

Adsorpcija diklofenaka na aktivne ugljene

Matanović, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:109:176690>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**

REPOZITORIJ

PTF

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Katarina Matanović

ADSORPCIJA DIKLOFENAKA NA AKTIVNE UGLJENE

DIPLOMSKI RAD

Osijek, rujan 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za primjenjenu kemiju i ekologiju
Katedra za kemiju i ekologiju
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Prehrambeno inženjerstvo

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Nastavni predmet: Tehnologija vode i obrada otpadnih voda

Tema rada je prihvaćena na III. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2021./2022. održanoj 21. prosinca 2021.

Mentor: Doc. dr. sc. *Marija Stjepanović*

Komentor: Prof. dr. sc. *Mirna Habuda -Stanić*

Adsorpcija diklofenaka na aktivne ugljene

Katarina Matanović, 0113144134

Sažetak:

Prisutnost farmaceutika u vodenom okolišu i njihov potencijalni negativni utjecaj na ekosustav privukla je veliku pozornost znanstvenika. Upotreba farmaceutskih spojeva kod potrošača je u porastu, a njihovo nepotpuno uklanjanje tijekom pročišćavanja otpadnih voda dovodi do onečišćenja vodenih sustava. Metode koje se koriste za uklanjanje diklofenaka iz vode, između ostalog, uključuju i adsorpciju. Stoga je u ovom radu ispitana učinkovitost uklanjanja diklofenaka adsorpcijom na modificirani aktivni ugljen dobiven iz ljuske lješnjaka i modificiranog i nemedificiranog Cullara (komercijalni proizvod) iz vodenih otopina u šaržnim procesima. Karakterizacija adsorbensa provedena je FTIR-om i izmjeren je zeta-potencijal te određen pH_{pzc} . Utjecaj pH vrijednosti na adsorpcijski kapacitet ispitano je u rasponu pH 2-10, a adsorpcijski mehanizam opisan je izotermnim i kinetičkim modelima. Prema dobivenim podacima, maksimalni adsorpcijski kapacitet od 48,7 mg/g postignut je s modificiranim Cullarom. Eksperimentalni podaci dobro opisuju Freundlichov i Langmuirov model izoterme. Dodatno je mehanizam adsorpcije ispitano kinetičkim modelima pseudo-prvog i pseudo-drugog reda. Aktivni ugljen iz ljuske lješnjaka kao alternativa komercijalnim aktivnim ugljenima, pokazao se učinkovitim adsorbensom za uklanjanje diklofenaka iz vodenih otopina.

Glavne riječi: Diklofenak, adsorpcija, aktivni ugljen, pitka voda, otpadne vode

Rad sadrži: 55 stranica
13 slika
4 tablica
0 priloga
67 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- | | |
|---|---------------|
| 1. prof. dr. sc. Lidija Jakobek Barron | predsjednik |
| 2. doc. dr. sc. <i>Marija Stjepanović</i> | član-mentor |
| 3. prof. dr. sc. Mirna Habuda-Stanić | Član-komentor |
| 4. doc. dr. sc. <i>Ivana Tomac</i> | zamjena člana |

Datum obrane: 9. rujna 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Chemistry and Ecology
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia
Graduate program Food engineering

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Food technology

Course title: Water Technology and Wastewater Treatment

Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. III held on December 21, 2021.

Supervisor: *Marija Stjepanović*, PhD, assist. prof.

Co-supervisor: *Mirna Habuda-Stanić*, PhD, full prof.

Adsorption of Diclofenac onto Activated Carbon

Katarina Matanović, 0113144134

Summary:

Recently, the presence of pharmaceutical contaminants in water bodies and their potential negative impact on the ecosystem gained much attention. The usage of pharmaceutical compounds by consumers follows an increasing trend, and their incomplete removal during wastewater treatment results in contamination of water surfaces. The methods used to remove DCF from water, among others, include adsorption. Therefore, the adsorption of diclofenac on modified activated carbon produced from hazelnut shells and modified and unmodified Cullar (a commercial product) from water solutions in batch processes was investigated. The adsorbent material was characterised by FTIR and the zeta-potential was measured, as well as the pH pzc was determined. The effect of pH on the adsorption capacity was evaluated in the range of 2-10 and the adsorption mechanism was described by isothermal and kinetic studies. According to obtained data, the maximum adsorption uptake of 48.7 mg/g was achieved with modified Cullar. The isotherm data were in good agreement with both, Freundlich and Langmuir isotherm models. In order to describe adsorption mechanisms, kinetic models were also calculated. Adsorption kinetics followed the pseudo-second-order model closely. Activated carbon from hazelnut shells proved to be an effective adsorbent for diclofenac removal.

Key words: diclofenac, adsorption, activated carbon, drinking water, wastewater

Thesis contains: 55 pages
13 figures
4 tables
0 supplements
67 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|---|---------------|
| 1. <i>Lidija Jakobek Barron</i> , PhD, full prof. | chair person |
| 2. <i>Marija Stjepanović</i> , PhD, assist. prof. | supervisor |
| 3. <i>Mirna Habuda-Stanić</i> , PhD, full prof. | co-supervisor |
| 4. <i>Ivana Tomac</i> , PhD, assist. prof. | stand-in |

Datum obrane: September 9, 2022

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

Zahvala....

Veliko hvala mentorici doc. dr. sc. Mariji Stjepanović koja je bila i više nego strpljiva sa mnom. Hvala na posvećenom vremenu i trudu koje ste uložili u mene i u ovaj rad. Hvala na ukazanom povjerenju i razumijevanju!

Hvala mojoj obitelji, prvenstveno mami Sandri, bratu Mihaelu, snaji Nikolini i njihovim curicama Emily i Sara te stricu Srećku. Još veće hvala mom tati Veselku koji me gurao kroz sve godine školovanja kako bi bila tu gdje jesam. Njegova podrška osjeća se sada jednako kao i kada je bio s nama.

Hvala i divnim prijateljicama Mateji, Magdaleni, Katarini i Vanessi koje su bile uvijek tu za mene te Doris, Karli, Matej, Anamariji, Jeleni i Lani koje sam upoznala tijekom studiranja, a s kojima sam također prošla sve dobro i loše.

Hvala susjedima na bezbroj kava koje sam popila kod njih odmarajući se od fakultetskih briga.

Hvala dečku Ivanu koji je imao sreće što smo krenuli tek na posljednoj godini faksa pa je promašio skoro sve muke koje sam imala na prethodnim godinama studiranja.

Posebno hvala SVIM profesorima koje sam imala prilike upoznati i slušati njihova predavanja i životna iskustva koja su stekli, a imali su velik utjecaj na mene i moje odluke koje sam donosila.

Diplomski rad je posvećen tati, djedovima Miji i Svetku te bakama Ruži i Mirandi! Uvijek u srcima! Veliko hvala SVIMA!

SADRŽAJ

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO	4
2.1. FARMACEUTICI	5
2.1.1. Farmaceutici u vodenom okolišu	5
2.2. KEMIJSKA STRUKTURA I SVOJSTVA DIKLOFENAKA.....	7
2.2.1. Mehanizam djelovanja diklofenaka i metabolički put	8
2.2.2. Učestalost primjene diklofenaka	9
2.3. DETEKCIJA I UKLANJANJE FARMACEUTIKA IZ OTPADNIH VODA.....	10
2.4. PROCESI PROČIŠĆAVANJA OTPADNIH VODA	11
2.4.1. Fotokemijski i kemijski procesi	12
2.4.1.1. Fotoliza	12
2.4.1.2 Ozonizacija.....	13
2.4.1.3. Napredni oksidacijski procesi	13
2.4.2. Adsorpcija na aktivni ugljen.....	14
2.5. ISPITANI (ALTERNATIVNI) MATERIJALI ZA UKLANJANJE FARMACEUTIKA IZ VODE ADSORPCIJOM	18
3.EKSPERIMENTALNI DIO.....	20
3.1. ZADATAK.....	21
3.2. MATERIJALI I METODE.....	22
3.2.1. Adsorbens i adsorbat.....	22
3.2.2. Instrumenti	22
3.2.3. Izrada baždarnog pravca	23

3.2.4. Priprava modelnih otopina diklofenaka	24
3.2.5. Šaržni adsorpcijski eksperimenti	25
4. REZULTATI I RASPRAVA	26
4.1. KARAKTERIZACIJA ADSORBENSA	27
4.2. UTJECAJ VREMENA ADSORPCIJE NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE	30
4.3. UTJECAJ MASENE KONCENTRACIJE ADSORBENSA NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE	33
4.4. UTJECAJ POČETNE MASENE KONCENTRACIJE DIKLOFENAKA NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE	36
4.5. UTJECAJ pH VRIJEDNOSTI OTOPINE NA UKLANJANJE DIKLOFENAKA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE	38
4.6. ODREĐIVANJE MEHANIZMA ADSORPCIJE DIKLOFENAKA NA AKTIVNE UGLJENE ADSORPCIJSKIM IZOTERMAMA	40
4.7. ODREĐIVANJE MEHANIZMA ADSORPCIJE DIKLOFENAKA NA AKTIVNE UGLJENE KINETIČKIM MODELIMA	43
5. ZAKLJUČCI	44
6. LITERATURA	47

Popis oznaka, kratica i simbola

ATP – adenzin trifosfat

AU – aktivni ugljen

C – Cullar

cGMP – trenutna dobra proizvođačka praksa

COX – ciklooksigenaza (enzim)

DCF – dikofenak

DDD/1000 stanovnika/dan - definirana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

KoV – koeficijent raspodjele oktanol/voda

MC - modificirani Cullar

MLJ - modificirani aktivni ugljen ljuske lješnjaka

MS – spektrometrija masa

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

PGE₂ – prostaglandin E₂

pHpzc – točka nultog naboja

pKa – konstanta disocijacije

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

1.UVOD

Osim uobičajenih onečišćujućih tvari koje možemo pronaći u prirodi poput pesticida, policikličkih aromatskih ugljikovodika i drugih kontaminata, u okolišu možemo pronaći i različite vrste sintetičkih ili prirodnih kemikalija niskih koncentracija, ali s velikim potencijalom da uzrokuju poznate ili manje poznate štetne učinke na okoliš i zdravlje ljudi. Upravo takvi spojevi u današnjem modernom društvu se proizvode diljem svijeta u velikim količinama, a među njih spadaju i farmaceutski proizvodi koji su velika i raznolika skupina spojeva smišljena za prevenciju, liječenje bolesti te poboljšanje zdravlja (Ferreira da Silva, 2011.).

Sve veći razvoj farmaceutске industrije kojima se povećava potrošnja antibiotika, hormona i lijekova općenito, doveo je do povećanja koncentracije raznih farmaceutika u okolišu pa tako i u vodi, a s obzirom na to da trenutačni pogoni za pročišćavanje vode ne mogu u potpunosti ukloniti farmaceutike, njihova zastupljenost u prirodi je sve veća čime se povećava i njihova prisutnost u vodi za ljudsku potrošnju čija kontinuirana konzumacija može dovesti do dugotrajnih štetnih učinaka na zdravlje (Grujić, 2009.). Najveću opasnost predstavljaju industrijske otpadne vode u kojima se mogu pronaći razne toksične tvari organskog i anorganskog podrijetla koje mogu uzrokovati akutno trovanje živih organizama, a s obzirom na to da su sklони biotičkoj i abiotičkoj razgradnji, često produkti koji nastaju u vodi su štetniji od početne tvari (Periša i Babić, 2016.).

Iako je većina zagađivala u RH regulirano propisima kao što su Zakon o zaštiti okoliša (NN 118/2018), Zakon o vodama (NN 84/2021), Pravilnik o graničnim vrijednostima emisija otpadnih voda (NN 26/2020) te Uredba o standardu kakvoće voda (NN 96/2019) čime su određene njihove granične vrijednosti, za veliki broj antropogenih spojeva među kojima su i farmaceutski spojevi nisu doneseni kriteriji za procjenu ekotoksikološkog rizika pa je njihovo praćenje u okolišu ograničeno (Zrnčević, 2015.).

Nadalje, zaostali farmaceutici u vodi se još uvijek nalaze u niskim koncentracijama (ng/L do µg/L), ali i dalje mogu uzrokovati stvaranje i širenje novih sojeva otpornih bakterija što dovodi do problema njihovog uklanjanja. Već sada je osvještano prisustvo farmaceutika u vodi za ljudsku potrošnju, međutim analitičke metode kojima se oni detektiraju su oskudne te se žele pronaći nove i pouzdane metode kojima će se omogućiti brzo, osjetljivo i selektivno određivanje lijekova u uzorcima okoliša (Grujić, 2009.).

Neke od metoda detekcije jesu spektrofotometrijske metode, tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) i plinska kromatografija (GC) spojene sa spektrometrijom masa (Periša i Babić, 2016.) čime se spojevi mogu detektirati, ali problem predstavlja identifikacija i kvantifikacija zbog niskih koncentracija.

U cilju smanjenja prisutnosti farmaceutski aktivnih tvari iz voda koriste se brojne metode među kojima se ističu ozonizacija, membranska filtracija te biološka razgradnja čija se primjena pokazala učinkovitom, ali skupom. Jedna od metoda koja je odgovarala na oba kriterija je metoda adsorpcije koja je i učinkovita i ekonomski isplativa (Ahmed i Hameed, 2018.). Stoga se u ovom diplomskom radu nastojala ispitati učinkovitost uklanjanja diklofenaka na aktivne ugljene dobivene iz ljuske lješnjaka.

2.TEORIJSKI DIO

2.1. FARMACEUTICI

Ljudi su stoljećima koristili različite prirodne tvari ili za liječenje bolesti ili za ublažavanje zdravstvenih problema. No, počeci farmaceutske industrije sežu tek od kasnog 19. stoljeća, kada je započela veleprodajna proizvodnja lijekova (Daemmrich i Bowden, 2005.). Između 1930. i 1960. industrija je počela cvjetati razvojem različitih spojeva koji djeluju kao antibiotici, hormoni, psihotropi i antihistaminici, a sljedećih godina tržište je preplavljeno sredstvima za smirenje, antidepresivima, protuupalnim lijekovima i oralnim kontraceptivima. Danas farmaceutska industrija za razvoj biofarmaceutika uglavnom koristi biotehnologiju i genetski modificirane organizme. Svi ti lijekovi poboljšali su ljudski život, produžili životni vijek izazvali rast stanovništva, a danas predstavljaju važan i neizostavan element suvremenog života (Daemmrich i Bowden, 2005.).

Farmaceutski proizvodi se koriste za ljudske i veterinarske svrhe te u stočarstvu, a nakon što ostvare svoju misiju u ciljnim organizmima, izlučuju se fecesom i/ili urinom kao izvorni spojevi ili kao metaboliti koji zatim mogu ući u vodeni okoliš putem ispuštanja pročišćene ili čak neobrađene otpadne vode (Zupanc, 2012.).

Određeni farmaceutski proizvodi poput klofibrinske kiseline, karbamazepina i diklofenaka otporni su na eliminaciju konvencionalnim biološkom obradom otpadnih voda i stoga imaju veću vjerojatnost da će onečistiti okoliš. Moguća rješenja ovog problema uključuju sprječavanje nepravilnog odlaganja i poboljšanje postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda (Zupanc, 2012.).

2.1.1. Farmaceutici u vodenom okolišu

S obzirom na to da su farmaceutici sve više prisutni u svakodnevnom životu, njihovo nakupljanje u okolišu, posebice vodenom predstavlja sve veći problem. Medicina, kozmetička industrija i razne druge nemaju adekvatna postrojenja kojima se navedeni spojevi uklanjaju iz otpadnih voda, što dovodi do njihovog nakupljanja u površinskim vodama, a s vremenom i u podzemnim te na kraju u vodi za ljudsku potrošnju (de Andrade i sur., 2018.).

Nekoliko je načina na koji farmaceutici mogu završiti u okolišu, a uključuju farmaceutske proizvode koji se konzumiraju u zdravstvenim ustanovama i u kućanstvima koja su se do određenog stupnja metabolizirala u ljudskom organizmu, a nedugo zatim izlučila s izmetom i urinom. Bolničke otpadne vode bi se trebale zasebno pročišćavati s obzirom na to da takve ustanove mogu uključivati neadekvatno odlaganje neiskorištenih lijekova (istekli ili odbijeni) te tako mogu završiti u vodi za ljudsku potrošnju. Osim toga, kontaminaciju može uzrokovati poljoprivredna upotreba lijekova kao stočarskih terapijskih sredstava, pojačivači rasta, odnosno dodaci hrani za ribe i slično. Droga se također neprekidno unosi u okoliš unosom jako onečišćenih efluenta iz farmaceutskih industrija (Grujić, 2009.). Primjerice, Doll i sur. (2005.) izvijestili su o koncentracijama od 27,68 i 17,48 mg/L za trimetoprim i ciprofloksacin, odnosno u efluentu otpadnih voda koji potječe iz farmaceutske industrije u Hrvatskoj. Važno je spomenuti da se otpadne vode u industrijskim objektima trebaju također pročišćavati zasebno budući da je pročišćavanja otpadnih voda učinkovitije kada se kontaminirani efluent ne miješa s otpadnom vodom iz drugih izvora, a i sam postupak pročišćavanja onda biva jeftiniji (Martz, 2012.).

U ciljnim organizmima većina lijekova prolazi metaboličku transformaciju, što smanjuje njihovu farmakološku aktivnost i olakšava izlučivanje. Zbog metabolizma, izvorni lijekovi se mogu izlučiti kao nepromijenjeni spojevi, kao glavni metabolit ili kao skupina mnogih različitih metabolita (Cunningham, 2004.). Budući da određene količine lijekova napuštaju ciljne organizme kao nepromijenjeni spojevi, mogu ući u različite odjeljke okoliša, a paralelno s povećanjem proizvodnje i potrošnje, raste i opterećenje okoliša. Farmaceutski proizvodi su dugo prisutni u vodenom okolišu, ali su svoje mjesto u znanstvenom i popularnom tisku našli kao značajne onečišćujuće tvari u okolišu tek od sredine 90-ih nadalje (Ternes, 1998.).

Problem predstavlja njihovo razlaganje koje može biti abiotičko koje podrazumijeva fotolizu i hidrolizu te biotičko, razgradnja gljivama i bakterijama. Navedenom razgradnjom nastaju novi spojevi koji se vežu na čestice tla ili pak završavaju suspendirani u vodi, a često takvi produkti mogu biti znatno toksičniji od početne molekule farmaceutika (Periša i Babić, 2016.).

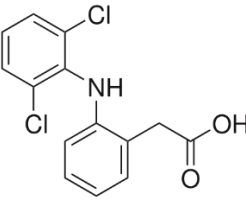
Sudbina farmaceutskih proizvoda u okolišu ovisi o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima kao što su topljivost u vodi, hlapljivost, koeficijent raspodjele oktanol/voda (K_{ov}), konstanta sorpcije (K_d)

i konstanta disocijacije (pKa) (Cunningham, 2004.; Fatta- Kassinos i sur., 2011.; Jones i sur., 2005.). Većina farmaceutika su nehlapljivi spojevi, prilično topljivi, s niskim vrijednostima Henrijevog koeficijenta (Henrijev zakon - topljivost plina u tekućini je izravno proporcionalna tlaku plina iznad tekućine), a na temelju logKoV, koji ukazuje na njihovu hidrofobnost, farmaceutski proizvodi pokazuju nizak do umjeren potencijal sorpcije na krute tvari i stoga je vjerojatnije da će ostati u vodenoj fazi (Jones i sur., 2005.). pKa koji opisuje stupanj ionizacije spoja pri poznatom pH, pokazuje da je diklofenak u ioniziranom obliku pri pH okoliša (6-9), dok su neki drugi farmaceutici u neioniziranom obliku. Ionizirane i neionizirane molekule imaju različita svojstva, pri čemu ionizirane molekule općenito imaju veću topljivost u vodi (Fatta-Kassinos i sur., 2011.; Nikolaou i sur., 2007.) pa je tako i očekivana njihova prisutnost u vodenom okolišu.

2.2. KEMIJSKA STRUKTURA I SVOJSTVA DIKLOFENAKA

Diklofenak je nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) koji se uzima ili primjenjuje za smanjenje upale i koristi se kao analgetik za smanjenje određenih vrsta boli, a također se daje i stoci kao protuupalni lijek (Tavazzi, 2014.). To je organski spoj koji sadrži fenilnu i amino skupinu te octenu kiselinu, a struktura spoja i njegova fizikalno-kemijska svojstva prikazana su u **Tablici 1**.

Tablica 1 Kemijska struktura i fizikalno-kemijska svojstva diklofenaka (a: Syracuse Science Center, SRC; b: Scheytt I sur., (2005); c: Toxicology Data Network, Toxnet; d: Sipma I sur., (2010.).

Farmaceutik	Kemijska struktura	Henrijev koeficijent ($\text{atm m}^3 \text{ mol}^{-1}$)	Topljivost u vodi (mg/L) pri 25 °C	logKoV	Kd (L kg^{-1})	pKa
Diklofenak		4.75×10^{-12a}	2.37 ^a	1.9 ^b 4.15 ^c	16 ^d	4.15 ^b

Diklofenak je lijek koji je odobrila FDA i koristi se u liječenju akutne i kronične boli povezane s upalnim stanjima, osobito onima koji zahvaćaju mišićno-koštani sustav. To uključuje osteoartritis, reumatoidni artritis i ankilozantni spondilitis. Lokalno, može liječiti aktiničnu keratozu (Pirard, 2005.; Tampucci, 2019.). Diklofenak je također odobren od strane FDA za oftalmološku primjenu za uklanjanje katarakte, boli u oku i fotofobije. To je nesteroidni protuupalni lijek, te iako može pomoći u suzbijanju simptoma boli tijekom upalnih procesa, ne može poništiti ili spriječiti kronično oštećenje zglobova koje se vidi kod osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. Diklofenak je sintetiziran 1973. godine i najrašireniji je NSAID u svijetu (Altman, 2015.).

Diklofenak 1 % gel odobren je za distribuciju bez recepta u veljači 2020. za liječenje artrične boli. Inače, diklofenak je dostupan u većini zemalja samo na recept.

Studije su također razjasnile prednosti post-operativnog korištenja diklofenaka kako bi se smanjila potreba za analgezijom u bolesnika nakon operacije (Standing, 2009.).

2.2.1. Mehanizam djelovanja diklofenaka i metabolički put

Diklofenak pripada obitelji feniloctenih kiselina i djeluje na smanjenje upale kao i drugi lijekovi iz iste skupine (Altman, 2015.). Također, ima analgetska svojstva i antipiretičke učinke koje dijele i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi. Diklofenak koristi svoje djelovanje tako što inhibira aktivnost ciklooksigenaze-1 (COX-1) i ciklooksigenaze-2 (COX-2) inhibicijom sinteze prostanoida kao što su prostaglandin-E2 (PGE2), prostaciklini i tromboksani, koji su bitne komponente upalnog i nociceptivnog odgovora (Kamimura, 2015.). Kompetitivno inhibira vezanje arahidonske kiseline na COX-1 i COX-2. Diklofenak relativno podjednako inhibira COX-1 i COX-2, iako dokazi sugeriraju da ima selektivnu inhibiciju COX-2, oko četiri puta veću od inhibicije COX-1 tijekom in vitro pokusa (Mohamad, 2010.). Diklofenak i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi također imaju učinak u blokiranju proizvodnje tromboksana, posebno tromboksana-B2 (TXB2) (Kamimura, 2015.). Diklofenak se smatra jednim od najučinkovitijih inhibitora proizvodnje PGE2: primarni prostanoidi su povišeni tijekom upalnog odgovora (Altman, 2015.).

COX-1 je konstitutivno aktivan enzim koji je izražen gotovo svugdje u ljudskom tijelu. Smatra se da je razina i aktivnost COX-1 prilično stabilna i da sudjeluje u održavanju normalne aktivnosti trombocita, protoku krvi u bubrežna tkiva i zaštiti želučane sluznice od štetne kiselosti, među ostalim procesima (Takeuchi, 2018.). COX-2 je inducibilni enzim koji je pretjerano izražen tijekom oštećenja tkiva i u prisutnosti upalnih medijatora koji također imaju nociceptivna svojstva i izazivaju bol. To uključuje tromboksane, leukotriene i prostaglandine (Hirata, 2012.). Diklofenakov učinak inhibicije COX-2 javlja se uglavnom na mjestu ciljanog tkiva kao što su sinovijalna tekućina i zglobne kapsule. Međutim, inhibicija enzima COX u drugim tkivima, kao što je želudac, može uzrokovati iscrpljivanje mnogih zaštitnih tvari i može dovesti do razvoja želučane iritacije (Takeuchi, 2018.).

Periferni analgetski učinci diklofenaka pripisuju se njegovoj aktivnosti u smanjenju dostupnosti senzibiliziranih perifernih receptora boli putem regulacije, što se čini da se postiže stimulacijom cGMP puta L-arginin dušikovog oksida putem aktivacije ATP-osjetljivih kalijevih kanala. Također, dokazi upućuju na to da diklofenak također ima aktivnost u smanjenju prethodno povišenih razina supstance P, poznatog proupalnog neuropeptida s nociceptivnim djelovanjem u sinovijalnoj tekućini pacijenata s reumatoidnim artritisom (Pirard, 2005.).

2.2.2. Učestalost primjene diklofenaka

Točnu potrošnju diklofenaka jako je teško odrediti i izračunati obzirom da se diklofenak može prodavati na različite načine (s ili bez recepta) te u različitim oblicima koji su prethodno navedeni, a osim toga, diklofenak se može naći na tržištu pod različitim komercijalnim nazivima (Mohamad, 2010.).

Prema izvješću o potrošnji lijekova u RH u 2020. godini, Agencija za lijekove i medicinske proizvode temeljem Zakona o lijekovima (NN 76/13, 90/14 i 100/18) i Pravilnika o vrsti podataka i načinu izrade izvješća o potrošnji lijekova (NN 122/14) stavila je diklofenak na 25. mjesto najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2020. godini s prosječnom potrošnjom 11,63 g.

2.3. DETEKCIJA I UKLANJANJE FARMACEUTIKA IZ OTPADNIH VODA

Istraživanja su pokazala da su neki lijekovi otporni na konvencionalne procese biološke obrade koja koriste standardna postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda te zaostaju u pročišćenim otpadnim vodama u koncentracijama od 1 ng /L do 1 µg/L (Jelić i sur., 2011.).

Tako je raznim studijama zabilježeno slabo uklanjanje karbamazepina (<16 %) (Daughton, 1999.), klofibrične kiseline (<35 %) (Castiglioni, 2006.) i nedosljedno uklanjanje diklofenaka (3-70 %) (Ternes, 1998.; Gagnon, 2008.) tijekom konvencionalne biološke obrade. Istraživanja također otkrivaju štetne učinke na koje ovi spojevi mogu imati vodeni organizmi (Santos, 2010.). Diklofenak, primjerice, uzrokuje citološke promjene i bioakumulira se u jetri, bubrezima i škragama kalifornijske pastrve (*Oncorhynchus mykiss*) (Triebkorn, 2004.). Slični učinci također se uočavaju kod šarana (*Cyprinus carpio*) nakon izlaganja karbamazepinu (Triebkorn, 2007.). Upravo takve studije potvrđuju potrebu za nadogradnjom konvencionalnog biološkog pročišćavanja otpadnih voda. Jedna od opcija je zamjena suspendiranog aktivnog mulja s biomasom, kao što je tehnologija reaktora s pokretnim nosačima biofilma, gdje biomasa raste na posebno dizajniranim "nosačima" koji se kreću slobodno unutar volumena vode reaktora pružajući mnogo veću površinu na kojoj može rasti biofilm (Rusten, 2006.). Prednosti takve tehnologije uključuju njegovu jednostavnost, kompaktnost, rast aerobnih i anaerobnih organizama u istom sustavu.

Poboljšanje biološkog pročišćavanja otpadnih voda može se postići usvajanjem novih tehnologija pročišćavanja koje se mogu pokazati učinkovitijim, a oduzimaju manje vremena. Pozornost se usmjerila na posebne oksidacijske tehnike koje su zajedno poznate kao napredni oksidacijski procesi (Gogate, 2004.). To uključuje tehnologije temeljene na UV, Fentonu, kavitaciji (akustičkoj i hidrodinamičkoj), zračenju i oksidaciji vlažnog zraka (Gogate, 2004.; Parsons, 2004.). Oksidansi poput O₃, H₂O₂ i KMnO₄, •OH su među najjačim oksidirajućim spojevima koji se obično koriste za vodu i pročišćavanje otpadnih voda. Oni lako i neselektivno razgrađuju organske spojeve prisutne u otpadnim vodama te mogu ubrzati brzinu oksidacije onečišćujućih tvari, rezultirajući u njihovoj potpunoj mineralizaciji (Zupanc, 2013.).

Analitičko određivanje farmaceutskih proizvoda u okolišu komplicirano je obzirom na veliku paletu proizvoda koje obuhvaćaju farmaceutici, ali i njihove niske koncentracije koje se mogu

pronaći u okolišu. Stoga, točnost analitičkih protokola kojima se može detektirati prisutnost nekog farmaceutika u vodi je od izuzetne važnosti. Takve analitičke metode obuhvaćaju prikladne tehnike koje karakterizira visoka osjetljivost i preciznost, analitička robusnost, ali i brzina provođenja (Bones, 2007.).

Iako se farmaceutski proizvodi mogu detektirati i kvantificirati primjenom UV-Vis spektrofotometra pri određenoj valnoj duljini, zbog složenosti samog postupka i mogućih istupa u rezultatima koriste se preciznije metode poput tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC) i plinska kromatografija (GC) vezane sa spektrometrijom masa (MS) (Kostopoulou i Nikolaou, 2008.). Navedene tehnike su pokazale svoje prednosti posebice u selektivnosti kod onih spojeva koje su više hlapive (GC-MS) ili pak polarnih spojeva i onih koje su bolje topljive u vodi (LC-MS).

2.4. PROCESI PROČIŠĆAVANJA OTPADNIH VODA

Kako bi se u što većoj mjeri sačuvali vodeni resursi te kako bi se spriječio ulazak potencijalno štetnih bioloških spojeva u okoliš relevantno je istraživanje novih nebioloških tehnika kao mjera opreza. Istraživanje nebioloških procesa posebno je važno u slučaju farmaceutskih proizvoda (Zupanc, 2013.). Poboljšanje konvencionalnih bioloških postupaka obrade otpadnih voda može se postići usvajanjem abiotičkih tehnologija koje se mogu pokazati učinkovitijima, a potrebno je manje vremena za njihovu provedbu. Veliki napori uloženi su u istraživanje kemijskih procesa kao što su fotoliza (Andreozzi i sur., 2003.; De la Cruz i sur.; 2012., Doll i Frimmel, 2003.; Kim i sur., 2009; Kim i Tanaka, 2009.; Pereira i sur., 2007.), ozoniranje (Andreozzi i sur., 2002.; Huber i sur., 2005.; Sharma, 2008.) i različite metode oksidacije (Andreozzi i sur., 1999.; Gogate, 2002.; Gogate i Pandit, 2004.; Hartmann i sur., 2008.; Hofmann i sur., 2007.). Kao mogući mehanički proces za nadogradnju obrade otpadnih voda također je i adsorpcija na aktivnom ugljenu (Kleywegt i sur., 2011.; Serrano i sur., 2011.; Snyder i sur., 2007.) i membranska filtracija (Barcelo i sur., 2009.).

2.4.1. Fotokemijski i kemijski procesi

Fotokemijski i kemijski procesi temelje se na eliminaciji organskih spojeva strukturnim transformacijama što se može postići pomoću nekoliko različitih mehanizama. Uglavnom istraženi kemijski procesi uključujući fotolizu, ozonizaciju i napredne oksidacijske procese (WHO, 2011.).

2.4.1.1. Fotoliza

Izravna fotoliza uključuje interakciju umjetne svjetlosti (npr. UV niskotlačne lampe) s ciljnom molekulom (Doll i Frimmel, 2003.; Klavarioti i sur., 2009.) i može se dogoditi kada se apsorpcijski spektar tvari preklapa sa spektrom dolaznog zračenja (Doll i Frimmel, 2003.). ApSORPCIJA fotona ciljnim spojevima uzrokuje indukciju fotokemijskih reakcija, što dovodi do razgradnje ciljanih spojeva u međuprodukte, čija daljnja razgradnja može dovesti do ukupne mineralizacije (Khetan i Collins, 2007.; Klavarioti i sur., 2009.). Funkcionalne skupine odgovorne za fotoaktivnost (npr. aromatični prstenovi, heteroatomi i dvostruke veze) mogu ili izravno apsorbirati sunčevo zračenje (izravna fotoliza) ili reagirati s međuproduktima koje stvara druga molekula koja apsorbira svjetlost (indirektna ili senzibilizirana fotoliza) (Fatta-Kasinos, 2011.; Khetan i Collins, 2007.). U slučaju neizravne fotolize, spojevi stupaju u interakciju s reaktivnim vrstama, fotosenzibilizatorima, nastalim foto ekscitacijom otopljene organske tvari prirodno prisutne u uzorcima vode iz okoliša (Werner i sur., 2005.). Nakon njihove aktivacije UV-om, mogu nastati singletni kisik, superoksidni anion, •OH i druge reaktivne vrste (Doll i Frimmel, 2003.), koje mogu pokrenuti fotokemijsku razgradnju mnogih organskih spojeva, uključujući i farmaceutske proizvode, koji se sporo razgrađuju izravnom fotolizom. Fotoaktivnost spojeva također ovisi o njihovoj apsorpcijskoj energiji i kvantnom prinosu (Kim i sur., 2009.).

Budući da se izravna fotoliza pomoću umjetne svjetlosti trenutno najviše koristi za dezinfekciju vode za ljudsku potrošnju (Canonica i sur., 2008.), postoje brojne studije koje izvještavaju o uklanjanju lijekova u nekompleksnim matriksima, kao što su deionizirane, ultračiste, laboratorijske i pitke vode (Canonica i sur., 2008.; Kim i Tanaka, 2009.; Pereira i sur., 2007.; Yuan

i sur., 2009.). Nedostaju studije koje izvješćuju o uklanjanju ispitivanih lijekova u složenijim matriksima, odnosno otpadnim vodama.

Očekuje se da će uklanjanje lijekova izravnom fotolizom u složenijim matriksima biti slabije jer se drugi spojevi prisutni u matriksu natječu s ciljanim analitima za fotone. U složenim matriksima također može doći do neizravne fotolize, koja može poboljšati ili otežati uklanjanje ispitivanih spojeva (Kim i sur., 2009.).

2.4.1.2 Ozonizacija

Kao oksidans, O_3 može oksidirati organske spojeve izravno ili stvaranjem hidroksilnih radikala ($\bullet OH$) koji nastaju kada O_3 reagira s vodom (Joss i sur., 2006.; Klavarioti i sur., 2009.). O_3 oksidacija je učinkovitija pri povećanom pH zbog povećanja stvaranja $\bullet OH$ (Klavarioti i sur., 2009.).

Ozoniranje je uvriježena tehnika dezinfekcije pitke vode (Huber i sur., 2005.; Klavarioti i sur., 2009.), a postoje brojne studije koje izvještavaju o uklanjanju ispitivanih lijekova u nekompleksnim vodenim matricama.

2.4.1.3. Napredni oksidacijski procesi

Napredni oksidacijski procesi su oksidacijske metode koje karakterizira stvaranje izvanrednih reaktivnih spojeva kao što je $\bullet OH$ (Gogate, 2002; Klavarioti i sur., 2009.), s ciljem razgradnje (tj. potpune mineralizacije) organskih spojeva prisutnih u uzorcima vode (Klavarioti i sur., 2009.). U usporedbi s drugim oksidansima kao što su O_3 , H_2O_2 i $KMnO_4$, $\bullet OH$ je među najjačim oksidacijskim sredstvima koje se obično koriste za obradu vode.

Uglavnom napredni oksidacijski procesi uključuju homogene i heterogene fotokemijske reakcije (npr. foto-Fentonov proces, UV/H_2O_2), heterogenu fotokatalizu i druge $\bullet OH$ radikale koji stvaraju reakcije (npr. Fentonov proces, O_3/H_2O_2 i akustička kavitacija (AC)) (Klavarioti, 2009.). Kako bi se postigli zadovoljavajući rezultati, u smislu učinkovitosti uklanjanja, utroška vremena i ekonomske isplativosti, ove metode trebaju se nadopuniti, a ne zamijeniti (Gogate, 2002.). U pročišćavanju

otpadnih voda najučinkovitija uklanjanja postižu se kada se ove tehnike kombiniraju s drugim fizikalno-kemijskim i biološkim metodama (Klavarioti i sur., 2009., Oller i sur., 2011.).

Potencijal korištenja naprednih oksidacijskih postupaka može se iskoristiti na dva načina. Mogu se koristiti prije bioloških procesa, kao korak prije obrade, gdje pretvaraju teško razgradive spojeve u lakše biorazgradive tvari ili se mogu upotrijebiti nakon toga, gdje se lako biorazgradivi spojevi prvo uklanjaju i više se ne natječu za oksidirajuća sredstva (Andreozzi i sur., 1999., De la Cruz i sur., 2012.; Oller i sur., 2011.).

2.4.2. Adsorpcija na aktivni ugljen

Aktivni ugljen se najčešće koristi za poboljšanje organoleptičkih karakteristika obrađene vode (okus i miris), ali se također može koristiti za uklanjanje organskih mikroonečišćivača iz otpadnih voda, podzemnih voda i vode za ljudsku potrošnju. Najčešće se primjenjuje u obliku praha (PAC) ili granuliranog (GAC) (Zhang i sur., 2016.). S površinom većom od 1000 m²/g može doći do adsorpcije širokog spektra različitih spojeva na aktivnom ugljenu. Adsorpcija je proces kojim se tekuće ili plinovite molekule koncentriraju na čvrstu površinu, u ovom slučaju na aktivni ugljen (Cheremisinoff, 2002.). Učinkovitost uklanjanja ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima ciljnih analita (naboj, hidrofobnost, veličina), svojstvima sorbenta (kemija površine pora) i sastavu vodenog matriksa. Budući da su hidrofobne interakcije glavni mehanizam uklanjanja, nepolarni nenabijeni organski spojevi se najlakše uklanjaju aktivnim ugljenom (von Gunten i sur., 2006.). Njihov KoV definira sorpciju istraživanih spojeva u tlu ili sedimentu, stoga njihova sklonost adsorpciji na aktivni ugljen može biti u određenoj mjeri povezana s KoV-om. Spojevi s višim KoV-om učinkovitije se uklanjaju aktivnim ugljenom u usporedbi s onima s nižim (von Gunten i sur., 2006.). Činjenica da se diklofenak također disocira u vodi dodatno otežava njegovu adsorpciju.

Nekoliko čimbenika određuje učinkovitost procesa, uključujući svojstva adsorbenta, adsorpcije i otapala, kao i pH, temperatura i radni uvjeti brzine miješanja (Derylo-Marczewska, 2002.). Kemijska svojstva, površinski neto naboj (ovisno o otopljenoj tvari) i porozna struktura adsorbirajućeg materijala također mogu utjecati na ravnotežu adsorpcije. Kako bi bio učinkovit u

procesima odvajanja, materijal mora imati dostupan unutarnji volumen za spojeve koje treba ukloniti i zadovoljavajuća mehanička svojstva. Većina primjena također zahtijeva da se adsorbens može regenerirati na učinkovit način i bez daljnjih oštećenja mehaničkih i adsorpcijskih svojstava (Thomas, 1998.).

Adsorpcijska ravnoteža

Reakcije adsorpcije mogu se opisati različitim modelima adsorpcijske ravnoteže, kao npr. empirijskim modelima (de Andrade i sur., 2018.). Ovi modeli su izoterme koje se koriste za opisivanje ravnoteže adsorpcijskih i desorpcijskih reakcija zbog složenosti prirodnih sustava pri konstantnoj temperaturi. Empirijski modeli se široko koriste u geokemijskim primjenama, posebno u modelima za prijenos teških metala kroz tlo i podzemne vode, ali odnos koji povezuje gustoću adsorpcije s koncentracijom adsorbensa u vodenoj fazi na danoj temperaturi vrijedi samo za konstantne uvjete (Hubbard, 2002.). Najčešće korišteni empirijski modeli su Langmuirova izoterma i Freundlichova izoterma (de Andrade i sur., 2018.).

I. Langmuirova izoterma

Osnovna pretpostavka Langmuirove teorije je da se adsorpcija događa na specifičnim homogenim mjestima unutar adsorbensa. Nakon što adsorbat zauzme mjesto, na tom mjestu ne može doći do daljnje adsorpcije. Model je koristan u predviđanju učinkovitosti različitih adsorbensa (Larous, 2016.). Poznato je da vrijednost K_L (povezana s energijom sorpcije) koja ukazuje na visok adsorpcijski afinitet i q_m koji predstavlja maksimalni kapacitet adsorpcije (tj. zasićenost monosloja) opada s povećanjem temperature (Sampranpiboon i sur., 2014.).

Langmuir je formulirao odnos između količine plina adsorbiranog na površini adsorbensa i tlaka plina, koji je danas poznat kao Langmuirova adsorpcijska izoterma. U svom modelu pretpostavio je da:

- postoje fiksna mjesta adsorpcije na površini svakog adsorbensa i dio tih mjesta može biti zauzet adsorbatom pri danoj temperaturi i tlaku,
- svako adsorpcijsko mjesto na površini adsorbensa može primiti jednu molekulu,

- toplina adsorpcije za svako adsorpcijsko mjesto je ista i neovisna o udjelu mjesta koje zauzima adsorbat,
- ne postoji interakcija između adsorbata koji zauzimaju različita mjesta adsorpcije (Meera i Ganesan, 2015.).

Iz gornjih pretpostavki, Langmuirova adsorpcijska izoterma vrijedi samo za monomolekularnu adsorpciju i izražava se kao (Larous, 2016.):

$$q_e = \frac{q_m * K_L * C_e}{1 + K_L * C_e}$$

Pri čemu su q_m i K_L Langmuirovi parametri povezani s maksimalnim adsorpcijskim kapacitetom i slobodnom energijom (Larous, 2016.).

Navedena jednadžba se može prevesti u linearni oblik pri čemu se dobije sljedeće:

$$\frac{Y_e}{q_e} = \frac{C_e}{q_m} + \frac{1}{K_L q_m}$$

gdje je:

q_e - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_m - maksimalni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

C_e - ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari (mg/L)

K_L - Langmuirova konstanta (L/mg)

II. Freundlichova izoterma

Freundlichova izoterma vrijedi samo za adsorpciju koja se događa pri niskoj koncentraciji otopine (Larous, 2016.). Za razliku od Langmuirove jednadžbe, Freundlichova izoterma ne predviđa maksimum uklanjanja adsorbata na površini adsorbensa (Hubbard, 2002.). Jednadžba za Freundlichovu izotermu je:

$$q_e = K_f * C_n^{1/n}$$

gdje je:

K_F - Freundlichova adsorpcija ((mg/g) (L/mg)^{1/n})

$1/n$ - intenzitet adsorpcije

K_F i n su Freundlichove konstante vezane za snagu interakcije adsorbens-adsorbat i na raspodjelu čvrstoće veze između površinskih mjesta heterogenih adsorbensa. Ove konstante se određuju korištenjem eksperimentalno prikupljenih podataka.

Linearni oblik Freundlichove jednadžbe je:

$$\ln q_e = \ln K_f + \frac{1}{n} \ln c_e$$

gdje je:

q_e - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

c_e - ravnotežna koncentracija adsorbirane tvari (mg/L)

n - parametar koji se odnosi na jačinu adsorpcije

K_F - Freundlichova konstanta (mg/g)(mg/L)^{-1/n}

Adsorpcijska kinetika

Kinetika adsorpcije važan je čimbenik koji definira učinkovitost adsorpcije. Kinetika adsorpcije u osnovi opisuje brzinu kojom se otopljeni tvar adsorbira i vrijeme zadržavanja adsorbata na granici kruto-tekuće (de Andrade i sur., 2018.). Brzina adsorpcije ovisi o broju čestica koje se adsorbiraju na površini adsorbensa u sekundi i broju čestica koje se sudaraju u jedinici površine u sekundi (Meera i Ganesan, 2015.). Adsorpcijska kinetika farmaceutika se najbolje može objasniti pomoću modela pseudo-prvog reda i pseudo-drugog reda (de Andrade i sur., 2018.).

Model pseudo-prvog reda smatra da je brzina promjene koja se događa u preuzimanju adsorbata u određenom reakcijskom vremenu izravno proporcionalna razlici u koncentraciji i brzini kojom

se adsorbat uklanja s vremenom. Model također poznat kao Lagergrenov model predstavljen je jednadžbom u nastavku (Edet i Ifelebuegu, 2020.; Santuraki i Muazu, 2015.):

$$\ln(q_{m1} - q_t) = \ln q_{m1} - k_1 t$$

gdje je:

q_{m1} – ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_t – adsorpcijski kapacitet u vremenu t (mg/g)

t – vrijeme (min)

k_1 – konstanta brzine adsorpcije pseudo-prvog reda (1/min)

Prema Ademiluyiju i Nzeu (2016.), jednadžba brzine kinetike adsorpcije za pseudo drugi red izražava se kao:

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_{m2}^2} + \frac{t}{q_{m2}}$$

gdje je:

q_{m2} - ravnotežni adsorpcijski kapacitet (mg/g)

q_t – adsorpcijski kapacitet u vremenu t (mg/g)

t – vrijeme (min)

k_2 – konstanta brzine modela pseudo-drugog reda (1/min).

2.5. ISPITANI (ALTERNATIVNI) MATERIJALI ZA UKLANJANJE FARMACEUTIKA IZ VODE ADSORPCIJOM

Adsorpcija se pokazala obećavajućom tehnologijom za uklanjanje lijekova iz otpadnih voda zahvaljujući niskoj cijeni, fleksibilnosti, i obnovljivosti. Adsorbensi su porozni materijali kao što su silicij, glina, smole i materijali na bazi ugljika (npr. biougljeni, ugljikove nanocijevi i aktivni ugljen) koji se često koriste za uklanjanje farmaceutskih mikroonečišćujućih tvari tijekom adsorpcije.

Među njima je biougljen novi, ekonomičan i ekološki prihvatljiv adsorbens (Okolie i sur., 2022.). Biougljen je materijal proizveden grijanjem biomase koji nakon obrade sadrži od 65 do 95% ugljika.

Biougljen je privukao ogromno zanimanje za uklanjanje farmaceutskih kontaminanata zbog svojih superiornih fizikalno-kemijskih svojstava uključujući veliku veličinu pora, veliku površinu, i mikroporoznu strukturu (Ihsanullah i sur., 2022.). Unatoč raširenosti korištenja biougljena u nekoliko industrija, njegova uporaba kao farmaceutski adsorbent još uvijek nije dobila pozornost kao aktivni ugljen. Nedavna studija otkriva kako je biougljen proizveden iz biomase mikroalgi pokazao vrlo dobre rezultate adsorpcije diklofenaka i ciprofloksacina iz vode u šaržnim eksperimentima i u kontinuiranom procesu adsorpcije kroz kolonu s kapacitetom adsorpcije 76 mg/g za ciprofloksacin i 50 mg/g za diklofenak čime je dokazano kako se biomasa mikroalgi može koristiti za izravnu sintezu biougljena za uklanjanje farmaceutika iz vode (Nakarmi i sur., 2022.).

Adsorpcijski sustav s aktivnim ugljenom koristan je jer može eliminirati većinu organskih molekula zbog svojih hidrofobnih interakcija, osobito nepolarnih kemikalija (spojevi s $KoV > 2$) (Ying, 2005.). Schafer i sur. (2011.) izjavili su da je nekoliko studija otkrilo kako aktivni ugljen u prahu (PAC) ima potencijal ukloniti različite farmaceutike i do 90%, dok su Snyder i sur. (2006.) istraživali učinkovitost uklanjanja aktivnog ugljena u prahu (PAC) u koncentraciji od 5 mg/L i vrijeme kontakta od 5 sati za 66 farmaceutika i proizvoda za osobnu njegu (PPCP), otkrivši da je samo njih devet uklonjeno s manje od 50 %.

Osim gore navedenih adsorbensa, i glina se istaknula svojom učinkovitosti kao adsorbensa zbog velike kontaktne površine, slojevite strukture, mehaničke stabilnosti i velikog kapaciteta za ionsku izmjenu kao i većom ekonomskom isplativosti. Nadalje, tu su i različiti polimerni materijali kao i materijali bazirani na siliciju koji su lako dostupni, a ističu se po dobroj mehaničkoj čvrstoći, poroznosti i stabilnosti u ekstremnim uvjetima. Polimerni materijali, iako imaju nešto nižu sposobnost adsorpcije u odnosu na aktivni ugljen, i dalje mogu pronaći svoju primjenu kao adsorpcijski materijali zbog velike sposobnosti regeneracije, dobre mehaničke čvrstoće i otpornosti na nečistoće, a moguća je i njihova izmjena u ionske ili hidrofobne adsorbense čime postaju prikladniji za uklanjanje farmaceutskih proizvoda iz vode (Akhtar i sur., 2015.).

3.EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Zadatak ovog rada bio je ispitati mogućnost uklanjanja diklofenaka s H₂SO₄-funkcionaliziranim aktivnim ugljenom od ljuske lješnjaka te usporediti rezultate s komercijalnim aktivnim ugljenom Cullar kao i s H₂SO₄-funkcionaliziranim aktivnim ugljenom Cullar.

Postotak uklanjanja diklofenaka ispitan je u ovisnosti o sljedećim čimbenicima:

- početnoj masenoj koncentraciji diklofenaka,
- masenoj koncentraciji navedenih aktivnih ugljena,
- vremenu adsorpcije i
- pH vrijednosti otopine diklofenaka

Ispitivanje je podrazumjevalo:

- određivanje parametara adsorpcijske ravnoteže pomoću nelinearnog modela izoterme (Freundlich i Langmuir)
- određivanje parametara kinetike pomoću modela pseudo-prvog i pseudo-drugog reda

3.2. MATERIJALI I METODE

3.2.1. Adsorbens i adsorbat

Kao adsorbens korišteni su aktivni ugljen od ljuske lješnjaka modificiran s H_2SO_4 , komercijalni aktivni ugljen Cullar te njegova modificirana verzija s H_2SO_4 prikazani na **Slici 1**.

Aktivni ugljen ljuske lješnjaka dobiven je postupkom karbonizacije nakon čega je ohlađen na sobnu temperaturu, a zatim je podvrgnut postupku modifikacije s 98 % H_2SO_4 u omjeru 1:1. Postupak je dovršen nakon 24 sata ispiranjem demineraliziranom vodom nakon čega je slijedilo sušenje u sušioniku kroz dva dana na temperaturi 105 °C. Modificirani Cullar je funkcionaliziran na isti način: s 98 % H_2SO_4 u omjeru 1:1. Kao adsorbat pri izradi ovog rada korištena je diklofenak natrijeva sol ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, p.a., Sigma – Aldrich, Njemačka).



Slika 1 Aktivni ugljeni (s lijeva na desno: MLJ, C i MC)

3.2.2. Instrumenti

Pri izradi diplomskog rada korišteni su sljedeći instrumenti:

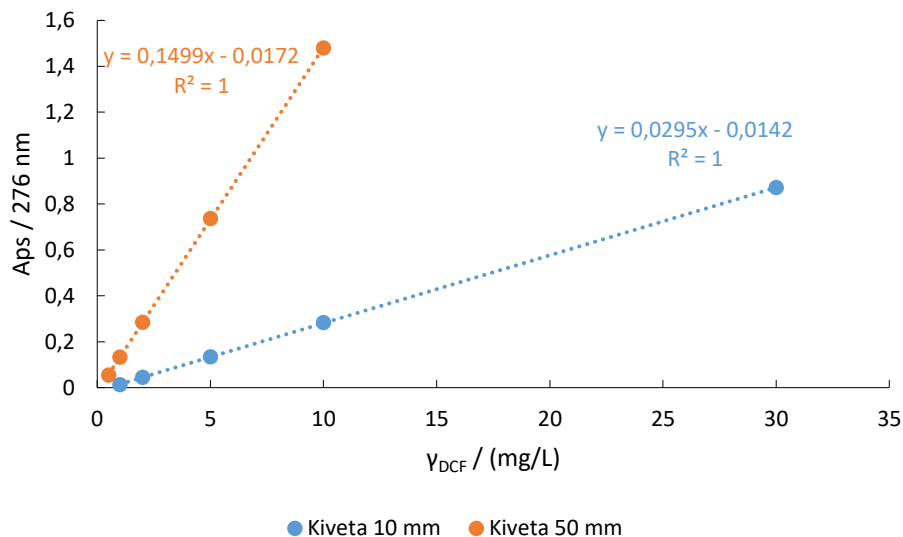
- analitička vaga, AW 220 M, Shimadzu,
- laboratorijski mlin IKA Labortechnik, Njemačka, pri čemu je korišteno sito otvora čestica 2

- mm i 0,212 mm,
- termostatska tresilica, SW22, Julabo,
- laboratorijski pH metar Seven Easy, Mettler Toledo, Švicarska,
- magnetska termostatska miješalica SLR, Schott i
- spektrofotometar Specord 200, Analytic Jena, Njemačka

3.2.3. Izrada baždarnog pravca

Za pripremu baždarnog pravca odvagalo se 0,1 g diklofenaka koji se kvantitativno prenio u tikvicu od 1000 mL koja je nadopunjena demineraliziranom vodom do oznake čime se dobila koncentracija od 100 mg/L. Od te otopine rađena su razrjeđenja u odmjernim tikvicama od 20 mL tako da je redom otpipetirano 0,1; 0,2; 0,4; 1; 2; 3 mL alikvota standardne otopine diklofenaka u svaku tikvicu koje su zatim nadopunjene demineraliziranom vodom do oznake. Apsorbancija je mjerena pri valnoj duljini 276 nm.

Baždarni pravac je nacrtan uz pomoć programa Microsoft Excel gdje se na apcisi nalaze koncentracija diklofenaka, a na ordinati izmjerene vrijednosti apsorbance na 276 nm. Koncentracija diklofenaka u uzorcima nepoznatih koncentracija izračunat je pomoću dobivene jednadžbe pravca. Određene su dvije jednadžbe pravca: jedna je dobivena mjerenjem apsorbancije u kvarcnim kivetama od 10 mm, a za uzorke vrlo niskih koncentracija diklofenaka korištena je kvarcna kiveta od 50 mm.



Slika 2 Baždarni pravac za diklofenak

3.2.4. Priprava modelnih otopina diklofenaka

Modelne otopine diklofenaka pripravljene su u koncentracijama od 0,5, 1, 2, 5, 10, 30 mg/L u cilju ispitivanja adsorpcijskih svojstava odabranih aktivnih ugljena pri različitim koncentracijama diklofenaka dok je za sve ostale provedene eksperimente korištena masena koncentracija od 30 mg/L diklofenaka.

Prilikom ispitivanja utjecaja mase adsorbensa na postotak uklanjanja diklofenaka iz vode korištene su mase aktivnog ugljena od 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 i 0,5 g dok je za daljnje istraživanje korištena masa od 0,3 g aktivnog ugljena. pH vrijednosti otopine diklofenaka su bile 2, 4, 6, 8, 10 pri čemu je podešavanje pH vrijednosti praćeno pomoću laboratorijskog pH metra Seven Easy (Mettler Toledo, Švicarska). pH metar je prije eksperimenata kalibriran s puferima 4,01 i 7,00 (Reagecon Diagnostics Ltd., Irska). Vrijeme adsorpcije iznosilo je 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 360 minuta.

3.2.5. Šaržni adsorpcijski eksperimenti

U ovom istraživanju ispitan je utjecaj mase adsorbensa, početne masene koncentracije diklofenaka, vremena i pH vrijednosti na postotak uklanjanja diklofenaka iz vode adsorpcijom na aktivni ugljen ljuske lješnjaka modificiranog s H₂SO₄, komercijalnog aktivnog ugljena Cullar i s H₂SO₄ modificiranog komercijalnog aktivnog ugljena Cullar.

Postupak ispitivanja adsorpcijskih svojstava ispitivanih aktivnih ugljena provodio se tako da se u Erlenmayerovu tikvicu od 100 mL dodalo 25 mL modelne otopine diklofenaka nakon čega je dodano 0,3 g aktivnog ugljena te je tako pripremljena suspenzija smještena u termostatsku tresilicu sa 130 potresanja u minuti kroz određeno vrijeme pri temperaturi od 25 °C. Nakon isteka vremena adsorpcije, uzorci su profiltrirani pomoću lijevka i grubog filter papira u staklenu čašu te je određena koncentracija diklofenaka nakon adsorpcije UV-Vis spektrofotmetrijom. Eksperimenti su provedeni u dvije paralele, a rezultati prikazani kao srednja vrijednost dvaju paralela.

Postotak uklanjanja diklofenaka izračunat je pomoću sljedeće jednadžbe:

$$\% \text{ uklanjanja diklofenaka} = \frac{(\gamma_0 - \gamma_t)}{\gamma_t} * 100$$

Pri čemu je:

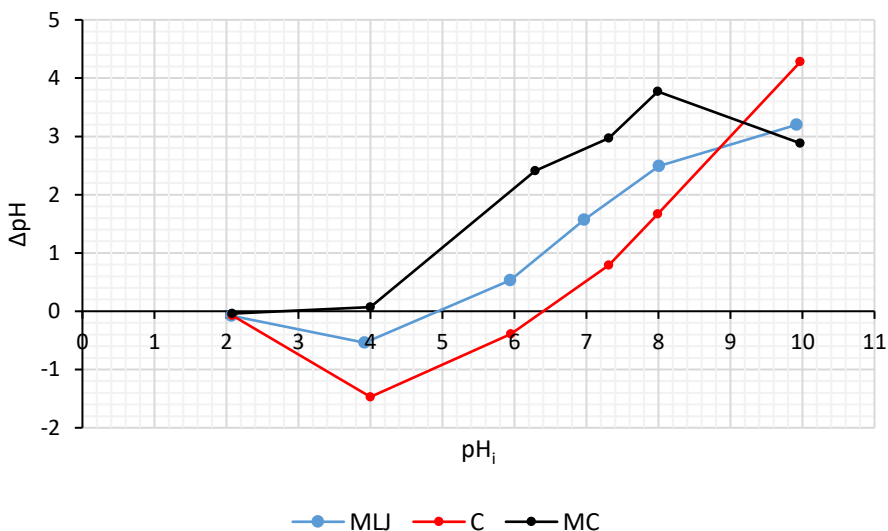
γ_0 – početna masena koncentracija otopine diklofenaka (mg/L)

γ_t – koncentracija otopine diklofenaka nakon određenog vremena (mg/L)

4.REZULTATI I RASPRAVA

4.1. KARAKTERIZACIJA ADSORBENSA

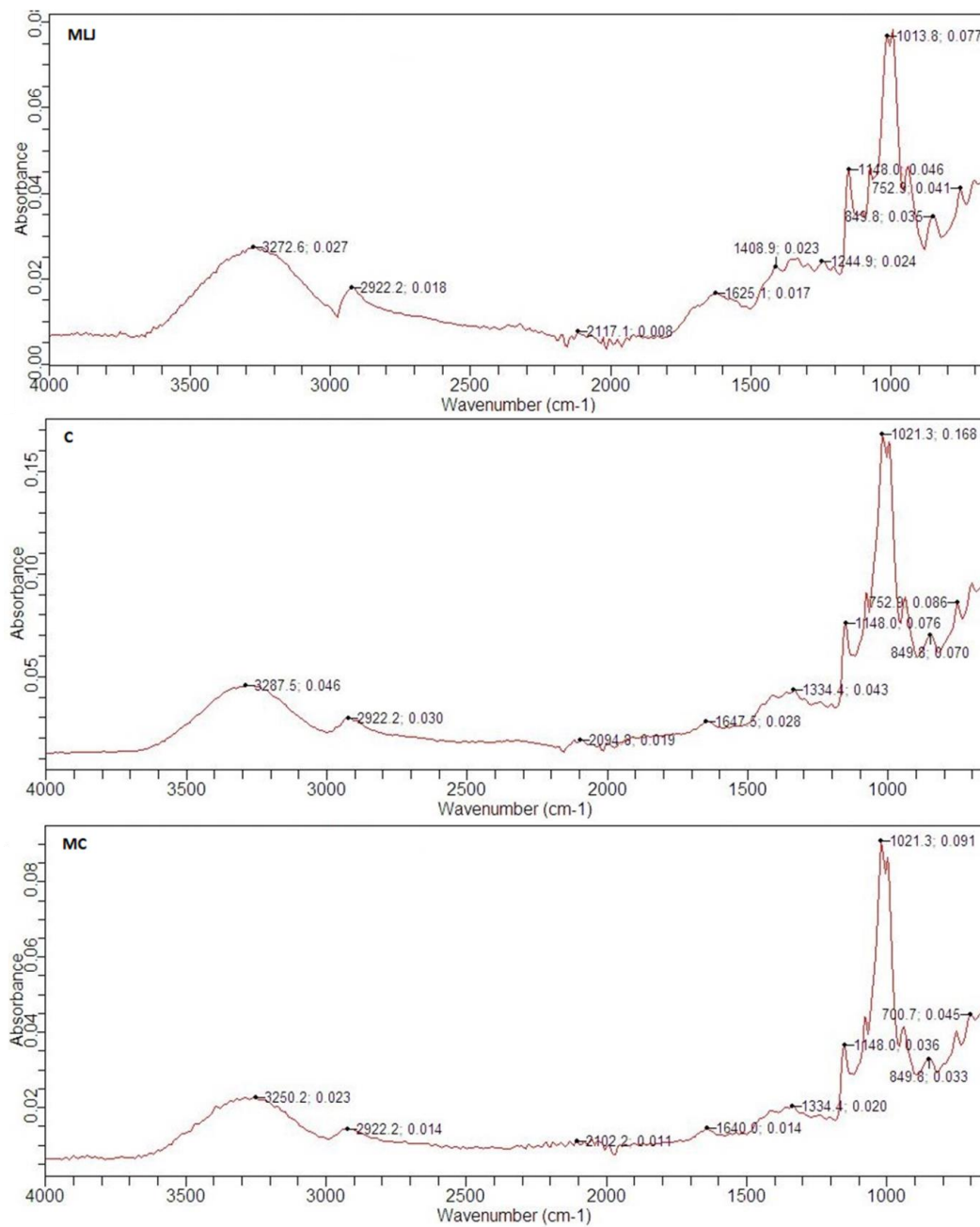
Točka nultog naboja adsorbenata (pH_{pzc}) je točka gdje adsorbens ima nulti potencijalni naboj na svojoj površini. Prisutnost H^+ ili OH^- iona u otopinama može promijeniti potencijalni površinski naboj adsorbenasa. Ako je pH otopine iznad svog pH_{pzc} površinske funkcijske skupine na adsorbensima bit će protonirana viškom H^+ iona; naprotiv ako je ispod pH_{pzc} , površinske funkcijske skupine će biti deprotonirane prisutnošću OH^- iona u otopini (Salvestrini, 2020.). Ukrato, točka nul naboja (pH_{pzc}) odgovara pH vrijednosti pri kojoj je naboj površine adsorbensa jednak nuli. Određivanje točke nul naboja važna je kako bi se bolje razumjele elektrostatske interakcije između površine adsorbensa i adsorbata pri zadanoj pH vrijednosti (Cui i sur., 2015.; Diviband Hafshejani i sur., 2016.). Iz rezultata prikazanih na **Slici 3**, može se uočiti da je pH_{pzc} za MLJ 4,9, za C 6,4 i za MC 3. Pri pH vrijednostima ispod pH_{pzc} , površina adsorbensa je pozitivno nabijena, što je pogodan pH za adsorpciju aniona. Ukoliko je $\text{pH} > \text{pH}_{\text{pzc}}$, površina adsorbensa je negativno nabijena te pogodna za adsorpciju kationa (Diviband Hafshejani i sur., 2016.).



Slika 3 pH_{pzc} od MLJ, C i MC

Za identifikaciju funkcijskih skupina za MLJ, C i MC, primijenjena je FTIR spektroskopija te su snimljeni spektri (**Slika 4**). FTIR spektar za navedene adsorbense dokazuje široku vrpcu pri 3272,

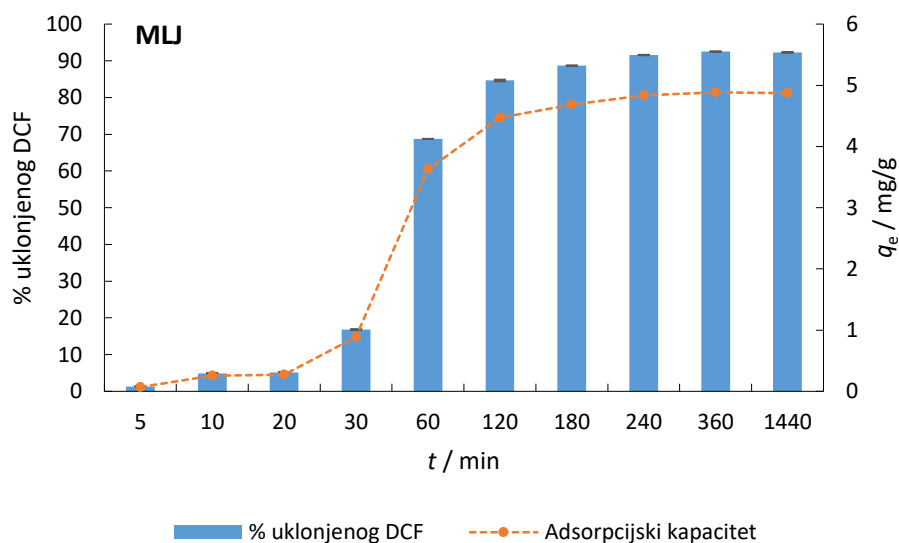
3287 i 3250 cm^{-1} koja se pripisuje O-H rastezljivim vibracijama zbog međumolekularnog vezivanja polimernih spojeva poput alkohola, fenola i karboksilnih kiselima indicirajući prisutnost slobodnih hidroksilnih skupina na površini aktivnog ugljena (Gonzalez i sur., 2009.). Apsorpcijski pikovi na 1625, 1647 i 1640 cm^{-1} dolaze od C=C rastezljive vibracije na aromatskom prstenu koji se može naći u karboniziranim materijalima kao što je aktivni ugljen (Sricharoenchaikul i sur., 2007.). Oštri pikovi na 1000-1700 cm^{-1} pripisuju se C-O i COOH skupinama.



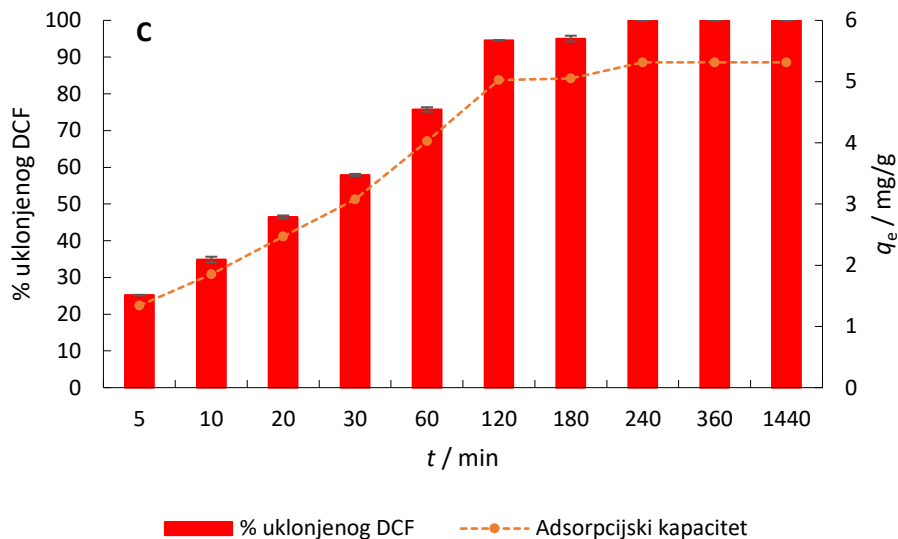
Slika 4 FTIR spektri za MLJ, C i MC

4.2. UTJECAJ VREMENA ADSORPCIJE NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE

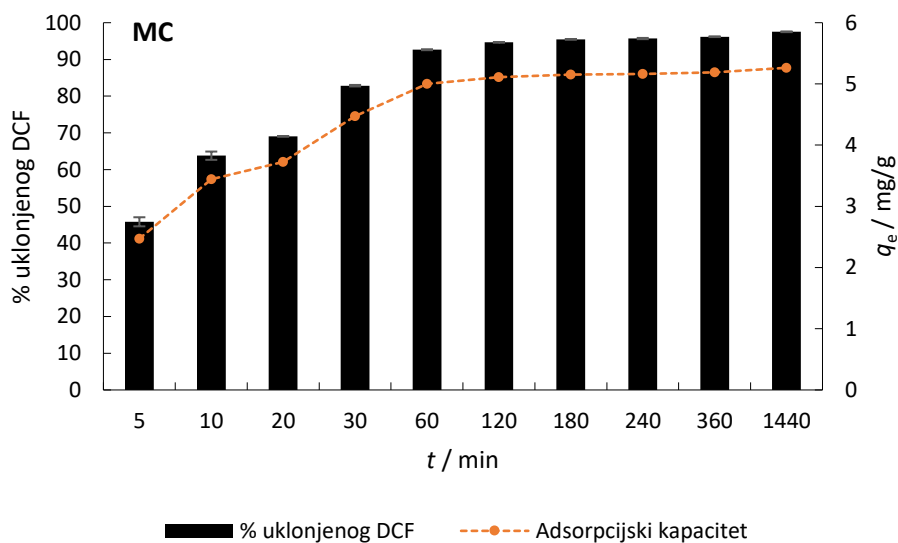
Ispitan je utjecaj vremena na adsorpciju diklofenaka iz modelnih otopina masene koncentracije 30 mg/L u trajanju adsorpcije od 5 do 1440 minuta. Na **Slici 5, 6 i 7** su prikazani rezultati adsorpcije modelnih otopina diklofenaka različitih koncentracija na aktivne ugljene pri sljedećim eksperimentalnim uvjetima: $y_{DCF} = 30 \text{ mg/L}$, $V_{otopine} = 50 \text{ mL}$, $m_{adsorbensa} = 0.1 \text{ g}$, $rpm = 130/min$, $T=25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Slika 5 Utjecaj vremena na adsorpciju DCF na aktivni ugljen modificirane ljuske lješnjaka ($y_{DCF} = 30 \text{ mg/l}$, $m_{adsorbensa} = 0,3 \text{ g}$, $V_{otopine} = 50 \text{ mL}$, $t = 120 \text{ min}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $rpm = 130/min$)



Slika 6 Utjecaj vremena na adsorpciju DCF na Cullar ($y_{DCF} = 30 \text{ mg/l}$, $m_{adsorbensa} = 0,3 \text{ g}$, $V_{otopine} = 50 \text{ mL}$, $t = 120 \text{ min}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $rpm = 130/\text{min}$)

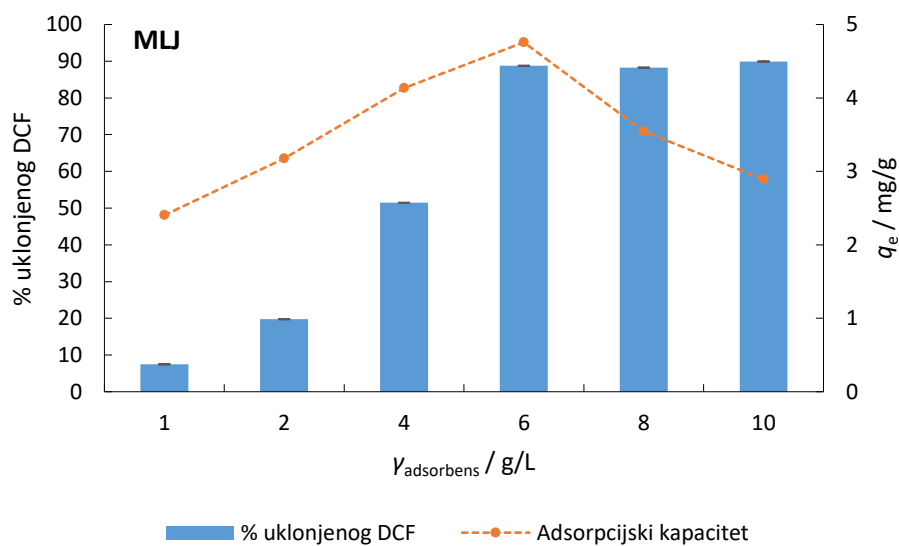


Slika 7 Utjecaj vremena na adsorpciju DCF na modificirani Cullar ($y_{DCF} = 30 \text{ mg/l}$, $m_{adsorbensa} = 0,3 \text{ g}$, $V_{otopine} = 50 \text{ mL}$, $t = 120 \text{ min}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $rpm = 130/\text{min}$)

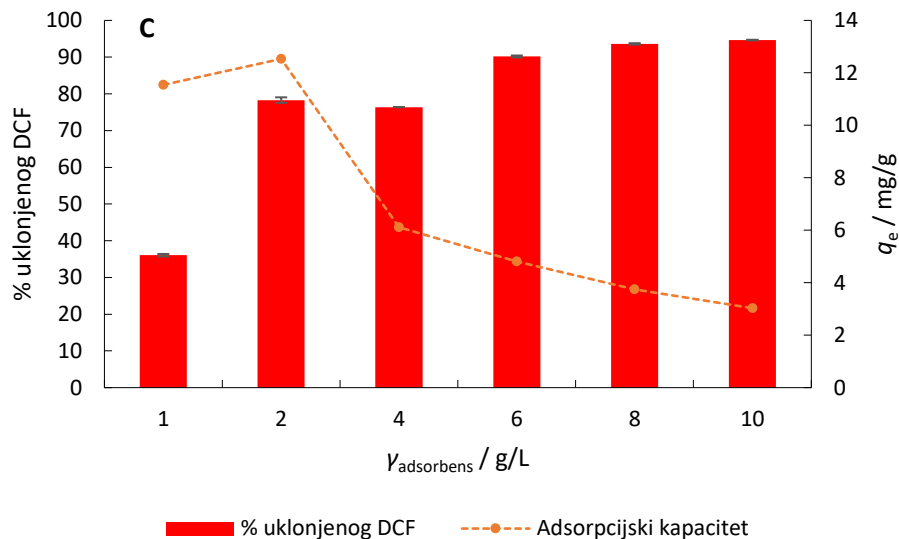
Jedan od bitnijih faktora koji utječe na adsorpciju diklofenaka je i vrijeme kontakta aktivnog ugljena s adsorbatom. Sa **Slika 5-7** vidljivo je kako postotak uklanjanja diklofenaka raste s vremenom te maksimalne vrijednosti iznose 92, 100 i 97 % za MLJ, C i MC, pri čemu kapacitet adsorpcije također raste proporcionalno s vremenom, a maksimalne izračunate vrijednosti su 4,87; 5,31 i 5,26 mg/g za MLJ, C i MC. Iz **Slike 5 i 6** je također vidljivo da porastom vremena od 240 minute pa nadalje ne dolazi do većeg postotka uklanjanja DCF, a kada je riječ o MC, ravnotežno stanje se postiže već nakon 60. minute. Dobiveni rezultati se podudaraju s istraživanjem Jodeh i sur. (2014.) gdje se adsorbirana količina DCF i amoksicilina povećava s povećanjem vremena kontakta te je adsorpcijski kapacitet za DCF pokazao brz porast adsorpcije tijekom prvih 30 minuta.

4.3. UTJECAJ MASENE KONCENTRACIJE ADSORBENSA NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE

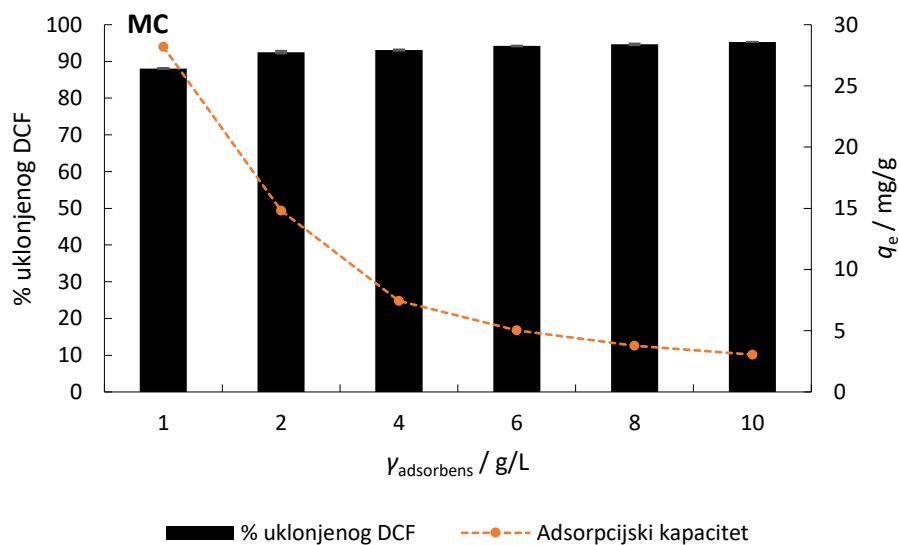
Šaržni adsorpcijski eksperimenti u kojem se ispitivao utjecaj mase adsorbensa na učinkovitost uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina, ispitan je pri masenim koncentracijama adsorbensa 1, 2, 4, 6, 8 i 10 g/L pri 25 °C, dok su ostali eksperimentalni uvjeti bili $\gamma_{DCF} = 30$ mg/L, $V_{otopine} = 50$ mL, pH = nativni (7), $t = 120$ min, rpm = 130/min. Dobiveni rezultati prikazani su **Slikama 8, 9, 10**.



Slika 8 Utjecaj masene koncentracije adsorbensa na adsorpciju diklofenaka na MLJ ($\gamma_{DCF} = 30$ mg/L, $V_{otopine} = 50$ mL, pH = nativni, $t = 120$ min, 130 rpm, $T = 25$ °C)



Slika 9 Utjecaj masene koncentracije adsorbensa na adsorpciju diklofenaka na C ($\gamma_{\text{DCF}} = 30$ mg/L, $V_{\text{otopine}} = 50$ mL, pH = nativni, $t = 120$ min, 130 rpm, $T = 25$ °C)



Slika 10 Utjecaj masene koncentracije adsorbensa na adsorpciju diklofenaka na MC ($\gamma_{\text{DCF}} = 30$ mg/L, $V_{\text{otopine}} = 50$ mL, pH = nativni, $t = 120$ min, 130 rpm, $T = 25$ °C)

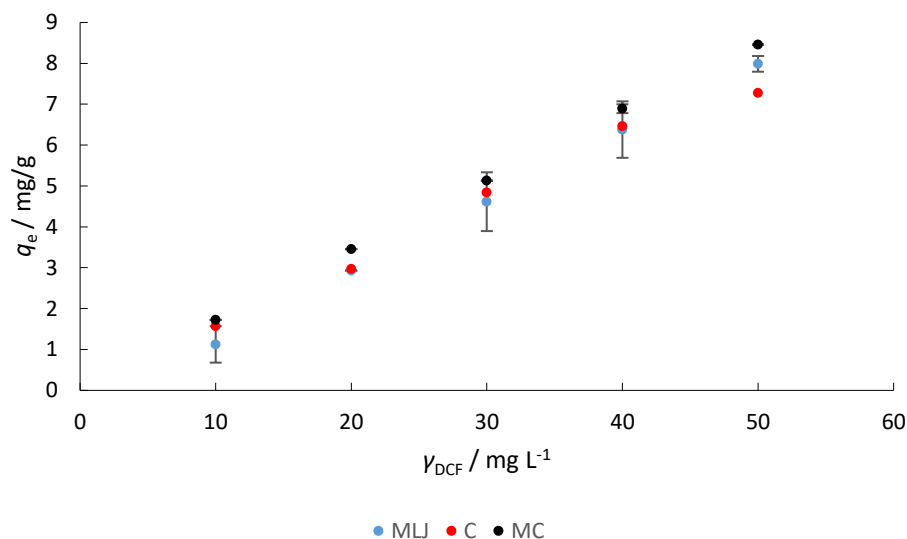
Adsorpcijsko ponašanje aktivnih ugljena temelje se na svojstvima adsorbata. Različite skupine imaju različit utjecaj na adsorpcijska svojstva AU. Kapacitet adsorpcije aktivnog ugljena uglavnom raste s povećanjem molekulske mase adsorbata, dinamičkog promjera, vrelišta i gustoće (Liqing Li i sur., 2012.). Povećanje molekulske mase podrazumijeva povećanje slobodnih mjesta za vezanje adsorbata, međutim istraživanjima je dokazano rijetko postizanje vrhunca zasićenja farmaceutika te u jednom trenutku masa adsorbensa nije od velikog značaja (Akhtar i sur., 2015.).

Iz **Slike 8** vidljivo je da se povećanjem mase adsorbensa do 6 g/L povećava i postotak uklanjanja DCF. Svakim daljnjim povećanjem mase adsorbensa ne doprinosi većem postotku uklanjanja DCF, a maksimalna vrijednost iznosi 89 %. Također se može uočiti da kapacitet adsorpcije raste s povećanjem mase adsorbensa (do 6 g/L) na maksimalnih 4,75 mg/g, nakon čega počinje opadati. Sličan trend se uočava i s Cullarom (**Slika 9**), ali su pri nižim masenim koncentracijama adsorbensa postignuti veći postotci uklanjanja DCF, a maksimalni kapacitet adsorpcije je postignut kod 4 g/L korištenog adsorbensa, nakon čega kapacitet adsorpcije opada. Kada se promatra **slika 10**, vidljivo je da je pri svim primijenjenim masenim koncentracijama adsorbensa, učinkovitost jednaka (>90 % uklonjenog DCF), a najniži postotak uklanjanja DCF je očekivano postignut pri najmanjoj masenoj koncentraciji (1 g/L) i iznosi 88 %. Sukladno tome, kapacitet adsorpcije opada s porastom masene koncentracije adsorbensa.

Dobiveni rezultati se podudaraju s istraživanjem koje su proveli Kim i sur. (2010.) kojim su dokazali da adsorpcija trimetoprima pri masi adsorbensa od 1,0 g/L doseže vrijednost zasićenja na aktivni ugljen te daljnje povećanje mase ne dovodi do povećanja adsorpcijskog kapaciteta. Obzirom na dobivene rezultate, treba pripaziti na optimalnu masu adsorbensa kojim će se maksimalno moguće ukloniti diklofenak iz otpadnih voda kako bi se racionalno koristili resursi za postizanje što boljih rezultata, a isto tako i na smanjenje cjelokupnog troška procesa (Akhtar i sur., 2015.). S obzirom da je omjer postotka uklanjanja DCF i kapaciteta adsorpcije bio najpovoljniji kod 0,3 g adsorbensa, navedena je masa korištena u daljnjem istraživanju.

4.4. UTJECAJ POČETNE MASENE KONCENTRACIJE DIKLOFENAKA NA POSTOTAK UKLANJANJA DIKLOFENAKA IZ MODELNIH OTOPINA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE

Šaržni adsorpcijski eksperimenti u kojem se ispitivao utjecaj početne masene koncentracije diklofenaka na učinkovitost uklanjanja diklofenaka iz modelnih otopina, ispitan je pri masenim koncentracijama diklofenaka 10, 20, 30, 40, i 50 mg/L pri 25 °C, dok su ostali eksperimentalni uvjeti bili $m_{\text{adsorbensa}} = 0,3 \text{ g}$, $V_{\text{otopine}} = 50 \text{ mL}$, pH = nativni (7), $t = 120 \text{ min}$, rpm = 130/min. Dobiveni rezultati prikazani su **Slikom 11**.



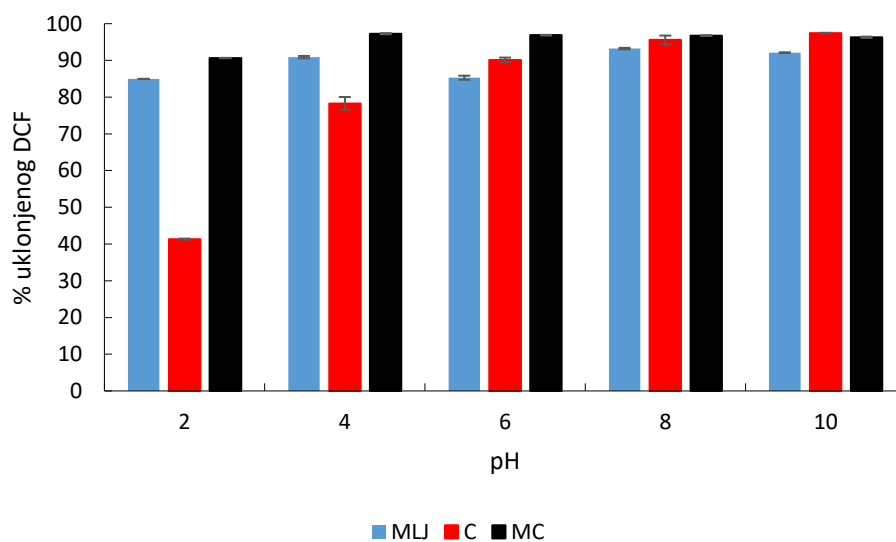
Slika 11 Utjecaj početne masene koncentracije DCF na uklanjanje DCF pomoću MLJ, C i MC ($m_{\text{adsorbensa}} = 0,3 \text{ g}$, $V_{\text{otopine}} = 50 \text{ mL}$, pH = nativni, $t = 120 \text{ min}$, 130 rpm, $T = 25 \text{ °C}$)

Najveći postotak uklanjanja DCF postignut je primjenom C i MC (100%) pri najnižoj početnoj koncentraciji DCF (10 mg/L). Kapacitet adsorpcije kod MLJ raste od 1,12 mg/g ($\gamma_{\text{DCF}} = 10 \text{ mg/L}$) na 7,98 mg/g ($\gamma_{\text{DCF}} = 50 \text{ mg/L}$). Primjenom Cullara, kapacitet adsorpcije raste s početnih 1,57 mg/ na 7,28 mg/g, a akod modificiranog Cullara s 1,72 na 8,46 mg/g. Iz navedenih podataka vidljivo je da su vrijednosti kapaciteta adsorpcije približno jednaki. Istraživanja su pokazala da se postotak uklanjanja farmaceutika povećava kao funkcija mase adsorbensa. Ovo povećanje se često

povezuje sa velikom dostupnosti slobodnih mjesta pri višim dozama adsorbensa. Provedena istraživanja utvrdila su da adsorpcija farmaceutika rijetko dosegne vrijednost zasićenja te daljnje povećanje mase adsorbensa možda neće biti od mjerljivog značenja (Akhtar i sur., 2015.). Točno je da povećanje mase adsorbensa vodi boljem uklanjanju farmaceutika. Međutim, količina farmaceutika adsorbirana po jedinici mase bolje ukazuje na adsorpcijski kapacitet za neki specifični adsorbens.

4.5. UTJECAJ pH VRIJEDNOSTI OTOPINE NA UKLANJANJE DIKLOFENAKA ADSORPCIJOM NA AKTIVNE UGLJENE

Utjecaj pH vrijednosti modelnih otopina na adsorpciju diklofenaka na navedena tri aktivna ugljena prikazana su na **Slici 12**. Početna koncentracija diklofenaka iznosila je 30 mg/L, masa adsorbensa 0,3 g, volumen uzorka 50 mL, a vrijeme trajanja adsorpcije 120 min uz rpm 130 te temperaturu 25 °C. Ispitivanje pH je provedeno na vrijednostima od 2, 4, 6, 8 i 10 pri čemu je za kontrolu pH korištena kloridna kiselina i natrijeva lužina, a dobiveni rezultati su prikazani kao odnos postotka uklanjanja diklofenaka i početne pH vrijednosti.



Slika 12 Utjecaj pH na adsorpciju DCF pomoću MLJ, C i MC ($\gamma_{DCF} = 30 \text{ mg/L}$, $m_{\text{adsorbensa}} = 0,3 \text{ g}$, $V_{\text{otopine}} = 50 \text{ mL}$, $t = 120 \text{ min}$, 130 rpm , $T = 25 \text{ °C}$)

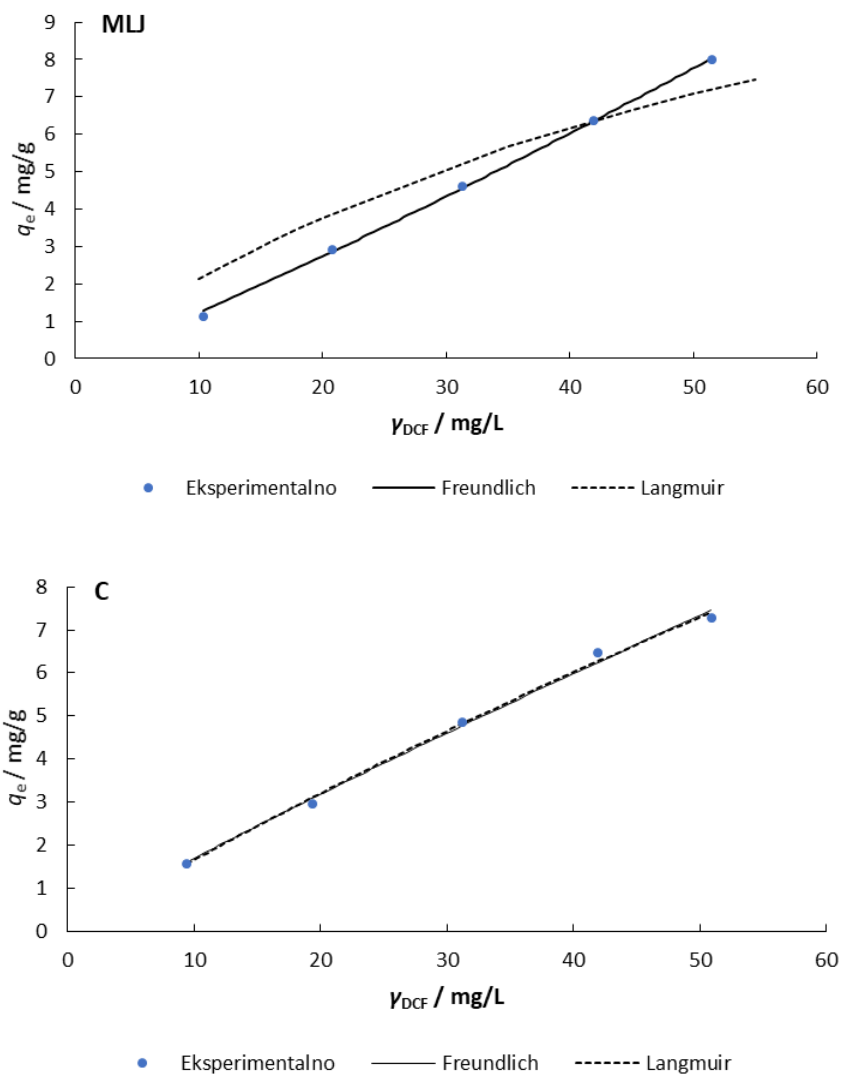
Točan mehanizam adsorpcije je vrlo složen proces, a ovisi o više čimbenika pri kojima pH vrijednost ima veliki značaj na adsorpciju farmaceutika obzirom da dolazi do protoniranja ili deprotoniranja ionizirajućih farmaceutskih proizvoda, čime dolazi i do promjene njihovih fizikalno-kemijskih svojstava, a time i njihovoj sklonosti ka adsorpciji (Anskjaer, 2014.). Obzirom da dolazi do promjene naboja molekule očekuju se i promjene u količini adsorbiranog farmaceutika što je i dokazano istraživanjima uklanjanja amoksicilina na aktivni ugljen pri čemu

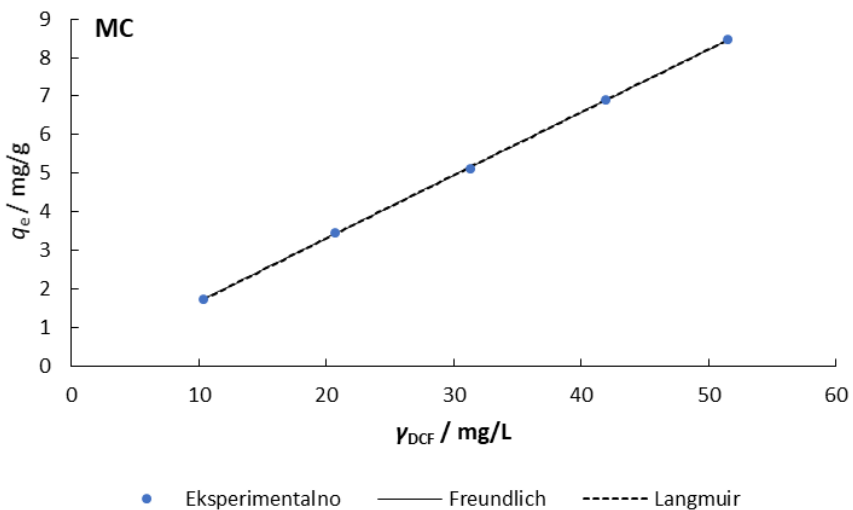
se postotak uklanjanja povećava pri pH vrijednostima 5 i 6, dok se pri nižim i višim pH vrijednostima snižava (Marić, 2019.; Moussavi i sur., 2013.).

Međutim, rezultatima dobivenim ovim istraživanjem može se zaključiti kako su aktivni ugljeni modificirani s H_2SO_4 imali veliki postotak uklanjanja od preko 90 % pri svim pH vrijednostima, dok se postotak uklanjanja diklofenaka kod Cullara povećavao s lužnatosti otopine, dok je pri kiselim uvjetima bio nešto niži (42 %). Slične rezultate adsorpcije u kojima pH vrijednost nije imala veliki značaj na postotak uklanjanja diklofenaka pokazalo je i istraživanje Miljević (2019.). Iz svega navedenog može se primijetiti kako utjecaj pH kod različitih vrsta farmaceutika djeluje različito ovisno o funkcionalnim skupinama na određenom farmaceutskom proizvodu ali isto tako i o ponašanju aktivnog ugljena pri visokim i niskim pH vrijednostima (Akhtar i sur., 2015.).

4.6. ODREĐIVANJE MEHANIZMA ADSORPCIJE DIKLOFENAKA NA AKTIVNE UGLJENE ADSORPCIJSKIM IZOTERMAMA

Nelinearni modeli adsorpcije prema Freundlichu i Langmuiru su korišteni za određivanje mehanizama adsorpcije diklofenaka na aktivne ugljene. Grafički podaci prikazani su **Slikom 13** i **Tablicom 1**.





Slika 5 Freundlichove i Langmuirove adsorpcijske izoterme adsorpcije diklofenaka na MLJ, C i MC

Tablica 2 Parametri izoterme adsorpcije DCF na MLJ, C i MC

Model izoterme	MLJ	C	MC
Langmuir			
$q_m \text{ cal.} / (\text{mg/g})$	17,00	49,871	702,99
$K_L / (\text{L/mg})$	0,014	0,003	0,0002
R_L	0,581	0,866	0,989
R^2	0,978	0,997	0,999
Freundlich			
$K_F / (\text{mg/g} (\text{L/mg})^{1/n})$	0,090	0,207	0,170
n	0,879	1,096	1,009
R^2	0,998	0,996	0,999

Da bi se opisala višeslojna adsorpcija na heterogenim površinama, gdje se događa i interakcija između molekula adsorbata, koristi se Freundlichova adsorpcijska izoterma. Kao što je već ranije

spomenuto, K_F se odnosi na Freundlichovu konstantu koja upućuje na kapacitet adsorpcije, a n opisuje intenzitet adsorpcije. Kada je $n < 1$, smatra se da je adsorpcija kemijski proces, kada je $n = 1$, adsorpcija je linearna, a kada je $n > 1$, adsorpcija je fizikalni proces. Vrijednosti konstante n u ovom istraživanju su 0,879 (MLJ), 1,096 (C) i 1,009 (MC). Prema ovim podacima, adsorpcija diklofenaka na MLJ je kemijski proces, dok je adsorpcija na C i MC fizikalni proces.

Adsorpcija u monomolekularnom sloju opisuje Langmuirova adsorpcijska izoterma, a bezdimenzionalni parametar R_L govori o tome je li adsorpcija povoljna ($0 < R_L < 1$), nepovoljna ($R_L > 1$), linearna ($R_L = 1$) ili ireverzibilna ($R_L = 0$). Navedeno e računa prema jednadžbi:

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L * \gamma_0}$$

gdje je γ_0 (mg/L) najveća početna koncentracija diklofenaka.

R_L vrijednosti prikazane u **Tablici 1** su 0,581 (MLJ), 0,866 (C) i 0,989 (MC) što upućuje na činjenicu da je adsorpcija diklofenaka na adsorbense pri danim eksperimentalnim uvjetima povoljan proces.

Analizom koeficijenta korelacije, R^2 , čini se kako oba modela dobro opisuju ekeperimentalno dobivene podatke. Dobiveni kapaciteti adsorpcije adsorbenasa za diklofenak (Langmuirov model) uspoređen je s kapacitetima adsorpcije drugih adsorbensa dostupnih u literaturi (**Tablica 2**).

Tablica 3 Kapaciteti adsorpcije za DCF različitih adsorbensa

Adsorbens	Kapacitet adsorpcije q_m Langmuir / (mg/g)	Literatura
AU ljuske argana	126	Bouhcain i sur., 2022.
AU ljuske oraha	24	Miljević, 2019.
AU ljuske kokosa	405	Moral-Rodriguez i sur., 2022
AU ljuske kokosa	166,67	Mohamed, 2021.

4.7. ODREĐIVANJE MEHANIZMA ADSORPCIJE DIKLOFENAKA NA AKTIVNE UGLJENE KINETIČKIM MODELIMA

Kinetika opisuje brzinu adsorpcije adsorbata na površini kruto-tekuće i može se koristiti za dizajniranje odgovarajućih tehnologija adsorpcije. **Tablica 3** objedinjuje kinetičke parametre i koeficijente korelacije koji su dobiveni od odsječka i nagiba pravca nelinearnih modela. Koeficijent korelacije (R^2) i odnos između eksperimentalno dobivenih podataka ($q_{e \text{ exp}}$) i onih izračunatih modelima ($q_{e \text{ cal}}$) upućuju da adsorpciju diklofenaka na MLJ dobro opisuje model pseudo-prvog reda (Lagergren model), dok adsorpciju diklofenaka na C i MC bolje opisuje kinetički model pseudo-drugog reda. Primjenjivost modela pseudo-prvog reda pretpostavlja stvaranje monomolekularnog sloja diklofenaka na površini MLJ.

Tablica 4 Kinetički parametri adsorpcije diklofenaka na MLJ, C i MC

Kinetički model	Parametar	Adsorbens		
		MLJ	C	MC
	$q_{e \text{ exp}}$ (mg/g)	4,884	5,315	5,264
Pseudo-prvi red	$q_{e \text{ cal}}$ (mg/g)	5,066	5,179	5,055
	k_1 (1/min)	0,013	0,032	0,101
	R^2	0,940	0,966	0,892
Pseudo-drugi red	$q_{e \text{ cal}}$ (mg/g)	5,862	5,629	5,311
	k_1 (g/mg min)	0,003	0,008	0,031
	R^2	0,899	0,985	0,978

5.ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Pri uklanjanju diklofenaka iz modelnih otopina procesom adsorpcije modificirani aktivni ugljen ljuske lješnjaka, komercijalni aktivni ugljen Cullar te modificirani Cullar, koji su ispitani u ovom diplomskom radu, učinkoviti su za uklanjanje diklofenaka te je ispitan utjecaj vremena adsorpcije, mase adsorbensa, početna koncentracija diklofenaka te utjecaj pH vrijednosti otopine diklofenaka. Aktivni ugljen iz ljuske lješnjaka mogao bi poslužiti kao učinkovit alternativni adsorbens za uklanjanje diklofenaka iz vodenih otopina.
- Ispitivanje utjecaja vremena na proces adsorpcije diklofenaka na aktivne ugljene pokazao je pozitivan trend uklanjanja diklofenaka s povećanjem vremena, pri čemu kapacitet adsorpcije također raste proporcionalno s vremenom, a maksimalne izračunate vrijednosti su 4,87; 5,31 i 5,26 mg/g za MLJ, C i MC.
- Povećanje mase adsorbensa do 6 g/L povećava i postotak uklanjanja DCF. Svakim daljnjim povećanjem mase adsorbensa ne doprinosi većem postotku uklanjanja DCF, a maksimalna vrijednost iznosi 89 % za MLJ. Također se može uočiti da kapacitet adsorpcije raste s povećanjem mase adsorbensa (do 6 g/L) na maksimalnih 4,75 mg/g, nakon čega počinje opadati.
- Ispitivanje utjecaja početne masene koncentracije diklofenaka uočeno je da je najveći postotak uklanjanja DCF postignut je primjenom C i MC (100 %) pri najnižoj početnoj koncentraciji DCF (10 mg/L)
- Aktivni ugljeni modificirani s H_2SO_4 pokazali su veliki postotak uklanjanja DCF od preko 90 % pri svim pH vrijednostima, dok se postotak uklanjanja DCF kod Cullara povećavao s povećanjem pH otopine, a pri nižim pH vrijednostima postotak uklanjanja je bio nešto niži (42 % kod pH 2).
- Analizom koeficijentata korelacije, R^2 , čini se kako i Freundlichov i Langmuirov model izoterme dobro opisuju eksperimentalno dobivene podatke.
- Koeficijent korelacije (R^2) i odnos između eksperimentalno dobivenih podataka ($q_{e \text{ exp}}$) i onih izračunatih modelima ($q_{e \text{ cal}}$) upućuju da adsorpciju diklofenaka na MLJ dobro opisuje

model pseudo-prvog reda (Lagergren model), dok adsorpciju diklofenaka na C i MC bolje opisuje kinetički model pseudo-drugog reda

6. LITERATURA

- Akhtar J, Amin NAS, Shahzad K: A review on removal of pharmaceuticals from water by adsorption. *Desalination and Water treatment* 57.27: 1 – 19, 2015.
- Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C: Advances in NSAID development; evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 75(8) : 859 – 77, 2015.
- Andreozzi R, Caprio V, Insola A, Marotta R: advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. Volume 53, issue 1, 51 – 59, 1999.
- Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P: Pharmaceutical in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, volume 50, Issue 10, 1319 – 1330, 2003
- Andreozzi R, Raffaele M, Pinto G, Pollio A: Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonization treatment and preliminary assessment on algal toxicity. Volume 36, issue 11, 2869 – 2877, 2002.
- Barcelo D, Petrović M, Rađenović J: Treating emerging contaminants (pharmaceuticals) in wastewater and drinking water treatment plants. 133-140, 2009.
- Bouhcain, B.; Carrillo-Pena, D.; El Mansouri, F.; Ez Zoubi, Y.; Mateos, R.; Moran, A.; Quiroga, J.M.; Zerrouk, M.H. Article: Removal of emerging contaminants as diclofenac and caffeine using activated carbon obtained from argan fruit shells. Vol. 12, issue 6, 2022.
- Canonica S, Meunier L, Gunten U: Phototransformation of selected pharmaceuticals during UV treatment of drinking water. Volume 42, issue 1-2, 121-128, 2008.
- Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E: Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy, *Environ. Sci. Technol.* 40 (2006) 357–363.
- Cunningham, V. L. Special Characteristics of Pharmaceuticals related to Environmental Fate. In: Kümmerer, K. (ed.). *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. 13-23 (Springer-Verlag, Germany, 2004).
- Daemrich, A.A.; Bowden, M.E. A rising drug industry. *Chemical and Engineering News* 83, 28-42 (2005).

de Andrade JR, Oliveira MF, da Silva MG, Vieira MG: Adsorption of Pharmaceuticals from Water and Wastewater Using Nonconventional Low-Cost Materials: A Review. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 57: 3103 – 3127, 2018.

De la Cruz, N.; Gimenez, J.; Espulgas, S.; Grandjean, D.; de Alencastro, L. F. Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. *Water Research* 46, 1947-1957, 2012.

Deryło-Marczewska, A.; Marczewski, A. W. Effect of adsorbate structure on adsorption from solutions. *Appl. Surf. Sci.* 196, 264–272, 2002.

Doll, T. E.; Frimmel, F. H. Fate of pharmaceuticals – photodegradation by simulated solar UV-light. *Chemosphere* 52, 1757-1769, 2003.

Fatta-Kassinos, D.; Meric, S.; Nikolaou, A. pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 399, 251-275, 2011.

Ferreira da Silva B, Jelic A, Lopez-Serna R, Mozeto A. A, Petrovic M, Barcelo D: Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Volume 85, issue 8*, 1331 – 1339, 2011.

Gagnon C, Lajeunesse A: Persistence and fate of highly soluble pharmaceutical products in various types of municipal wastewater treatment plants. *Waste Management and the Environment IV* 109, 799–807, 2008.

Gogate, P. R. Cavitation: an auxiliary technique in wastewater treatment schemes. *Advances in Environmental Research* 6, 335-358, 2002.

Gogate, P. R.; Pandit, A. B. A review of imperative technologies for wastewater treatment I: oxidation technologies at ambient conditions. *Advances in Environmental Research* 8, 501–551, 2004.

Grujić S, Vasiljević T, Laušević M: Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography-ion trap-tandem mass spectrometry. 4989-5000, 2009.

Hartmann, J.; Bartels, P.; Mau, U.; Witter, M.; von Tümpling, W.; Hofmann, J.; Nietzsche, E. Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts. *Chemosphere* 70, 453-461, 2008.

Hirata T, Narumiya S: Prostanoids as regulators of innate and adaptive immunity. 116-143, 2012.

Huber, M. M.; Göbel, A.; Joss, A.; Hermann, N.; Löffler, D.; McArdell, C. S.; Reid, A.; Siegrist, H.; Ternes, T. A.; von Gunten, U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study. *Environmental Science and Technology* 39, 4290-4999, 2005.

Ihsanullah, I., Khan, M.T., Zubair, M., Bilal, M., Sajid, M. Removal of pharmaceuticals from water using sewage sludge-derived biochar: a review. *Chemosphere* 289, 2022.

Jelic A, Gros M, Ginebreda A, Cespedes-Sánchez R, Ventura F, Petrovic M, Barcelo D: Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment, *Water Res.* 45,1165– 1176, 2011.

Jodeh S, Abdelwahab F, Jaradat N, Warad I, Jodeh W: Adsorption of diclofenac from aqueous solution using *Cyclamen persicum* tubers based activated carbon CTAC, 2014.

Jones, O. A. H.; Voulvoulis, N.; Lester, J. N. Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 35, 401-427, 2005.

Joss, A.; Zabczynski, S.; Göbel, A.; Hoffmann, B.; Löffler, D.; McArdell, C. S.; Ternes, T. A.; Thomsen, A.; Siegrist, H. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme. *Water Research* 40, 1686-1696, 2006.

Kamimura H, Ito S, Nozawa K, Nakamura S, Chijwa H, Nagatsuka S, Kurunama M, Ohnishi Y, Suemizu H, Ninomiya S: Formation of the accumulative human metabolite and human-specific

glutathione conjugate of diclofenac in TK-NOG chimeric mice with humanized livers. 309-16, 2015.

Khetan, S. K.; Collins, T. J. Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chemical Review* 107, 2319-2364, 2007.

Kim, I.; Yamashita, N.; Tanaka, H. Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. *Journal of Hazardous Material* 166, 1134–1140, 2009.

Kim, I; Tanaka, H. Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment. *Environment International* 35, 793-802, 2009.

Klavarioti, M.; Mantzavinos, D.; Kassinos, D. Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environment International* 35, 402-417, 2009.

Kleywegt, S.; Pileggi, V.; Yang, P.; Hao, C.; Zhao, X.; Rocks, C.; Thach, S.; Cheung, P.; Whitehead, B. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – Occurrence and treatment efficiency. *Science of the Total Environment* 409, 1481-1488, 2011.

Larous, Meniai AH: Adsorption of Diclofenac from aqueous solution using activated carbon prepared from olive stones. *International journal of hydrogen energy* 41.24: 10380- 10390, 2016.

Martz, M. Effective wastewater treatment in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical Engineering* 32, 48–62, 2012.

Miljević I: Uklanjanje diklofenaka H₂SO₄-funkcionaliziranim aktivnim ugljenom od ljuške oraha. *Prehrambeno tehnološki fakultet, Osijek* 2019.

Mohamad AAA: Environmental Chemical Analysis Related to Drug Industries. *Doktorska disertacija. Fakultät für Lebenswissenschaften, Braunschweig*, 2010.

Mohamed M. D.; Akuemaho, A.; Reine, M.; Adjinda, C.; Pepin, M.; Drogui, P. Article: Optimal removal of diclofenac and amoxicillin activated carbon prepared from coconut shell

trough response surface methodology, South African Journal of chemical engineering, vol. 38, 78-89, 2021.

Moral-Rodriguez, A.; Leyva-Ramos, R.; Mendoza-Mendoza, E.; Diaz-Flores, P.; Carrales-Alvarado, D.; Alexandre-Franco, M.; Fernandez-Gonzales, C. Single adsorption of diclofenac and ronidazole from aqueous solution on commercial activated carbons: effect of chemical and textural properties. Environmental Science and pollution research, 2022.

Nakarmi, J.K.; Daneshvar, E.; Eshaq, G.; Puro, L.; Maiti, A.; Nidheesh, P.; Wang, P.; Bhatnagar, A. Synthesis of biochar from iron-free and iron-containing microalgal biomass for the removal of pharmaceuticals from water, 214, 2022.

Nikolaou, A.; Meric, S.; Fatta, D. Review: Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments, Analytical and Bioanalytical Chemistry 387, 1225–1234, 2007.

Okolie J.A.; Savage, S.; Chukwuma, C.; Ogbaga, B.G. Assessing the potential of machine learning methods to study the removal of pharmaceuticals from wastewater using biochar or activated carbon, 2022.

Oller, I.; Malato, S.; Sánchez-Pérez, J.A. Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination – A review. Science of the Total Environment 409, 4141-4166, 2011.

Parsons, S. A.; Williams, M.; Parsons, S. Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment. 1-6, 2004.

Pereira, V. J.; Weinberg, H. S.; Linden, K. G.; Singer, P. C. UV degradation kinetics and modelling of pharmaceutical compounds in laboratory grade and surface water via direct and indirect photolysis at 245 nm. Environmental Science and Technology 41, 1682-1688, 2007.

Rusten, B.; Eikebrokk, B.; Ulgenes, Y.; Lygren, E. Design and operations of Kaldnes moving bed biofilm reactors. Aquacultural Engineering 34, 322-331, 2006.

Salvestrini S, Fenti A, Chianese S, Lovino P, Musmarra D: Diclofenac sorption from synthetic water: Kinetic and thermodynamic analysis. Volume 8, issue 5, 2020.

Santos, L. H. M. H. M.; Araujo, A. N.; Fachini, A.; Pena, A.; Delerue-Matos, C.; Montenegro, M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175, 45-95, 2010.

Schafer, A.I.; Akanyeti, I.; Semiao, A.J.C. Micropollutant sorption to membrane polymers: a review of mechanisms for estrogens, *Adv. Colloid Interface Sci.* 164, 100–117, 2011.

Scheytt, T.; Mersmann, P.; Lindstädt, R.; Heberer, T. 1-octanol/water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from human medical care: carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone. *Water, Air and Soil Pollution* 165, 3-11, 2005.

Serrano, D.; Suarez, S.; Lema, J. M.; Omil, F. Removal of persistent pharmaceutical micropollutants from sewage by addition of PAC in a sequential membrane bioreactor. *Water Research* 45, 5323-5333, 2011.

Sharma, K. V. Oxidative transformations of environmental pharmaceuticals by Cl₂, ClO₂, O₃ and Fe(VI): Kinetics assessment. *Chemosphere* 73, 1379-1386, 2008.

Sipma, J.; Osuna, B.; Collado, N.; Monclus, H.; Ferrero, G.; Comas, J.; Rodriguez-Roda, I. Comparison of removal of pharmaceuticals in MBR and activated sludge systems. *Desalination* 250, 653-659, 2010.

Snyder, S.A.; Wert, E.C.; Rexing, D.J.; Zegers, R.E.; Drury, D.D. Ozone oxidation of endocrine disruptors and pharmaceuticals in surface water and wastewater, *Ozone Sci. Eng.* 28, 445–460, 2006.

Snyder, S. A.; Adham, S.; Redding, A. M.; Cannon, F. S.; DeCarolis, J.; Oppenheimer, J., Wert, E. C., Yoon, Y. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination* 202, 156-181, 2007.

Tavazzi S, Paracchini B, Suurkuusk G, Mariani G, Loos R, Ricci M, Gawlik B.M: Water framework directive watch list method, Analysis of diclofenac in water. 2014.

Ternes, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 32, 3245-3260, 1998.

Thomas, W. J.; Crittenden, B. D. Adsorption Technology and Design; Butterworth-Heinemann: Lymington, 1998.

Triebskorn, R.; Casper, H.; Heyd, A.; Eikemper, R.; Köhler, H.-R.; Schwaiger, J. Toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part II: Cytological effects in liver, kidneys, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 68, 151-166, 2004.

Periša M, Babić S: Farmaceutici u okolišu. Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske 65: 471 – 482, 2016

Von Gunten, U.; Janex-Habibi, M.-L.; Ternes, T. A.; Weber, L. 2006. Removal of PPCP During Drinking Water Treatment. In: Ternes, T.A.; Joss, A. (eds.) *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management*. 292-322 (IWA Publishing UK, 2006.

Werner, J. J.; McNeill, K.; Arnold, W. A. Environmental photodegradation of mefenamic acid. *Chemosphere* 58, 1339-1346, 2005.

Yuan, F.; Hu, C.; Hu, X.; Qu, J.; Yang, M. Degradation of selected pharmaceuticals in aqueous solution with UV and UV/H₂O₂. *Water Research* 43, 1766-1774, 2009.

Zhang X, Guo W, Ngo HH, Wen H, Li N, Wu W: Performance evaluation of powdered activated carbon for removing 28 types of antibiotics from water. *Journal of environmental management* 172: 193–200, 2016.

Zupanc M, Kosjek T, Petkovšek M, Dular M, Kompare B, Širok B, Blažeka Ž, Heath E: Removal of pharmaceuticals from wastewater by biological processes, hydrodynamic cavitation and UV treatment. 1104 – 1112, 2012.