO<sub>4</sub>•-</b>	<b>oksidacija persulfatom, UV fotoliza</b>
Fe(II)/ S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> <sup>2-</sup>	SO <sub>4</sub> •-	oksidacija persulfatom
OH/ S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> <sup>2-</sup>	SO <sub>4</sub> •-/ OH•	oksidacija persulfatom

## 2.4. Kemijska kinetika

Kemijske reakcije zbivaju se neprestano, ali ipak moraju biti zadovoljeni određeni uvjeti kako bi do kemijske reakcije došlo. Brzina kemijske reakcije ovisi o broju sudara, ali brzina svake kemijske reakcije je različita te varira od tisućinke sekunde pa do dužih vremenskih intervala (minute, sati). Da bi do nje došlo potrebna je i minimalna energija da bi sudari bili uspješni, to je tzv. energija aktivacije. Na brzinu kemijske reakcije utječu još i: priroda reaktanata, koncentracija reaktanata, temperatura, površina, katalizator, zračenje te mehanizam same reakcije.<sup>35</sup>

### 2.4.1. Kinetika reakcija 1. reda

Kod reakcija prvog reda reaktant svojim raspadom ili pretvorbom daje produkte. Brzina je tada definirana kao promjena početne koncentracije tvari u vremenu. Tri su vrste reakcija prvog reda: radioaktivni raspad, reakcije prijelaza te reakcije disocijacije.



### Reakcije prijelaza

Reakcije disocijacije opisuju se :



Kod ovakvih reakcija, koncentracija tvari A se smanjuje, dok se istovremeno koncentracija tvari B povećava, čiji je pokazatelj negativna, odnosno pozitivna vrijednost konstante brzine k:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \quad (15)$$

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

Kod reakcija prijelaza količina tvari u zatvorenom sustavu je konstanta:

$$c(A)_t + c(B)_t = \text{konst.} \quad (17)$$

### Reakcije disocijacije

Reakcije disocijacije podrazumijevaju rastavljanje molekule na manje komponente: manje molekule ili ione, što se može prikazati kao:



Brzina nastajanja tvari B i C proporcionalna je brzini nestajanja tvari A, pa vrijedi:

$$-n \frac{dc(A)}{dt} = \frac{dc(B)}{dt} = n \frac{dc(C)}{dt}, \quad (19)$$

odnosno:

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

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

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

Za konstantnost količine tvari potrebno je u ovom slučaju uzeti u obzir i stehiometriju:

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

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

#### 2.4.2. Kinetika reakcija 2. reda

Reakcije drugog reda su bimolekularne i njihova brzina ovisi o koncentraciji dvaju reaktanata odnosno proporcionalna je njihovom umnošku koncentracija ili koncentraciji reaktanta na kvadrat.

##### *Nepovratne reakcije 2. reda*

Kod jednostavne bimolekularne reakcije molekula A reagira s molekulom B dajući produkt C:



Brzina reakcije govori nam koliko se reaktanta A i B troši u jedinici vremena odnosno koliko produkta C nastaje u jedinici vremena:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k \cdot c(A) \cdot c(B) \quad (26)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = -k \cdot c(A) \cdot c(B) \quad (27)$$

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

Zbroj koncentracija A i C, te B i C, konstantni su u svakom trenutku reakcije. Uzimajući to u obzir, može se provesti supstitucija sljedećim dvama izrazima:

$$c(A) = c(A_0) - c(C) \quad (29)$$

$$c(B) = c(B_0) - c(C) \quad (30)$$

pri čemu se dobije izraz:

$$\frac{dc(C)}{dt} = k \cdot [c(A_0) - c(C)] \cdot [c(B_0) - c(C)] \quad (31)$$

### Povratne kemijske reakcije 2. reda

Kod povratne reakcije 2. reda uzima se u obzir i reverzibilna reakcija prethodno opisane reakcije, pa takvu reakciju opisuje izraz:



gdje su pojedinačne jednadžbe:



Kod prve reakcije s konstantom brzine  $k_1$ , smanjuje se koncentracija reaktanata A i B uz istovremeno povećanje koncentracije produkta C. Kod njezine reverzibilne reakcije s konstantom brzine  $k_2$ , koncentracija produkta C se smanjuje, dok se istovremeno povećava koncentracija reaktanata A i B. Promjene koncentracija mogu se opisati jednadžbama:

$$\frac{dc(A)}{dt} = -k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) + k_2 \cdot c(C) \quad (35)$$

$$\frac{dc(B)}{dt} = -k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) + k_2 \cdot c(C) \quad (36)$$

$$\frac{dc(C)}{dt} = k_1 \cdot c(A) \cdot c(B) - k_2 \cdot c(C) \quad (37)$$

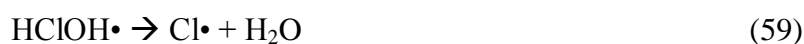
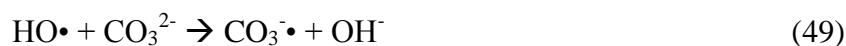
Zbog toga povećanje/smanjenje koncentracije pojedine komponente ukazuje na smjer odvijanja reakcije. I kod ovih reakcija vrijedi da je zbog koncentracija komponenti A i C i komponenti B i C konstante se dobiva izraz:

$$\frac{dc(C)}{dt} = k_1 \cdot [c(A_0) - c(C)] \cdot [c(B_0) - c(C)] - k_{-1} \cdot c(C) \quad (38)$$

### 2.4.3. Kinetika u naprednim oksidacijskim procesima

Kod naprednih oksidacijskih procesa, sustav više nije moguće opisati na jednostavan način kao kod prethodnih reakcija. U ovim sustavima postoji niz mogućih reakcija od kojih svaka utječe na koncentraciju te na taj način doprinosi ukupnoj kinetici sustava. U sustavima

koji su korišten u radu: UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS dolazi do generiranja radikala OH• i SO<sub>4</sub>-• koji razgrađuju organsku tvar u otopini. Kod idealnih slučajeva, radikali bi s organskim molekulama reagirali u stehiometrijskom odnosu, ali zbog složenosti samog sustava kao i utjecaja niza vanjskih faktora dolazi do popratnih reakcija. Moguće popratne reakcije UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS sustava dane su jednadžbama:





U reakcijama 39 i 40 nastaju hidroksilni i sulfatni radikali. Sulfatni radikal se u lužnatom mediju može pretvoriti u hidroksilni prema reakciji 46. Ukoliko su u otopini prisutni kloridni ioni, moguća je reakcija 53 kojom nastaje kloridni radikal što utječe na brzinu kemijske reakcije. Kloridni radikal može imati afinitet prema spoju kojeg želimo ukloniti, pa time povećavati ukupnu kinetiku. Ukoliko njegov afinitet prema spoju nije izražen, takva reakcija je u sustavu nepoželjna. Hidroksilni radikal i kloridni ion mogu reagirati prema reakciji 52 pri čemu nastaje  $\text{ClOH}\cdot$  koji se prema reakcijama 55, 56 i 58 pretvara u radikale manje reaktivne od hidroksilnog te su takve reakcije nepoželjne. Do njih dolazi pri niskim vrijednostima pH i povišenoj koncentraciji klorida, dok je pri neutralnom pH i koncentraciji klorida manjoj od 100mg/L taj efekt zanemariv.

Sve opisano uvelike utječe na ukupnu kinetiku sustava, pa je za određivanje kinetike drugog reda potrebno koristiti tzv. kompetitivnu tehniku. Pomoću te tehnike se kinetika 2. reda određuje uz pomoć spoja s otprije poznatom kinetikom, a za kojeg se smatra da ima veliki afinitet prema hidroksilnim i sulfatnim radikalima. Na taj način isključuju se utjecaji stranih molekula u sustavu. U ovom eksperimentu, kao referentni spoj korištena je para-klorobenzojeva kiselina (pCBA), a kinetika drugog reda računana je prema izrazu:

$$k_{R,S} = k_{R,pCBA} \cdot \left( \frac{\ln\left(\frac{c_t(S)}{c_0(S)}\right)_T - \ln\left(\frac{c_t(S)}{c_0(S)}\right)_{UV-C}}{\ln\left(\frac{c_t(pCBA)}{c_0(pCBA)}\right)_T - \ln\left(\frac{c_t(pCBA)}{c_0(pCBA)}\right)_{UV-C}} \right) \quad (64)$$

Izraz se često piše pojednostavljeno:

$$k_{R,S} = k_{R,pCBA} \cdot \left( \frac{k(S)_T - k(S)_{UV-C}}{k(pCBA)_T - k(pCBA)_{UV-C}} \right) \quad (65)$$

gdje je:

$k_{R,S}$  - kinetika drugog reda (konstanta brzine reakcije) spoja S s određenom vrstom radikala R

$k_{R,pCBA}$ - kinetika drugog reda razgradnje  $pCBA$  koja ovisi o vrsti radikala R

$\frac{c_t}{c_0}$ - omjer trenutne i početne koncentracije tvari, a povezan s brzinom razgradnje

indeks  $T$ - predstavlja ukupni utjecaj na razgradnju (UV i oksidans)

indeks  $UV - C$  – predstavlja utjecaj UV zračenja na razgradnju

Grafičkim prikazom omjera razlika kinetika razgradnje određenog spoja i referentnog spoja dobiva se pravac čija vrijednost nagiba pomnožena s konstantom brzine referentnog spoja ( $pCBA$ ) daje vrijednost kinetike drugog reda.<sup>36</sup>

## 2.5. Kvantitativni odnosi između molekulske strukture i kinetike

Fizikalna, kemijska, ali i biološka svojstva tvari mogu se dovesti u vezu s molekulskom strukturom tvari. Međutim, za predviđanje svojstva tvari potrebno je identificirati vezu između molekulske strukture i promatranog svojstva. U idealnom se slučaju veza izražava kvantitativno, a za dobivanje statistički značajne veze potreban je relativno velik skup parametara koji opisuju željeno svojstvo.<sup>37</sup>

Razvoj metodologija za predviđanje svojstava na temelju molekulske strukture tvari započeo je formiranjem kvantitativnih odnosa strukture i biološke aktivnosti (engl. *quantitative structure–activity relationships*, QSAR), a danas ova metodologija predstavlja vrijedan alat u razvoju novih lijekova predviđanjem biološke aktivnosti te za procjenu rizika predviđanjem toksičnosti. Po uzoru na QSAR metodologiju, započeo je razvoj modela kojima se na temelju molekulske strukture predviđaju fizikalno-kemijska svojstva poput vrelišta, eksplozivnih svojstava, točke samozapaljenja, topljivosti, viskoznosti i dr., a metodologija se naziva QSPR (engl. *quantitative structure–property relationships*, QSPR). Molekulske strukture karakteriziraju se veličinama koje se nazivaju deskriptori te se traži kvantitativni odnos između deskriptora i parametara kromatografskog zadržavanja. Uvjeti u kromatografskom sustavu mogu se držati konstantnima tijekom analize tako da jedini faktor koji utječe na parametre zadržavanja bude molekulska struktura spoja. Kromatografska mjerenja mogu pružiti veliku količinu preciznih, ponovljivih i usporedivih podataka o kromatografskom zadržavanju za velik skup strukturno različitih spojeva, stoga je moguće dobiti dovoljno velik skup kvalitetnih podataka za izradu statistički značajnog modela.<sup>37</sup>

### 2.5.1. Molekulsko modeliranje

Za razvoj QSPR modela potrebna su dva skupa podataka. Prvi skup su parametri kromatografskog zadržavanja za dovoljno velik broj strukturno sličnih spojeva. Drugi skup su brojčane veličine koje karakteriziraju molekulsku strukturu tih spojeva, odnosno deskriptori. Deskriptori mogu biti teorijske ili pak eksperimentalne vrijednosti fizikalno-kemijskih svojstava molekula (npr. dipolni moment, polarizabilnost i dr.). Teorijski su deskriptori izvedeni na temelju simboličkog prikaza molekule. Oni su lako dostupni te ne uključuju znatan trošak vremena ni novca, što im daje veliku prednost u odnosu na eksperimentalne deskriptore. Međutim, da bi se na temelju molekulske strukture mogli izračunati teorijski deskriptori, molekulu je potrebno simbolički prikazati. Molekula se može simbolički prikazati na više načina, a o vrsti prikaza ovisi količina informacija koja će u njemu biti sadržana.

Simbolički prikaz molekulske strukture generira se u nekom od programskih paketa za molekulsko modeliranje, poput ChemOffice, Hyperchem, Avogadro, AMBER i sl., ili se preuzima u nekoj od baza kao što je PubChem. Virtualni prikaz molekulske strukture poželjno je što više približiti stvarnom te se stoga izračunava optimalna struktura, tj. nekom od metoda molekulskog modeliranja traži se konformer s najnižom energijom.

Molekulsko modeliranje obuhvaća primjenu računalnih metoda u svrhu proučavanja strukture i svojstava molekula. Računalne metode molekulskog modeliranja dijele se na metode polja sila i kvantno-mehaničke metode.

Prednosti, nedostaci i primjena pojedinih metoda sažeto su prikazani u tablici 14. Sve metode računalne kemije nisu pogodne za sve namjene. Odabir metode ovisi o više čimbenika: prirodi molekule, vrsti željene informacije, dostupnosti eksperimentalnih parametara (za neke metode), računalnim resursima, itd.

*Metode polja sila* primjenjuju zakone klasične fizike na jezgre atoma, bez eksplicitnog razmatranja elektrona. Nazivaju se još i empirijskim metodama jer se temelje na eksperimentalno dobivenim parametrima. Na polju sila zasnivaju se računalne metode molekulske dinamike i molekulske mehanike. Molekulska dinamika je metoda kojom se simulira gibanje atoma u molekulama kako bi se opisalo ponašanje molekula u realnom sustavu, dok se molekulska mehanika koristi za optimizaciju geometrije molekule.

*Kvantno-mehaničke metode* primjenjuju zakone kvantne fizike te se za opisivanje molekula razmatra elektronska struktura, a energija molekule dobiva se rješavanjem Schrödingerove jednadžbe. Kvantno mehaničke metode mogu se podijeliti na *ab initio*,

semiempirijske metode i metodu funkcionala gustoće.

Tablica 14. Pregled metoda molekuskog modeliranja i njihova primjena.<sup>37</sup>

ZNAČAJKE	PREDNOSTI	NEDOSTACI	PRIMJENA
<b>METODE MOLEKULSKE MEHANIKE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• temelje se na zakonima klasične fizike</li> <li>• zahtijevaju empirijske podatke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• računalno najmanje zahtjevne</li> <li>• brz proračun</li> <li>• mogu se primijeniti na velike molekule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ne računaju elektronska svojstva</li> <li>• zahtijevaju eksperimentalne podatke ili podatke iz <i>ab initio</i> proračuna</li> <li>• primjenjive na ograničen broj molekula za koje postoje eksperimentalni podaci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• veliki sustavi (tisuće atoma)</li> <li>• sustavi u kojima ne dolazi do pucanja ili stvaranja veza</li> </ul>
<b>SEMIEMPIRIJSKE METODE</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• temelje se na principima kvantne fizike</li> <li>• koriste aproksimacije</li> <li>• koriste empirijske parametre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• računalno manje zahtjevne od <i>ab initio</i> proračuna</li> <li>• mogu se koristiti za računanje prijelaznih i pobuđenih stanja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zahtijevaju eksperimentalne podatke ili podatke iz <i>ab initio</i> proračuna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sustavi srednje veličine</li> <li>• sustavi koji uključuju elektronske prijelaze</li> </ul>
<b><i>Ab initio</i> i DFT</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• temelje se na principima kvantne fizike</li> <li>• ne koriste empirijske parametre</li> <li>• matematički zahtjevne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ne koriste eksperimentalne podatke</li> <li>• mogu se koristiti za računanje prijelaznih i pobuđenih stanja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• računalno zahtjevne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mali sustavi (desetine atoma)</li> <li>• molekule za koje nisu dostupni eksperimentalni podaci</li> <li>• sustavi koji zahtijevaju veliku točnost</li> </ul>

U ovom radu korištene su semiempirijske (poluempirijske) metode. One su znatno pojednostavljene uvođenjem mnogih aproksimacija i eksperimentalno dobivenih (empirijskih) parametara.



S obzirom na aproksimacije koje su uključene u proračun, postoji nekoliko semiempirijskih metoda:

- *AM1 metoda* (engl. *Austin method 1*)

Značajno pojednostavljenje uvedeno u semiempirijske metode je da se razmatraju samo valentni elektroni čime je značajno smanjena kompleksnost metode, a time i trajanje proračuna. Dodatno skraćivanje trajanja proračuna provedeno je korištenjem parametarskih funkcija. Parametarske funkcije razvijene su korištenjem eksperimentalnih podataka kao što je entalpija nastajanja, pri čemu se funkcija optimira sve dok rezultirajući proračuni ne reproduciraju eksperimentalno određena svojstva molekula.

Najveća prednost AM1 metode je što zahvaljujući brojnim aproksimacijama omogućava proračune za različite spojeve u prihvatljivom vremenu, kao i proračune za velike molekulske sustave.

- *PM3 metoda* (engl. *parameterized model number 3*)

PM3 metoda, u originalu nazvana „modificirano zanemarivanje dvoatomskog preklapanja, parametarska metoda 3, semiempirijska je metoda koja je u suštini poboljšana verzija AM1 metode u kojoj su svi parametri u potpunosti optimirani. U PM3 metodi koriste se iste jednadžbe i formalizam kao i u AM1 metodi. Osnovne razlike između dviju metoda su u vrijednostima parametara, kao i u metodologiji korištenoj tijekom parametrizacije. U AM1 metodi neke vrijednosti parametara uzete su iz spektroskopskih mjerenja, dok se unutar PM3 metode parametre smatra vrijednostima koje se mogu optimirati.

AM1 i PM3 metode parametrizirane su za većinu elemenata glavnih grupa, a razvijeni su i parametri za mnoge prijelazne metale.

- *RM1 metoda* (engl. *recipe model 1*)

RM1 metoda je jedna od najraširenijih semiempirijskih metoda. Sposobna je za modeliranje većine molekularnih sustava i od velikog je značaja za organsku kemiju, biokemiju i farmaceutska istraživanja. Gotovo je identična AM1 metodi, ali s poboljšanom izvedbom: sadrži puno novije i bolje parametre. Kod RM1 metode ispravljena je poznata pogreška PM3 metode u naboju dušika.<sup>38</sup> RM1 metoda korištena je u ovom radu.

Semiempirijske metode općenito su dobar izbor za proračune kod molekularnih sustava za koje postoje optimirane bazne funkcije. Ipak, proračuni za sustave za koje nisu dostupni eksperimentalni podaci ili oni nisu korišteni tijekom parametrizacije često daju loše rezultate.

## 2.5.2. Molekulski deskriptori

Već je spomenuto da se deskriptori mogu podijeliti na eksperimentalne i teorijske. Teorijski su deskriptori rezultat logičkih i matematičkih postupaka kojima se kemijska informacija sadržana u simboličkom prikazu molekule transformira u korisnu brojčanu veličinu.

Osnovna razlika između tih dviju vrsta deskriptora je u tome što teorijski deskriptori ne sadrže statističku pogrešku uzrokovanu šumom eksperimentalnog postupka. Međutim, pretpostavke i aproksimacije koje su potrebne za njihov izračun povezane su sa svojstvenom (inherentnom) pogreškom koja se za niz povezanih spojeva može smatrati približno konstantnom. Pogreške ne postoje jedino za najjednostavnije teorijske deskriptore kao što su brojnost pojedinih strukturnih svojstava ili deskriptore izvedene iz egzaktnih matematičkih teorija. Teorijski deskriptori izvedeni iz fizikalnih odnosno fizikalno-kemijskih teorija preklapaju se u određenoj mjeri s eksperimentalnim mjerenjima. Primjer takvog slaganja su neki kvantno-mehaničkih deskriptori, deskriptori površina te deskriptori volumena. Niski troškovi i laka dostupnost najveće su prednosti teorijskih deskriptora u odnosu na eksperimentalne.<sup>37</sup>

Svaki deskriptor uzima u obzir jedan mali dio kemijske informacije sadržane u stvarnoj molekuli. Budući da se novijim istraživanjem dobivaju nova saznanja o kemijskim i biološkim sustavim, broj deskriptora kontinuirano se povećava, pa tako postoje programski paketi pomoću kojih je moguće izračunati više od 6000 deskriptora (npr. Dragon 6, Talete).<sup>37</sup>

### 2.5.2.1. Podjela molekulskih deskriptora s obzirom na vrstu prikaza molekule

Za izračunavanje molekulskih deskriptora potrebno je molekulu prikazati simbolički. Pri tome količina kemijske informacije koja će se prenijeti u simbolički prikaz ovisi o vrsti prikaza. Prema tome, molekulski deskriptori mogu se podijeliti s obzirom na vrstu prikaza molekule koji se koristi za njihovo izračunavanje.

Molekulski deskriptori izvedeni iz kemijske formule, najjednostavnijeg prikaza molekule, nazivaju se 0D deskriptorima. Daljnjim porastom kompleksnosti prikaza molekule dobivaju se 1D, 2D, 3D i 4D deskriptori.

1D molekulski deskriptori dobivaju se iz liste strukturnih fragmenata molekule i za njihov izračun nije potrebno potpuno poznavanje molekulske strukture. Prema tome, 0D i 1D deskriptori lako se interpretiraju, a za njihovo izračunavanje nije potrebno optimirati geometriju molekulske strukture.

2D deskriptori uzimaju u obzir kemijske veze između atoma u molekuli, a dobivaju se iz topološkog prikaza koji se naziva molekulski graf. Molekulski graf opisuje veze između atoma ne uzimajući u obzir metričke parametre.

3D molekulski deskriptori računaju se na temelju trodimenzionalnog prikaza molekule, pri čemu se uzima u obzir priroda atoma te veze među njima, ali i njihova prostorna konfiguracija. Molekula se definira vrstom atoma od kojih je sačinjena te njihovim ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ )-koordinatama, a takav prikaz molekule naziva se geometrijskim prikazom.

4D deskriptori dobivaju se iz stereoelektronskog prikaza molekule koji potječe od raspodjele elektrona i interakcije molekule s probama koje karakteriziraju prostor oko nje (polje molekulskih interakcija).<sup>37</sup>

#### **2.5.2.2. Podjela molekulskih deskriptora s obzirom na svojstva**

S obzirom na svojstva koja opisuju, molekulski deskriptori mogu se podijeliti na:

- fizikalno-kemijske (koeficijent razdjeljenja, molarna refraktivnost, konstanta disocijacije kiseline, topljivost)
- deskriptore veličine/oblika (molekulske težine, momenti inercije)
- topološke deskriptore (indeksi povezanosti)
- deskriptore koji govore o vodikovim vezama (broj vodikovih donora i akceptora, Abrahamovi  $\alpha$  i  $\beta$  deskriptori)
- elektrostatske deskriptore (formalni naboj, parcijalni naboji atoma, dipolni moment)
- deskriptore temeljene na prebrojavanju atoma određene vrste, funkcionalnih skupina ili strukturnih fragmenata<sup>37</sup>

#### **2.5.3. Izrada QSPR modela**

QSPR modeliranje započinje provođenjem eksperimenata kako bi se dobio skup podataka o kromatografskom zadržavanju za dovoljno velik broj sastojaka. Nadalje, potrebno je pribaviti deskriptore (eksperimentalne ili izračunati teorijske) za sve sastojke. Nakon toga, iz skupa deskriptora potrebno je identificirati one koji imaju najveći utjecaj na promatrani kromatografski sustav.

Ovisnost parametra kromatografskog zadržavanja i molekulske strukture dobiva se korištenjem raznovrsnih kemometrijskih metoda, poput višestruke linearne regresije, metode parcijalnih najmanjih kvadrata, evolucijskih algoritama, metoda umjetne inteligencije i dr.<sup>37</sup>

### **2.5.3.1. Genetički algoritam**

Genetički algoritmi oponašaju biološku evoluciju u postupku optimizacije složenih problema, a njihova najvažnija karakteristika je da koriste populaciju potencijalnih rješenja. Za evolucijski proces kao i za genetički algoritam može se ustanoviti sljedeće:

- postoji populacija jedinki,
- neke jedinke su bolje (bolje prilagođene okolini),
- bolje jedinke imaju veću vjerojatnost preživljavanja i reprodukcije,
- svojstva jedinki zapisana su u kromosomima pomoću genetičkog koda,
- djeca nasljeđuju svojstva roditelja i
- može doći do mutacije jedinke.

U genetičkom algoritmu kromosom predstavlja apstraktan prikaz rješenja, a sastoji se od niza znakova (gena). Početna populacija obično se stvara slučajnim uzorkovanjem prostora pretraživanja sa što više kromosoma. Funkcija cilja odnosno funkcija čiji maksimum ili minimum se traži, koristi se za procjenu valjanosti pojedinih kromosoma u populaciji. Na temelju vrijednosti funkcije cilja odabiru se bolji kromosomi i oni sudjeluju u novoj generaciji. Izmjena gena tijekom reprodukcije u genetičkim algoritmima naziva se križanje. Križanjem se stvaraju potomci koji su kombinacija svojih roditelja, a mali dio kromosoma mijenja se mutiranjem. Proces izdvajanja najsposobnijih jedinki unutar svake generacije naziva se selekcijom. Njome se određuju kromosomi na kojima će se primijeniti genetički operatori križanja i mutiranja pri čemu nastaju njihovi potomci. Stvoreni se potomci zatim natječu sa starim kromosomima na temelju svojih vrijednosti funkcije cilja i stvara se nova generacija. Proces se ponavlja dok se ne dostigne kriterij zaustavljanja. Izvođenje genetičkog algoritma može se poboljšati korištenjem elitizma, pri čemu se u novu populaciju prvo kopira najbolji kromosom (ili nekoliko njih), te se time sprječava gubitak najboljih rješenja.<sup>37</sup>

### **2.5.3.2. Viševeličinska linearna regresija**

Linearna regresija je matematička metoda kojom se kvantificira odnos između jedne zavisne i jedne ili više nezavisnih varijabli. Linearna regresija između jedne zavisne i jedne nezavisne varijable naziva se jednostavnom linearnom regresijom, a ukoliko je uključeno

dvije ili više nezavisnih varijabli naziva se višestrukom linearnom regresijom (engl. *multiple linear regression*, MLR). MLR model pretpostavlja da je zavisna varijabla  $y$  povezana s nezavisnim varijablama  $(x_1, x_2, \dots, x_k)$  prema sljedećem izrazu:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i,1} + \beta_2 x_{i,2} + \dots + \beta_k x_{i,k} + \varepsilon_i \quad (66)$$

pri čemu indeks  $i$  ( $i=1, 2, \dots, n$ ) označava broj slučaja,  $\beta$  su regresijski koeficijenti (parametri modela), a  $\varepsilon_i$   $i$ -ti rezidual (pogreška relacije). Parametri modela mogu se procijeniti raznim metodama koje se međusobno razlikuju u složenosti računa, robusnosti i teorijskim pretpostavkama, a najčešće se koristi metoda najmanjih kvadrata. U slučaju kad postoji velik skup potencijalnih varijabli, neophodno je isključiti suvišne jer one mogu otežati identifikaciju značajnih efekata.

Postupna višestruka linearna regresija (engl. *stepwise multiple linear regression*, S-MLR) je postupak izgradnje modela pomoću višestruke linearne regresije uz automatiziranu selekciju varijabli. Model se izrađuje uzastopnim dodavanjem ili uklanjanjem varijabli na temelju njihovog statističkog značaja u regresiji. Postoje tri načina kako izvesti postupak izgradnje modela: unaprijedni, unatražni i kombinirani postupak.

#### *Unaprijedni postupak*

Izgradnja modela počinje bez varijable, a prvo se dodaje varijabla koja ima najveću korelaciju sa zavisnom varijablom. Ukoliko varijabla prema statističkom testu ( $F$  ili  $t$ -testu) rezultira značajnom regresijom zadržava se te se proces selekcije nastavlja dodajući sljedeću varijablu koja najviše poboljšava model. Postupak se ponavlja sve dok više ne postoji varijabla koja poboljšava model.

#### *Unatražni postupak*

Postupak počinje uključivanjem svih potencijalnih varijabli, nakon čega se testira odbacivanje svake od varijabli te se konačno odbacuje ona varijabla čije odbacivanje najviše poboljšava model, ili ona koja ima najmanji značaj. Kriterij za odbacivanje varijable je također temeljen na  $F$  ili  $t$ -testu. Proces se ponavlja dok ne ostanu samo one varijable koje su se pokazale statistički značajnima u regresiji.

#### *Kombinirani postupak*

Tijekom unaprijednog postupka varijabla koja se uključuje u model ostaje u modelu i nakon uključenja sljedeće varijable. Slično tome, kod unatražnog postupka odbačena varijabla

ostaje odbačena iako bi eliminacijom drugih varijabli mogla postati značajnom. S obzirom na ove nedostatke unaprijednog i unatražnog postupka, najčešće se odabire postupak koji je njihova kombinacija.

Postupak počinje s inicijalnim modelom te se uspoređuje postotak objašnjene varijance inkrementalno većeg i manjeg modela. U svakom koraku izračunava se  $p$ -vrijednost  $F$ -testa kako bi se testirao model s potencijalnom varijablom i bez nje. Ukoliko varijabla nije uključena u model, nulta hipoteza je da će njezin regresijski koeficijent biti nula ukoliko se uključi u model. Ukoliko postoji dovoljan dokaz za odbacivanje nulte hipoteze, varijabla se uključuje u model. Suprotno tome, ukoliko je varijabla uključena u model, nulta hipoteza je da je njezin regresijski koeficijent nula. Ukoliko nema dovoljno dokaza da se odbaci nulta hipoteza, varijabla se uklanja iz modela. Postupak se provodi kako slijedi:

1. Prvo se izrađuje inicijalni model.
2. Ukoliko neka od varijabli koja nije uključena u model ima  $p$ -vrijednost manju od ulazne granice (ako nije vjerojatno da će njezin regresijski koeficijent biti 0 kada se uključi u model), dodaje se varijabla s najnižom  $p$ -vrijednosti. Postupak se ponavlja sve dok postoje takve varijable, a nakon toga kreće se na 3. korak.
3. Ukoliko neka varijabla uključena u model ima  $p$ -vrijednost veću od izlazne granice (nije vjerojatno da se može odbaciti hipoteza da je vrijednost regresijskog koeficijenta nula), odbacuje se varijabla s najvećom  $p$ -vrijednosti te se ponavlja 2. korak.<sup>24</sup>

Postupak se ponavlja sve dok daljnji koraci ne pridonose poboljšanju modela, a u model su uključene varijable koje uz određenu razinu značajnosti imaju bitan utjecaj na zavisnu varijablu.<sup>37</sup>

## **2.5.4. Validacija QSPR modela**

### **2.5.4.1. Validacija na vanjskom skupu**

Ukoliko se model izrađuje u svrhu predviđanja, vrlo je bitno provjeriti njegovu valjanost. Provjera valjanosti obično se provodi predviđanjem kromatografskog zadržavanja za skup spojeva koji nisu korišteni prilikom izrade modela (vanjski skup). Za vanjski skup spojeva potrebno je eksperimentalno odrediti njihovo kromatografsko zadržavanje. Podaci predviđeni modelom uspoređuju se s eksperimentalno određenima te se računa pogreška predviđanja.

Pogreška predviđanja modela najčešće se izražava kao srednja kvadratna pogreška predviđanja (engl. *root mean squared error of prediction*, RMSEP):

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (67)$$

gdje je  $y_i$  eksperimentalna vrijednost kromatografskog parametra,  $\hat{y}_i$  vrijednost predviđena modelom, a  $n$  broj spojeva u vanjskom skupu.<sup>37</sup>

#### 2.5.4.2. Unakrsna validacija

Ukoliko nije dostupan vanjski skup za validaciju modela, može se primijeniti postupak nazvan unakrsna validacija (engl. *cross-validation*). Cijeli skup podataka za izradu modela podijeli se u dva komplementarna skupa te se na jednom od njih izrađuje model, dok se drugi skup koristi za njegovu validaciju. Zatim se cijeli skup podataka ponovno podijeli na drugi način te se postupak ponavlja. Pogreška predviđanja modela računa se kao se srednja vrijednost pogreški predviđanja u svim ciklusima. Postupak se razlikuje s obzirom na veličinu podskupova, a najčešće se provodi unakrsna validacija uz izostavljanje po jednog člana skupa (engl. *leave-one-out cross-validation*, LOO).<sup>37</sup>

Tijekom LOO postupka, iz skupa  $n$  molekula izbacuje se jedna molekula čime se dobije skup molekula za izradu QSPR modela. Izrađenim QSPR modelom se predviđa kromatografsko zadržavanje molekule koja je izbačena. Proces se ponavlja  $n$  puta, tj. sve dok se ne dobije predviđanje za svaku molekulu iz skupa. Mjera sposobnosti predviđanja modela najčešće se izražava kao srednja kvadratna pogreška unakrsne validacije (engl. *root mean squared error of cross-validation*, RMSECV).<sup>37</sup>

Unakrsna validacija najčešće se koristi tijekom same izrade modela, a pouzdana informacija o sposobnosti predviđanja QSPR modela dobiva se validacijom na vanjskom skupu.

Unutarnja validacija može se napraviti i metodom izostavljanja više članova skupa (engl. *leave-many-out*, LMO) i metodom izmjene podataka ulazne varijable (engl. *Y-scramble*).<sup>37</sup>

Osnovno načelo LMO metode ili LSO (engl. *leave-some-out*) je da se određeni dio podataka iz skupine za razvoj modela (trening) eliminira u svakom ciklusu. Za razvoj

modela se koriste preostali podaci te se takav model koristi za predviđanje skupine eliminiranih podataka.<sup>39</sup>

Y- randomizacija (engl. *Y-scramble*) provodi se kako bi se osigurala robusnost razvijenog QSAR modela. U ovom testu validacija se provodi zamjenom vrijednosti Y, dok vrijednosti X ostaju nepromijenjene.<sup>39</sup> Na taj način potvrđuje se da model nije rezultat samo povremene koleracije, već on, za takav sustav sa izmješanim X i Y vrijednostima, više ne vrijedi.

Statistički pokazatelji čija vrijednost će se pratiti u ovom radu su:

- $R^2$  - koeficijent determinacije je indikator je prikladnosti modela, vrijednost se kreće od 0-1 te kazuje u kojoj se mjeri regresijska linija podudara sa izmjerenim podacima. Vrijednost 1 ukazuje na idealan model, dok se odstupanjem od te vrijednosti kvaliteta modela pogoršava

- $R^2_{adj}$  – prilagođeni  $R^2$  (engl. *adjusted R^2*) – povećanjem broja deskriptora dolazi i do povećanja vrijednosti  $R^2$ , ali to dovodi i do smanjenja stupnjeva slobode i niske statističke pouzdanosti te tako visoka vrijednost  $R^2$  više nije pokazatelj dobrog modela. Zbog toga se koristi  $R^2_{adj}$  koji u obzir uzima i stupnjeve slobode te na taj način bolje opisuje prikladnost modela.

- $s$  – standardna pogreška (engl. *standard error of estimate*) - mjera koja se koristi za kvantificiranje količine varijacije ili disperzije skupa vrijednosti podataka. Niska standardna devijacija ukazuje na to da su točke podataka blizu (očekivane) vrijednosti skupa, dok visoka standardna devijacija ukazuje na to da su podatkovne točke raspoređene na širi raspon vrijednosti.

- F vrijednost - omjer dviju varijanci, a koristi se za određivanje značaja statističkog testa.

- RMSE – srednja kvadratna pogreška (engl. *root mean square error*) je korijen srednje kvadratne pogreške i govori nam o podudarnosti odnosno odstupanjima, njegova niska vrijednost ukazuje da je model stabilan za predviđanje nepoznatih spojeva u nizu za ispitivanje.

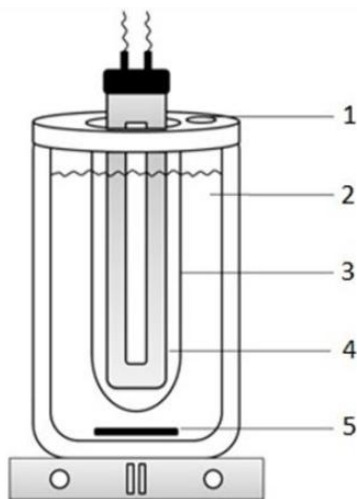
- $Q^2_{loo}$  – za razliku od  $R^2$  čija se vrijednost, kako je već rečeno, povećava povećanjem broja deskriptora,  $Q^2$  vrijednost se povećava samo kada su dodani deskriptori korisni u predviđanju izostavljenih spojeva tehnikom LOO-CV (engl. *leave-one-out cross-validation*). Usporedbom tih vrijednosti, moguće je odrediti optimalan broj varijabli koji opisuju sustav te u konačnici i jednadžbu modela koji opisuje dani sustav.



### 3. Eksperimentalni dio

#### 3.1. Pribor i kemikalije

Za provedbu eksperimenta korišteno je standardno laboratorijsko posuđe te reaktor za napredne oksidacijske procese prikazan na slici 4. Reaktor je opremljen UV lampom i magnetnom mješalicom.



Slika 4. Aparatura za provođenje napredne oksidacijske tehnike sastavljena od poklopca za uzorkovanje – 1, reaktora – 2 , kvarcne kivete – 3, UV lampe – 4 i magnetske miješalice - 5

Kemikalije potrebne za provedbu procesa:

- *p*CBA – referentni spoj
- desloratadin,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- desvenlafaksin,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- donepezil hidroklorid,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- etodolak,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- febuksostat,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- hidroklortiazid, Sigma-Aldrich
- memantin hidroklorid,  $\geq 98 \%$ , Sigma-Aldrich
- omeprazol,  $\geq 99 \%$ , Sigma-Aldrich
- srebro sulfadiazin, 98%, Sigma-Aldrich
- tulatromicin,  $\geq 95 \%$ , Sigma-Aldrich
- ultra čista voda

Kemikalije potrebne za podešavanje uvjeta u ispitivanim sustavima:

- vodikov peroksid, w= 30,0 %,
- natrijev persulfat
- 0,01M otopina natrijevog hidroksida
- 0,01M otopina sumporne kiseline

Korištene mobilne faze prilikom HPLC i LC-MS analize:

- Metanol, CH<sub>3</sub>OH, J.T. Baker
- Acetonitril, CH<sub>3</sub>CN, Fisher Chemical
- Mravlja kiselina, c(HCOOH)<sub>aq</sub>=0,01M
- Ultra čista voda

### 3.2. Instrumenti

Prilikom izvedbe eksperimenta i analize sustava korišteni su:

- pH metar
- HPLC sustav Shimadzu sa UV/DAD detektorom
- HPLC sustav Shimadzu sa UV/DAD i MS detektorom

Korištene kolone:

- Ascentis C18 30×2,1 mm; 2,7μm
- Kinetex C18 100×4,6 mm, 2,6μm
- Sunfire C18 150×4,6 mm; 3,5 μm
- Xbridge C8 250×4,6 mm; 5 μm

### 3.3. Izvedba eksperimenta

#### *Priprema otopina*

U prvom koraku izvagane su i otopljene kemikalije tako da njihova početna koncentracija iznosi 0,01M. Odvagana masa praha kemikalije kvantitativno je prenesena u odmjernu tikvicu od 1000 mL te otopljena u ultra čistoj vodi.

#### *Priprema aparature*

Prije same provedbe eksperimenta, potrebno je upaliti UV lampu kako bi se zagrijala. U suhi reaktor unešeno je 80 mL unaprijed pripremljene otopine te je uključena magnetska mješalica. Nakon toga slijedi mjerenje pH vrijednosti početne otopine te podešavanje njegove

vrijednosti na  $\text{pH}=7\pm 0,1$  pomoću razrijeđenih otopina natrijevog hidroksida i sumporne kiseline.

#### *Provođenje eksperimenta*

U reaktor se potom dodaje željena količina oksidansa, potom se on poklapa poklopcem s kvarcnom kivetom unutar koje se stavlja i UV lampa čime fotooksidacijski proces počinje. Istovremeno se mjeri i vrijeme od početka reakcije. Pomoću otovora na poklopcu i šprice za uzorkovanje, svakih 10 sekundi uzima se uzorak od 1mL i kvantitativno se prenosi u vijale. Nakon analize, u slučaju prebrze razgradnje pojedinog spoja, eksperiment je ponavljan sa vremenom uzorkovanja svakih 5 sekundi.

Ukupno je provedeno 90 reakcija, pod istim uvjetima za svaki spoj. Reakcije se mogu podijeliti u 3 skupine:

- Reakcije otopina s vodikovim peroksidom kao oksidansom – provedene su 4 reakcije, za 0,2 mM , 0,5 mM, 1,0 mM i 2,0 mM koncentraciju vodikovog peroksida, u trajanju od 60 s i uzorkovanjem svakih 10 s.
- Reakcije otopina s natrijevim persulfatom kao oksidansom-provedene su 4 reakcije, za 0,2mM , 0,5 mM, 1,0 mM i 2,0 mM koncentraciju natrijevog persulfata, u trajanju od 60 s i uzorkovanjem svakih 10 s, odnosno u trajanju od 30 s i uzorkovanjem svakih 5 s kod spojeva s velikom kinetikom razgradnje
- Reakcije fotolize otopine bez oksidansa–provedena je reakcija razgradnje spoja samo pod utjecajem UV svjetlosti, sa vremenima uzorkovanja: 0, 30, 60, 120, 240 i 480s.

#### *Razvoj metoda i HPLC analiza*

Razvoj metoda slijedio je princip pokušaja i pogreški. Tako je bilo potrebno odrediti odgovarajuću kolonu s obzirom na njezinu dužinu, veličinu i vrstu punila, zatim i odgovarajuće mobilne faze: vodenu i organsku, odnosno njihove protoke. Temperatura kolone iznosila je 40 °C za sve spojeve. Nakon zadovoljavajućih uvjeta mjerenja koji podrazumijevaju dobro razdvajanje u koloni te kratko vrijeme analize, takva metoda korištena je za analizu eksperimentalnih uzoraka. Kod većine spojeva korišten je UV/VIS detektor, dok je maseni detektor bilo potrebno koristiti prilikom analize omeprazola, srebro sufadiazina i tulatromicina.

### 3.4. Razvoj QSPR modela

Tijekom određivanja odnosa između molekulske strukture spoja i kinetike korišteni su programi:

- MOPAC 2016 (Molecular Orbital PACkage), Stewart Computational Chemistry
- Dragon 6, Talete
- QSARins, DiSTA, University od Insubria

Schema procesa razvoja modela prikazana je na slici 5.



Slika 5. Shema procesa razvoja QSPR modela

Za razvoj QSPR modela potrebni su literaturne odnosno eksperimentalne vrijednosti konstanti brzine drugog reda te deskriptori koji karakteriziraju molekulsku strukturu tih spojeva. U prvom koraku potreban je 2D prikaz molekule koji je preuzet iz baze PubChem. Slijedi modeliranje strukture korištenjem računalnog programa MOPAC te već spomenute RM1 poluempirijske metode kojom se dobiva prikaz molekule u 3D obliku. Pomoću programskog paketa Dragon 6, dobiva se 4885 deskriptora za svaki od spojeva te je potrebno identificirati one koji imaju najveći utjecaj na naš sustav. Pri tom se u programskom paketu QSARins koristi genetički algoritam (GA) te više veličinska linearna regresija (MLR). Nizom

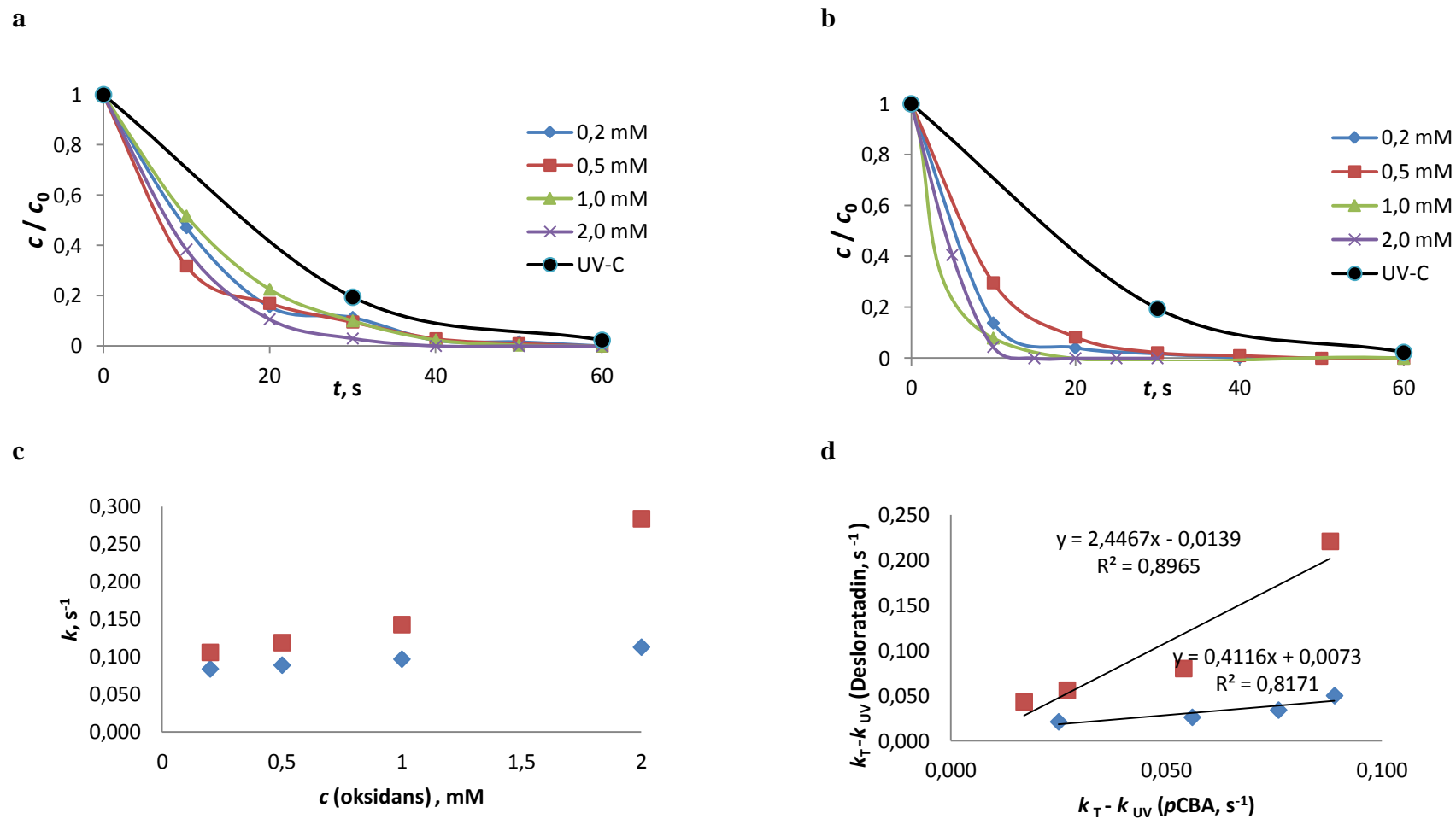
postupaka dolazi se do varijabli koje opisuju sustav. Pri tom je od danih niza spojeva, svaki peti spoj korišten za predviđanje, dok su ostali korišteni prilikom treninga. Program tako u procesu treninga razvija model za dani sustav, nakon čega slijedi unutrašnja validacija dobivenog modela. Izostavljeni spojevi predstavljaju vanjski set za validaciju. Za svaki broj varijabli dobivaju se vrijednosti statističkih parametara ( $R^2$ ,  $R^2_{adj}$ ,  $s$ ,  $F$ ,  $RMSE$ ,  $Q^2_{loo}$ ) koji nam ukazuju na uspješnost modela.

## 4. Rezultati i rasprava

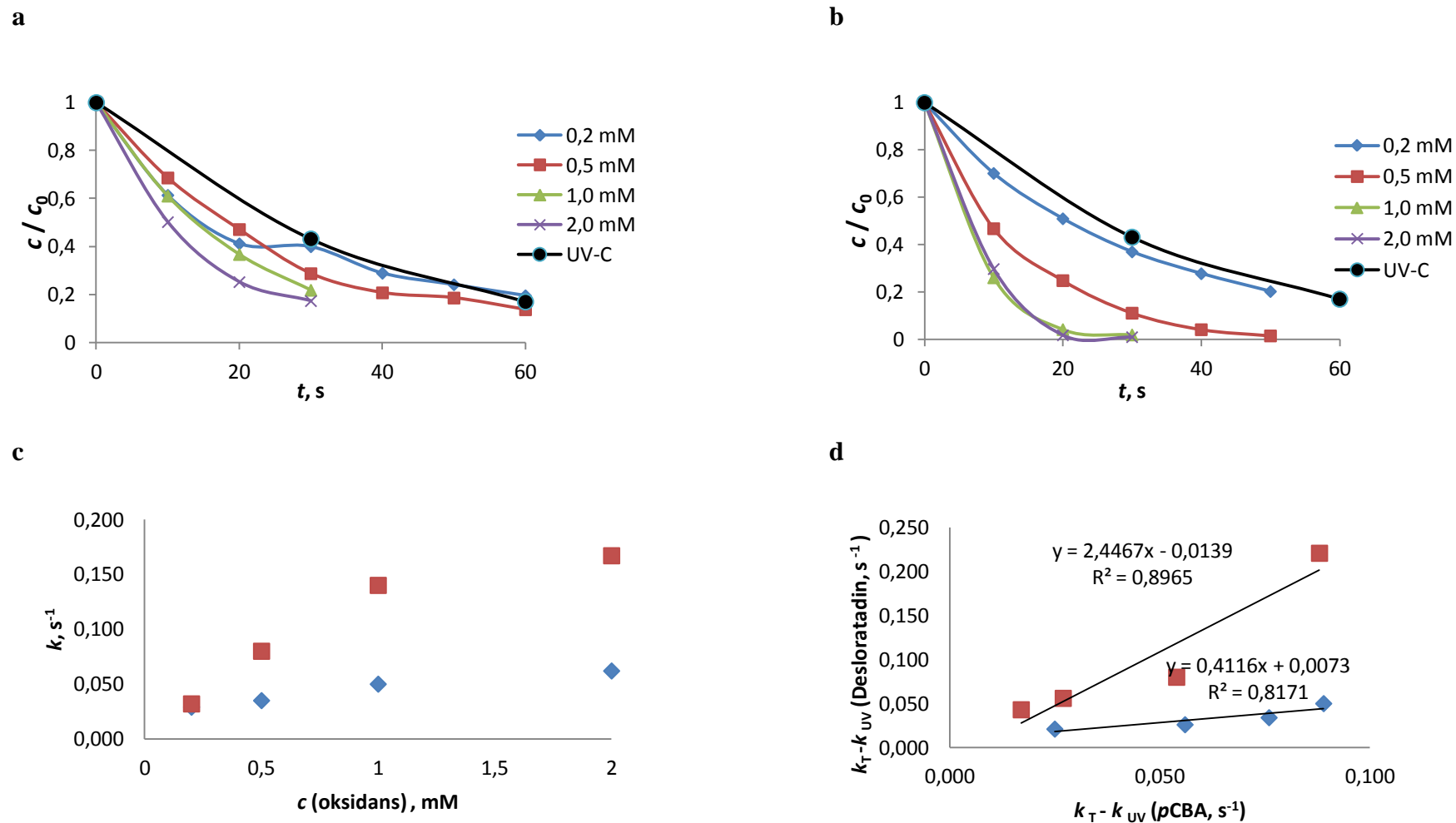
### 4.1. Određivanje kinetike prvog i drugog reda

Na slikama 6-15 slijede rezultati dobiveni nakon provedenog eksperimenta. Slučajevima **a** i **b** prikazane su promjene koncentracija spojeva tijekom izlaganja UV zračenju u vremenu te u ovisnosti o koncentraciji korištenog oksidansa ( $\text{H}_2\text{O}_2$  ili PS) odnosno bez upotrebe oksidansa. Na slikama 6-15 **c** prikazano je ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda, odnosno usporedba UV/ $\text{H}_2\text{O}_2$  i UV/PS procesa. Na slikama 6–15 **d** prikazano je ispitivanje kinetike drugog reda za UV/ $\text{H}_2\text{O}_2$  i UV/PS proces.

Iz slika 6-15. (a i b) vidljivo je kako je najsporiji proces razgradnje bez oksidansa, samo po utjecajem UV zračenja. Povećanjem koncentracije oksidansa povećavala se i brzina razgradnje spojeva. Također, persulfat se pokazao kao jače oksidacijsko sredstvo od vodikovog peroksida što se može primjetiti na slikama 6 - 15 c.

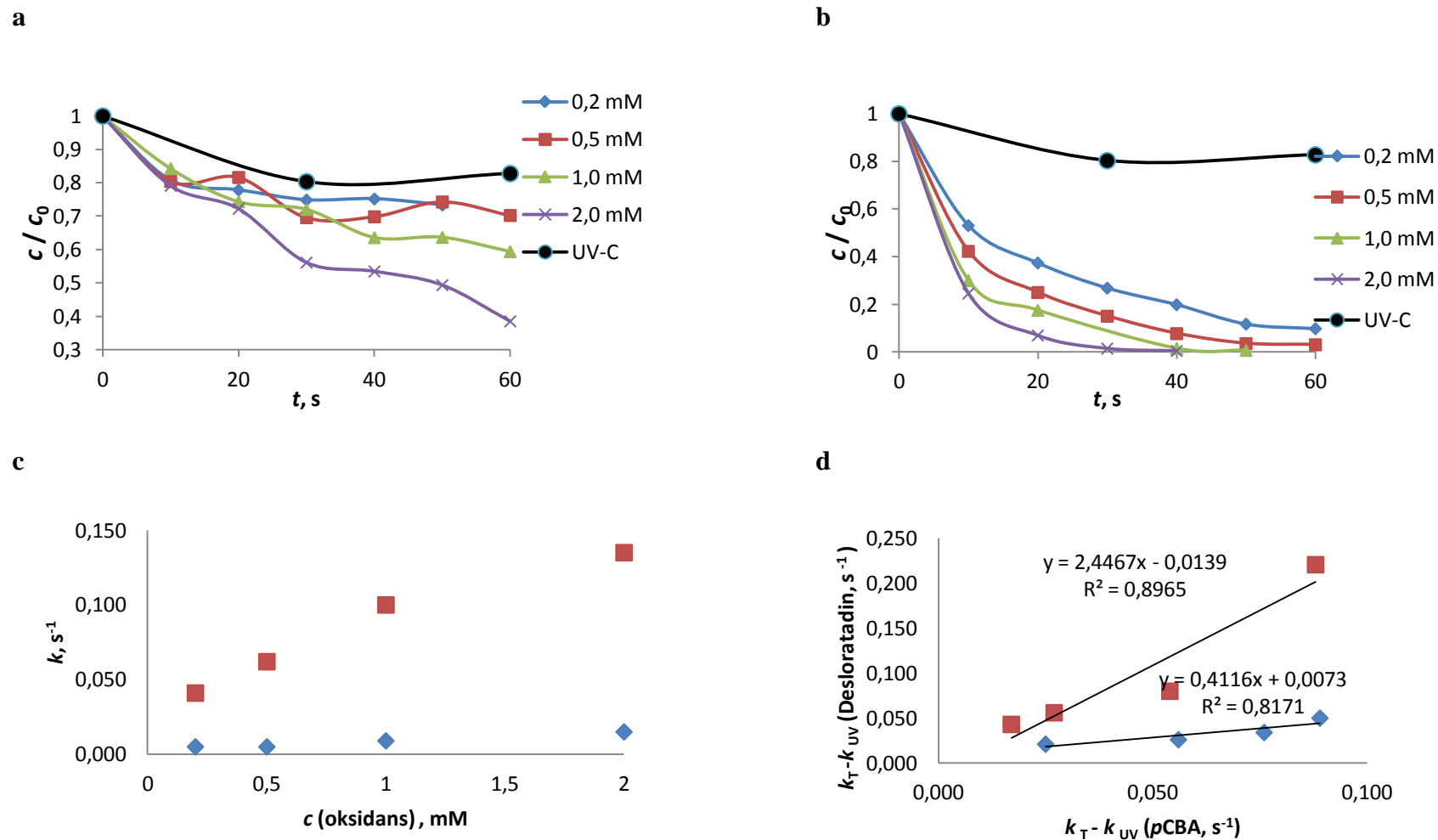


Slika 6. Rezultati analize kinetike raspada **desloratadina**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.

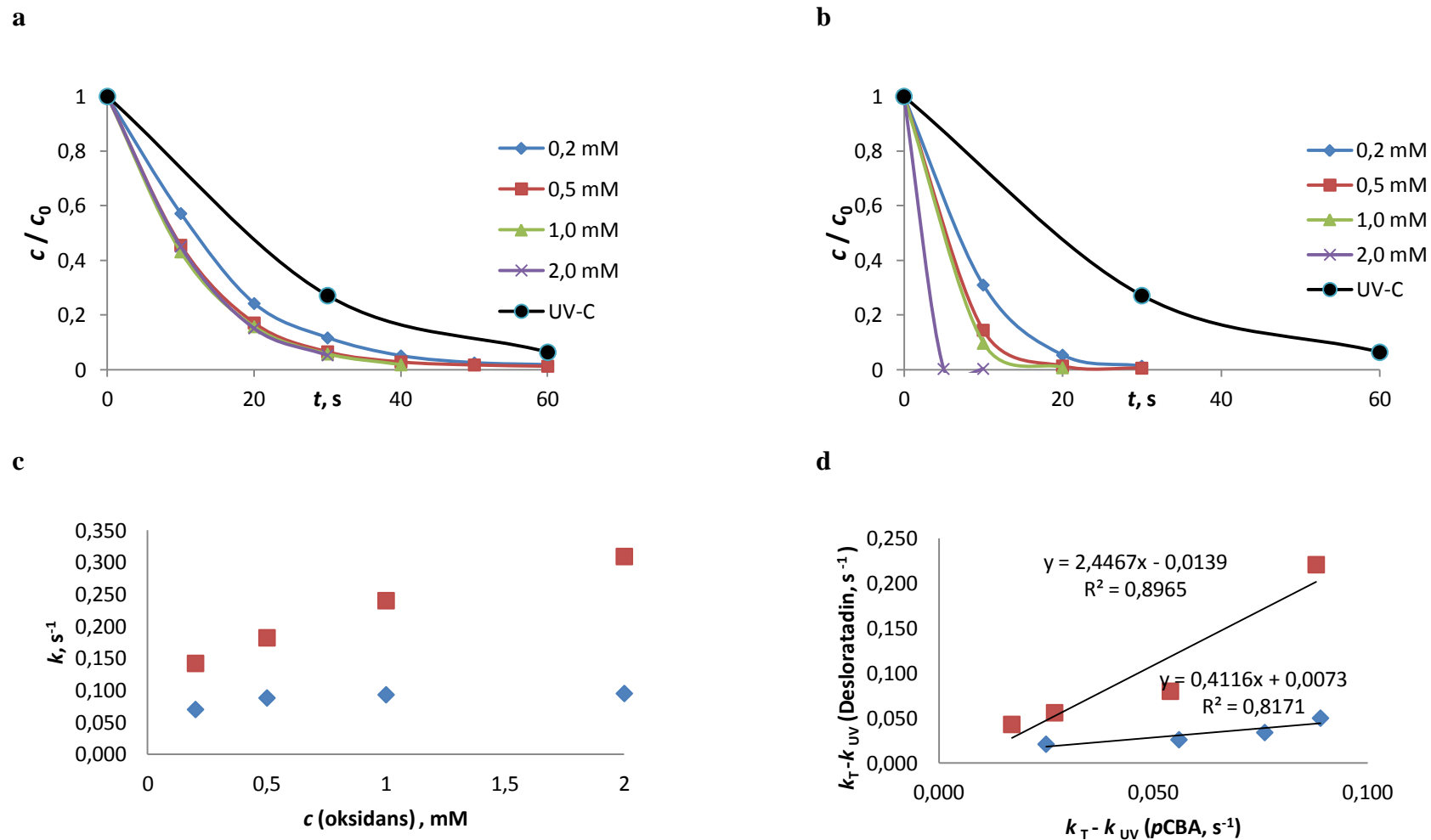


Slika 7. Rezultati analize kinetike raspada **desvenlafaksina**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.

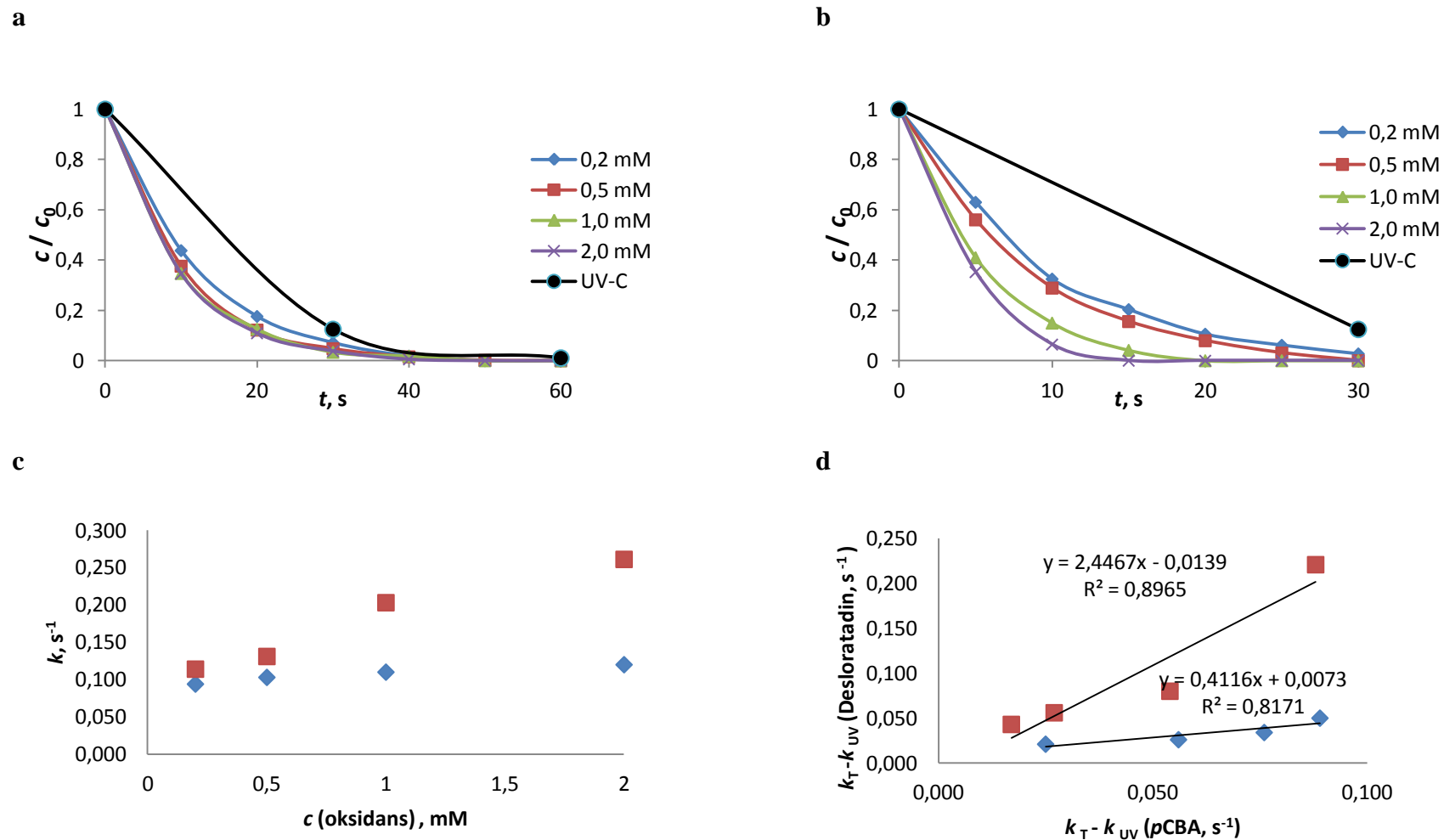




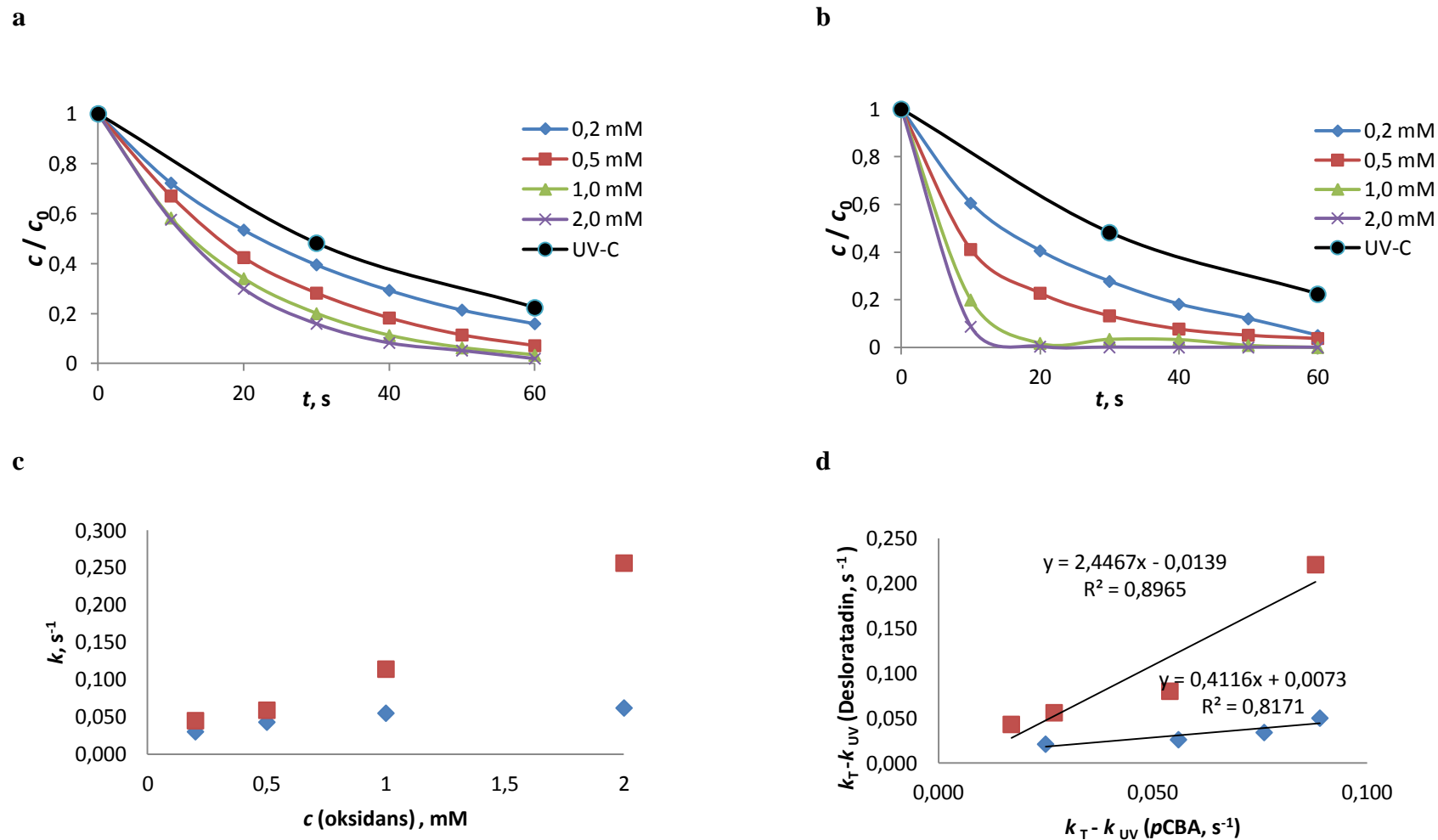
Slika 8. Rezultati analize kinetike raspada **donepezil hidroklorida**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



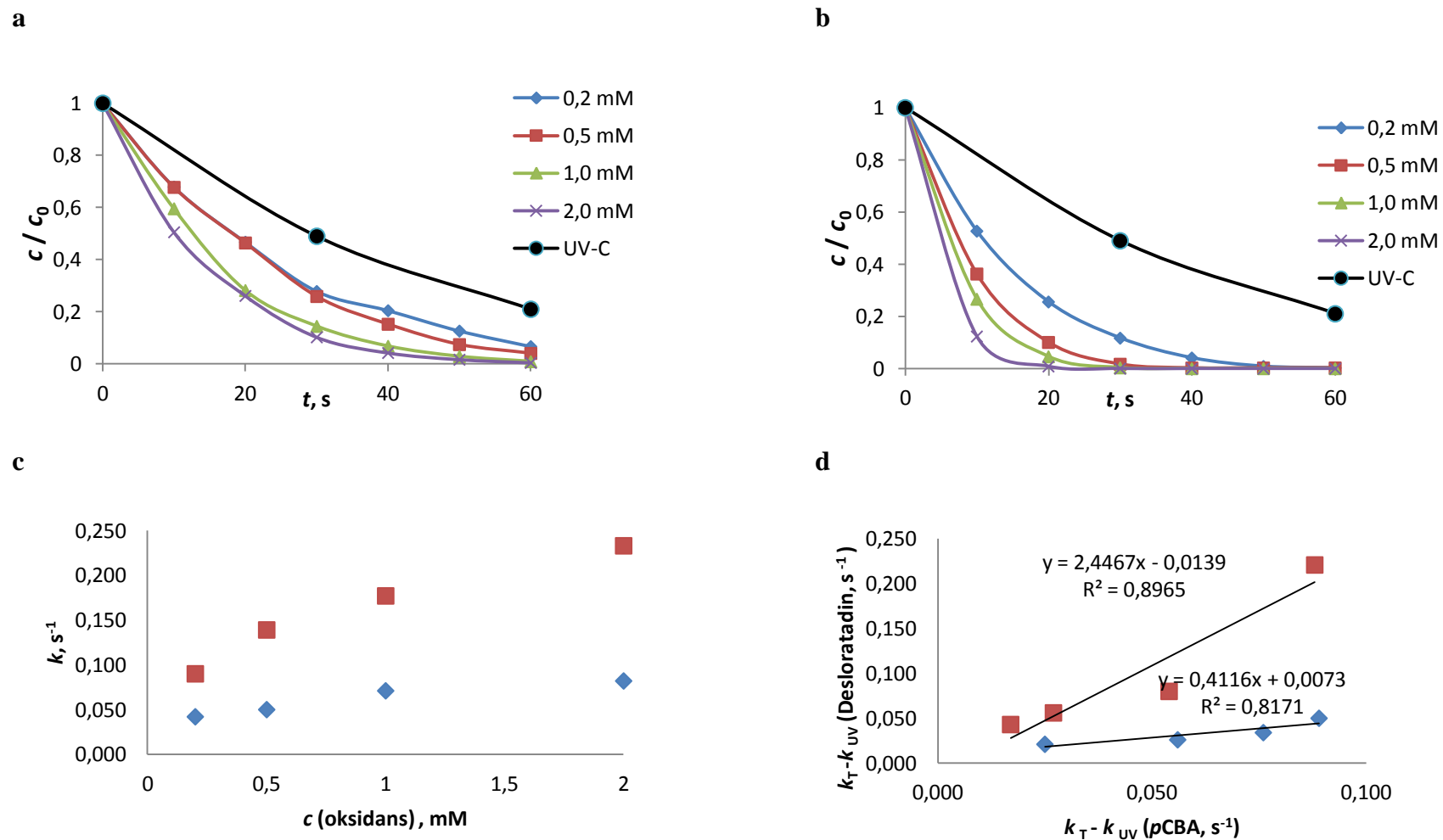
Slika 9. Rezultati analize kinetike raspada **etodolaka**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



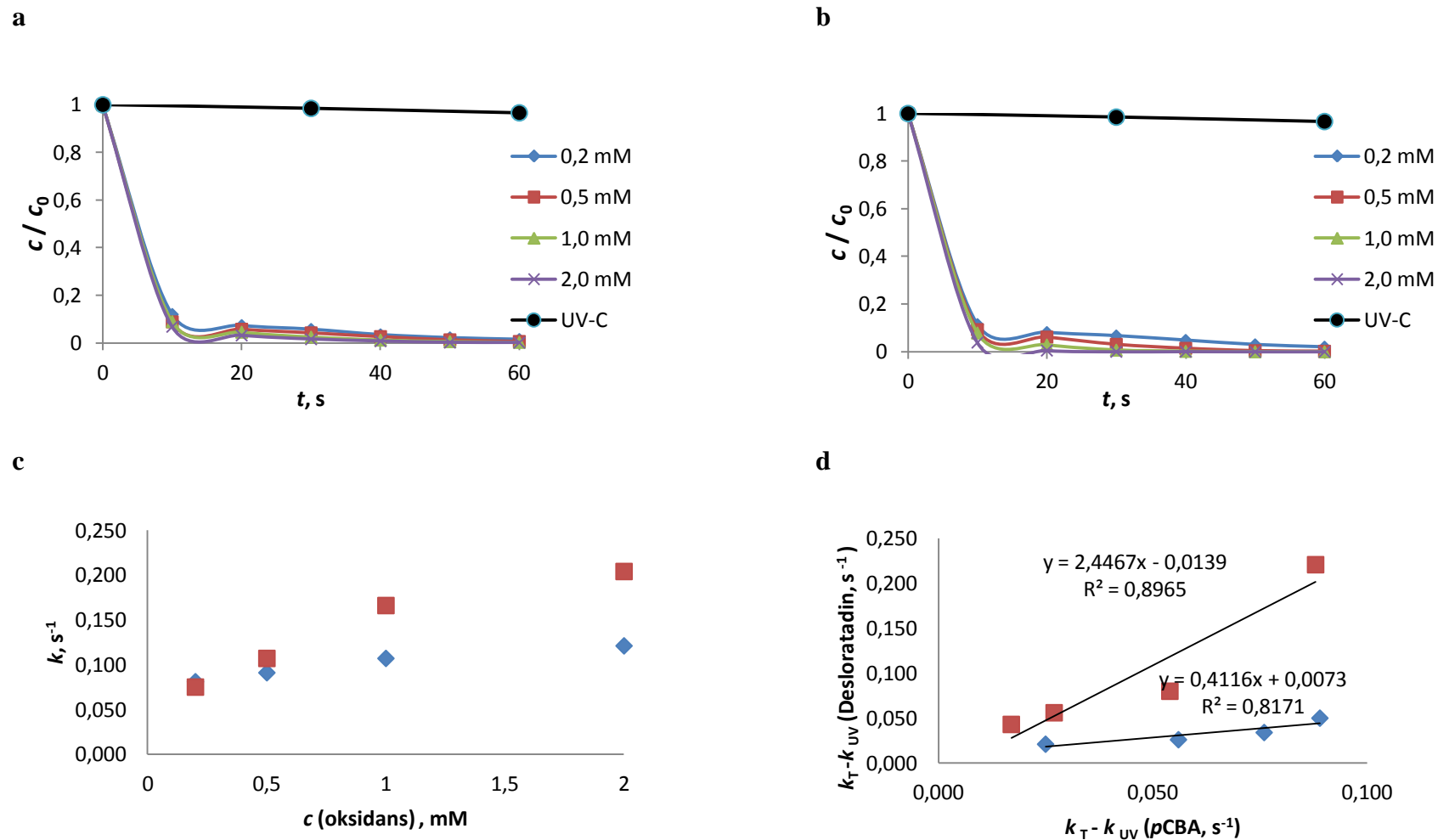
Slika 10. Rezultati analize kinetike raspada **febuksostata**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



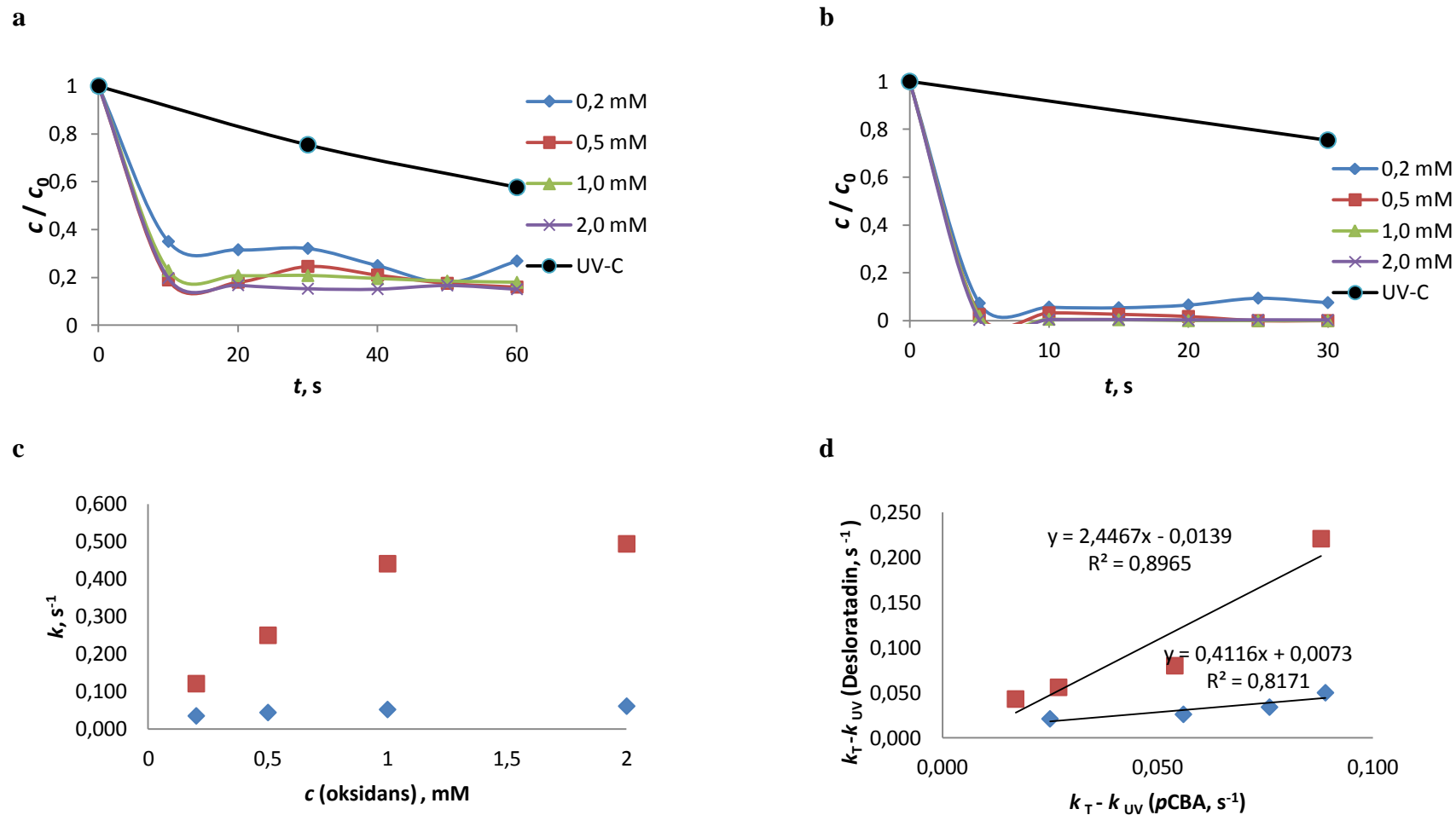
Slika 11. Rezultati analize kinetike raspada **hidroklortiazida**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



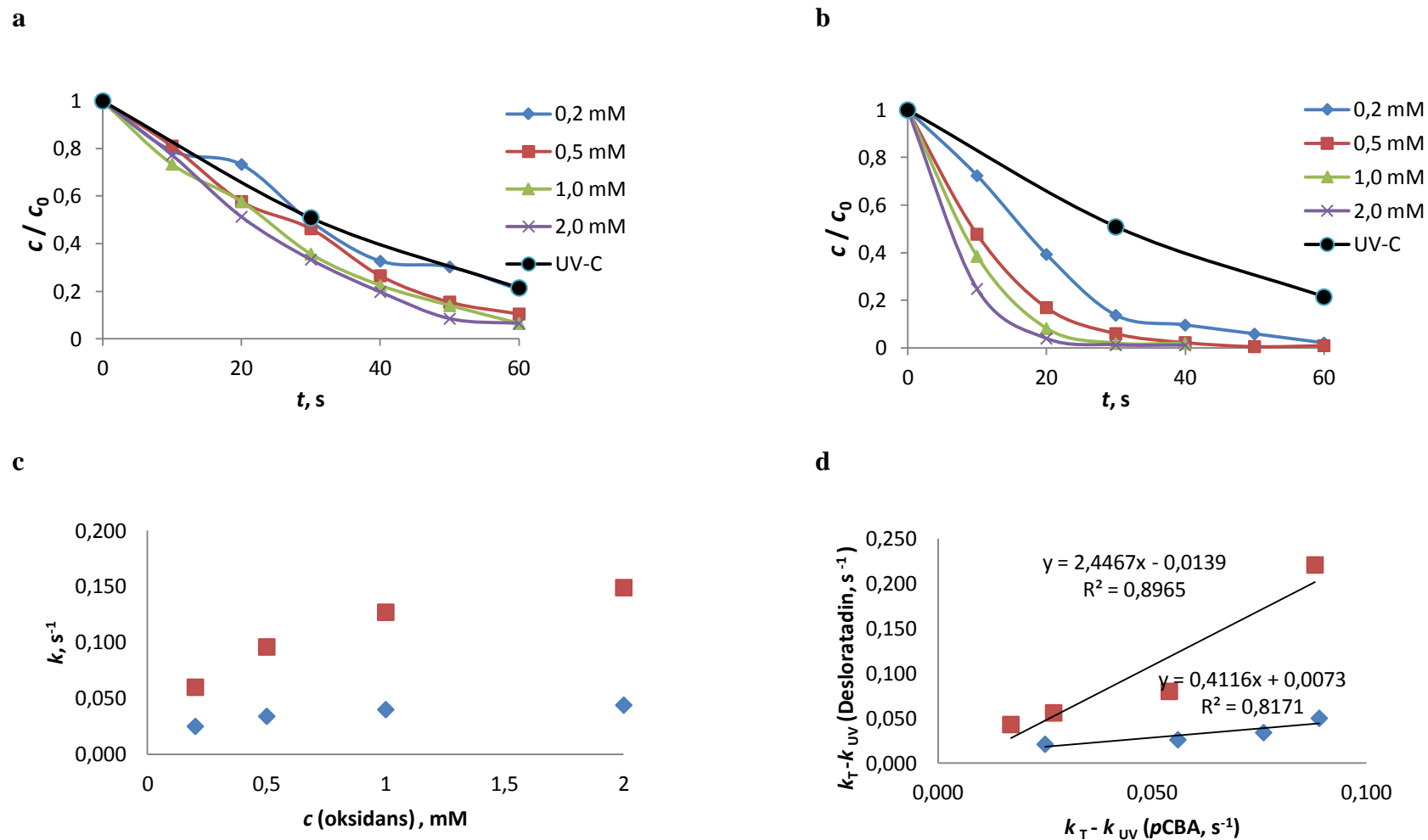
Slika 12. Rezultati analize kinetike raspada **memantin hidroklorida**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



Slika 13. Rezultati analize kinetike raspada **omeprazola**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



Slika 14. Rezultati analize kinetike raspada **srebro sulfadiazina**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



Slika 15. Rezultati analize kinetike raspada **tularomicina**: **a** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom, **b** - usporedba efikasnosti uklanjanja UV/C i UV/PS procesom, **c** - ispitivanje pseudo-kinetike prvog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa, **d** - ispitivanje kinetike drugog reda UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesa. Na slikama **c** i **d** plavom bojom označen je UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a crvenom UV/PS sustav.



## 4.2. Određivanje pseudokinetike prvog reda

Budući da su napredni oksidacijski procesi vrlo složeni, jako mala vjerojatnost je da reaktivni hidroksilni i sulafni radikali reagiraju samo s promatranim spojem farmaceutika. Zbog toga se ne govori o kinetici prvog reda, već o pseudo-kinetici prvog reda. Dobivene vrijednosti pseudokinetika prvog reda u ovisnosti o koncentraciji oksidansa prikazane su na slikama 6–15 c te u tablici 15. Iz dobivenih vrijednosti može se zaključiti da se veća kinetika postiže upotrebom persulfata kao oksidansa kod svih spojeva

Tablica 15. Prikaz vrijednosti konstanti pseudo-kinetike 1. reda

Spoj	$c_{\text{oksidans}}, \text{mM}$	$k_{\text{UV/H}_2\text{O}_2}, \text{s}^{-1}$	$k_{\text{UV/PS}}, \text{s}^{-1}$
<b>Desloratadin</b>	0,2	0,084	0,106
	0,5	0,089	0,119
	1,0	0,097	0,143
	2,0	0,113	0,284
<b>Desvenlafaksin</b>	0,2	0,029	0,032
	0,5	0,035	0,080
	1,0	0,050	0,140
	2,0	0,062	0,167
<b>Donepezil hidroklorid</b>	0,2	0,005	0,041
	0,5	0,005	0,062
	1,0	0,009	0,100
	2,0	0,015	0,135
<b>Etodolak</b>	0,2	0,070	0,142
	0,5	0,088	0,182
	1,0	0,093	0,240
	2,0	0,095	0,309
<b>Febuksostat</b>	0,2	0,094	0,114
	0,5	0,103	0,131
	1,0	0,110	0,203
	2,0	0,120	0,261

Tablica 15. Nastavak

Spoj	$c_{\text{oksidans}}$ , mM	$k_{\text{UV/H}_2\text{O}_2}$ , s <sup>-1</sup>	$k_{\text{UV/PS}}$ , s <sup>-1</sup>
<b>Hidroklortiazid</b>	0,2	0,030	0,045
	0,5	0,043	0,059
	1,0	0,055	0,114
	2,0	0,062	0,256
<b>Memantin hidroklorid</b>	0,2	0,042	0,090
	0,5	0,050	0,139
	1,0	0,071	0,177
	2,0	0,082	0,233
<b>Omeprazol</b>	0,2	0,081	0,075
	0,5	0,091	0,107
	1,0	0,107	0,166
	2,0	0,121	0,204
<b>Srebro sulfadiazin</b>	0,2	0,035	0,121
	0,5	0,044	0,250
	1,0	0,052	0,441
	2,0	0,061	0,494
<b>Tulatromicin</b>	0,2	0,025	0,060
	0,5	0,034	0,096
	1,0	0,040	0,127
	2,0	0,044	0,149

### 4.3. Određivanje kinetike drugog reda

#### 4.3.1. Eksperimentalno dobivene vrijednosti kinetike drugog reda

Kinetika drugog reda određena je iz nagiba pravca grafički prikazanog na slikama 1-10 d. Kako bi se dobila vrijednost konstante, potrebno je nagib pravca pomnožiti s poznatom konstantnom referentnog spoja *p*CBA. Kod UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sustava, vrijednost konstante za referentni spoj iznosi  $k_{\text{OH}^\bullet, \text{pCBA}} = 5 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , dok kod UV/PS sustava ta vrijednost za *p*CBA iznosi  $k_{\text{SO}_4^{\bullet-}, \text{pCBA}} = 3,6 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

U tablici 16 prikazane su vrijednosti nagiba pravaca za promatrane spojeve te pripadajućih kinetika 2. Reda dobivenih na opisani način. Visoke vrijednosti R<sup>2</sup> govore o ispravnosti odabira modela.

Tablica 16. Vrijednosti nagiba pravca,  $R^2$  i konstanti brzine drugog reda za spojeve

Spoj	Nagib pravca	$R^2$	$k_{OH\cdot}/10^9 M^{-1} s^{-1}$	Nagib pravca	$R^2$	$k_{SO_4\cdot-}/10^9 M^{-1} s^{-1}$
<b>Desloratadin</b>	0,4116	0,8171	2,058	2,4467	0,8965	0,934
<b>Desvenlafaksin</b>	0,5062	0,8962	2,531	1,808	0,8983	0,651
<b>Donepezil HCl</b>	0,1430	0,7106	0,715	1,2988	0,9847	0,468
<b>Etodolak</b>	0,3959	0,9383	1,980	2,2732	0,9883	0,818
<b>Febuksostat</b>	0,3854	0,9534	1,927	2,1250	0,9899	0,765
<b>Hidroklortiazid</b>	0,4997	0,9922	2,499	2,9716	0,9598	1,070
<b>Memantin HCl</b>	0,6340	0,9152	3,170	1,8592	0,9554	0,669
<b>Omeprazol</b>	0,6106	0,9316	3,053	1,7867	0,9603	0,643
<b>Srebro sulfadiazin</b>	0,3916	0,9652	1,958	5,0723	0,0886	1,826
<b>Tulatromicin</b>	0,2965	0,9998	1,483	1,1535	0,8976	0,415

#### 4.3.2. Teorijske vrijednosti kinetike drugog reda

Tablice 17 i 18 prikazuju literaturne vrijednosti kinetike drugog reda za spojeve u sustavu. Prikazane su vrijednosti dobivene korištenjem hidroksi radikala i sulfatnog radikala.

Tablica 17. Vrijednosti konstante drugog reda prilikom korištenja hidroksi radikala

Ime spoja	$k_{OH\cdot}/10^9 M^{-1} s^{-1}$
1,2,3-trichlorobenzene	6,1 <sup>40</sup>
1,2-butanediol	2,3 <sup>41</sup>
1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP)	0,42 <sup>42</sup>
1,3-propanediol	2,7 <sup>41</sup>
1,4-butanediol	3,5 <sup>41</sup>
1,4-dichlorobenzene	5,4 <sup>43</sup>

Tablica 17. Nastavak

1,4-dioxane			2,8 <sup>41</sup>	
1,5-pentandiol			4,4 <sup>9</sup>	
17- $\alpha$ etinil estradiol (ethynil estradiol)	10,8 <sup>44,45</sup>	15,2 <sup>46</sup>	9,8 <sup>47-49</sup>	9,8 $\pm$ 1,2 <sup>50</sup>
17- $\beta$ estradiol	14,1 <sup>51,45</sup>			11,5 <sup>46</sup>
1-Nonyl-4-phenol (4-Nonylphenol)			10 <sup>52</sup>	
2,2',4,4',5,5'- hexabrominated diphenyl ether (BDE-153)			0,77 <sup>53</sup>	
2,4,5-trichlorophenoxy acetic acid			4 <sup>54</sup>	
2,4,6- trinitrotoluene			0,43 <sup>54</sup>	
2,4-dinitrophenol			5,7 <sup>55</sup>	
2,4-di-tert-butylphenol			16,6 <sup>56</sup>	
2,6-dimethylpyridinium			0,8 <sup>57</sup>	
2,6-dinitrotoluene			0,75 <sup>58</sup>	
2-chlorophenol (ortho-chlorophenol)			16,5-19,2 <sup>43</sup>	
2-methoxy-2-methyl propanal (MMP)	3,99 <sup>59</sup>			3 <sup>60</sup>
2-methoxy-2-methyl propanol (MMP-OH)			0,802 <sup>59</sup>	
2-methoxy-2-methyl- propionic acid (MMP-acid)			0,772 <sup>59</sup>	
2-methyl-4- chlorophenoxyacetic acid (MCPA)			6,6 <sup>61</sup>	
3,5-dichlorophenol			7,2-9 <sup>43</sup>	
3-chlorophenol (meta-chlorophenol)			8,4-10,4 <sup>43</sup>	
3-hydroxykynurenine			12 <sup>62</sup>	
4-chlorocatechol			7 <sup>63</sup>	
4-chlorophenol			24,5-32 <sup>43</sup>	
4-methyl-1H-benzotriazole			8,6 <sup>64</sup>	

Tablica 17. Nastavak

4-tert-octyphenol			4,2 <sup>65</sup>			
Acebutolol			4,6 <sup>66</sup>			
Acenaphthene			8,8 <sup>67</sup>			
Acesulfame potassium			3,8 <sup>68</sup>			
Acetophenone			5,9 <sup>69</sup>			
Acetovanillone			5,62 <sup>70</sup>			
Alachlor		7 <sup>47,71</sup>			5,4 <sup>72</sup>	
Aldicarb			8,1 <sup>71</sup>			
Ametryne			>26 <sup>73</sup>			
Amoxicilin	3,93 <sup>51,74</sup>		7,95 <sup>75</sup>		6,94 <sup>46,76</sup>	
Ampicillin (AMP)			4,87 <sup>77</sup>			
Anatoxin-a			3 <sup>52</sup>			
Arabitol (arbitol)			1,6 <sup>41</sup>			
Aspartame			6,06 <sup>68</sup>			
Atenolol	7,1 <sup>78</sup>	7,7 <sup>79</sup>		7,05 <sup>80-82</sup>		8 <sup>66</sup>
Atenolol acid (metoprolol acid)			10 <sup>64</sup>			
Atorvastatin			19 <sup>83</sup>			
Atraton			3,3 <sup>73</sup>			
Atrazine	2,6 <sup>42,44</sup>	2,4 <sup>69,84,85</sup>		2,7 <sup>86</sup>		3 <sup>47,48,86</sup>
Benzene	7,8 <sup>54,69,77</sup>		7,9 <sup>47</sup>			7,6 <sup>43</sup>
Benzo(a)pyrene			25,3 <sup>87</sup>			
Benzoic acid			5,9 <sup>49,55,89</sup>			
Benzotriazole			7,6 <sup>90</sup>			
Bezafibrate	8,7 <sup>78</sup>	7,4 <sup>49,51</sup>	8 <sup>89</sup>	7,7 <sup>91</sup>		7,4±1,2 <sup>50</sup>
BPA (bisphenol A)	17 <sup>92</sup>		10,2 <sup>45</sup>			5,8 <sup>93</sup>
Bromoform			0,13 <sup>47</sup>			
Bromoxynil			8,4 <sup>94</sup>			
Burimamide			14,7 <sup>95</sup>			
Butachlor			7,4 <sup>96</sup>			
Butylparaben			4,8 <sup>65</sup>			
Caffeine		4,1 <sup>15</sup>			6,9 <sup>71</sup>	
Captopril			28 <sup>69</sup>			
Carbamazepine	9,5 <sup>78</sup>	5,85 <sup>91</sup>	8,8±1,2 <sup>50</sup>	6 <sup>97</sup>	8 <sup>80</sup>	8,8 <sup>47,49</sup>

Tablica 17. Nastavak

Carbendazim			2,2 <sup>98</sup>		
Carbofuran		7 <sup>47</sup>		1,73 <sup>99</sup>	
Cefotaxime			9,8 <sup>100</sup>		
Ceftazidime			7,9 <sup>100</sup>		
Cefuroxime			15 <sup>100</sup>		
Cephalothin (CEP)			5,37 <sup>77</sup>		
Chloramphenicol			5,8 <sup>101</sup>		
Chlordane (chlordan)			0,6-17 <sup>71</sup>		
Chlorfenvinphos		18,5 <sup>72</sup>		3,2 <sup>102</sup>	
Chlorobenzene			5,6 <sup>47</sup>		
Chloroethene			12 <sup>47</sup>		
Chloroform			0,05 <sup>47</sup>		
Chlorpyrifos			4,9 <sup>103</sup>		
Chlortoluron		5 <sup>71</sup>		4,3 <sup>104</sup>	
Chrysene			9,82 <sup>87</sup>		
Cimetidine		6,5 <sup>51</sup>		14,8 <sup>95</sup>	
Ciprofloxacin	2,15 <sup>105</sup>	4,1 <sup>106</sup>	7,5 <sup>108</sup>	6,22 <sup>91</sup>	21,5 <sup>107</sup>
cis-1,2-dichloroethene			3,8 <sup>47</sup>		
cis-UCA			7,33 <sup>109</sup>		
Clarithromycin			5 <sup>64</sup>		
Clenbuterol			6,6 <sup>78</sup>		
Clindamycin			12 <sup>78,91</sup>		
Clofibric acid	6,4 <sup>78</sup>	5,72 <sup>91</sup>	4,7 <sup>110</sup>	6,98 <sup>89</sup>	
Congo Red (CR)			0,00344 <sup>111</sup>		
Cortisol			8 <sup>78</sup>		
Cortisone			6,3 <sup>78</sup>		
Cyclophosphamide		3,2 <sup>78</sup>		20,5 <sup>112</sup>	
Cylindrospermopsin (CYN)			5,1 <sup>77,113</sup>		
Cynazine			1,9 <sup>73,114</sup>		
Danofloxacin			6,15 <sup>115</sup>		
DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide)			4,95 <sup>116</sup>		
Desethyl-atrazine			1,2 <sup>84, 117</sup>		

Tablica 17. Nastavak

Desethyl-desisopropyl-atrazine (DEDIA)			0,05 <sup>84,117</sup>		
Desisopropyl-atrazine		1,9 <sup>84</sup>		1,8 <sup>117</sup>	
Diatrizoate (diatrizoic acid)		0,729 <sup>118</sup>	0,54 <sup>119</sup>		0,63 <sup>78</sup>
Diazepam		7,2±1,0 <sup>50</sup>		7,2 <sup>49</sup>	
Diazinon			8,5 <sup>120</sup>		
Dibromomethane			0,09 <sup>42</sup>		
Diclofenac		8,2 <sup>78</sup>	7,5 <sup>47,49</sup>	13,5 <sup>97</sup>	8,4 <sup>119</sup> 7,5±1,5 <sup>50</sup>
Dimetridazole		3,65 <sup>80</sup>		56 <sup>121</sup>	
Dinoseb			4 <sup>47</sup>		
Diphenhydramine		5,42122		7,1 <sup>123</sup>	
Dipyridamole		17,2±1,1 <sup>124</sup>		15,4±1,5 <sup>124</sup>	
Diuron		4,6 <sup>125</sup>	5 <sup>71</sup>		12,7 <sup>72</sup>
Endosulfan			1,83 <sup>126</sup>		
Endrin		1 <sup>47</sup>		0,2 <sup>71</sup>	
Enrofloxacin (ENR)		4,5 <sup>52</sup>		7,95 <sup>115</sup>	
Epicaptopril			24 <sup>127</sup>		
Erythritol			1,9 <sup>41</sup>		
Erythromycin A			3,8 <sup>78</sup>		
Ethanol		2,8 <sup>128</sup>		1,9 <sup>47</sup>	
Ethylene glycol (1,2-Ethandiol)			1,7 <sup>41</sup>		
Famotidine			14,6 <sup>95</sup>		
Fluconazole			4,4 <sup>64</sup>		
Flumequine			8,26 <sup>115</sup>		
Fluoxetine		9 <sup>78</sup>		9,6 <sup>129</sup>	
Furosemide			11 <sup>78</sup>		
Gabapentin			9,1 <sup>64</sup>		
Geosmin			8,2 <sup>47</sup>		
Glycerol (1,2,3-propanetriol)			1,9 <sup>41</sup>		
Hidroxyisobutyaldehyde (HiBA)			3 <sup>60</sup>		
Hydroxyatrazine			2,6 <sup>117</sup>		

Tablica 17. Nastavak

Ibuprofen	6,67 <sup>44</sup>	5,57 <sup>80</sup>	7,4 <sup>50</sup>	6,5 <sup>97</sup>	6,09 <sup>131</sup>	5,23 <sup>122</sup>	7,4±1,2 <sup>130</sup>	5,25 <sup>49</sup>	5,91 <sup>110</sup>
Ifosfamide					3,6 <sup>78</sup>				
Imidazole					5,2 <sup>95</sup>				
Iodoform					7 <sup>47</sup>				
Iohexol					3,81 <sup>91</sup>				
Isoproturon		5,2 <sup>125,132</sup>			7,9 <sup>133</sup>			5 <sup>71</sup>	
Ketoprofen		15 <sup>78</sup>			6,9 <sup>119</sup>			5,38 <sup>91</sup>	
Kynurenine					13 <sup>62</sup>				
Levetiracetam					3,8 <sup>64</sup>				
Levofloxacin					6,6 <sup>83</sup>				
L-histidine					2,6 <sup>109</sup>				
Lidocaine (xylocaine) (lignocaine)					10 <sup>64</sup>				
Lindane (gamma- hexachlorocycl ohexane)					0,5 <sup>71</sup>				
Linuron		5 <sup>71</sup>			4,3 <sup>132</sup>			5,9 <sup>133</sup>	
Mannitol		1,58±0,13 <sup>124</sup>			1,88±0,14 <sup>124</sup>			1,6 <sup>41</sup>	
Marbofloxacin					9,03 <sup>115</sup>				
Mecoprop (MCP)			6,46 <sup>97</sup>					9,1 <sup>71</sup>	
Mefenamic acid			10 <sup>64</sup>					11 <sup>134</sup>	
Meprobamate					3,7 <sup>135</sup>				
Metformin					1,4 <sup>78</sup>				
Methoxychlor			20 <sup>47</sup>					20 <sup>30</sup>	
Methyl 2 amino -benzoate					1 <sup>136</sup>				
Methyl acetate					0,12 <sup>55</sup>				
Methyl propionate					0,45 <sup>55</sup>				
Methyl tert- butyl ether					3,9± 0,73 <sup>54</sup>				
Metolachlor			6,9 <sup>44</sup>					9,7 <sup>137</sup>	
Metoprolol		8,1 <sup>78</sup>		8,39 <sup>76,80</sup>		7,8 <sup>119</sup>		7,3 <sup>66</sup>	
Metronidazole		5 <sup>78</sup>			18 <sup>119</sup>			3,54 <sup>80</sup>	



Tablica 17. Nastavak

Mexiletine			2,1 <sup>123</sup>			
Mifentidine			0,4 <sup>95</sup>			
MMTD			16 <sup>51</sup>			
mTA			7,6 <sup>118</sup>			
N4-acetylsulfamethoxazole		6,8 <sup>106</sup>			6,09 <sup>138,139</sup>	
Naphtalene			5—12 <sup>71</sup>			
Naproxen	10 <sup>78</sup>	8,61 <sup>91</sup>	12,9 <sup>97</sup>	8,9 <sup>119</sup>	8,99 <sup>80</sup>	9,6 <sup>110</sup>
NDMA		0,495 <sup>140</sup>	0,43 <sup>141</sup>		0,45 <sup>142</sup>	
Niacin			1,7 <sup>78</sup>			
Nitrobenzene		3,9 <sup>55</sup>			2,9 <sup>54,58,118</sup>	
Norfloxacin			1 <sup>134</sup>			
Orbifloxacin			6,98 <sup>115</sup>			
Ornidazole			2,66 <sup>80</sup>			
Oxamyl			2 <sup>71</sup>			
Oxazepam			9,1 <sup>64</sup>			
o-Xylene			6,7 <sup>47</sup>			
Oxytetracycline			6,96 <sup>61</sup>			
Paracetamol (acetaminophen)		7,1 <sup>78</sup>	5,8 <sup>119</sup>		2,2 <sup>88</sup>	
Parathion			9,7 <sup>143</sup>			
Paroxetine			9,6 <sup>87</sup>			
pCBA (para-chlorobenzoic acid)		5 <sup>69,79,144</sup>			4,5 <sup>118</sup>	
Penicilin V (Phenoxymethylpenicilin)			8,76*0,28 <sup>76</sup>			
Penicillin G (Benzylpenicilin)		8,7 <sup>46</sup>	6,54 <sup>77</sup>		7,97 <sup>76</sup>	
Pentachlorophenol		4 <sup>54,71</sup>			9 <sup>72</sup>	
Pentoxifyline		6,8 <sup>78</sup>			7,7 <sup>89,145</sup>	
Phenacetin			4 <sup>75</sup>			
Phenanthrene			13,4 <sup>67</sup>			
Phenazone (Antipyrine)	5,3 <sup>78</sup>		7 <sup>117</sup>	4,86 <sup>122</sup>		5,2 <sup>123</sup>
Phenol			6,6 <sup>146</sup>			
Phenytoin		6,28 <sup>122</sup>			7,7 <sup>123</sup>	

Tablica 17. Nastavak

Piperacillin (PIP)	8,21 <sup>77</sup>		7,84 <sup>46</sup>	
Potassium thiocyanate (KSCN)	11 <sup>69,147</sup>		12,4 <sup>148</sup>	
Prednisolone			<b>16<sup>78</sup></b>	
Primidone			6,7 <sup>149</sup>	
Progesterone			0,85 <sup>46</sup>	
Propachlor			4,6 <sup>96</sup>	
Propanolol	10,7 <sup>80,82</sup>	8,7 <sup>123</sup>	10 <sup>66</sup>	11 <sup>78</sup>
Propazine			1,8 <sup>73</sup>	
Propylene glycol (1,2-Propanediol)			1,7 <sup>41</sup>	
Pyrazole			8 <sup>150</sup>	
Pyridine			3 <sup>57</sup>	
Ractopamine			3,85 <sup>80</sup>	
Ranitidine	15 <sup>51</sup>		7,7 <sup>95</sup>	10 <sup>64</sup>
Rebaudioside A (Reb A)			9,97 <sup>68</sup>	
Ronidazole	2,25 <sup>80</sup>		13,9 <sup>121</sup>	
Roxithromycin			5,4 <sup>52</sup>	
Saccharin			1,85 <sup>68,151</sup>	
Salbutamol			2,62 <sup>80</sup>	
Simazine	2,9 <sup>125</sup>		2,1 <sup>152</sup>	
Simetone			4,7 <sup>73</sup>	
Simetryne			>26 <sup>73</sup>	
Sotalol			7,9 <sup>78</sup>	
s-Triazine			0,096 <sup>84</sup>	
Sucralose			1,5 <sup>68</sup>	
Sulfachloropyridazine sodium monohydrate	4,4 <sup>153</sup>		11 <sup>78</sup>	
Sulfadiazine	11 <sup>78</sup>		4,5 <sup>119</sup>	5,3 <sup>93</sup>
Sulfadimethoxine			6,1 <sup>51</sup>	
Sulfamerazine	3,8 <sup>51</sup>		7,8 <sup>141</sup>	
Sulfamethaxazole	6,3 <sup>78</sup>	5,8 <sup>119</sup>	5,5 <sup>47</sup>	5,5±0,7 <sup>50</sup>
Sulfamethazine (sulfadimidine)	5 <sup>51</sup>		8,3 <sup>141</sup>	5,65 <sup>93</sup>
Sulfamethizole	4,9 <sup>51</sup>		7,9 <sup>141</sup>	

Tablica 17. Nastavak

Sulfamethoxazole	7,02 <sup>138</sup>	5,8 <sup>51</sup>	8,5 <sup>141</sup>	5,5 <sup>49</sup>	6,3 <sup>78</sup>	5,56 <sup>93</sup>
Sulfapyridine			8,2 <sup>64</sup>			
Sulfaquinoxaline			11 <sup>78</sup>			
Sulfathiazole			7,1 <sup>51</sup>			
Sulfisoxazole			6,6 <sup>51</sup>			
TCE		4 <sup>54</sup>				4,2 <sup>154</sup>
Terbutylazine			2,8 <sup>73</sup>			
Tertbutyl formate (TBF)		0,7 <sup>60</sup>				1,2 <sup>155</sup>
t-BuOH			0,6 <sup>47,69,118,128</sup>			
Tetrachloroethene (Tetrachloroethylene) (Perchloroethylene)		2 <sup>47</sup>				2-3 <sup>69</sup>
Tetracycline			7,7 <sup>106</sup>			
Ticarcillin			8,18 <sup>46</sup>			
Tinidazole		2,74 <sup>80</sup>				45 <sup>121</sup>
Tiotidine			1,29 <sup>95</sup>			
Toluene		3 <sup>54</sup>				5,1 <sup>47</sup>
Tramadol			6,3 <sup>156</sup>			
trans-UCA			8,49 <sup>109</sup>			
Trenbolone			4,3 <sup>65</sup>			
Tributyl phosphate (TBP)			6,4 <sup>157</sup>			
Trichloroethene (Trichloroethylene)	2,9 <sup>47</sup>		3-4 <sup>69</sup>			3,3 <sup>158</sup>
Trichloroacetate			0,06 <sup>47</sup>			
Triclosan			5,4 <sup>159</sup>			
Trifluralin			7,5 <sup>94</sup>			
Tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP)			0,56 <sup>157</sup>			
Tris (2-chloroisopropyl) phosphate (TCPP)			0,198 <sup>157</sup>			
Tyrosine			13 <sup>77</sup>			
Urea			0,00079 <sup>138</sup>			
Uric acid			27,8 <sup>109</sup>			
Valsartan			10 <sup>64</sup>			
Venlafaxine		8,8 <sup>78</sup>				8,63 <sup>80</sup>

Tablica 18. Vrijednosti konstante drugog reda prilikom korištenja sulfatnog radikala

Ime spoja	$k_{SO_4 \cdot -} / * 10^9 M^{-1} s^{-1}$	
1- octanol	0,32 <sup>54</sup>	
1-hexanol	0,16 <sup>54</sup>	
2,4-Dioxohexahydro-1,3,5-triazine	0,046 <sup>84</sup>	
2,4-Di-tert-butylphenol	3,17 <sup>56,163</sup>	
2-phenoxyethanol	1,38 <sup>160</sup>	
2-propanol	0,082 <sup>54</sup>	
3,4,6-Trimethoxy-s-triazine	0,051 <sup>84</sup>	
Acetanilide	3,6 <sup>54,161</sup>	
Achetophenone	1,8 <sup>161</sup>	
Acyclovir	2,4 <sup>162</sup>	
$\alpha$ -Pinene	1,2 <sup>161</sup>	
Amitriptyline	4,8 <sup>160</sup>	
Amoxicillin	2,9 <sup>46</sup>	
Ampicillin (AMP)	2 <sup>77</sup>	
Anisole	4,9 <sup>54,161</sup>	
Atenolol	5,11 <sup>80</sup>	22 <sup>81</sup>
Atrazine	4,7 <sup>84</sup>	2,6 <sup>163</sup>
Benzaldehyde	0,71 <sup>161</sup>	
Benzamide	0,19 <sup>161</sup>	
Benzene	2,4 <sup>161</sup>	3 <sup>47</sup>
Benzoic acid	1,2 <sup>47,161</sup>	
Benzonitrile	0,12 <sup>161</sup>	
BPA (bisphenol A)	1,37 <sup>92</sup>	
Bromobenzene	1,8 <sup>161</sup>	
Carbamazepine	1,92 <sup>80</sup>	
Cephalothin (CEP)	3,48 <sup>77</sup>	
Chlorobenzene	1,5 <sup>161</sup>	
Ciprofloxacin	1,2 <sup>105</sup>	
Congo Red (CR)	0,0247 <sup>111</sup>	
Cylindrospermopsin (CYN)	4,5 <sup>77,164</sup>	

Tablica 18. Nastavak

DEET (N,N-diethyl-m-toluamide)				1,9±0,1 <sup>165</sup>
Desethyl-atrazine (DEA)				0,96 <sup>84</sup>
Desethyl-desisopropyl-atrazine (DEDIA)				0,15 <sup>84</sup>
Desethyl-terbuthylazine				0,36 <sup>84</sup>
Desisopropyl-atrazine (DIA)				2 <sup>84</sup>
Diatrizoate				0,853 <sup>118</sup>
Dimetridazole				3,3 <sup>80</sup>
Endosulfan				1,5 <sup>166</sup>
Ethanol	0,077 <sup>128</sup>			0,043 <sup>54</sup>
Fluconazole				0,4 <sup>162</sup>
Fluorobenzene				0,98 <sup>161</sup>
Gallic acid				0,63 <sup>161</sup>
Gemfibrozil				0,713 <sup>80</sup>
Ibuprofen	1,32 <sup>80</sup>	1,15 <sup>167</sup>	1,01 <sup>130</sup>	1,13 (pH=7,55) <sup>131</sup> 1,01(pH=7) <sup>131</sup>
Iodobenzene				0,09 <sup>161</sup>
Isoborneol				0,528 <sup>46</sup>
m- Cresol	3,8 <sup>161</sup>			7 <sup>161</sup>
Methanol				0,01 <sup>54</sup>
Methyl 2-Aminobenzoate				5,6 <sup>136</sup>
Methyl salicylate				0,92 <sup>160</sup>
Metoprolol				5,11 <sup>80</sup>
Metronidazole				2,74 <sup>80</sup>
m-Toluic acid	2 <sup>118,144,166</sup>			1,5±0,2 <sup>165</sup>
N4-acetylsulfamethoxazole				3,01 <sup>138,139</sup>
Naproxen				5,64 <sup>80</sup>
Nitrobenzene				0,001 <sup>118</sup>
o-Cresol	3,4 <sup>161</sup>			6,8 <sup>161</sup>
Ornidazole				2,39 <sup>80</sup>
p- Cresol	6,1 <sup>161</sup>			5,8 <sup>161</sup>
pCBA				0,36 <sup>130,131</sup>

Tablica 18. Nastavak

Penicillin G		1,4 <sup>46</sup>	
Phenol	6,2 <sup>161</sup>	8,8 <sup>168</sup>	8,1±0,3 <sup>165</sup>
Piperacillin (PIP)	1,8 <sup>46</sup>		1,2 <sup>77</sup>
Progesterone		1,19 <sup>46</sup>	
Propanolol		4,79 <sup>80</sup>	
Propazine		2,2 <sup>84</sup>	
p-Toluic acid	1,6±0,2 <sup>165</sup>		1,8 <sup>144</sup>
Ractopamine		1,68 <sup>80</sup>	
Ronidazole		2,47 <sup>80</sup>	
Salbutamol		1,79 <sup>80</sup>	
Sertraline		6,9 <sup>162</sup>	
s-Triazine		0,081 <sup>84</sup>	
Sulfamethoxazole		16,1 <sup>138,139</sup>	
t-Butanol	0,0004 <sup>128,131</sup>		0,00084 <sup>118</sup>
Terbuthylazine		3 <sup>84,118</sup>	
Ticarcillin		0,8 <sup>46</sup>	
Tinidazole		2,92 <sup>80</sup>	
Toluene		3,1 <sup>161</sup>	
Urea		0,000635 <sup>138</sup>	
Venlafaxine		3,53 <sup>80</sup>	

#### 4.4. Razvoj QSPR modela

Na temelju eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti konstatni drugog reda te odgovarajuće strukture spojeva, razvijen je QSPR model za sustav s UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i UV/PS procesima razgradnje

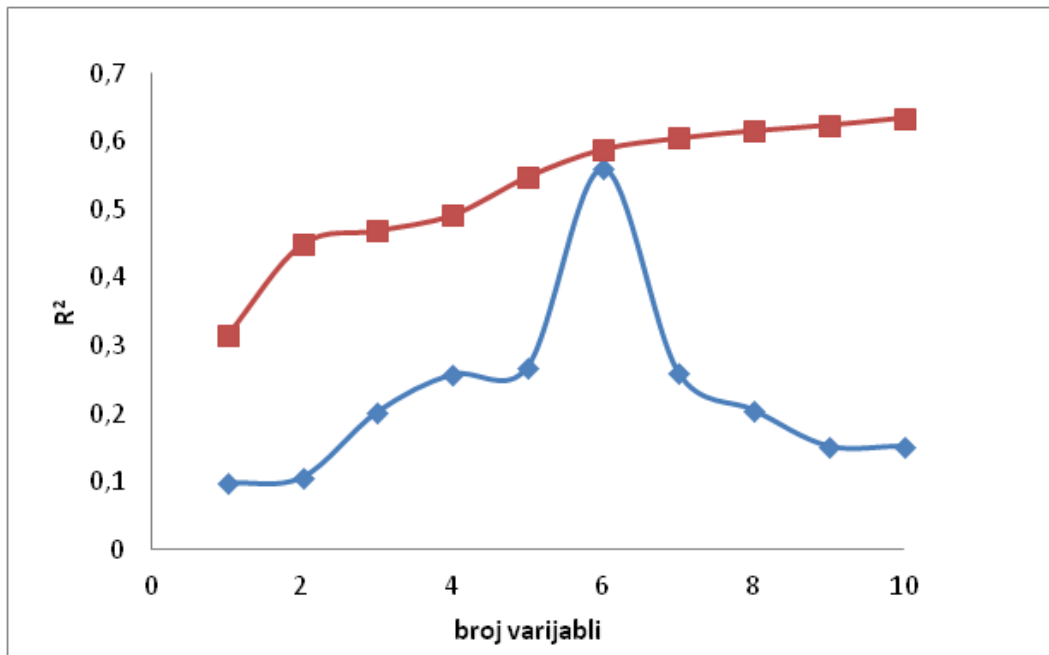
##### 4.4.1. Razgradnja UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> procesom

U tablici 19 prikazani su statistički pokazatelji modela korištenog za opis sustava sa upotrijebljenim hidroksi radikalom.

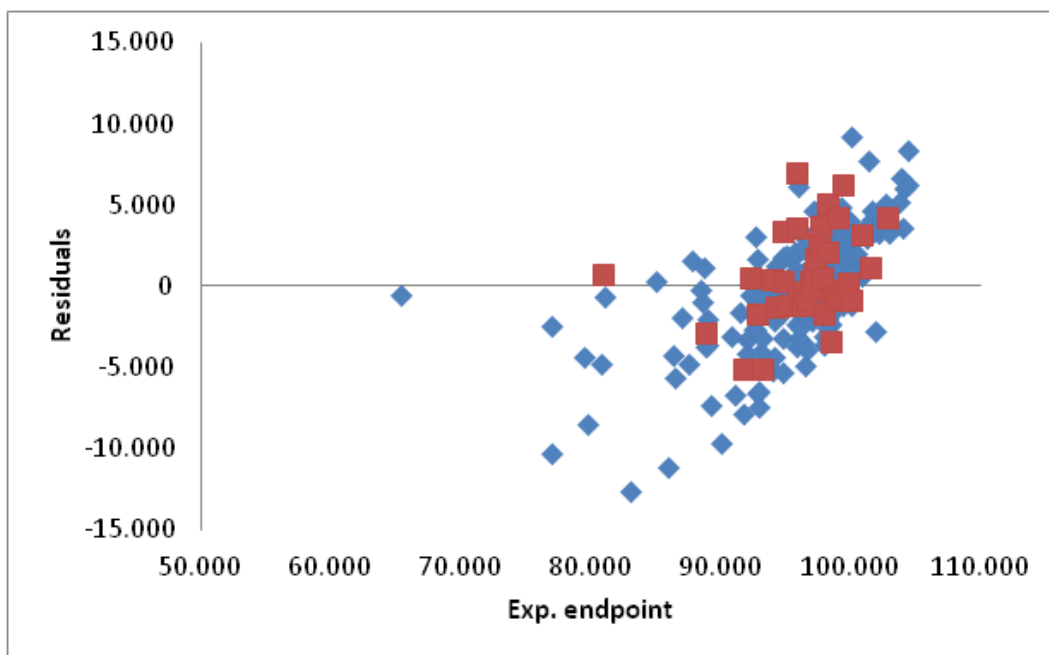
Tablica 19. Statistički parametri modela za sustav sa k<sub>OH</sub>• vrijednostima

Broj varijabli	Kriterij usklađivanja				Unutarnja validacija		Vanjska validacija		
	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>adj.</sub>	RMSE <sub>tr</sub>	s	F	Q <sup>2</sup> <sub>loo</sub>	RMSE <sub>cv</sub>	R <sup>2</sup> <sub>ext</sub>	RMSE <sub>ext</sub>
1	0,3144	0,3109	0,4984	0,5172	64,5669	0,2119	0,5251	0,0976	0,3116
2	0,4488	0,4432	0,4455	0,4668	63,0047	0,3422	0,4797	0,1059	0,2976
3	0,4688	0,4606	0,4354	0,4495	50,8547	0,3683	0,4701	0,2022	0,3027
4	0,4918	0,4813	0,4254	0,4344	44,5822	0,4465	0,4401	0,2574	0,3009
5	0,5479	0,5362	0,4015	0,4162	42,6147	0,4650	0,4327	0,2684	0,3017
6	0,5881	0,5750	0,3466	0,4039	39,8972	0,4849	0,4245	0,5592	0,2754
7	0,6045	0,5900	0,3751	0,3836	41,0955	0,5367	0,4026	0,2603	0,2822
8	0,6154	0,5992	0,3699	0,3799	37,2573	0,5381	0,4020	0,2051	0,2853
9	0,6237	0,6058	0,3659	0,3768	34,1396	0,5513	0,3962	0,1520	0,3452
10	0,6344	0,6150	0,3607	0,3732	31,7972	0,5529	0,3955	0,1523	0,2970

Iz tablice 19 vidljivo je da se porastom broja varijabli u jednadžbi modela koji opisuje sustav, smanjuju vrijednosti RMSE<sub>cv</sub>, s i F, dok se vrijednosti R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup><sub>adj.</sub>) odnosno Q<sup>2</sup><sub>loo</sub> povećavaju. Vrijednosti RMSE<sub>tr</sub> i RMSE<sub>ext</sub> padaju do optimalnog broja varijabli, a potom poprimaju veće vrijednosti. Također, može se primjetiti kako vrijednost R<sup>2</sup><sub>ext</sub> u početku raste, a potom opada s brojem varijabli. Kako bi se odredio optimalan broj varijabli jednadžbe modela, potrebno je usporediti vrijednosti R<sup>2</sup> treninga i R<sup>2</sup> vanjske validacije što je prikazano na slici 16.



Slika 16. Usporedba vrijednosti  $R^2$  u ovisnosti o broju varijabli za sustav sa  $\text{KOH}$ -vrijednostima. Plavom bojom označena je vanjska validacija, a crvenom trening.



Slika 17. Odstupanje vrijednosti dobivenih modelom od eksperimentalnih vrijednosti za UV/ $\text{H}_2\text{O}_2$  proces. Plavom bojom prikazane su točke koje pripadaju setu za trening, a crvenom one koje pripadaju predviđanju.



Iz grafa na slici 16 vidljivo je kako je optimalan broj varijabli za ispitivani sustav šest, gdje se opaža i maksimalna vrijednost  $R^2_{\text{ext}}$ . Iz tablice 19, može se primjetiti da za šest varijabli,  $\text{RMSE}_{\text{ext}}$  poprima gotovo najnižu vrijednost što nam potvrđuje valjanost modela. Slika 17 pokazuje nam i odstupanje eksperimentalno očekivanih točaka od točaka dobivenih modelom te je vidljivo malo odstupanje odnosno vrijednosti su u blizini vrijednosti nula.

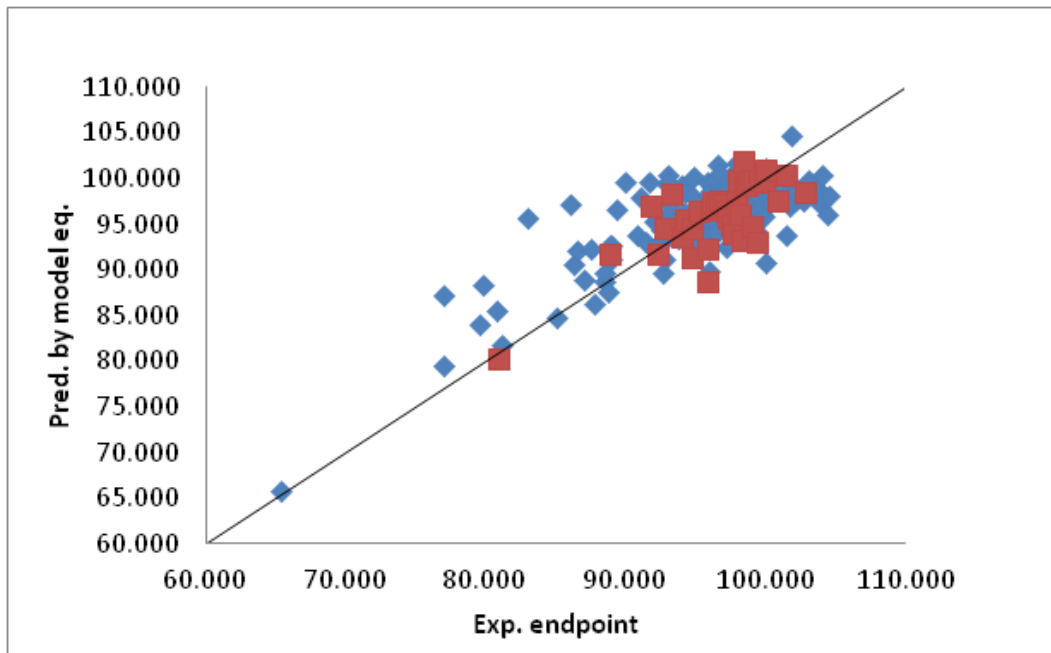
Jednadžba modela za susutav sa korištenim hidroksi radikalom glasi:

$$y = 120386 + \text{MATS3m} - 0,2125 * \text{RDF140m} + 0,0311 * \text{Mor04m} - 0,3784 * \text{HATS0e} + 0,2942 * \text{B02}[C - O] + 0 * \text{HOMO} \quad (68)$$

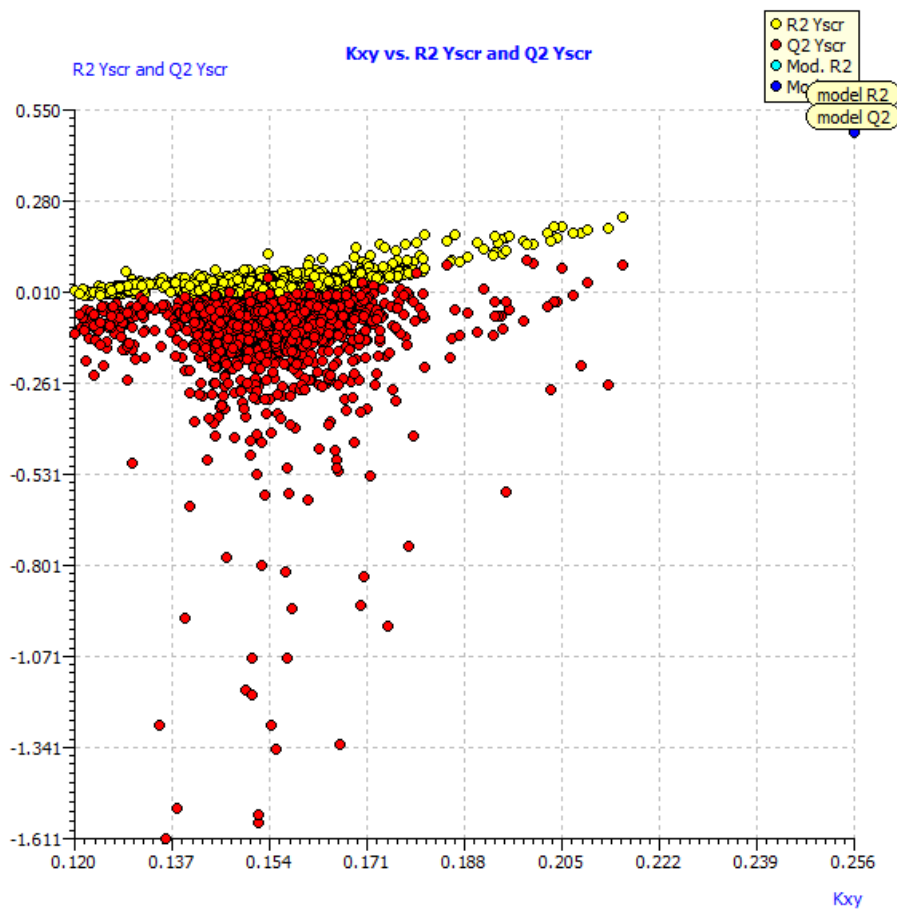
gdje su:

- MATS3m (engl. *Moran autocorrelation of lag 3 weighted by mass*)
- RDF140m (engl. *Radial Distribution Function - 140 / weighted by mass*)
- Mor04m (engl. *signal 04 / weighted by mass*)
- HATS0e (engl. *leverage-weighted autocorrelation of lag 0 / weighted by Sanderson Electronegativity*)
- B02C-O (engl. *Presence/absence of C - O at topological distance 2*)
- HOMO (engl. *Highest occupied molecular orbital*)

Slika 18 prikazuje ovisnost očekivanih vrijednosti o vrijednostima izračunatim prema odabranom modelu sa 6 varijabli. Vidljivo je dobro poklapanje vrijednosti, što nam ukazuje na prikladnost modela opisanog jednadžbom 70. Za model je na slici 19 prikazan graf sa rezultatima unutrašnje validacije Y - randomizacijom.



Slika 18. Ovisnost vrijednosti dobivenih modelom o eksperimentalnim vrijednostima za UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> proces. Plavom bojom prikazane su točke koje pripadaju setu za trening, a crvenom one koje pripadaju predviđanju.



Slika 19. Rezultat Y-randomizacije za UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> proces

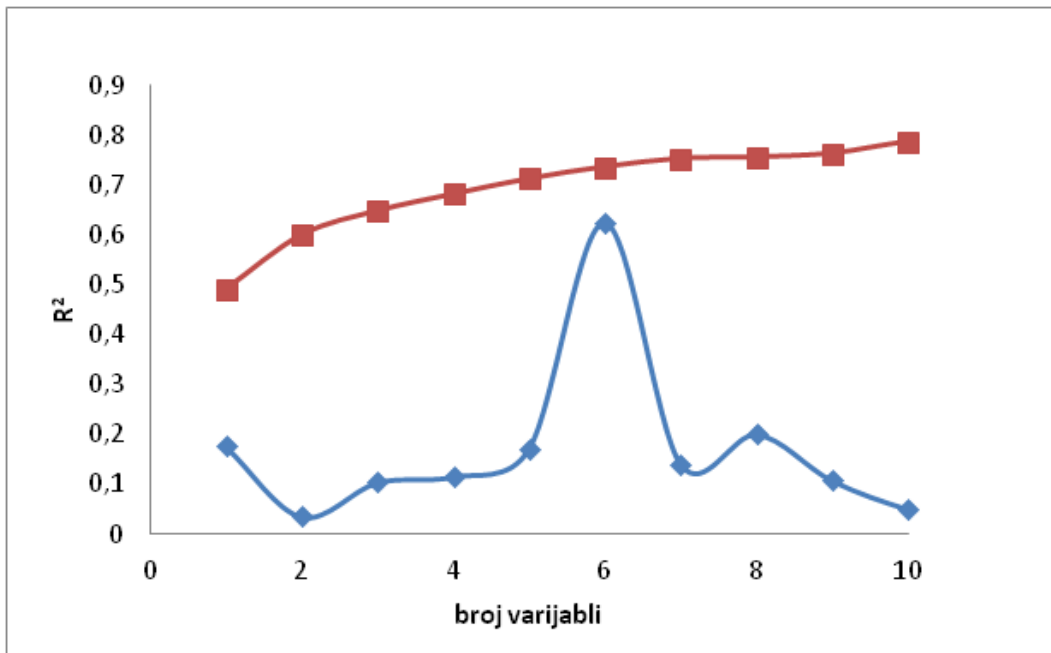
#### 4.4.2. Razgradnja UV/PS procesom

Na isti način razvijen je i model za sustav sa UV/PS procesom razgradnje, te su statistički pokazatelji dani u tablici 20.

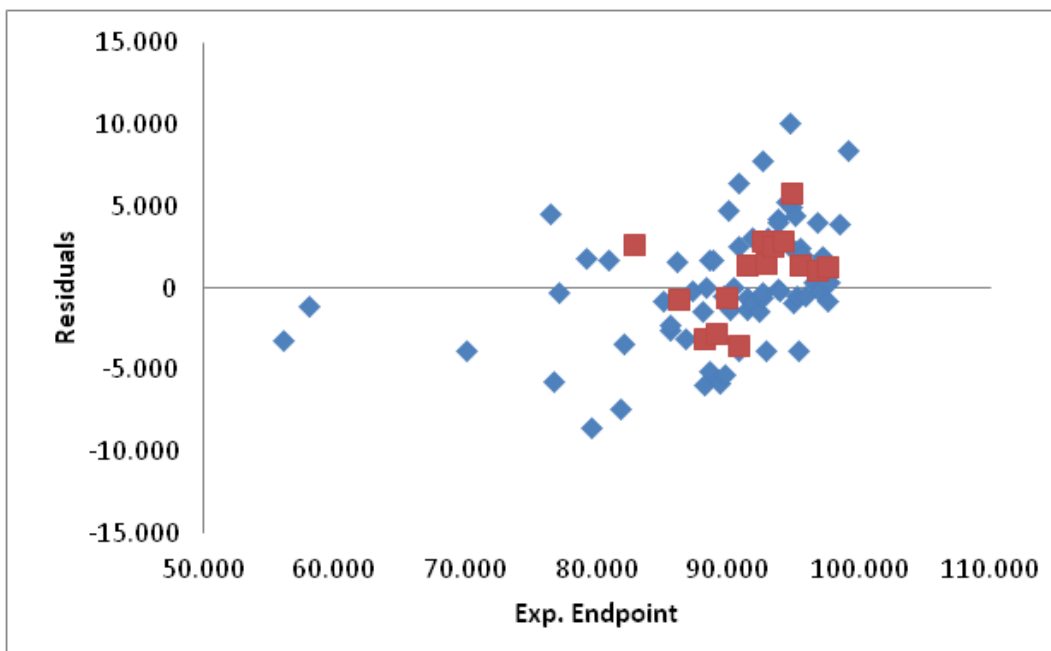
Tablica 20. Statistički parametri modela za sustav sa  $k_{s04}$  vrijednostima

Broj varijabli	Kriterij usklađivanja					Unutranja validacija		Vanjska validacija	
	$R^2$	$R^2_{adj}$	RMSE tr	s	F	$Q^2_{loo}$	RMSE cv	$R^2_{ext}$	RMSE ext
1	0,491	0,4837	0,6204	0,6292	67,5282	0,4412	0,65	0,1766	0,376
2	0,5994	0,5878	0,5504	0,5622	51,6268	0,5449	0,5866	0,0355	0,4164
3	0,6477	0,6321	0,5161	0,5311	41,6698	0,5963	0,5525	0,1042	0,3964
4	0,6809	0,6619	0,4912	0,5092	35,7427	0,6287	0,5299	0,1159	0,4001
5	0,7119	0,6901	0,4667	0,4875	32,6212	0,6709	0,4989	0,1721	0,3752
6	0,7356	0,7112	0,4471	0,4706	30,1461	0,6913	0,4832	0,6255	0,2632
7	0,7522	0,7251	0,4329	0,4591	27,7525	0,7013	0,4753	0,1411	0,3709
8	0,755	0,7239	0,4304	0,4601	24,2704	0,7005	0,4759	0,2008	0,4055
9	0,7628	0,7284	0,4235	0,4564	22,1524	0,7032	0,4738	0,1076	0,4397
10	0,7861	0,751	0,4022	0,4369	22,4161	0,7285	0,4531	0,0503	0,528

Vidljivo je, kao i u prethodnom sustavu povećanje vrijednosti  $R^2$ ,  $R^2_{adj}$ ,  $Q^2_{loo}$ , dok se vrijednosti s i F smanjuju s povećanjem broja varijabli jednadžbe modela. Optimalan broj varijabli, vidljivo iz grafa na slici 20, i za ovaj sustav, iznosi 6. Za odabrani broj varijabli, i  $RMSE_{ext}$  vrijednost poprima najmanju vrijednost te je na slici 21 dan prikaz odstupanja ekperimentalno očekivanih vrijednosti, od vrijednosti dobivenih modelom. Vidljive su vrijednosti odstupanja bliske vrijednosti nula.



Slika 20. Usporedba vrijednosti  $R^2$  u ovisnosti o broju varijabli za sustav sa  $k_{SO_4}$ -vrijednostima. Plavom bojom označena je vanjska validacija, a crvenom trening.



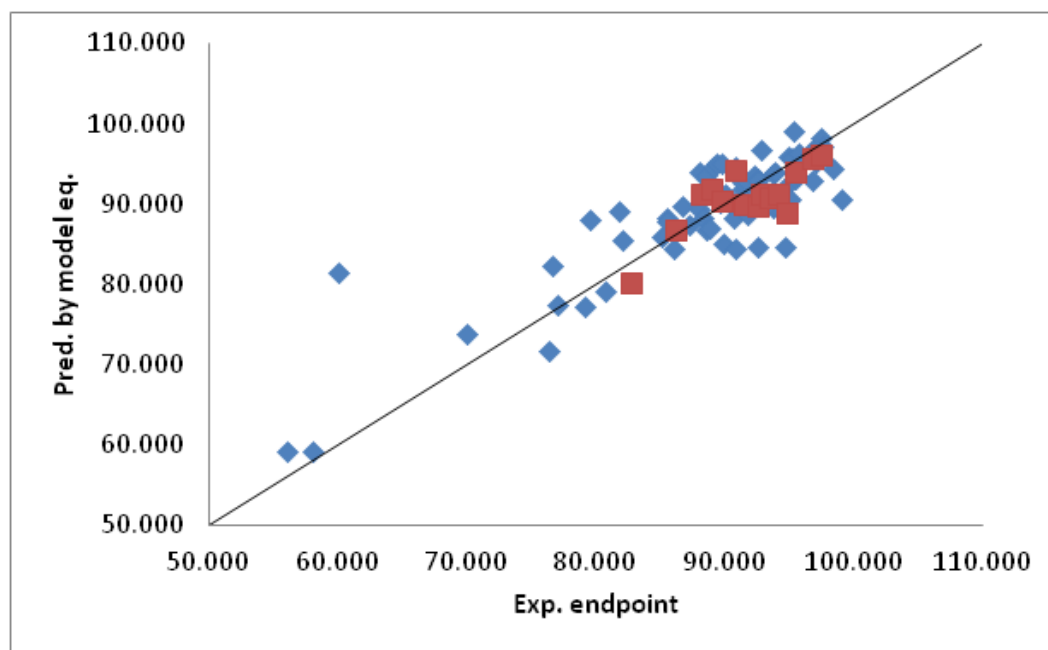
Slika 21. Odstupanje vrijednosti dobivenih modelom od eksperimentalnih vrijednosti za UV/PS proces. Plavom bojom prikazane su točke koje pripadaju setu za trening, a crvenom one koje pripadaju predviđanju.

Jednažba modela koji opisuje UV/PS sustav glasi:

$$y = 189910 - 0,5784EE\_L - 33118SpMaxA\_AEA(dm) + 0,6721HATS5i + 0,1885(O - 058) + 0,3939B01[C - Cl] + 0,6816 HOMO \quad (69)$$

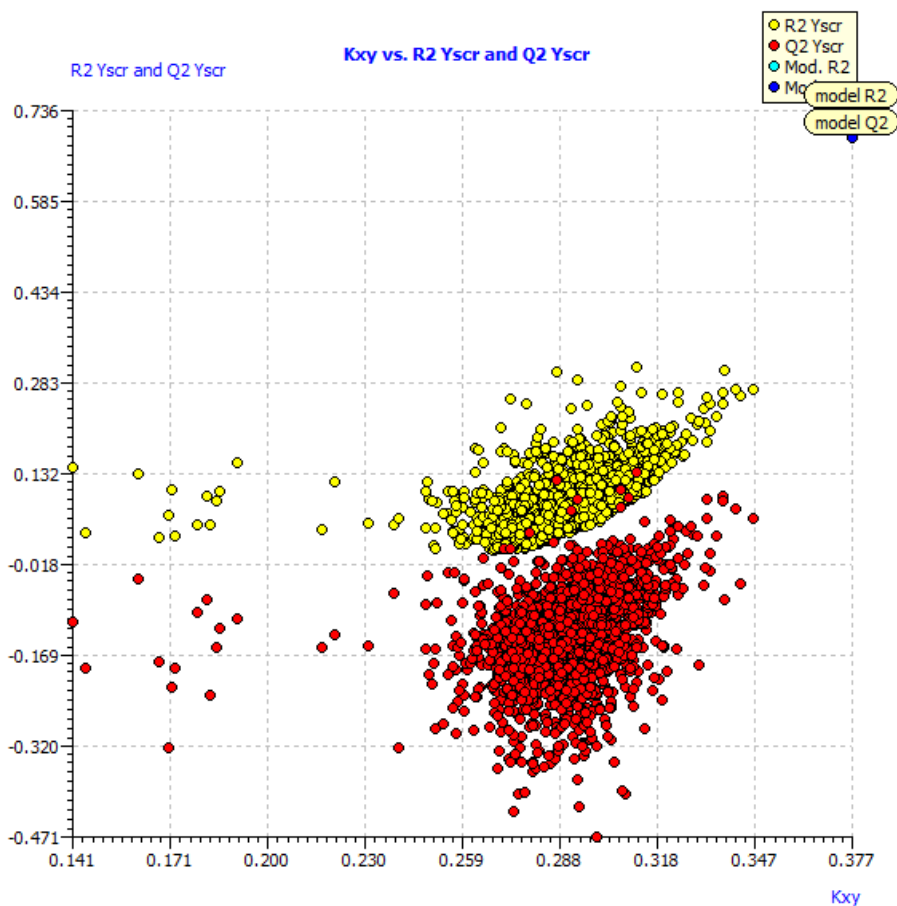
Gdje su:

- $EE\_L$  (engl. *Estrada-like index (log function) from Laplace matrix*)
- $SpMaxA\_AEA(dm)$  (engl. *normalized leading eigenvalue from augmented edge adjacency mat. Weighted by dipole moment*)
- $HATS5i$  (engl. *leverage-weighted autocorrelation of lag 5 / weighted by ionization potential*)
- $O - 058$  (engl. *Atom-centred fragments: O*)
- $B01C - Cl$  (engl. *Presence/absence of C - Cl at topological distance 1*)
- $HOMO$  (engl. *Highest occupied molecular orbital*)



Slika 22. Ovisnost vrijednosti dobivenih modelom o eksperimentalnim vrijednostima za UV/PS proces. Plavom bojom prikazane su točke koje pripadaju setu za trening, a crvenom one koje pripadaju predviđanju.

Slika 22 prikazuje ovisnost vrijednosti dobivenih prema jednadžbi modela od onih eksperimentalno dobivenih i vidljivo je njihovo dobro poklapanje. Na slici 23 prikazana unutarnja validacija susutava Y - randomizacijom.



Slika 23. Rezultat Y-randomizacije za UV/PS proces

## 5. Zaključak

U radu se pratila kinetika razgradnje desloratadina, desvenlafaksina, donepezil hidroklorida, etodolaka, febuksostata, hidroklortiazida, memantin hidroklorida, omeprazola, srebro sulfadiazina i tulatromicina iz vodnog okoliša. Korišteni su napredni oksidacijski procesi UV fotolize sa vodikovim peroksidom i natrijevim persulfatom kao oksidansom. Za četiri koncentracije svakog oksidansa dobivene su vrijednosti kinetike razgradnje spoja prvog reda. Upotrebom referentog spoja *p*CBA dobivene su i kinetike drugog reda.

Nizu od deset farmaceutika pridružen je niz spojeva sa literaturnim vrijednostima kinetika raspada. Svaki spoj povezan je sa svojom molekulskom strukturom, i za takav sustav razvijen je QSPR model koji povezuje strukture sa kinetikama fotooksidacije. Dobivene su jednadžbe s optimalnim brojem varijabli određenim usporedbom niza statističkih parametara.

Rezultati su pokazali kako su korišteni procesi razgradnje vrlo učinkoviti, a razvijeni model dobro opisuje dani sustav te je pomoću njega, a na temelju strukture spoja, moguće predvidjeti razgradnju tih spojeva u vodnom okolišu.

## 6. Literatura

1. Zakon o zaštiti okoliša (Narodne novine, br. 110/2007): [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_10\\_110\\_3226.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_10_110_3226.html)
2. Direktiva 2013/39/EU europskog parlamenta i vijeća: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013L0039&from=EN>
3. <http://www.who.int/topics/pesticides/en/>, (posjećeno: studeni 2017.)
4. K-H. Kim, E. Kabir, S. A. Jahan, Exposure to pesticides and the associated human health effects; *Sci. Total Environ.*, 575 (2017), 525-535
5. M. Periša, S. Babić, Farmaceutici u okolišu, *Kem. Ind.*, 65 (2016), 471–482
6. A. Zenker , M. R. Cicero , F. Prestinaci , P. Bottoni , M. Carere, Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment, *J. Envir. Manage.*, 133 (2014), 378-387
7. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Desloratadine#section=General-MS>, (posjećeno: lipanj 2018.)
8. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf;jsessionid=A9E3217C63EE6A3A105D22869FA0B76B](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf;jsessionid=A9E3217C63EE6A3A105D22869FA0B76B), ( posjećeno: lipanj 2018.)
9. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/125017>, ( posjećeno: lipanj 2018.)
10. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C61703&key=n1670740749&b=1&n=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C61703&key=n1670740749&b=1&n=null), (posjećeno: lipanj 2018.)
11. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5741>, (posjećeno: lipanj 2018.)
12. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf), (posjećeno: lipanj 2018.)
13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3308>, (posjećeno: lipanj 2018.)
14. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf), (posjećeno: lipanj 2018.)
15. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134018>, ( posjećeno: lipanj 2018.)
16. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf), (posjećeno: lipanj 2018.)
17. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639>, (posjećeno: lipanj 2018.)



18. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C29098&key=1376467359&b=1&n=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C29098&key=1376467359&b=1&n=null), (posjećeno: lipanj 2018.)
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/181458>, (posjećeno: lipanj 2018.)
20. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/search\\_results.jsf](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/search_results.jsf), (posjećeno: lipanj 2018.)
21. Omeprazol <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4594>, (posjećeno: lipanj 2018.)
22. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI\\_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C716&key=2135483572&b=1&n=null](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=18.05d&ns=ncit&code=C716&key=2135483572&b=1&n=null), (posjećeno: lipanj 2018.)
23. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441244>, (posjećeno: lipanj 2018.)
24. [https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept\\_details.jsf](https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf), (posjećeno: lipanj 2018.)
25. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9832301>, (posjećeno: lipanj 2018.)
26. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015754.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015754.pdf), (posjećeno: lipanj 2018.)
27. F. Briški: Zaštita okoliša, FKIT, *Sveučilište u Zagrebu i ELEMENT*, Zagreb 2016.
28. R. Andreozzi, V. Caprio, A. Insola, R. Marotta, Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery, *Catal. Today*, 53 (1999), 51–59
29. T. Oppenländer, Photochemical Purification of Water and Air: Advanced Oxidation Processes (AOPs) - Principles, Reaction Mechanisms, Reactor Concepts; *John Wiley & Sons*, New York, 2003.
30. J. M. Poyatos, M. M. Muño, M. C. Almecija, J. C. Torres, E. Hontoria, F. Osorio, Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: State of the Art, *Water Air Soil Pollut* 205 (2010), 187
31. D. Vujević, Uklanjanje organskih tvari iz obojenih otpadnih voda primjenom naprednih oksidacijskih procesa, disertacija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb (2007)
32. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/784#section=Top>, (posjećeno: lipanj 2018.)
33. Y-Q. Gao, N-Y. Gao, Y. Deng, Y-Q. Yang, Y. Ma, Ultraviolet (UV) light-activated persulfate oxidation of sulfamethazine in water, *Chem. Eng. J.* 195–196 (2012), 248-253

34. Y. Deng, R. Zhao, Advanced Oxidation processes (AOPs) in wastewater treatment, *Curr. Pollut. Rep.*, 1 (2015), 167–176
35. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija*, 1.dio, ŠK, Zagreb 1995
36. M. Kwon, S. Kim, Y. Yoon, Y. Jung, T. Hwang, J. Lee, J. Kang, Comparative evaluation of ibuprofen removal by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> processes for wastewater treatment, *Chem. Eng. J.*, 269 (2015), 379–390
37. M. Novak Stankov; *Molekulsko modeliranje i umjetna inteligencija u razvoju ionskih kromatografskih metoda*, doktorska disertacija, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2015.
38. <http://www.rm1.sparkle.pro.br/>, (posjećeno: lipanj 2018.)
39. K. Roy, S. Kar, R. N. Das, A Primer on QSAR/QSPR Modeling, *SpringerBriefs Mol. Sci.* 1 (2015), 37-59
40. F. J. Real, F. J. Benitez, C. Rodríguez, *C. Chem. Eng. Commun.* 194 (2007), 811–827
41. D. Hoffmann, B. Weigert, P. Barzaghi, H. Herrmann, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11 (2009), 9351–9363
42. W. R. Haag, C. C. D. Yao, *Environ. Sci. Technol.* 26 (1992), 1005–1013
43. J. Kochany, J. R. Bolton, *Environ. Sci. Technol.* 26 (1992), 262–265
44. E. J. Rosenfeldt, K. G. Linden, The R<sub>OH,UV</sub> Concept to Characterize and the Model UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Process in Natural Waters, *Environ. Sci. Technol.*, 41 (2007), 2548-2553
45. E. J. Rosenfeldt, K. G. Linden, *Environ. Sci. Technol.*, 38 (2004), 5476–5483
46. S. P. Mezyk, K. A. Rickman, G. McKay, C. M. Hirsch, X. He, D. D. Dionysiou, *Remediation of Chemically–Contaminated Waters Using Sulfate Radical Reactions: Kinetic Studies*, American Chemical Society, Washington, 2011,
47. M. M. Benjamin, D. F. Lawler, *Water quality engineering: physical/chemical treatment processes*, John Wiley & Sons, New York, 2013.
48. D. A. Vallero, *Environmental contaminants recurso electrónico assessment and control*, Elsevier Academic Press, Estados Unidos, 2004
49. M. M. Huber, S. Canonica, G. Y. Park, U. von Gunten, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003), 1016–1024

50. T. Ternes, A. Joss, Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances, *IWA Publ.*, 1 (2006), 299-302
51. K. Ikehata, N. J. Naghashkar, M. G. El-Din, Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review; *Ozone: Sci. Eng.* 1 (2006), 353–414
52. Y. Lee, U. von Gunten, *Water Res.* 46 (2012), 6177–6195
53. H. Wang, M. Wang, H. Wang, J. Gao, R. A. Dahlgren, Q. Yu, X. Wang, *Chemosphere* , 155 (2016), 367–374
54. E. Sogaard; Chemistry of Advanced Environmental Purification Processes of Water: Fundamentals and Applications, *Elsevier*, 1 (2014), 33-34
55. P. Onstein, M.I. Stefan, J. R. Bolton, Competition kinetics method for the determination of rate constants for the reaction of hydroxyl radicals with organic pollutants using the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> advanced oxidation technology, *J. Adv. Oxid. Tehnol.*, 1 (1999), 231–236
56. W.- L. Wang, Q.-Y. Wu, N. Huang, T. Wang, H.- Y. Hu, Synergistic effect between UV and chlorine (UV/chlorine) on the degradation of carbamazepine: Influence factors and Radical Species, *Water Res.*, 1 (2016), 190– 198
57. S. Solar, N. Getoff, K. Sehested, J. Holcman, *Radiat. Phys. Chem.* 41 (1993), 825–834
58. F. J. Beltrán, J. M. Encinar, M. A. Alonso, *Ind. Eng. Chem. Res.* 37 (1998), 32–40
59. S. P. Mezyk, D. Rance Hardison, W. Song, K. E. O’Shea, D. M. Bartels, W. J. Cooper, *Chemosphere* 77 (2009), 1352–1357
60. J. L. Acero, S. B. Haderlein, T. C. Schmidt, M. J. –F. Suter, U. von Gunten, *Environ. Sci. Technol.* 35 (2001), 4252–4259
61. F. J. Benitez, J. L. Acero, F. J. Real, S. J. Roman, *Environ. Sci. Heal. Part B* 39 (2004), 393–409
62. S. J. Atherton, J. Dillon, E. R. Gaillard, *Biochim. Biophys. Acta-Gen. Subj.* 1158 (1993), 75–82
63. U. Stafford, K. A. Gray, P. V. Kamat, *J. Phys. Chem.* 98 (1994), 6343–6351
64. Y. Lee, L. Kovalova, C. S. McArdell, U. von Gunten, *Water Res.* 64 (2014), 134–148

65. D. Błędzka, M. Gmurek, M. Gryglik, M. Olak, J. S. Miller, S. Ledakowicz, *Catal. Today* 151 (2010), 125–130
66. J. Benner, E. Salhi, T. Ternes, U. von Gunten, *Water Res.* 42 (2008), 3003–3012
67. F. J. Beltrán, G. Ovejero, J. Rivas, *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (1996), 883–890
68. J. E. Toth, K. A. Rickman, A. R. Venter, J. J. Kiddle, S.P. Mezyk, *J. Phys. Chem. A* 116 (2012), 9819–9824
69. G. V. Buxton, C. L. Greenstock, W. P. Helman, A.B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 17 (1988), 513–886
70. F. J. Benitez, F. J. Real, J.L. Acero, A. I. Leal, S. Cotilla, *J. Environ. Sci. Heal. Part A* 40 (2005), 2153–2169
71. P. Westerhoff, Y. Yoon, S. Snyder, E. Wert, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005), 6649–6663
72. S. Sanches, M. T. Barreto Crespo, V. J. Pereira, *Water Res.* 44 (2010), 1809–1818
73. J. De Laat, R. Lebarbier, N. Chramosta, M. J. Doré, *Eur. d'hydrologie* 25 (1994), 185–198
74. R. Andreozzi, M. Canterino, R. Marotta, N. J. Paxeus, *Hazard. Mater.* 122 (2005), 243–250
75. F. J. Benitez, F. J. Real, J.L. Acero, G. J. Roldan, *Chem. Technol. Biotechnol.* 84 (2009), 1186–1195
76. W. Song, W. Chen, W. J. Cooper, J. Greaves, G.E. Miller, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008), 7411–7417
77. X. He, S. P. Mezyk, I. Michael, D. Fatta-Kassinos, D. D. Dionysiou, *J. Hazard. Mater.* 279 (2014), 375–383
78. B. A. Wols, C. H. M. Hofman-Caris, D. J. H. Harmsen, E. F. Beerendonk, *Water Res.* 47 (2013), 5876–5888
79. B. A. Wols, D. J. H. Harmsen, E. F. Beerendonk, C. H. M. Hofman-Caris, Predicting pharmaceutical degradation by UV (LP)/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes: A kinetic model, *Chem. Eng. J.* 255 (2014) 334–343

80. L. Lian, B. Yao, S. Hou, J. Fang, S. Yan, W. Song, Kinetic Study of Hydroxyl and Sulfate Radical- Mediated Oxidation of Pharmaceuticals in Wastewater Effluents, *Environ. Sci. Technol.* 51(2017), 2954–2962
81. X. Liu, L. Fang, Y. Zhou, T. Zhang, Y. Shao, Comparison of UV/PDS and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes for the degradation of atenolol in water, *J. Environ. Sci.* 25 (2013) 1519–1528
82. W. Song, W.J. Cooper, S. P. Mezyk, J. Greaves, B. M. Peake, *Environ. Sci. Technol.* 42 (2008), 1256–1261
83. M. W. Lam, S. A. Mabury, *Aquat. Sci.* 67 (2005), 177–188
84. H. V. Lutze, N. Kerlin, T. C. Schmidt, Sulfate radical-based water treatment in presence of chloride: Formation of chlorate, inter-conversion of sulfate radicals into hydroxyl radicals and influence of bicarbonate, *Water Res.* 1 (2015), 349–360
85. F. J. Beltrán, J. F. García-Araya, P. M. Álvarez, J. J. Rivas, *Chem. Technol. Biotechnol.* 71 (1998), 345–355
86. J. L. Acero, K. Stemmler, U. von Gunten, *Environ. Sci. Technol.* 34 (2000), 591–597
87. S. Ledakowicz, J. S. Miller, D. Olejnik, *Int. J. Photoenergy* 1 (1999), 55–60
88. R. Andreozzi, V. Caprio, R. Marotta, D. Vogna, *Water Res.* 37 (2003), 993–1004
89. B. Razavi, W. Song, W. J. Cooper, J. Greaves, J. Jeong, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009), 113, 1287–1294
90. D. B. Naik, P. N. Moorthy, *Radiat. Phys. Chem.* 46 (1995), 353–357
91. V. J. Pereira, H. S. Weinberg, K. G. Linden, P. C. Singer, *Environ. Sci. Technol.* 41 (2007), 1682–1688
92. J. Sharma, I.M. Mishra, V. Kumar, Degradation and mineralization of Bisphenol A (BPA) in aqueous solution using advanced oxidation processes: UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> oxidation systems, *J. Environ. Manage.* 156 (2015) 266-275
93. C. Baeza, D. R. U. Knappe, *Water Res.* 45 (2011), 4531–4543.
94. P. Chelme-Ayala, M.G. El-Din, D. W. Smith, *Chemosphere* 78 (2010), 557–562
95. T.-L. Ching, G. R. M. M. Haenen, A. Bast, *Chem. Biol. Interact.* 86 (1993), 119–127

96. J. L. Acero, F. J. Benitez, F. J. Real, C. Maya, *Ind. Eng. Chem. Res.* 42 (2003), 5762–5769
97. Z. Shu, J. R. Bolton, M. Belosevic, M. Gamal El Din, *Water Res.* 47 (2013), 2881–2889
98. P. Mazellier, É. Leroy, J. De Laat, B. Legube, *Environ. Chem. Lett.* 1 (2003), 68–72
99. F. J. Benitez, J. Beltran-Heredia, T. Gonzalez, A. F. Real, *Ind. Eng. Chem. Res.* 34 (1995), 4099–4105
100. A.-S. Crucq, B. L. Tilquin, B. Hickel, *Free Radic. Biol. Med.* 18 (1995), 841–847
101. F. Zeegers, B. Tilquin, B. J. Hickel, *Pharm. Belg.* 48 (1993), 457–462
102. J. L. Acero, F. J. Real, F. Javier Benitez, A. Gonzalez, *Water Res.* 42 (2008), 3198–3206
103. C. Wu, K.G. Linden, *Water Res.* 44 (2010), 3585–3594
104. J. De Laat, P. Maouala-Makata, M. Dore, *Environ. Technol.* 17 (1996), 707–716
105. M. Mahdi-Ahmed, S. Chiron, Ciprofloxacin oxidation by UV-C activated peroxymonosulfate in wastewater, *J. Hazard. Mater.*, 1 (2014), 41–46
106. M. C. Dodd, M.-O. Buffle, U. Von Gunten, *Environ. Sci. Technol.* 40 (2006), 1969–1977
107. T. An, H. Yang, G. Li, W. Song, W.J. Cooper, X. Nie, *Appl. Catal. B Environ.* 94 (2010), 288–294
108. F. Yuan, C. Hu, X. Hu, D. Wei, Y. Chen, J. Qu, *J. Hazard. Mater.* 185 (2011), 1256–1263
109. J. Dositheus Bos, A. Kammeijer, Pharmaceutical and cosmetic compositions comprising urocanic acid derivatives as radical scavengers or antioxidants, European Patent Office, EP 1 196 129 B1, 23.6.2000.
110. J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Aquat. Sci.* 65 (2003), 342–351
111. H. Zeng, W. Zhang, L. Deng, J. Luo, S. Zhou, X. Liu, Y. Pei, Z. Shi, J. Crittenden, Degradation of dyes by peroxymonosulfate activated by ternary CoFeNi – layered double hydroxide: Catalytic performance, mechanism and kinetic modeling, *J Colloid Interface Sci.* 92 (2018), 92–100
112. L. A. Fernández, C. Hernández, M. Bataller, E. Véliz, A. López, O. Ledea, S. Padrón, *Water Environ. J.* 24 (2010), 174–180

113. A.-S. Crucq, B. L. Tilquin, B. Hickel, *Free Radic. Biol. Med.* 18 (1995), 841–847
114. V. Camel, A. Bermond, *Water Res.* 32 (1998), 3208–3222
115. H. Santoke, W. Song, W.J. Cooper, J. Greaves, G. E. Miller, *J. Phys. Chem. A* 113 (2009), 7846–7851
116. W. Song, W. J. Cooper, B. M. Peake, S. P. Mezyk, M. G. Nickelsen, K. E. O’Shea, *Water Res.* 43 (2009), 635–642
117. J. De Laat, N. Chramosta, M. Dore, H. Suty, M. Pouillot, *Environ. Technol.* 15 (1994), 419–428
118. L. Meng, S. Yang, C. Sun, H. He, Q. Xian, S. Li, G. Wang, L. Zhang, D. Jiang, A novel method for photo-oxidative degradation of diatrizoate in water via electromagnetic induction electrodeless lamp; *J. Hazard. Mater.* 337 (2017), 34–36
119. B.A. Wols, C.H.M. Hofman-Caris, Review of photochemical reaction constants of organic micropollutants required for UV advanced oxidation processes in water , *Water Res.*, 5 (2012), 2811–2827
120. F. J. Real, F. J. Benitez, J. L. Acero, M. J. Gonzalez, *Chem. Technol. Biotechnol.* 82 (2007), 566–574
121. M. Sánchez-Polo, J. Rivera-Utrilla, G. Prados-Joya, M. A. Ferro-García, I. Bautista-Toledo, *Water Res.* 42 (2008), 4163–4171.
122. F. Yuan, C. Hu, X. Hu, J. Qu, M. Yang, *Water Res.* 43 (2009), 1766–1774
123. Y. Chen, C. Hu, X. Hu, J. Qu, *J. Environ. Sci. Technol.* 43 (2009), 2760–2765
124. L. Iuliano, D. Praticò, A. Ghiselli, M. S. Bonavita, F. Violi; Reaction of dipyridamole with the hydroxyl radical, *Lipids.* 27 (1992), 349-353
125. J. C. Kruithof, P.C. Kamp, B.J. Martijn, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Treatment: A Practical Solution for Organic Contaminant Control and Primary Disinfection, *Ozone: Sci. Eng.* 1 (2007), 273–280
126. N. S. Shah, X. He, H. M. Khan, J. A. Khan, K. E. O’Shea, D. L. Boccelli, D. D. Dionysiou, *J. Hazard. Mater.* 263 (2013), 584–592
127. V. Mišík, I. Tong Mak, R. E. Stafford, W. B. Weglicki, *Free Radic. Biol. Med.* 15 (1993), 611–619

128. L. Bu, S. Zhou, Z. Shi, L. Deng, G. Li, Q. Yi, N. Gao, Degradation of oxcarbazepine by UV-activated persulfate oxidation: kinetics, mechanisms, and pathways; *Environ Sci Pollut Res Int.*, 1 (2016), 2848–2855
129. M. W. Lam, C. J. Young, S. A. Mabury, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005), 513–522
130. M. Kwon, K. Seonbaek, Y. Yeojun, J. Youmi, H. Tae-Mun, L. Junghyang, K. Joon-Wun, Comparative evaluation of ibuprofen removal by UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> processes for wastewater treatment, *Chem. Eng. J.* 1 (2015), 379–390
131. R. Su, Z. Wei, S. Luo, R. Spinney, L. Gao, Y. Liu, C. Wu, L. Chai, R. Xiao, Environmental Matrix Effects on Degradation Kinetics of Ibuprofen in a UV/ Persulfate System, *J. Adv. Oxi. Technol.* 21 (2018), 138–148
132. J. De Laat, P. Maouala-Makata, M. Dore, *Environ. Technol.* 17 (1996), 707–716
133. F. J. Benitez, F. J. Real, J. L. Acero, C. Garcia, *Water Res.* 41 (2007), 4073–4084
134. J. Rivas, O. Gimeno, T. Borralho, M. Carbajo, *J. Hazard. Mater.* 174 (2010), 393–397
135. Y. Lee, D. Gerrity, M. Lee, A. E. Bogeat, E. Salhi, S. Gamage, R. A. Trenholm, E. C. Wert, S. A. Snyder, U. von Gunten, *Environ. Sci. Technol.* 47 (2013), 5872–5881
136. G. M. Lanzafame, M. Sarakha, D. Fabbri, D. Vione, Degradation of Methyl 2-Amniobenzoate( Methyl Anthranilate) by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/UV: Effect of Inorganic Anions and Derived Radicals, *Molecules* 22 (2017), 619
137. C. Wu, H. Shemer, K. G. Linden, *J. Agric. Food Chem.* 55 (2007), 4059–4065
138. R. Zhang, P. Sun, T. H. Boyer, L. Zhao, C.-H. Huang, Degradation of Pharmaceuticals and Metabolite in Synthetic Human Urine by UV, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and UV/PDS, *Environ. Sci. Technol.* 49 (2015), 3056–3066
139. R. Zhang, Y. Yang, C.-H. Huang, N. Li, H. Liu, L. Zhao, P. Sun, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and UV/PDS Treatment of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Synthetic Human Urine: Transformation Products and Toxicity, *Environ. Sci. Technol.* 50 (2016), 2573–2583
140. D. Minakata, Development of Aqueous Phase Hydroxyl Radical Reaction Rate Constants Predictors for Advanced Oxidation Processes, *Georgia Institute of Technology*, Atlanta, 2010.
141. S. P. Mezyk, W. J. Cooper, K. P. Madden, D. M. Bartels, *Environ. Sci. Technol.* 38 (2004), 3161–3167



142. C. Lee, J. Yoon, U. Von Gunten, *Water Res*, 41 (2007), 581–590
143. F. J. Beltrán, J. F. García-Araya, P. M. Álvarez, J. Rivas, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 71 (1998), 345–355
144. P. Neta, V. Madhavan, H. Zemel, R. W. Fessenden, Rate constants and mechanism of reaction of SO<sub>4</sub>-with aromatic-compounds, *J. Am. Chem. Soc.* 1 (1977), 163–164
145. C. Pasquier, E. Franzini, Z. Abedinzadeh, M. N. Kaouadji, J. Hakim, Gamma and Pulse Radiolysis Study of Pentoxifylline, a Methylxanthine, *Int. J. Radiat Biol.* 60 (1991), 433–447
146. R. J. Field, N. V. Raghavan, J. G. Brummer, *J. Phys. Chem.* 86 (1982), 2443–2449
147. W. Zhang, X. Xiao, T. An, Z. Song, J. Fu, G. Sheng, M. J. Cui, *Chem. Technol. Biotechnol.* 78 (2003), 788–794
148. M. Chin, P. H. Wine, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 69 (1992), 17–25
149. F. J. Real, F. J. Benitez, J. L. Acero, J. J. P. Sagasti, F. Casas, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009), 3380–3388
150. A. I. Cederbaum, L. Berl, *Arch. Biochem. Biophys.* 216 (1982), 530–543
151. H. Lin, J. Wu, N. Oturan, H. Zhang, M. A. Oturan, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23 (2016), 4442–4453
152. F. J. Beltrán, J. F. García-Araya, J. Rivas, P. M. Álvarez, E. J. Rodriguez, *Environ. Sci. Heal. Part B* 35 (2000), 439–454
153. A. L. Boreen, W. A. Arnold, K. McNeill, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005), 3630–3638
154. K. J. Howe, D. W. Hand, J. C. Crittenden, R. R. Trussell, G. Tchobanoglous, Principles of Water Treatment, *Wiley*, New York, 2012.
155. P. Chang, T. M. Young, *Water Res.* 34 (2000), 2233–2240
156. S. G. Zimmermann, A. Schmukat, M. Schulz, J. Benner, U. Von Gunten, T. A. Ternes, *Environ. Sci. Technol.* 46 (2012), 876–884
157. M. J. Watts, K. G. Linden, *Environ. Sci. Technol.* 43 (2009), 2937–2942
158. N. Getoff, *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part C. Radiat. Phys. Chem.* 35 (1990), 432–439
159. D. E. Latch, J. L. Packer, B. L. Stender, J. VanOverbeke, W. A. Arnold, K. McNeill, *Environ. Toxicol. Chem.* 24 (2005), 517

160. F. J. Real, J. F. Benitez, J. L. Acero, F. Casas, Comparison between chlorination and ozonation treatments for the elimination of the emerging contaminants amitriptyline hydrochloride, methyl salicylate and 2 – phenoxyethanol in surface waters and secondary effluents, *J. Chem. Technol. Biotechnol* 90 (2015), 1400–1407
161. M. Venturi, M. D'Angelantonio, Applications of Radiation Chemistry in the Fields of Industry, Biotechnology and Environment, *Springer*, New York, 2017.
162. C. Drosou, K. Tyrovola, N. P. Xekoukoulotakis, Degradation of pharmaceuticals by UV-C/persulfate in aqueous solutions, School of Environmental engineering, Technical University of Crete, Greece, 2015.
163. Q. Wang, Y. Shao, N. Gao, W. Chu, X. Shen, X. Liu, J. Chen, Y. Zhu, Degradation kinetics and mechanism of 2,4-Di-tert-butylphenol with UV/persulfate, *Chem. Eng. J.*, 304 (2016), 201-208
164. X. He, A. A. de la Cruz, D. D. Dionysiou, Destruction of cyanobacterial toxin cylindrospermopsin by hydroxyl radicals and sulfate radicals using UV-254 nm activation of hydrogen peroxide, persulfate and peroxymonosulfate, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 251 (2013), 160–166
165. K. S. Tay, N. A. Rahman, M. R. Bin Abas; Chemical oxidation of N,N-diethyl-mtoluamide by sulfate radical-based oxidation: kinetics and mechanism of degradation; *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, 1 (2013), 103–112
166. N.S. Shah, J.A. Khan, S. Nawaz, H.M. Khan, Role of aqueous electron and hydroxyl radical in the removal of endosulfan from aqueous solution using gamma irradiation, *J. Hazard. Mater.* 278 (2014), 40–48
167. M. Kwon, S. Kim, Y. Yoon, Y. Jung, T.M. Hwang, J.W. Kang, Prediction of the removal efficiency of pharmaceuticals by a rapid spectrophotometric method using Rhodamine B in the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> process, *Chem. Eng. J.* 1 (2014), 438–447
168. J. Ziajka, W. Pasiuk-Bronikowska ; Rate constants for atmospheric trace organic scavenging SO<sub>4</sub><sup>-</sup> in the Fe-catalysed autoxidation of S(IV), *Atmos Environ* 39 (2005), 1431–1438

## Životopis

Maja Samaržija [REDACTED] Pohađala je osnovnu školu dr. Milana Anića u Krasnu, a 2008. godine upisala je opću gimnaziju u Srednjoj školi Pavla Rittera Vitezovića u Senju.

Nakon završetka srednje škole upisala je preddiplomski studij *Kemijskog inženjerstva* na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na. Tijekom preddiplomskog studija obavlja stručnu praksu na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ na Odjelu za zdravstvenu ispravnost i kvalitetu hrane i predmeta opće uporabe. Završni rad „Biološka aktivnost kalcijevih fosfata u koštanim nadomjestcima: oktakalcijev fosfat kao alternativa hidroksiapatitu“ izradila je pod mentorstvom profesorice dr. sc. Marice Ivanković te ga obranila 2016. godine.

2016. godine upisala je diplomski studij *Kemijskog inženjerstva* na matičnom fakultetu, modul: Kemijske tehnologije i proizvodi.