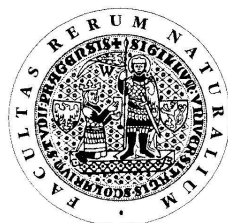


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Lenka Tomešová

VYUŽITÍ FENTONOVY REAKCE PRO ROZKLAD FARMÁK
V EKOSYSTÉMU

Use of Fenton Reaction for Drug Degradation in the
Ecosystem

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Doc.Ing. Stanislav Smrček, Csc.

Praha 2011

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 1. června 2011.

Podpis:

Abstrakt

Odstraňování nežádoucích látek z ekosystému může být prováděno pokročilými oxidačními procesy, uplatňujícími se především při čištění odpadních vod. Mezi tyto procesy patří i Fentonova reakce, jejíž degradační působení na rezidua farmak v ekosystému bylo předmětem této práce. Cílem bylo zjistit, zda během rozkladných procesů nedochází ke vzniku více toxičtějších látek, oproti výchozím farmakům. Zkoumány byly především NSPZL (acetaminofen, diklofenak, ibuprofen, naproxen, kyselina salicylová) a antiepileptikum karbamazepin. Metodou HPLC a MS bylo zjištěno, že nedochází ke kompletnímu rozkladu zpracovávaných substancí. V reakčních směsích byly nalezeny produkty rozkladu, u diklofenaku byla prokázána dechlorace aromatického jádra. U většiny zkoumaných látek, mimo acetaminofenu a kyseliny salicylové, vedla reakce ke vzniku polárnějších produktů, než je mateřská substance. Z Řešení vyplývá, že ani pokročilé oxidační procesy nevedou k totální destrukci organických sloučenin.

Klíčová slova: Fentonova reakce, rezidua léčiv, acetaminofen, diklofenak, ibuprofen, karbamazepin, naproxen, kyselina salicylová.

Abstract

The elimination of unwanted substances from the ecosystem can be accomplished by advanced oxidation processes (AOP). AOPs are used preferably in treatment of wastewater. One of the AOP's methods is Fenton's reaction. The degradation of drug residues by this reaction was the aim the project. The experiments were focused on finding possible degradation products, which could be much more hazardous than parent compounds. The study was primarily concerned with non-steroidal anti-inflammatory drugs (acetaminophen, diclofenac, ibuprofen, naproxen and salicylic acid) and antiepileptic carbamazepine. The complete decomposition of tested compounds was not observed by using HPLC and MS analysis. The products of decomposition were found in reaction mixture, in case of diclofenac dechloration of aromatic ring occurred. In cases of most compounds with exception of acetoaminophen and salicylic acid the reaction led to the formation of more polar products than parent compounds. The results imply that even more advanced oxidation processes do not cause complete destruction of organic compounds.

Key words: Fentons reaction, drug residues, acetaminophen, diclofenac, ibuprofen, carbamazepine, naproxen, salicylic acid.

Poděkování

Děkuji tímto svému vedoucímu bakalářské práce panu Doc. Ing. Stanislavu Smrčkovi, CSc. za všestrannou pomoc, trpělivost, ochotu, odborné vedení, cenné rady a čas, který mi věnoval. Dále děkuji paní Ing. Šárce Pšondrové za ochotu a pomoc během experimentální části práce.

Obsah

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Úvod..... | 8 |
| 1.1 | Cíl práce..... | 10 |
| 2 | Teoretická část..... | 11 |
| 2.1 | Léčiva v životním prostředí..... | 11 |
| 2.1.1 | Vstup léčiv do ekosystému..... | 11 |
| 2.1.2 | Výskyt reziduí farmak v životním prostředí..... | 12 |
| 2.1.3 | Osud léčiv a způsoby jejich eliminace..... | 13 |
| 2.2 | Fentonova reakce..... | 14 |
| 2.2.1 | Mechanismus..... | 14 |
| 2.3 | Faktory ovlivňující Fentonovu reakci..... | 16 |
| 2.3.1 | Vliv pH..... | 16 |
| 2.3.2 | Vliv reakční teploty..... | 17 |
| 2.3.3 | Vliv dávek peroxidu vodíku, železnatých iontů a jejich poměry..... | 17 |
| 2.3.4 | Vliv reakční doby..... | 18 |
| 2.4 | Modifikace Fentonovy reakce..... | 19 |
| 2.4.1 | Foto-Fentonova reakce..... | 19 |
| 2.4.2 | Elektro-Fentonova reakce..... | 19 |
| 2.4.3 | Fotoelektro-Fentonova reakce..... | 20 |
| 2.5 | Léčiva sledovaná v životním prostředí..... | 20 |
| 2.5.1 | Nesteroidní protizánětlivé látky..... | 20 |
| 2.5.2 | Antiepileptika..... | 23 |
| 3 | Experimentální část..... | 24 |
| 3.1 | Použité chemikálie..... | 24 |
| 3.2 | Přístroje..... | 24 |
| 3.3 | Realizace Fentonovy reakce..... | 25 |
| 3.4 | Izolace produktů..... | 26 |
| 3.5 | Analýza extraktů..... | 26 |
| 4 | Výsledky a diskuse..... | 28 |
| 4.1 | Vyhodnocení účinnosti rozkladu farmak..... | 28 |
| 4.2 | Produkty farmak..... | 29 |
| 5 | Závěr..... | 34 |

Seznam zkratek a symbolů

- AOPs (pokročilé oxidační procesy)
- CNS (centrální nervová soustava)
- COX (enzym cyklooxygenasa)
- COX-1 (konstitutivní COX)
- COX-2 (inducibilní COX)
- CHSK (chemická spotřeba kyslíku)
- ČOV (čistírna odpadních vod)
- EFR (elektro-fentonova reakce)
- FFR (foto-fentonova reakce)
- HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
- MS (hmotnostní spektrometrie)
- NSPZL (nesteroidní protizánětlivé látky)
- PPCPs (farmaka a produkty osobní péče)
- TOC (celkový organický uhlík)
- UV (ultrafialové záření)

1 Úvod

S rozvojem lidské společnosti neustále přibývá velké množství chemických látek, které přispívají k znečištění životního prostředí. [1] Vypouštění odpadních vod z průmyslových výrobníků je účinně řízeno pomocí standardních kontrolních systémů. Co však není možné ovlivnit, je osud výrobků používaných v běžné domácnosti. Jde o látky, které hrají významnou roli při znečištění odpadních vod, do nichž se dostávají až po použití populací. [2] Do této skupiny se obecně zařazují léčiva, kosmetické přípravky, čisticí a hygienické přípravky a mnoho dalších produktů určených k osobní péči. Pro tuto skupinu látek zavedli v roce 1999 Daughton a Ternes specifický název PPCPs (Pharmaceutical and Personal Care Products).

V současnosti nabývá stále více na důležitosti zkoumání reziduí léčiv v ekosystému. Během posledních 20–30 let došlo k velkému rozvoji farmacie a chemického průmyslu. Tato skutečnost je spojena s tím, že v naší populaci neustále stoupá užívání rozličných farmak. S vyšší spotřebou léčiv vzrůstá také vstup reziduí léčiv do komunálních odpadních vod. [1] Některá léčiva jsou charakteristická svou značnou stabilitou, tudíž jejich biologický rozklad je pomalý, nebo k němu vůbec nedochází. Tento fakt způsobuje jejich kumulaci v životním prostředí a následné zvýšení koncentrace jednotlivých farmak v odpadních, povrchových a podzemních vodách. Ve všech vyspělých zemích je koncentrace farmak ve vodním prostředí ve stejném rozsahu ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ a méně), nicméně není zcela jasné, zda je tento údaj platný i pro méně vyspělé země. [3]

Existuje stále více důkazů, že dochází ke zvyšující se kumulaci reziduí léčiv v životním prostředí. Tento fakt s sebou přináší značná rizika. Léčiva mohou být příčinou biochemických a fyziologických změn. [4] Na druhou stranu zdravotní rizika pro člověka nejsou zcela prokázána. Prozatím nejsou známy krátkodobé škodlivé účinky, ale dlouhodobé nemohou být vyloučeny. [3] Užívání a spotřebu léčiv není možné prakticky regulovat. Je nutné brát v potaz jejich současné rozvíjející se užívání a pokusit se objevit nové možnosti pro jejich účinné odstraňování v systémech komunálních odpadních vod. [1]

Léčiva nejsou obecně považována za nebezpečné látky, tudíž pro ně neplatí standardní podklady pro ochranu vod. Při čištění v čistírnách odpadních vod nedochází k jejich dostatečnému odstranění. [2] Dnešní čistírny komunálních odpadů nejsou stavěny na tento typ znečištění. [1] Při čištění odpadních vod nelze použít jednotnou technologii, která by

dokázala efektivně eliminovat veškeré sloučeniny. Pokročilejší technologie jsou finančně náročné, dochází v nich k velké spotřebě energie, a přesto zde není uspokojující účinnost. [4]

Pro odstraňování obtížně rozložitelných látek z životního prostředí se používají různé oxidační procesy (Advanced Oxidation Processes – AOPs), které jsou schopny odstranit polutanty ze všech druhů odpadních vod. Jejich společnou vlastností je využití generovaných hydroxylových radikálů. [5] Mezi tyto procesy je také zařazována Fentonova reakce, která se vyznačuje finanční nenáročností, nízkou spotřebou energie, nízkou selektivitou a poměrně velkou účinností při odstraňování organických látek z odpadních vod. [6] Přestože jde o jednoduchou reakci (Fe^{2+} ionty s H_2O_2), je velmi složité popsat a pochopit její mechanismus. Jde o účinnou oxidační metodu používanou pro odstranění nežádoucích polutantů z odpadních vod. Podstata oxidačního procesu Fentonovy reakce je stále předmětem mnohých diskusí a výzkumů, jelikož tato reakce je velmi častá jak v chemických, tak i biologických systémech a je velmi významnou součástí procesů probíhajících v životním prostředí. Dalo by se nazvat paradoxem, že tato reakce, úspěšně používaná k ochraně životního prostředí (čištění odpadních vod), je považována za faktor, který způsobuje poškození biomolekul a hraje hlavní roli při procesu stárnutí a zároveň je zodpovědný za řadu různých onemocnění. [7]

Tato práce je zaměřena na odstraňování reziduí farmak z ekosystému pomocí AOPs typu Fentonovy reakce. Cílem práce je posoudit počet a charakter produktů, nově vznikajících z mateřské substance daného farmaka, po proběhnutí Fentonovy reakce. Produkty budou analyzovány metodami HPLC a MS. Předmětem zkoumání jsou především nesteroidní protizánětlivé látky – diklofenak, ibuprofen, kyselina salicylová a naproxen. Výjimkou je karbamazepin, který spadá pod antiepileptika a následně acetaminofen, který sice patří mezi nesteroidní látky, ale není protizánětlivý. [8] Diklofenak, ibuprofen, karbamazepin a kyselina salicylová patří mezi seznam pěti nejvýznamnějších farmak z hlediska přísunu do odpadních vod. Seznam je založen na publikovaném výskytu reziduí farmak v odpadních vodách a datech o spotřebě v ČR. Proto je nezbytné věnovat těmto farmakům zvýšenou pozornost a hledat možnosti jejich efektivního odstranění z životního prostředí. [1]

1.1 Cíl práce

Cílem práce je posoudit vznik produktů při rozkladu organických sloučenin typu reziduálních farmak v ekosystému za použití AOP typu Fentonovy reakce. Výsledky projektu jsou potom určeny ke srovnání biotechnologických metod a AOP při potencionálním využití v dodatkové dekontaminaci odpadních vod na výstupech z ČOV.

Projekt zahrnuje:

1) Literární část – rešerše

- léčiva v životním prostředí
- vstup léčiv do životního prostředí, dokumentovaný výskyt
- biologické účinky, možnosti rozkladu pomocí AOP
- Fentonova reakce, mechanismus
- Fentonova reakce, praktické provedení

2) Experimentální část

- Fentonova reakce s rezidui léčiv (acetaminofen, diklofenak, ibuprofen, karbamazepin, kyselina salicylová a naproxen)
- stanovení zbytkových koncentrací farmaka po reakci
- příprava extraktů pro analýzu meziproduktů
- HPLC analýza meziproduktů, sběr vzorků pro MS
- MS analýzy

3) Vyhodnocení účinnosti rozkladu

- stanovení počtu a charakteru produktů na základě HPLC a MS

2 Teoretická část

2.1 Léčiva v životním prostředí

První léčiva se objevila již v pátém století před naším letopočtem. Jednalo se spíše o malé množství jednoduchých látek získávaných z rostlinného či živočišného zdroje. Používání a následné rozšíření léčiv v životním prostředí je úzce spojeno s pokroky vědy a novými chemickými objevy. Velký zlom a velmi významný rozvoj výroby léčiv začal po 2. světové válce a trvá dodnes. Na trhu se neustále objevují nová farmaka, dochází ke zvyšování výroby i spotřeby. [9] Nejpoužívanějšími léčivy jsou analgetika, antibiotika, protizánětlivá léčiva, látky ovlivňující nervový systém a další. V humánní medicíně je zaznamenáno používání až 3000 různých látek pouze za Evropskou unii. Co se týče Německa, Velké Británie a Austrálie, spotřeba nejpoužívanějších farmak se pohybuje v řádech stovek tun na rok. [10]

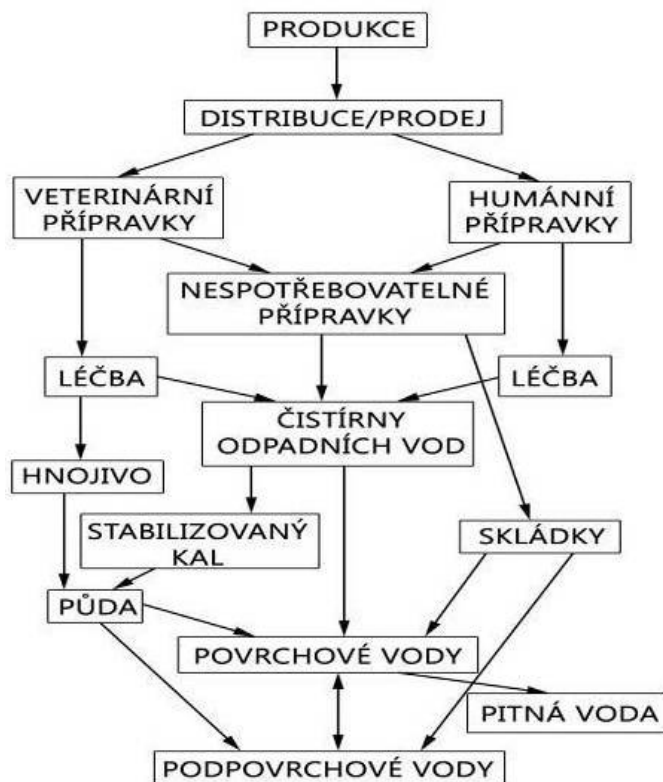
2.1.1 Vstup léčiv do ekosystému

Farmaka se často dostávají do ekosystému z odpadních vod pocházejících z nemocnic, veterinárních stanic, ze znečištěných vod po průmyslové výrobě, v odpadech z chovu ryb a z mnoha dalších odvětví. [11] Místa, na kterých se používá splaškový kal (např. hnojiva na zemědělsky obdělávaných polích), jsou také kritická. Je zde možnost, že dojde ke kontaminaci půdy a škodlivé látky budou spláchnuty do povrchových vod, či dojde k jejich průsaku do podzemních vod. [10]

Ve vyspělých zemích je velmi vysoká spotřeba léčiv, což se projevuje nálezem zvýšených koncentrací farmak v čistírnách odpadních vod (ČOV), či v povrchových vodách. [11] Spotřeba léčiv se v různých zemích výrazně liší. Roční celosvětová spotřeba léčiv je odhadována okolo 100 000 tun a více. [3]

Za primární zdroj vstupu farmak do životního prostředí jsou zodpovědní především pacienti užívající daná léčiva, či ženy používající hormonální antikoncepci. Aktivní látky z léčiv jsou vylučovány v podobě stolice a moči v nezměněné či metabolizované formě do odpadních vod a následně končí v ČOV. Neopomenutelným zdrojem kontaminace jsou i proslá léčiva, která se do vodního prostředí dostávají průsakem ze skládek, či po likvidaci do komunálních odpadních vod. [9] Pokud nedojde k jejich účinné eliminaci během

procesu v ČOV, dostávají se do vodního prostředí a v ojedinělých případech se mohou objevit i v pitné vodě. [3] Rezidua farmak a jejich metabolitů jsou obvykle detekovány ve stopových množstvích, ale i takto nízké koncentrace mohou mít toxické účinky na životní prostředí a organismy v něm žijící. [12]



Obr. 1 Vstup léčiv a jejich metabolitů do životního prostředí. [9]

2.1.2 Výskyt reziduí farmak v životním prostředí

Výskyt léčiv v životním prostředí (především hormonů) se stal předmětem zájmu společnosti až v roce 1970. Hlavním důvodem bylo zjištění, že používané syntetické steroidní hormony jsou obtížně biologicky rozložitelné. V polovině devadesátých let bylo mnohými průzkumy dokázáno, že farmaka se vyskytují v odtoku z čistíren odpadních vod. [3] V dnešní době je výskyt a význam reziduí farmak v ekosystému varující a znepokojující. Zvýšený zájem je soustředěn především na rezidua farmak a potenciální polutanty. [12]

Tyto události vedly k mnoha dalším výzkumům pro zjištění výskytu farmak v životním

prostředí. Díky následným experimentům se podařilo detekovat léčiva a jejich sloučeniny ve splaškových a odpadních vodách, v odtoku z čistíren odpadních vod, v povrchových a podzemních vodách a dokonce i ve vodovodní vodě. [3]

Léčiva často mají podobné fyzikálně-chemické vlastnosti jako jiná škodlivá xenobiotika, která se kumulují v životním prostředí a nepříznivě působí jak na vodní, tak i na suchozemské organismy. [12] Pro sledování osudu farmak v životním prostředí jsou používány snadno měřitelné polární sloučeniny např. ibuprofen, karbamazepin a fibráty. Další skupinou léčiv, které jsou často zkoumány a měřeny, jsou antibiotika. Důvodem je jejich velká spotřeba populací a zároveň tendence k tvorbě rezistentních mikrobiálních kmenů.

Důkazy o výskytu léčiv a jejich metabolitů ve vodním prostředí a půdách vedou k jednoznačnému závěru, že nedochází k jejich účinnému odstraňování, ani pomocí čističek odpadních vod, ani přirozeným biologickým rozkladem v životním prostředí. [3]

2.1.3 Osud léčiv a způsoby jejich eliminace

Přesný osud léčiv a jejich chování ve vodním prostředí nejsou zcela dostatečně známy. Díky tomu, že farmaka z velké většiny nejsou těkavými látkami, je jejich šíření v životním prostředí vázáno především na transport vodními toky. [10]

Pro účinnou eliminaci léčiv a celkově organických látek z životního prostředí jsou dva základní procesy – sorpční a degradační. V běžných ČOV se uplatňuje především sorpce na aktivovaný kal. [9] Biodegradace nastává buď za aerobních podmínek (aktivovaný kal) nebo za anaerobních (vyhňování a stabilizace). [10]

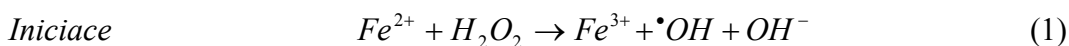
V neposlední řadě jsou procesy využívající přímého rozkladu organických polutantů pomocí oxidace a redukce. Vývoj těchto technik vedl ke vzniku samostatné oxidační skupiny, zvané - pokročilé oxidační procesy. Dostatečnému rozšíření těchto procesů brání ekonomická náročnost. Hledají se proto různé alternativy, mezi něž patří i Fentonova reakce. [13]

2.2 Fentonova reakce

V dnešní době se pro odstraňování obtížně biologicky rozložitelných polutantů v hydrosféře užívají různé pokročilé oxidační procesy (Advanced Oxidation Processes – AOPs). Podstatou je oxidace látek na sloučeniny jednodušší. Tyto procesy jsou založeny na tvorbě volných hydroxylových radikálů, které patří mezi nejsilnější oxidační činidla (standardní redoxní potenciál 2,8). [5] Velkou výhodou těchto procesů je nízká selektivita a efektivní rozklad organických sloučenin, převážně na oxid uhličitý a vodu. Tyto metody však mají i velkou nevýhodu, kterou je finanční náročnost. Výjimku tvoří Fentonova reakce. [13] Tato chemická reakce, pozorována prvně již na počátku 20. století H.J.H Fentonem, je na jednu stranu fascinující svou relativní jednoduchostí (Fe^{2+} ionty s H_2O_2) a na druhou stranu velmi náročná na pochopení, díky složitému a dodnes ne zcela objasněnému mechanismu. Reakce je středem zájmu mnoha výzkumů, jelikož je velmi běžnou, jak v biologických, tak i v chemických systémech. Přes všechny možné experimenty jde stále o velmi kontroverzní téma. [7]

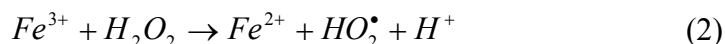
2.2.1 Mechanismus

Fentonova reakce je považována za velmi účinnou metodu použitelnou pro oxidaci organických sloučenin, které jsou oxidativně rozkládány pomocí hydroxylových radikálů, za přítomnosti železnatých iontů jako katalyzátoru. Základem je tato relativně jednoduchá reakce.

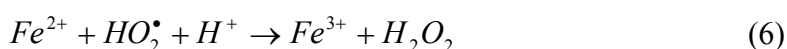
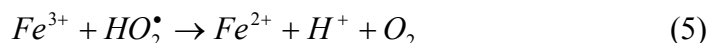
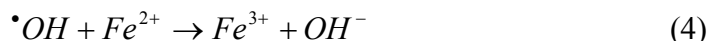
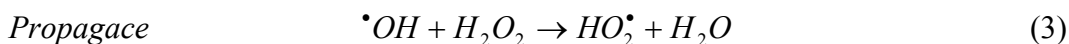


Průběh reakce mezi železnatými ionty a peroxidem vodíku je velmi rychlý a prakticky téměř okamžitě vzniká hydroxylový radikál. Průběh mechanismu, při kterém následně vznikají hydroxylové a hydroperoxylové radikály, je poměrně složitý. Dochází k mnohým reakcím a vzájemným interakcím daných sloučenin. [14] Klasický průběh Fentonovy reakce shrnují následující rovnice.

Vznikající železité ionty katalyzují rozklad peroxidu vodíku:

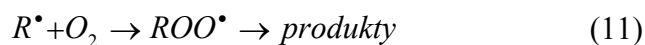


Hydroxylové radikály dále reagují a vytvářejí další radikály, např. hydroperoxylové:



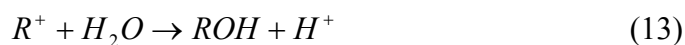
Vznikající hydroperoxylový radikál HO_2^{\bullet} má nižší oxidační schopnosti v porovnání s hydroxylovým radikálem. Reakce (1)-(7) mohou být celkově definovány jako disociace peroxidu vodíku v přítomnosti iontů železa jako katalyzátoru. [15]

Hydroxylový radikál také může oxidovat organickou látku a následně vzniklý radikál podléhá další oxidaci. Oxidace probíhá velmi rychle. Je závislá na teplotě a počáteční koncentraci železnatých iontů. Poměr koncentrace peroxidu vodíku k organickému substrátu určuje rozsah oxidace.



Radikály organických látek mohou následně podléhat reakcím:

a) oxidačním



b) redukčním

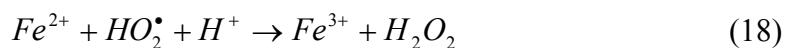
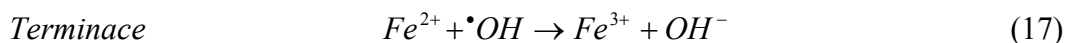


c) dimerizačním



Z reakcí vyplývá, že zajištěním optimálních podmínek (dostatečně dlouhá doba reakce, vhodná teplota a správná koncentrace peroxidu vodíku) je možné dosáhnout účinného rozkladu organického substrátu. [6, 7, 16]

V případě, že již nejsou k dispozici žádné další sloučeniny, hydroxylové a hydroperoxylové radikály jsou zachytávány reakcí se železnatými ionty:



[7, 16]

2.3 Faktory ovlivňující Fentonovu reakci

Průběh a účinnost Fentonovy reakce ovlivňuje řada různých parametrů, jež je nutné brát v úvahu, jak v praxi, tak při experimentech. Mezi klíčové faktory patří především vliv hodnot pH, koncentrace peroxidu vodíku, železnatých iontů a jejich poměry, reakční doba, struktura organické látky, reakční teplota a charakteristika odpadní vody.

2.3.1 Vliv pH

Účinnost Fentonovy reakce je velmi závislá na hodnotě pH. Reakční rychlost i účinnost rozkladných procesů klesá s rostoucím pH. V klasické Fentonově reakci je používán síran železnatý jako zdroj železnatých kationtů a ideální pH se pohybuje okolo hodnoty 3.

Maximální katalytické aktivity Fentonovy reakce se dosahuje při hodnotách pH 2,8–3. Při růstu hodnot pH nad hranici 3 dochází ke srážení železnatých iontů ve formě hydroxidu železitého a vede to k přednostnímu rozkladu peroxidu vodíku na kyslík a vodu. Při velmi kyselém pH (<2) dochází k inhibici redukční reakce železitých iontů s peroxidem vodíku a tím regeneraci železnatých iontů. [17]

Použitím vhodného zdroje železnatých iontů může Fentonova reakce probíhat i za neutrálního pH. Jedním z těchto zdrojů je $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (Mohrova sůl), která je dostatečně stálá proti oxidaci vzdušným kyslíkem. Tato vlastnost je velmi užitečnou při jejím použití v klasické Fentonově reakci. Mohrovu sůl je tedy možné použít jako zdroj železnatých iontů pro Fentonovu reakci v neutrální oblasti pH s téměř stejnými a často i lepšími výsledky. [18]

2.3.2 Vliv reakční teploty

Zvýšená teplota má pozitivní vliv na kinetiku a účinnost Fentonovy reakce. Vliv teploty na účinnost Fentonovy reakce však není tak výrazný v porovnání s jinými faktory, které ji ovlivňují. Pro efektivní průběh reakce nejsou vhodné teploty příliš nízké ani příliš vysoké. Při teplotě nižší než 8,3 °C dochází ke snížení rychlosti počátečních stádií reakce, tudíž je negativně ovlivněna celková rychlost reakce. Naopak při zvýšení reakční teploty nad 50 °C dochází k poklesu účinnosti kvůli rozkladu peroxidu vodíku na kyslík a vodu. Rychlost rozpadu se zvyšuje 2,2krát každých 10 °C v teplotním rozmezí 20–100 °C. Za nejoptimálnější jsou považovány hodnoty teploty v rozmezí 20–30 °C, jelikož v tomto rozmezí je prokázána nejvyšší reakční účinnost. [17, 15]

2.3.3 Vliv dávek peroxidu vodíku, železnatých iontů a jejich poměry

Množství železnatých iontů a peroxidu vodíku jsou dva velmi úzce související faktory, které významně ovlivňují proces Fentonovy reakce. Poměr mezi železnatými ionty a peroxidem vodíku ovlivňuje zachytávání hydroxylových radikálů i rychlost produkce, jejich optimální molární poměr je 1:10 ($\text{Fe}^{2+} : \text{H}_2\text{O}_2$).

Dávkou přidaného peroxidu vodíku je silně ovlivněn stupeň oxidace organické látky, což nachází velké uplatnění u těch látek, jejichž meziprodukty jsou toxické. Množství peroxidu vodíku obvykle odpovídá teoretickému stechiometrickému množství potřebnému k produkci kyslíku. V praxi je však dané množství zjišťováno především experimentálně, v závislosti na počáteční koncentraci daného polutantu.

Počáteční reakční rychlost je závislá na množství přidaného katalyzátoru. Přesné množství katalyzátoru, jež je nutno do reakce přidat, se stanovuje experimentálně. Experiment je založen na poznatku, že s rostoucí koncentrací katalyzátoru se zvyšuje účinnost odstraňování organických látek až do určitého bodu, kdy další přídavek katalyzátoru nevyvolá žádnou odezvu.

Oxidace začne probíhat jen za podmínek, kdy je dávka katalyzátoru menší než dávka peroxidu vodíku. Pokud však použité množství katalyzátoru převáží množství peroxidu vodíku, proces se obrátí v chemickou koagulaci, což má za následek značné zpomalení, až zastavení procesu. [15, 17, 19]

2.3.4 Vliv reakční doby

Vhodná reakční doba pro úspěšný průběh Fentonovy reakce se určuje dle struktury a koncentrace dané organické látky, dávky katalyzátoru a stupně znečištění odpadní vody. Pro látky s jednodušší strukturou je vhodná reakční doba v řádech desítek minut (např. pro oxidaci Fenolu 30-60 min). U látek složitějších struktur, či vyšších koncentrací se pohybuje ideální reakční doba v řádech hodin. Určit konec reakce může být celkem obtížné. Přítomnost zbytkového peroxidu vodíku může zasahovat do mnoha analýz odpadních vod. Může být odstraněn zvýšením hodnot pH na 7-10 nebo neutralizací roztokem hydrogensířičitanu.

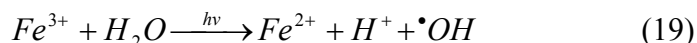
Průběh reakce je možno pozorovat pomocí charakteristických barevných změn (ztmavnutí) odpadních vod po přidání peroxidu vodíku. Po kompletním průběhu reakce dojde k opětovnému zesvětlení reakčního roztoku. [19]

2.4 Modifikace Fentonovy reakce

S ohledem na obrovský zájem o Fentonovu reakci se stále vyvíjejí nové způsoby a modifikace této reakce, jež nesou označení Fenton-like reaction. Mezi nejvýznamnější a nepoužívanější modifikace patří foto-Fentonova reakce a elektro-Fentonova reakce. [20]

2.4.1 Foto-Fentonova reakce (FFR)

Tato fotokatalytická reakce patří mezi nejúčinnější metody používané pro generování hydroxylových radikálů. K její realizaci vedlo zjištění, že UV záření podporuje disociaci oxidantu a tvorbu vysoce reaktivního radikálu. Bylo prokázáno, že při ozáření světelným zdrojem o přijatelné vlnové délce (180–400 nm), tedy viditelným nebo UV světlem, fungují železité ionty jako katalyzátor při tvorbě hydroxylových radikálů a reakční rychlost Fentonovy reakce se významně zvýší. Probíhá tedy tzv. foto-fentonova reakce, při níž dochází k produkci hydroxylových radikálů a zároveň k obnově Fe^{2+} .



[20]

2.4.2 Elektro-Fentonova reakce (EFR)

Použití této reakce je vhodné pro degradaci většiny organických sloučenin, zahrnujících toxické a biologicky špatně rozložitelné látky. Na katodě dochází k redukci rozpuštěného kyslíku, jímž je daný roztok probubláván, za tvorby peroxidu vodíku.



Vznikající peroxid vodíku může poté reagovat s externě přidávanými železnatými ionty a produkovat hydroxylové radikály, což je klasická Fentonova reakce. Výhodou EFR oproti klasické Fentonově reakci je velmi přesné dávkování peroxidu vodíku podle dodávaného proudu a tím je dosaženo snadnější manipulace a kontroly nad používaným množstvím peroxidu vodíku. [21]

2.4.3 Fotoelektro-Fentonova reakce (FFR)

Byly prokázány pozitivní účinky ultrafialového (UV) záření na EFR. Pokud dochází během elektrolýzy k osvětlení reakce UV zářením či viditelným světlem, výrazně se zvyšuje účinnost reakce. UV zářením je podporována generace železnatých iontů, tudíž je zvýšen i jeho katalytický efekt.

Kombinace metody EFR a UV záření byla nazvána Fotoelektro-Fentonova reakce. Byla prvně navržena pro rozklad 4-chlorfenolu (Brillas 1998). [21, 22]

2.5 Léčiva sledovaná v životním prostředí

2.5.1 Nesteroidní protizánětlivé látky (NSPZL)

Nesteroidní protizánětlivé látky patří v současnosti mezi jedny z nejčastěji používaných skupin léčiv. Jsou charakteristické svými antipyretickými, analgetickými a antiflogistickými účinky. Nicméně u nich byly prokázány i nežádoucí účinky ovlivňující hepatální, kardiovaskulární a gastrointestinální systém. [23] Typickým projevem je poškození žaludeční sliznice, snížené prokrvení ledvin či gastrointestinální krvácení. Nejčastěji jsou pozorovány nežádoucí účinky v oblasti žaludku a střev. [8]

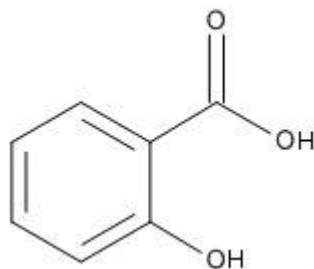
Jak pozitivní, tak i negativní účinky těchto léčiv se odvíjejí od jejich schopnosti inhibovat enzym zvaný cyklooxygenasa (COX), který se v těle vyskytuje ve dvou formách - konstitutivní (COX-1) a indukibilní (COX-2). NSPZL způsobují neselektivní inhibici obou forem, čímž dochází ke snížení zánětlivých procesů, ale i k vzniku nežádoucích účinků např. kvůli inhibici COX-1, jejíž produkty mají ochranné účinky na žaludeční sliznici.

Po chemické stránce jde o velmi nejednotnou skupinu farmak, ale mají řadu společných farmakodynamických vlastností a tudíž i stejné indikace. V současnosti existuje několik desítek NSPZL, z nichž cca 20 tvoří hlavní komponenty stovek hromadně vyráběných léčivých přípravků tlumících bolest. [24]

Výběr vhodného léčiva ze skupiny NSPZL je určen poměrem mezi terapeutickým a nežádoucím účinkem látky v daném individuálním případě. Ve většině zemí jsou dostupné bez lékařského předpisu, ale lékaři stále hrají hlavní roli v poradenství ohledně nejvhodnějšího farmaka pro daného pacienta a potřebnou léčbu. [23]

Kyselina salicylová

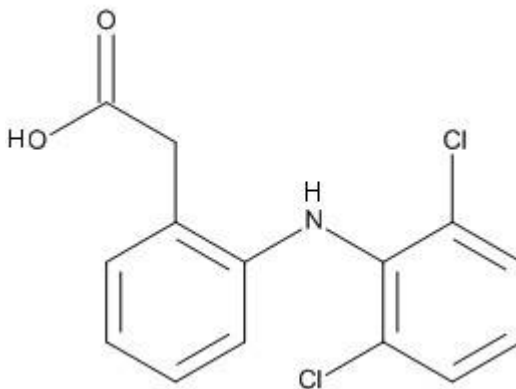
Kyselina salicylová je charakteristickým představitelem skupiny NSPZL. Jde o dobré analgetikum, účinné antipyretikum a ve vyšších dávkách (nad 3 g/den) má dobré protizánětlivé účinky. [24] Akutní intoxikace se vyvine při dávce vyšší než 10 g, kdy dochází k porušení acidobazické rovnováhy krve. Základním mechanismem účinku je ireverzibilní inhibice enzymu COX zapojeného do syntézy prostaglandinů. [8]



Obr. 2 Kyselina salicylová

Diklofenak

Tento derivát fenylacetové kyseliny má analgeticko-antipyretické i protizánětlivé účinky. Ve srovnání s naproxenem a kyselinou salicylovou vykazuje vyšší účinnost. [24] Díky vysoké účinnosti se podává v nízkých dávkách. Optimální denní dávka je 50–150 mg. Metabolizace v těle probíhá velmi rychle, eliminační poločas je 1-2 hod. [8] Diklofenak je používán při léčbě akutních i chronických stavů, především revmatoidní artritidy a osteoartritidy. Nežádoucí účinky jsou obdobné jako u ostatních NSPZL. [24]

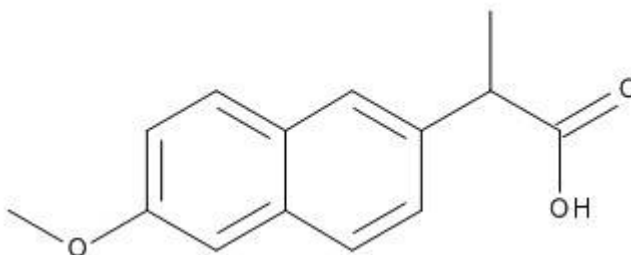


Obr. 3 Diklofenak

Naproxen

Naproxen je používán, pokud není úspěšná terapie kyselinou salicylovou. Naproxen má dobré analgetické i protizánětlivé účinky. Je vhodný při chronických revmatických zánětech, někdy je podáván i u migrény. Nežádoucí účinky se projevují velmi zřídka.

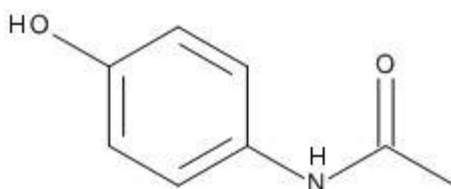
[8, 24]



Obr. 4 Naproxen

Acetaminofen

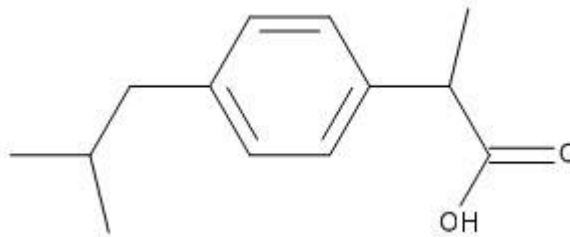
Acetaminofen je účinné analgetikum-antipyretikum bez antiflogistické aktivity. Doporučená denní dávka je 0,5-1,0 g. Intenzita účinku dávek odpovídá účinku kyseliny salicylové ve shodných dávkách. [25] Acetaminofen je tedy používán jako alternativa, pokud kyselina salicylová vyvolá nežádoucí účinky (zažívací potíže, zvýšené krvácení). Acetaminofen však nemá dostatečně silné protizánětlivé účinky, nemůže být v této indikaci použit samostatně. [24] Je užíván na snížení teploty při horečce, na utišení lehkých a středně silných bolestí např. bolesti zubů, bolesti hlavy, bolesti zad, bolesti kloubů a svalů při chřipkových onemocněních a při bolestivé menstruaci. [25] Většinou je dobře snášen. Předávkování acetaminofenem je potenciálně smrtelné u všech skupin pacientů. Intoxikace nastává při jednorázové dávce vyšší než 10 g. [8]



Obr. 5 Acetaminofen

Ibuprofen

Ibuprofen má dobrá antiflogistické a analgetické účinky. Je vhodný pro terapii akutních bolestivých stavů, zánětlivých a degenerativních kloubních chorob i u bolestí zubů. [8] Zmírňuje bolest, otoky a horečku způsobené zánětem. [25] Nežádoucí účinky jsou vyvolány málokdy. Patří k volně prodejným NSPZL. [24]



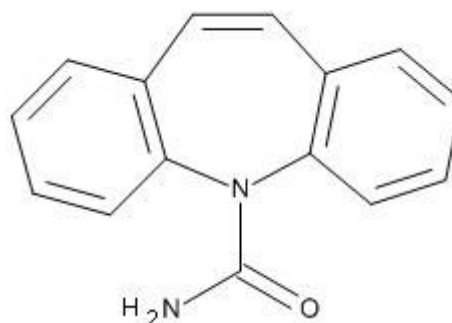
Obr. 6 Ibuprofen

2.5.2 Antiepileptika

Antiepileptika jsou farmaka využívaná k léčbě různých forem epilepsie. Mechanismus účinku je založen na blokaci vzniku epileptického výboje a omezení jeho následného šíření v CNS. [8]

Karbamazepin

Karbamazepin je účinné antiepileptikum, které kromě antikonvulzivních účinků vykazuje také účinky neurotropní, psychotropní a analgetické u bolestí neurogenního původu. Karbamazepin je využíván především k léčbě epilepsie a prevenci epileptických záchvatů. Je vhodný pro monoterapii i kombinovanou léčbu. [26]



Obr. 7 Karbamazepin

3 Experimentální část

3.1 Použité chemikálie

Pro experiment byly použity tyto chemické látky: acetaminofen (Sigma Ultra, >99,0%), diklofenak (lékopisná čistota, Zentiva), ibuprofen (lékopisná čistota, Zentiva), naproxen (99,9% čistota, Sigma), karbamazepin (lékopisná čistota, Zentiva), chloroform (čistý, Lachema, destilovaný před použitím), peroxid vodíku (Lach-ner, 30%, p.a.), síran železnato-amonný hexahydrát (Mohrova sůl, Lachema, čistý), kyselina salicylová (p.a., Lachema ČR), kyselina octová (čistota p.a., Merck), methanol pro HPLC (Lab-Scan) a síran hořečnatý bezvodý (Lach-Ner, čistý). K přípravě roztoků a mobilních fází byla použita deionizovaná voda připravená na přístroji Demiwa 3 roi.

3.2 Přístroje

HPLC analýzy extraktů byly prováděny na kapalinovém chromatografu Shimadzu, sestávajícího z vysokotlakého čerpadla Shimadzu LC20AD a detektoru Shimadzu SPD20A. K nástřiku na kolonu byl použit dávkovací ventil Rheodyne s nástřikovou smyčkou o objemu 20 μl . Data z detektoru byla vyhodnocena programem Clarity. K analýzám byla použita kolona 250 x 4,6 mm, plněná sorbentem Reprisil 100 C-18, 5 μm . Podmínky analýz jsou uvedeny v tabulce (Tab. 1).

Tab. 1 Složení mobilních fází a vlnové délky pro detekci zkoumaných analytů. Průtok mobilní fáze 1 ml/min.

| Léčivo | Mobilní fáze | λ [nm] |
|--------------------|--|-------------------|
| acetaminofen | MeOH:H ₂ O 6:4(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 249 |
| diklofenak | MeOH:H ₂ O 8:2(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 280 |
| ibuprofen | MeOH:H ₂ O 8:2(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 230 |
| naproxen | MeOH:H ₂ O 6:4(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 271 |
| karbamazepin | MeOH:H ₂ O 6:4(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 285 |
| kys. salicylová | MeOH:H ₂ O 6:4(v/v), 0,1% CH ₃ COOH | 303 |

Extrakty z reakčních směsí předseparovaných HPLC byly analyzovány na hmotnostním spektrometru typu Bruker-Esquire 3000 (ESI).

Dále byly použity přístroje: magnetická míchačka IKA-basic (IKA, SRN), rotační vakuová odparka Laborota 4002 (Heidolph, SRN) a další běžné laboratorní vybavení.

Hodnota CHSK pro zpracováváný roztok kyseliny salicylové byla stanovena na Ústavu technologie vody a prostředí VŠCHT v Praze.

3.3 Realizace Fentonovy reakce

Bylo připraveno 6 roztoků léčiv v deionizované vodě o definované koncentraci (viz Tab. 2). Do 1 l takto připraveného roztoku každého farmaka bylo přidáno 5,5 ml roztoku Mohrovy soli ($c = 1 \text{ g/l}$) a 25 μl 30% peroxidu vodíku za současného míchání roztoku na magnetické míchačce. Reakce probíhala přes noc za laboratorní teploty. Následující den byl zjišťován úbytek léčiva pomocí tenkovrstvé chromatografie (roztok vzorku byl

srovnáván s roztokem standardu). K vzorkům vykazujícím přítomnost výchozí látky, bylo přidáno další množství peroxidu vodíku (viz Tab. 2) a reakce probíhala dalších 24 hodin. Přídavek byl v případě potřeby opakován a reakce byla považována za dokončenou, pokud nebylo možné léčivo jednoznačně detekovat tenkovrstvou chromatografií. Souběžně byly provedeny experimenty ve stejném uspořádání bez přídavku Mohrovy soli, aby se vyloučila možnost destrukce molekuly samotným peroxidem vodíku.

Tab. 2 Použité výchozí koncentrace roztoků léčiv, přídavek peroxidu vodíku jako násobky jednotlivé dávky 25 μ l pro reakci na 24 hodin a celková doba reakce T. Základní dávka peroxidu vodíku byla odvozena z hodnoty CHSK pro testovaný roztok kyseliny salicylové.

| Léčivo | c [mg/l] | V _{H₂O₂} [μ l] | T [h] |
|-----------------|-------------|---|----------|
| acetaminofen | 16 | 1x25 | 24 |
| diklofenak | 35 | 5x25 | 120 |
| ibuprofen | 22 | 1x25 | 25 |
| naproxen | 27 | 7x25 | 168 |
| karbamazepin | 25 | 11x25 | 264 |
| kys. salicylová | 15 | 1x25 | 24 |

3.4 Izolace produktů

Po ukončení reakce byla celá reakční směs (1 l) po částech extrahována chloroformem v 250ml dělicí nálevce (na 200 ml roztoku léčiva bylo použito: 20 ml CHCl₃). Extrakty do chloroformu byly spojeny a sušeny přes noc bezvodým síranem hořečnatým. Sušidlo bylo následně odfiltrováno a chloroform odpařen za vakua. Odparek byl poté rozpuštěn v 1 ml methanolu a takto připravený vzorek byl použit pro další analýzy.

3.5 Analýza extraktů

Vzorky extrahované organické hmoty byly analyzovány pomocí HPLC za účelem stanovení zbytkového množství výchozích substancí a z důvodů posouzení množství a charakterů produktů Fentonovy reakce jednotlivých léčiv. Podmínky analýz jsou uvedeny v tabulce (Tab. 1).

Kromě uvedených vlnových délek pro detekci byly souběžně detegovány chromatogramy při vlnové délce 215 nm jako universální detekce.

Extrakty z reakčních směsí předseparovaných HPLC byly analyzovány na hmotnostním spektrometru ionizací elektrosprejem. Analýza látek pomocí MS byla použita pro zjištění molekulární hmotnosti a charakteru vznikajících produktů Fentonovy reakce.

4 Výsledky a diskuse

V současnosti, kdy otázka přítomnosti reziduí organických sloučenin v ekosystému nabývá atraktivity i důležitosti, je vyvíjena řada metod, které by byly schopny tyto látky odstraňovat nebo alespoň snižovat jejich koncentrace. Značnou část organické kontaminace tvoří právě rezidua běžně užívané spotřební chemií a farmaceutických preparátů. Vzhledem k tomu, že vstupní branou těchto látek do ekosystému jsou komunální odpadní vody, je vhodné se zaměřit na jejich čištění i z hlediska výše diskutovaných substancí.

Současné čistírenské technologie jsou schopny odstranit pouze část těchto speciálních organických sloučenin. Nové dodatečné metody jsou vyvíjeny na bázi chemických, fyzikálních i biologických procesů. U technologií, které rozkládají či modifikují organické sloučeniny, je však často přehlížen fakt tvorby nových substancí s nepředvídatelnou toxicitou. V technologické praxi se úbytek kontaminace vyjadřuje obvykle jako změna hodnot CHSK či TOC. Uvedené parametry však neposkytují jakoukoliv informaci o typu přeměny a vzniku nových látek. Vzhledem k tomu, že v důsledku probíhajících degradačních reakcí se mohou tvořit sloučeniny vysoce toxické, je vhodné se zaměřit nejen na celkovou účinnost procesu vzhledem k hodnotám CHSK a TOC, ale pokusit se zjistit i počet a druh vznikajících látek.

Vzhledem k tomu, že cílem práce nebyla optimalizace Fentonovy reakce, nýbrž přibližná orientace v počtu nově vznikajících sloučenin, byl zvolen nejjednodušší způsob provedení s Mohrovou solí, který nevyžaduje nastavení optimální hodnoty pH. Nakonec v reálné technologii se stejně nedá předpokládat úprava pH velkých objemů odpadní vody.

4.1 Vyhodnocení účinnosti rozkladu farmak

Měřením zbytkových koncentrací studovaných látek po provedení reakce pomocí HPLC byly stanoveny přibližné účinnosti rozkladu mateřské substance. U acetaminofenu, naproxenu, karbamazepinu a kyseliny salicylové bylo nalezeno pod 1 % původního množství. U diklofenaku a ibuprofenu byla účinnost podle HPLC signálu přibližně 80 %, reálná účinnost je vyšší, neboť se dále prokázala nehomogenita integrovaného píku a použitá plocha z HPLC měření představuje součtový signál rezidua mateřské látky a nějaké její transformované formy (Tab. 3).

Tab. 3 Účinnost rozkladu pro jednotlivá farmaka.

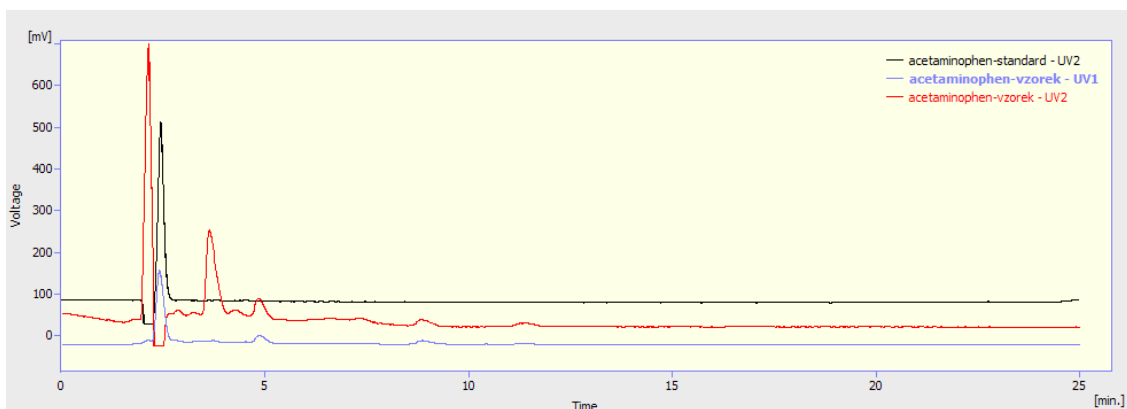
| Léčivo | η (%) |
|-----------------|------------|
| acetaminofen | >99 |
| diklofenak | 80 |
| ibuprofen | 80 |
| naproxen | >99 |
| karbamazepin | >99 |
| kys. salicylová | >99 |

4.2 Produkty rozkladu farmak

Z důvodu posouzení rozkladu studovaných látek při Fentonově reakci byly analyzovány extrakty reakčních směsí pomocí HPLC, kdy byla provedena detekce při vlnové délce typické pro analýzu mateřské substance a souběžně detekce při 215 nm, jako univerzálnější detekce. Na obrázcích jsou pro snadnější orientaci uvedeny ještě chromatogramy výchozí látky. U obrázků (Obr. 8 – Obr. 14) je použito barevné rozlišení signálů: černá – standard (UV2), červená – produkty (UV2), modrá – produkty (UV1).

Acetaminofen

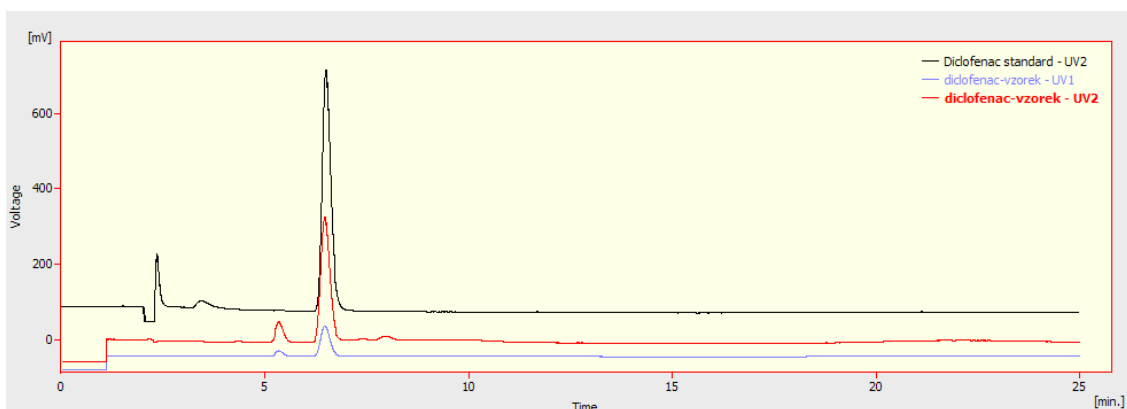
V případě acetaminofenu (Obr. 8) lze pozorovat vznik minimálně dvou nových látek, z nichž jedna má zjevně absorpci odpovídající přítomnosti aromatického jádra. MS analýza izolované frakce s retencí 4,8 min. vykazuje látku s m/z 222, která pravděpodobně souvisí s mateřskou substancí vzhledem k aromatickému charakteru. Izolovaná frakce odpovídající píku s maximem v čase 3,7 min odpovídá sloučenině s m/z 301, nicméně nevykazuje absorpci obvyklou pro aromatické sloučeniny.



Obr. 8 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok acetaminofenu s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 249 nm, UV2 = 215 nm).

Diklofenak

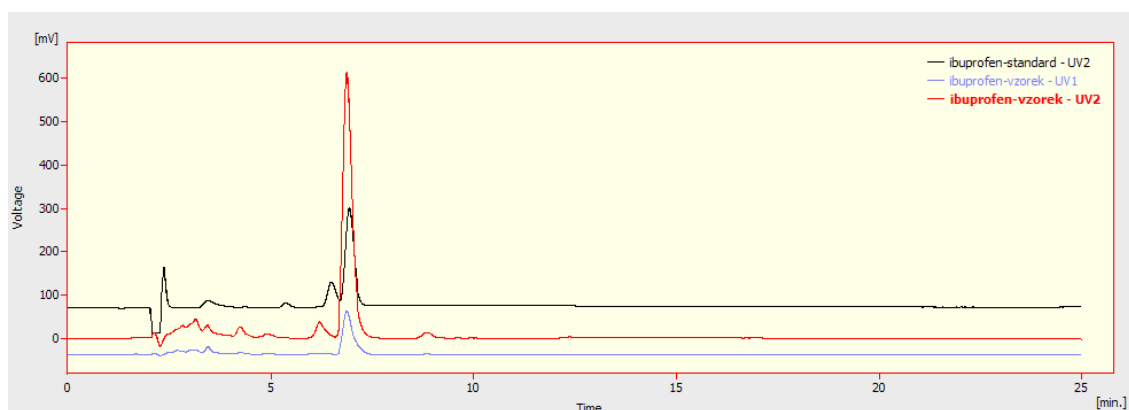
Na obrázku (Obr. 9) je srovnání chromatogramu diklofenaku a extraktu reakční směsi po jeho zpracování Fentonovou reakcí. Signál s retencí 5,32 min vykazuje absorpci odpovídající aromatickým sloučeninám a molekulární pík s m/z 215. Analýza MS spektra nevykazuje přítomnost původních, na aromát vázaných, atomů chloru. Hypoteticky lze potom produkt považovat za dechlorovaný, dvakrát hydroxylovaný analog diklofenaku, který navíc postrádá původní acetylovou skupinu.



Obr. 9 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok diklofenaku s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 280 nm, UV2 = 215 nm).

Ibuprofen

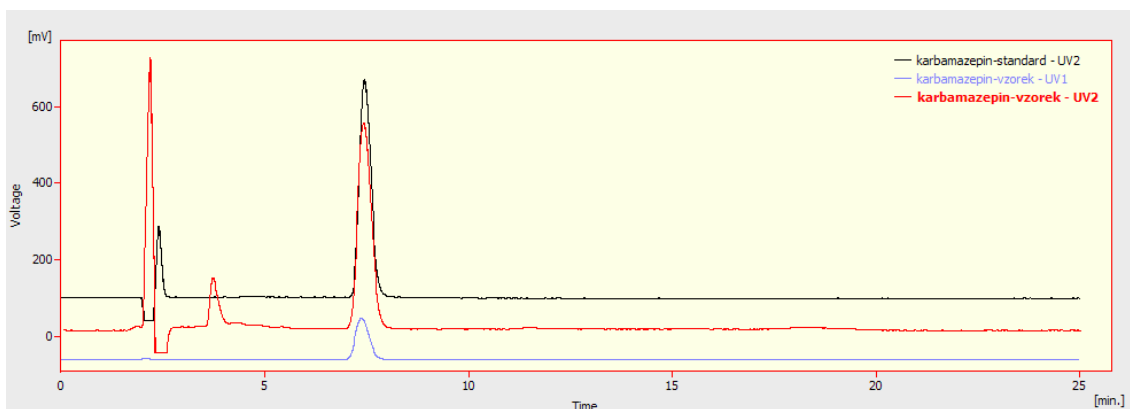
Analýza rozkladných produktů ibuprofenu neprokázala přítomnost majoritního produktu rozkladu při Fentonově reakci. MS analýza rovněž nedala jasnější výpověď o charakteru vznikajících látek. Při pokusu popsat interferující substanci z kvantitativní HPLC analýzy lze dojít pouze k závěru, že se pravděpodobně jedná o zdvojenou modifikovanou molekulu ibuprofenu.



Obr. 10 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok ibuprofenu s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 230 nm, UV2 = 215 nm).

Karbamazepin

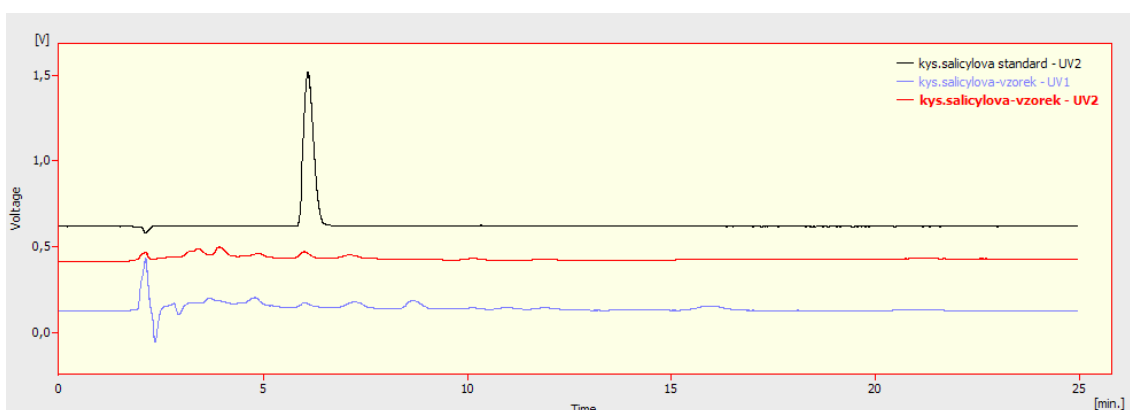
V případě karbamazepinu (Obr. 11) byl nalezen jen jeden nově vzniklý signál s absorpcí pouze při 215 nm. MS analýza odpovídající frakce neukázala přímou souvislost v původní molekulou karbamazepinu a je tedy sporné, zda se vůbec jedná o látku související s výchozím karbamazepinem, či o kontaminaci vzorku. Ze získaných MS dat nebylo možné určit typ látky.



Obr. 11 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok karbamazepinu s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 285 nm, UV2 = 215 nm).

Kyselina salicylová

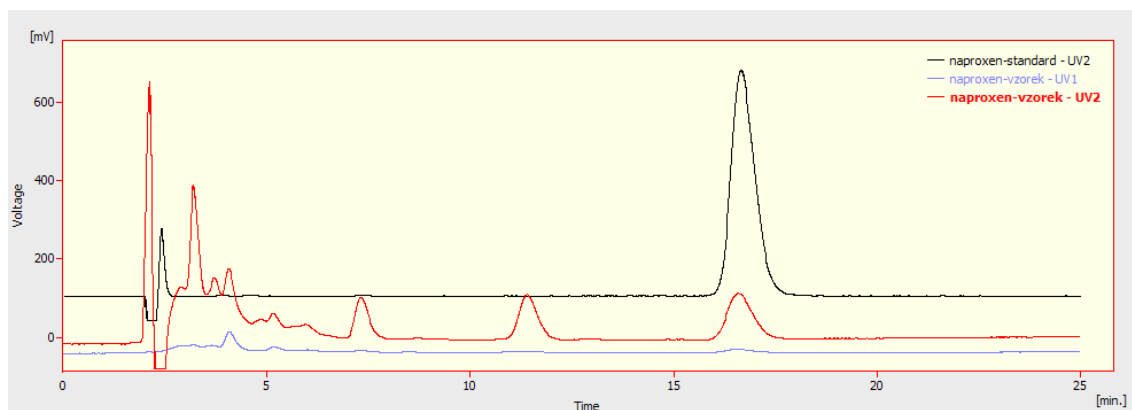
V případě kyseliny salicylové je situace opět obtížně řešitelná. Chromatogramy sice dávají přehled o několika substancích s absorpcí v oblasti typické pro aromáty, nicméně je jich několik a jsou ve velmi nízkých koncentracích. Výsledek je v souladu s obecně dokumentovanými vlastnostmi kyseliny salicylové, která ochotně podléhá rozkladným procesům v technologii čištění odpadních vod. Lze pouze konstatovat, že ke kompletnímu rozkladu nedochází ani při Fentonově reakci za použitých podmínek. Posouzení struktury a toxicity vznikajících produktů není možné na základě provedeného experimentu.



Obr. 12 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok kyseliny salicylové s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 303 nm, UV2 = 215 nm).

Naproxen

Na obrázku (Obr. 13) je srovnání chromatogramů extraktů po Fentonově reakci se standardem naproxenu. Zjevný je vznik dvou látek souvisejících s mateřskou substancí – naproxenem s retencemi 7,31 min. a 11,39 min. Tyto molekulární píky s m/z 279 a 281 odpovídají modifikovaným molekulám naproxenu s větší polaritou, což se celkově shoduje s principem Fentonovy reakce.



Obr. 13 Chromatogram získaný separací na HPLC srovnávající standardní roztok naproxenu s produkty vznikajícími po průběhu Fentonovy reakce (UV1 = 271 nm, UV2 = 215 nm).

5 Závěr

V této práci bylo studováno chování šesti farmak - acetaminofenu, diklofenaku, ibuprofenu, karbamazepinu, naproxenu a kyseliny salicylové – ve Fentonově reakci s cílem zjistit, zda během procesu nevznikají další sloučeniny, které by mohly při praktickém použití v technologii čištění odpadních vod být toxičtější v životním prostředí, než farmaka výchozí. Analýzou reakčních směsí bylo prokázáno, že v procesu nedochází k totální oxidaci. Pomocí HPLC bylo nalezeno mnoho produktů, u kterých byl proveden pokus analyzovat jejich charakter pomocí MS spekter. Vzhledem k nepatrným koncentracím na pozadí kontaminace látkami z použitých činidel a rozpouštědel, se nepodařilo určit přesnou strukturu, což ani nebylo cílem práce. Bylo možné alespoň určit molekulární ionty pravděpodobných produktů. Celkem zřejmou je dechlorace diklofenaku a hydroxylační reakce aromátů, které jednak odpovídají principu Fentonova procesu a které mohou být jasně identifikovány podle vzájemných poloh standardů a produktů na HPLC chromatogramech. Kromě acetaminofenu a kyseliny salicylové, které v tomto ohledu vykazují anomální charakter, je tento fakt potvrzen.

Na základě získaných výsledků lze konstatovat, že ani AOP zjevně nefungují beze zbytku a bude třeba věnovat velkou pozornost identifikaci vznikajících produktů, pokud by tato technologie měla být součástí procesů zpracovávajících odpadní vody následně vypouštěné do ekosystému. Přítomnosti reziduálních meziproductů se zřejmě nebude možné vyhnout ani optimalizací procesu, protože reálné znečištění a tedy i substrát je multikomponentní a jen stěží bude možné optimalizovat proces do totální oxidace substrátů.

Soupis bibliografických citací

[1] Váňa M., Wanner F., Matoušová L., Fuksa J.K.: Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV. *VTEI* (2010), 52:2, 1-3.

[2] Fuksa J.K.: Farmaka ve vodách – stručná informace. *Limnologické noviny*, číslo 2 (2008), 2-3. ISSN 1212-292.

[3] Kümmerer K.: Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks, second edition. Springer Berlin Heidelberg New York (2004), 4-8. ISBN 3-540-21342-2.

[4] Bc. Weiss J.: Posouzení ekotoxicity vybraných léčiv. Diplomová práce, Vysoké učení technické v Brně, Brno (2009). Dostupné z URL:

<http://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=13995>

[cit. 7.3.2011]

[5] Martínez N.S.S., Fernández J.F., Segura X.F., Ferrer A.S.: Pre-oxidation of an extremely polluted industrial wastewater by the Fenton's reagent. *Journal of Hazardous Material B101* (2003), 315-317.

[6] Moriarty, Nihar R. and Wei, Irvine W.: Oxidation of 2,4-dinitrotoluene using Fenton's reagent: reaction mechanisms and their practical applications. *Civil and Environmental Engineering Faculty Publications* (1993), Paper 2.

[7] Barbusiński K.: Fenton reaction - controversy concerning the chemistry. *Ecological Chemistry and Engineerings* (2009), Vol. 16, No.3, 347-357.

[8] Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie. Praha, GRADA Publishing (2002), 324-368.

[9] Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: Léčiva nový enviromentální polutant. *Chemické listy* (2009), 103, 540-547.

- [10] Šídlová P., Podlipná R., Vaněk T.: Cytostatická léčiva v životním prostředí. *Chemické listy* (2011), 105, 8-14.
- [11] Huschek G., Hansen P.D., Maurer H.H., Krenzel D., Kayse A.: Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to European Commission recommendations. *Environmental Toxicology* (2004), 19, 226-227.
- [12] Hernando M.D., Mezcuá M., Fernández-Alba A.R., Barceló D.: Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta* (2006), 69, 334-337.
- [13] Dušek L.: Čištění odpadních vod chemickou oxidací hydroxylovými radikály. *Chemické listy* (2010), 104, 846 – 852.
- [14] Barbusiński K., Filipek K.: Use of Fenton's Reagent for Removal of Pesticides from Industrial Wastewater. *Polish Journal of Environmental Studies* (2001), Vol. 10, No. 4, 207–208.
- [15] Umar M., Aziz H.A., Yusoff M.S.: Trends in the use of Fenton, electro-Fenton and photo-Fenton for the treatment of landfill leachate. *Waste Management* (2010), 30, 2113–2121.
- [16] Tukač V., Malý M.: Katalytická oxidace fenolu peroxidem vodíku. *Chemické listy* (1999), 93, 201-206.
- [17] Bautista P., Mohedano A.F., Casas J.A., Zozo J.A., Rodríguez J.J.: An overview of the application of Fenton oxidation to industrial wastewaters treatment. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 83 (2008), 1323-1338.
- [18] Prousek J., Palacková E.: Oxidační degradace 1,4-dioxanu, morfolinu, cyklohexanonu a herbicidu bentazonu Fentonovou a modifikovanou Fentonovou reakcí. *Chemické listy* (2004). 98, 349 -353.

[19] Reference Library / Applications: Industrial Wastewater - Fenton's Reagent / Iron-Catalyzed Hydrogen Peroxide. Dostupné z URL:

<<http://www.h2o2.com/applications/industrialwastewater/fentonsreagent.html>>

[cit. 18.3.2011].

[20] Ruppert G., Bauer R., Heisler G.: The photo- Fenton reaction- an effective photochemical wastewater treatment process. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* (1993), (73), 75- 78.

[21] Jiang Ch., Zhang J.: Progress and prospect in electro-Fenton process for wastewater treatment. *Journal of Zhejiang University SCIENCE A* (2007), 8(7), 1118-1125.

[22] Ventura A., Jacquet G., Bermond A., Camel V.: Electrochemical generation of the Fenton's reagent: application to atrazine degradation. *Water Research* (2002), 36, 3517–3522.

[23] Mijatović V., Čalasan J., Horvat O., Sabo A., Tomić Z., Radulović V.: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Serbia: a comparison with Croatia and Denmark during 2005–2008. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2011), 67, 203-204.

[24] Hynie S.: Speciální farmakologie – díl 2, Autakoidy a látky ovlivňující bolest. Praha, Karolinum (1995), 97-136.

[25] Návrh změny výše a podmínek úhrady z moci úřední léčivých látek paracetamolu a ibuprofenu pro rektální aplikaci, Revize systému úhrad (2009), SUKLS97783/2009.

[26] Návrh změny výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny léčivých přípravků vzájemně terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky karbamazepin (N03AF01), Revize systému úhrad (2009), SUKLS149146/2009.