



Universitatea Națională de Știință și Tehnologie  
POLITEHNICA BUCUREȘTI  
Facultatea de Ingineria Sistemelor Biotehnice  
Școala Doctorală Ingineria Sistemelor Biotehnice  
Domeniul Ingineria Mediului

TEZĂ DE DOCTORAT

# EPURAREA APELOR CE CONȚIN COMPUȘI FARMACEUTICI (rezumat)

Coordonator științific:

Prof.habil.dr.ing.COVALIU-MIERLĂ Cristina-Ileana

Doctorand:

PÎRVU(NIȚU) Florinela

București, 2023

## **EPURAREA APELOR CE CONȚIN COMPUȘI FARMACEUTICI CUPRINS**

<b>CUVÂNT ÎNAINTE</b>	5
<b>CAPITOLUL 1. Obiectivele tezei de doctorat și importanța temei</b>	6
<b>1.1. Obiectivele tezei de doctorat</b>	6
<b>1.2. Importanța temei</b>	6
<b>CAPITOLUL 2. Studiul de literatură privind epurarea apelor uzate care conțin produse farmaceutice</b>	7
<b>2.1. Introducere</b>	7
<b>2.2. Tipuri de materiale adsorbante utilizate în depoluarea apei</b>	8
<b>2.2.1. Zeoliții</b>	8
<b>2.2.2. Nanotuburile de carbon (CNT)</b>	8
<b>2.2.3. Cărbune activ</b>	8
<b>2.2.4. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Magnetita)</b>	9
<b>2.3. Avantajele materialelor adsorbante (nanomaterialelor) utilizate epurarea apelo</b>	9
<b>2.4. Principalele surse generatoare de reziduuri farmaceutice în mediul acvatic</b>	9
<b>CAPITOLUL 3. Metode de detecție și cuantificare a antiinflamatoarelor și antibioticelor</b>	12
<b>3.1. Metode de determinare și cuantificare a antiinflamatoarelor AINS</b>	12
<b>3.2. Modele matematice aplicate proceselor de adsorbție. Izotermele de adsorbție</b>	12
<b>CONTRIBUȚII ORIGINALE</b>	
<b>CAPITOLUL 4. Cercetări experimentale privind dezvoltarea și validarea unor metode de identificare și cuantificare a unor compuși farmaceutici din clasa AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) și din clasa antibioticelor FQs (fluorochinolone)</b>	13
<b>4.1. Dezvoltarea unei metode HPLC-DAD pentru identificarea și cuantificarea antiinflamatoarelor (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) prezente în apa uzată</b>	13
<b>4.1.1. Optimizarea metodei HPLC-DAD pentru identificarea și cuantificarea antiinflamatoarelor (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) prezente în apa uzată</b>	14
<b>4.1.2. Parametrii de performanță ai metodei analitice HPLC-DAD dezvoltată pentru determinarea acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen din apa uzată</b>	15
<b>4.1.3. Aplicarea metodei HPLC-DAD dezvoltate pentru identificarea și cuantificarea antiinflamatoarelor (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) pe probe de apa uzată</b>	19
<b>4.2. Dezvoltarea unei metode spectrofotometrice (UV-VIS) pentru identificarea și cuantificarea acetaminofenului prezent în apa uzată</b>	20
<b>4.2.1. Parametrii de performanță ai metodei analitice UV-VIS dezvoltată pentru determinarea acetaminofenului din apa uzată</b>	20

<b>4.3. Dezvoltarea unei metode HPLC-FLD pentru identificarea și cuantificarea antibioticelor FQs (norfloxacin și ciprofloxacina) prezente în apa uzată</b>	22
<b>4.3.1. Optimizarea metodei HPLC-FLD pentru identificarea și cuantificarea antibioticelor (norfloxacin și ciprofloxacina) prezente în apa uzată</b>	23
<b>4.3.2. Parametrii de performanță ai metodei analitice HPLC-FLD dezvoltată pentru determinarea norfloxacin și ciprofloxacina din apa uzată</b>	25
<b>4.3.3. Aplicarea metodei HPLC-FLD dezvoltate pentru identificarea și cuantificarea antibioticelor FQs (norfloxacin și ciprofloxacina) pe probe de apa uzată</b>	31
<b>CAPITOLUL 5. Cercetări experimentale privind epurarea apelor ce conțin poluanți farmaceutici pe baza adsorbției pe 4 tipuri de materiale adsorbante (zeoliți, cărbune activ, nanotuburi de carbon, magnetită)</b>	34
<b>5.1.1. Studiul de adsorbție a celor patru AINS (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) pe materiale adsorbante de tipul zeoliților</b>	34
<b>5.1.2. Cuantificarea produșilor de degradare ai antiinflamatoarelor (acetaminofenului, ketoprofenului, diclofenac și ibuprofen) prezenți în apele uzate prin metoda TOC</b>	38
<b>5.1.3. Concluzii</b>	42
<b>5.2.1. Studiul de adsorbție a celor patru AINS (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) pe materiale adsorbante de tipul cărbunelui activ.</b>	43
<b>5.2.2. Influența pH-ului asupra eficienței de adsorbție a cărbunelui activ</b>	45
<b>5.2.3. Influența timpului de contact asupra eficienței de adsorbție a cărbunelui activ</b>	45
<b>5.2.4. Influența cantității de material adsorbant asupra eficienței de îndepărtare</b>	46
<b>5.2.5. Evaluarea proceselor de adsorbție utilizându-se modele matematice</b>	46
<b>5.2.6. Modelarea cinetică a procesului de adsorbție realizat în condiții statice și dinamice</b>	48
<b>5.2.7. Concluzii</b>	50
<b>5.3.1. Studii comparative de adsorbție ale paracetamolului pe două materiale adsorbante: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și ZSM-5</b>	50
<b>5.3.2. Concluzii</b>	57
<b>5.4.1. Studiile comparative de adsorbție a paracetamolului în prezență de ZSM-5 și CNT</b>	58
<b>5.4.2. Studiul adsorbției paracetamolului pe ZSM-5</b>	58
<b>5.4.3. Studiul adsorbției paracetamolului pe CNT</b>	59
<b>5.4.4. Procese de adsorbție. Izoterme de adsorbție</b>	62
<b>5.4.5. Concluzii</b>	65
<b>5.5.1. Comparatie între modele matematice aplicate și adsorbția ZSM-5 și CNT</b>	66
<b>5.5.2. Concluzii</b>	67
<b>5.6.1. Adsorbția și desorbția celor patru medicamente studiate (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen) utilizand cărbune activ prin determinarea TOC</b>	68

<b>5.6.2. Concluzii</b>	71
<b>5.7.1. Studiul adsorbției și desorbției norfloxacinii utilizându-se zeoliți (ZSM-5)</b>	72
<b>5.7.2. Concluzii</b>	77
<b>5.8.1. Inhibarea creșterii bacteriene în prezența norfloxacinii, după etapa de adsorbție pe zeoliți în cadrul tehnicii de epurare</b>	77
<b>5.8.2. Concluzii</b>	78
<b>5.9. Compararea materialelor adsorbante utilizate în studiul de adsorbție din tehnica de epurare</b>	80
<b>6. CONCLUZII</b>	
<b>6.1 Concluzii finale</b>	81
<b>6.2. Contribuții originale</b>	82
<b>6.3. Perspective</b>	86
<b>Activitatea de cercetare</b>	86
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	88

## CUVÂNT ÎNAINTE

Teza de doctorat intitulată “**Epurarea apelor ce conțin compuși farmaceutici**” cuprinde cercetări și studii experimentale care au avut ca obiectiv principal adsorbția produselor farmaceutice din apele uzate utilizând 4 tipuri de materiale adsorbante: magnetită ( $F_3O_4$ ), zeoliții, nanotuburi de carbon și cărbune activ, în vederea definirii unui procedeu de epurare a apelor cu conținut de poluanți xenobiotici din clasele de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și antibiotice- fluorochinolone.

Teza de doctorat este structurată în **6 capitole**.

**În capitolul 1** al tezei de doctorat intitulat “**Obiectivele tezei de doctorat și importanța temei**” sunt prezentate obiectivele propuse și care au fost obținute în urma studiilor experimentale și importanța temei alese pentru a fi elaborată în aceasta teză de doctorat.

**Capitolul 2**, intitulat “**Studiul de literatură privind epurarea apelor care conțin compuși farmaceutici**” conține date din cercetările de specialitate privind principalele surse de poluare cu compuși farmaceutici, nivelul de concentrații al acestora în mediu, tipurile de nanomateriale și materiale adsorbante, avantajele acestora și nu în ultimul rând evaluarea riscului de mediu în funcție de concentrațiile de antiinflamatoare și antibiotice studiate.

**Capitolul 3**, intitulat “**Metode de detecție și cuantificare a antiinflamatoarelor și antibioticelor**” conține date din literatura cu privire la tehnicile de determinare a produselor medicamentoase din apele uzate. Dintre metodele menționate în studiile din literatură tehnicile de tip HPLC sunt utilizate cel mai des, deoarece permit determinarea rapidă și cu sensibilitate ridicată a unui număr mare de medicamente prezente în tipuri de probe complexe cum este apa uzată.

**Capitolul 4**, denumit “**Cercetări experimentale privind dezvoltarea și validarea unor metode de identificare și cuantificare a unor compuși farmaceutici din clasa AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) și din clasa antibioticelor FQs (fluorochinolone)**” sunt prezentate metodele dezvoltate și implementate pentru detecția și cuantificarea unor compuși farmaceutici din clasa AINS (antiinflamatoare nesteroidiene) și din clasa antibioticelor FQs (fluorochinolone). Metodele dezvoltate au fost validate și s-au calculat parametri de performanță ai fiecărei metode.

**Capitolul 5**, “**Cercetări experimentale privind epurarea apelor ce conțin poluanți farmaceutici pe baza adsorbției pe 4 tipuri de materiale adsorbante (zeoliți, cărbune activ, nanotuburi de carbon, magnetită) prezintă** cercetările experimentale privind epurarea apelor ce conțin poluanți farmaceutici utilizându-se ca tehnică de epurare, adsorbția pe 4 tipuri de materiale adsorbante (zeoliți, cărbune activ, nanotuburi de carbon, magnetită). Procesul de adsorbție a poluanților pe cele patru tipuri de materiale adsorbante a fost pus în evidență cu ajutorul izotermelor de adsorbție Langmuir și Freundlich.

**Capitolul 6** are în componența sa subcapitolele, **Concluziile finale, Contribuțiile originale și Perspectivele de viitor**.

Partea de final a tezei cuprinde lista de articole publicate, participare la conferințe și lista cu referințele bibliografice.

## CAPITOLUL 1. OBIECTIVELE TEZEI DE DOCTORAT ȘI IMPORTANȚA TEMEI

### 1.1. Obiectivele tezei de doctorat

Rezultatele cercetărilor actuale demonstrează clar, că tehnologiile curente de epurare a apelor nu elimină suficient produsele farmaceutice și/sau metaboliții acestora din apele uzate.

Prin urmare, produsele farmaceutice pătrund în apele de suprafață, în apele subterane și în sol.

Pentru justificarea tezei de doctorat s-au realizat următoarele obiective:

- I) **Dezvoltarea și implementarea a două metode cromatografice (HPLC) pentru detecția și cuantificarea unor compuși din:**
  - a) **clasa antiinflamatoarelor: acetaminofen (paracetamol), diclofenac, ibuprofen și ketoprofen**
  - b) **clasa antibioticelor (ciprofloxacina și norfloxacina)**
- II) **Dezvoltarea și implementarea a unei metode spectrofotometrice (UV-VIS) pentru identificarea și cuantificarea acetaminofenului**
- III) **Studii de adsorbție a unor poluanți (compuși din clasa antiinflamatoarelor și antibioticelor) în prezența unor materiale adsorbante (F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, carbon activ, zeoliți și nanotuburi de carbon)**
- IV) **Modele matematice aplicate pentru descrierea procesului de adsorbție: Langmuir, Freundlich, SIPS, Redlich Peterson etc.**

Obiectivul principal al tezei de doctorat este reprezentat de epurarea apelor prin procesul de adsorbție utilizând 4 tipuri de materiale adsorbante.

Pentru identificarea și cuantificarea celor șase compuși: paracetamol, diclofenac, ketoprofen și ibuprofen (antiinflamatoare nesteroide - AINS), precum și norfloxacina și ciprofloxacina, s-au dezvoltat și implementat la nivel de laborator 3 metode de analiză:

- a) o metodă cromatografică (HPLC-DAD) pentru clasa antiinflamatoarelor;
- b) o metodă cromatografică (HPLC-FLD) pentru clasa antibioticelor;
- c) o metodă spectrofotometrică (UV-VIS) pentru acetaminofen.

Compușii farmaceutici cu conținut de paracetamol, diclofenac, ketoprofen și ibuprofenul au fost cuantificați prin metoda de determinare a carbonului organic total (TOC).

### 1.2. Importanța temei

- La nivel național, nu există limite privind concentrația acestor medicamente în apă potabilă, apă de suprafață sau apă uzată.

- Articolul 8c din Directiva privind substanțele prioritare prevede obligația Comisiei Europene de a propune o abordare strategică în ceea ce privește poluarea apei cu substanțe farmaceutice, în contextul unei economii circulare (2008/105/CE5, astfel cum a fost modificată prin Directiva 2013/39/UE6)

- Obiectivul comisiei europene de la Bruxelles, 11.03.2019 COM(2019) 128, în contextul unei economii circulare, constă ca până în anul 2030 să se construiască o Europă durabilă, privind realizarea obiectivului de obținere a unei ape potabile curate.

## **CAPITOLUL 2. Studiul de literatură privind epurarea apelor uzate care conțin produse farmaceutice**

### **2.1. Introducere**

Epurarea apelor care conțin compuși farmaceutici, reprezintă o preocupare importantă în protejarea mediului și a sănătății umane. Compușii farmaceutici pot ajunge în apele de suprafață și în apele subterane din diverse surse, cum ar fi apele reziduale municipale, reziduurile de medicamente expirate sau eliminate incorect și excremente umane sau animale care conțin medicamente metabolizate incomplete. Câteva dintre metodele și tehnologiile folosite pentru epurarea apelor ce conțin compuși farmaceutici ar putea fi:

**Tratamentul biologic:** proces în care bacteriile și alte microorganisme sunt folosite pentru a degrada compușii farmaceutici. Procesele de tratare biologică, cum ar fi biodegradarea, pot fi eficiente pentru a elimina o parte din compușii farmaceutici din ape.

**Ozonarea:** Ozonul este un puternic oxidant și poate fi utilizat pentru a degrada compușii farmaceutici din apă. Ozonarea implică trecerea apei prin contact cu ozon, ceea ce duce la oxidarea și descompunerea compușilor farmaceutici în substanțe mai puțin toxice.

**Adsorbția:** Materialele adsorbante, cum ar fi cărbunele activat și rășinele schimbătoare de ioni, pot fi folosite pentru a adsorbi compușii farmaceutici din apă. Aceste materiale rețin în structura lor compușii farmaceutici.

**Filtrarea avansată:** Tehnologii precum membranele avansate de microfiltrare și ultrafiltrare pot elimina o parte din compușii farmaceutici din apă.

**Procese de oxidare avansată:** Tehnologii cum ar fi oxidarea avansată cu peroxizi sau UV pot fi utilizate pentru a dezactiva sau degrada compușii farmaceutici din apă.

**Procesele de adsorbție catalitică:** Acestea implică utilizarea catalizatorilor pentru a accelera reacțiile de degradare a compușilor farmaceutici în apă.

**Tehnologii bazate pe nanomateriale:** Nanomateriale precum nanoparticulele de fier sau de carbon, pot fi utilizate pentru a degrada compușii farmaceutici prin reacții chimice specifice.

**Tratamentul cu microorganisme specializate:** microorganisme, cum ar fi bacteriile denitrificante, pot fi modificate sau folosite în procese de tratare specifice pentru a degrada compușii farmaceutici.

Contaminarea cu medicamente a apei potabile poate fi cauzată indirect de efluenții din stațiile de epurare a apelor uzate, care sunt principalii purtători de produse farmaceutice și a metaboliților acestora din sursele de apă receptoare, cum ar fi râurile, lacurile și acviferele subterane, care sunt folosite pentru obținerea apei potabile [9]. Produsele farmaceutice sunt prezente la nivelul de urme în apa potabilă; chiar și în acest caz, se cere tratarea apelor uzate poluate cu medicamente și produși de degradare ai acestora în stațiile de epurare.

## **2.2. Tipuri de materiale adsorbante utilizate în depoluarea apei**

### **2.2.1. Zeoliții**

Materialele nano-structurate ce conțin zeoliți sunt matrici complexe care se folosesc în studiile de adsorbție datorită capacității de adsorbție ridicate, acesta fiind motivul principal al creșterii aplicabilității în domeniul farmaceutic. Materialele zeolitice sunt mezostructurate și prezintă suprafață specifică ridicată ( $>200\text{m}^2/\text{g}$ ) și dimensiunea porilor corespunzătoare pentru a adsorbi compuși cu mase moleculare mari [1].

### **2.2.2. Nanotuburile de carbon (CNT)**

Avantajele materialelor neconvenționale (nanotuburilor de carbon) utilizate în depoluarea apei sunt: suprafață specifică mare, capacitate de adsorbție ridicată, reutilizare ușoară. În medii apoase, CNT-urile formează agregate libere, datorită hidrofobicității suprafeței lor grafitice.

Agregatele CNT-urilor conțin spații care sunt situri cu energie mare de adsorbție pentru molecule organice voluminoase din cauza porilor lor mai mari în pachete și a site-urilor de adsorbție mai accesibile. Nanotuburile de carbon (CNT-urile) adsorb compușii organici polari datorită: efectului hidrofob, interacțiunilor  $\pi$ - $\pi$ , interacțiunilor electrostatice, legăturii de hidrogen și legăturii covalente [5-7].

Având o suprafață bogată în electroni  $\pi$ , suprafața CNT-urilor poate permite interacțiuni  $\pi$ - $\pi$  cu molecule organice care au în componența lor legături C = C sau inele benzenice și compuși aromatici polari. Alegerea celor mai bune metode și materiale pentru tratarea apelor uzate reprezintă o provocare complexă, deoarece trebuie să se țină cont de o serie de factori: precum standardele de calitate care trebuie îndeplinite, eficiența și costul [9]. Pentru pregătirea nanomaterialelor privind tehnologiile de tratare a apelor uzate trebuie să se țină cont de următoarele criterii:

- (1) flexibilitatea și eficiența finală a tratării;
- (2) reutilizarea agenților de tratare;
- (3) securitatea mediului;
- (4) costul scăzut.

### **2.2.3. Cărbune activ**

Cărbunele activ este un material adsorbant microporos cu o suprafață foarte mare de adsorbție. Se poate obține din orice material organic cu conținut ridicat de carbon: cărbune, lemn, turba, coji de nuca de cocos. Cărbunele granular activ este cel mai frecvent produs prin măcinarea materiei prime, adăugându-se un liant adecvat pentru a oferi duritate și forma dorită. Cărbunele activ este utilizat pentru purificarea lichidelor, iar cel cu granule de dimensiuni mai mari se utilizează pentru purificarea aerului, gazelor sau cu rol de catalizator pentru anumite reacții de oxido-reducere [1-5]. Cărbunele activ este un adsorbant cu largă utilizare în reținerea poluanților prezenți în apele uzate. Caracteristica principală a cărbunelui activ este suprafața specifică deosebit de mare, datorată prezenței porilor, putând atinge câteva sute de  $\text{m}^2/\text{gram}$ . O altă caracteristică importantă și controlabilă a cărbunilor activi este afinitatea pentru variate tipuri de poluanți; prin procesul de obținere, suprafața cărbunilor activi conține grupări slab polare (carbonil, carboxil) care permit adsorbția eficientă a speciilor nepolare sau polare, cu precădere organice.



#### **2.2.4. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Magnetita)**

Magnetita a fost preparată în laborator de către îndrumătorul de doctorat și face subiectul tezei sale de doctorat. Materialul adsorbant a fost pus la dispoziția doctorandei pentru testarea acestuia în studiile de adsorbție a celor patru compuși din probe de ape uzate sintetice și probe de ape uzate reale.

#### **2.3. Avantajele materialelor adsorbante (nanomaterialelor) utilizate epurarea apelor**

Nanomaterialele sunt formate din mai multe zeci sau sute de atomi sau molecule și pot avea diferite mărimi și morfologii (amorse, cristaline, sferice). Exemple de nanomateriale utilizate ca materiale adsorbante: SiO<sub>2</sub>; TiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, zeoliții (ZSM-5), nanotuburi de carbon, cărbune activ, polimeri etc [2-3].

- Avantaje:
- a) Stabilitate chimică foarte bună
  - b) Suprafață specifică mare
  - c) Capacitate mare de adsorbție
  - d) Posibilitatea regenerării materialelor adsorbante
  - e) Selectivitate ridicată
  - f) Cinetică rapidă
  - g) Afinitate specifică la diferiți poluanți

#### **2.4. Principalele surse generatoare de reziduuri farmaceutice în mediul acvatic**

Contaminarea cu medicamente a apei potabile poate fi cauzată indirect de efluenții din stațiile de epurare a apelor uzate, care sunt principalii purtători de produse farmaceutice și a metaboliților acestora, din sursele de apă receptoare, cum ar fi: râurile, lacurile și acviferele subterane, care sunt folosite pentru obținerea apei potabile [9]. Produsele farmaceutice sunt prezente la nivelul de urme în apa potabilă; chiar și în acest caz, se cere tratarea apelor uzate poluate cu medicamente și produși de degradare ai acestora în stațiile de epurare.

Factorii care influențează eficiența epurării apelor uzate cu conținut de medicamente depind de structura medicamentului, temperatura procesului de tratament, gradul de hidrofobicitate și timpul de retenție a medicamentului în mediu [9-14]. Mai jos sunt câteva date din literatura de specialitate cu privire la concentrația de medicamente și la limitele maxime găsite în mediu conform Tabelului 3 și OMS [15].

Principalele surse generatoare de reziduuri farmaceutice în mediul acvatic

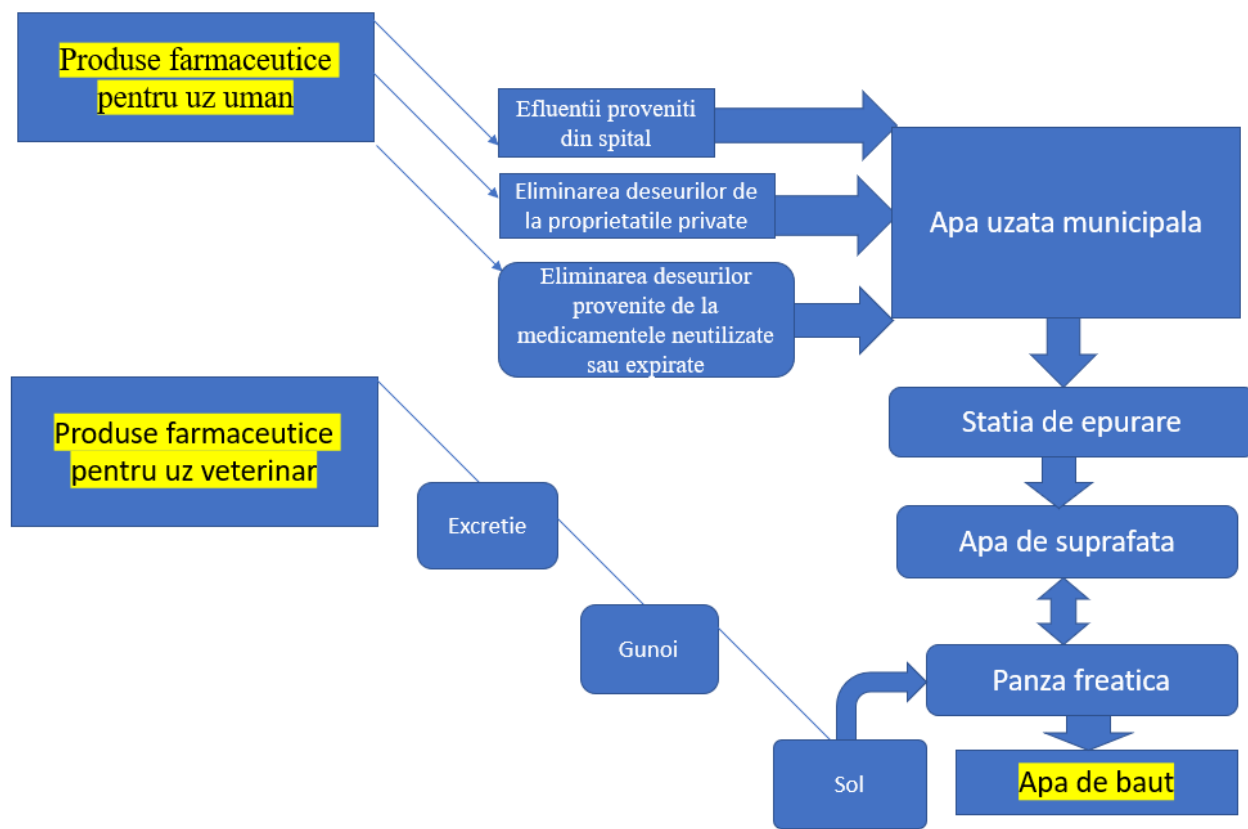


Figura 1. Surse generatoare de reziduri farmaceutice

Tabel 3. Concentrațiile diclofenacului, ibuprofenului și acetaminofenului în probe de mediu

Compus	Efluent (conc. maximă,ng/L)	Apele râurilor (conc. maximă,ng/L)	Referințe
Diclofenac	2349	568	[16]
	598	<LOQ	[17]
Ibuprofen	27,256	5044	[16]
	4239	2370	[17]
Acetaminofen	<20	nd	[17]
	nd	555	[18]

“nd”nedetectabil; LOQ =limita de cuantificare a metodei

Tabel 4. Concentrațiile diclofenacului și ibuprofenului în apele de suprafață

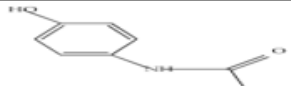

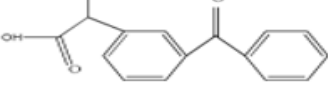

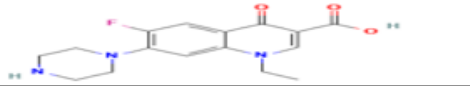
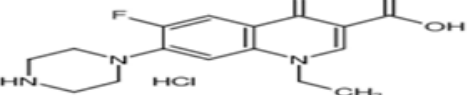
Compus	Austria conc.max.(ng/L)	Finlanda conc.max.(ng/L)	Franța conc.max.(ng/L)	Germania conc.max.(ng/L)	Referințe
Diclofenac	64	40	41	1200	[19]
Ibuprofen	nd	65	120	530	[19]

“nd”nedetectat; LOQ =limita de cuantificare a metodei

După cum se poate observa din Tabelele 3 - 4, concentrația de poluanți este exprimată în ng/L. La nivel național, nu există limite privind concentrația celor patru medicamente în apă potabilă sau apă uzată.

### Descrierea poluanților și a materialelor adsorbante, precum și etapele de pregătire a experimentelor

**Tabel 5.** Prezentarea proprietăților chimice ale principalilor poluanți studiați

Poluanți	Formula chimică	Formula moleculară	Masa moleculară (g/mol)	Log Kow
Acetaminofen (ACF)		C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151,06	0,46
Ibuprofen (IBU)		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	206,13	3,97
Ketoprofen (KTF)		C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	254,09	3,12
Diclofenac (DCF)		C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	295,02	4,51
Norfloxacina (NRF)		C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	319,33	0,46
Ciprofloxacina (CIP)		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	331,40	0,28

**Tabel 6.** Prezentarea principalelor materiale adsorbante utilizate în acest studiu

Material adsorbant	Suprafața specifică (m <sup>2</sup> /g)	Volum total al porilor (cm <sup>3</sup> /g)	Raza medie a microporilor (Å)
Cărbune activ	604	12,7	870
Zeolit (ZSM-5)	500	11,5	750
Nanotuburi de carbon (CNT)	410	8,6	520
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	275	5,5	390

## CAPITOLUL 3. METODE DE DETERMINARE ȘI CUANTIFICARE A MEDICAMENTELOR ȘI MODELELE MATEMATICE APLICATE

### 3.1. Metode de determinare

Metode analitice pentru cuantificarea simultană a paracetamolului (acetaminofenului), diclofenacului, ibuprofenului și ketoprofenului sunt esențiale având în vedere natura versatilă și importanță lor pentru tratamentul durerii. Datele din literatura fac referire la mai multe metode analitice pentru determinarea paracetamolului, diclofenacului, ibuprofenului și ketoprofenului fie separat, fie în combinație cu alte medicamente în doza farmaceutică solidă, prin spectrofotometrie [1], cromatografie de lichide cuplată cu spectrometrie de masă [1] cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC) [1], electroforeză capilară [1], voltametrie [1] și cromatografie în strat subțire (TLC) [1].

### 3.2. Modele matematice aplicate proceselor de adsorbție Izoterme de adsorbție

S-au studiat patru analiți: acetaminofen, diclofenac, ketoprofen și ibuprofen. Rezultatele experimentale au fost prelucrate utilizându-se diverse modelele matematice, prezentate în tabelul 5. Pentru cuantificarea acestor compuși farmaceutici s-au utilizat metode HPLC dezvoltate și implementate la nivel de laborator. Experimentele s-au realizat la temperatura camerei aproximativ de  $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Parametrii de adsorbție și modelele matematice s-au determinat prin regresie liniară și neliniară și apoi prezentate cu ajutorul acestora.

**Tabel 7.** Modele matematice ale izotermelor de adsorbție

Model	Ecuația matematică	Observații
Henry	$q = K_H \cdot c$	Modelul adsorbției liniare
Langmuir	$q = Q \frac{K_L \cdot c}{1 + K_L \cdot c}$	Izoterme cu doi parametrii
Freundlich	$q = K_F \cdot c^{1/n}$	
Sips (Langmuir modificată)	$q = Q \frac{(K_S \cdot c)^m}{1 + (K_S \cdot c)^m}$	Izoterme cu trei parametrii
Redlich –Peterson	$q_e = \frac{K_{RP} \cdot C_e}{1 + a_{RP} \cdot C_e^{\beta}}$	
Temkin-Pzyhev	$\theta = \left(\frac{RT}{b}\right) \cdot \ln(K_T C_e)$	

Dintre acestea cea mai largă aplicabilitate o au modelul izotermei Langmuir și modelul izotermei Freundlich, considerate ca fiind modelele clasice ale izotermelor de adsorbție [3].

Alegerea celui mai adecvat model, care poate descrie cel mai bine izotermele de adsorbție obținute experimental, a fost făcută, în acest studiu, cu ajutorul regresiei liniare, pentru toate cazurile studiate [3].

## CAPITOLUL 4. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### 4.1. Dezvoltarea unei metode HPLC pentru identificarea și cuantificarea antiinflamatoarelor (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen) prezente în probe de apă uzată

Scopul acestui studiu a fost determinarea simultană a patru antiinflamatoare și anume acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen din probe de apă uzată printr-o metodă simplă și rapidă utilizând tehnica Cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) cu detecție de tip DAD (Diode Array Detector).

După dezvoltarea și implementarea metodei HPLC pentru cei patru compuși de interes s-au realizat și studiile de adsorbție a acestor compuși pe materiale adsorbante.

Studiul a urmărit atât cuantificarea celor patru compuși prin metoda HPLC dezvoltată, cât și gradul de eliminare din apele uzate a acestora, cu ajutorul unor materiale adsorbante (zeoliți și cărbune activ).

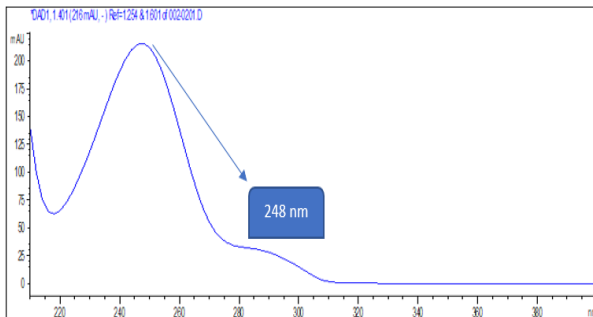
Totodată s-a urmărit și producția farmaceutici ai celor patru analiți prezenți în apele uzate prin metoda de cuantificare a carbonului organic total (TOC), exprimat în mg C/L.

#### Echipamentul cromatografic utilizat

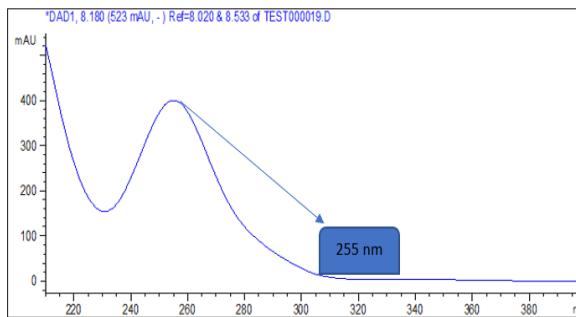
Experimentele pentru stabilirea condițiilor optime de separare cromatografică și detecție s-au realizat pe un sistem HPLC Agilent 1200 alcătuit din:

- recipient de solvenți și degazor cu membrană;
- pompa cuaternară cu eluție izocratică și în gradient capabilă să furnizeze în sistem o fază mobilă cu până la 4 componenți, cu debit variabil;
- autosampler cu o capacitate de 100 poziții și volum de injectare variabil (0,1-100  $\mu$ l);
- termostat pentru menținerea constantă a temperaturii în coloana cromatografică;
- coloana cromatografică Eclipse C18 cu lungimea de 15 cm, diametrul interior de 4,6 mm și diametrul particulelor de fază staționară de 5  $\mu$ m;
- detector UV-VIS (DAD) cu lungime de undă variabilă și capacitate de a înregistra simultan până la 8 lungimi de undă diferite;
- software Agilent ChemStation pentru achiziția, prelucrarea, raportarea datelor.

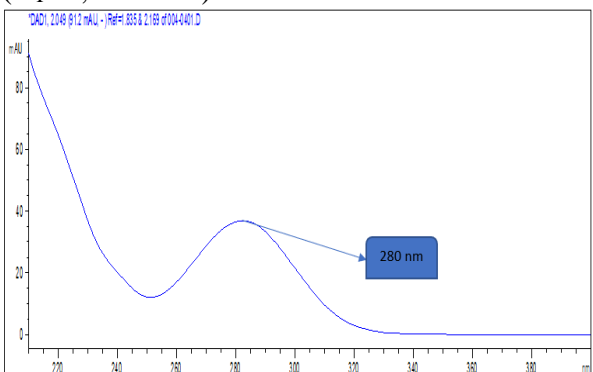
Datorită faptului ca se urmărește determinarea simultană a mai multor compuși s-a încercat stabilirea condițiilor de separare cromatografică utilizând eluția prin gradient. Pentru eluție au fost testate diferite amestecuri ale fazei mobile de tampon fosfat pH 3,3 și acetonitril, utilizând amestecuri în diferite proporții de tampon fosfat pH 3,3 și acetonitril (tabel 5). Compoziția fazei mobile optime determinată experimental este de 20 mM tampon fosfat în apă ultrapură cu o valoare a pH-ului de pH 3,3 (solvent A) și acetonitril (solvent B) cu eluție în gradient. Detecția compușilor de interes s-a efectuat la lungimile de undă optime identificate după maximul de absorbție din spectrele UV-VIS la 248 nm pentru acetaminofen, 255 nm pentru ketoprofen, iar antiinflamatoarele nesteroidiene diclofenac și ibuprofen au avut maximele de absorbție la 280 nm și respectiv 220 nm.



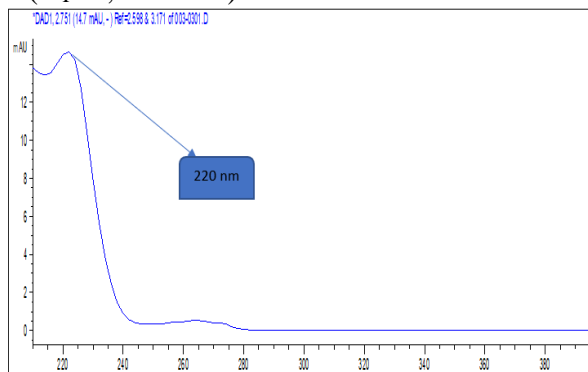
**Figura 1.** Spectrul UV-Vis pentru Acetaminofen (ACF) (210-700 nm) ( $R_T=2,1$  minute)



**Figura 2.** Spectrul UV-Vis pentru Ketoprofenul (KTF) (210-700 nm) ( $R_T=6,3$  minute)



**Figura 3.** Spectrul UV-Vis pentru Diclofenac (DCF) (210-700 nm) ( $R_T=8,3$  minute)



**Figura 4.** Spectrul UV-Vis pentru Ibuprofen (IBF) (210-700 nm) ( $R_T=9,0$  minute)

#### 4.1.1. Optimizarea metodei de detecție pentru creșterea sensibilității determinării celor patru analiți

Având caracter hidrofil datorită prezentei gruparilor -OH în molecula analiților de interes ( $\log Kow = 0,46$ , pentru ACF;  $\log Kow = 3,12$ , pentru KTF;  $\log Kow = 4,51$ , pentru DCF și  $\log Kow = 3,97$  pentru ibuprofen) la dezvoltarea metodei, s-a optat pentru utilizarea unei coloane cromatografice Eclipse C18.

A fost testat un domeniu de temperatura al coloanei cuprins între 20 și 40°C pentru o separare mai bună a celor patru analiți, iar pentru sensibilitatea metodei s-a testat un interval de volume de injecție cuprins între 2 – 100  $\mu$ L. Temperatura de 20°C și volumul de injecție de 10  $\mu$ L s-au dovedit a fi valorile optime pentru separarea cu cea mai mare rezoluție, cea mai bună eficiență și cu durata cea mai scurtă, obținând în același timp sensibilitatea maximă a metodei.

Pentru eluția în gradient au fost testate diferite compoziții ale soluției tampon și acetonitrilului folosind diferite rapoarte între solventul apos și cel organic prezentate în tabelul 5. Compoziția optimă a fost de 80% solvent apos ( $KH_2PO_4$  20 mM pH 3,3) și 20% solvent organic (Acetonitril), ceea ce a condus la obținerea unor picuri înguste cu eficiența cromatografică ridicată.

Condițiile optimizate ale parametrilor lichid-cromatografici au permis separarea celor 4 analiți într-un run-time cromatografic de numai 10 minute.

Luând în considerare concentrațiile foarte mici în care cele 4 antiinflamatoare se găsesc în apa uzată (la nivel de  $\mu\text{g/L}$ ), a fost dezvoltată o metoda HPLC, care să permită detecția lor simultană la un nivel de concentrație situat între 0,5 – 20  $\mu\text{g/L}$ .

Pentru optimizarea acestor parametri s-a folosit o soluție amestec de acetaminofen, ketoprofen, ibuprofen și diclofenac de concentrație 1 mg/L, 5 mg/L, 10 mg/L și respectiv 20 mg/L. Odata cu modificarea parametrilor s-a urmărit efectul acestora asupra ariei peak-ului și a raportului semnal/zgomot (S/N). În urma acestor experimente au fost aleși parametrii cromatografici care au generat cea mai buna sensibilitate (arie de peak maximă și respectiv raport semnal/zgomot maxim) pentru compușii studiați.

După procedura de optimizare a detecției LC, au fost aleși parametrii care au generat sensibilitate maximă (lațime picuri minimă, eficiență maximă, raport semnal/zgomot maxim) pentru toți compuși analizați coroborat cu o durată minimă a separării cromatografice. În urma optimizării parametrilor au fost determinate limitele de cuantificare ale metodei pentru (LOQ) pentru cei patru analiți. Acestea corespund unui raport S/N de aproximativ 10.

Parametrii optimi de separare HPLC ai antiinflamatoarelor nesteroidiene stabiliți experimental sunt următorii:

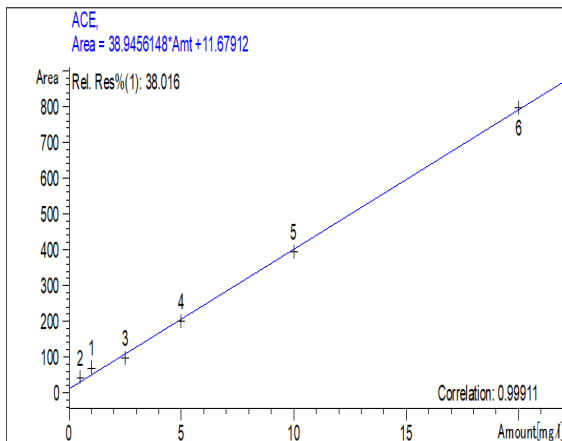
- Coloana cromatografică Eclipse C18 cu lungimea de 15 cm, diametrul interior de 4,6 mm și diametrul particulelor de fază staționară de 5  $\mu\text{m}$
- Temperatura coloanei: 20°C
- Volum de injecție: 10  $\mu\text{L}$
- Fază mobilă: Tampon fosfat 20 mM în apă ultrapură (adus la pH=3.3) : Acetonitril
- Debit fază mobilă: 1 mL/min
- Eluție: gradient
- Detecție UV:  $\lambda = 248$  nm pentru Acetaminofen, 255 nm pentru Ketoprofen, iar pentru Diclofenac și Ibuprofen maximele de absorbție au fost la 280 nm și respectiv 220 nm.
- Durata separare: 10 minute

#### **4.1.2. Parametrii de performanță ai metodei analitice dezvoltată în laborator**

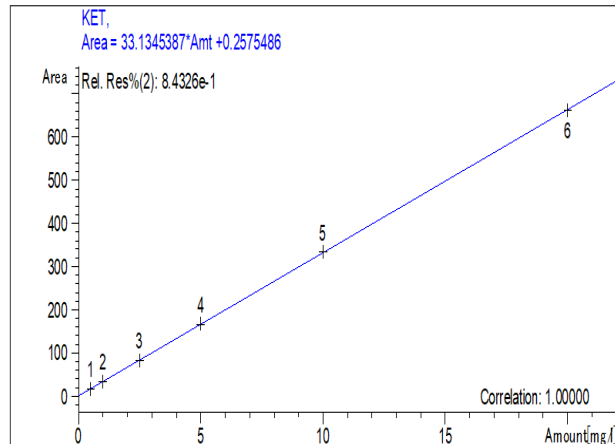
Având în vedere prevederile privind validarea internă a metodei analitice s-au luat în considerare următorii parametrii de performanță: selectivitate/specificitate, domeniu de lucru, liniaritate, exactitate (recuperare), precizie, limita de detecție și limita de cuantificare.

##### **Liniaritate**

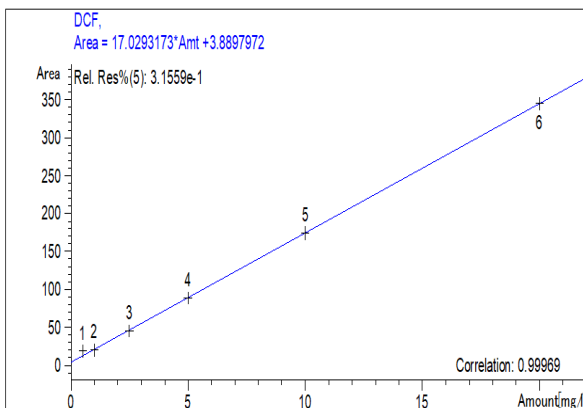
Domeniul de lucru este specific fiecărui analit de interes și se stabilește pentru a confirma ca procedura analitică dezvoltată furnizează un grad acceptabil de liniaritate, exactitate și precizie când se aplică probelor care conțin analitul de interes în interiorul sau la extremitățile domeniului specificat.



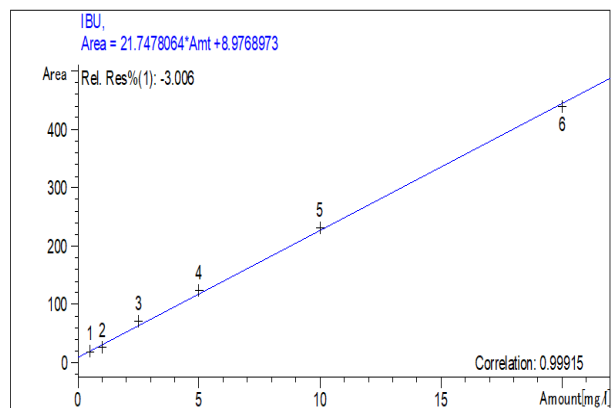
**Figura 5.** Curba de etalonare pentru Acetaminofen



**Figura 6.** Curba de etalonare pentru Ketoprofen



**Figura 7.** Curba de etalonare pentru Diclofenac



**Figura 8.** Curba de etalonare pentru Ibuprofen

Liniaritatea unei metode analitice cantitative reprezintă abilitatea acesteia de a obține rezultate proporționale cu concentrația analitului din probe. Din dreptele de regresie prezentate în figurile 5-8 se observă o bună corelare între valorile concentrațiilor compușilor și valorile de informare exprimate în unități de arie ( $R^2 > 0,999$ ).

Dupa fixarea programului de separare cromatografică și detecție UV cele 6 soluții de lucru pentru etalonare au fost injectate, în ordinea creșterii concentrației lor. În cromatogramele soluțiilor de etalonare s-au înregistrat timpul de retenție și valorile de arie a peak-urilor cromatografice corespunzătoare compușilor studiați precum și profilul cromatografic al liniei de bază, prezentate în figurile 5-8.

Utilizand software-ul Agilent ChemStation al echipamentului utilizat s-au trasat funcțiile de etalonare pentru fiecare compus, trecând pe ordonata valorile de concentrație, în  $\mu\text{g/L}$ , iar pe abscisă valorile medii ale ariilor picurilor cromatografice, exprimate în unități de arie, corespunzătoare injecțiilor efectuate pentru fiecare soluție de etalonare.

Parametrii obținuți în urma trasării curbelor de etalonare (domeniul de lucru, ecuația de regresie, coeficientul de corelație) sunt trecuți în tabelul 8.



**Tabelul 8.** Parametrii de regresie liniară obținuți pentru domeniul de concentrație testat la liniaritate.

Compus	Domeniu de concentrație	Ecuția de regresie	R <sup>2</sup>
Acetaminofen	0,5–20 μg/L	$y = 38,94x + 11,68$	0,9991
Ketoprofen	0,5–20 μg/L	$y = 33,13x + 0,26$	1,0000
Diclofenac	0,5–20 μg/L	$y = 17,03x + 3,89$	0,9997
Ibuprofen	0,5–20 μg/L	$y = 21,75x + 8,98$	0,9991

Din analiza datelor prezentate în tabel și diagramele curbelor de etalonare trasate se desprind următoarele aspecte:

- ecuația funcției de regresie liniară corespunzătoare curbei de etalonare pentru fiecare analit, are o dependență liniară a valorilor ariei picurilor cromatografice de concentrația acestuia;
- domeniul de concentrație pe care răspunsul detectorului este proporțional cu concentrația compușilor este cuprins între 0,5-20 μg/L pentru cei patru analiți, cu valori ale coeficienților de corelație (R<sup>2</sup>) mai mari de 0,999.

### Selectivitatea/Specificitatea

Selectivitatea (specificitatea) metodei a fost evaluată prin injecția unui etalon cu cei patru analiți, a unei probe de apă uzată care nu conține analiții de interes și a unei probe de apă ultrapură (blank). Având în vedere ca la lungimile de undă de interes nu au apărut peak-uri interferente la timpii de retenție corespunzători celor 4 analiți se poate considera că metoda este selectivă.

### Precizia

Precizia unei metode analitice exprimă potrivirea sau gradul de concordanță între o serie de determinări obținute de la mai multe probe provenite de la aceeași probă omogenă în condiții de specificitate. Se exprimă ca o abatere standard (s) sau ca o abatere standard relativă procentuală (RSD%)

Precizia poate fi evaluată la trei nivele: repetabilitate, precizie intermediară și reproductibilitate.

Repetabilitatea exprima variabilitatea analitică în aceleași condiții de lucru, pe un interval scurt de timp. Se obține atunci când încercarea se realizează într-un singur laborator, de către un singur operator, folosind un singur tip de echipament și aceeași metoda pe o perioadă scurtă de timp.

Precizia intermediară reprezintă variabilitatea pe termen lung a procesului de măsurare atunci când probe identice sunt analizate prin aceeași metodă, de același laborator, de către operatori diferiți, pe o perioadă mai lungă de timp și este determinată prin compararea rezultatelor unei metode pentru un singur laborator pentru un anumit număr de zile.

Repetabilitatea analizei a fost evaluată prin repetarea procedurii de preparare și analiză a probelor pe 6 subprobe provenind din aceeași probă. Precizia intermediară a fost evaluată aplicând procedura de preparare a probelor pe o singură probă împărțită în 12 subprobe, dar care au fost preparate în zile diferite de mai mulți analiști.

Precizia întregii proceduri analitice, exprimată ca abatere standard relativă procentuală (RSD%), a fost determinată prin analiza repetată a unor probe de efluent din câteva stații de tratare apă uzată.

**Tabelul 9.** Date de precizie obținute pe probe repetate

<b>Analit</b>	<b>Concentrații μg/L</b>	<b>Repetabilitate (RSD %) (n=6)</b>	<b>Reproductibilitate (RSD %) (n=12)</b>
Acetaminofen	5	0,15	0,29
Ketoprofen	5	0,11	0,28
Ibuprofen	5	0,29	0,40
Diclofenac	5	0,17	0,23

Rezultatele obținute pentru precizia metodei sunt prezentate în tabelul 9. Precizia metodei a variat în cazul măsurărilor repetate sub 10%.

### **Exactitatea și randamentul de regăsire**

Pentru determinarea randamentului de regăsire (recuperarea analiților de interes) probele de apă uzată au fost îmbogățite cu o concentrație cunoscută din cei patru compuși studiați de circa 10μg/L.

Analiții de interes au fost cuantificați prin metoda HPLC și apoi a fost calculat randamentul de regăsire (de recuperare) pe baza formulei:

$$Randament\ reg\acute{a}sire\ (\%) = \frac{Concentra\c{t}ia\ ob\c{t}inut\acute{a}}{Concentra\c{t}ie\ ad\acute{a}ugat\acute{a}} * 100 \quad (1)$$

Randamentului de regăsire (recuperarea) se referă la raportul dintre concentrația determinată experimental folosind interpolarea pe curba de calibrare a fiecărui analit și concentrația adăugată în matricea apoasă.

**Tabelul 10.** Rezultatele randamentului de recuperare

<b>Analit</b>	<b>Conc.adaugată (μg/L)</b>	<b>Conc.obținută (μg/L)</b>	<b>Recuperarea (%)</b>
<b>Acetaminofen</b>	10	9.599	95.99
<b>Diclofenac</b>	10	8.145	81.45
<b>Ketoprofen</b>	10	8.392	83.92
<b>Ibuprofen</b>	10	9.022	90.22

Exactitatea metodei a fost demonstrată, randamentele de recuperare fiind cuprinse între 81-96% (tabel 10).

### Limita de detecție și de cuantificare

Limitele de detecție (LOD) și de cuantificare (LOQ) instrumentale au fost determinate prin injecția unor soluții având concentrații de analiți din ce în ce mai mici până când raportul semnal zgomot determinat experimental a fost egal cu 3 (LOD), respectiv 10 (LOQ). Valorile limitelor de detecție și de cuantificare astfel determinate sunt prezentate în tabelul 11.

**Tabelul 11.** Limitele de detecție și de cuantificare ale analitilor studiați

Analit	LOD ( $\mu\text{g/L}$ )	LOQ ( $\mu\text{g/L}$ )
Acetaminofen	0,07	0,21
Ketoprofen	0,16	0,46
Ibuprofen	0,05	0,14
Diclofenac	0,20	0,60

Limită detecție (LOD); Limita de cuantificare (LOQ).

#### 4.1.3. Concentrațiile de antiinflamatoare cuantificate în probe de apă uzată

Experimentele de laborator privind separarea medicamentelor din clasa analgezicelor din matrici apoase au fost efectuate cu scopul de a stabili metoda optimă de filtrare urmărind randamentele de recuperare a acestor compuși și eliminarea potențialelor interferențe. Pentru filtrarea probelor s-au utilizat filtrele de tip Strata<sup>TM</sup>-X 33 $\mu\text{m}$  Polymeric Reversed Phase cu dimensiunea porilor de 0,33 $\mu\text{m}$ . Această metodă optimizată de pregătire probe prezintă următoarele avantaje: se elimină consumul de solvenți organici toxici pentru mediul înconjurător, se evită utilizarea sticlăriei de laborator de capacitate mare, iar timpul de lucru este redus.

Probele de apă uzată au fost prelevate în recipiente din sticlă brună de 1000 ml umpluți în așa fel încât cantitatea de aer prezentă în recipient să fie cât mai mică posibil. Acestea au fost transportate în lăzi frigorifice și au fost pre-tratate în interval de 24 ore. Probele au fost mai întâi analizate ca atare, fără adaos de etalon pentru a observa eventuala prezența a oricărui compus țintă în proba de apă.

Pentru determinarea celor patru compuși studiați prin metoda HPLC, au fost supuse analizei 6 probe de apă uzată. Probele au fost filtrate prin filtre de tip Strata<sup>TM</sup>-X 33 $\mu\text{m}$  Polymeric Reversed Phase cu dimensiunea porilor de 0,33 $\mu\text{m}$ . S-a folosit un volum de injecție de 20  $\mu\text{L}$  (tabel 12).

**Tabel 12.** Concentrațiile determinate în probe de apă uzată utilizând metoda HPLC

Probe	Conc. ACF ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc. KET ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc. IBF ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc. DCF ( $\mu\text{g/L}$ )
P1	1,15	1,36	1,55	2,90
P2	1,51	1,15	1,56	1,63
P3	1,26	1,21	2,59	3,20
P4	1,09	1,26	1,63	1,41
P5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
P6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

## 4.2. Dezvoltarea unei metode spectrofotometrice pentru cuantificarea paracetamolului prezent în apa uzată

Pentru cuantificarea paracetamolului din apele uzate, s-a dezvoltat și implementat la nivel de laborator o metodă spectrofotometrică (UV-VIS).

### Curba de etalonare a paracetamolului

Pentru curba de etalonare s-au pregătit 5 soluții de lucru din soluția stoc de 10mg/L paracetamol. S-a trasat o curbă de etalonare: absorbanta în funcție de concentrație pe un domeniu de lucru de la 0,1- 1mg/L.

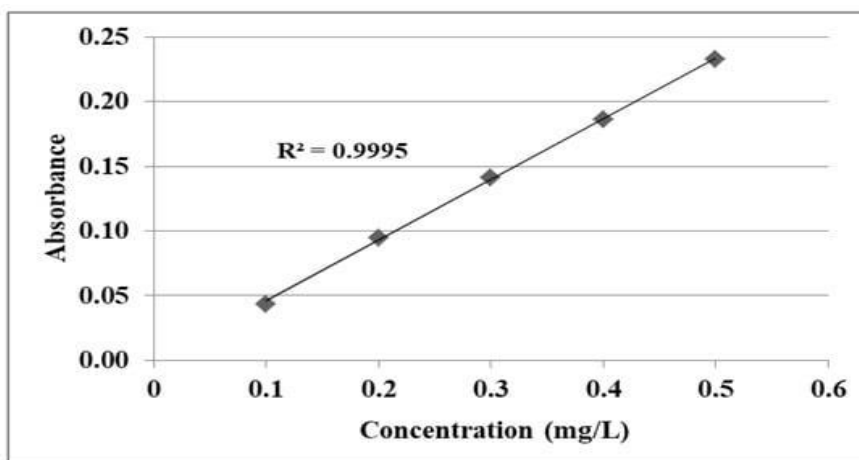


Figura 9. Curba de etalonare a paracetamolului la  $\lambda=302\text{nm}$

### 4.2.1 Parametrii de performanță ai metodei de determinare a acetaminofenului printr-o metoda UV-VIS

#### Parametrii de performanță ai metodei de încercare:

- **domeniul de lucru** este cuprins între 0,1 – 1 mg/l paracetamol

Pentru a se pune în evidență rezultatele obținute în cadrul acestui studiu s-au studiat parametrii de performanța ai metodei: precizia, acuratețea, limita de cuantificare, limita de detecție, incertitudinea extinsă.

Validarea internă a metodei analitice aplicate, efectuată în vederea evaluării parametrilor de performanță ai metodei: limita de detecție LOD, limita de cuantificare LOQ, repetabilitate, precizie intermediară, incertitudine extinsă. Metoda dezvoltată în acest studiu a fost validată în conformitate cu ghidul ICH. (Badea et al. 2012, Cruceru et al. 2011, ICH Q2(R1) 2015). Au fost efectuate zece determinări pentru repetabilitate și precizie, limita de cuantificare, limita de detecție și incertitudinea extinsă pentru acetaminofen în intervalul de 0,10-0,50 mg/L și folosind două medii dizolvate.

**Table 13.** Validarea internă a metodei de analiză

Parametrii	Experimente
LOQ si LOD	5 soluții blank independente fortificate cu 0,05mg/L
Repeatabilitatea	10 soluții standard independente de concentrație 0,25mg/L
Precizia intermediară	12 soluții standard independente de 0,35mg/L

Incertitudinea extinsă a rezultatelor analitice a fost calculată folosind următoarea formulă [5]:

$$U_{extinsa} = k * U_{combinata} \quad (2)$$

$$U_{extinsa} = k * \sqrt{U_c^2 + U_v^2 + U_{rep}^2 + \left(\frac{1}{U_{mas}}\right)^2 + \left(\frac{1}{U_{rec}}\right)^2} \quad (3)$$

unde k este un factor de acoperire; cu valoarea 2 pentru un nivel de încredere de 95%;  
 Ucombinata – incertitudine standard combinată; Uc – incertitudinea concentrației (calibrare instrument, baloane, pipete, material standard de referință); Uv – balon cotat de 50 ml (calibrare, temperatură); Urep – incertitudinea repetabilității (masă, volum, concentrație, recuperare extracție); U(masa) – incertitudinea greutății (calibrarea balanței, liniaritatea); Urec – incertitudinea de recuperare a extracției.

### Liniaritate

Linearitatea metodei a fost verificată pe cinci soluții de lucru preparate pentru fiecare mediu dizolvat (pentru 0,1 M HCl și pentru 0,01 M KOH). Concentrațiile soluțiilor de lucru au fost cuprinse între 0,1 - 0,5 mg/L pentru acetaminofen în ambele medii dizolvate. Parametrii de liniaritate au arătat că valorile de interceptare sunt mici, iar coeficientul de corelație este aproape de unu pentru toți compușii studiați (Tabelul 14), ceea ce sugerează că legea Lambert Beer este verificată.

**Table 14.** Parametrii de regresie liniară obținuți pentru domeniul de concentrație testat la liniaritate.

Condiții experimentale	Domeniul de concentrație (mg/L)	Ecuția de regresie	R <sup>2</sup>	λ(nm)
Paracetamol dizolvat în 0.1M HCl	0,1-0,5	y=0.4591x+0.0004	0,9995	302
Paracetamol dizolvat în 0.01M KOH	0,1-0,5	y=0.4595x+0.0003	0,9992	297

**Tabelul 15.** Parametrii de performanță pentru paracetamol dizolvat în mediu de 0.1M HCl

Nr.	Paracetamol		
	Parametrii de performanță	U.M.	Rezultate obținute
1	Precizie	mg/L	0,03
2	Acuratețe	mg/L	0,02
3	Limita de detecție (LOD)	mg/L	0,04
4	Limita de cuantificare (LOQ)	mg/L	0,12

5	Incertitudinea extinsă	%	17,5
---	------------------------	---	------

**Tabelul 16.** Parametrii de performanță pentru paracetamol dizolvat în mediu de 0.01M KOH

Nr.	Paracetamol		
	Parametrii de performanță	U.M.	Rezultate obținute
1	Precizie	mg/L	0,06
2	Acuratețe	mg/L	0,04
3	Limita de detecție (LOD)	mg/L	0,06
4	Limita de cuantificare (LOQ)	mg/L	0,18
5	Incertitudinea extinsă	%	19,5

#### 4.3. Dezvoltarea și validarea unei metode HPLC- FLD pentru identificarea și cuantificare a fluorchinolonelor (norfloxacină și ciprofloxacina) prezente în probe de apă uzată

Dezvoltarea unei metode de pretratare a probelor de apă utilizând tehnici de separare, purificare și concentrare pentru izolarea compușilor de interes cu randamente ridicate de recuperare ale acestora din probele de apă.

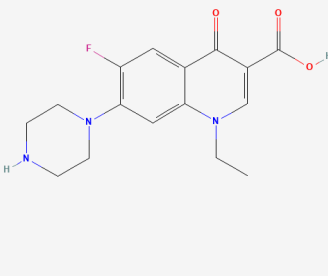
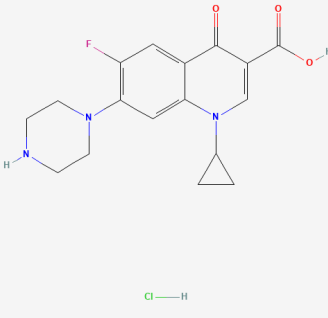
- Stabilirea condițiilor cromatografice de detecție specifică și separare utilizând coloane cu selectivitate, rezoluție și eficiență optimă;
- Validarea metodei dezvoltate pentru detecția și cuantificarea celor 2 antibiotice;
- Scopul acestei metode a fost determinarea simultană a 2 fluorchinolone și anume norfloxacin și ciprofloxacina din probe de mediu și probe sintetice printr-o metodă simplă și rapidă utilizând tehnica Cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) cu fluorescență FLD - G1312A (Fluorescence Detector).

#### Echipamentul cromatografic utilizat

Experimentele pentru stabilirea condițiilor optime de separare cromatografică și detecție s-au realizat pe un sistem HPLC Agilent 1200 alcătuit din:

- recipient de solvenți și degazor cu membrană;
- pompă cuaternară cu eluție izocratică și în gradient capabilă să furnizeze în sistem o fază mobilă cu până la 4 componente, cu debit variabil;
- autosampler cu o capacitate de 100 poziții și volum de injectare variabil (0,1-100  $\mu$ l);
- termostat pentru menținerea constantă a temperaturii în coloana cromatografică;
- coloană cromatografică Zorbax Eclipse Plus C18 cu lungimea de 15 cm, diametrul interior de 4,6 mm și diametrul particulelor de fază staționară de 5  $\mu$ m;
- detector (FLD) cu lungimea de undă FLD  $\lambda_{ex}$  280nm și  $\lambda_{em}$  440nm;
- software Agilent ChemStation pentru achiziția, prelucrarea și raportarea datelor.

**Tabelul 17. Proprietățile fizico-chimice ale compușilor analizați**

Nr. Crt.	Analiți Culoare/Formă	Formulă moleculară	Masa moleculară	Log K <sub>ow</sub> *	pK <sub>a</sub> * (25°)	Formula structurală
1	Norfloxacină Pulbere cristalină de culoare albă până la galben-deschis	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	319.33	0.46	pK <sub>a1</sub> = 6.34; pK <sub>a2</sub> = 8.75	
2	Ciprofloxacină Pulbere cristalină slab până la galben deschis	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	331.4	0.28	pK <sub>a1</sub> = 6.09; pK <sub>a2</sub> = 8.74	

#### 4.3.1. Optimizarea și validarea metodei dezvoltată în laborator

##### Optimizarea metodei de detecție pentru creșterea sensibilității determinării celor doi analiți (norfloxacină și ciprofloxacină)

A fost testat un domeniu de temperatură al coloanei cuprins între 20 °C și 40°C pentru o separare mai bună a celor 2 analiți, iar pentru sensibilitatea metodei s-a testat un interval de volume de injecție cuprins între 1 – 20 μL. Temperatura de 30°C și volumul de injecție de 20 μL s-au dovedit a fi valorile optime pentru separarea cu cea mai mare rezoluție, cea mai bună eficiență și cu durata cea mai scurtă, obținând în același timp sensibilitatea maximă a metodei.

Pentru eluțiile în gradient și izocratic au fost testate diferite compoziții procentuale ale solventului apos, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25 mM pH 3 și solventului organic, acetonitrilul. Compoziția optimă a fost de 88% solvent apos (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25 mM pH 3) și 12% solvent organic (Acetonitril), ceea ce a condus la obținerea unor peak-uri înguste cu eficiență cromatografică ridicată. Condițiile optimizate ale parametrilor lichid-cromatografici au permis separarea celor 2 analiți într-un run-time cromatografic de numai 7 minute. Luând în considerare concentrațiile mici la care cele 2 fluorochinolone se găsesc în probe de mediu (la nivel de μg/L), a fost dezvoltată o metoda HPLC, care să permită detecția lor simultană la un nivel de concentrație situat între 5 – 100 μg/L.

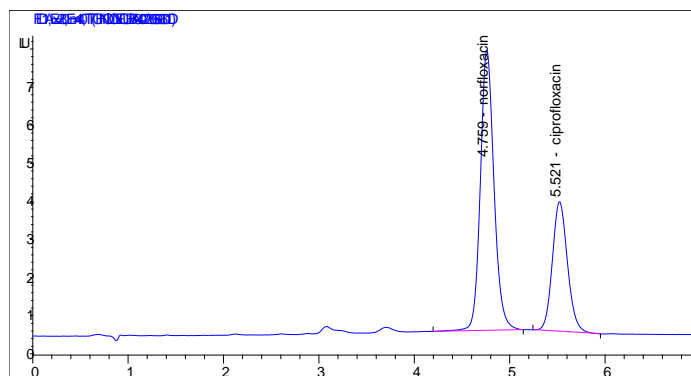
Pentru optimizarea acestor parametri s-a folosit o soluție mixtă de norfloxacină și ciprofloxacină de o concentrație de 5 μg/L. Odată cu modificarea parametrilor s-a urmărit efectul

acestora asupra ariei peak-ului și a raportului semnal/zgomot (S/N). În urma acestor experimente au fost aleși parametrii cromatografici care au generat cea mai bună sensibilitate (arie de pic maximă și respectiv raport semnal-zgomot maxim) pentru compușii studiați. În urma optimizării parametrilor au fost determinate limitele de cuantificare ale metodei pentru (LOQ) pentru cei doi analiți. Acestea corespund unui raport S/N de aproximativ 10.

Parametrii optimi de separare HPLC ai fluorochinolonelor stabiliți experimental au fost următorii:

- Coloana cromatografică Zorbax Eclipse Plus C18 (15 x 3 mm, 5 μm);
- Temperatura coloanei: 30°C;
- Volum de injecție: 20 μL;
- Faza mobilă: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25mM (adus la pH=3): ACN; isocratic: 88/12, v/v;
- Debit faza mobilă: 1 mL/min;
- Eluție: izocratic;
- Detecție FLD: λ<sub>ex</sub> (lungime de undă excitație), 280nm și λ<sub>em</sub> (lungime de undă emisie), 440nm;
- Durată separare: 7 minute.

În figura 24 este prezentată cromatograma obținută la analiza unei soluții mixte de NOR și CIP de concentrație 100 μg/L, iar ordinea de eluție a compușilor pe coloana cromatografică Eclipse C18 în funcție de timpul de retenție (T<sub>R</sub>) este următoarea: T<sub>R</sub> norfloxacin < T<sub>R</sub> ciprofloxacin.



**Figura 24.** Cromatograma unei soluții mixte de NOR și CIP de concentrație 100 μg/L

### **Prepararea soluțiilor de etalonare și trasarea curbelor de etalonare**

Dupa stabilirea programului optim de separare și de detecție este necesar ca în vederea validării metodei HPLC de determinare cantitativă a analiților stabiliți, să se traseze curba de etalonare pe baza valorilor ariilor de peak ale celor 2 analiți.

#### **a) Prepararea soluțiilor etalon de bază**

**Prepararea soluțiilor de etalonare:** Soluțiile etalon stoc individuale au fost preparate în metanol. Concentrațiile acestor soluții sunt prezentate în Tabelul 18.



**Tabelul 18.** Concentrațiile soluțiilor etalon stoc individuale

Cantitatea cantarită (g)	Volumul balonului cotate (ml)	Concentrația soluției stoc (mg/L)
0.025 g	50	500
0.025 g	50	500

Toate soluțiile stoc și diluțiile acestora au fost protejate împotriva luminii fiind păstrate la întuneric și la 4 °C.

**b) Prepararea soluției etalon de lucru mixtă:** Într-un balon cotate de 10ml se adaugă 2 ml din soluția stoc de Norfloxacină și 2 ml din soluția stoc de Ciprofloxacina și s-a adus la semn cu fază mobilă: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25mM (adus la pH=3): ACN, 88/12, concentrațiile rezultate 100 μg/L pentru NOR și 100 μg/L CIP.

**c) Prepararea soluțiilor etalon de lucru și trasarea curbei de etalonare**

Pentru trasarea curbei de etalonare s-au preparat 5 soluții etalon în faza mobilă (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25mM, pH=3: ACN, 88/12). Din soluția etalon de lucru mixtă s-au folosit câte 7.5 ml, 5 ml, 2.5 ml, 1 ml, 0.5 ml în baloane cotate de câte 10 ml care s-au adus apoi la semn în fază mobilă

Concentrațiile soluțiilor care s-au utilizat la trasarea curbei de calibrare sunt prevăzute în tabelul 19.

**Tabelul 19.** Concentrațiile soluțiilor etalon de lucru

Fluorochinolone	Norfloxacină	Ciprofloxacina
Conc. Soluție, μg/L	5	5
Conc. Soluție, μg/L	10	10
Conc. Soluție, μg/L	25	25
Conc. Soluție, μg/L	50	50
Conc. Soluție, μg/L	75	75
Conc. Soluție, μg/L	100	100

#### 4.3.2. Parametrii de performanță ai metodei analitice dezvoltată în laborator

Având în vedere prevederile privind validarea internă a metodei analitice s-au luat în considerare următorii parametri de performanță: selectivitate/specificitate, domeniu de lucru, liniaritate, exactitate (recuperare), precizie, limita de detecție și limita de cuantificare.

##### Liniaritate

Domeniul de lucru este specific fiecărui analit de interes și se stabilește pentru a confirma că procedura analitică dezvoltată furnizează un grad acceptabil de liniaritate, exactitate și precizie când se aplică probelor care conțin analitul de interes în interiorul sau la extremitățile domeniului specificat.

Liniaritatea unei metode analitice cantitative reprezintă abilitatea acesteia de a obține rezultate proporționale cu concentrația analitului din probe. După fixarea programului de separare cromatografică și detecție FLD cele 6 soluții de lucru pentru etalonare au fost injectate, în ordinea creșterii concentrației lor, figura 25. Din dreptele de regresie prezentate în figurile 26-27 se observă o bună corelare între valorile concentrațiilor compușilor și valorile de informare exprimate în unități de arie ( $R^2 > 0,99$ ).

Utilizând software-ul Agilent ChemStation al echipamentului utilizat s-au trasat funcțiile de etalonare pentru fiecare compus, trecând pe ordonata valorile de concentrație, în  $\mu\text{g/L}$ , iar pe abscisă valorile medii ale ariilor peak-urilor cromatografice, exprimate în unități de arie, corespunzătoare injecțiilor efectuate pentru fiecare soluție de etalonare.

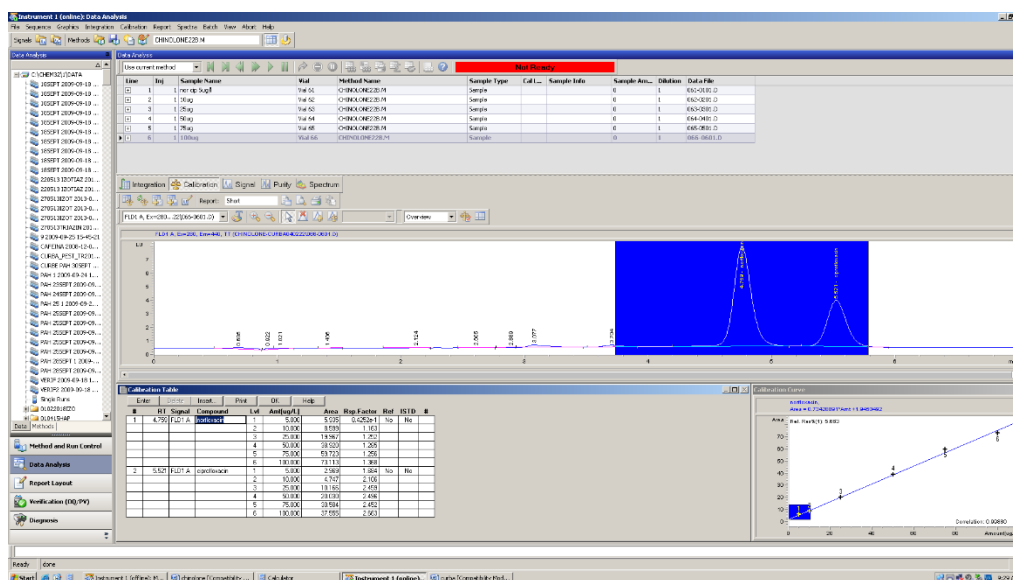
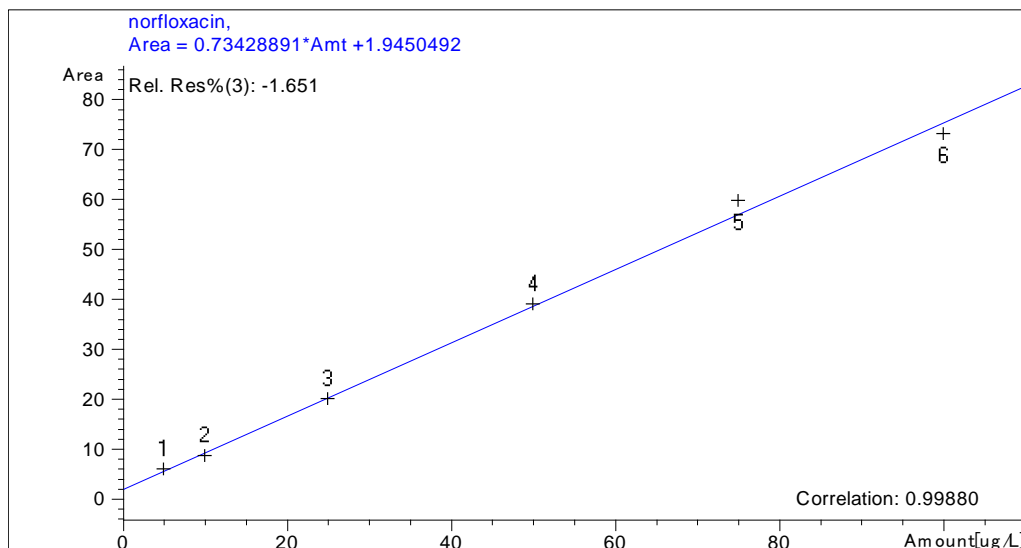
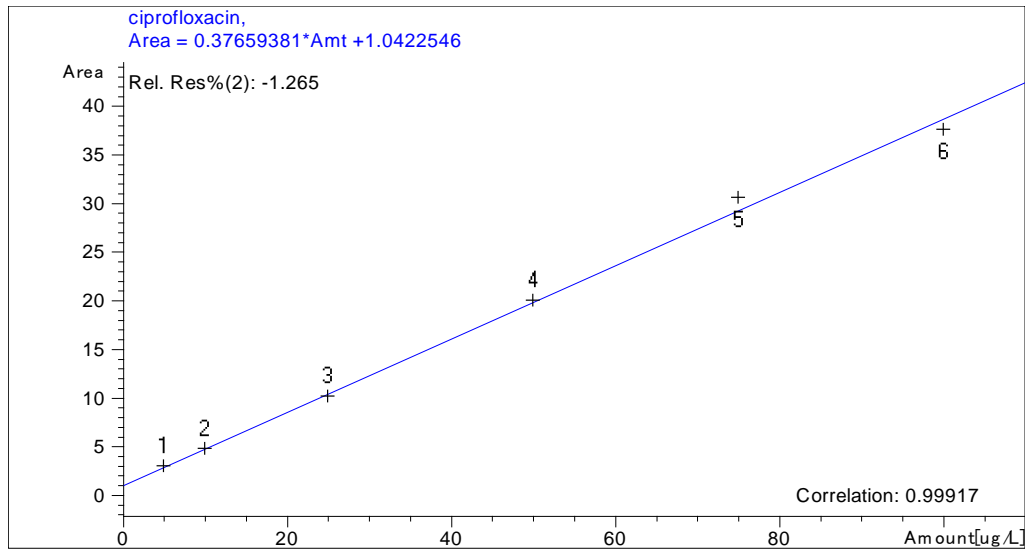


Figura 25. Soluții de lucru pentru etalonare cu concentrații de 5  $\mu\text{g/L}$ , 10  $\mu\text{g/L}$ , 25  $\mu\text{g/L}$ , 50  $\mu\text{g/L}$ , 75  $\mu\text{g/L}$ , 100  $\mu\text{g/L}$  pentru norfloxacină și ciprofloxacină.



**Figura 26.** Curba de etalonare pentru Norfloxacină



**Figura 27.** Curba de etalonare pentru Ciprofloxacină

Parametrii obținuți în urma trasării curbelor de etalonare (domeniul de lucru, ecuația de regresie, coeficientul de corelație) sunt prezentați în Tabelul 20.

**Tabelul 20.** Parametrii de regresie liniară obținuți pentru domeniul de concentrație testat la liniaritate

Analiți	Domeniu de concentrație	Ecuația de regresie	R <sup>2</sup>
Norfloxacină	5–100 μg/L	$y = 0.73x + 1.94$	0,9988
Ciprofloxacină	5–100 μg/L	$y = 0.37x + 1.04$	0.9991

Din analiza datelor prezentate în tabel și diagramele curbelor de etalonare trasate se desprind următoarele aspecte:

- ecuația funcției de regresie liniară corespunzătoare curbei de etalonare pentru fiecare analit, are o dependență liniară a valorilor ariei peak-urilor cromatografice de concentrația acestuia;
- domeniul de concentrație în care răspunsul detectorului este proporțional cu concentrația compușilor este cuprins între 5-100 μg/L pentru cei 2 analiți, cu valori ale coeficienților de corelație (R<sup>2</sup>) mai mari de 0,99.

#### **Selectivitatea/Specificitatea**

Selectivitatea (specificitatea) metodei a fost evaluată prin injecția unui etalon cu cei 2 analiți, a unei probe de apă uzată care nu conține analiții de interes și a unei probe de apă ultrapură

(blank). Având în vedere că la lungimile de undă de interes nu au apărut peak-uri interferente la timpii de retenție corespunzători celor 2 analiți se poate considera că metoda este selectivă.

### **Precizia**

Precizia unei metode analitice exprimă potrivirea sau gradul de concordanță între o serie de determinări obținute de la mai multe probe provenite de la aceeași probă omogenă în condiții de specificitate. Se exprimă ca o abatere standard (s) sau ca o abatere standard relativă procentuală (RSD%)

Precizia poate fi evaluată la trei nivele: repetabilitate, precizie intermediară și reproductibilitate.

Repetabilitatea exprimă variabilitatea analitică în aceleași condiții de lucru, pe un interval scurt de timp. Se obține atunci când încercarea se realizează într-un singur laborator, de către un singur operator, folosind un singur tip de echipament și aceeași metodă pe o perioadă scurtă de timp.

Precizia intermediară reprezintă variabilitatea pe termen lung a procesului de măsurare atunci când probe identice sunt analizate prin aceeași metodă, același laborator, de către operatori diferiți, pe o perioadă mai lungă de timp și este determinată prin compararea rezultatelor unei metode pentru un singur laborator pentru un anumit număr de zile.

Repetabilitatea analizei a fost evaluată prin repetarea procedurii de preparare și analiza a probelor pe 6 subprobe provenind din aceeași probă. Precizia intermediară a fost evaluată aplicând procedura de preparare a probelor pe o singura proba împărțită în 12 subprobe, dar care au fost preparate în zile diferite de mai mulți analiști.

Precizia întregii proceduri analitice, exprimată ca abatere standard relativă procentuală (RSD%), a fost determinată prin analiza repetată a unor probe de apă de suprafață, (tabel 21 și figura 28) și a unor probe de efluent a unor stații de tratare (tabel 22 și figura 29).

**Tabelul 21.** Date de precizie obținute pe probe repetate de apă de suprafață

<b>Analit</b>	<b>Concentrații μg/L</b>	<b>Repetabilitate (RSD %)</b>	<b>Reproductibilitate (RSD %)</b>
<b>Norfloxacină</b>	25	4.17	6.87
<b>Ciprofloxacina</b>	25	3.14	7.03

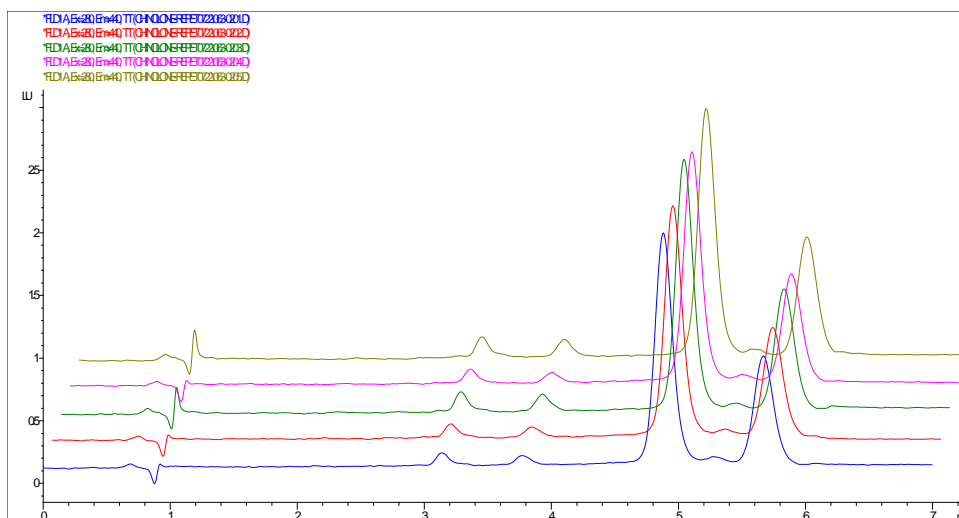


Figura 28. Repetabilități obținute pentru probe de apă de suprafață la concentrația de 25 µg/L

Tabelul 22. Date de precizie obținute pe probe repetate de apă uzată

Analit	Concentrații µg/L	Repetabilitate (RSD %)	Reproductibilitate (RSD %)
Norfloxacină	75	7.78	11.20
Ciprofloxacină	75	6.71	13.20

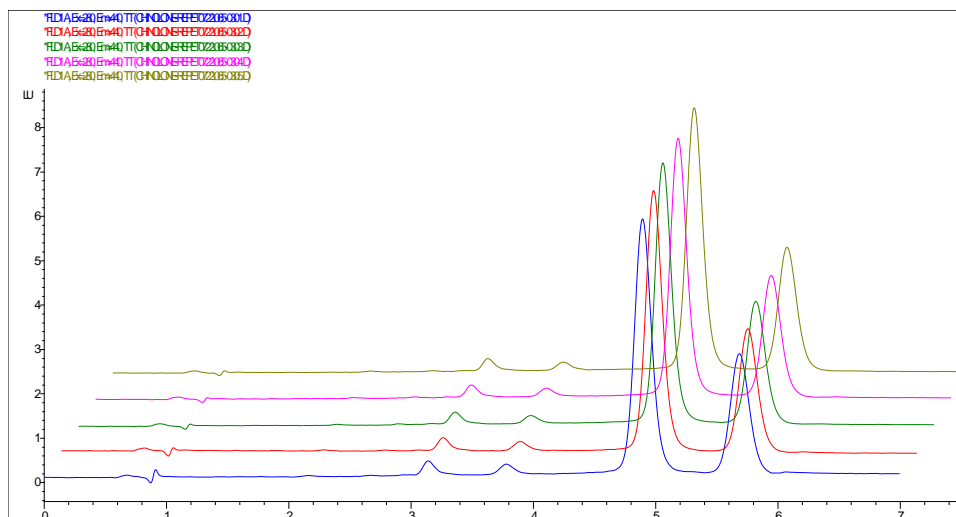


Figura 29. Repetabilități obținute pentru probe de apă uzată la concentrația de 75 µg/L

### Exactitatea și randamentul de regăsire

Randamentul de regăsire pentru cei 2 analiți a fost calculat în urma aplicării procedurii de extracție și concentrare a probelor de apă ultrapură lipsite de analiții de interes cu scopul de a stabili metoda optimă de regăsire urmărind randamentele de recuperare a acestor compuși și eliminarea potențialelor interferențe. Pentru extracția și concentrarea analiților de interes din matrici apoase s-a utilizat extractorul Dionex SPE AutoTrace 280(Thermo Scientific), Cartușe

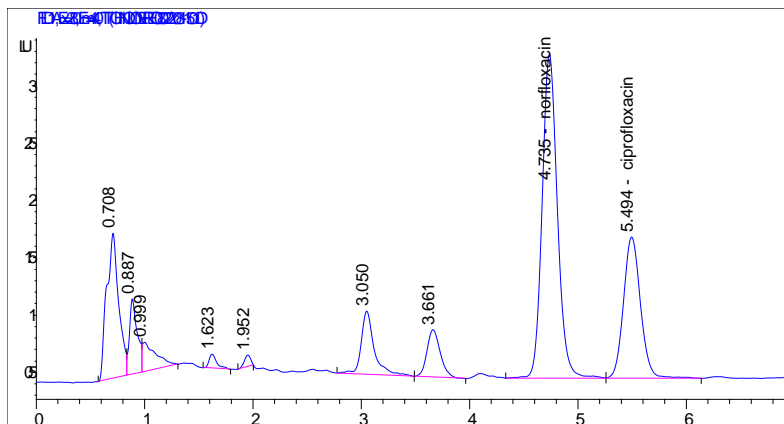
Strata XAW Anion Polimerice 33  $\mu\text{m}$  și dimensiunea de 500mg/6ml de la Phenomenex, precum și cartușe Strata X 33  $\mu\text{m}$  Polimerice fază inversă dimensiune de 500mg/6ml de la Phenomenex.

A fost efectuat calculul randamentului de regăsire care se referă la raportul dintre concentrația determinată experimental folosind interpolarea pe curba de calibrare a fiecărui analit și concentrația teoretică care a fost adăugată în matricea apoasă. Datele obținute pentru randamentul de regăsire sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabelul 23.** Randamentele de recuperare calculate utilizând Cartușe Strata X Polimerice Faza inversă și Cartușe Strata X-AW

Analit	Cartușe Strata X Polimerice Fază inversă		Recuperare (%)	Cartușe Strata XAW		Recuperare (%)
	Conc. Adăugată ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc. Obținută ( $\mu\text{g/L}$ )		Conc. Adăugată ( $\mu\text{g/L}$ )	Conc. Obținută ( $\mu\text{g/L}$ )	
Norfloxacin	50	25.88	51.7	50	48.59	87.2
Ciprofloxacina	50	23.75	47.5	50	47.14	90.3

Pentru analiții de interes testați cu ajutorul Cartușelor Strata X Polimerice Faza inversă s-au obținut randamente de recuperare de 51.7% pentru norfloxacină și 47.5% pentru ciprofloxacina în comparație cu valorile de recuperare obținute pe probele de apă ultrapură contaminate controlat cu cei 2 analiți care au fost de 87.2% pentru norfloxacină și 90.3% pentru ciprofloxacina utilizând Cartușe Strata XAW Polimerice Schimbătoare de Anioni. Datorită valorilor randamentelor de recuperare aproape duble obținute utilizând Cartușe Strata XAW Anion, acestea din urmă au fost alese pentru continuarea experimentelor privind performanțele analitice ale metodei dezvoltate și pentru calculul probelor de mediu din prezentul studiu. Exactitatea metodei a fost demonstrată, randamentele de recuperare fiind de 87.2% pentru norfloxacină și 90.3% pentru ciprofloxacina în tabelul 23 și figura 30.



**Figura 30.** Eluția celor 2 compuși farmaceutici după utilizarea cartușelor Cartușe Strata XAW Polimerice Anion

### Limite de detecție și de cuantificare

Limitele de detecție (LOD) și de cuantificare (LOQ) au fost determinate prin injecția unor soluții având concentrații de analiți din ce în ce mai mici până când raportul semnal/zgomot determinat experimental a fost egal cu 3 (LOD), respectiv 10 (LOQ). Valorile limitelor de detecție și de cuantificare astfel determinate sunt prezentate în Tabelul 24.

**Tabelul 24.** Limitele de detecție și de cuantificare ale analiților studiați

<b>Analit</b>	<b>LOD Apă uzată ng/L</b>	<b>LOD Apă de suprafață ng/L</b>	<b>LOD Apă uzată ng/L</b>	<b>LOD Apă de suprafață ng/L</b>
<b>Norfloxacină</b>	1.4	0.73	4.3	2.2
<b>Ciprofloxacina</b>	1.9	0.93	5.6	2.8

### 4.3.3. Aplicarea metodei dezvoltate pentru determinarea fluorochinolonelor (norfloxacină și ciprofloxacina) din probe de apă uzată

Pentru determinarea norfloxacinului și ciprofloxacinaului prin metoda HPLC-FLD validată anterior au fost supuse analizei probe de apă de suprafață și probe de apă uzată. Probele de apă uzată și apă de suprafață au fost prelevate în recipiente din sticlă brună de 1000 ml umpluți astfel încât cantitatea de aer prezentă în recipient să fie cât mai mică posibil. Acestea au fost transportate în lăzi frigorifice și au analizate în interval de 24 ore. S-au analizat câte 500 ml apă de suprafață și 250 ml apă uzată din probele prelevate. Cele de apă uzată au fost filtrate în prealabil prin membrane cu dimensiunea porilor de 0,45 μm pentru eliminarea substanțelor solide, iar pentru toate probele s-a ajustat pH-ul la 2 cu HCl 6N. Pentru chelarea/blocarea ionilor metalici Ca, Mg care pot interacționa cu compușii antibiotici s-a adăugat 0.5g Na<sub>2</sub>EDTA în fiecare probă. Condiționarea cartușului Strata XAW Polymeric Schimbător de Anioni (6ml/500mg, Phenomenex) s-a efectuat cu 10 ml MeOH, apoi s-au adăugat 10 ml apă ultrapură cu pH=2 (ajustată cu HCl). Cartușul a fost spălat cu 10ml apă ultrapură la pH 2 pentru eliminarea efectului matricii probei (acizi humici). Pentru uscarea fazei adsorbante s-a trecut prin cartuș aer timp de 15 minute. Eluția analiților din cartuș s-a efectuat cu 10 ml metanol după care extractul obținut a fost evaporat la sec cu azot pe baie de apă la 45°C. Reziduul obținut a fost reluat cu 1ml fază mobilă (12% acetonitril și 88% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 25mM, pH=3). Extractul a fost injectat în sistemul HPLC-FLD utilizând metoda dezvoltată și validată.

Utilizând metoda validată HPLC s-au determinat concentrațiile celor 2 analiți de interes din cele 10 probe de apă uzată și 10 probe de apă de suprafață prezentate în tabelele 24 și 25.

**Tabel 25.** Concentrațiile determinate în probe de apă uzată

<b>Probe</b>	<b>Conc. NOR (ng/L)</b>	<b>Conc.CIP (ng/L)</b>
<b>P1-AU</b>	62.2	131.4
<b>P2-AU</b>	54.3	142.1
<b>P3-AU</b>	67.5	56.7
<b>P4-AU</b>	73.2	203.8
<b>P5-AU</b>	71.8	65.5
<b>P6-AU</b>	90.5	284.5
<b>P7-AU</b>	78.1	130.4
<b>P8-AU</b>	98.9	109.2
<b>P9-AU</b>	87.8	289.8
<b>P10-AU</b>	62.4	31.8

AU – Apă uzată

**Tabel 26.** Concentrațiile determinate în probe de apă de suprafață

<b>Probe</b>	<b>Conc. NOR (ng/L)</b>	<b>Conc.CIP (ng/L)</b>
<b>P11-AS</b>	<LOQ	<LOQ
<b>P12-AS</b>	7.6	<LOQ
<b>P13-AS</b>	<LOQ	<LOQ
<b>P14-AS</b>	<LOQ	<LOQ
<b>P15-AS</b>	<LOQ	6.8
<b>P16-AS</b>	<LOQ	7.5
<b>P17-AS</b>	<LOQ	<LOQ
<b>P18-AS</b>	<LOQ	<LOQ
<b>P19-AS</b>	<LOQ	2.9
<b>P20-AS</b>	<LOQ	<LOQ

AS - Apă de suprafață

## CONCLUZII

În **capitolul 4** a fost dezvoltată și validată o metodă HPLC-DAD pentru determinarea acetaminofenului (ACF), ketoprofenului (KTF), diclofenac (DCF) și ibuprofen (IBU) din probe de apă uzată prin metoda HPLC și având o durată de separare de numai **10 minute**.

Toate condițiile lichid-cromatografice (natura și compoziția fazei mobile, volumul de injecție, lungimea de undă de detecție, temperatura coloanei, etc.) au fost optimizate pentru separarea rapidă a celor patru analiți cu o sensibilitate ridicată în scopul determinării acestor antiinflamatoare la nivele de concentrații de ordinul ( $\mu\text{g/L}$ ) din matrici complexe de apă uzată.



Randamentul mediu de recuperare al metodei HPLC-DAD a fost de 95,99% în cazul ACF, 83,92% în cazul KTF, 81,45% în cazul DCF și 90,22 în cazul IBU. Astfel, se poate observa că exactitatea metodei s-a situat într-o abatere de maxim 10%.

În ceea ce privește precizia metodei cu injecție directă, s-au obținut valori ale RSD între (0,11% - 0,29%) în cazul repetabilității și între (0,23% - 0,40%) în cazul preciziei intermediare. Limitele de cuantificare ale metodei au fost de 0,20 μg/L în cazul acetaminofenului, 0,46 μg/L pentru ketoprofen, 0,60 μg/L pentru diclofenac și respectiv 0,14 μg/L pentru ibuprofen. Incertitudinea extinsă a metodei de analiză este 12%.

Metoda dezvoltată a fost aplicată cu succes pentru determinarea anti-inflamatoarelor din 6 probe de apă uzată. Din analiza cromatografică a probelor de apă uzată prelevate de la intrarea în stațiile de epurare ale localităților se observă următoarea prezență a analiților de interes: acetaminofen > ibuprofen > ketoprofen > diclofenac.

Parametrii de performanță ai metodei de determinare a acetaminofenului printr-o metodă UV-VIS au fost determinați pentru 2 medii diferite și anume: HCl 0,1 M și KOH 0,01 M.

LOD și LOQ în cazul HCl 0,1M au fost: 0,04 și respectiv 0,12, iar în cazul mediului de dizolvare KOH 0,01 M, limita de detecție a fost de 0,06, iar limita de cuantificare a fost de 0,18.

Tot în cadrul acestui capitol a mai fost dezvoltată și validată o metodă HPLC-DAD pentru determinarea norfloxacinului și ciprofloxacinului din probe de apă uzată și apă de suprafață printr-o metodă HPLC-FLD având o durată de separare de numai 7 minute.

Toate condițiile lichid-cromatografice (natura și compoziția fazei mobile, volumul de injecție, lungimea de undă de detecție, temperatura coloanei, etc.) au fost optimizate pentru separarea rapidă a celor 2 analiți cu o sensibilitate ridicată în scopul determinării acestor antiinflamatoare la nivele de concentrații de ordinul partilor per bilion (μg/L) din matrici complexe de apă uzată și apă de suprafață. Randamentele de recuperare ale metodei HPLC-FLD au fost 87,2 % pentru norfloxacin și 90,3 % pentru ciprofloxacin.

În ceea ce privește precizia metodei HPLC dezvoltată și validată, s-au obținut valori ale RSD-ului de 4,17 % pentru norfloxacin și de 3,14 % pentru ciprofloxacin în cazul repetabilității și RSD de 6,87 % în cazul norfloxacinului și de 7,03 % pentru ciprofloxacin, precizia intermediară efectuată pe probe repetate de apă de suprafață. Datele preciziei pe apă uzată obținute pentru norfloxacin au fost: RSD % repetabilitate 7,78 și RSD% precizie intermediară 11,20, iar în cazul ciprofloxacinului au fost: RSD % repetabilitate 6,71 și RSD% precizie intermediară, 13,20%.

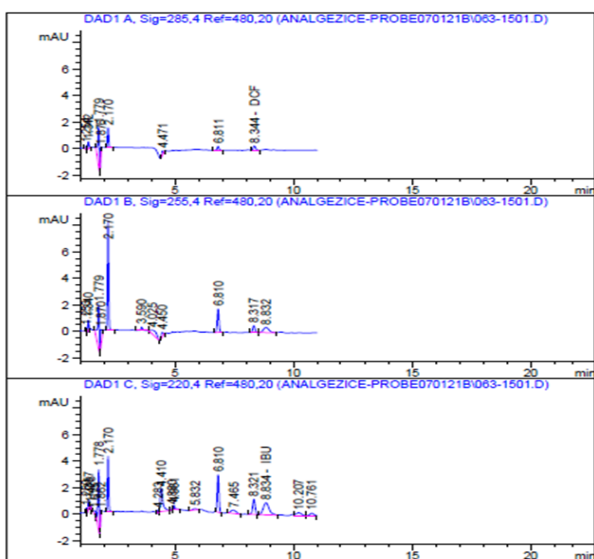
Metoda dezvoltată fost aplicată cu succes pentru determinarea fluorochinolonelelor din 10 probe de apă uzată și 10 probe de apă de suprafață (tabelele 30 și 31).

## CAPITOLUL 5. Cercetări experimentale privind epurarea apelor ce conțin poluanți farmaceutici pe baza adsorbției pe 4 tipuri de materiale adsorbante (zeoliți, cărbune activ, nanotuburi de carbon, magnetită)

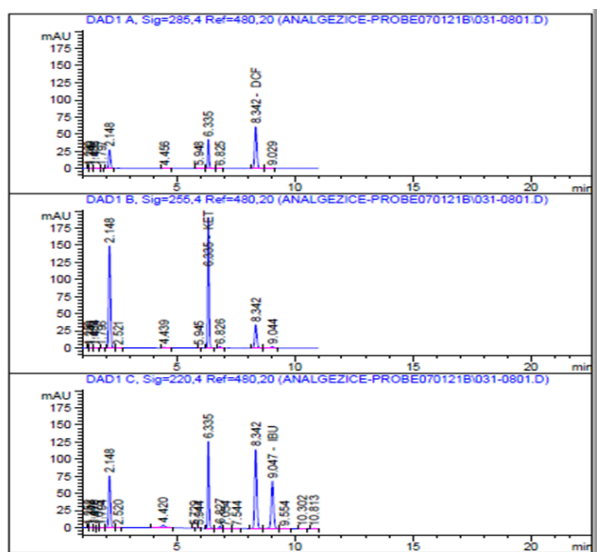
### 5.1.1. Studiul de adsorbție a celor patru AINS (acetaminofenului , ketoprofenului , diclofenac și ibuprofen) pe materiale adsorbante de tipul zeoliților

În cadrul acestui studiu s-au utilizat ca materiale adsorbante zeoliții care au fost achiziționate de la Sigma Aldrich. Zeoliții au prezentat o suprafață specifică de  $500\text{m}^2/\text{g}$ , volumul total al porilor  $11,5\text{ cm}^3/\text{g}$  și raza medie a microporilor  $750\text{ \AA}$ .

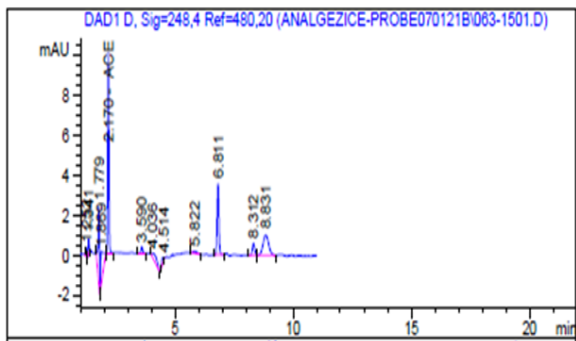
Studiile de adsorbție au fost efectuate în recipiente Erlenmeyer (100ml) folosind un agitator cu viteza controlată (viteza de agitare de 125 rot/min) timp de 2 ore. Cantitățile de material adsorbant (zeolit) au fost de 100 mg și de 200 mg, iar volumul de probă de 50 ml de soluție sintetică de acetaminofen, ketoprofen, ibuprofen și diclofenac, de diferite concentrații. S-au colectat și filtrat probe la momentul  $T_0$  și după 2 ore de la începutul experimentelor. Toate studiile de adsorbție s-au realizat la temperatura camerei de  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . S-au realizat studii de adsorbție pe soluții sintetice cu concentrații cunoscute (1mg/L, 5 mg/L și 10 mg/L).



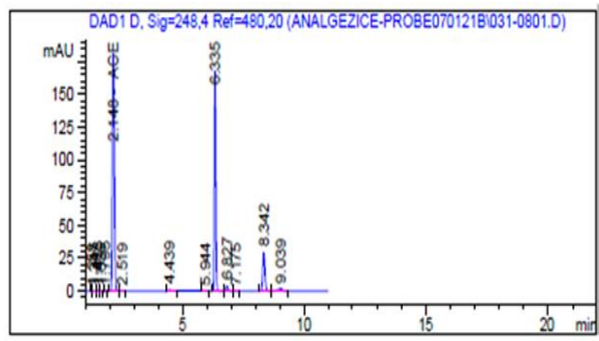
**Figura 31.** Cromatogramele diclofenacului, ketoprofenului și ibuprofenului la concentrația de 1 mg/L la pH 4



**Figura 32.** Cromatogramele diclofenacului, ketoprofenului și ibuprofenului la concentrația de 10 mg/L și la pH 4



**Figura 33.** Cromatograma acetaminofenului la concentrația de 1mg/L la pH 4



**Figura 34.** Cromatograma acetaminofenului la concentrația de 10 mg/L

După cum se poate observa din figurile 31 și 33 separarea și cuantificarea celor patru compuși s-a realizat și la o concentrație foarte mică de doar 1 mg/L.

La concentrația de 10 mg/L analit studiat s-a utilizat 200mg zeolit.

După cum se poate observa din figurile 32 și 34 la concentrații mai mari (10mg/l) se poate cuantifica mai bine cei patru analiți studiați (peak-urile sunt mai ascuțite, iar separarea se realizează mai bine).

Parametrii care au fost urmăriți în studiul de adsorbție:

- concentrația analiților de interes (1, 5, 10 mg/L)
- pH-ul probelor (2,4, 6, 8 unit.pH)
- cantitatea de material adsorbant
- timpul de contact

Capacitatea de adsorbție a materialelor adsorbante a fost calculată cu formula:

$$C_{ads} = \frac{(C_i - C_e) \cdot V}{m} \quad (4)$$

Unde:

**C ads**- capacitatea de adsorbție a analitului pe materialului adsorbant (mg/g);

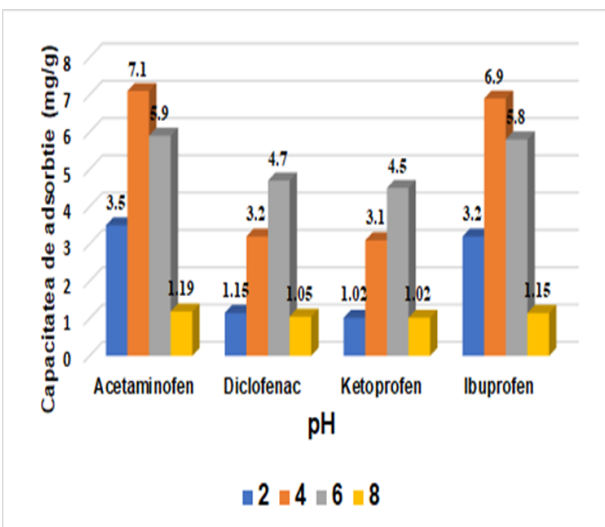
**V** - volumul soluției de analit luat în lucru (L);

**C<sub>i</sub>** - concentrația inițială de analit (mg/L);

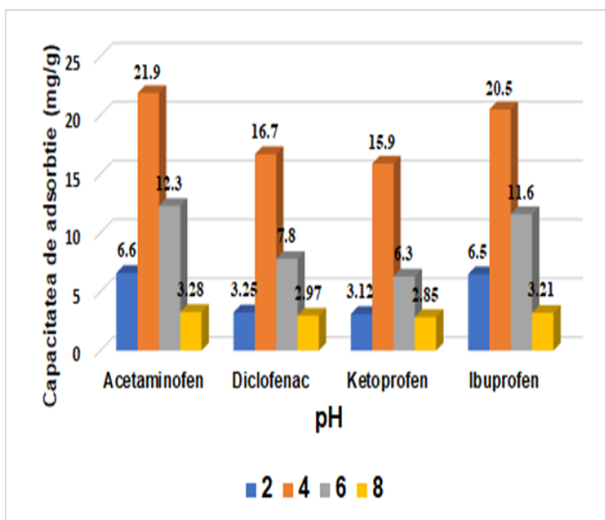
**C<sub>e</sub>** - concentrația la echilibru (mg/L);

**m** - cantitatea de material adsorbant luată în lucru (mg).

Adsorbția acetaminofenului, diclofenacului, ketoprofenului și ibuprofenului s-a realizat pe materiale adsorbante de tipul zeoliților utilizându-se două cantități diferite de material: 100mg zeolit și 200mg zeolit.



**Figura 35.** Capacitatea de adsorbție pentru cei patru compuși studiați, utilizând 100mg zeolit la cele 4 valori diferite de pH

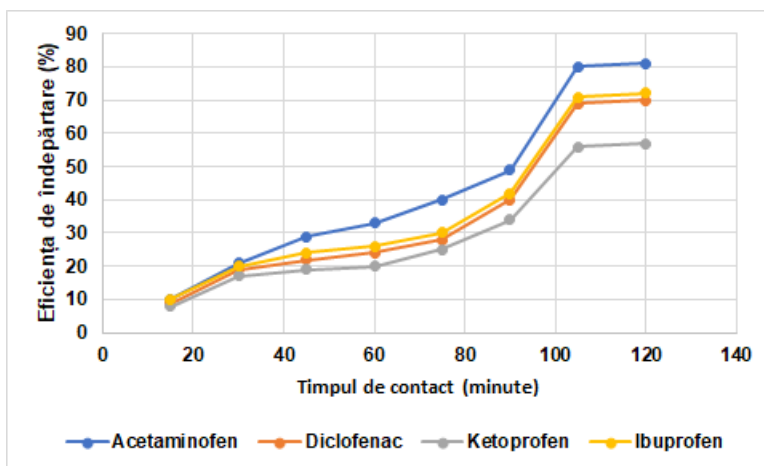


**Figura 36.** Capacitatea de adsorbție pentru cei patru compuși studiați utilizând 200mg zeolit la cele 4 valori diferite de pH

Cantitatea de material adsorbant (zeolit) a influențat semnificativ procesul de adsorbție a celor patru compuși așa cum se poate observa din figurile 35 și 36. Cea mai mare capacitatea de adsorbție pentru toți compușii testați s-a obținut la pH 4.

Ordinea de creștere a capacității de adsorbție la o valoare de **4 unit. pH** este următoarea: acetaminofen (7,1mg/g)>ibuprofen(6,9mg/g)>diclofenac(4,7mg/g)>ketoprofen (4,5mg/g) pentru o cantitate de zeolit de 100mg, timp de agitare 2 ore și cu o viteză de agitare pe Shaker de 125 rpm.

Creșterea cantității de material adsorbant de la 100 mg la 200 mg a condus la creșterea capacității de adsorbție pentru toți cei patru compușii studiați după cum urmează: acetaminofen (21,9mg/g)>ibuprofen(20,5mg/g)>diclofenac>ketoprofen (15,9mg/g) (figura 37).



**Figura 37.** Eficiența de îndepărtare a poluanților în funcție de timpul de contact în prezența a 200mg zeolit

Figura 37 prezintă eficiența de îndepărtare a acetaminofenului, diclofenacului, ketoprofenului și ibuprofenului în funcție de timpul de contact (120 minute). Eficiența de îndepărtare a poluanților de către materialului adsorbant este următoarea: (81%) acetaminofen, (72%) ibuprofen, (70%) diclofenac și (57%) ketoprofen, pentru o concentrație de 1mg/L de poluant. S-a atins punctul maxim de saturație a zeolitelui după aproximativ 100 minute.

## Izoterme de adsorbție

Profilul liniar al izotermei Langmuir a fost obținut prin reprezentare grafică a raportului  $C_e/Q_e$  față de  $C_e$  din figura 38.

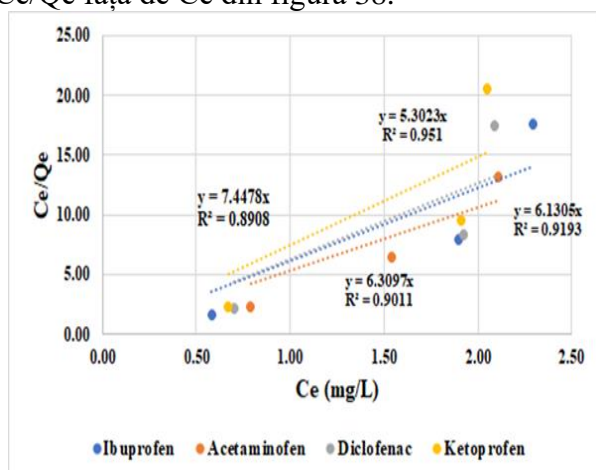


Figura 38. Forma liniarizată a izotermei Langmuir

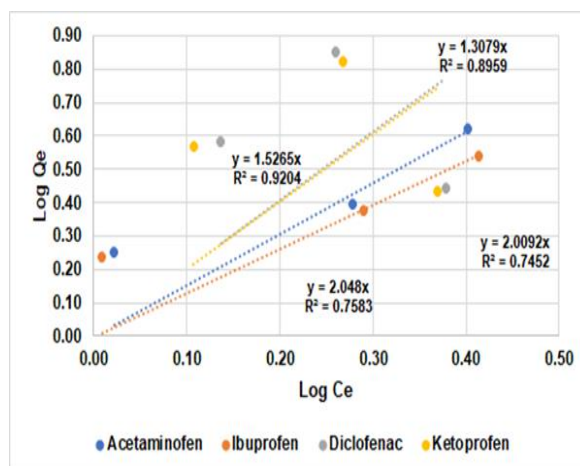


Figura 39. Forma liniarizată a izotermei Freundlich

Profilul liniar al izotermei Freundlich a fost obținut prin reprezentare grafică a logaritmului  $\log Q_e$  față de  $\log C_e$  din figura 39.

Prin compararea coeficienților de corelație ( $R^2$ ) se evidențiază că izoterma Langmuir ( $R^2 = 0,8908$  până la  $0,9510$ ) este mai adecvată să descrie procesul de adsorbție în comparație cu izoterma Freundlich (de la  $R^2 = 0,7452$  până la  $0,9204$ ) pentru adsorbția celor patru compuși pe zeolite (ZSM-5).

Tabelul 27. Parametrii Langmuir și Freundlich

Compuși	Parametrii Langmuir			Parametrii Freundlich		
	$Q_{max}(mg/g)$	$K_L(L/mg)$	$R^2$	$K_F(L/g)$	$1/n$	$R^2$
Acetaminofen	0,12	0,63	0,9510	0,91	0,21	0,9204
Ibuprofen	0,10	0,67	0,9193	0,70	0,22	0,8958
Diclofenac	0,09	0,77	0,9011	0,57	0,77	0,7583
Ketoprofen	0,07	0,78	0,8908	0,33	0,69	0,7452

**Tabelul 28.** Constanta de echilibru  $R_L$  pentru izoterma Langmuir

Concentrația inițială (mg/l)	Ibuprofen	Acetaminofen	Diclofenac	Ketoprofen
1	0,5984	0,6151	0,5637	0,5618
5	0,2296	0,2422	0,2053	0,2041
10	0,1297	0,1378	0,1144	0,1136

Constanta Langmuir  $R_L$  este în intervalul 0–1, indicând faptul că adsorbția compușilor este favorabilă așa cum se poate observa în tabelul 28. Adsorbția celor patru compuși pe ZSM-5 este favorabilă pentru valori ale  $R_L$  (constantă Langmuir) de  $0,1 < 1/n < 1,0$ .

Pe baza rezultatelor obținute în tabelul 27 și în figurile 38 și 39 se evidențiază că modelul Langmuir (coeficientul de corelație, de la  $R^2 = 0,8908$  până la  $R^2 = 0,9510$ ) descrie mai bine procesele de adsorbție pentru compușii studiați pe ZSM-5 comparativ cu modelul Freundlich.

Concentrația la echilibru a fost obținută după 120 minute la pH=6 pentru toți compușii studiați. Când concentrația compușilor studiați a crescut de la 1mg/L la 10 mg/L, eficiența de îndepărtare a analiților a scăzut.

Eficiența de îndepărtare a ZSM-5 a fost următoarea: (81%) acetaminofen, (72%) ibuprofen, (70%) diclofenac și (57%) ketoprofen. Izoterma Langmuir caracterizează foarte bine datele experimentale.

### **5.1.2. Cuantificarea produșilor de degradare ai antiinflamatoarelor (acetaminofenului, ketoprofenului, diclofenac și ibuprofen) prezenți în apele uzate prin metoda TOC**

Produșii de degradare ai celor patru analiții de interes și ai substanțelor active se găsesc în probele de apă uzată sub forma de carbon organic total. Cu ajutorul metodei TOC s-a putut cuantifica carbonul organic total (mg C/L) prezent în probele de apă uzată și apă sintetică.

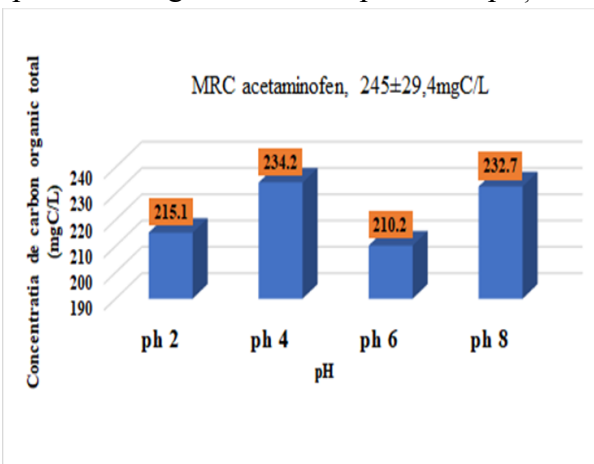
Pentru demonstrarea selectivității și a acurateții metodei de analiză s-a determinat valoarea TOC pe materiale de referință certificate (MRC), cu concentrații cunoscute de medicamente.

Analiza TOC a fost efectuată cu un analizor de carbon organic total, TOC/TN-LCPN (Shimadzu) controlat de programul “TOC-Control V Software”. Metoda a constatat în combustia probelor la 720<sup>0</sup>C într-un mediu bogat în oxigen și în prezența unui catalizator de platină. Dioxidul de carbon generat în reacția de oxidare în mediu de oxigen a fost înregistrat folosind un analizor de gaze în infraroșu. Pentru verificarea metodei TOC s-au utilizat patru materiale de referință certificate (MRC) cu concentrații cunoscute de acetaminofen, ketoprofen, ibuprofen și diclofenac.

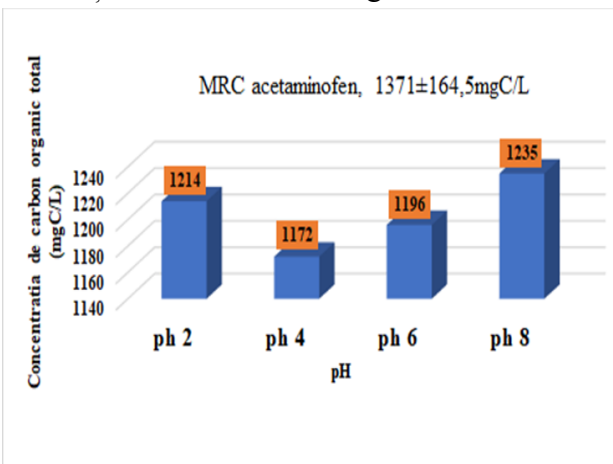
În tabelul 34 sunt prezentate valorile pentru TOC obținute pentru MRC-ul de acetaminofen prezent în apă, la patru pH-uri studiate și după 2h de contact între zeolit și soluția sintetică de apă uzată. Prin aplicarea incertitudinii metodei de analiză s-au obținut rezultate bune la valorile de pH de 4 și 6 unit.pH.

Probele colectate la 2h pentru cuantificarea compușilor de interes prin metoda HPLC, au fost introduse și pe analizorul TOC pentru determinarea carbonului organic total.

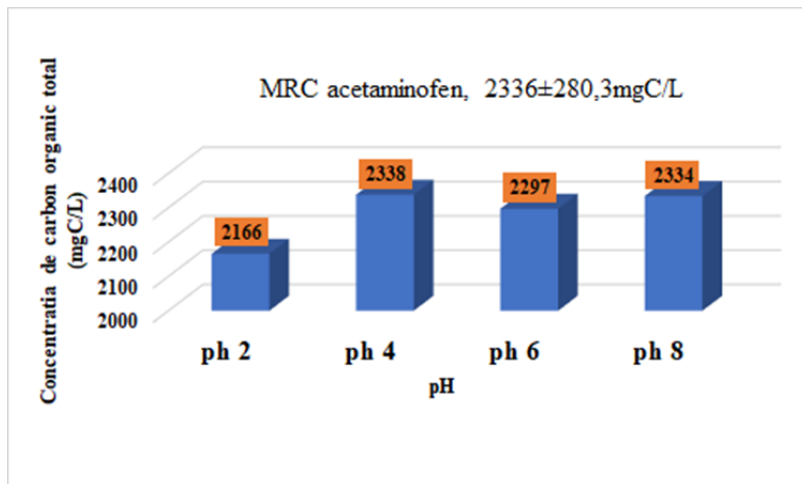
Produşii de degradare ai celor patru analiţii de interes au fost studiaţi la patru concentraţii diferite (1, 5, 10, 20 mg/L) şi la patru pH (2, 4, 6, 8 unit.pH). În figurile de mai jos sunt reprezentate graficele celor patru compuşi la concentraţiile de 1, 5, 10, 20 mg/L.



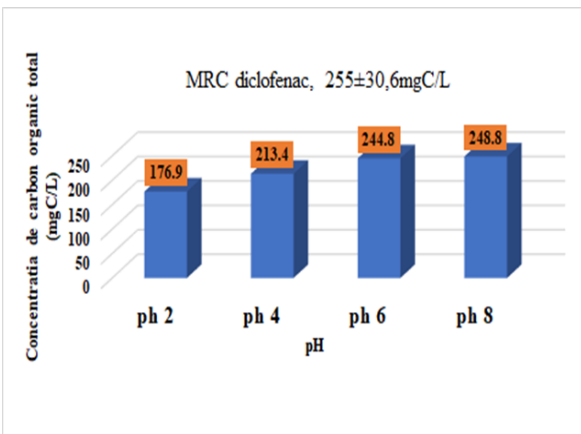
**Figura 40.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de acetaminofen de 1mg/L și cu un MRC certificat



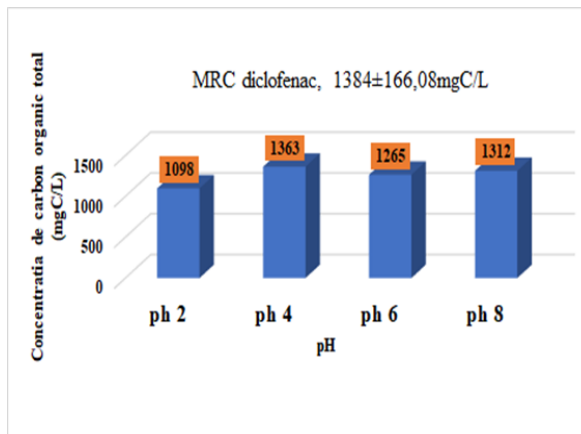
**Figura 41.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de acetaminofen de 5mg/L și cu un MRC certificat



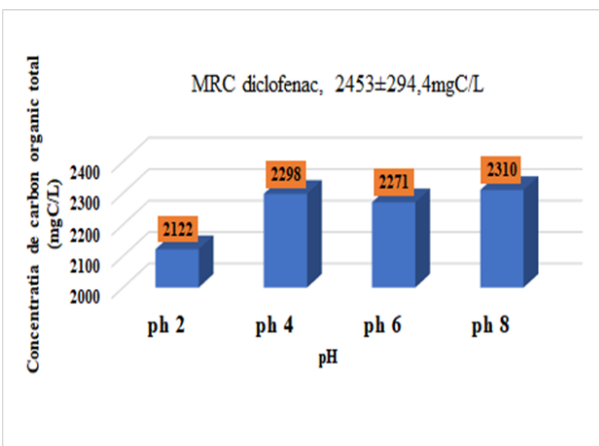
**Figura 42.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de acetaminofen de 10mg/L și cu un MRC certificat



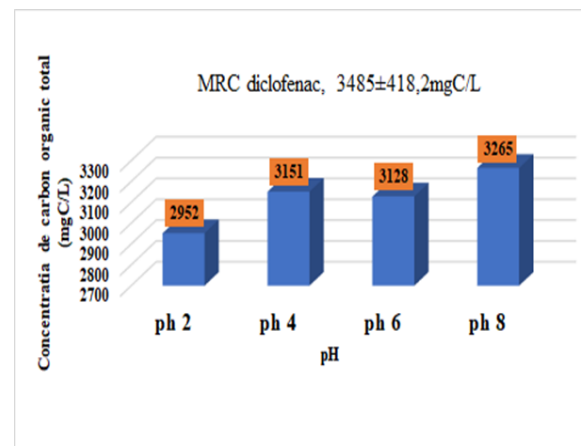
**Figura 43.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de diclofenac de 1 mg/L și cu un MRC certificat



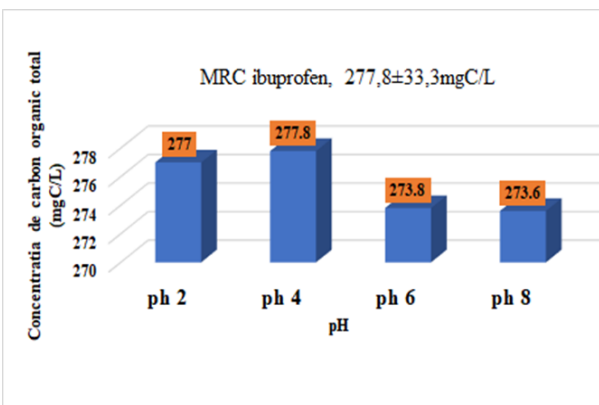
**Figura 44.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de diclofenac de 5 mg/L și cu un MRC certificat



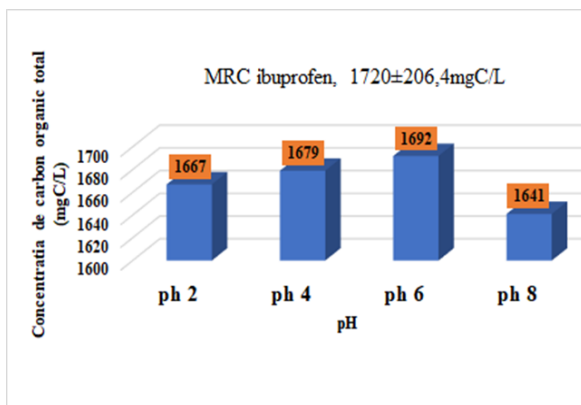
**Figura 45.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de diclofenac de 10 mg/L și cu un MRC certificat



**Figura 46.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de diclofenac de 20 mg/L și cu un MRC certificat

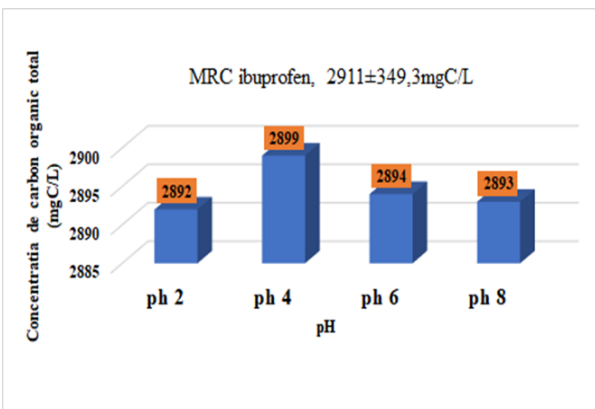


**Figura 47.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ibuprofen de 1 mg/L și cu un MRC certificat

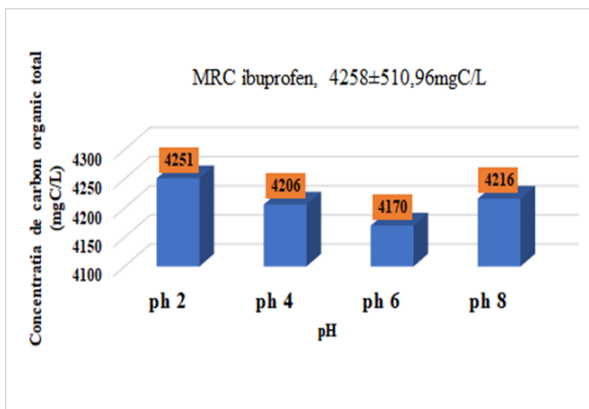


**Figura 47.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ibuprofen de 5 mg/L și cu un MRC certificat

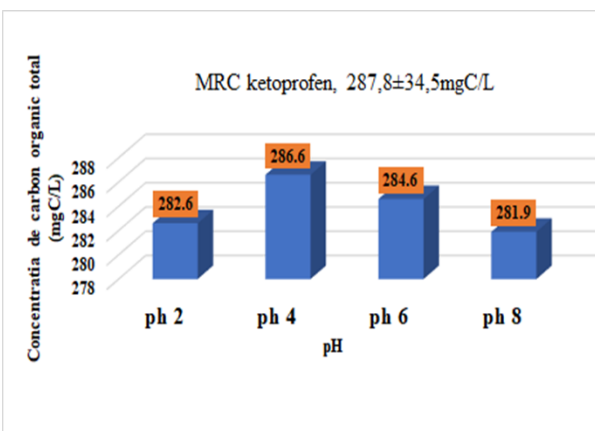




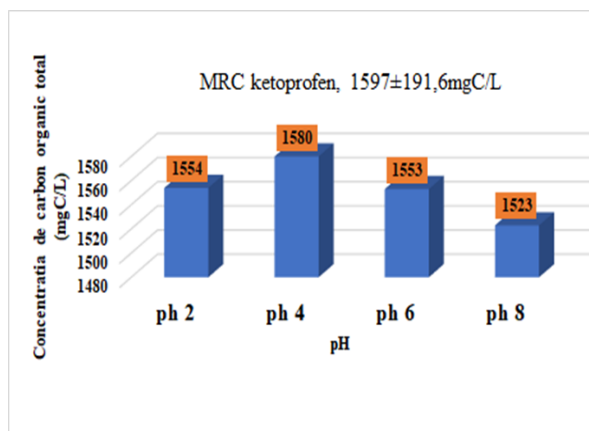
**Figura 48.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ibuprofen de 10 mg/L și cu un MRC certificat



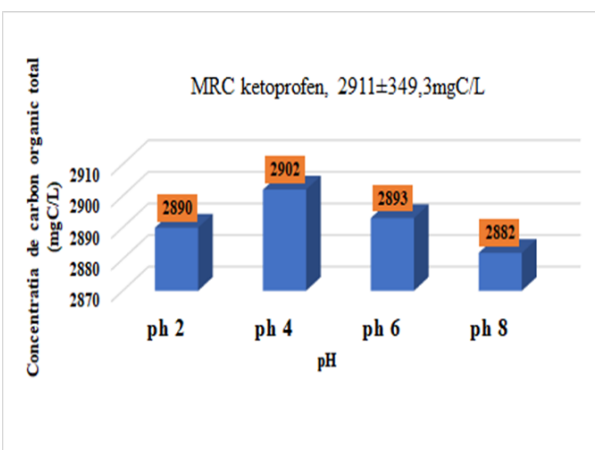
**Figura 49.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ibuprofen de 20 mg/L și cu un MRC certificat



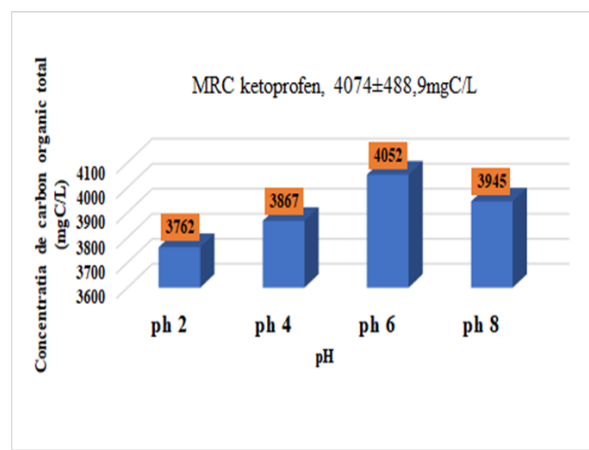
**Figura 50.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ketoprofen de 1 mg/L și cu un MRC certificat



**Figura 51.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ketoprofen de 5 mg/L și cu un MRC certificat



**Figura 52.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ketoprofen de 10 mg/L și cu un MRC certificat



**Figura 53.** Concentrația de carbon organic total obținută din proba de ketoprofen de 20 mg/L și cu un MRC certificat

Nu s-au observat variații semnificative la determinarea carbonului organic total (TOC) din probele de apă sintetică preparate din MRC-uri cu valori certificate. Rezultatele obținute s-au încadrat în incertitudinea metodei de analiză (TOC=12%) la valori de pH 4 și 6 unit. pH (figurile 40-53).

Pentru asigurarea validității rezultatelor obținute acestea au fost comparate cu un material de referință cu valori certificate, pentru fiecare compus studiat. Rezultatele obținute s-au încadrat în incertitudinea metodei de analiză de 12%.

### 5.1.3. CONCLUZII

În **subcapitolele 5.1.1. și 5.1.2.** s-a studiat capacitatea de adsorbție a celor patru compuși (acetaminofenului , ketoprofenului , diclofenac și ibuprofen) pe materiale adsorbante de tipul zeoliților.

Cea mai mare capacitate de adsorbție (mg/g) a fost înregistrată pentru: ibuprofen (21,9 mg/g)>acetaminofen(20,5 mg/g)>diclofenac(16,7 mg/g)>ketoprofen(15,9 mg/g), atunci când s-a utilizat o cantitate de 200 mg de zeolit.

Eliminarea celor patru compuși din apele uzate sintetice s-a realizat prin adsorbția acestora pe materiale adsorbante de tipul zeoliților.

Randamentul mediu de recuperare al metodei HPLC-DAD a fost de 95,99% în cazul acetaminofenului, 83,92% în cazul ketoprofenului, 81,45% în cazul diclofenacului și 90,22% în cazul ibuprofenului.

Pe lângă analiții de interes s-au cuantificat și produșii de degradare ai celor patru antiinflamatoare sub formă de carbon organic total (TOC). Valorile carbonului organic total au variat în funcție de compusul care a fost testat și de concentrația de lucru a acestuia (1, 5, 10 și 20 mg/L).

Toate rezultatele obținute pentru TOC, pe materialele de referință certificate (MRC-uri) s-au încadrat în incertitudinea metodei de analiză (incertitudinea=10%), la un pH=4 și la o concentrație de 10 mg/L a MRC-ului.

Valoarea 4 a pH-ului reprezintă punctul de echivalență, la care medicamentele se dizolvă total. Impuritățile acetaminofenului, ibuprofenului, diclofenacului și ketoprofenului s-au cuantificat sub formă de carbon organic total (TOC). Cele două metode HPLC și TOC de cuantificare a analiților studiați și a impurităților acestora sunt foarte utile pentru epurarea acestor antiinflamatoare din matricea de apă uzată.

### 5.2.1. Studiul de adsorbție a celor patru compuși farmaceutici (acetaminofenului , ketoprofenului , diclofenac și ibuprofen) pe carbune activ

Compușii din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen) sunt compușii cei mai prezenti în apele uzate. La nivel național acești compuși sunt utilizați cel mai frecvent pentru tratarea afecțiunilor antiinflamatorii.

Acest capitol își propune să investigheze efectul diferiților parametri experimentali asupra performanțelor unui sistem de adsorbție tip “batch” pentru reținerea a patru compuși farmaceutici din soluții apoase pe cărbune activ comercial. Analiza datelor experimentale s-a realizat prin: modelarea procesului de adsorbție la echilibru, folosind izoterme cu doi și trei parametri și prin modelare cinetică, conform modelelor Lagergen, Ho și Morris-Weber.

#### Metodologia experimentală

Experimentele de adsorbție au fost efectuate în recipiente Erlenmeyer de 100 mL cu capac. Soluția stoc a fost preparată prin dizolvarea etaloanelor de acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen în apă ultrapură. Volume de 50 mL de diferite concentrații (1-10mg/L) au fost puse în contact cu 0,1g – 1g cărbune activ și supuse agitării pe Shaker-ul orizontal la 150 rotații și la 200 rotații, pentru 120 minute.

Pentru a stabili influența temperaturii asupra procesului de adsorbție, s-au efectuat teste la două temperaturi diferite (20<sup>0</sup>C și 25<sup>0</sup>C). În scopul stabilirii cantității optime de adsorbant, masa de cărbune activ contactată cu solutul de diferite concentrații în prima fază a experimentelor, a variat între 0,1g și 1g de carbune activ.

Pentru studiile cinetice, probele au fost agitate la intervale diferite de timp cuprinse între 5minute și 120 minute, în agitatorul orizontal la o viteză de 150 rpm și respectiv 200 rpm. După fiecare experiment supernatantul a fost filtrat și supus analizei HPLC la diferite lungimi de unda corespunzătoare analitilor de interes (acetaminofen la 248 nm, diclofenac la 280 nm, ketoprofen la 255 nm și ibuprofen la 220 nm).

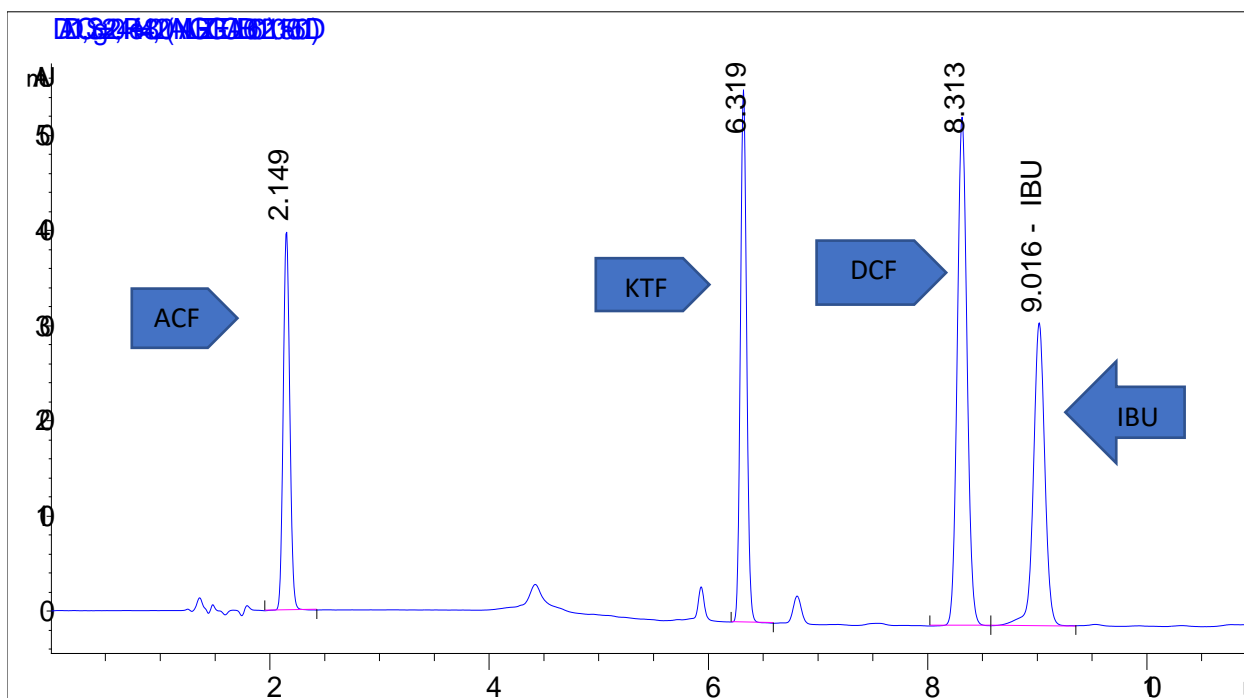
Iar **randamentul de îndepărtare** a analiților de interes (eficiența de îndepărtare) a fost calculată cu următoarea formula:

$$\eta(\%) = \frac{C_i - C_f}{C_i} * 100 \quad (5)$$

unde:  $c_i, c_f$  – concentrația inițială și concentrația finală a analiților de interes (mg/L).

#### Parametrii care au fost urmăriți în studiul de adsorbție:

- e) concentrația analiților de interes (1, 5, 10mg/L)
- f) pH-ul probelor: 4 și 6 unit.pH
- g) cantitatea de material adsorbant: 0.1g, 0.5g și 1g
- h) viteza de agitare: 150rpm și 250rpm
- i) timpul de contact între materialul adsorbant și analiții de interes (To până la 120minute)



**Figura 54.** Cromatograma obținută la analiza unei soluții mixte de ACF, KTF, DCF și IBF la cele 4 lungimi de undă corespunzătoare maximului de adsorbție

Ordinea de separare a compușilor pe coloana C18 este următoarea: acetaminofen (ACF) > ketoprofen (KTF) > diclofenac (DCF) > ibuprofen (IBU) așa cum se evidențiază în figura 34.

### Studiile de adsorbție

Experimentele de adsorbție au fost efectuate în recipiente Erlenmeyer cu dop rodat de 100 ml. Soluții stoc au fost preparate în metanol, iar diluțiile ulterioare au fost efectuate folosind o probă reală de apă uzată.

Volume de 50 ml de diferite concentrații (1, 5 și 10 mg/L) din fiecare medicament studiat au fost contactate cu 0,1, 0,5 și 1g de cărbune activ și agitate pe un agitator orizontal la 250 rpm. După fiecare experiment, supernatantul a fost centrifugat și supus analizei HPLC iar cromatograma soluției a fost înregistrată la lungimile de undă corespunzătoare analiților de interes (acetaminofen la 248 nm, diclofenac la 280 nm, ketoprofen la 255 nm, și ibuprofen la 220 nm). Modelele matematice aplicate pentru caracterizarea procesului de adsorbție au fost Langmuir și Freundlich.

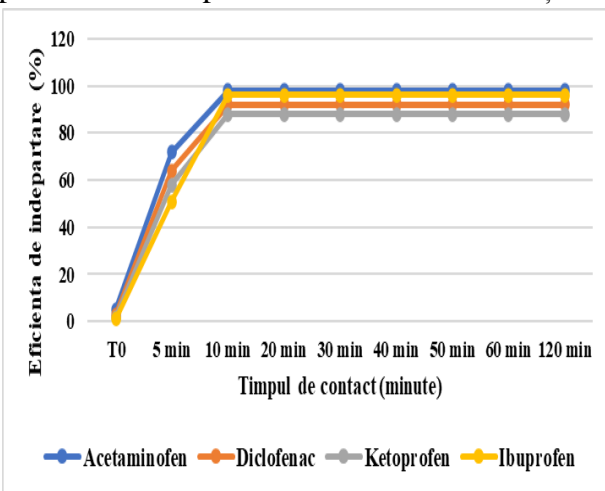
### 5.2.2. Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a AINS (acetaminofenului, ketoprofenului, diclofenac și ibuprofen) pe cărbunele activ

Parametrii experimentali care s-au optimizat au fost: pH-ul (4 și 6), timpul de contact (0-120 minute), concentrația inițială de poluant (1, 5 și 10 mg/L), cantitatea de material adsorbant (0.1g, 0.5g și 1g) și viteza de agitare (150 rpm și 250 rpm).

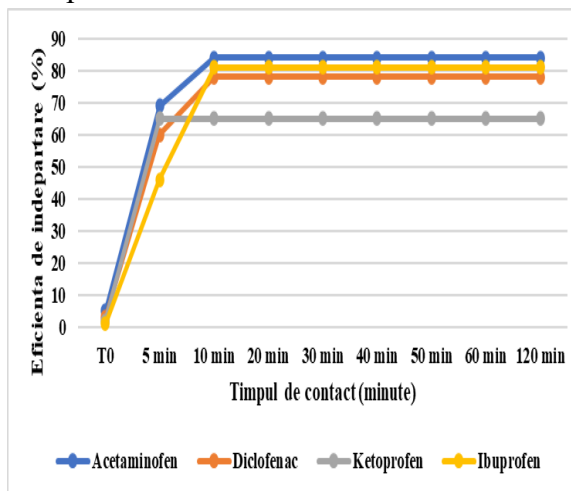
Eficiența de îndepărtare este direct influențată de cantitatea de material adsorbant. Pe măsură ce crește cantitatea de material adsorbant, crește și eficiența de îndepărtare a analiților studiați din apa uzată sintetică.

### 5.2.3. Influența timpului de contact asupra eficienței de îndepărtare a AINS pe cărbunele activ

Pentru a determina timpul de agitare necesar atingerii echilibrului dintre speciile poluante și cărbunele activ, experimentele s-au desfășurat la temperatura de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , într-un interval de timp cuprins între 0 și 120 minute, folosind 1g cărbune activ și 1mg/L de acetaminofen, diclofenac, ketoprofen și ibuprofen. S-au utilizat două viteze de agitare diferite la 150 rpm și 250 rpm. Cele mai reprezentative valori s-au obținut pentru pH=6.



**Figura 55.** Influența eficienței de îndepărtare asupra timpului de contact pentru o viteză de rotație de 250 rpm și 1 mg/L specie poluantă



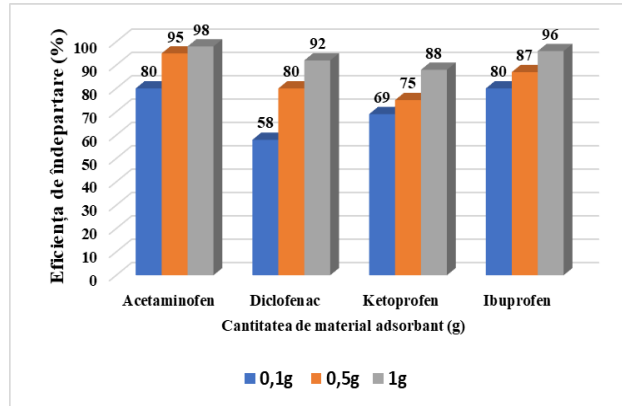
**Figura 56.** Influența eficienței de îndepărtare asupra timpului de contact pentru o viteză de rotație de 150 rpm și 1 mg/L specie poluantă

Ordinea eficienței de îndepărtare (adsorbție pe cărbunele activ) a fost următoarea: acetaminofen (98%)>diclofenac (92%)>ketoprofen (88%)>ibuprofen (96%), pentru o viteză de agitare de 250 rpm, la o valoare a pH-ului de 6 unit.pH (figura 55).

Ordinea eficienței de îndepărtare (adsorbție pe cărbunele activ) a fost următoarea: acetaminofen (84%)>diclofenac (78%) > ketoprofen (65%)>ibuprofen (81%), pentru o viteză de agitare de 150 rpm, la o valoare a pH-ului de 6 unit.pH (figura 56).

Dupa cum se poate observa din figurile 55 și 56, cea mai mare eficiență de îndepărtare (adsorbție pe cărbunele activ) a fost înregistrată pentru o viteză de agitare de 250 rpm, la o concentrație de material adsorbant de 1g, la o concentrație inițială de 1mg/L specie poluantă, la o valoare a pH-ului de 6 și la un timp de contact de doar 10 minute.

## 5.2.4. Influența cantității de material adsorbant asupra eficienței de îndepărtare a poluanților pe cărbunele activ

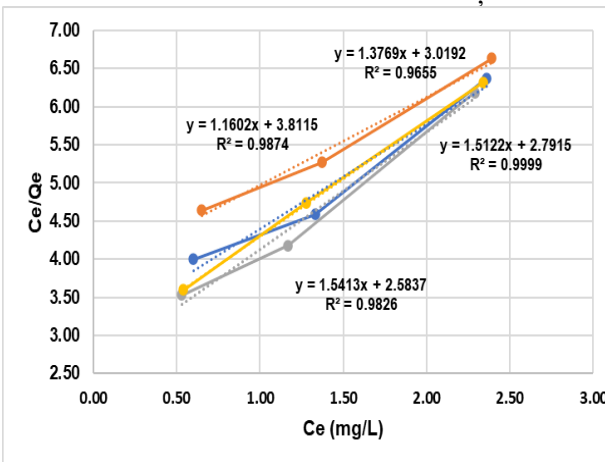


**Figura 57.** Influența cantității de material adsorbant asupra eficienței de îndepărtare a poluanților la o viteză de agitare de 250 rpm

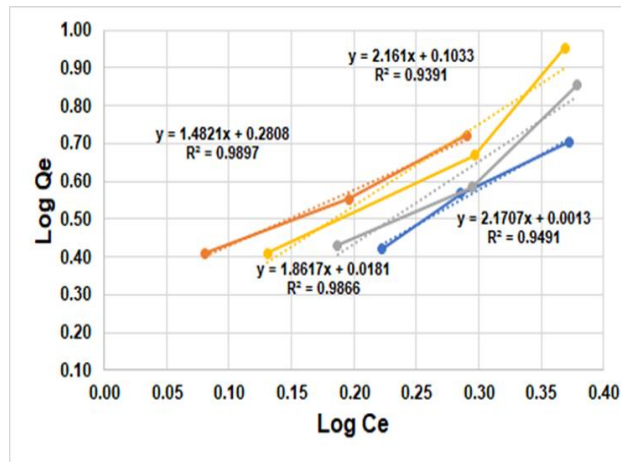
Eficiența de îndepărtare a crescut considerabil atunci când cantitatea de material adsorbant a fost crescută de la 0,1g la 1g de cărbune activ. Cele mai mari eficiențe de îndepărtare de 98% pentru acetaminofen și 92% pentru diclofenac au fost atinse la 1mg/L pentru fiecare compus studiat și 1g de material adsorbant. Cele mai mari eficiențe de îndepărtare, 88% pentru ketoprofen și 96% pentru ibuprofen, au fost obținute folosind 1mg/L de ketoprofen și ibuprofen și 1g de cărbune activ (figura 57).

## 5.2.5. Evaluarea proceselor de adsorbție utilizând modele matematice

S-au studiat patru analiți: acetaminofen, diclofenac, ketoprofen și ibuprofen. Rezultatele experimentale au fost prelucrate utilizându-se modelele matematice: Langmuir și Freundlich. În continuare sunt descrise rezultatele obținute.



**Figura 58.** Izoterma Langmuir



**Figura 59.** Izoterma Freundlich

Deoarece modelul Langmuir a prezentat factorii de corelație ( $R^2$ ) mai mari de 0,9999, în comparație cu modelul Freundlich, acesta se pretează a fi utilizat pentru caracterizarea întregului proces de adsorbție pe materialul adsorbant de tipul cărbunelui activ (figura 58, figura 59 și tabelul 29).

**Tabel 29.** Parametrii Langmuir și Freundlich pentru cei patru compuși studiați

Analit	Parametrii Langmuir			Parametrii Freundlich		
	$Q_{max}$ (mg/g)	$K_L$ (L/mg)	$R^2$	$K_F$ (L/g)	1/n	$R^2$
Acetaminofen	6,986	1,013	0,9999	2,648	0,501	0,9897
Diclofenac	4,697	0,904	0,9826	1,575	0,349	0,9491
Ketoprofen	3,978	0,856	0,9655	1,324	0,326	0,9391
Ibuprofen	3,127	0,843	0,9874	1,297	0,232	0,9866

Caracteristica esențială a izotermelor Langmuir poate fi exprimată în termenii unui factor de separare adimensional sau a unui constante de echilibru ( $R_L$ ), care este descris în următoarea ecuație:

$$R_L = \frac{1}{(1 + K_L * C_0)} \quad (6)$$

Unde:

$K_L$  = este constanta Langmuir

$C_0$  = concentrația inițială (mg/L)

Daca

$R_L > 1$ , valoarea indică faptul că procesul este nefavorabil;

$R_L = 1$ , valoarea indică faptul că procesul este linear

$0 < R_L < 1$ , valoarea indică faptul că procesul este favorabil

$R_L = 0$ , valoarea indică faptul că procesul este ireversibil

**Tabel 30.** Constanta de echilibru  $R_L$  pentru izoterma Langmuir

Compus farmaceutic	Concentrația 1 mg/L	Concentrația 5 mg/L	Concentrația 10 mg/L
Acetaminofen	0,3569	0,1819	0,1011
Diclofenac	0,3120	0,1512	0,0814
Ketoprofen	0,3318	0,1796	0,0933
Ibuprofen	0,3432	0,1716	0,0997

După cum se poate observa din tabelul 30, constanta  $R_L$  este cuprinsă între  $0 < R_L < 1$ , deci putem afirma că procesul de adsorbție este favorabil.

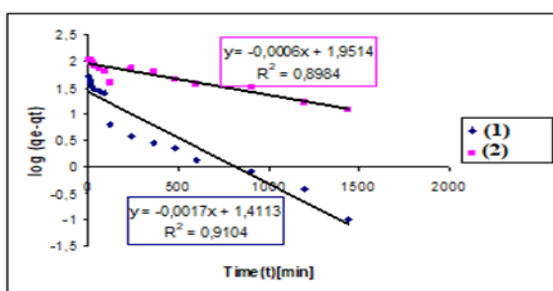
Un alt parametru important care a influențat procesul de adsorbție a fost concentrația la echilibru. Fiecărui analit studiat îi corespunde o anumită concentrație la echilibru, peste această concentrație nu se mai reține nimic pe suprafața materialului adsorbant. Procesul de adsorbție rămâne la o valoare constantă, nu se mai adsoarbe și nu se mai desoarbe nimic.

## 5.2.6. Modelarea cinetică a procesului de adsorbție realizat în condiții statice și dinamice

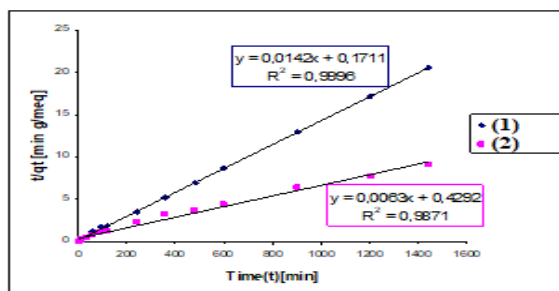
În literatura de specialitate, cinetica procesului de adsorbție este descrisă cu ajutorul unor modele matematice, care încearcă să aproximeze cât mai fidel posibil, mecanismul prin care acest proces are loc. Cinetica proceselor de adsorbție în condiții dinamice se testează utilizând diferite modele matematice, care aplicate datelor experimentale permit caracterizarea sistemului dinamic de adsorbție. Cele mai frecvent folosite modele cinetice aplicabile în cazul adsorbției compușilor din soluții apoase, sunt:

- modelul cinetic Lagergren (modelul cinetic de ordin pseudo-unu);
- modelul cinetic Ho&Mckay de ordin pseudo-doi
- modelul difuziei intra-particulă (Morris-Weber)

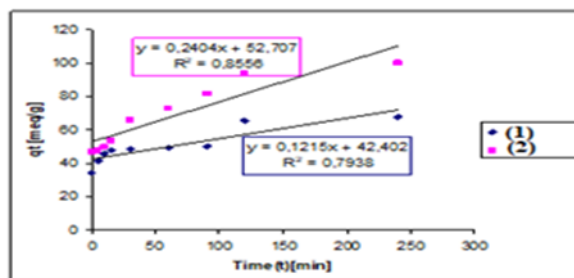
Pentru modelarea cinetică a procesului de adsorbție, s-au utilizat doar doi analiți studiați: paracetamolul și ibuprofenul. Rezultatele obținute pentru cei doi compuși adsorbiți pe cărbunele activ au fost modelate matematic cu modelele: Lagergren, Ho&Mckay, Morris - Weber.



(a) Lagergren



(b) HO&Mckay



(c) Morris-Weber

Figura 60. Reprezentarea liniară a modelelor Lagergren (a), HO&Mckay(b), Morris-Weber(c) pentru adsorbția (1) acetaminofenului și (2) ibuprofenului



Pentru acetaminofen și ibuprofen s-au obținut următoarele rezultate, pentru modelele Lagergren, HoMckay și Morris-Weber, exprimate prin valoarea obținută pentru factorul de regresie ( $R^2$ ):

- 0,9996 ACH > 0,9871 IBU (**Ho&Mckay** pentru cei doi compuși)
- 0,9104ACH > 0,8984 IBU (**Lagergren** pentru cei doi compuși)
- 0,8556 ACH > 0,7938 IBU (**Morris-Weber** pentru cei doi compuși).

Pentru modelarea cinetică a procesului de adsorbție a acetaminofenului și ibuprofenului pe cărbunele activ au fost utilizate trei modele: modelul pseudo cinetic de ordin I, modelul pseudo cinetic de ordin II și modelul difuziei intra-particulă Weber-Morris.

Rezultatele corespunzătoare parametrilor cinetici obținuți la adsorbția celor 2 compusi farmaceutici pentru concentrația de 1mg/L sunt prezentate în tabelul 31 și figura 60.

Pentru modelele pseudo cinetice I și II acestea au fost obținute din pantele și interceptul (ordonata la origine) a dependențelor  $\log(qe - qt)$  versus  $t$ , respectiv  $t/qt$  versus  $t$ .

**Table 31.** Parametrii cinetici obținuți pentru adsorbția acetaminofenului și ibuprofenului, concentrația inițială de 1mg/L pe cărbune activ

Analitul	$Q_{exp}(mg/g)$	Lagergren Pseudo cinetica de ordin I			HO&Mckay Pseudo cinetica de ordin II			Morris-Weber Difuzia intraparticula		
		$Q_{calc}$ ( $mg/g^{-1}$ )	$K_1$ ( $min^{-1}$ )	$R^2$	$Q_{calc}$ ( $mg/g^{-1}$ )	$K_2$ ( $g/mg$ $min$ )	$R^2$	$K_{dif}$ ( $mg/g$ $min^{1/2}$ )	I ( $mg/g$ )	$R^2$
ACF	1,70	1,15	0,0014	0,9104	1,72	0,00001	0,9998	0,444	0,313	0,7938
IBU	0,98	0,53	0,0007	0,8984	0,99	0,0001	0,9671	0,318	0,333	0,8556

ACH= acetaminofen; IBU= ibuprofen

Concordanța obținută pentru modelul pseudo cinetic de ordinal II indică valori ale coeficienților de corelație considerabil mai mari comparativ cu modelul de ordinul pseudo I (Tabel 34). Dependența  $t/qt$  versus  $t$ , a condus la obținerea unei linii drepte pe întreg intervalul de timp de contact studiat pentru cei doi compuși, iar valorile capacităților de adsorbție calculate la echilibru sunt apropiate de cele obținute experimental.

Acest lucru ne permite să spunem că modelul pseudo cinetic de ordin II descrie cel mai bine comportarea sistemelor de adsorbție studiate. Pentru a identifica mecanismul difuziei în adsorbția celor doi compuși pe carbune activ, a fost utilizat modelul difuziei intraparticulă Weber-Morris.

**Constantele de viteză se obțin prin reprezentarea dependențelor liniare între  $qt$  funcție de  $t^{1/2}$ .** Dacă această reprezentare este o linie dreaptă ce trece prin origine modelul difuziei intraparticulă controlează procesul de adsorbție. Dacă însă graficul prezintă multiliniaritate procesul de adsorbție este influențat de doi sau mai mulți factori.

Cea dintâi treaptă a graficului se finalizează în primele 10 minute pentru toate concentrațiile ceea ce indică faptul că difuzia are loc la început în macro și mezopori. De asemenea

dreptele obținute indică o viteză inițială de adsorbție ridicată care scade odată cu creșterea timpului de contact.

Alegerea modelului cinetic cel mai adecvat pentru verificarea datelor experimentale s-a făcut cu ajutorul regresiei liniare, coeficienții de regresie corespunzători fiind calculați utilizând programul Microsoft Office Excel.

### 5.2.7. CONCLUZII

Utilizând metoda HPLC dezvoltată și implementată la nivel de laborator, pentru **testele de adsorbție pe cărbune activ** a celor patru compuși farmaceutici s-au optimizat următorii parametri: pH-ul (4 și 6), timpul de contact (0-120 minute), concentrația inițială de poluant (1, 5 și 10 mg/L), cantitatea de material adsorbant (0.1g, 0.5g și 1g) și viteza de agitare (150 rpm și 250 rpm).

Cea **mai mare valoare a eficienței de îndepărtare (%)** a fost înregistrată pentru: acetaminofen (98%) > ibuprofen (96%) > diclofenac (92%) > ketoprofen (88%) utilizându-se o cantitate de material adsorbant de 1 g, o concentrație a speciei poluante de 1 mg/L și o viteză de agitare de 250 rpm, la o valoare a pH-ului de 6 unit.pH.

Pentru caracterizarea procesului de adsorbție s-au utilizat două modele matematice Langmuir și Freundlich. Pe baza rezultatelor obținute se poate afirma că modelul Langmuir ( $R^2=0.99$ ) a prezentat coeficienții de corelație ( $R^2$ ) mai mari în comparație cu modelul Freundlich ( $R^2=0.98$ ). Modelul Langmuir se pretează a fi utilizat pentru caracterizarea întregului proces de adsorbție pe carbune activ.

Modelul pseudo cinetic de ordin II (HO&Mckay) descrie cel mai bine comportarea la adsorbție a acetaminofenului și ibuprofenului pe cărbune activ, deoarece ne indică valori ale coeficienților de corelație considerabil mai mari comparativ cu modelul cinetic de ordinul pseudo I.

#### 5.3.1. Studii comparative de adsorbție a paracetamolului pe două materiale adsorbante:

##### $Fe_3O_4$ și ZSM-5

Acest studiu prezintă compararea materialelor de magnetita și zeolit pentru îndepărtarea acetaminofenului din apele uzate. Efectele diversilor parametri experimentali asupra adsorbției acetaminofenului au fost investigate printr-un studiu de adsorbție: doza de adsorbant, timpul de contact, concentrația inițială de acetaminofen și pH-ul. Procedura de determinare a acetaminofenului a fost validată intern (in-house) și este descrisă mai jos.

Performanțele celor două materiale adsorbante  $Fe_3O_4$  și ZSM-5 au fost investigate sistematic utilizând cinetica de adsorbție. În timpul experimentelor, concentrația inițială de acetaminofen în apa uzată a fost variată de la 50 la 280 mg/L, iar capacitatea maximă de adsorbție a  $Fe_3O_4$  a crescut de la 25,3 mg/g la 68,9 mg/g. Studiul capacității de adsorbție a ambelor materiale a fost efectuat pentru trei valori ale pH-ului (4, 6, 8) ale apei uzate sintetice. Modelele izoterme

Langmuir și Freundlich au fost utilizate pentru caracterizarea adsorbției acetaminofenului pe cele două materiale adsorbante.

Cea mai mare epurare a apelor s-a obținut la valoarea pH-ului 6. Rezultatele arată că  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ar putea fi utilizat ca un adsorbant eficient pentru îndepărtarea acetaminofenului din apele uzate.

$\text{Fe}_3\text{O}_4$  și ZSM-5 au fost utilizate ca materiale adsorbante datorită eficiențelor lor mari de îndepărtare a poluanților, dimensiunilor mici ale particulelor și suprafeței interne maxime. Suprafața specifică a materialului adsorbant este importantă, deoarece eficiența de îndepărtare crește în general odată cu creșterea suprafeței specifice.

Efectul pH-ului se datorează faptului că, la o valoare a pH-ului diferită, suprafața adsorbantă are încărcătură negativă sau pozitivă, iar valoarea pH-ului afectează speciile ionilor metalici în soluție apoasă. În consecință, pot apărea forțe de respingere sau de atracție între poluanți și suprafața adsorbantă.

Procesul de adsorbție a fost influențat de o serie de factori cum sunt: valoarea pH-ului, timpul, temperatura, concentrația inițială de paracetamol și prezența ionilor concurenți. În plus, majoritatea efluenților industriali ai apelor reziduale cu încărcare cu acetaminofen au valori ale pH-ului diferite în funcție de tipul activităților industriale efectuate.

Metoda de adsorbție este ieftină și adecvată pentru tratamentul apei uzate. Această tehnică constă în capacitatea unui material adsorbant de a adsorbi poluanții și produșii lor de degradare din apele uzate pe suprafața lui

Concentrația de acetaminofen în soluție a fost măsurată utilizând spectrofotometru UV-Vis (Specord 200Plus, Analytic Jena). Soluțiile sintetice de acetaminofen cu concentrații inițiale variate (50 – 280 mg/L) au fost preparate și analizate la lungimea de undă maximă de 302 nm. Valorile absorbantei au fost reprezentate grafic față de concentrațiile corespunzătoare de acetaminofen pentru a obține curba de calibrare și concentrațiile necunoscute ale soluțiilor de acetaminofen au fost determinate pe această curbă de calibrare.

### **Metoda internă de validare a metodei de analiză**

Validarea internă a metodei aplicate analitice a fost efectuată în scopul evaluării parametrilor de performanță ai metodei: limita de detecție LOD, limita de cuantificare LOQ, repetabilitate, precizie intermediară și incertitudine extinsă. Metoda dezvoltată în acest studiu a fost validată în conformitate cu ghidul ICH [12]. Au fost efectuate zece determinări pentru repetabilitate și precizie, limita de cuantificare, limita de detecție și incertitudinea extinsă pentru acetaminofen în intervalul de 0,10-0,50 mg/L și folosind două medii dizolvate [13].

Studiile de liniaritate sunt prezentate în tabelul 32.

**Table 32.** Rezultatele obținute pentru liniaritate

Compus	Domeniu liniar (mg/L)	Ecuția de regresie	R <sup>2</sup>	λ(nm)
Paracetamol dizolvat în 0,1M HCl	0.10 - 0.50	y=0.4591x+0.0004	0,9995	302

**Table 33.** Experimentele de validare internă

Parametrii	Experimente
LOQ și LOD	5 soluții blank independente fortificate cu 0.05mg/L
Repeatabilitate	10 soluții standard independente de 0.25mg/L
Precizie intermediară	12 soluții standard independente de 0.35mg/L

Tabelul 33 prezintă parametrii de performanță pentru acetaminofen folosind o metodă internă obținută cu HCl 0,1M ca mediu de dizolvare.

**Tabel 34.** Parametrii de performanță ai paracetamolului

Nr.	Paracetamol		
	Parametrii de performanță	U.M.	Rezultate
1	Precizie	mg/L	0.03
2	Limita de detecție (LOD)	mg/L	0.04
3	Limita de cuantificare (LOQ)	mg/L	0.12
4	Incertitudinea extinsă	%	17.5

### Studiile de adsorbție

Studiul de adsorbție a fost realizat prin adăugarea de 0,2 g și 0,5 g de adsorbant în recipiente Erlenmeyer cu dop, de 250 ml conținând 100 ml soluție de acetaminofen de diferite concentrații (50-280mg/L). Recipientele au fost agitate într-un agitator mecanic și probele au fost colectate la intervale de timp stabilite anterior pentru analiză. Probele au fost centrifugate timp de 5minute și s-au analizat spectrofotometric UV-VIS pentru a se determina concentrația de acetaminofen în soluția de apă uzată.

**Capacitatea de adsorbție a acetaminofenului** a fost calculată cu formula:

$$Q_e = \frac{(C_0 - C_e)}{m} * V \quad (7)$$

Unde, **Q<sub>e</sub>** (mg/g) capacitatea de adsorbție a acetaminofen la echilibru

**C<sub>0</sub>** și **C<sub>t</sub>** sunt concentrațiile inițiale și finale de acetaminofen (mg/L),

**V** este volumul soluției (L)

**m** este cantitatea de adsorbant (g).

**Eficiența de îndepărtare a acetaminofenului** a fost calculată cu formula:

$$R(\%) = \frac{(C_0 - C_e)}{C_0} * 100 \quad (8)$$

Unde:  $R(\%)$  = eficiența de îndepărtare (%)

$C_0$  = concentrația inițială de paracetamol (mg/L)

$C_e$  = concentrația la echilibru a paracetamolului (mg/L)

Studiile de adsorbție au implicat câțiva parametri precum: pH-ul, timpul de contact, doza de adsorbant și concentrația inițială de acetaminofen.

Mecanismul de adsorbție este o problemă importantă în proiectarea sistemelor de tratare a apei/apelor uzate care poate fi determinată prin utilizarea izotermei de adsorbție. Prin urmare, stabilirea capacității de adsorbție a materialelor adsorbante cu diferite modele de izoterme permite proiectarea unui proces de tratare și optimizare adecvată a condițiilor de funcționare. Izotermele de adsorbție Langmuir și Freundlich au fost utilizate pentru a descrie datele de adsorbție pentru procesul de adsorbție a acetaminofenului pe  $Fe_3O_4$  și ZSM-5.

Modelul Langmuir este utilizat pe scară largă pentru a descrie procesul de adsorbție în care acetaminofenul este adsorbit chimic la un număr fix de locuri de adsorbție. Se bazează pe ipoteza că fiecare loc va fi ocupat cu un singur ion de acetaminofen și toate locurile de adsorbție sunt echivalente energetic.

Modelul Freundlich presupune că concentrația de adsorbat pe suprafața adsorbantului crește odată cu concentrația de adsorbat și poate avea loc o cantitate infinită de adsorbție.

Acest model este utilizat în general pentru a descrie un proces de adsorbție pe suprafețe eterogene.

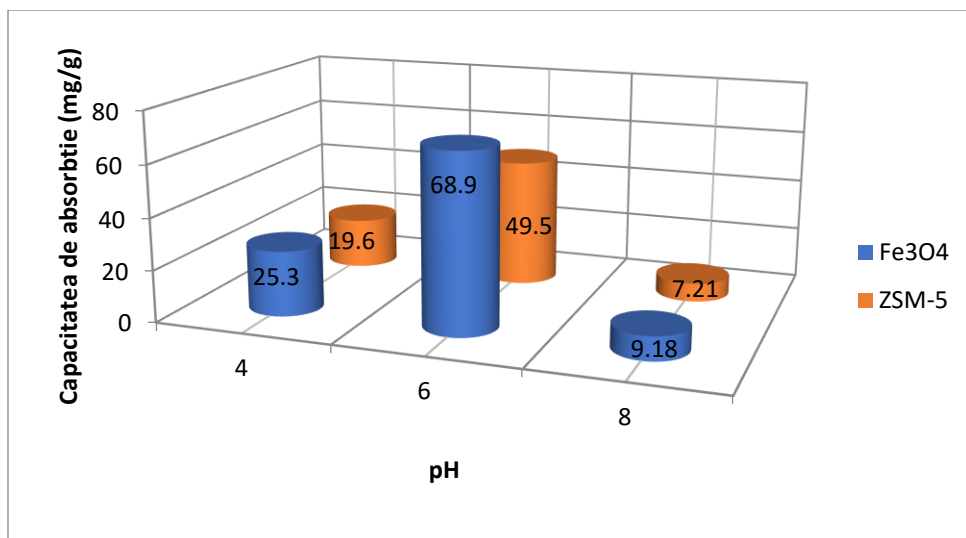
Obiectivul acestui studiu a fost de a determina concentrația de acetaminofen în soluție (aplicând metoda UV-VIS) înainte de adsorbție și după etapa de adsorbție.

### **Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului în prezență de $Fe_3O_4$ și ZSM-5**

În acest studiu s-a evaluat efectul pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului în prezență de  $Fe_3O_4$  și ZSM-5, prin utilizarea soluțiilor de apă uzată cu acetaminofen ajustate de la pH 4 la pH 8 (figura 64).

Procesul de adsorbție a fost influențat de o serie de factori precum: valoarea pH-ului, timpul și concentrația inițială de acetaminofen. Efectul pH-ului s-a datorat faptului că, la valori diferite ale pH-ului, suprafața adsorbantului are sarcină negativă sau pozitivă, iar valoarea pH-ului afectează speciația acetaminofenului în soluție apoasă. În consecință, pot apărea forțe de respingere sau de atracție între suprafața poluantă și adsorbantă. Astfel, este necesar să se efectueze

studii pentru a stabili influența valorii pH-ului asupra adsorbției acetaminofenului de către nanomaterialul  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și ZSM-5.

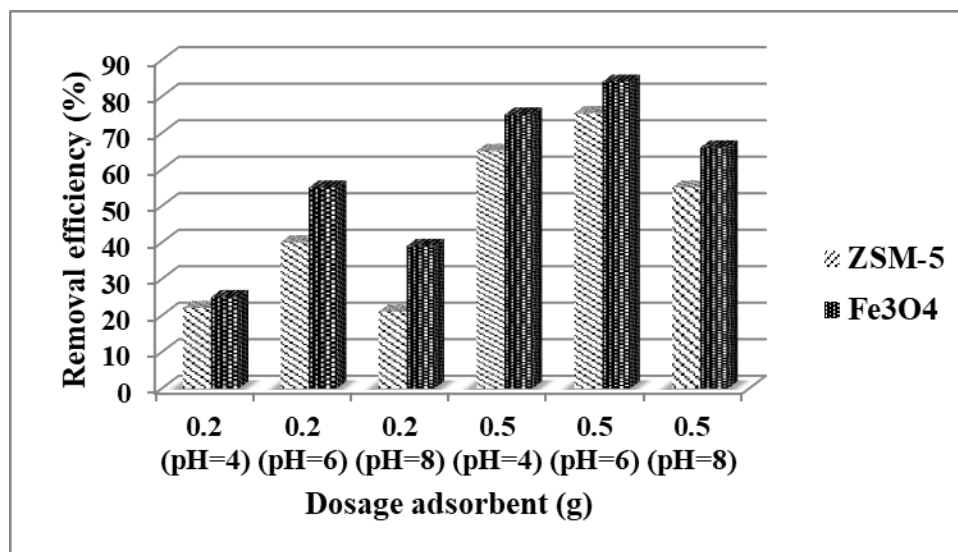


**Figura 64.** Influența pH-ului soluției asupra capacității de adsorbție a  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și ZSM-5

La pH 6, s-a obținut capacitatea maximă de adsorbție atât pentru  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (68,9mg/g), cât și pentru ZSM-5 (49,5mg/g) așa cum se poate observa în figura 64.

### **Influența cantității de adsorbant asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului în prezență de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ și ZSM-5**

În studiu au fost utilizate două cantități de material adsorbant: 200 mg și 500 mg pentru ambele materiale ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  și ZSM-5). Studiile de adsorbție au fost efectuate folosind două concentrații inițiale de acetaminofen: 50 și 280 mg/L acetaminofen pentru ambele materiale testate. În figura 65 sunt reprezentate grafic rezultatele obținute folosind cantități diferite de materialul adsorbant și diferite valori ale pH-ului.

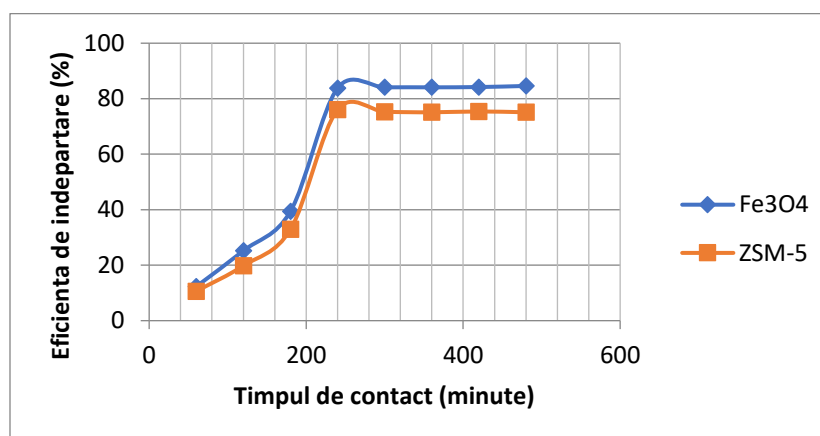


**Figure 65.** Influența cantității de adsorbant și al pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a acetaminofenului folosind Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și ZSM-5

Eficiența de îndepărtare mai mare a fost obținută la pH 6, folosind 0,5 g ca material adsorbant. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a obținut cele mai mari rezultate pentru eficiența de îndepărtare (84% la pH =6) în comparație cu ZSM-5 care a prezentat o eficiență de îndepărtare de doar 75% (figura 65).

### Influența timpului de contact asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului în prezență de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și ZSM-5

Rezultatele prezentate în figura 66 au arătat că pentru ambele materiale testate, timpul optim de contact a fost de 8 ore și adsorbția a fost rapidă în primele 4 ore.



**Figura 66.** Influența timpului de contact asupra eficienței de îndepărtare a acetaminofenului folosind Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și ZSM-5

După 4 ore, s-a observat o creștere lentă a adsorbției până la atingerea echilibrului de adsorbție. În prima etapă de adsorbție rapidă (4h), toți porii de adsorbție ai materialelor adsorbante

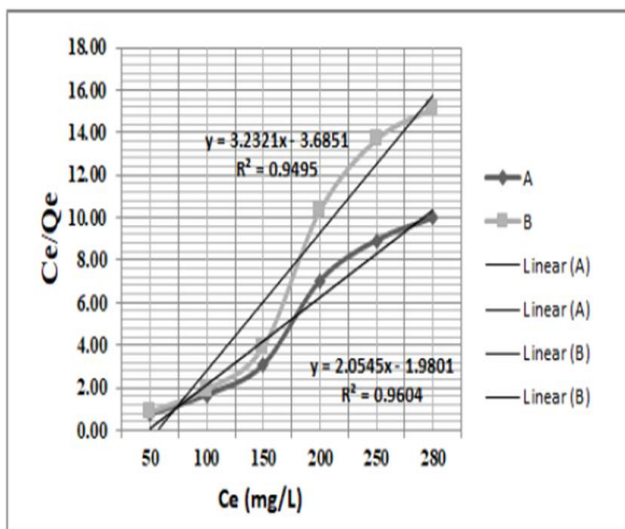
sunt disponibili și au fost ocupați de moleculele de acetaminofen. Pe măsură ce adsorbția acetaminofenului continuă, mai mulți pori de adsorbție sunt ocupați succesiv și în consecință, numărul porilor de adsorbție liberă va scădea, iar adsorbția va funcționa mai lent. S-a observat un comportament diferit al celor două materialele de adsorbție în timpul procesului de adsorbție. Materialul adsorbant  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  prezintă o eficiență de îndepărtare mai mare (84,6%) comparativ cu materialul ZSM-5 (75,4%), așa cum se poate observa în figura 66.

Procesele de adsorbție s-au realizat doar pe suprafața materialelor adsorbante, unde s-au creat niste legături slabe de tip van der Waals între molecule de acetaminofen și suprafața materialelor. Procesul de adsorbție implică doar reacții fizice, nu și reacții chimice.

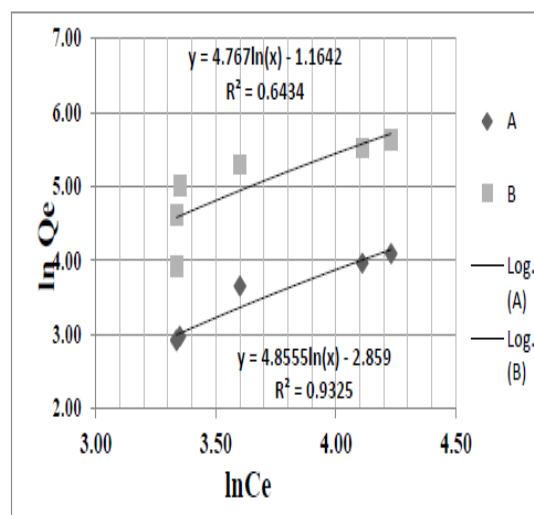
### Izotermele de adsorbție Langmuir și Freundlich

**Modelul Langmuir** Modelul se bazează pe ipoteza că fiecare por ( site de adsorbție) va fi ocupat de o singură moleculă și apoi toate site-urile de adsorbție sunt echivalente energetic.

**Modelul Freundlich** presupune că, concentrația de adsorbat pe suprafața adsorbantului crește în funcție de concentrația adsorbantilor. Acest model este în general utilizat pentru a descrie un proces de adsorbție pe suprafețe eterogene.



**Figura 67.** Izotermă liniarizată Langmuir pentru adsorbția acetaminofenului folosind A ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) și B (ZSM-5)



**Figura 68.** Izoterma liniarizată Freundlich pentru adsorbția acetaminofenului folosind A ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) și B (ZSM-5)

Figurile 67 - 68. prezintă formele liniare ale izotermelor de echilibru. Acestea au fost utilizate pentru a determina valorile parametrilor de adsorbție.

Datele experimentale prezentate în figurile 67 și 68 și tabelul 35 au arătat că modelul izotermei Langmuir se potrivește foarte bine cu datele experimentale pentru toate materialele adsorbante testate.



**Table 35.** Parametrii de adsorbție Langmuir și Freundlich

Material adsorbant	Parametrii Langmuir			Parametrii Freundlich		
	Q <sub>max</sub> (mg/g)	K <sub>L</sub> (L/mg)	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub> (L/g)	1/n	R <sup>2</sup>
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	68,9	0,149	0,9604	42,13	0,356	0,9325
ZSM-5	49,5	0,103	0,9495	33,89	0,314	0,6434

Tabelul 35 și figurile 67 și 68 au pus în evidență valoarea coeficientului de corelație al ecuației Langmuir,  $R^2 = 0,9604$  și respectiv  $R^2 = 0,9495$ , care descrie foarte bine procesul de adsorbție atât pentru Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, cât și pentru ZSM-5 testate. Constanta Langmuir  $R_L$  este în intervalul (0-1), indicând faptul că procesul de adsorbție al acetaminofenului este favorabil utilizând aceste materiale adsorbante. Izoterma Freundlich are coeficienți de corelație de  $R^2 = 0,9325$  pentru Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și  $R^2 = 0,6434$  pentru ZSM-5 mult mai mic decât izoterma Langmuir, așa cum se poate observa în figurile 67 și 68.

Pe baza coeficienților de corelație se poate afirma că izoterma Langmuir caracterizează foarte bine procesul de adsorbție, comparativ cu izoterma Freundlich.

Se poate observa din figura 67 că adsorbția acetaminofenului scade odată cu creșterea pH-ului soluției de apă uzată sintetică, iar adsorbția maximă a acetaminofenului se obține la un pH de 6. La un pH mai scăzut al soluției, moleculele de acetaminofen nu se protonează în alte molecule, așa că duce la o capacitate de adsorbție mai mare. Pe de altă parte, la valori mai mari ale pH-ului există o adsorbție competitivă între acetaminofen și moleculele (OH<sup>-</sup>) care duce la o capacitate de adsorbție mai scăzută. Dimpotrivă, la pH acid, unii dintre ionii încărcăți negativ sunt neutralizați și moleculele de acetaminofen rămân, de asemenea, disociate, ceea ce duce la o capacitate de adsorbție mai mare. Prin urmare, eficacitatea de adsorbție a acetaminofen din apa uzată sintetică poate fi îmbunătățită într-un mediu acid. În prezentul studiu, adsorbția maximă a acetaminofenului a fost obținută pentru un pH al apei uzate sintetice de 6 unit.pH.

### 5.3.2. Concluzii

Două materiale adsorbante (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și ZSM-5) au fost utilizate pentru îndepărtarea acetaminofenului din apele uzate sintetice. Cea mai mare capacitate de adsorbție (68,9 mg/g) și cea mai mare eficiență de îndepărtare (84,6%) a fost obținută pentru Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> la o valoare de 6 a pH-ului.

Utilizând ca material adsorbant ZSM-5 s-a obținut o capacitate de adsorbție de 49,5 mg/g și o eficiență de îndepărtare de 75% pentru acetaminofen. Diferența între cele două materiale adsorbante studiate se bazează pe suprafața specifică activă, porozitatea și metoda prin care s-au obținut materialele adsorbante.

Datele de adsorbție au fost evaluate folosind două modele matematice (Langmuir și Freundlich). S-a constatat că adsorbția a fost bine descrisă de izoterma de adsorbție, Langmuir. S-au obținut coeficienți de corelație (de regresie) mai mari pentru izoterma Langmuir comparativ cu izoterma Freundlich, pentru ambele materiale studiate.

Parametrul de echilibru ( $R_L$ ) pentru izoterma Langmuir a fost în intervalul 0 – 1 (0,79 pentru Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și 0,86 pentru ZSM-5), ceea ce indică faptul că procesul de adsorbție este favorabil pentru ambele materiale adsorbante.

Studiile de adsorbție pentru eliminarea poluanților emergenti din apele uzate sunt limitate și ar putea fi dezvoltate strategii pentru îmbunătățirea eficienței stațiilor de epurare.

Metoda propusă este simplă, sensibilă, rapidă, specifică și ar putea fi aplicată pentru îmbunătățirea monitorizării acetaminofenului și a produșilor lui de degradare din apele uzate, în stațiile de epurare.

#### 5.4.1. Studiile comparative de adsorbție a paracetamolului în prezență de ZSM-5 și CNT

#### 5.4.2. Studiul adsorbției paracetamolului pe ZSM-5

Studiile de adsorbție au fost efectuate utilizându-se soluții sintetice de apă uzată cu paracetamol (100 ml) cu o concentrație inițială de paracetamol de 25mg/L și folosind ca material adsorbant ZSM-5. Cantitățile de material adsorbant utilizat în aceste studii de adsorbție au variat între 0,25g și 0,50g. S-a variat pH-ul soluțiilor de acetaminofen între 4 – 8 unit.pH

Toate concentrațiile soluțiilor s-au înregistrat cu spectrofotometrul Specord 200Plus, Analytic Jena. Iar randamentul (eficiența) de îndepărtare a fost calculat cu următoarea formulă:

$$\eta(\%) = \frac{C_i - C_f}{C_i} * 100 \quad (9)$$

unde:  $c_i, c_f$  – concentrația inițială și concentrația finală de paracetamol (mg/L).

Rezultatele obținute (Specord 200 Plus, Analytik Jena) au fost determinate în conformitate cu o metodă validată intern pe un domeniu de măsurare de la 0,10 – 0,50mg/L pentru paracetamol la lungime de undă 302nm.

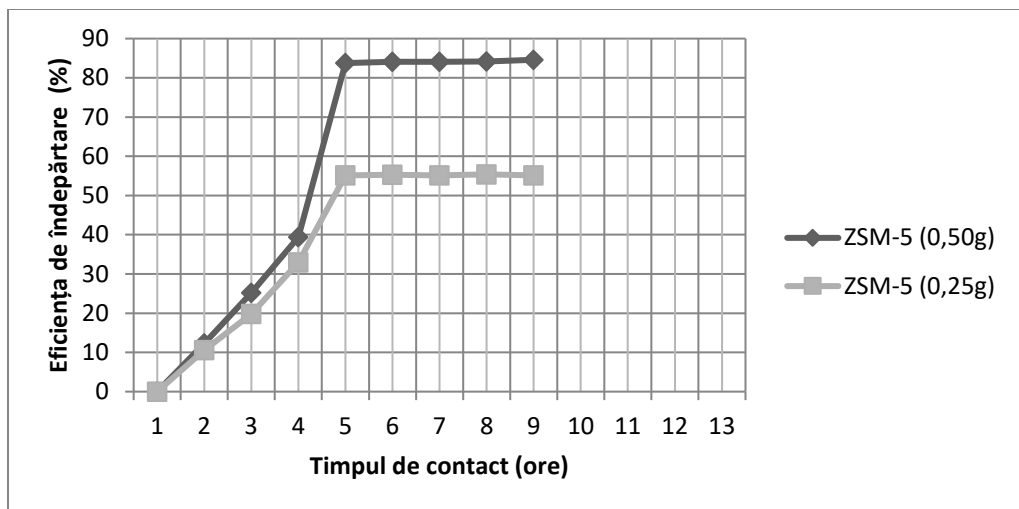
Utilizand o cantitate de adsorbant de 0,25 și 0,50 g, o soluție sintetică de 100 mL și o concentrație inițială de paracetamol de 15 mg/L s-au obtinut urmatoarele (tabel 36):

**Tabel 36.** Rezultate studiului de adsorbție a paracetamolului utilizand ZSM-5

Proba	pH	Cantitatea de ZSM-5 (mg) Primul caz	Eficiența de îndepărtare (%)	Cantitatea de ZSM-5 (mg) Al doilea caz	Eficiența de îndepărtare (%)
1	4	500	39,4	250	32,9
2	6	500	85,2	250	53,4
3	8	500	42,1	250	23,6

Pentru realizarea procesului de adsorbție în condiții optime: s-a investigat influența pH-ului, timpul de contact, cantitatea de material adsorbant și concentrația inițială a paracetamolului asupra întregului proces de adsorbție.

Cantitatea de material adsorbant influențează randamentul de adsorbție a paracetamolului pe suprafața materialului adsorbant (ZSM-5).



**Figura 69.** Eficiența de îndepărtare a paracetamolului folosind ca material adsorbant ZSM-5

Rezultatele tratării apelor uzate sintetice folosind o cantitate de adsorbant între 0,25 și 0,50 g, o soluție sintetică de paracetamol de 100 ml și concentrația inițială de 15 mg/L sunt prezentate în figura 69. Se poate afirma că proprietățile fizice ale adsorbantului ZSM-5 sunt corespunzătoare pentru adsorbția paracetamolului din apele uzate. După 9 ore contact, se poate afirma că randamentul maxim de îndepărtare a paracetamolului a fost de 84,6%, folosind 0,50 g adsorbant, la o valoare de pH egală cu 6. Iar în cazul în care s-a utilizat 0,25g material adsorbant randamentul de adsorbție a fost de doar 53,4%, la o valoare de pH egală cu 6.

Metoda care s-a propus pentru adsorbția paracetamolului pe zeoliți este simplă, rapidă, specifică pentru paracetamol și poate fi aplicată cu ușurință pentru monitorizarea paracetamolului și a compusilor farmaceutici din apele uzate.

#### 5.4.3. Studiul adsorbției paracetamolului pe CNT (nanotuburi de carbon)

Experimentele de adsorbție au fost efectuate în recipiente Erlenmeyer de 100 ml cu dop, folosind un agitator orizontal, la temperatură camerei  $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , viteza de agitare de 100 rot/min, timp de 8 ore. Cantitățile de adsorbant (CNT) au variat între 0,25 g și 0,50 g și au fost contactate cu ape uzate sintetice cu acetaminofen având o concentrație de 25 mg/L.

Soluțiile de acetaminofen au fost preparate în 2 ambele medii de dizolvare:

- a) Soluție de HCl 0,1 M (HCl achiziționat de la Sigma Aldrich)
- b) Soluție KOH 0,01 N (KOH achiziționat de la Sigma Aldrich).

Cantitățile de material adsorbant adăugat a fost cuprinse între 0,25 g și 0,50 g. Toate concentrațiile au fost citite la spectrofotometru (Specord 200Plus, Analytic Jena). Izotermele de adsorbție SIPS, Langmuir, Redlich-Petersen Redlich au fost utilizate pentru modelarea experimentală a datelor.

## Influenta pH-ului asupra capacității de adsorbție

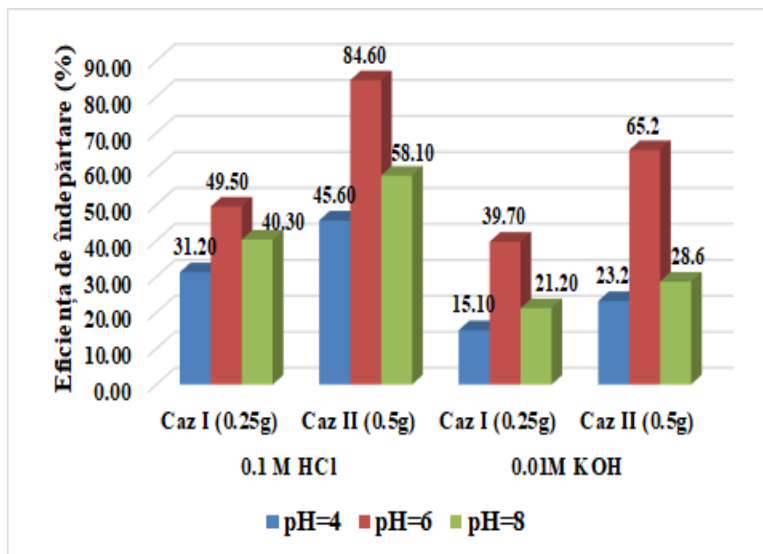
Toate experimentele au fost realizate la temperatura mediului ambiant. Studiile de adsorbție au urmărit trei parametri: concentrația la echilibrul, timpul și pH-ul soluțiilor de lucru. S-au utilizat trei izoterme de adsorbție pentru a evidenția rezultatele obținute: SIPS, Langmuir și Redlich-Petterson.

Studiile de adsorbție au fost efectuate utilizându-se soluții sintetice de apă uzată cu paracetamol (100 ml) cu o concentrație inițială de paracetamol de 25 mg/L și folosind ca material adsorbant nanotuburi de carbon (CNT). Cantitățile de material adsorbant utilizat în aceste studii de adsorbție au variat între 0,25 g și 0,50 g. S-a variat pH-ul soluțiilor de acetaminofen între 4 – 8 unit.pH.

**Tabel 37.** Rezultatele obținute pentru studiul de adsorbție a paracetamolului în prezență de CNT și utilizând ca mediu de dizolvare HCl 0,1N.

Proba	pH	Cantitatea de CNT (mg) Primul caz	Eficiența de îndepărtare (%)	Cantitatea de CNT (mg) Al doilea caz	Eficiența de îndepărtare (%)
1	4	250	31.20	500	45.60
2	6	250	49.50	500	84.60
3	8	250	40.30	500	58.10

Cea mai mare eficiență de îndepărtare s-a obținut la pH=6 și utilizându-se 500 mg material adsorbant (84,6%), așa cum este prezintă în tabelul 37.

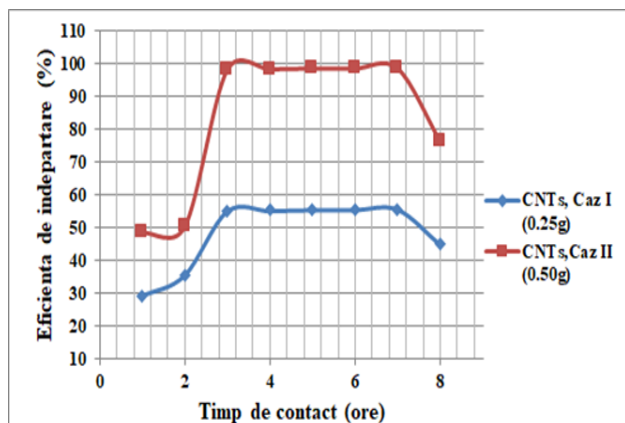


**Figura 70.** Capacitate de adsorbție la trei valori de pH (4, 6, 8) folosind HCl 0,1M și KOH 0.01 M (cazul I – 0,25g și cazul II – 0,5 g doză de adsorbant)

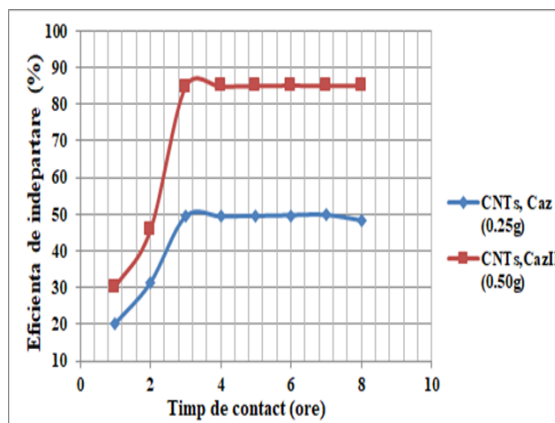
Pe baza rezultatelor obținute se poate afirma că în cazul utilizării mediului de dizolvare KOH 0,01M, eficiența de îndepărtare este mai mică (65.2%) comparativ cu cea a mediului de dizolvare HCl 0,1M (84.6%), așa cum se observă în figura 70.

Prin urmare, capacitatea de adsorbție a acetaminofenului poate fi îmbunătățită într-un mediu acid. În studiul de față, adsorbția maximă de acetaminofen a fost obținută la o valoare de 6 a pH-ului studiat.

### Influența timpului de contact asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului, cu ajutorul nanoturilor de carbon



**Figura 71.** Eficiența de îndepărtare în funcție de timpul de contact (cazul I-250mg și cazul II-500mg) în mediul de HCl 0,1M



**Figura 72.** Eficiența de îndepărtare versus timpul de contact (cazul I-250mg și cazul II-500mg), în mediu de KOH 0,01M

În cazul utilizării ca mediu de dizolvare HCl 0,01 M și 0,5 g material adsorbant s-a obținut o eficiență de îndepărtare de 84,60% comparativ cu utilizarea a 0,25g material adsorbant unde s-a obținut o eficiența de îndepărtare de 49,50% (figura 71).

După cum se poate observa în figura 60, eficiența de îndepărtare este maximă în primele 3 ore, apoi se menține în echilibru timp de 5 ore, iar după 8 ore începe să scadă. Timpul de contact are o influență semnificativă asupra eficienței de îndepărtare a paracetamolului.

În cazul utilizării ca mediu de dizolvare KOH 0,01 M și 0,5 g material adsorbant s-a obținut o eficiență de îndepărtare de 65,20% comparativ cu utilizarea a 0,25g material adsorbant unde s-a obținut o eficiența de îndepărtare de 39,70% (figura 72). În ambele cazuri, creșterea dozei de adsorbant în intervalul 0,25 g până la 0,5g a condus la o eficiență mai mare de îndepărtare la un pH=6.

#### 5.4.4. Modele matematice aplicate procesului de adsorbție Izoterme de adsorbție SIPS, Langmuir, Redlich-Petersen

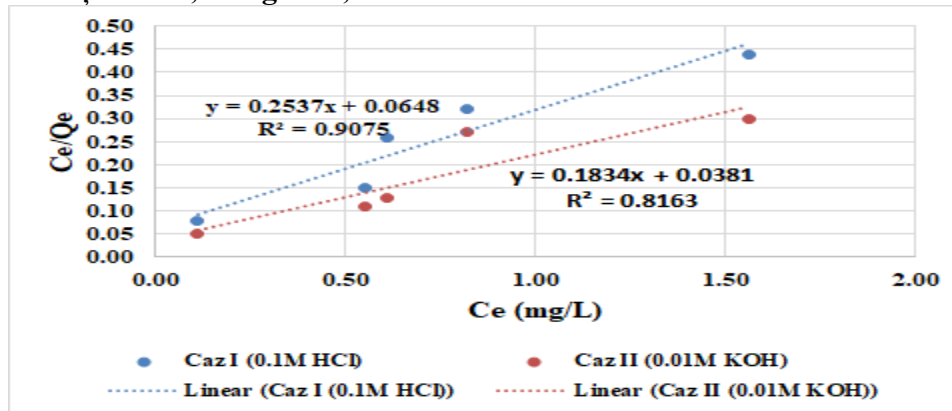


Figura 73. Izoterma linearizată SIPS pentru adsorbția acetaminofenului pe CNT

Tabelul 38. Parametri de adsorbție SIPS

Condiții experimentale	Parametri SIPS		
	$Q_{max}$ (mg/g)	$K_s$ (L/mg)	$R^2$
Paracetamol în HCl 0,1M (Caz I)	85,5	0,162	0,9075
Paracetamol în KOH 0,01M (Caz II)	62,6	0,149	0,8163

În cazul I, factorul de corelație  $R^2$  este 0,9075, iar în cazul II, factorul de corelație  $R^2$  este 0,8163. Izoterma SIPS poate fi aplicată pe cele 2 medii de dizolvare în cazul apelor uzate ce conțin acetaminofen. Capacitatea maximă de adsorbție (85,5mg/g) este mai mare în mediu de dizolvare acid, comparativ cu mediu de dizolvare alcalin (62.6mg/g), așa cum se evidențiază în tabelul 38 și figura 73.

#### Modelul de izotermă Langmuir

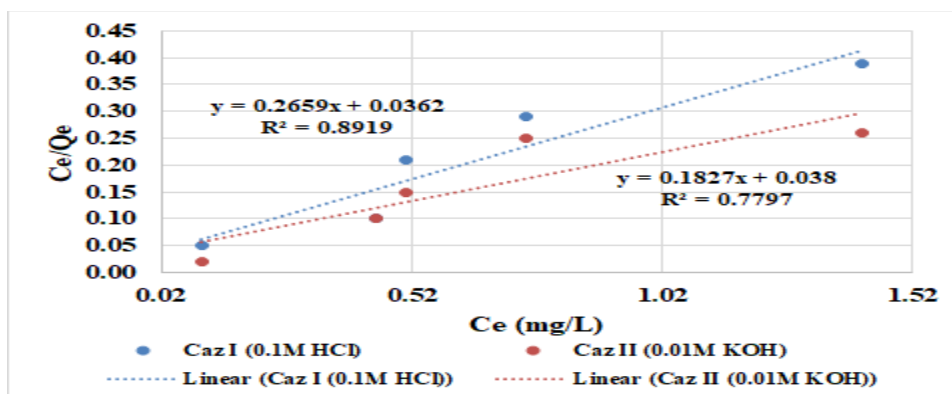


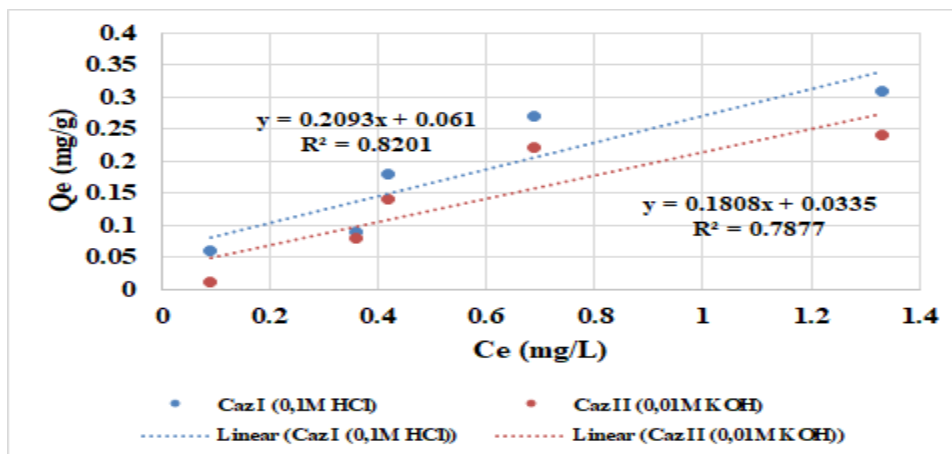
Figura 74. Izoterma linearizată Langmuir pentru adsorbția acetaminofenului pe CNT

**Tabelul 39.** Parametri de adsorbție Langmuir

Condiții experimentale	Parametri Langmuir		
	$Q_m$ (mg/g)	$K_L$ (L/mg)	$R^2$
Paracetamol în HCl 0,1M (Caz I)	80,2	0,151	0,8919
Paracetamol în KOH 0,01M (Caz II)	54,9	0,130	0,7797

În cazul I, factorul de corelație  $R^2$  este 0,8919, iar în cazul II, factorul de corelație  $R^2$  este 0,7797. Și în cazul modelului Langmuir s-au obținut capacități maxime de adsorbție în mediu acid (80.2mg/g), comparativ cu mediu alcalin (54.9mg/g) așa cum se evidențiază în figura 74 și tabelul 39.

### Modelul de izotermă Redlich-Petersen

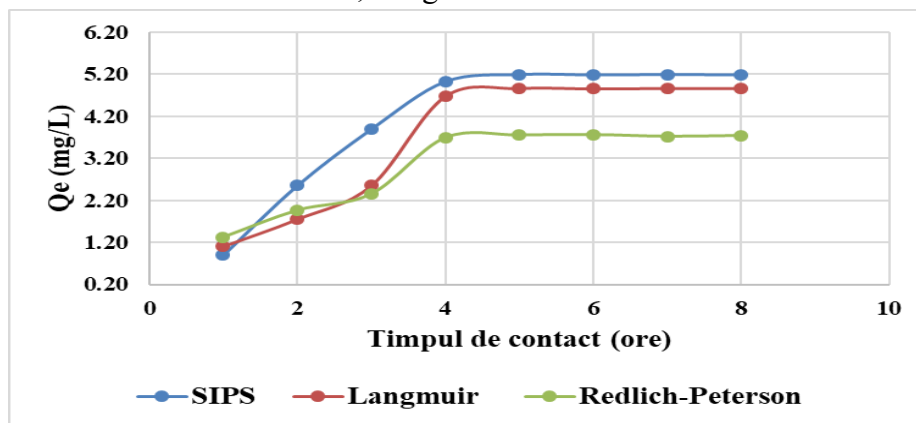
**Figura 75.** Izoterma linearizată Redlich-Petersen pentru adsorbția acetaminofenului pe CNT**Tabelul 40.** Parametri de adsorbție Redlich- Peterson

Condiții experimentale	Parametri Redlich- Peterson		
	$Q_m$ (mg/g)	$K_{RP}$	$R^2$
Paracetamol în HCl 0,1M (Caz I)	78,1	0,146	0,8201
Paracetamol în KOH 0,01M (Caz II)	50,7	0,118	0,7877

În cazul I, factorul de corelație  $R^2$  este 0,8201, iar în cazul II, factorul de corelație  $R^2$  este 0,7877. Și în cazul modelului Redlich- Peterson s-au obținut capacități maxime de adsorbție în mediul acid (78.1mg/g), comparativ cu mediul alcalin (50.7mg/g) așa cum se evidențiază în figura 75 și tabelul 40.

### Comparație între diferite modele matematice aplicate pentru a descrie procesul de adsorbție al acetaminofenului în mediul de dizolvare HCl 0,1 M

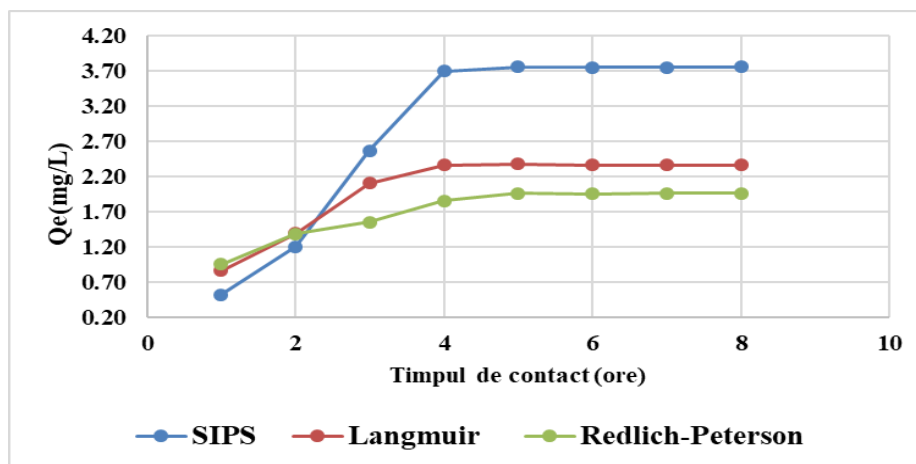
Procesul de adsorbție al acetaminofenului pe nanotuburile de carbon a fost descris cu ajutorul a trei modele matematice: SIPS, Langmuir și Redlich-Peterson.



**Figura 76.** Concentrația maximă adsorbită la echilibru pe CNT în mediu de HCl 0,1 M în funcție de timpul de contact după aplicarea celor 3 modele matematice

Modelul matematic care descrie cel mai bine procesul de adsorbție este modelul SIPS, așa cum se poate observa în figura 76. După 8 ore de contact între 0,5 g CNT și soluția de acetaminofen dizolvată în HCl 0,1 M s-au obținut următoarele capacități de adsorbție la echilibru după aplicarea celor 3 modele matematice: SIPS -  $Q_e=5,19$  mg/L; Langmuir -  $Q_e=4,87$  mg/L; Redlich-Peterson -  $Q_e=3,75$  mg/L.

### Comparație între diferite modele matematice aplicate pentru a descrie procesul de adsorbție al acetaminofenului în mediul de dizolvare KOH 0,01 M.



**Figura 77.** Concentrația maximă adsorbită la echilibru pe CNT în mediu KOH 0,01 M în funcție de timpul de contact după aplicarea celor 3 modele matematice



Dupa 8 ore de contact între 0,5g CNT și soluția de acetaminofen dizolvată în KOH 0,01M s-au obtinut urmatoarele capacitati de adsorbție la echilibru dupa aplicarea celor 3 modele matematice: SIPS-  $Q_e=3,75\text{mg/L}$ ; Langmuir-  $Q_e=2,37\text{mg/L}$ ; Redlich-Peterson -  $Q_e=1,96\text{mg/L}$

Din rezultatele obținute experimental se poate afirma că modelul matematic SIPS se poate aplica cu succes pentru descrierea procesului de adsorbție în cazul apelor uzate cu conținut de acetaminofen (figura 77).

#### 5.4.5. CONCLUZII

În acest studiu s-au urmărit următoarele aspecte: influența parametrilor (pH, timp de contact și mediu de dizolvare) pentru adsorbția acetaminofenului dintr-o soluție sintetică de apă uzată, precum și diferite modele matematice (SIPS, Langmuir și Freundlich) pentru descrierea procesului de adsorbție (îndepărtare) a acetaminofenului.

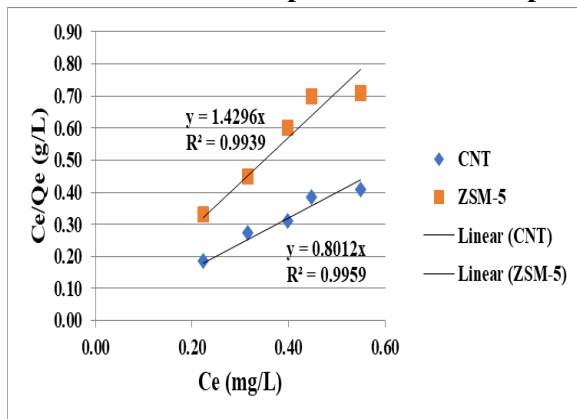
Înainte de realizarea tuturor studiilor de adsorbție pentru acetaminofen s-a dezvoltat intern o metodă pentru determinarea acestuia prin tehnica UV-VIS. Metodă validată intern pentru determinarea paracetamolului prin UV-VIS s-a dovedit a fi simplă, sensibilă, rapidă, specifică și se poate aplica cu ușurință la monitorizarea paracetamolului și a produșilor de degradare din apele uzate.

Eficiența de îndepărtare a acetaminofenului pe nanotuburile de carbon a fost mai mare în mediu de 0,1M HCl comparativ cu eficiența de îndepărtare obținută în mediu de 0,01M KOH. Procesul de adsorbție a fost evaluat cu ajutorul izotermelor SIPS, Langmuir și Redlich Peterson.

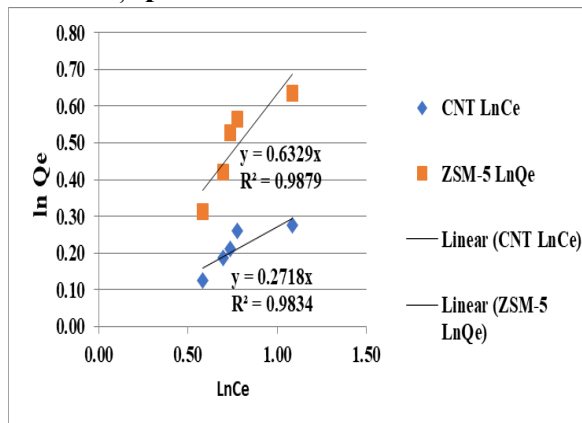
Izoterma SIPS a fost folosită cu succes pentru procesul de adsorbție al acetaminofenului în mediu de 0,1M HCl și 0,01M KOH. Rezultatele acestui studiu au fost puse în evidență prin posibila utilizare a nanotuburilor de carbon pentru îndepărtarea acetaminofenului și a produșilor de degradare prezenți în apa uzată. Pe baza coeficienților de corelație se poate afirma că modelul de izoterma SIPS caracterizează foarte bine procesul de adsorbție în mediu acid. Ordinea coeficienților de corelație obținuți a fost următoarea: SIPS ( $R^2=0,9075$ ), Langmuir ( $R^2=0,8989$ ) și Redlich-Peterson ( $R^2=0,8201$ ), pentru mediu de 0,1M HCl. Iar pentru mediu de dizolvare a alcalin, ordinea factorilor de corelație a fost următoarea: SIPS ( $R^2=0,8163$ ), Langmuir ( $R^2=0,7797$ ) și Redlich-Peterson ( $R^2=0,7877$ ).

Prin urmare, eficiența de îndepărtare a paracetamolului utilizându-se nanotuburi de carbon poate fi îmbunătățită într-un mediu acid. În studiul realizat, eficiența maximă de îndepărtare acetaminofenului a fost obținută la un pH egal cu 6, un timp de contactare de 8 ore și utilizându-se o cantitate de 0,50 g material adsorbant. Creșterea cantității de material adsorbant a influențat semnificativ procesul de adsorbție. În mediu de dizolvare 0,1M HCl eficiența de îndepărtare a crescut de la 49,50%, utilizându-se 0,25g material adsorbant la o valoare de 84,60% utilizându-se 0,50 g material adsorbant. Iar în mediu de 0,01M KOH eficiența de îndepărtare a crescut de la 39,70% (cu 0,25g material adsorbant) la o valoare de 65,20% (cu 0,50g material adsorbant).

### 5.5.1. Comparație între modele matematice aplicate procesului de adsorbție a paracetamolului pentru ZSM-5 și pentru CNT



**Figura 78.** Izoterma Langmuir liniarizată aplicată pentru adsorbția paracetamolului pe ZSM-5 și CNT



**Figura 79.** Izoterma Freundlich liniarizată pentru adsorbția paracetamolului pe ZSM-5 și CNT

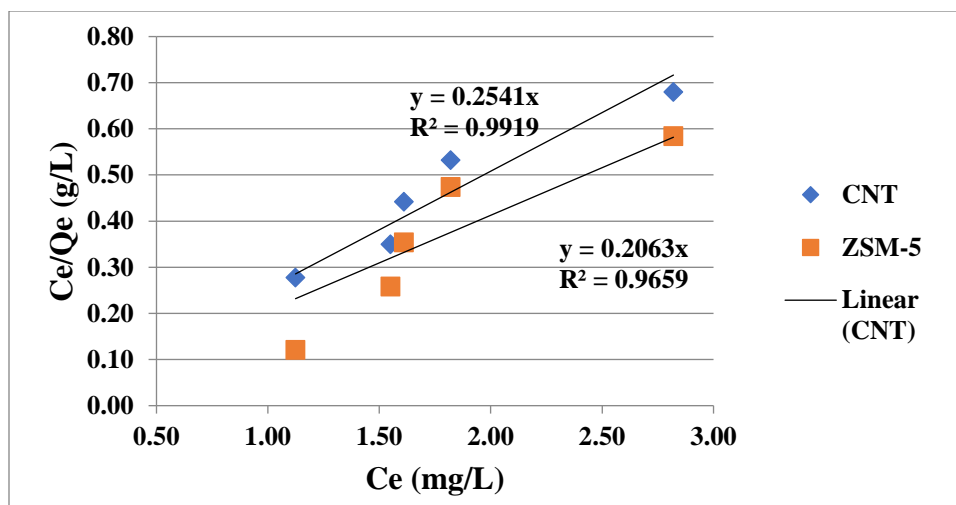
În figura 78, izoterma Langmuir liniarizată descrie foarte bine procesul de adsorbție al paracetamolului și se poate aplica mai ales pentru CNT. Factorul de corelație ( $R^2$ ) obținut pentru CNT este mai mare ( $R^2=0.9959$ ) comparativ cu factorul de corelație de 0.9939 obținut pentru ZSM-5.

Dupa cum se poate observa din figura 79, izoterma Freundlich descrie foarte bine procesul de adsorbție a paracetamolului pe ZSM-5, deoarece factorul de corelație ( $R^2$ ) obținut în acest caz este mai mare ( $R^2=0.9879$ ) comparativ cu factorul de corelație obținut pentru CNT ( $R^2=0.9834$ ).

**Table 41.** Parametrii de adsorbție Langmuir și Freundlich

Materialul adsorbant	Parametrii Langmuir			Parametrii Freundlich		
	Q <sub>max</sub> (mg/g)	K <sub>L</sub> (L/mg)	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub> (L/g)	1/n	R <sup>2</sup>
CNT	88,9	0,156	0,9959	55,16	0,364	0,9834
ZSM-5	64,5	0,134	0,9939	41,21	0,320	0,9879

Din datele experimentale prezentate în figurile 78 și 79, precum și din tabelul 41 se demonstrează faptul că izoterma Langmuir descrie foarte bine datele experimentale ( $RL^2 > RF^2$ ) pentru cele două materiale adsorbante testate.



**Figura 80.** Izoterma SIPS liniarizată pentru adsorbția paracetamolului pe ZSM-5 și CNT

**Table 42.** Parametrii de adsorbție pentru izoterma SIPS

Material adsorbant	SIPS parameters		
	Q <sub>max</sub> (mg/g)	K <sub>s</sub> (L/mg)	R <sup>2</sup>
CNT	75.5	0.151	0.9919
ZSM-5	60,2	0.143	0.9659

Izoterma SIPS descrie foarte bine procesul de adsorbție aplicat pe ZSM-5 și CNT obținându-se un factor de corelație de 0.9919 comparativ cu factorul de corelație de 0.9659 obținut pentru zeolitul ZSM-5 (tabel 42).

### 5.5.2. Concluzii

Cercetările pentru adsorbția compușilor farmaceutici din mediu sunt într-o continuă ascensiune. Se dorește introducerea unor noi metodologii pentru o monitorizare controlată și colectarea constantă a datelor a compușilor farmaceutici existenți în matrici de mediu.

Acest studiu a fost realizat pentru găsirea unor materiale adsorbante compatibile pentru reținerea paracetamolului din apele uzate. Materialele nano-structurate de tipul zeoliților și nanotuburilor de carbon se pretează a fi utilizate pentru reținerea paracetamolului din apele uzate.

Capacitatea de adsorbție a nanotuburilor de carbon este mai mare (88,9mg/g) comparativ cu capacitatea de adsorbție a zeoliților (64,5mg/g). Izoterma Langmuir descrie mai bine datele experimentale obținute pentru cele două materiale adsorbante deoarece s-au obținut capacități de adsorbție și coeficienți de corelație mai mari comparativ cu izotermele Freundlich și SIPS.

Metoda in-house pentru determinarea paracetamolului prin metoda UV-VIS este simplă, sensibilă, rapidă, specifică și ar putea fi aplicată pentru epurarea paracetamolului și a produșilor de degradare din apele uzate. Rezultatele evidențiază că, capacitatea de adsorbție a CNT pentru paracetamol în mediu de HCl 0,1 M a fost mai mare comparativ cu rezultatele obținute pentru paracetamolul dizolvat în 0,01 M KOH.

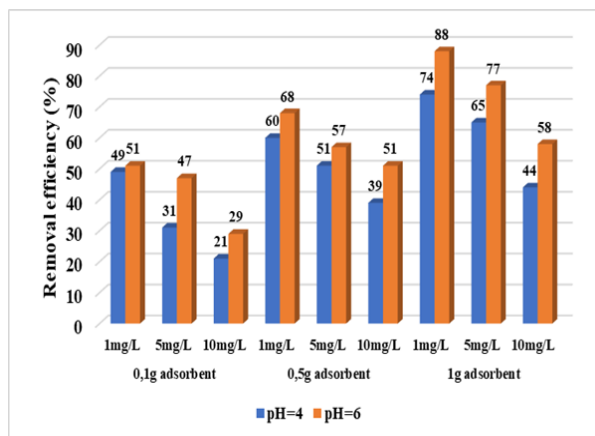
### 5.6.1. Adsorbția și desorbția celor patru medicamente studiate (acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen) utilizând cărbune activ prin determinarea TOC

Prezentul studiu descrie o metodă de îndepărtare a reziduurilor de medicamente antiinflamatoare din apele uzate folosind un material adsorbant de tipul cărbunelui activ. Pentru studiile de adsorbție și desorbție au fost utilizate patru medicamente antiinflamatoare: acetaminofen, diclofenac, ibuprofen și ketoprofen. Au fost studiate proprietățile fizico-chimice ale poluanților sintetici și s-au au variat pH-ul, concentrația și timpul de contact al reziduurilor de medicament. Pentru a evidenția modelul matematic care descrie cel mai bine procesele de adsorbție s-au folosit izotermele Langmuir și Freundlich. Pentru a demonstra prezența reziduurilor de medicamente în apele uzate s-a folosit tehnica de cuantificare a carbonului organic total (TOC). Au fost experimentate trei concentrații de medicamente: 1 mg/L, 5 mg/L și 10 mg/L, iar cantitățile de material de carbon activ utilizate au fost 0,1 g, 0,5 g și 1 g.

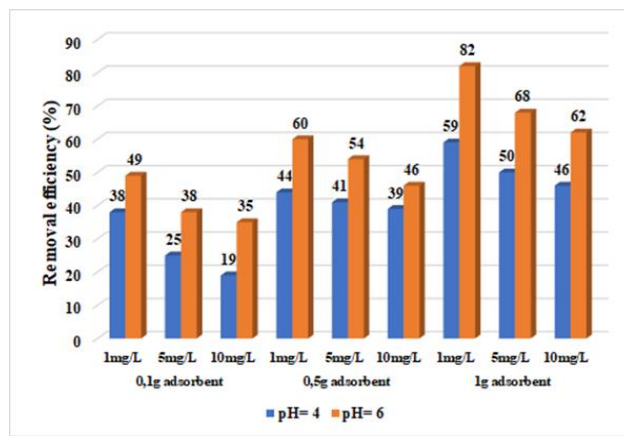
#### Studiile de adsorbție

Experimentele de adsorbție au fost efectuate folosind ape uzate cu trei concentrații diferite de medicamente antiinflamatoare (1mg/L; 5mg/L și 10 mg/L), la două valori diferite ale pH-ului (4 și 6) folosind trei cantități diferite de material adsorbant pentru procesul de adsorbție (0,1g, 0,5g și 1g). Toate experimentele au fost efectuate în baloane Erlenmeyer (100 ml) folosind un agitator orizontal, cu temperatură controlată (viteză de agitare de 100 rpm) timp de 120 de minute. Experimentele au fost efectuate la temperatura camerei ( $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ ).

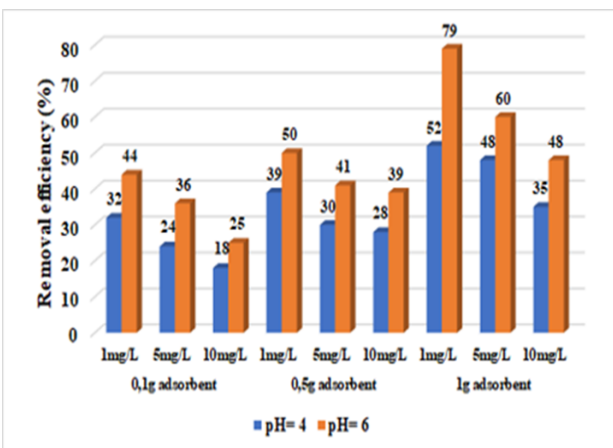
Principalele rezultate sunt prezentate în figurile 58a la 58d, precum și în figura 59.



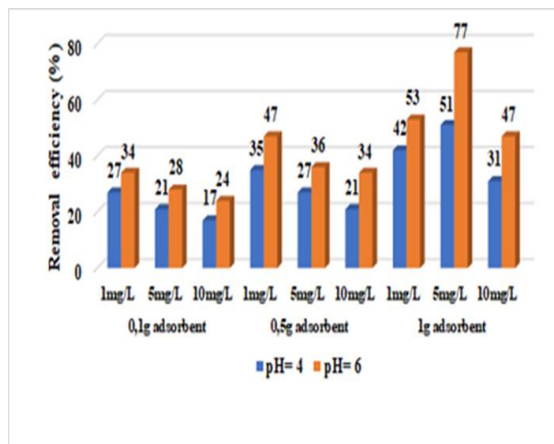
**Figura 81a.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a impurităților de acetaminofen la diferite concentrații și doze de adsorbant



**Figura 81b.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a impurităților de diclofenac la diferite concentrații și doze de adsorbant



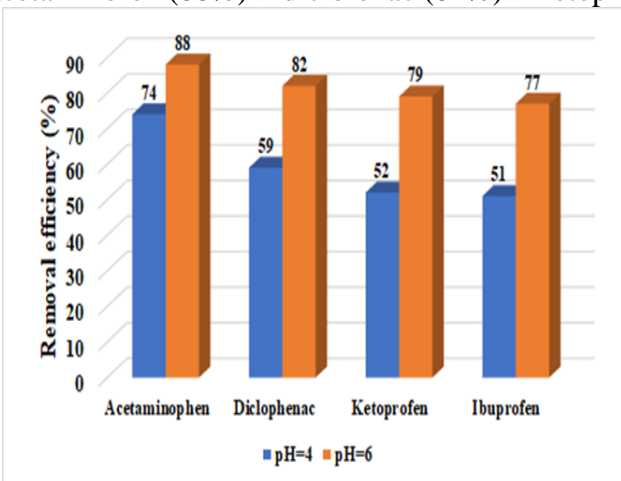
**Figura 81c.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a impurităților de ketoprofen la diferite concentrații și doze de adsorbant



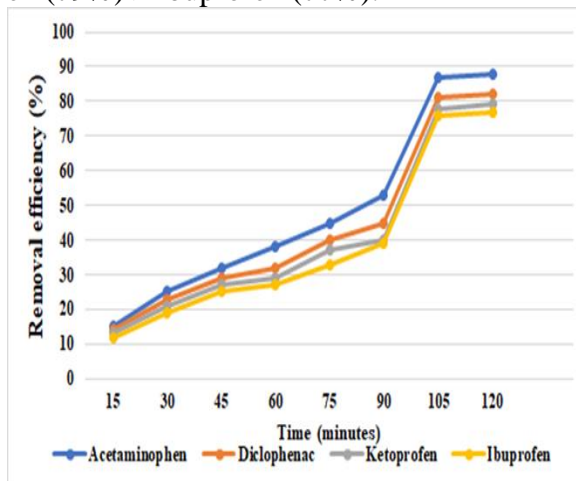
**Figura 81d.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a impurităților de ibuprofen la diferite concentrații și doze de adsorbant

Utilizându-se 1g material adsorbant și la un pH=6 s-au obținut cele mai mari rezultate pentru eficiența de îndepărtare a poluanților, comparativ cu 0,1g material adsorbant, tot la pH=6, care a prezentat cea mai scăzută eficiență de îndepărtare așa cum se arată în figurile 81a până la 81d.

Rezultatele obținute pentru cele patru reziduuri de medicamente utilizându-se o cantitate de 1g material adsorbant, la concentrație inițială de 1mg/L poluant și pH=6 au fost următoarele: acetaminofen (88%) > diclofenac (82%) > ketoprofen (79%) > ibuprofen (77%).



**Figura 82.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a impurităților la diferite concentrații de poluanți și doze de adsorbant



**Figura 83.** Eficiența de îndepărtare a poluanților în funcție de timpul de contact

Figura 82 prezintă importanța valorii pH-ului apei uzate în procesul de epurare. În toate cazurile, eficiența tratamentului a fost maximă. Cu toate acestea, valoarea pH-ului 6 este mult mai avantajoasă pentru îndepărtarea impurităților de medicamente din apele uzate, observând timpul de tratare mai scurt (120 minute).

Aceste studii doresc să evidențieze importanța determinării TOC (carbon organic total) pentru o concentrație mică de poluanți în apele uzate. A fost studiat și efectul timpului de contact asupra apei uzate sintetice la un pH=6, iar rezultatele sunt prezentate în figura 83.

O eficiență de îndepărtare ridicată pentru cele patru impurități de medicamente s-a înregistrat la o valoare de 6 a pH-ului și valori scăzute la pH=4. După un timp de contact de 120 de minute, materialul adsorbant devine saturat și nu mai absoarbe impuritățile de medicamente. Este atins punctul de echivalență și procesul de adsorbție se încheie.

### Studiile de desorbție

Studiile de desorbție au fost aplicate pentru a evidenția poluanții reținuți pe materialul adsorbant și posibilitatea re-utilizării acestui material în alte studii de adsorbție. Procedura de desorbție a fost următoarea: materialul adsorbant încărcat cu 1mg/L poluanți sintetici a fost pus în contact cu 100 ml de HCl cu diferite concentrații (0,1M; 0,3M și 0,5M) pe un agitator mecanic (90 minute la 250 rpm). Supernatantul obținut a fost centrifugat și analizat utilizând tehnica TOC. Deoarece s-au realizat separat adsorbția acetaminofenului, diclofenacului, ketoprofenului și ibuprofenului pe carbune activ, tot la fel s-a realizat și desorbția acestor poluanți. S-a putut identifica și cuantifica fiecare impuritate dizolvată în acidul clorhidric de diferite concentrații.

Desorbția impurităților de medicamente de pe suprafața materialelor adsorbante a fost calculată folosind următoarea ecuație:

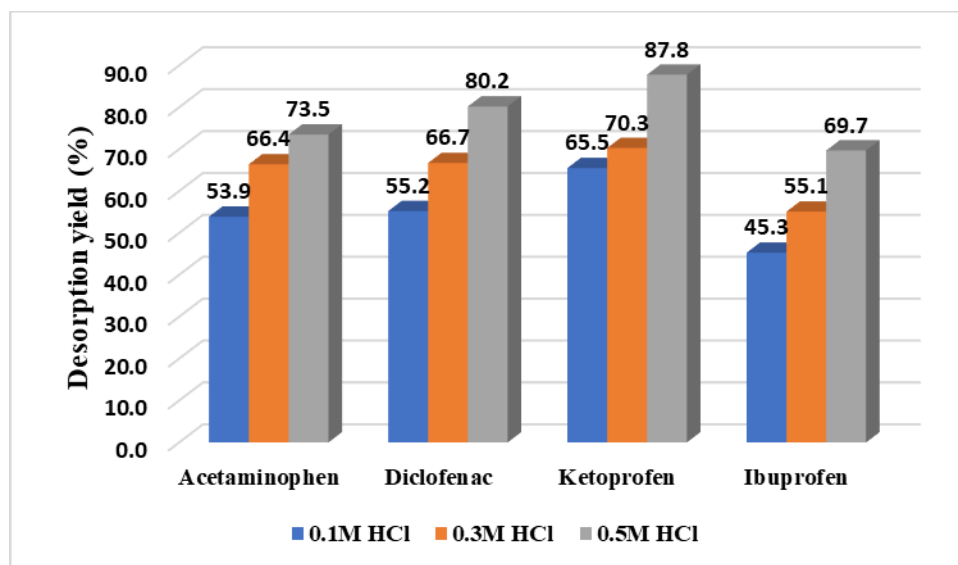
$$Desorbție(\%) = \frac{C_d}{(Q \cdot m)} * 100 \quad (10):$$

Unde:

**C<sub>d</sub>** este concentrația reziduurilor de medicament desorbite din materialul adsorbant (mg/L);

**Q** este capacitatea de adsorbție (mg/g);

**m(g)** este masa materialului adsorbant aplicat în experiment



**Figura 84.** Randamentele de desorbție la diferite concentrații ale HCl

Randamentele de desorbție ale impurităților de medicamente reținute pe suprafața cărbunelui activat au fost influențate de concentrația acidului clorhidric utilizat, așa cum se poate observa în figura 61. Ordinea desorbției nu este aceeași cu ordinea de adsorbție pe cărbune, așa cum se poate observa în figura 73: 87,8% ketoprofen > 80,2% diclofenac > 73,5% acetaminofen > 69,7% ibuprofen poate fi influențată de constanta de disociere și de solubilitatea poluanților.

Cel mai mare randament de desorbție a impurităților de medicamente s-a înregistrat la o concentrație de 0,5M de acid clorhidric, așa cum se poate observa în figura 84. Toate experimentele au fost efectuate folosind 1g de material adsorbant și 1mg/L soluție de poluant sintetic.

Durata desorbției a fost de 90 de minute pentru toți poluanții testați în acest studiu. Toate experimentele au evidențiat că materialul adsorbant utilizat în acest studiu poate fi re-utilizat în alte studii de adsorbție.

### 5.6.2. Concluzii

Acest studiu dorește să evidențieze utilizarea tehnicii TOC pentru cuantificare impurităților și a substanței active în cazul acetaminofenului, ibuprofenului, ketoprofenului și diclofenacului din ape uzate sub formă de carbon organic total (TOC) la concentrații foarte scăzute de poluanți organici, precum și utilizarea cărbunelui activ ca material adsorbant pentru impuritățile de medicamente.

Medicamentele antiinflamatoare precum paracetamolul, diclofenacul, ketoprofenul și ibuprofenul ajung în canalizarea orașului și se descompun în anumite condiții de mediu. Impuritățile de medicamente sau subprodusele acestora formate în apele uzate trebuie monitorizate conform legislației în vigoare europene. La nivel național nu există o legislație pentru monitorizarea acestor compuși în apele uzate și în apele potabile.

În urma experimentelor prezentate în acest articol, s-a constatat că eficiența eliminării impurităților de medicamente din apele uzate sintetice a fost maximă. În cazul apelor uzate

sintetice cu pH= 6, utilizând o cantitate de 1g de material adsorbant, timpul necesar de tratare a fost de 120 minute pentru concentrațiile inițiale de impurități de medicamente de 1 mg/L.

Au fost utilizate două modele matematice pentru a descrie procesele de adsorbție. Pe baza factorului de corelație ( $R^2$ ) se poate concluziona că modelul Langmuir descrie bine datele pentru diclofenac și ketoprofen, iar modelul Freundlich se descrie bine datele pentru acetaminofen și ibuprofen.

Desorbția s-a realizat separat pentru fiecare impuritate de poluant în parte, iar cuantificarea impurităților de medicamente s-a realizat prin metoda TOC.

Rezultatele obținute și în acest studiu indică fezabilitatea utilizării cărbunelui activ ca material adsorbant pentru îndepărtarea impurităților de medicamente din apele uzate.

### **5.7.1. Studiul adsorbției și desorbției norfloxacină utilizându-se zeoliți (ZSM-5)**

Studiile de adsorbție au implicat câțiva parametri precum: pH-ul, timpul de contact, doza de adsorbant și concentrația inițială de acetaminofen. Studiul de adsorbție a fost realizat prin adăugarea a 0,1 g de adsorbant într-o serie de recipiente Erlenmeyer cu dop de 100 ml care conțineau 50 ml soluție de norfloxacină. Recipientele au fost agitate într-un agitator mecanic și probele au fost colectate la intervale de timp prefixate. Probele au fost centrifugate timp de 5 minute și analizate prin HPLC pentru a determina concentrația de norfloxacină în soluția de apă uzată.

Acest studiu a constatat în determinarea concentrației de norfloxacină într-o apă uzată sintetică, aplicând metoda cromatografică (HPLC) înainte și după studiile de adsorbție.

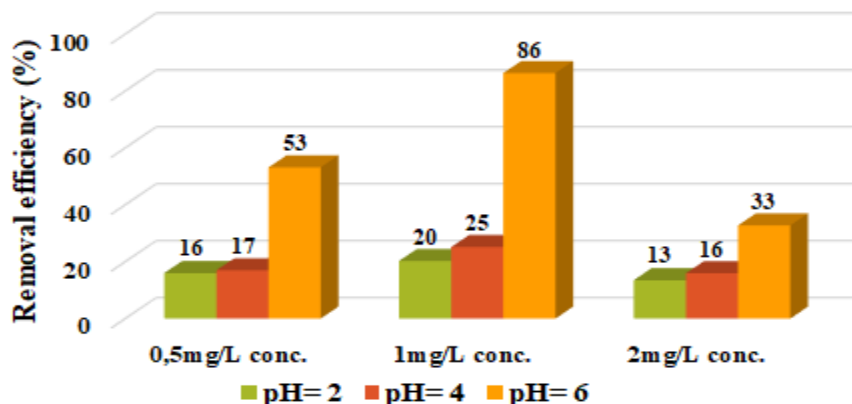
S-au studiat următorii parametrii experimentali:

- a) pH-ul soluțiilor (4, 6 și 8)
- b) concentrația norfloxacină (0.5, 1 și 2 mg/L)
- c) cantitatea de material adsorbant 0,1g zeolit
- d) timpul de contact (9h)



### Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a norfloxacină în prezență de zeolit (ZSM-5)

Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a ZSM-5 a fost obținută prin utilizarea soluțiilor de apă uzată de norfloxacină ajustate la pH 4 până la 8 (figura 86). Procesul de adsorbție este influențat de o serie de factori precum: valoarea pH-ului, timpul de contact și concentrația inițială a norfloxacină.



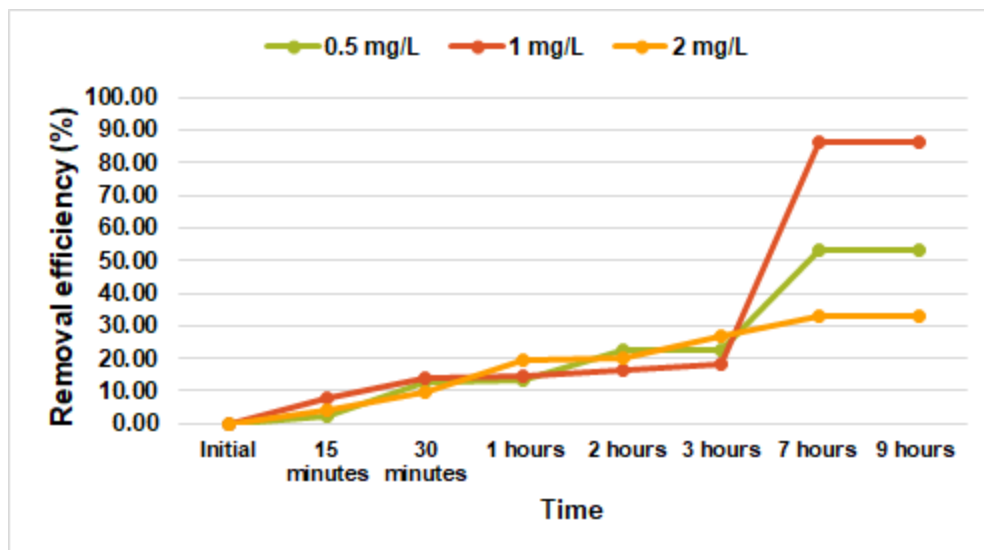
**Figura 85.** Influența pH-ului asupra eficienței de îndepărtare a norfloxacină

Utilizându-se 0,1g de material adsorbant (ZSM-5) s-au obținut cele mai bune rezultate pentru o eficiență de îndepărtare de 86% la un pH =6 așa cum se observă în figura 85.

Efectul pH-ului se datorează faptului că la diferite valori ale pH-ului, suprafața adsorbantului are sarcină negativă sau pozitivă, iar valoarea pH-ului afectează starea norfloxacină în soluție apoasă. În consecință, pot apărea forțe de respingere sau de atracție între suprafața poluantă și adsorbantă. În plus, majoritatea efluenților industriali și a apelor uzate cu încărcare de norfloxacină au valori diferite ale pH-ului în funcție de tipul de activități industriale desfășurate. Astfel, este necesar să se efectueze studii pentru a stabili influența valorii pH-ului asupra adsorbției norfloxacină de către nanomaterialul ZSM-5.

### Influența cantității de material adsorbant asupra eficienței de îndepărtare a norfloxacină în prezență de zeolit (ZSM-5)

În acest studiu a fost utilizată doza de adsorbant de 0,1 g (ZSM-5). Studiile de adsorbție au fost efectuate folosind trei concentrații inițiale de norfloxacină: 0,5, 1 și 2 mg/L norfloxacină. În figura 87 sunt reprezentate grafic rezultatele eficienței de îndepărtare.



**Figura 86.** Eficiența de îndepărtare a norfloxacinii versus timpul de contact

Pe baza rezultatelor din figura 86 se poate afirma că timpul optim de contact a fost de 9 ore, iar procesul de adsorbție a fost foarte rapid în primele 7 ore.

După aceea, s-a observat o creștere lentă a adsorbției până la atingerea echilibrului de adsorbție. În prima etapă de adsorbție rapidă, toate locurile de adsorbție ale materialului adsorbant sunt disponibile și vor fi ocupate de norfloxacină. Pe măsură ce adsorbția de norfloxacină continuă, mai multe locuri de adsorbție sunt ocupate succesiv și, în consecință, numărul locurilor de sorbție libere va scădea și adsorbția se va desfășura mai lent.

Randamentul de îndepărtare al norfloxacinii a prezentat valori ridicate la concentrația de 1 mg/L (86,33%) și a avut valori scăzute la concentrația de 2 mg/L (32,78%). La pH=6, s-a înregistrat o eficiență de îndepărtare a norfloxacinii de 86%.

După un timp de contact de 9 ore, zeolitul devine saturat și nu mai absoarbe norfloxacină. Este atins punctul de echivalență și procesul de adsorbție se încheie.

## Izotermele de adsorbție Langmuir și Freundlich

Figurile 87 și 88 prezintă formele liniare ale izotermelor de echilibru. Acestea au fost utilizate pentru a determina valorile parametrilor de adsorbție.

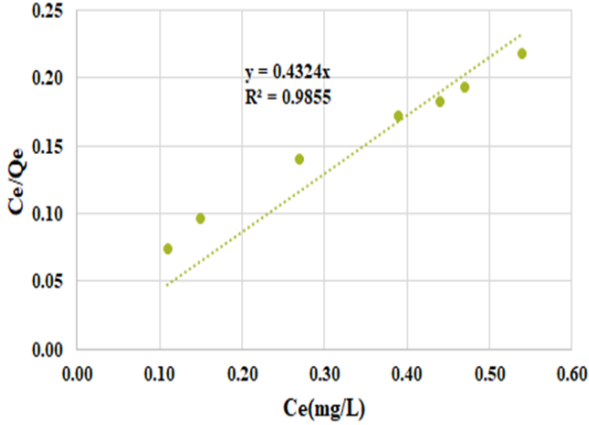


Figura 87. Forma liniarizată Langmuir

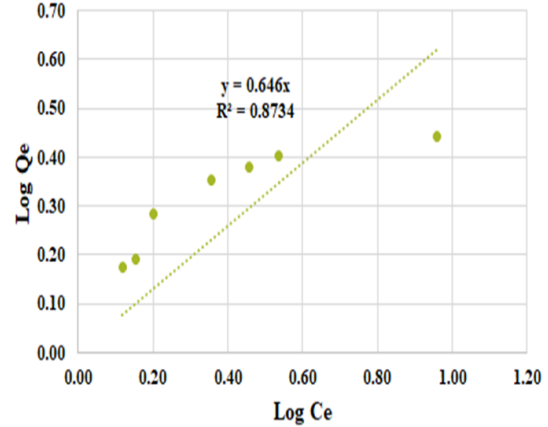


Figura 88. Forma liniarizată Freundlich

Datele experimentale prezentate în figurile 87 și 88 și tabelul 43 au arătat că modelul de izotermă Langmuir descrie foarte bine datele experimentale pentru procesul de adsorbție al norfloxacinei pe zeolit.

Tabelul 43. Parametrii de adsorbție Langmuir și Freundlich

Materialul adsorbant	Parametrii Langmuir				Parametrii Freundlich		
	Q <sub>max</sub> (mg/g)	K <sub>L</sub> (L/mg)	R <sub>L</sub>	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub> (L/g)	1/n	R <sup>2</sup>
ZSM-5	74,2	0,119	0,69	0,9855	39,53	0,332	0,8734

Procesul de adsorbție a norfloxacinei pe ZSM-5 a fost descris utilizând ecuația Langmuir și Freundlich. Optimizarea condițiilor de funcționare în proiectarea epurării apelor uzate este o problemă importantă care implică procesul de adsorbție.

Prin urmare, stabilirea capacității de adsorbție a materialelor adsorbante cu diferite modele izoterme permite proiectarea unui proces de tratare și optimizarea adecvată a condițiilor de funcționare. Constanta de echilibru Langmuir R<sub>L</sub> este în intervalul (0-1), indicând faptul că procesul de retenție al norfloxacinei este favorabil utilizând acest material adsorbant.

Izoterma Freundlich prezintă un coeficient de corelație (R<sup>2</sup>=0,8734) mult mai mic decât izoterma Langmuir, așa cum se poate observa în figurile 87 și 88.

Se poate observa din figura 86 că adsorbția norfloxacinei scade odată cu creșterea pH-ului soluției de apă uzată și adsorbția maximă a norfloxacinei se obține la un pH de 6.

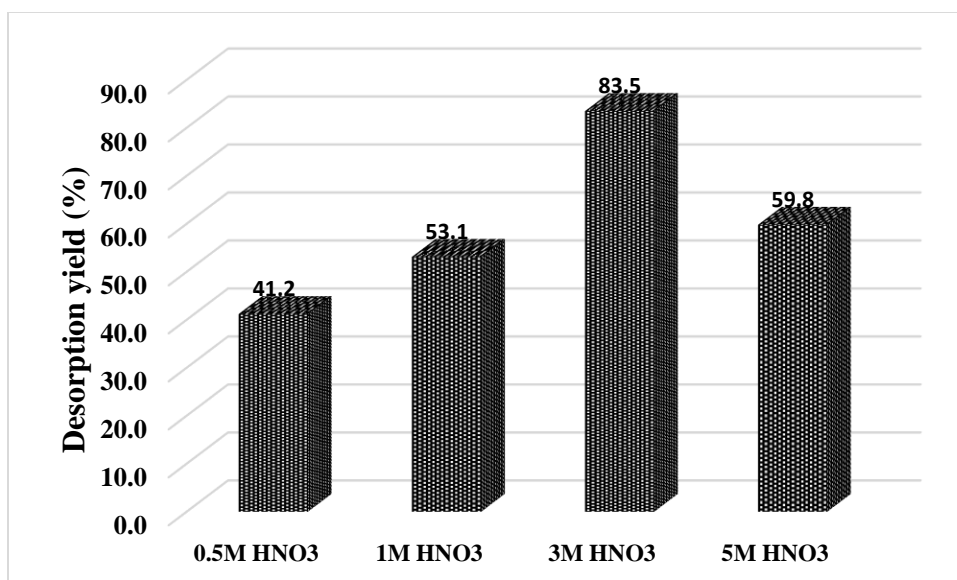
## Studii de desorbție

După 9 ore de la începerea studiilor de adsorbție, materialul adsorbant a atins pragul de saturație și a fost necesară regenerarea acestuia cu o soluție acid azotic de diferite concentrații (0,5M, 1M, 3M și 5M).

Parametrii studiați:

- 0,1g zeolit saturat în norfloxacină
- Concentrația  $\text{HNO}_3$  (0.1M, 0,3M, 0,5M)
- Timpul de contact 45 minute
- Viteza de agitare 250rpm

Cuantificarea norfloxacinei obținute după etapa de desorbție s-a realizat utilizându-se metoda TOC.



**Figura 89.** Randamentul de desorbție la diferite concentrații ale acidului azotic

În fiecare experiment s-a folosit doar o doză de adsorbant de 0,1 g (figura 89).

Cele mai mari randamente de desorbție (83,5%) s-au obținut utilizându-se 3M  $\text{HNO}_3$ . Regenerarea zeolitului (ZSM-5) ne indică fezabilitatea utilizării acestui material pentru îndepărtarea norfloxacinei din apele uzate și posibilitatea re-utilizării acestor materiale. După 4 cicluri de adsorbție-desorbție, zeoliții nu mai pot fi reutilizați. Toți porii site-ului sunt ocupați.

### 5.7.2. Concluzii

Materialul adsorbant ZSM-5 a fost utilizat pentru îndepărtarea norfloxacinii din apele uzate.

Cea mai mare eficiență de îndepărtare (86%) a norfloxacinii a fost obținută la o valoare de 6 a pH-ului și folosind 0,1 g de material adsorbant și la o concentrație de norfloxacină de 1 mg/L

Datele de adsorbție au fost evaluate folosind două modele matematice (Langmuir și Freundlich). S-a constatat că, procesul de adsorbție a fost bine caracterizat de izoterma de adsorbție Langmuir. Parametrul de echilibru ( $R_L$ ) pentru izoterma Langmuir a fost în intervalul 0-1 ( $R_L=0,69$ ), ceea ce ne indică faptul că procesul de adsorbție este favorabil pentru acest tip de material adsorbant (ZSM-5).

Studiile de adsorbție pentru eliminarea poluanților emergenti din mediu sunt limitate și ar putea fi dezvoltate strategii pentru a îmbunătăți eficiența stațiilor de epurare. Zeoliții pot fi reutilizați după procesul de desorbție (randament de desorbție 83,5%), în noi studii de adsorbție.

Metoda HPLC propusă pentru determinarea norfloxacinii este simplă, sensibilă, rapidă, specifică și ar putea fi aplicată pentru monitorizarea norfloxacinii și a produselor sale secundare din apele uzate.

#### 5.8.1. Inhibarea creșterii bacteriene în prezența norfloxacinii după etapa de adsorbție pe zeoliți

Pentru a înțelege modul prin care antibioticele pot distruge celula bacteriană ne putem concentra pe funcția celulară inhibată de interacțiunea medicament-ținta principală. Antibioticele se pot clasifica, în funcție de sistemul celular pe care îl afectează, dacă induc distrugere celulară, medicamente bactericide, sau doar inhibă creșterea celulară, medicamente bacteriostatice. Cele mai multe antimicrobiene bactericide actuale, inhibă sinteza ADN, sinteza ARN, sinteza peretelui celular sau sinteza proteinelor. Eliminarea antibioticelor poate fi realizată prin adsorbție cu zeoliți sau prin biodegradare bacteriană. Combinarea ar trebui să fie investigată pentru aplicarea ulterioară în eliminarea antibioticelor. Studiul a investigat efectul adsorbției antibioticelor de zeoliți asupra creșterii bacteriene prin metoda disc-difuziometrică folosind tulpina de referință Gram-negativă testată, *Escherichia Coli* - ATCC 25922 (*E. coli*). Creșterea tulpinii bacteriene (*Escherichia. Coli*) a fost realizată pe mediu nutritiv Mueller Hinton Agar (MH). O cultură pură de *E. coli* a fost distribuită într-o cutie Petri cu mediu MH folosind tehnica de însămânțare cu țesătură. Screeningul de sensibilitate calitativă a fost efectuat printr-o metodă de adaptare a difuziei pe mediu solid Mueller Hinton, semănat anterior cu un inocular bacterian ajustat la o densitate corespunzătoare standardului McFarland de 0,5.

Studiul de adsorbție a fost efectuat prin adăugarea a 0,1 g de zeoliți la o soluție de 0,5 mg/L și 2 mg/L norfloxacină pentru 5 minute la temperatura camerei (aproximativ 22°C) într-o serie de flacoane conice de 250 mL. După incubare, supernatantul a fost utilizat în testul de difuzie cu discuri.

Testarea difuziei cu discuri se efectuează conform ghidurilor Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST). Testul de difuzie cu discuri a fost principala metodă de testare a sensibilității antimicrobiene (AST) în acest studiu. Discurile de difuzie au fost înmuiate în supernatantul rezultat din testele de adsorbție între zeoliți și antibiotice.

Discurile înmuiate au fost aplicate pe cutia Petri la o distanță de aproximativ 2 cm de marginea cutiei Petri și la o distanță de 3 cm unul de celălalt, apoi incubate la 35°C timp de 22 de ore. Un microorganism este considerat sensibil sau rezistent în funcție de diametrul zonei de inhibiție a creșterii culturii.

Metoda difuzimetrică de testare a sensibilității la substanțele antibacteriene este o evaluare semicantitativă a sensibilității la substanțe antimicrobiene a bacteriilor aerobe, a bacteriilor patogene cu creștere rapidă, și a unor bacterii mai pretențioase la condițiile de cultivare (*Escherichia coli.*), utilizând în cazul nostru soluții cu conținut de substanțe antibacteriene în anumite concentrații, aplicate pe suprafața agarului Mueller Hinton, inoculat anterior cu suspensie bacteriană din tulpina supusă testării. Substanța antimicrobiană (norfloxacină) existentă difuzează în mediul inoculat anterior cu tulpina bacteriană de testat, consecința fiind apariția unei zone de inhibiție, circulară, al cărei diametru este dependent de sensibilitatea tulpinii bacteriene supusă testării.

### 5.8.2. Concluzii

Zeoliții pot fi utilizați pentru a adsorbi compuși medicamentoși, fluorochinolone în acest studiu, norfloxacină. Mecanismul de adsorbție a norfloxacinului pe zeoliți și inhibarea creșterii *E. coli* poate implica mai multe etape:

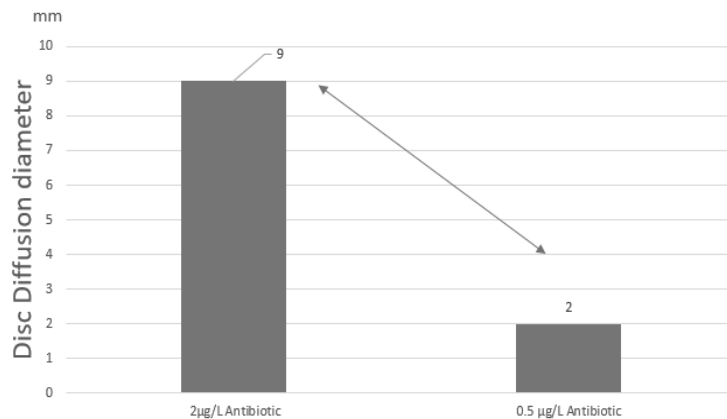
*Adsorbție fizică:* Norfloxacină se leagă de suprafața zeolitului prin legături fizice, cum ar fi forțele de Van der Waals sau legături de hidrogen. Acest proces poate permite moleculei de norfloxacină să rămână la suprafața zeolitului.

*Schimbul de ioni:* Zeoliții sunt cunoscuți pentru proprietățile lor de schimb ionic. Norfloxacină poate să intre în structura zeoliților înlocuind ioni din structura zeolitului. Acest schimb ionic poate fi o modalitate eficientă de adsorbție a antibioticului.

*Interacțiune chimică:* Norfloxacină poate forma legături chimice cu grupe funcționale prezente pe zeoliți, cum ar fi grupări hidroxil sau silanol, prin intermediul legăturilor chimice covalente sau ionice. Una dintre aceste etape sau o combinație a acestora poate fi responsabilă pentru adsorbția norfloxacinei pe zeoliți. Odată ce norfloxacină este adsorbită de zeoliți, se poate reduce concentrația sa în soluție, ceea ce poate duce la inhibarea creșterii bacteriene a *E. coli*. Antibioticele adsorbite pe zeoliți nu mai sunt disponibile pentru a afecta tulpina bacteriană, iar aceste procese pot varia în funcție de condițiile experimentale.

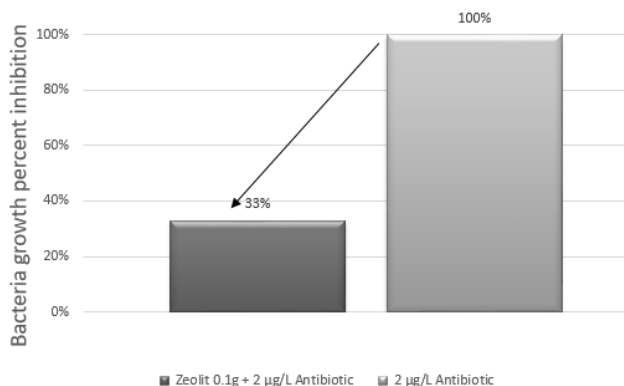
Eficiența de îndepărtare a antibioticelor de către zeoliți a fost testată prin metoda de difuzie pe disc. În prima etapă, s-a arătat că inhibiția bacteriană a fost direct legată de concentrația antibioticului de la 2 mg/L la 0.5 mg/L. Inhibiția bacteriană a fost direct legată de concentrația antibioticului 2 mg/L față de 0.5 mg/L (Figura 90), efectul inhibitor al antibioticelor asupra

tulpinilor bacteriene a scăzut. Rezultatele au arătat că adăugarea zeoliților la soluțiile de antibiotic a redus efectul inhibitor asupra tulpinilor bacteriene de antibiotic 2mg/L. Îndepărtarea antibioticelor prin adsorbția pe zeoliți a dus la scăderea concentrației de antibiotic și implicit, la diminuarea inhibiției creșterii bacteriene.



**Figura 90.** Inhibarea creșterii bacteriene

Adăugând 0,1 g zeolite în soluția de testare, moderează efectul antibioticului de concentrație 2 mg/L asupra creșterii bacteriene, astfel încât efectul de inhibiție a bacteriilor a scăzut (Figura 90) Zonele de inhibiție apar în jurul discurilor, ceea ce înseamnă lipsa creșterii bacteriene. Diametrele zonelor de inhibiție sunt citite în milimetri (mm) și sunt comparate cu celelalte discuri (figura 91).



**Figura 91.** Zeolitul a modulat efectul asupra creșterii bacteriene sub influența antibioticului.

Zeoliții prezintă proprietăți intrinsece precum dimensiune, uniformitatea porilor, stabilitate termică, cationi mobili și proprietăți de suprafață, hidrofobicitate și hidrofilicitate. Aceste caracteristici duc la o serie de aplicații ale zeoliților, cum ar fi cataliza, schimbul de ioni, purificarea apei, precum și cu diverse aplicații în domeniul medical.

### 5.9. Compararea materialelor adsorbante utilizate în studiul de adsorbție din tehnica de epurare

Pentru compararea materialelor adsorbante (cărbune activ, ZSM-5, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> și nanotuburi de carbon) s-au utilizat rezultatele obținute în urma aplicării modelelor matematice pentru a descrie procesul optim de adsorbție a celor 5 medicamente și utilizarea lor în epurarea apelor cu conținut de compuși farmaceutici.

În continuare se vor prezenta cele mai relevante obținute, pe baza coeficienților de regresie obținuți (R<sup>2</sup>)

**Tabelul 44.** Rezultatele obținute pentru coeficienți de regresie după aplicarea modelelor matematice

Material adsorbant	Poluant	Izoterme de adsorbție	
		Langmuir (R <sup>2</sup> )	Freundlich (R <sup>2</sup> )
Cărbune activ	Acetaminofen	0,9826	0,9996
	Ibuprofen	0,9655	0,9991
	Diclofenac	0,9874	0,9491
	Ketoprofen	0,9999	0,8598
Zeolit (ZSM-5)	Acetaminofen	0,9510	0,9204
	Ibuprofen	0,9193	0,8958
	Diclofenac	0,9011	0,7583
	Ketoprofen	0,8909	0,7452
	Norfofloxacina	0,9855	0,8734
Nanotuburi de carbon (CNT)	Acetaminofen	0,9959	0,9834
Ferită (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> )	Acetaminofen	0,9604	0,9325

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, izoterma Langmuir caracterizează cel mai bine procesul de adsorbție a celor 5 poluanți. Coeficienți de regresie pentru izoterma Langmuir variază între 0,8909 și 0,9999 comparativ cu coeficienții de regresie pentru izoterma Freundlich care variază de la 0,7452 până la 0,9996



**Tabel 45.** Factorii care influențează eficiența de îndepărtare a poluanților

Material adsorbant	Poluant	pH	Timpul de contact	Concentrația poluantului (mg/L)	Cantitatea de material adsorbant (g)	Eficiența maximă de îndepărtare (%)
<b>Cărbune activ</b>	Acetaminofen	6	10 min	1 mg/L	1g	98 %
	Ibuprofen	6	10 min	1 mg/L	1g	96 %
	Diclofenac	6	10 min	1 mg/L	1g	92 %
	Ketoprofen	6	10 min	1 mg/L	1g	88 %
<b>Zeolit (ZSM-5)</b>	Acetaminofen	4	110 min	1 mg/L	0,2g	81 %
	Ibuprofen	4	110 min	1 mg/L	0,2g	70 %
	Diclofenac	4	110 min	1 mg/L	0,2g	72 %
	Ketoprofen	4	110 min	1 mg/L	0,2g	57 %
	Norfloxacina	6	7 h	1 mg/L	0,1g	86 %
<b>Nanotuburi de carbon (CNT)</b>	Acetaminofen	6	3h	25 mg/L	0,5g	85%
<b>Ferită (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)</b>	Acetaminofen	6	200 min	50 mg/L	0,5g	84%

După cum se poate observa din tabelul 45, cei patru factorii (pH-ul, timpul de contact, concentrația inițială de poluant, cât și cantitatea de material adsorbant influențează semnificativ procesul de adsorbție.

Pe baza caracteristicilor materialului adsorbant (suprafață specifică, dimensiunea porilor și a grupărilor funcționale pe care le are, s-au selectat poluanții și s-au realizat studiile de adsorbție.

Pe baza rezultatelor obținute în acest studiu se poate spune însă, cărbunele activ este cel mai bun material adsorbant pentru compușii din clasa antiinflamatoarelor. Materialul adsorbant de tip zeolit este adecvat pentru adsorbția norfloxacinei din apă uzată.

## 6. CONCLUZII FINALE. CONTRIBUTII ORIGINALE. PERSPECTIVE

### 6.1. CONCLUZII FINALE

Obiectivele tezei de doctorat, “EPURAREA APELOR CE CONȚIN COMPUȘI FARMACEUTICI” au fost atinse prin implementarea unui program experimental conceput astfel încât, cercetările să se desfășoare într-o manieră unitară și coerentă pentru studiul procesului de epurare al eliminării antiinflamatoarelor nesteroide (AINS) și antibioticului (norfloxacina) din apele uzate cu ajutorul nanomaterialelor și materialelor cu rol adsorbant: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, zeoliți, nanotuburi de carbon și cărbune activ.

Alegerea acestor clase de medicamente nu a fost întâmplătoare. Ținând cont de tipul substanțelor active care se găsesc în foarte multe produse medicamentoase, precum și de utilizarea

lor la scară largă în spitale cât și de populație în mod frecvent, datorită acțiunii lor farmacocinetice ele pot ajunge în cantități considerabile în stațiile de epurare.

Tehnologiile actuale prezintă limitări: eliminarea incompletă a poluanților, consum mare de energie, obținerea nămolurilor toxice în timpul procesului de purificare a apelor uzate, ceea ce pot duce la sisteme costisitoare și implicit la creșterea prețului apei potabile. Progresele tehnologice în cazul studierii proprietăților nanomaterialelor pot sublinia oportunități pentru a le valorifica și pentru o gestionarea durabilă a apei. Procesele de epurare ale medicamentelor întâlnite în literatura sunt variate, dar alegerea materialului adsorbant este foarte importantă în aceste studii care pot depinde atât de caracteristicile materialului adsorbant cât și de proprietățile fizico-chimice ale produsului medicamentos studiat.

Pentru îndeplinirea obiectivelor tezei de doctorat s-au dezvoltat și validat în laborator metode de determinare a AINS și FQs, precum și studii de îndepărtare ale acestora caracterizate în mare parte pe baza izotermelor Langmuir și Freundlich.

## 6.2. CONTRIBUTII ORIGINALE.

În studiul efectuat s-a dezvoltat și validat o metodă HPLC-DAD pentru detecția și cuantificarea acetaminofenului (ACF), ketoprofenului (KTF), diclofenacului (DCF) și ibuprofenului (IBU) din probe de apă uzată. Această metodă, cu o durată de separare de doar **10 minute**, a fost optimizată pentru a separa rapid acești patru analiți la concentrații de ordinul  $\mu\text{g/L}$  în matrici complexe de apă uzată.

Metoda HPLC-DAD a avut un randament mediu de recuperare de 95,99% pentru ACF, 83,92% pentru KTF, 81,45% pentru DCF și 90,22% pentru IBU. În ceea ce privește precizia, RSD a fost între 0,11% și 0,29% pentru repetabilitate și între 0,23% și 0,40% pentru precizia intermediară în cazul metodei de injecție directă. Limitele de cuantificare au fost de 0,20  $\mu\text{g/L}$  pentru acetaminofen, 0,46  $\mu\text{g/L}$  pentru ketoprofen, 0,60  $\mu\text{g/L}$  pentru diclofenac și 0,14  $\mu\text{g/L}$  pentru ibuprofen. Incertitudinea extinsă a metodei de analiză a fost de 12%.

În plus, s-au determinat parametrii de performanță ai unei metode de determinare a acetaminofenului folosind spectroscopia UV-VIS în două medii diferite: HCl 0,1 M și KOH 0,01 M. Pentru HCl 0,1 M, LOD și LOQ au fost 0,04 și, respectiv, 0,12, iar pentru KOH 0,01 M, limita de detecție a fost de 0,06, iar limita de cantificare a fost de 0,18.

Folosind zeoliți ca materiale adsorbante, s-a înregistrat cea mai mare capacitate de adsorbție în ordinea: ibuprofen (21,9 mg/g) > acetaminofen (20,5 mg/g) > diclofenac (16,7 mg/g) > ketoprofen (15,9 mg/g) atunci când s-au utilizat 200 mg de zeolit.

Metoda HPLC dezvoltată și validată a fost aplicată și în teste de adsorbție pe cărbune activ pentru cei patru compuși farmaceutici. Au fost optimizați parametrii precum pH-ul (4 și 6), timpul de contact (0-120 minute), concentrația inițială a poluanților (1, 5 și 10 mg/L), cantitatea de adsorbant (0,1 g, 0,5 g și 1 g) și viteza de agitare (150 rpm și 250 rpm).

Eficiența cea mai mare de îndepărtare (%) a fost înregistrată pentru acetaminofen (98%) > ibuprofen (96%) > diclofenac (92%) > ketoprofen (88%) când s-a folosit o cantitate de 1 g de

material adsorbant, o concentrație a poluanților de 1 mg/L și o viteză de agitare de 250 rpm la un pH de 6.

Pentru caracterizarea procesului de adsorbție, s-au aplicat modele matematice Langmuir și Freundlich. Rezultatele obținute au indicat că modelul Langmuir ( $R^2=0,99$ ) a prezentat coeficienți de corelație ( $R^2$ ) mai mari comparativ cu modelul Freundlich ( $R^2=0,98$ ). Astfel, modelul Langmuir este adecvat pentru descrierea procesului complet de adsorbție pe cărbune activ.

Pe lângă analiza compușilor de interes, s-au cuantificat și produsele lor de degradare sub formă de carbon organic total (TOC). Valorile TOC au variat în funcție de compusul testat și concentrația acestuia (1, 5, 10 și 20 mg/L). Rezultatele TOC pentru materialele de referință certificate (MRC-uri) au fost în concordanță cu incertitudinea metodei de analiză. Metodele HPLC și TOC pentru cuantificarea analiților și a impurităților lor pot fi utile în evaluarea eliminării celor patru antiinflamatoare din matricea de apă uzată.

Două materiale adsorbante,  $Fe_3O_4$  și ZSM-5, au fost utilizate pentru îndepărtarea acetaminofenului din apele uzate.  $Fe_3O_4$  a prezentat cea mai mare capacitate de adsorbție (68,9 mg/g) și cea mai bună eficiență de îndepărtare (84,6%) la pH-ul 6.

Studiile de adsorbție pentru eliminarea poluanților emergenți din apele uzate sunt încă limitate, iar dezvoltarea unor strategii pentru îmbunătățirea eficienței stațiilor de epurare ar fi benefică. Metoda propusă pentru monitorizarea acetaminofenului și a produselor sale de degradare în apele uzate este simplă, sensibilă, rapidă și specifică.

S-a investigat influența parametrilor (pH, timp de contact și mediu de dizolvare) asupra adsorbției acetaminofenului din apele uzate, precum și diferite modele matematice (SIPS, Langmuir și Freundlich) pentru descrierea procesului de adsorbție a acestuia.

Înainte de studiile de adsorbție pentru acetaminofen, s-a dezvoltat intern o metodă pentru determinarea acestuia prin tehnica UV-VIS. Această metodă, validată intern, s-a dovedit a fi simplă, sensibilă, rapidă și specifică și poate fi utilizată eficient în monitorizarea acetaminofenului.

Îndepărtarea acetaminofenului folosind nanotuburi de carbon a fost mai eficientă într-un mediu de 0,1M HCl în comparație cu mediu de 0,01M KOH. Procesul de adsorbție a fost analizat folosind izotermele SIPS, Langmuir și Redlich Peterson. Izoterma SIPS a fost aplicată cu succes pentru adsorbția acetaminofenului în medii de 0,1M HCl și 0,01M KOH. Rezultatele acestui studiu au subliniat eficacitatea nanotuburilor de carbon în îndepărtarea acetaminofenului și a produselor sale de degradare din apele uzate. Pe baza coeficienților de corelație, modelul izotermei SIPS a evidențiat foarte bine procesul de adsorbție în mediu acid. Ordinea coeficienților de corelație a fost următoarea pentru mediu de 0,1M HCl: SIPS ( $R^2=0,9075$ ), Langmuir ( $R^2=0,8989$ ) și Redlich-Peterson ( $R^2=0,8201$ ). Pentru mediu de 0,01M KOH, ordinea coeficienților de corelație a fost: SIPS ( $R^2=0,8163$ ), Langmuir ( $R^2=0,7797$ ) și Redlich-Peterson ( $R^2=0,7877$ ).

În concluzie, eficiența de îndepărtare a paracetamolului prin utilizarea nanotuburilor de carbon poate fi îmbunătățită într-un mediu acid. În acest studiu, eficiența maximă de îndepărtare a acetaminofenului a fost atinsă la un pH de 6, cu un timp de contact de 8 ore și utilizând 0,50 g de material adsorbant. Cantitatea crescută de material adsorbant a avut un impact semnificativ asupra procesului de adsorbție. În mediu de 0,1M HCl, eficiența de îndepărtare a crescut de la 49,50% cu

0,25g material adsorbant la 84,60% cu 0,50g material adsorbant. În mediu de 0,01M KOH, eficiența de îndepărtare a crescut de la 39,70% (cu 0,25g material adsorbant) la 65,20% (cu 0,50g material adsorbant).

Cercetările privind adsorbția compușilor farmaceutici din mediu sunt într-o continuă ascensiune. Se dorește introducerea unor noi tehnici pentru epurarea și colectarea constantă a datelor pentru compuși farmaceutici existenți în matrici de mediu.

Acest studiu a fost realizat pentru găsirea unor materiale adsorbante compatibile pentru reținerea paracetamolului din apele uzate. Materialele nano-structurate de tipul zeoliților și nanotuburilor de carbon se pretează a fi utilizate pentru reținerea paracetamolului din apele uzate.

Capacitatea de adsorbție a nanotuburilor de carbon este mai mare (88,9mg/g) comparativ cu capacitatea de adsorbție a zeoliților (64,5mg/g). Izoterma Langmuir descrie mai bine datele experimentale obținute pentru cele două materiale adsorbante deoarece s-au obținut capacități de adsorbție și factori de corelație mai mari comparativ cu izotermele Freundlich și SIPS.

Metoda pentru determinarea paracetamolului prin metoda UV-VIS este simplă, sensibilă, rapidă, specifică și ar putea fi aplicată pentru monitorizarea paracetamolului și a produșilor de degradare din apele uzate. Rezultatele arată că capacitatea de adsorbție a CNT pentru paracetamol în mediu de HCl 0,1 M a fost mai mare comparativ cu rezultatele obținute pentru paracetamolul dizolvat în 0,01 M KOH.

În cadrul tezei de doctorat a fost dezvoltată și validată și o metoda HPLC-DAD pentru determinarea norfloxacinului și ciprofloxacinelor din probe de apă uzată printr-o metoda HPLC-FLD având o durată de separare de numai **7 minute**.

Toate condițiile lichid-cromatografice (natura și compoziția fazei mobile, volumul de injecție, lungimea de undă de detecție, temperatura coloanei, etc.) au fost optimizate pentru separarea rapidă a celor 2 analiți cu o sensibilitate ridicată în scopul determinării acestor antibiotice din matrici complexe de apă uzată. Randamentele de recuperare ale metodei HPLC-FLD au fost 87,2 % pentru norfloxacin și 90,3 % pentru ciprofloxacina.

În ceea ce privește precizia metodei HPLC dezvoltată și validată, s-au obținut valori ale RSD-ului de 4,17 % pentru norfloxacină și de 3,14 % pentru ciprofloxacina în cazul repetabilității și RSD de 6,87 % în cazul norfloxacinului și de 7,03 % pentru ciprofloxacina, precizia intermediară efectuată pe probe repetate de apă de suprafață. Datele preciziei pe apă uzată obținute pentru norfloxacin au fost: RSD % repetabilitate 7,78 și RSD% precizie intermediară 11,20, iar în cazul ciprofloxacinelor au fost: RSD % repetabilitate 6,71 și RSD% precizie intermediară, 13,20%.

Materialul adsorbant ZSM-5 a fost utilizat pentru îndepărtarea norfloxacinului din apele uzate.

Cea mai mare eficiență de îndepărtare (86%) a norfloxacinului a fost obținută la o valoare de 6 a pH-ului și folosind 0,1g de material adsorbant și la o concentrație de norfloxacină de 1 mg/L

Datele de adsorbție au fost evaluate folosind două modele matematice (Langmuir și Freundlich). S-a constatat că, procesul de adsorbție a fost bine caracterizat de izoterma de adsorbție Langmuir. Parametrul de echilibru ( $R_L$ ) pentru izoterma Langmuir a fost în intervalul 0-1

(RL=0,69), ceea ce ne indică faptul că procesul de adsorbție este favorabil pentru acest tip de material adsorbant (ZSM-5).

Studiile de adsorbție pentru eliminarea poluanților emergenti din mediu sunt limitate și ar putea fi dezvoltate strategii pentru a îmbunătăți eficiența stațiilor de epurare. Zeoliții pot fi reutilizați după procesul de desorbție (randament de desorbție 83,5%), în noi studii de adsorbție.

Metoda HPLC-FLD propusă pentru determinarea norfloxacinii este simplă, sensibilă, rapidă, specifică și ar putea fi aplicată pentru a îmbunătăți tehnica de epurare a norfloxacinii și a produșilor săi secundari din apele existente în mediu.

Zeoliții pot fi folosiți pentru a absorbi compuși medicamentoși, cum ar fi fluorochinolonele, în acest caz, norfloxacină, conform acestui studiu. Mecanismul de adsorbție a norfloxacinii pe zeoliți și inhibarea creșterii *E. coli* poate implica mai multe etape:

*Adsorbție fizică:* Norfloxacină se atașează la suprafața zeolitului prin forțe fizice cum ar fi forțele de Van der Waals sau legăturile de hidrogen. Acest proces permite moleculelor de norfloxacină să rămână la suprafața zeolitului.

*Schimbul de ioni:* Zeoliții sunt cunoscuți pentru capacitățile lor de schimb ionic. Norfloxacină poate intra în structura zeolitului înlocuind ioni din această structură. Acest schimb ionic poate fi o modalitate eficientă de adsorbție a antibioticului.

*Interacțiune chimică:* Norfloxacină poate forma legături chimice cu grupările funcționale prezente pe zeoliți, cum ar fi grupările hidroxil sau silanol, prin intermediul legăturilor chimice covalente sau ionice. Unul dintre aceste mecanisme sau o combinație între ele ar putea fi responsabile pentru adsorbția norfloxacinii pe zeoliți.

Odată ce norfloxacină este adsorbită de zeoliți, concentrația sa în soluție poate fi redusă, ceea ce poate duce la inhibarea creșterii bacteriene a *E. coli*. Antibioticele adsorbite pe zeoliți nu mai sunt disponibile pentru a afecta tulpina bacteriană, iar eficiența acestor procese poate varia în funcție de condițiile experimentale. Eficiența de îndepărtare a antibioticelor de către zeoliți a fost evaluată prin metoda de difuzie pe disc. Într-o primă etapă, s-a demonstrat că inhibiția bacteriană este direct legată de concentrația antibioticului, trecând de la 2 mg/L la 0.5 mg/L. Cantitatea de antibiotic (norfloxacină) adsorbit pe zeolit este detaliată în capitolul 5.8.9. Inhibiția bacteriană a fost direct legată de concentrația antibioticului de 2 mg/L în comparație cu 0.5 mg/L (Figura 91), evidențiind o scădere a efectului inhibitor al antibioticelor asupra tulpinilor bacteriene.

Rezultatele au arătat că adăugarea zeoliților la soluțiile de antibiotic a redus efectul inhibitor asupra tulpinilor bacteriene de antibiotic 2mg/L. Îndepărtarea antibioticelor prin adsorbția pe zeoliți a dus la scăderea concentrației de antibiotic și implicit, la diminuarea inhibiției creșterii bacteriene.

**Studiile experimentale efectuate vor putea constitui o bază de date necesară pentru îmbunătățirea tehnicilor de epurare a poluanților farmaceutici din diferite matricile de apă din mediu.**

## PERSPECTIVE

- Se vor continua studiile de adsorbție pentru compușii din clasa antibioticelor (norfloxacină, ciprofloxacina etc), pentru alte tipuri de materiale adsorbante (CNT, Carbon activ, magnetită)
- Pe baza rezultatelor obținute se va încerca depunerea de propuneri proiecte experimentale demonstrative (PED).

## ACTIVITATEA DE CERCETARE

### ARTICOLE PUBLICATE

1. **F. Pirvu**, C. I. Covaliu-Mierla, I. Paun, G. Paraschiv and V. Iancu, (2022), Treatment of Wastewater Containing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Activated Carbon Material, *Materials* 2022, 15, 559. <https://doi.org/10.3390/ma15020559>, Impact Factor: 3.4;

2. **F. Pirvu**, C. I. Covaliu-Mierla, and G. A. Catrina, (2023), Removal of Acetaminophen Drug from Wastewater by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and ZSM-5 Materials, *Nanomaterials* 2023, 13, 1745. <https://doi.org/10.3390/nano13111745>, Impact Factor: 5.3;

3. L. Covaliu, **F. Pirvu**, C. I. Covaliu-Mierla (2023), Ecotechnology removal from wastewater of four anti-inflammatory drugs using activated carbon material, *Scientific Bulletin, Series B Chemistry and Materials Science*, ISSN 1454-2331, recenzat in curs de publicare .

### COMUNICARI ȘTIINȚIFICE

1. **F. Pîrvu**, A G Catrina, C. I. Butnariu, G. Paraschiv, *Treatment of wastewater containing pharmaceutical products using nanoadsorbants*, 1 st International Conference on Emerging Technologies in Materials Engineering EmergeMAT 4 th International Workshop on Materials under Extreme Conditions SUPERMAT 14-16 November 2018 – Bucharest, Romania

2. **Pîrvu F**, Butnariu C. I., Catrina G. A., Paraschiv G., *Pharmaceutical products removal from wastewater*, International Symposium ISB-INMA TEH' 2018, "Agricultural and Mechanical Engineering" - co-organizator împreună cu INMA București 1-3 november –Bucharest, Romania

3. C. I. Butnariu, A. Mircea, **F. Pîrvu**, A. G. Catrina, G. Paraschiv, *Nanoparticles application in wastewater treatment by flotation*, 1 st International Conference on Emerging Technologies in Materials Engineering EmergeMAT 4 th International Workshop on Materials under Extreme Conditions SUPERMAT 14-16 November 2018 – Bucharest, Romania;

4. C. I. Butnariu, M. Turcan, E. Matei, **F. Pîrvu**, A. G. Catrina, G. Paraschiv, *Depollution of wastewaters using nanobiotechnology based on new TiO<sub>2</sub> photocatalyst*, 1 st International Conference on Emerging Technologies in Materials Engineering EmergeMAT 4 th International

Workshop on Materials under Extreme Conditions SUPERMAT 14-16 November 2018 – Bucharest, Romania

5. C. I. Butnariu, O. Stoian, A. G. Catrina, **F. Pîrvu**, G. Paraschiv, *Wastewater treatment using zeolite*, 1 st International Conference on Emerging Technologies in Materials Engineering EmergeMAT 4 th International Workshop on Materials under Extreme Conditions SUPERMAT 14 -16 November 2018 – Bucharest, Romania

6. C. I. Covaliu, G. Paraschiv, G. A. Catrina (Traistaru), **F. Pîrvu**, *Magnetite and zeolite nanomaterials for removal of acetaminophen from wastewater*, 12th International Conference on Materials Science & Engineering BraMat 2019, 13-16 martie Brasov, Romania, pp.22, [http://www.bramat.ro/uploads/7/7/4/0/77408170/program\\_bramat2019m.pdf](http://www.bramat.ro/uploads/7/7/4/0/77408170/program_bramat2019m.pdf)

8. **F. Pîrvu**, C. I. Covaliu, G. Paraschiv, I. Paun, G. A. Catrina (Traistaru), *Preliminary study of THE removal of acetaminophen from wastewater*, International Symposium “The Environment and the Industry”, E-SIMI 2020, <http://doi.org/10.21698/simi.2020.ab17>

10. **F. Pîrvu**, C. I. Covaliu, I. Paun, V. Iancu, N. Vasilache, M. Niculescu, G. Serban, F. L. Chiriac, *Adsorption of Non-Steroidal Anti-inflammatory Pharmaceutical Residues using Activated Carbon from Wastewater*, *International Symposium “The Environment and the Industry”, E-SIMI 2021*, <http://doi.org/10.21698/simi.2021.ab19>

11. **F. Pîrvu**, C. I. Covaliu-Mierlă, C. Cîrtoaje, I. Jipa, G. Paraschiv, (2023), Acetaminophen drug removal from wastewater using carbon nanotubes nanomaterials, **ICIR Euroinvent 2023**,

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Mansour, F. Mahmoud Al-Hindi, Rim Yahfoufi, George M. Ayoub, Mohammad N. Ahmad, *The use of activated carbon for the removal of pharmaceuticals from aqueous solutions: a review*, Rev Environ Sci Biotechnol, **2018**, 17, 109–145.
2. Zeid Abdullah ALothman, Saikh Mohammad Wabaidur, *Application of carbon nanotubes in extraction and chromatographic analysis: A review*, Arabian Journal of Chemistry, **2019**, 12, 633–651.
3. Nafiu Aminu, Siok-Yee Chan, Nasir Hayat Khan, Ahmed Bassam Farhan, Muhammad Nura Umar and Seok-Ming Toh, **2019**, *A Simple Stability-Indicating HPLC Method for Simultaneous Analysis of Paracetamol and Caffeine and Its Application to Determinations in Fixed-Dose Combination Tablet Dosage Form*, Acta Chromatographica 31, 2019, 2, pp. 85–91.
4. Amir Ali, Muhammad Makshoof Athar, Mahmood Ahmed, Kashif Nadeem, Ghulam Murtaza, Umar Farooq, Muhammad Salman, *Stability-indicating HPLC-PDA assay for simultaneous determination of paracetamol, thiamine and pyridoxal phosphate in tablet formulations*, Acta Pharm. **69**, **2019**, pp. 249–259.
5. Souha Hosam Youssef, Dalia Mohamed, Maha Abdel Monem Hegazy and Amr Badawey, *Analytical methods for the determination of paracetamol, pseudoephedrine and brompheniramine in Comtrex tablets*, BMC Chemistry, **2019**, 13:78, pp.1-15, <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0595-6>.
6. Morteza Servatan, Payam Zarrintaj, Ghader Mahmodi, Seok-Jhin Kim, Mohammad Reza Ganjali, Mohammad Reza Saeb and Masoud Mozafari, *Zeolites in drug delivery: Progress, challenges and opportunities*, Drug Discovery Today \_ Volume 00, Number 00 February **2020**, pp.1-15.
7. Sophia, A.C.; Lima, E.C, *Removal of emerging contaminants from the environment by adsorption*, Ecotoxicol. Environ. Saf. **2018**, 150, 1–17. [CrossRef] [PubMed]
8. Tran, N.H.; Reinhard, M.; Gin, K.Y.-H., *Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review*, Water Res. 2018, 133, 182–207. [CrossRef]
9. Pharmaceuticals in Drinking Water: Public Health and Environment: Water, Sanitation, Hygiene and Health. WHO/HSE/WSH/11.05. Available online [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/pharmaceuticals\\_20110601.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_20110601.pdf)
10. Martin, A.L.; Satjaritanun, P.; Shimpalee, S.; Devivo, A.B.; Weidner, J.; Greenway, S.; Henson, M.J.; Turick, E.C., *In-situ electrochemical analysis of microbial activity*, AMB Express **2018**, 8, 162. [CrossRef]
11. Branchet, P., Arpin-Pont, L., Piram, A., Boissery, P., Wong-Wah-Chung, P., Doumenq, P. **2021**, *Pharmaceuticals in the marine environment: What are the present challenges in their monitoring?*, Science of The Total Environment., 766, 142644.
12. UNESCO, H, *Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region—A status report: UNESCO Emerging Pollutants in Water Series*, **2017**.



13. Zhao, J. L., Liu, Y. S., Liu, W. R., Jiang, Y. X., Su, H. C., Zhang, Q. Q., Ying, G. G., **2015**, *Tissue-specific bioaccumulation of human and veterinary antibiotics in bile, plasma, liver and muscle tissues of wild fish from a highly urbanized region*, *Environmental pollution*, 198, 15-24.
14. Tanoue, R., Nomiya, K., Nakamura, H., Kim, J. W., Isobe, T., Shinohara, R., Tanabe, S., **2015**, *Uptake and tissue distribution of pharmaceuticals and personal care products in wild fish from treated-wastewater-impacted streams*, *Environmental science & technology*, 49(19), 11649-11658.
15. Muir, D., Simmons, D., Wang, X., Peart, T., Villella, M., Miller, J., Sherry, J., **2017**, *Bioaccumulation of pharmaceuticals and personal care product chemicals in fish exposed to wastewater effluent in an urban wetland*, *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
16. Arnnok, P., Singh, R. R., Burakham, R., Pérez-Fuentetaja, A., Aga, D. S., **2017**, *Selective uptake and bioaccumulation of antidepressants in fish from effluent-impacted Niagara River*, *Environmental science & technology*, 51(18), 10652-10662.
17. Ojemaye, C. Y., Petrik, L., **2019**, *Occurrences, levels and risk assessment studies of emerging pollutants (pharmaceuticals, perfluoroalkyl and endocrine disrupting compounds) in fish samples from Kalk Bay harbour, South Africa*. *Environmental pollution*, 252, 562-572.
18. Mhuka, V., Dube, S., Nindi, M. M., **2020**, *Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in wastewater and receiving waters in South Africa using LC-Orbitrap™ MS*. *Emerging Contaminants*, 6, 250-258.
19. World Health Organization, **2018**, WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation
20. Yang, Z., Zhu, P., Yan, C., Wang, D., Fang, D., & Zhou, L. (2021), *Biosynthesized Schwertmannite@ Biochar composite as a heterogeneous Fenton-like catalyst for the degradation of sulfanilamide antibiotics*, *Chemosphere*, 266, 129175.
21. Liu, C., Tan, L., Zhang, L., Tian, W., & Ma, L., **2021**, *Distribution of antibiotics in aquatic environments in China and their degradation pathways*, *Frontiers in Environmental Science*, 9, 221.
22. D. Bahamon, L. Carro, S. Guri, L.F. Vega, **2017**, *Computational study of ibuprofen removal from water by adsorption in realistic activated carbons*, *J. Colloid Interface Sci.* 498 (2017) 323–334, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.03.068>.
23. Fuad Al-rimawi Mahran Daana Mustafa Khamis Rafik Karaman Hani Khoury Mohannad Qurie, **2019**, *Removal of Selected Pharmaceuticals from Aqueous Solutions Using Natural Jordanian Zeolite*, *Arabian Journal for Science and Engineering*, January 2019, Volume 44, Issue 1, p. 209–215;
24. Offiong N.O., Lema E.S., Kang S., Inam E., Kang S.Y., Kim K.W., **2019**, *Risk evaluation of pharmaceutical residues in waste water from selected treatment plants in Gwangju, South Korea*, *J. Chem Soc. Nigeria*, Vol. 44, No. 3, p. 504 -514;
25. F. Pirvu, C. I. Covaliu-Mierlă, I. Paun, G. Paraschiv and V. Iancu, (2022), *Treatment of Wastewater Containing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Activated Carbon Material*, *Materials*, **vol.15** (2), 559, **2022**, pp.1-10.

26. R. Davarnejad, B. Soofi, F. Farghadani, R. Behfar, (2018), *Ibuprofen removal from a medicinal effluent: A review on the various techniques for medicinal effluents treatment*, Environmental Technology & Innovation, **vol. 11**, 2018, pp. 308-320.
27. Z. H. Mussa, F. F. Al-Qaim, A. H. Jawad, M. Scholz and Z. M. Yaseen, **2022**, *A Comprehensive Review for Removal of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Attained from Wastewater Observations Using Carbon-Based Anodic Oxidation Process*, Toxics, **vol. 10** (598), 2022, pp.1-31.
28. C. Liu, L. Tan, L. Zhang, W. Tian, L. Ma, **2021**, *Distribution of antibiotics in aquatic environments in China and their degradation pathways*, Frontiers in Environmental Science, **9**, 221.
29. Y. He, Q. Yuan, J. Mathieu, L. Stadler, N. Senehi, R. Sun, P. J. Alvarez, **2020**, *Antibiotic resistance genes from livestock waste: Occurrence, dissemination and treatment*, NPJ Clean Water, **3**(1), 1-11.
30. M.J. Ahmed, **2017**, Adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs from aqueous solution using activated carbons: review, J. Environ. Manage., **190**, 274–282, <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.12.073>
31. H. Nourmoradi, K. Farokhi, A. Jafari, B. Kamarehie, **2018**, *Removal of acetaminophen and ibuprofen from aqueous solutions by activated carbon derived from Quercus brantii (Oak) acorn as a low-cost biosorbent*, J. Environ. Chem. Eng. **6** (2018) 6807–6815, <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.10.047>
32. S. Larous, A. Meniai, **2016**, *Adsorption of Diclofenac from aqueous solution using activated carbon prepared from olive stones*, Int. J. Hydrogen Energy **41** (2016) 10380–10390, <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2016.01.096>.