

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Klaudija Ivanković

ADSORPCIJA FARMACEUTSKI AKTIVNIH
SPOJEVA NA UGLJIKOVE NANOMATERIJALE

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je dijelom na Zavodu za fizičku kemiju na Institutu Ruđer Bošković pod vodstvom dr. sc. Marka Rožmana, a dijelom na Zavodu za analitičku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije pod vodstvom prof. dr. sc. Sandre Babić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. NANOMATERIJALI.....	3
1.1.1. TIPOVI NANOMATERIJALA	3
1.1.2. NANOMATERIJALI NA BAZI UGLJIKA	3
1.1.3. SVOJSTVA NANOMATERIJALA NA BAZI UGLJIKA.....	4
1.2. PRIMJENA NANOMATERIJALA I NANOTEHNOLOGIJA	5
1.2.1. PRIMJENA NANOMATERIJALA U PROCESU PROČIŠĆAVANJA I OBRADE OTPADNIH VODA.....	5
1.3. NANOMATERIJALI U OKOLIŠU I PUTEVI UNOSA.....	7
1.3.1. NANOZAGAĐENJE I EKOTOKSIKOLOGIJA	7
1.4. MOLEKULSKO MODELIRANJE.....	8
1.5. METODE Kvantno - kemijskih računa	9
1.5.1. SEMI - EMPIRIJSKE METODE	9
1.5.2. TEORIJA FUNKCIONALNA GUSTOĆE.....	10
1.5.3. OSNOVNI SKUP.....	10
1.5.4. SOLVATACIJSKI EFEKT	10
1.6. METODE IZRAČUNA ENERGIJE	11
1.7. OPTIMIRANJE GEOMETRIJE MOLEKULA.....	11
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....	13
3. METODE.....	15
3.1. ODABIR FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I NANOMATERIJALA	16
3.2. KREIRANJE KOMPLEKSA FARMACEUTIK - NANOMATERIJAL	21
3.3. PRELIMINARNA PROCJENA ENERGIJA NA SEMI - EMPIRIJSKOJ RAZINI.....	22
3.4. IZRAČUN ENERGIJE KOMPLEKSA NA VIŠIM RAZINAMA TEORIJE ..	22

4.	<i>REZULTATI I RASPRAVA</i>	23
4.1.	FULEREN	24
4.2.	OKSIDIRANI GRAFEN	26
4.3.	GRAFEN	30
4.4.	OKSIDIRANI GRAFEN	33
4.5.	NANOCJEVČICA	36
4.6.	OKSIDIRANA NANOCJEVČICA	39
4.7.	USPOREDBA NANOMATERIJALA	42
5.	<i>ZAKLJUČCI</i>	43
6.	<i>ZAHVALE</i>	45
7.	<i>POPIS LITERATURE</i>	47
8.	<i>SAŽETAK</i>	51
9.	<i>SUMMARY</i>	53
10.	<i>ŽIVOTOPIS</i>	55

1. UVOD

Nanomaterijali su prirodno dobiveni ili proizvedeni materijali koji sadrže čestice u nanometarskim dimenzijama. U posljednjih nekoliko godina u porastu je trend istraživanja i korištenja nanomaterijala zbog njihovih iznimnih svojstava. Nanotehnologija omogućava istraživanje i modifikaciju materijala na nanometarskoj razini u svrhu poboljšanja ili potpune promjene njihovih svojstava, sastava, veličine i oblika. U skladu s ekspanzijom nanotehnologije i primjenom nanomaterijala tijekom posljednja tri desetljeća, dolazi i do značajnog napretka u tehnologiji obrade otpadnih voda. Unaprijeđeni procesi uključuju fotokatalizu, inaktivaciju patogena te napredne membrane za fizička i kemijska razdvajanja. U novije vrijeme tehnologije obrade otpadnih voda istražuju korištenje nanomaterijala na bazi ugljika, poput grafena, nanocjevčica i fulerena koji pokazuju jedinstvena fizikalna i kemijska svojstva. Navedeni nanomaterijali posjeduju potencijal za široku primjenu u procesima adsorpcije, separacije i katalize.

S druge strane, otkriće ili razvoj novih kemikalija ili materijala donosi i nove rizike te otvara pitanja o njihovom utjecaju na okoliš i ljudsko zdravlje. Modeli koji predviđaju sudbinu onečišćivača u okolišu naglašavaju skorašnji pritisak nanootpada na vodene sustave s nepoznatim utjecajem na ekosustav i ljudsko zdravlje. Dolaskom u vodene sustave, otvaraju se i mogućnosti interakcija nanomaterijala s drugim onečišćivačima (primjerice farmaceutski aktivnim spojevima) te njihovih zajedničkih efekata. Stoga razumijevanje i stjecanje praktičnog znanja o ponašanju i interakciji nanomaterijala u vodenom okolišu predstavlja imperativ.

Sukladno navedenom, u ovome radu se istražuju interakcije nanomaterijala na bazi ugljika s farmaceutski aktivnim molekulama. Farmaceutski aktivne molekule odabrane su jer najnovija saznanja prepoznaju farmaceutike kao jedne od glavnih stresora koji utječu na kvalitetu vode te isti predstavljaju jedan od ciljeva za uklanjanje u četvrtom stupnju procesa obrade otpadnih voda. Koristeći molekularno modeliranje, ovo istraživanje pruža uvid u fundamentalna svojstva i ponašanje sustava prilikom adsorpcije farmaceutski aktivnih spojeva na ugljikove nanomaterijale.

1.1. NANOMATERIJALI

Prema preporuci Europske Unije, nanomaterijali se definiraju kao prirodni, slučajno dobiveni ili proizvedeni materijali koji sadrže čestice (u vezanom stanju ili kao agregat) ili aglomerat, kod kojih je jedna ili više dimenzija reda veličine od 1 nm do 100 nm. Udio takvih čestica treba biti 50% ili veći, s iznimkom kod slučajeva gdje postoji opasnost za zdravlje, okoliš ili sigurnost.¹ Nanomaterijali se razlikuju prema broju dimenzija u nanometarskoj veličini. Nanostrukturirane površine su jednodimenzionalne na nanoskali, to jest samo je debljina površine nanomaterijala između 0,1 nm i 100 nm. Nanovlakna su dvodimenzionalna na nanoskali, što znači da je promjer vlakna između 0,1 nm i 100 nm, dok duljina može biti mnogo veća. Kuglaste nanočestice su trodimenzionalne na nanoskali, odnosno svaka prostorna dimenzija je između 0,1 nm i 100 nm.² Pojam ultrafine čestice koristi se kao sinonim za nanočestice.

1.1.1. TIPOVI NANOMATERIJALA

Nanomaterijale se može podijeliti prema nekoliko kriterija, primjerice prema strukturi, podrijetlu i sastavu. Prema strukturi dijele se na nanočestice, nanovlakna i nanopovršine. Prema podrijetlu nanomaterijale dijelimo na prirodne i umjetne, a prema sastavu na organske i anorganske. Veliki broj nanomaterijala je organskog tipa tj. na bazi ugljika. Najpoznatiji nanomaterijali na bazi ugljika su grafen, nanocjevčice i fulereni.

1.1.2. NANOMATERIJALI NA BAZI UGLJIKA

Ugljik je, nakon vodika, element koji tvori najviše različitih spojeva zbog mogućnost tvorbe jednostrukih, dvostrukih i trostrukih veza između dva ugljika, ali i velikog broja drugih elemenata. Zahvaljujući tome postoje mogućnosti za razne strukture, od jednodimenzionalnih lanaca, do dvodimenzionalnih mreža i trodimenzionalnih struktura.³ Kao što je već navedeno, najpoznatiji nanomaterijali na bazi ugljika su grafeni, nanocjevčice i fulereni, ali i njihove razne modifikacije.

Grafen je planarni ugljikovodik s fuzioniranim benzenskim prstenima, odnosno mrežom konjugiranih sp^2 hibridiziranih veza. Oksidirani grafen je poznata i često korištena modifikacija grafena. Struktura mu je u osnovi kao kod grafena, s dodatkom hidroksilnih, karboksilnih i epoksidnih skupina.^{4,5} Nanocjevčice su cjevaste strukture grafena, koje mogu biti različitih promjera i dužina.⁶ Fulereni su sferične strukture grafena. Veličina fulerena, raspored i vrsta aromatičnih prstena ovisi o broju ugljikovih atoma koji može varirati. Do sada su otkrivene strukture fulerena sa 60, 70, 72 i 74 ugljikova atoma, dvije varijante sa 76 atoma te 5 varijanti sa 78 atoma ugljika.³ Oksidirane nanocjevčice i oksidirani fuleren su strukture analogne oksidiranom grafenu, odnosno na osnovnu strukturu dodane su hidroksilne i epoksidne skupine.

1.1.3. SVOJSTVA NANOMATERIJALA NA BAZI UGLJIKA

U posljednjih nekoliko godina u porastu je trend istraživanja i korištenja nanomaterijala zbog njihovih iznimnih svojstava.² Zbog nanometarske veličine čestica i struktura, njihova svojstva se često potpuno razlikuju od njihovih ekvivalenata većih dimenzija, što podrazumijeva i drugačiju primjenu. Nanomaterijali na bazi ugljika poznati su po odličnim kemijskim, a naročito fizikalnim svojstvima. Iznimni su vodiči električne i toplinske energije, posjeduju odlična optička i prijenosna svojstva, poboljšana mehanička svojstva (čvrstoća, elastičnost, *memory* efekt itd.), antimikrobiološko djelovanje itd.^{3,5-10} Zahvaljujući velikom omjeru volumena i broja čestica, nanočestice na bazi ugljika posjeduju izrazito veliku specifičnu površinu koja omogućuje bolju i bržu izmjenu i prijenos tvari. Zbog toga su posebno zanimljivi u usporedbi s drugim adsorbensima. Sama sorpcija ovisi o veličini i morfologiji površine adsorbensa, u ovom slučaju nanomaterijala, kao i o fizikalnim i kemijskim svojstvima tvari koja se adsorbira te uvjetima sorpcije.^{11,12} Nanomaterijali su odlični aditivi zbog sposobnosti disperzije, homogeniziranja unutar sustava, čime utječu i na cijeli niz drugih parametara koji u konačnici rezultira boljim svojstvima materijala.

1.2. PRIMJENA NANOMATERIJALA I NANOTEHNOLOGIJA

Nanotehnologija predstavlja splet znanosti i tehnologije o nanočesticama. Ona obuhvaća istraživanje i modifikaciju na nanometarskoj razini u svrhu poboljšanja ili potpune promjene svojstava, promjenom sastava, veličine i oblika. U današnje vrijeme, gotovo da ne postoji industrija koja se na neki način ne koristi nanomaterijalima, bilo u proizvodnji ili krajnjem proizvodu. Zbog relativno jednostavne proizvodnje i modifikacije, nanomaterijali se javljaju u Hi - Tech, elektroničkoj, automobilskoj, tekstilnoj i polimernoj industriji, kozmetici, farmaciji, medicini, energetici i mnogim drugim.^{2,3}

U farmaciji, nanomaterijali se koriste kao nositelji aktivne tvari zbog dobrog i sigurnog transporta do željenog mjesta u tijelu.¹³ U autoindustriji, jedna od mnogih primjena jesu premazi. Nanočestice se koriste u bojama i zaštitnim lakovima jer lako ulaze u pore materijala, ravnomjerno se raspoređuju te pružaju dugotrajniju zaštitu i sjaj. Često se koriste i u proizvodnji aditiva koji čuvaju motore vozila i povećavaju njihovu učinkovitost. Koriste se u baterijama i kondenzatorima. Često se dodaju polimerima kako bi materijali bili lakši i boljih mehaničkih svojstava, primjerice ekrani na mobitelima i monitorima te branici na automobilima. Koriste se u proizvodnji vodootpornih tekstilnih materijala. Zbog već spomenutih dobrih sorpcijskih svojstava, nanomaterijali se sve više koriste i u svrhu pročišćavanja nafte, ali i vode te obrade otpadnih voda.^{3,10,12}

1.2.1. PRIMJENA NANOMATERIJALA U PROCESU PROČIŠĆAVANJA I OBRADU OTPADNIH VODA

Tradicionalni načini pročišćavanja vode oslanjaju se na korištenje sintetskih membrana koje rade na principu filtracije ili difuzije.¹⁴ Membrane su dizajnirane tako da budu nepropusne za tvari određene veličine, najčešće za red veličine patogena, molekula i iona. Kako bi sama membrana bila učinkovitija, često se na površinu njene strukture ugrađuju razni polimeri, biološke komponente, nanostrukture i funkcijske skupine. Za uklanjanje patogena koriste se srebro i nanomaterijali, najčešće aktivni ugljen, a za pročišćavanje željezo, željezovi ioni te titanijev(IV) oksid.^{10,14}

Pojedine forme aktivnog ugljena mogu se klasificirati pod nanočestice, tj. materijale čije su sve prostorne dimenzije nanometarske veličine. Zahvaljujući malim dimenzijama, aktivni

ugljen ima veliku specifičnu površinu koja je vrlo porozna i time idealna za ulogu adsorbensa. Problem s adsorpcijom na aktivni ugljen nastaje onda kada je potrebno adsorbirati velike organske molekule kompleksnijih struktura, poput farmaceutski aktivnih spojeva. Bez obzira na veliku specifičnu površinu, aktivni ugljen se pokazuje neučinkovitim, a razlog tome je mala veličina pora, mala dodirna površina u jednoj dimenziji te nasumična amorfnost struktura, što u konačnici rezultira otežanim smještanjem i adsorpcijom velikih molekula. Uz to, osim elektrostatskih privlačenja, ne postoje jača fiksacijska mjesta (primjerice hidroksilne grupe) koja bi zadržala makromolekulu na površini nanočestice pa je pročišćavanje takvog sustava aktivnim ugljenom gotovo nemoguće.^{15,16}

Važnost adsorpcije velikih molekula u procesima pročišćavanja otpadnih voda jest zbog velike primjene farmaceutski aktivnih molekula, odnosno farmaceutika. Povećana primjena znači i veće ispuštanje istih u okoliš, kako uslijed nepotpunog metaboliziranja, tako i zbog nesavjesnog zbrinjavanja i nedovoljno kontroliranog ispuštanja pri proizvodnji u obliku otpada.^{16,17} U svrhu boljeg pročišćavanja i obrade voda provode se istraživanja na grafenu, grafen oksidu¹⁰ i nanocjevčicama¹⁵ koji se zbog veće površine u barem jednoj dimenziji i drugačije, uređene strukture, pokazuju ipak boljim izborom od aktivnog ugljena. Uočeno je da tvari koje sadrže aromatske prstene imaju veći afinitet prema adsorpciji na grafen nego alifatske, linearne strukture, a afinitet raste fuzioniranjem prstena. Općenito, postojanje π veza u strukturi tvari koja se adsorbira na nanomaterijal, omogućuje π - π interakciju (eng. *pi stacking*) koja doprinosi boljoj adsorpciji i stabilnijem sustavu.^{11,12,18} Zbog navedenog, nanomaterijali kao što su grafen, fuleren i nanocjevčice teorijski predstavljaju odličan adsorbens za većinu farmaceutika. Drugi faktori koji utječu na adsorpciju su i usmjerenje strukture tvari u prostoru, polarnost, njene funkcijske skupine, naročito karboksilne i karbonilne, i dr.^{12,18} Bitno je napomenuti da je s povećanjem molekule koja se adsorbira teže pretpostaviti njeno ponašanje na površini nanomaterijala.

Drugim riječima, adsorpcija je složeni proces koji nikako nije diktiran isključivo oblikom molekule i(ili) jednom funkcijskom skupinom. Prednost spomenutih nanomaterijala nad aktivnim ugljenom, osim spomenute prednosti kod adsorpcije, jest i antimikrobiološko djelovanje⁸ koje predstavlja mogućnost opskrbe pitkom vodom iz nekonvencionalnih izvora vode kao što su morska voda, otpadna voda i sl. Takvu vodu je potrebno prethodno obraditi klasičnim postupcima pročišćavanja. Osim spomenutog, radi se o visoko automatiziranim procesima koji zahtijevaju malu upotrebu kemikalija, velike su efikasnosti, malih troškova,

možnosti regeneracije i reaktivacije, a naročito je važno to da ne postoji mogućnost sekundarnog onečišćenja i trovanja.^{3,15}

Jedno od ograničenja pročišćavanja i obrade vode nanomaterijalima su poteškoće sa separacijom adsorbensa iz otopine upravo zbog velike suspendiranosti u mediju. Zasada se kao najbolje rješenje pokazala magnetska separacija, odnosno korištenje magnetskog adsorbensa, nanomaterijala s feromagnetičnim dodatkom u obliku nanočestice, koji uvelike olakšava taj proces. Najčešće se kao dodatak koristi magnetit, Fe_3O_4 , no zbog svoje nestabilnosti u niskim pH vrijednostima predstavlja opasnost od sekundarnog onečišćenja.¹²

1.3. NANOMATERIJALI U OKOLIŠU I PUTEVI UNOSA

Sa sve većom upotrebom nanomaterijala u raznim industrijama javljaju se pitanja o njihovom zbrinjavanju i utjecaju na okoliš te zdravlje živih organizama. Očigledno je da zbog široke primjene, ali i njihove nanoveličine, veliki broj nanočestica dolazi u okoliš na razne načine i u različitim oblicima, a prisutnost im se može utvrditi u tlu, zraku i vodi. Procjene govore kako čovjek hranom, koja sadržava različite aditive, u prosjeku dnevno konzumira 10^{12} čestica submikronskih veličina, dok razina nanočestica u zraku u vrlo prometnim područjima može biti u rasponu od 5 000 do 3 000 000 čestica po kubnom centimetru.² Najviše izloženi nanočesticama su upravo radnici koji proizvode ili koriste nanočestice, a što je njihova veličina manja, unos čestica u organizam je veći. Neke tvrtke su već poduzele dodatne mjere zaštite na takvim radnim mjestima.¹⁹ Putovi unosa nanočestica u organizam su respiratornim sustavom, putem kože, probavnim sustavom i parenteralno, odnosno unosom lijeka direktno u tkivo.³ Kod kopnenih životinja glavni putovi ulaza su kroz respiratorni i probavni sustav, dok kod vodenih životinja nanočestice pronalaze put u organizam kroz škrge i kožu.²⁰

1.3.1. NANOZAGAĐENJE I EKOTOKSIKOLOGIJA

Izvrstnost i problematika nanočestica potječu iz istog izvora, njihove veličine, zbog koje ih se teško kontrolira kada je u pitanju zagađenje. Zbog toga se, ipak manje intenzivno od istraživanja svojstava i mogućnosti primjene, sve više proučava njihovo štetno djelovanje na žive organizme.³ Iz te potrebe nastaje nova grana toksikologije, nanotoksikologija, koja istražuje djelovanje ultrafinih čestica i mineralnih vlakana nanometarskih veličina na ljudsko

zdravlje. Istraživanja mogu biti epidemiološka ili eksperimentalna na životinjama.² Većina istraživanja na ovom području pokazuje kako različiti nanomaterijali djeluju drugačije na stanice te da u određenoj manjoj količini ne štete stanici, no i najmanjim povećanjem koncentracije nanomaterijala može doći raznih upala, smrti stanica, a u konačnici i smrti organizma.^{2,8} Zbog velike površine nanomaterijala, povećana je mogućnost proizvodnje i akumulacije radikala u tijelu koji mogu oštetiti DNK, proteine i membrane. Primjerice, fuleren može uzrokovati oksidaciju, a njegova citotoksičnost povezana je s njegovom lipofilnošću. Pokazano je da modifikacijom površine fulerena, kojom se smanjuje njihova lipofilnost, smanjuje se i citotoksičnost.²⁰ Od važnosti je napomenuti kako se svi rezultati ovakvih istraživanja moraju uzeti s velikim oprezom, jer se za otapanje nanomaterijala upotrebljavaju razna otapala i dodaci, koji često mogu biti i sami toksični pa se djelovanje nanomaterijala ne može odvojiti od djelovanja otapala na organizam.²

Kada je u pitanju sam okoliš, nisu pronađeni dokazi koji bi upućivali na negativno djelovanje nanomaterijala. Po dosadašnjim istraživanjima nanomaterijali i njihovi proizvodi ne oslobađaju nikakve opasne tvari u okoliš pa se može zaključiti da je većina proizvoda sigurna i bezopasna.³ Ipak, bez obzira na sva dosadašnja istraživanja, znanost i struka se slažu kako je potrebno provesti još mnoga ispitivanja vezana za toksičnosti nanomaterijala.

1.4. MOLEKULSKO MODELIRANJE

Računalna kemija je grana moderne teorijske kemije koja koristi računalne simulacije kako bi došla do željene kemijske informacije. Rezultati računalne kemije najčešće se koriste kao nadopuna podacima dobivenim kemijskim eksperimentima ili u nekim slučajevima za predviđanje kemijskih pojava i(ili) kemijskih svojstva koja do sada nisu uočena.

Molekulsko modeliranje je grana računalne kemije koja izračunima i grafičkim vizualizacijama omogućuje proučavanje molekulskih sustava i njihovih svojstava. Ono obuhvaća primjenu raznih teorijskih pristupa i računalnih tehnika s ciljem da se opiše i razumije objekt modeliranja. Objekt modeliranja može biti pojedinačna molekula, skup više molekula, ali i organizirani sustavi. Proces molekulskog modeliranja započinje nacrtom strukture objekta modeliranja u jednom od programskih paketa za molekulsko modeliranje. Potom se koriste različite vrste izračuna ovisno o cilju proučavanja. Osnovne vrste izračuna u računalnoj kemiji

su izračuni energije određenog molekuskog sustava, optimizacija geometrije te izračun vibracijskih frekvencija molekula. Metode za izračun se mogu temeljiti na molekulskoj ili kvantnoj mehanici. Metode molekulske mehanike temelje se na zakonima klasične fizike dok se metode kvantne mehanike temelje na zakonima kvantne mehanike.^{21,22}

1.5. METODE KVANTNO - KEMIJSKIH RAČUNA

Metode za proučavanje elektronske strukture koriste zakone kvantne mehanike koji se temelje na rješavanju Schrödingerove jednadžbe. S obzirom da se Schrödingerova jednadžba ne može riješiti jednostavno za sustave s više od jednog elektrona, potrebne su određene aproksimacije. Prema korištenim aproksimacijama razlikujemo semi - empirijske, *ab initio* i metode koje koriste teoriju funkcionala gustoće. U ovome radu korištene su semi - empirijske metode te metode koje koriste teoriju funkcionala gustoće.

1.5.1. SEMI - EMPIRIJSKE METODE

Semi - empirijske metode temelje se na Hartree - Fock (HF) teoriji koja razmatra valne funkcije kao niz molekulskih orbitala s različitom popunjenošću elektronima.²¹ S obzirom na zahtjevnost rješavanja npr. dvoelektronskih integrala te integrala izmjene, semi - empirijske metode zanemaruju ili(i) aproksimiraju određene dijelove informacija. Kako bi se ispravio gubitak informacije, metoda je aproksimirana parametrima izvedenim iz računa ili eksperimentalnih podataka, čime postaje vremenski manje zahtjevna. Nedostatak semi - empirijskih metoda jest to što su temeljene na kovalentnim vezama pa se njima teško mogu opisati nekovalentne interakcije poput disperzije, vodikovih veza i dr. Zbog toga se razvijaju nove metode, među kojima je i PM6 koja je korištena u ovom radu. PM6 metoda (*Parametric Model number 6*) uzima u obzir i d orbitalu (ne samo s i p kao dosadašnje) rješavajući time niz problema, no ne i problem s nekovalentnih interakcijama, zbog čega se pri izračunu koriste određene korekcije za disperziju i vodikove veze.²³ Semi - empirijske metode često se zbog svoje brzine koriste kao prvi korak izračuna kod velikih skupova molekula za odabir kandidata za više razine izračuna, *ab initio* metodom ili teorijom funkcionala gustoće.

1.5.2. TEORIJA FUNKCIONALNA GUSTOĆE

Teorija funkcionala gustoće (DFT, engl. *density functional theory*) je jedan od načina aproksimativnog rješavanja Schrödingerove jednačbe. Metoda se temelji na Hohenberg - Khonovom²⁴ teoremu koji dokazuje postojanje jedinstvenog funkcionala koji jednoznačno određuje točnu elektronsku energiju osnovnog stanja i elektronsku gustoću. Stoga je glavni cilj DFT metoda pronalaženje što boljih funkcionala koji bi se koristili u računanju energije iz dane elektronske gustoće.

Definiran je niz funkcionala koji se razlikuju u načinu tretiranja energije izmjene i energije korelacije. Najpoznatiji i najčešće korišteni su hibridni funkcionali, a posebice Beckov model²⁵ s tri parametra (B3) koji koristi Lee, Young i Parrov (LYP) funkcional korelacije²⁶ korigiran obzirom na gradijent gustoće (B3LYP).

1.5.3. OSNOVNI SKUP

Sastavni dio teorijskih modela je osnovni skup koji se može opisati kao prostorno ograničavanje svakog elektrona. Pri tome veći osnovni skupovi bolje opisuju molekulske orbitale jer manje prostorno ograničavaju elektrone i u stanju su reproducirati fine promjene elektronske gustoće atoma koje nastaju stvaranjem kemijskih veza. Osim toga, veliki skupovi osnovnih funkcija nisu praktični jer je u slučaju velikih molekula vrlo upitna izvedivost računa. Razlikujemo više osnovnih skupova, npr. minimalni osnovni skup STO-3G kojeg možemo uvećati udvostručenjem, utrostručenjem, ..., broja funkcija za opis pojedinih atomskih orbitala (npr. 6-31G) te dodavanjem difuznih (npr. +, ++) i polarizacijskih funkcija (npr. p,d,f).

1.5.4. SOLVATACIJSKI EFEKT

Svi računi dobiveni nekom od kvantno - kemijskih metoda odnose se na objekt modeliranja u plinskoj fazi, tj. u vakuumu. S obzirom da se u realnim uvjetima reakcije najčešće provode u otopinama, a otapalo često ima utjecaj na mehanizme reakcija, strukture i stabilnost molekula, potrebno je uzeti u obzir i interakciju objekta modeliranja s otapalom. Računanje solvacijskog efekta može biti implicitno, eksplicitno ili njihovom kombinacijom. Implicitna solvatacija podrazumijeva model polarizabilnog kontinuuma, tj. solvatacija se promatra kao proces u kojem nastaje solvacijska šupljina u koju ulazi promatrana molekula te se šupljina relaksira

oko molekule. Među najkorištenijim implicitnim metodama nalazi se SMD solvatacijski model koji je korišten u ovom radu.²⁷

1.6. METODE IZRAČUNA ENERGIJE

Elektronska energija je najvažnija informacija dobivena kvantno - kemijskim izračunom. Razlikom energija između struktura, dobiva se informacija potrebna za procjenu termodinamičke stabilnosti. Elektronska energija se računa numeričkim rješavanjem elektronske Schrödingerove jednačbe, prema odabranoj metodi. Kod *ab initio* metoda, energija se računa iterativnim postupkom bez korištenja empirijskih parametara. Semi - empirijskim metodama najčešće se razmatraju samo valentni elektroni pri izračunu, što rezultira znatnim smanjenjem kompleksnosti i značajnim smanjenjem vremena trajanja optimizacijskog postupka. Metoda teorije funkcionala gustoće koristi sličnu iteracijsku metodu za izračun energije uz upotrebu funkcionala koji povezuje elektronsku gustoću s elektronskom energijom molekule.^{21,22}

1.7. OPTIMIRANJE GEOMETRIJE MOLEKULA

Promjene unutar molekule kao što su duljine veza i kutovi među atomima uzrokuju promjenu energije same molekule. Iteracijski postupak određivanja molekulske strukture u minimumima elektronske energije, uz pomoć optimizacijskih algoritama unutar određenog koordinatnog sustava koji opisuje položaj svih jezgara, naziva se geometrijska optimizacija.

Može se reći da je geometrijska optimizacija zapravo pronalaženje najstabilnije konformacije dane molekule. Način na koji se energija molekuskog sustava mijenja s promjenama u njegovoj strukturi, definirana je plohom potencijalne energije (PES, engl. *potential energy surface*). To je matematička funkcija koja svakoj molekulskoj strukturi pridružuje odgovarajuću energiju, a ima onoliko dimenzija koliko je potrebno parametara da bi se jednoznačno definirala geometrija molekule.

Svaka točka na plohi potencijalne energije predstavlja posebnu molekulsku strukturu. Minimum je ona točka na dnu jame potencijalne plohe iz koje je pomak u bilo kojem smjeru nepovoljan, odnosno vodi u stanje više energije. Geometrijskom optimizacijom lociraju se

stacionarne točke na PES, no tom se procedurom ne može odrediti njezina priroda, odnosno radi li se o stvarnom minimumu ili prijelaznom stanju. Za karakterizaciju stacionarne točke potreban je frekvencijski račun na odgovarajućoj teorijskoj razini. Frekvencijskim računom se dobivaju frekvencije vibracija atoma unutar molekule. Ako se radi o jednoj imaginarnoj frekvenciji, riječ je o strukturi prijelaznog stanja koja je u minimumu u svim smjerovima na plohi potencijalne energije, osim u smjeru vibracije s imaginarnom frekvencijom. U slučaju većeg broja imaginarnih frekvencija, potrebno je ponoviti optimizaciju.

Geometrijska optimizacija se pokreće ulaznim podacima koji sadrže predloženu molekulsku strukturu prikazanu koordinatama pa se metodom računa gradijent i energija u toj točki. Zatim se određuje koliko daleko i u kojem će smjeru biti provedena sljedeća iteracija. Kada optimizacijski postupak pod određenim uvjetima i kriterijima konvergira, locirana struktura je stacionarna točka. Tijekom geometrijske optimizacije, nakon svake iteracije prikazano je trenutno stanje optimizacijskog računa.

2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI

RADA

Od velikog broja spojeva antropogenog podrijetla koji dospijevaju u vodeni okoliš, za onečišćivače kao što su farmaceutski aktivni spojevi, karakterističan je neprekidan dotok u okoliš. Svakodnevna upotreba (često i nekontrolirana) te njihova fizikalno - kemijska svojstva (prolaze kroz postrojenja za obradu otpadnih voda) razlog su konstantne koncentracije farmaceutika u okolišu zbog čega ih smatramo „pseudo - postojanima“. Zbog „do sada“ nepoznatog utjecaja na okoliš, farmaceutici se svrstavaju u skupinu „novih zagađivala“ za koje, do danas, nije zakonom propisana maksimalno dopuštena granica koncentracije u okolišu. Međutim, najnovija saznanja prepoznaju farmaceutski aktivne spojeve kao jedne od glavnih stresora koji utječu na kvalitetu vode. U svrhu poboljšanja procesa pročišćavanja i obrade voda, provode se istraživanja na nanomaterijalima na bazi ugljika koji se sve više pokazuju kao napredniji izbor za pročišćavanje i obradu voda. S druge strane, modeli koji predviđaju sudbinu onečišćivača u okolišu naglašavaju skorašnji pritisak nanootpada na vodene sustave s nepoznatim utjecajem na ekosustav i ljudsko zdravlje. Dolaskom u vodene sustave, otvaraju se mogućnosti interakcija nanomaterijala s drugim onečišćivačima (primjerice farmaceutski aktivnim spojevima) te njihovih zajedničkih efekata.

Cilj istraživanja opisanog u ovom radu bio je, koristeći molekulsko modeliranje, istražiti interakcije nanomaterijala na bazi ugljika s farmaceutski aktivnim tvarima. Dobiveni rezultati unaprijedit će saznanja povezana s uporabom nanomaterijala u procesu obrade otpadnih voda te rasvijetliti ulogu nanootpada kao potencijalnog transportera i(ili) koncentratora farmaceutika u vodenim sustavima.

Specifični ciljevi istraživanja:

- odrediti energije adsorpcije najčešćih farmaceutski aktivnih tvari na nanomaterijale
- dati uvid u procese interakcije farmaceutika s različitim tipovima nanomaterijala na molekularnoj razini
- steći uvid u ovisnost energije adsorpcije o pH vrijednosti vodenog medija

3. *METODE*

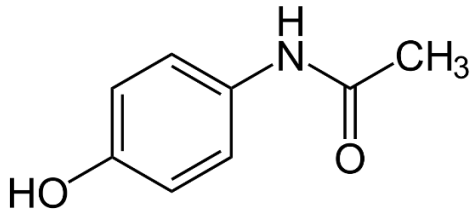
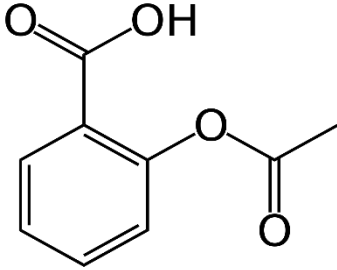
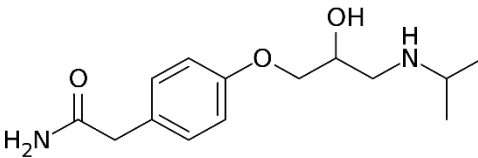
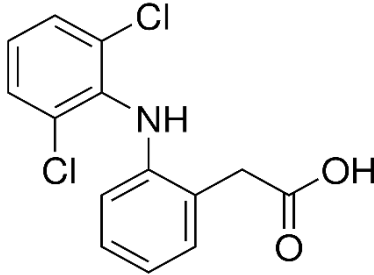
3.1. ODABIR FARMACEUTSKI AKTIVNIH SPOJEVA I NANOMATERIJALA

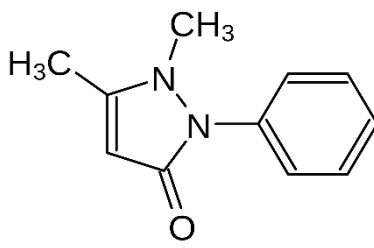
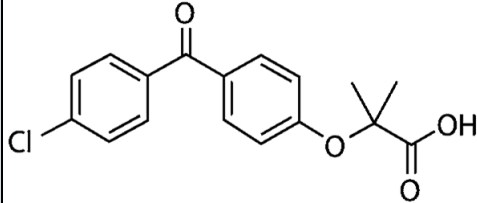
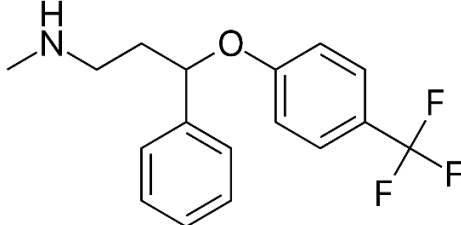
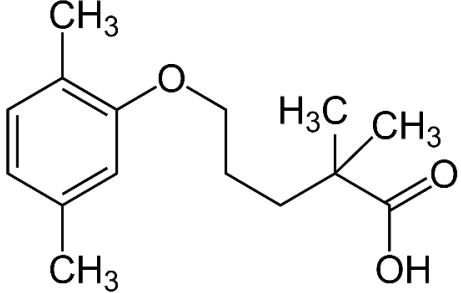
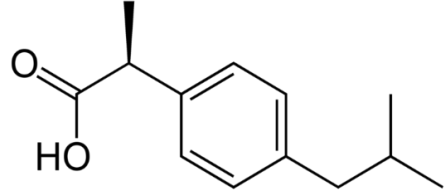
U ovom radu korišteni su sljedeći nanomaterijali: fuleren, grafen i nanocjevčice te njihovi oksidirani ekvivalenti: oksidirani fuleren, oksidirani grafen i oksidirane nanocjevčice. Kao model fulerena, korištena je struktura C₆₀, dok je kao model nanocjevčice korištena jednostjenčana ZigZag (5,0) struktura. Dužina nanocjevčice odnosno površina grafena optimirane su s ciljem minimiziranja veličine kompleksa farmaceutski aktivna molekula - nanomaterijal s jedne strane te izbjegavanja utjecaja rubova površine nanomaterijala prilikom interakcije s farmaceutski aktivnom molekulom s druge strane.

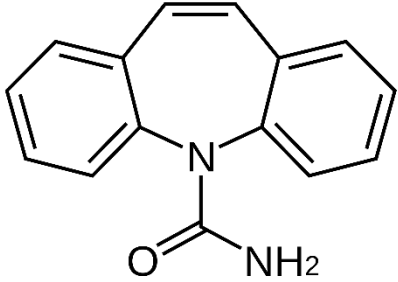
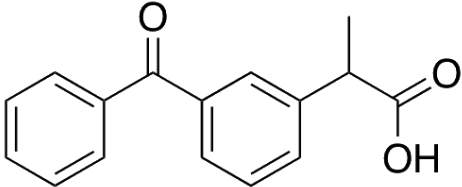
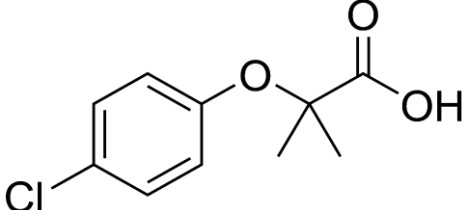
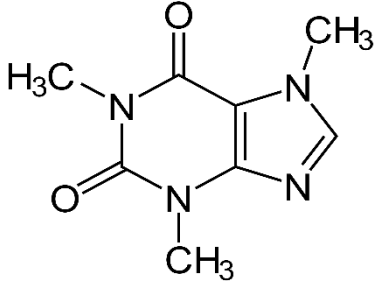
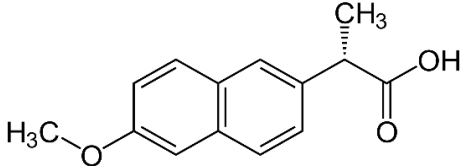
Farmaceutski aktivni spojevi odabrani su na temelju literaturnih podataka o njihovoj potrošnji te opaženoj koncentraciji u okolišu.²⁸⁻³⁰ Odabrano je 18 različitih farmaceutika, koji su prikazani u tablici 1. Generirane su neutralne i ionske forme sukladno konstantama disocijacije kiseline (pK_a).

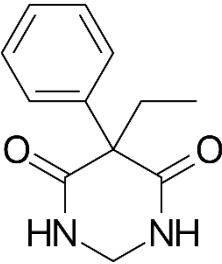
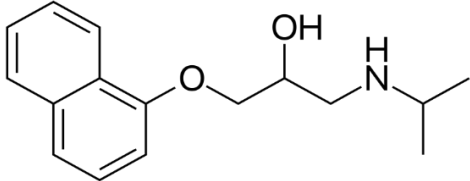
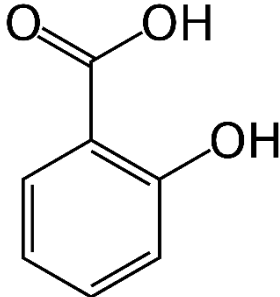
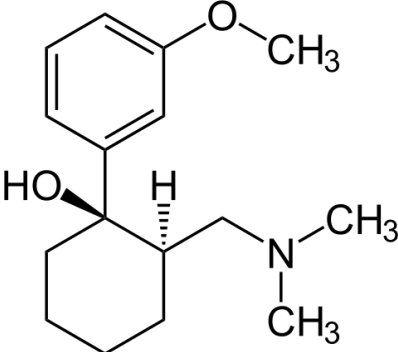
Strukture nanomaterijala kao i farmaceutika generirane su u programskom paketu GaussView 6.0.³¹ Za svaku molekulu pokušali smo pronaći reprezentativnu najstabilniju konformaciju. Opsežna pretraga plohe potencijalne energije, u smislu ispitivanja svih mogućih konformacija pojedinih molekula, izbjegnuta je pristupom u kojem se polazi od najstabilnije poznate konformacije. Najstabilnija poznata konformacija može biti npr. konformacija neke bliske molekule gdje se mijenja bočni ogranak ili skupina. Pri kreiranju početnih konformacija posebna pažnja posvećena je broju mogućih vodikovih veza te smanjenju steričkih smetnji i napetosti.

Tablica 1. Popis svih farmaceutski aktivnih spojeva korištenih u ovom radu, prikaz njihovih struktura i bitnih značajki³²

NAZIV	STRUKTURA	MOLARNA MASA g/mol	pK _a	IONSKI OBLIK	UPORABA
Acetaminofen (Paracetamol)		151,165	9,38	-1	Analgetik i antipiretik
Acetilsalicilna kiselina (Aspirin)		180,159	3,49	-1	Analgetik, antipiretik i protuupalni lijek
Atenolol		266,341	9,60	+1	Kardio - selektivni β – blokator
Diklofenak		296,147	4,15	-1	Nesteroidni protuupalni lijek (NSAID)

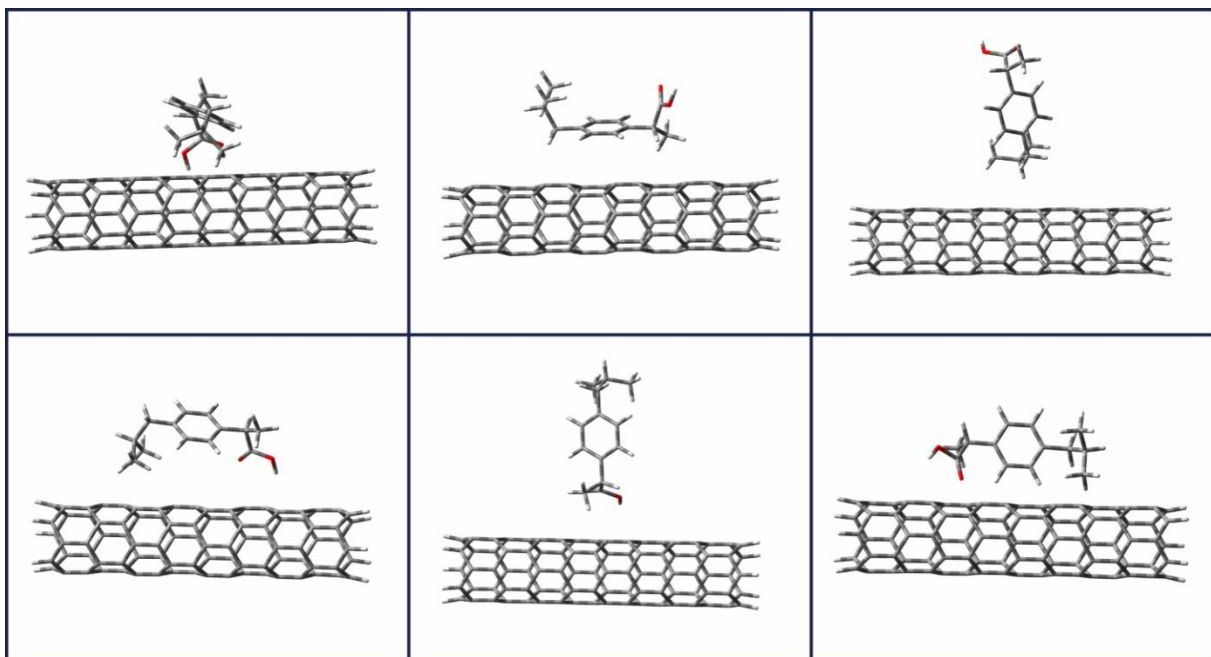
Fenazon (Antipirin)		188,23	1,4	+1	Nesteroidni protuupalni lijek (NSAID)
Fenofibrična kiselina		318,753	3,1	-1	Lipidni regulator
Fluoksetin		309,33	9,8	+1	Anti- depresiv (SSRI)
Gemfibrozil		250,338	4,5	-1	Lipidni regulator
Ibuprofen		206,285	4,91	-1	Nesteroidni protuupalni lijek (NSAID)

Karbamazepin		236,274	13,9	+1	Anti-epileptik
Ketoprofen		254,285	4,45	-1	Nesteroidni protuupalni lijek (NSAID)
Klofibrična kiselina		214,645	4,91	-1	Lipidni regulator
Kofein		194,194	-	-	Stimulans i diuretik
Naproksen		230,263	4,15	-1	Nesteroidni protuupalni lijek (NSAID)

Primidon		218,256	-	-	Anti-epileptik
Propranolol		259,349	9,45	+1	β – blokator
Salicilna kiselina		138,122	2,98	-1	Analgetik, antiseptik i protuupalni lijek
Tramadol		263,381	9,23	+1	Opidni analgetik

3.2. KREIRANJE KOMPLEKSA FARMACEUTIK - NANOMATERIJAL

Kompleksi farmaceutski aktivna molekula - nanomaterijal kreirani su na način da je farmaceutski aktivna molekula smještena iznad površine nanomaterijala, uzimajući u obzir različite funkcionalne skupine kao aktivna mjesta tijekom adsorpcije. Farmaceutik je smješten iznad sredine površine nanomaterijala kako bi se izbjegao utjecaj rubova površine. Generirane su različite konformacije (6 do 12) kako bi se pokrilo što više mogućih interakcija između farmaceutika i nanomaterijala. (Slika 1.) Tako stvoreni kompleksi modificirani su u smislu da je posebna pažnja posvećena broju mogućih vodikovih veza te smanjenju steričkih smetnji i napetosti. Ovisno o molekuli farmaceutika i njezinoj pK_a vrijednosti, ispitivane su neutralna i ionska forma kompleksa kako bi se utvrdila ovisnost energije adsorpcije o pH. Sveukupno je kreirano 34 kompleksa za svaki nanomaterijal.



Slika 1. Prikaz nekih konformacija neutralne molekule ibuprofena adsorbirane na nanocjevčicu.

3.3. PRELIMINARNA PROCJENA ENERGIJA NA SEMI - EMPIRIJSKOJ RAZINI

S obzirom na velik broj generiranih kompleksa farmaceutika i nanomaterijala, početna procjena energija izvodila se na semi - empirijskom PM6-D3H4 nivou, uvažavajući empirijsku korekciju za disperziju i vodikovu vezu. Izračuni su provedeni za vodu. PM6 je semi - empirijska metoda sa mogućnošću parametriziranja preko 70 elemenata zbog čega je potpunija i preciznija. D3H4 su oznake za korekciju vodikove veze (H4) te disperzije (D3) u području slabih intermolekulskih interakcija. Svi semi - empirijski računi izvedeni su u programskom paketu Mopac2016.³³ Dobivena hijerarhija stabilnosti korištena je za odabir najstabilnijih molekula koji su bili razmatrani na višim razinama teorije.

3.4. IZRAČUN ENERGIJE KOMPLEKSA NA VIŠIM RAZINAMA TEORIJE

U sljedećem koraku, odabrane najstabilnije konformacije kompleksa su optimirane pomoću teorije funkcionala gustoće, koristeći B3LYP funkcional s D3 korekcijom za disperziju te 6-31G(d) osnovnim skupom. Navedena kombinacija predstavlja najbolji omjer između brzine i točnosti pa je preporučena za modeliranje supramolekularnih kompleksa kojima dominiraju efekti disperzije. Učinak otapala modeliran je implicitnom SMD metodom za vodu. Svi kvantno - kemijski računi izrađeni su u programskom paketu Gaussian 09.³⁴

Energije adsorpcije (E_{ADS}), koje se koriste kao mjera intenziteta interakcije između farmaceutski aktivne tvari i nanomaterijala, izračunate su prema sljedećoj jednadžbi:

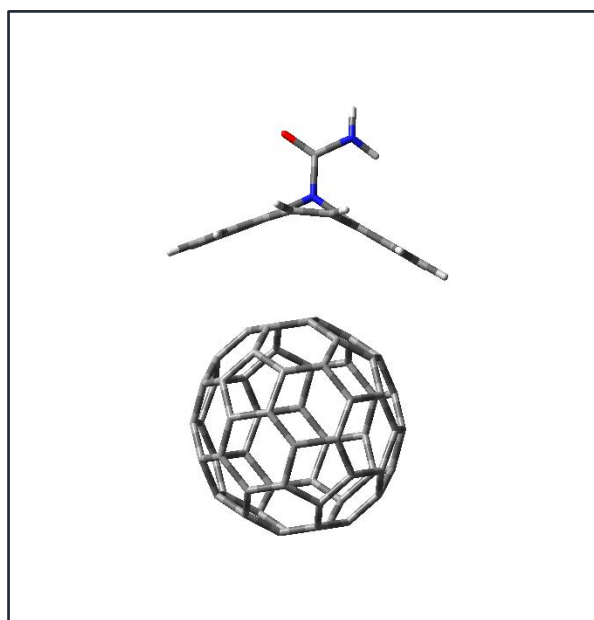
$$E_{\text{ADS}} = E_{\text{EC+CNM}} - (E_{\text{EC}} + E_{\text{CNM}}) + E_{\text{BSSE}}$$

gdje $E_{\text{EC+CNM}}$ predstavlja ukupnu energiju adsorbiranog sustava, E_{EC} energiju farmaceutski aktivne molekule, E_{CNM} energiju nanomaterijala, a E_{BSSE} korekciju za superpoziciju osnovnog skupa. Negativna vrijednost E_{ADS} odgovara stabilnoj adsorpciji.

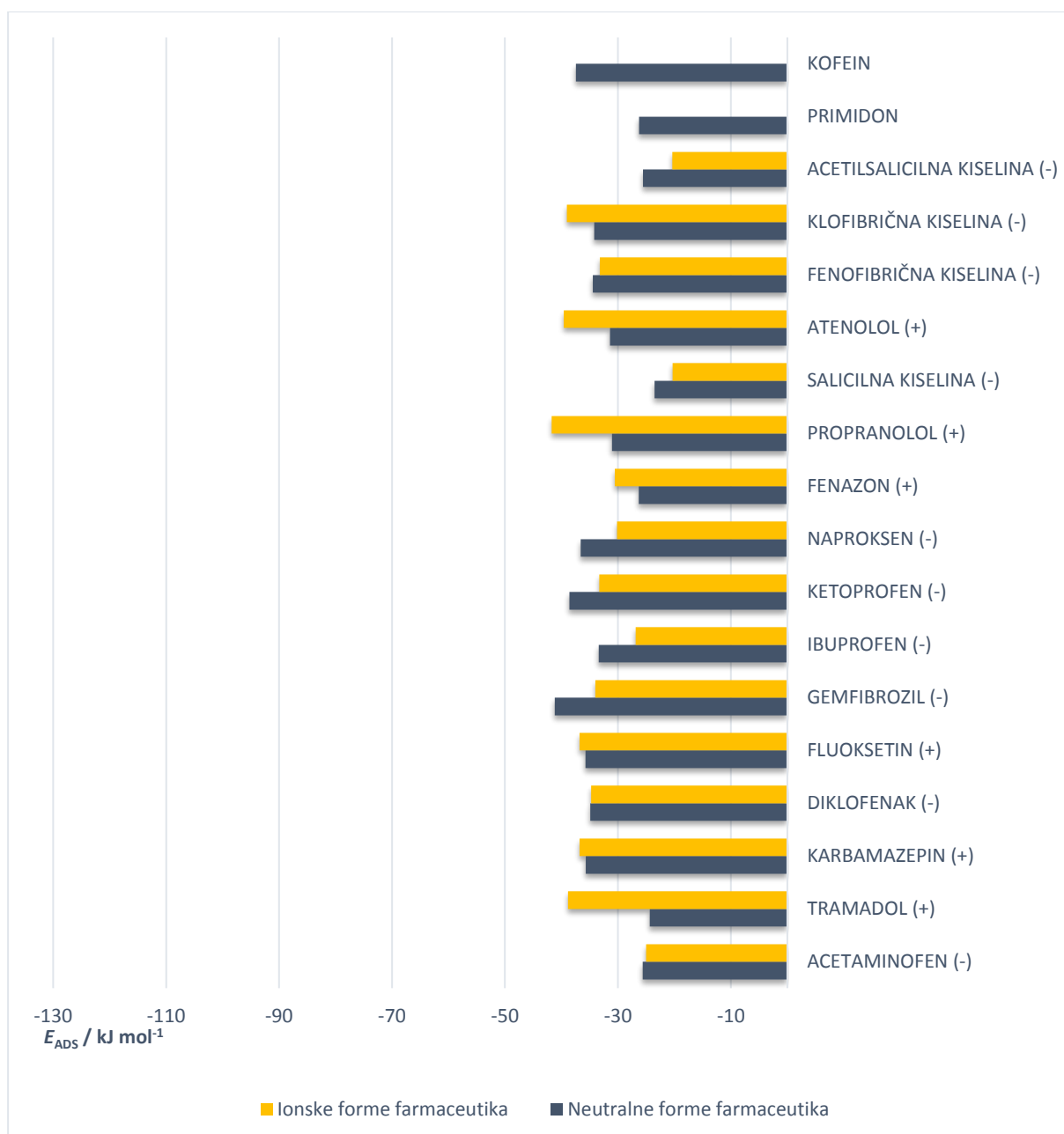
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. FULEREN

Na slici 3. prikazane su vrijednosti energija adsorpcije proučavanih kompleksa farmaceutik - fuleren. Sve vrijednosti energija su negativne što znači da adsorpcijom dolazi do stabilizacije kompleksa. Vrijednosti energija adsorpcije nalaze se u rasponu od -20 do -45 kJ mol⁻¹. Dobiveni podaci ukazuju na hijerarhiju stabilnosti kompleksa s obzirom na ionsku formu farmaceutski aktivne molekule. Najstabilniji su kompleksi fulerena s pozitivno nabijenom molekulom farmaceutika, zatim s neutralnom i na posljetku s negativno nabijenom molekulom. Dobiveni rezultati mogu se objasniti činjenicom da je struktura fulerena parcijalno negativna zbog delokaliziranih π elektrona te da će isti tvoriti stabilnije komplekse s molekulama koje imaju manjak elektrona, tj. pozitivno nabijenima. Dobivene strukture kompleksa ukazuju da farmaceutik i fuleren najčešće kompleksiraju u formi paralelne π - π interakcije, gdje je aromatska struktura farmaceutika u paralelnom položaju s prstenima koji čine strukturu fulerena. (Slika 2.) Također, sve strukture koje imaju više od jednog aromatskog prstena (kofein, diklofenak, karbamazepin, fluoksetin itd.) pripadaju najstabilnijim kompleksima te su njihove energije preko -30 kJ mol⁻¹. Opažena činjenica može se objasniti povećanjem aromatskog sustava koji sudjeluje u π - π interakciji dodatno doprinoseći stabilizaciji kompleksa.

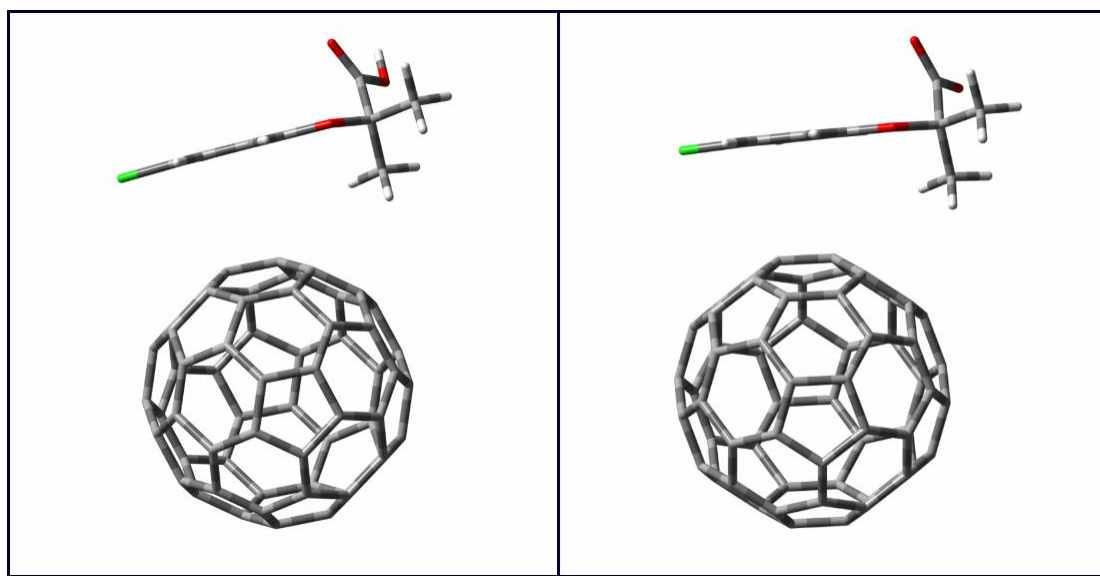


Slika 2. Prikaz neutralne strukture karbamazepina adsorbiranog na fuleren; karbamazepin ima tri fuzionirana aromatska prstena



Slika 3. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - fuleren; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, – predstavlja anion –1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione nemaju oznaku)

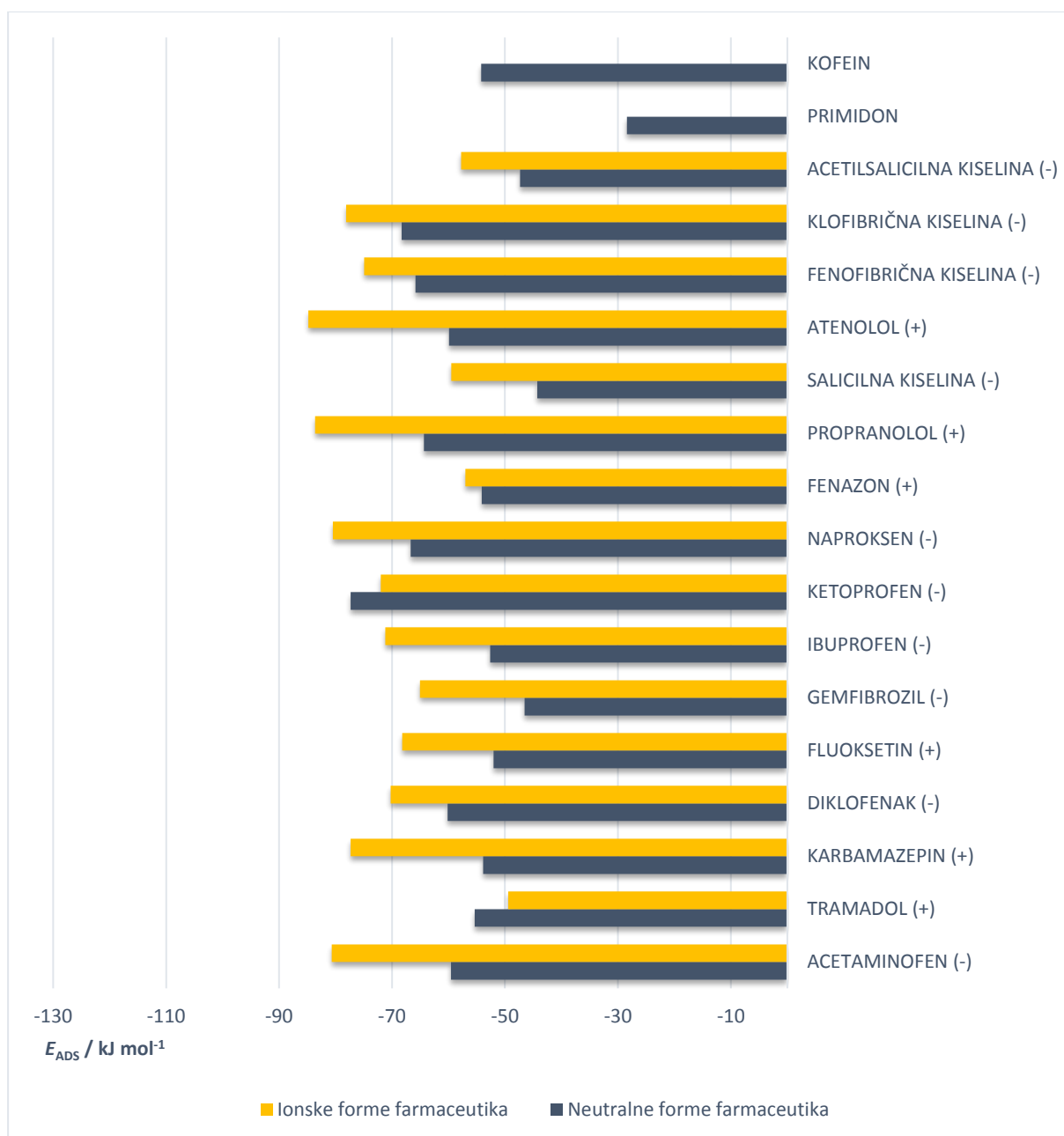
Iznimka u nađenoj hijerarhiju stabilnosti kompleksa s obzirom na ionsku formu farmaceutski aktivne molekule jest klofibrična kiselina koja je stabilnija u anionskom obliku nego u neutralnom, i to za $\sim 5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Struktura kompleksa ukazuje na sendvič $\pi - \pi$ interakciju i kod anionskog i kod neutralnog oblika molekule. (Slika 4.) U obje forme karboksilna skupina ne dolazi u interakciju s fullerenskom strukturom. Međutim, čini se da deprotonirana karboksilna skupina doprinosi dodatnoj stabilizaciji kompleksa.



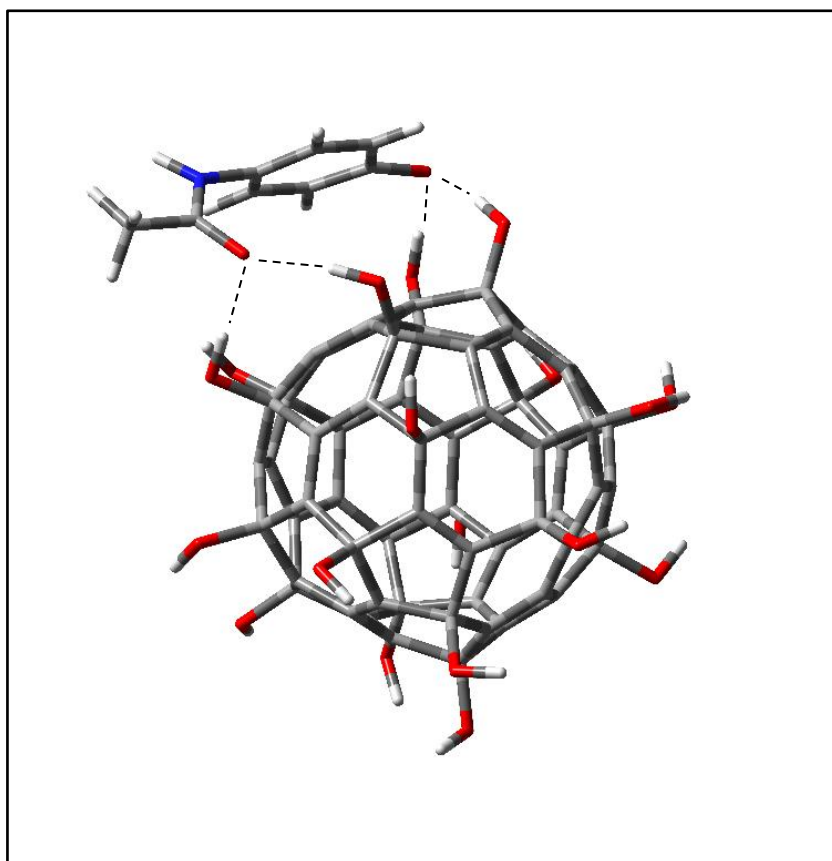
Slika 4. Prikaz neutralne i anionske strukture klofibrične kiseline adsorbirane na fuleren

4.2. OKSIDIRANI GRAFEN

Na slici 5. prikazane su energije adsorpcije za komplekse farmaceutik - oksidirani fuleren. Sve energije su negativne, a njihove vrijednosti variraju u puno većem području no kod fulerena, od -25 do -85 kJ mol^{-1} . Dobiveni rezultati ukazuju da su energije adsorpcije na oksidirani fuleren u prosjeku 2 do 3 puta niže nego na fuleren. Povećanje stabilnosti kompleksa s oksidiranim fulerenom, naspram fulerena, moguće je objasniti stvaranjem vodikovih veza između hidroksilnih skupina oksidiranog fulerena i funkcionalnih skupina na molekuli farmaceutika koje povećavaju stabilnost kompleksa i dodatno snižavaju energiju adsorpcije. (Slika 6.) Utjecaj vodikovih veza na stabilnost kompleksa jednako je vidljiv na energijama adsorpcije ionske i neutralne forme farmaceutski aktivne molekule. Vodikove veze također su narušile hijerarhiju stabilnosti opaženu kod kompleksa s fulerenom, u smislu da se i pozitivni i negativni ionski oblici stabilnije vežu nego neutralni.

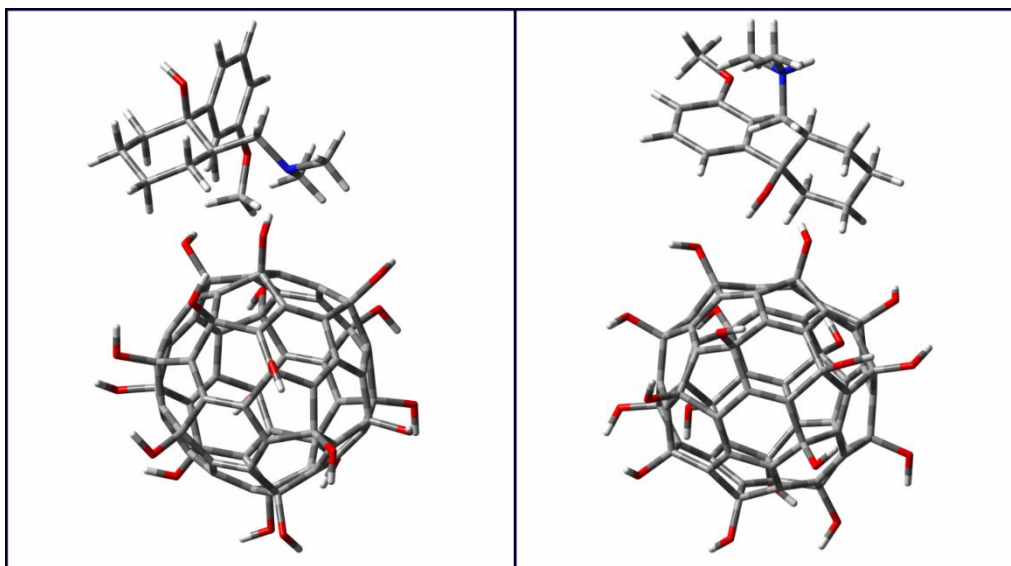


Slika 5. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - oksidirani fuleren; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, - predstavlja anion -1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione nemaju oznaku)

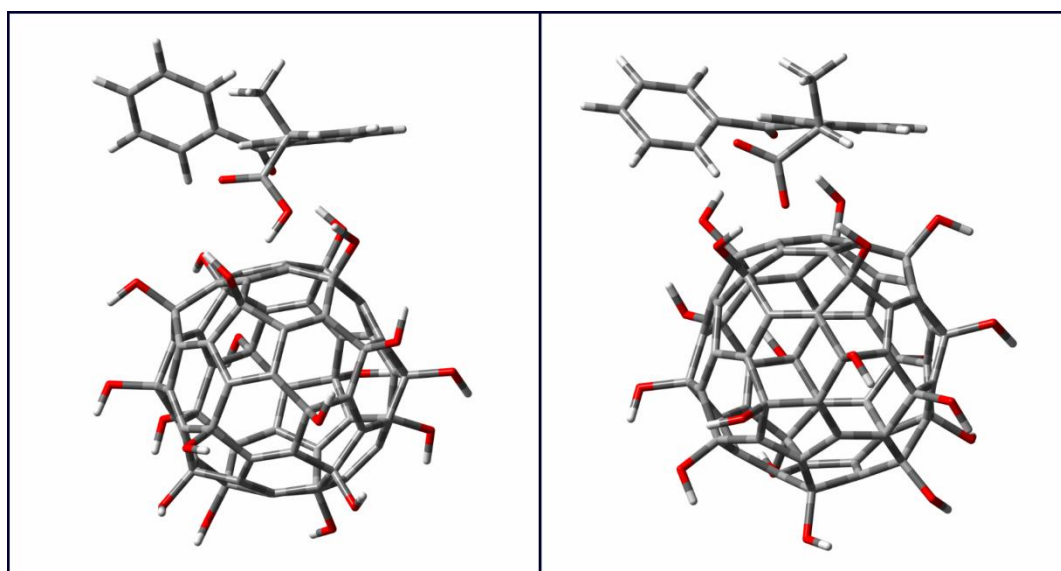


Slika 6. Prikaz anionske strukture acetaminofena adsorbiranog na oksidirani fuleren; iscrtkanom linijom označene su nastale vodikove veze

Iznimke su tramadol (Slika 7.) i ketoprofen (Slika 8.) čiji neutralni oblici imaju veće energije nego kation tramadola, odnosno anion ketoprofena. Njihove energije se razlikuju kod oba farmaceutika za oko 6 kJ mol^{-1} . Kod tramadola u neutralnom obliku dolazi do stvaranja vodikove veze između hidroksilne skupine na oksidiranom fulerenu i supstituirane amino skupine na farmaceutiku, dok se kod protoniranog oblika vodikova veza nalazi između dvije hidroksilne skupine. Osim navedenog, razlika je i u položaju aromatskih prstena pa se pretpostavlja da je slabija OH – N vodikova veza kompenzirana sa stabilnošću adsorpcije benzenskog prstena, tj. $\pi - \pi$ interakcijom. Također, hidroksilna skupina na farmaceutiku je sterički ometana, što može utjecati na mogućnost stvaranja vodikove veze. Kod ketoprofena se pri deprotoniranju otpušta vodik s karboksilne skupine. Osim dva benzenska prstena koja su u vrlo sličnim položajima, razlika je u stvaranju vodikove veze. Oba kisika karboksilne skupine lako tvore vodikovu vezu s hidroksilnom, no kod deprotoniranja se gubi jedna mogućnost veze (–OH skupina s karboksilne strukture i kisikom s hidroksilne skupine) što rezultira manjim smanjenjem stabilnosti naspram neutralnog oblika.



Slika 7. Prikaz neutralne i kationske strukture tramadola adsorbiranog na oksidirani fuleren

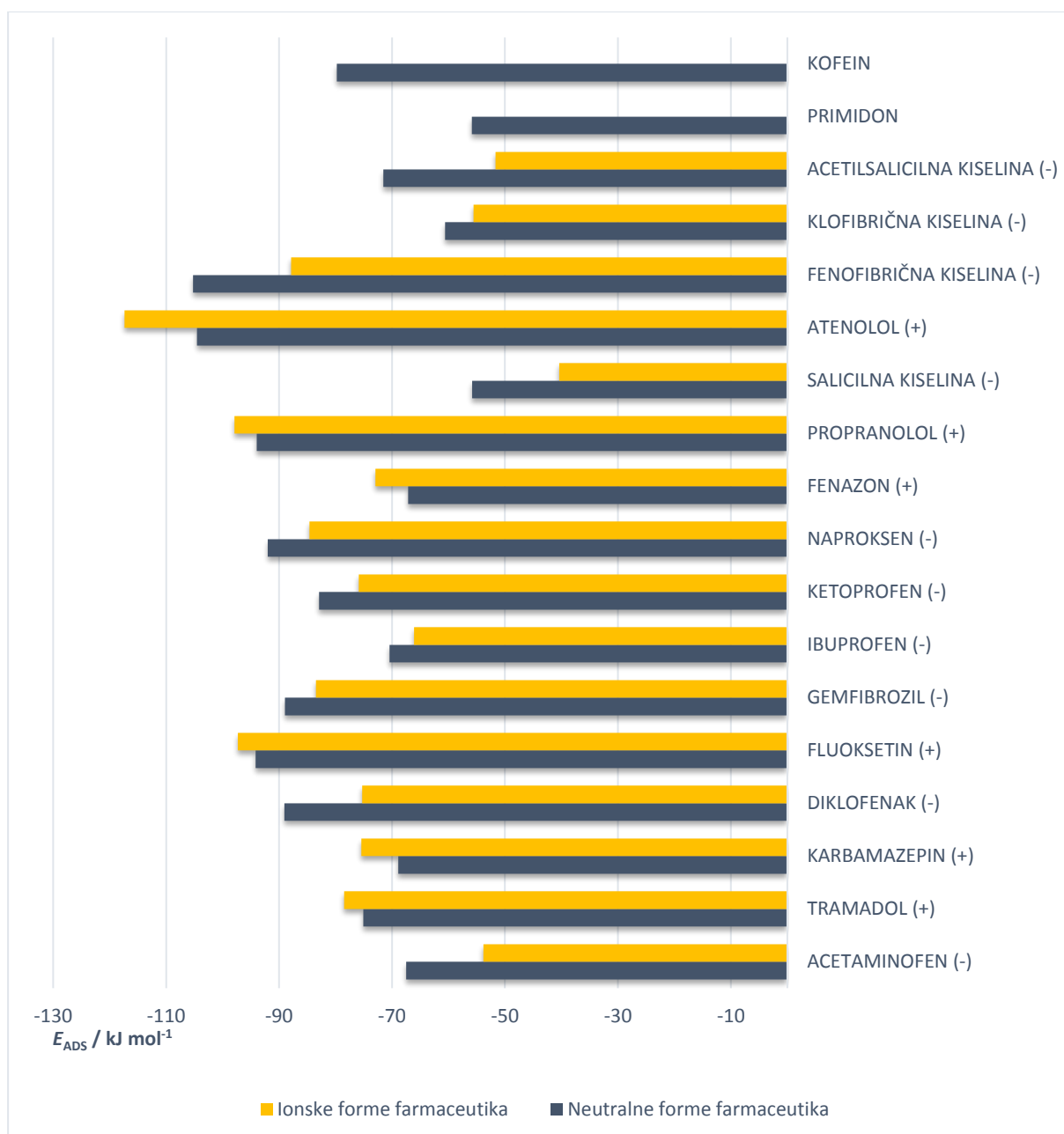


Slika 8. Prikaz neutralne i anionske strukture ketoprofena adsorbiranog na oksidirani fuleren

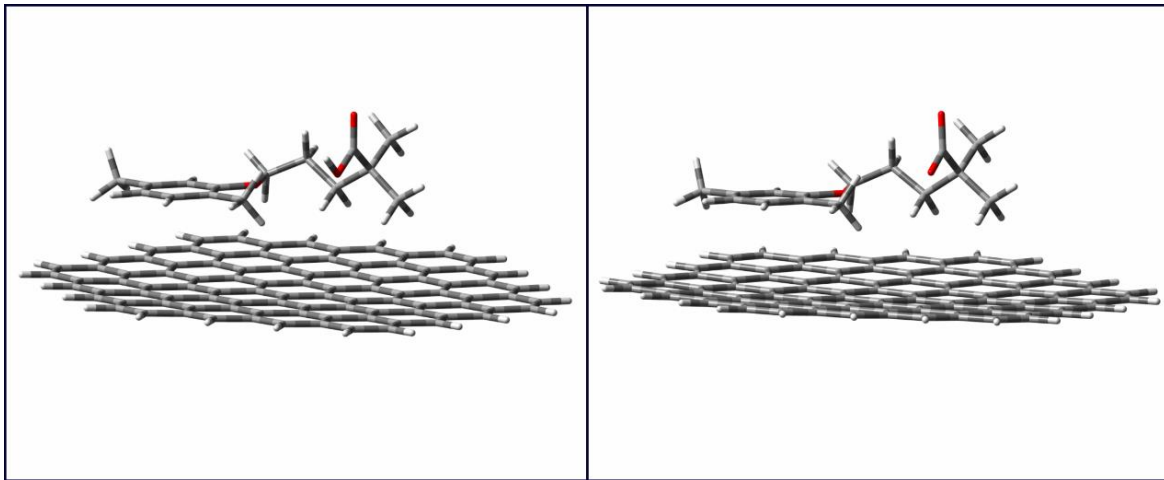
4.3. GRAFEN

Na slici 7. prikazane su energije adsorpcije za komplekse farmaceutik - grafen. Sve energije su negativne, a njihove vrijednosti variraju u puno većem području nego za oba fullerena, od -40 do -120 kJ mol⁻¹. Energije adsorpcije za grafen, kao i za oksidirani grafen (*vide infra*), imaju najniže vrijednosti, odnosno adsorpcija na njih je najstabilnija. Povećana stabilnost kompleksa s grafenom posljedica je velike aromatske površine. Stoga se vrlo lako može adsorbirati, kako mala, tako i vrlo velika organska molekula, te svi dijelovi strukture prema potrebi mogu biti u interakciji s nanomaterijalom te doprinosti stabilizaciji kompleksa. Hijerarhija adsorpcije između neutralne i ionske forme farmaceutika ista je kao i kod fullerena. S obzirom da je površina grafena bogata delokaliziranim π elektronima, kationi će biti preferirani oblici za adsorpciju. Anioni će imati više energije, a adsorpcija će počivati na privlačenju između nanomaterijala i parcijalno pozitivnog dijela molekule farmaceutika.

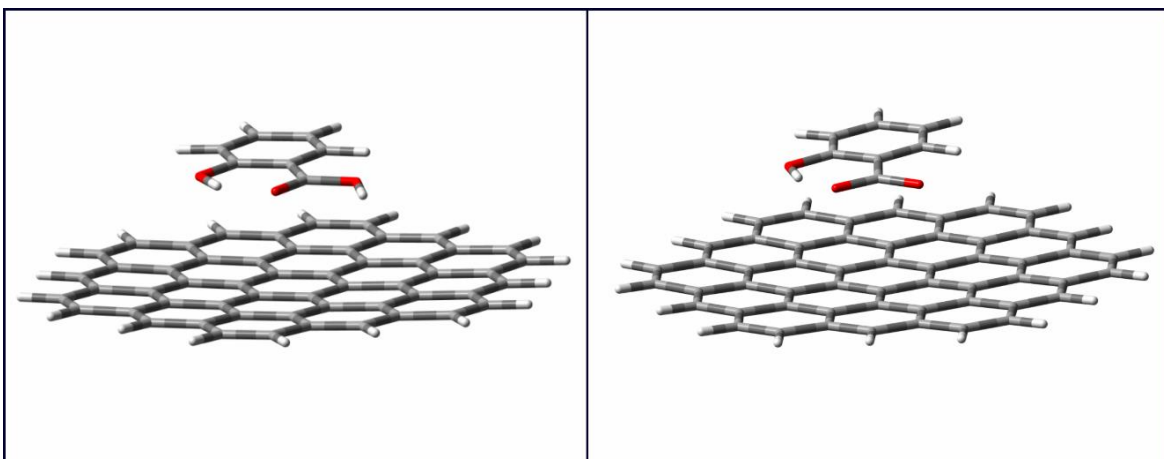
Pregledom struktura može se primijetiti kako su sve strukture smještene tako da su njihove aromatske strukture paralelne s površinom grafena, odnosno njegovim aromatskim sustavom, tvoreći paralelne $\pi - \pi$ interakcije. Nadalje, opažena je odbojnost hidroksilnih i karboksilnih skupina naspram grafena. Točnije, ako postoji mogućnost rotacije dijela molekule gdje se nalaze polarne skupine s parcijalno negativnim nabojem, a da aromatični dio molekule ostane paralelan s grafenom, molekula će se namjestiti tako da parcijalno negativni naboji budu udaljeniji od nanomaterijala. (Slika 8.) Ako to nije moguće, kao kod male planarne molekule salicilne kiseline, tada će energija adsorpcije biti relativno mala bez obzira na moguće $\pi - \pi$ interakcije. (Slika 9)



Slika 7. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - grafen; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, – predstavlja anion –1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione nemaju oznaku)



Slika 8. Prikaz neutralne i anionske strukture gemfibrozila adsorbiranog na grafen

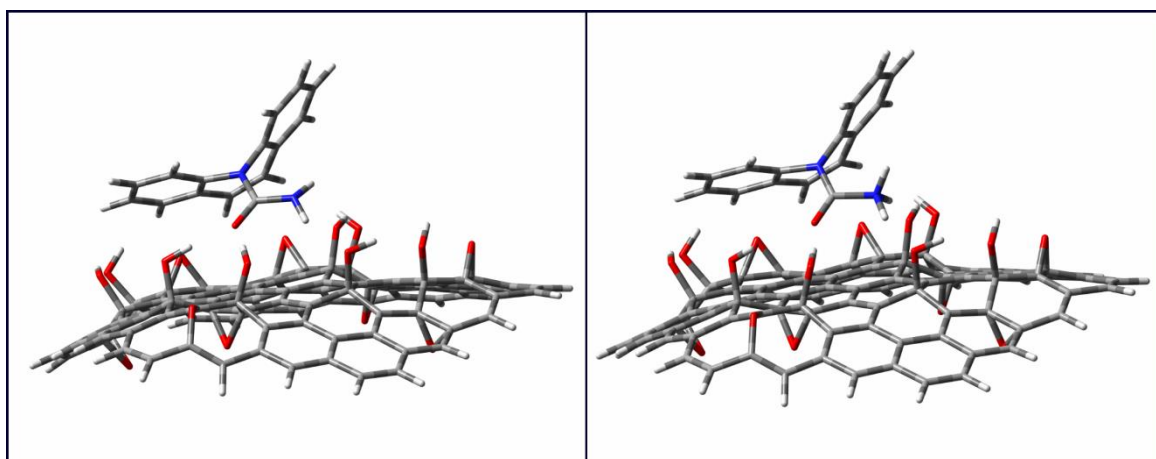


Slika 9. Prikaz neutralne i anionske strukture salicilne kiseline adsorbirane na grafen

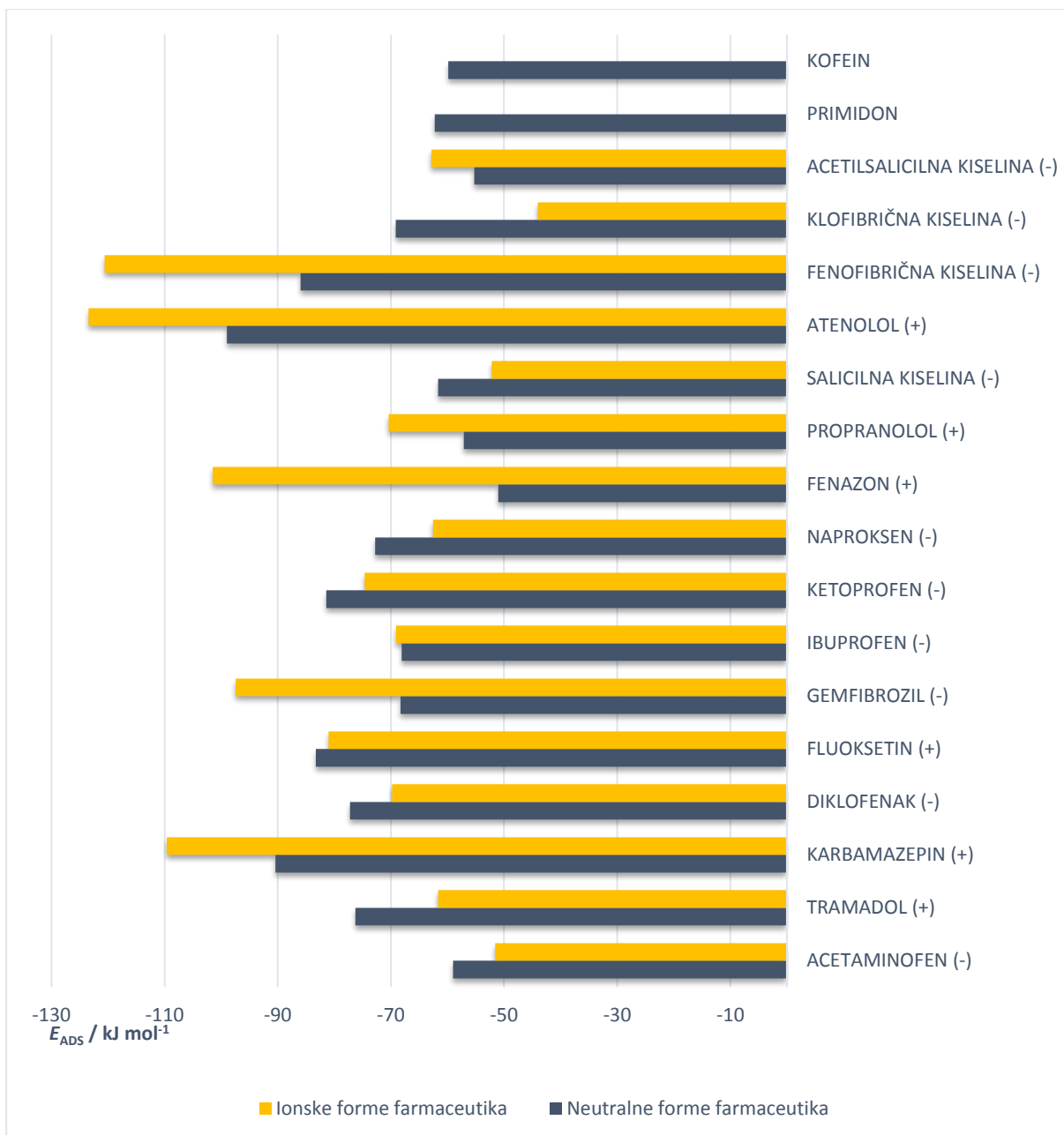
S druge strane, ako se obrati pažnja na promjene energija adsorpcije s obzirom na veličinu strukture farmaceutika, odnosno njegovu molarnu masu, velike molekule imaju manje promjene energija (oko 5 - 10 kJ mol⁻¹), za razliku od manjih struktura čije su promjene energija nešto veće (oko 15 - 20 kJ mol⁻¹). Mogući razlog te pojave jest potreba za većom energijom adsorpcije kod većih molekula. Relativno slabo elektrostatsko privlačenje lako će zadržati malu molekulu poput salicilne kiseline, no za veliku molekulu poput gemfibrozila biti će potrebno privlačenje molekule na većem području. Deprotoniranje na jednom dijelu molekule farmaceutika neće bitno utjecati na adsorpciju drugog, udaljenijeg dijela molekule pa je i destabilizacija u energijama manje vidljiva. S druge strane, kod malih molekula bilo kakva promjena naboja lako utječe na cijeli sustav pa deprotoniranjem dolazi do destabilizacije cijele molekule, a ona se očituje većim promjenama energija.

4.4. OKSIDIRANI GRAFEN

Za razliku od svih dosadašnjih nanomaterijala, oksidirani grafen nema generalni zaključak vezan za adsorpciju. Naime, na slici 11. prikazane su energije adsorpcije za komplekse farmaceutik - oksidirani grafen gdje se može iščitati da pravilnost ne postoji. Sve energije su negativne, a njihove vrijednosti variraju slično kao i za grafen, od -45 do -125 kJ mol^{-1} . Ono što je odmah vidljivo jest da oksidirani grafen tvori najstabilnije komplekse. Kompleksi s grafenom u prosjeku su za 5 kJ mol^{-1} manje stabilni. Velika stabilnost rezultat je već spomenute velike površine aromatskog sustava, ali i mogućnosti stvaranja vodikovih veza zbog hidroksilnih i epoksidnih skupina na grafenu. Pretpostavka je da bi zbog mogućnosti vodikove veze ionske forme trebale tvoriti stabilnije komplekse, što dobiveni podaci ne pokazuju. Nekolicina farmaceutika koji imaju veliki rast energija prijelazom u ionski oblik (karbamazepin, gemfibrozil, fenazon, atenolol i fenofibrična kiselina) pokazuju pomno smještenu molekulu farmaceutika koja ima mogućnost višestrukih vodikovih veza. (Slika 10.)

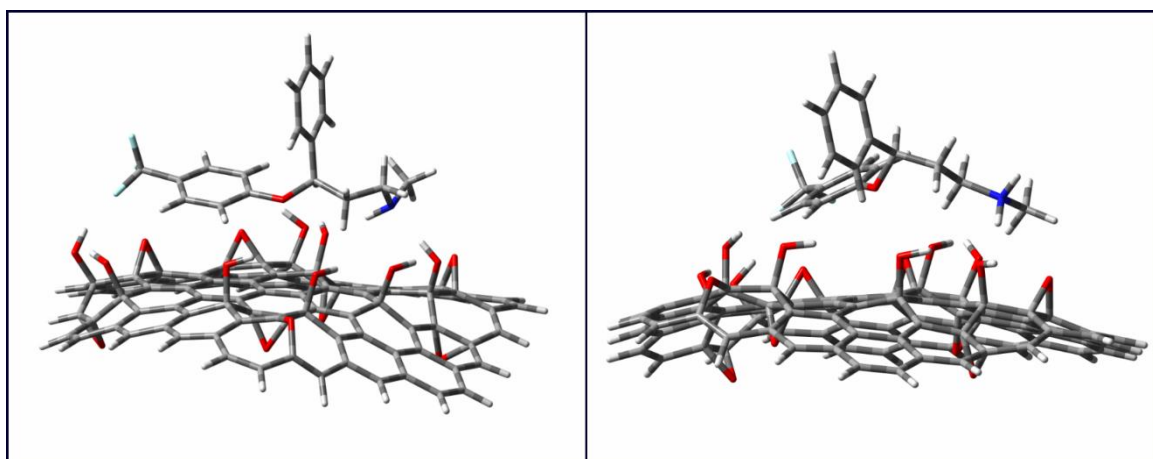


Slika 10. Prikaz neutralne i kationske strukture karbamazepina adsorbiranog na oksidirani grafen



Slika 11. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - oksidirani grafen; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, – predstavlja anion –1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione nemaju oznaku)

Razlika u konformacijama struktura na nanomaterijal je izražena. Moglo bi se reći da postoji određena pravilnost, a to je da funkcionalne skupine na molekuli (ali i na nanomaterijalu), posebice karboksilne i hidroksilne, upravljaju smještanjem strukture i to u mnogo većoj mjeri nego aromatski sustavi na farmaceutiku, što do sada nije bio slučaj. Jedno od mogućih objašnjenja jest gustoća hidroksilnih skupina na nanomaterijalu. Što ih je više po jediničnoj površini, postojat će više aktivnih, polarnih mjesta na koja se farmaceutik može adsorbirati, a zbog usmjerenja u povoljniji položaj, gubi na stabilnosti uslijed π - π interakcije. Također, to objašnjava i smanjenje stabilizacije molekule prelaskom u negativno nabijeno stanje. Suprotno tome, fluoksetin tvori kation koji je manje stabilan, no neutralni oblik. (Slika 12.)

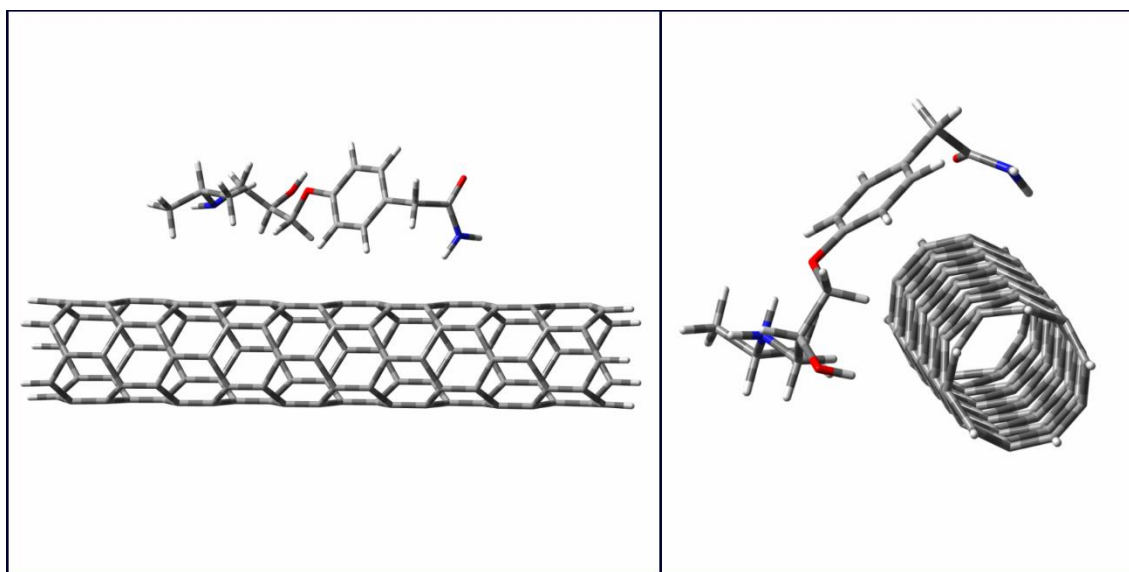


Slika 12. Prikaz neutralne i kationske strukture fluoksetina adsorbiranog na oksidirani grafen

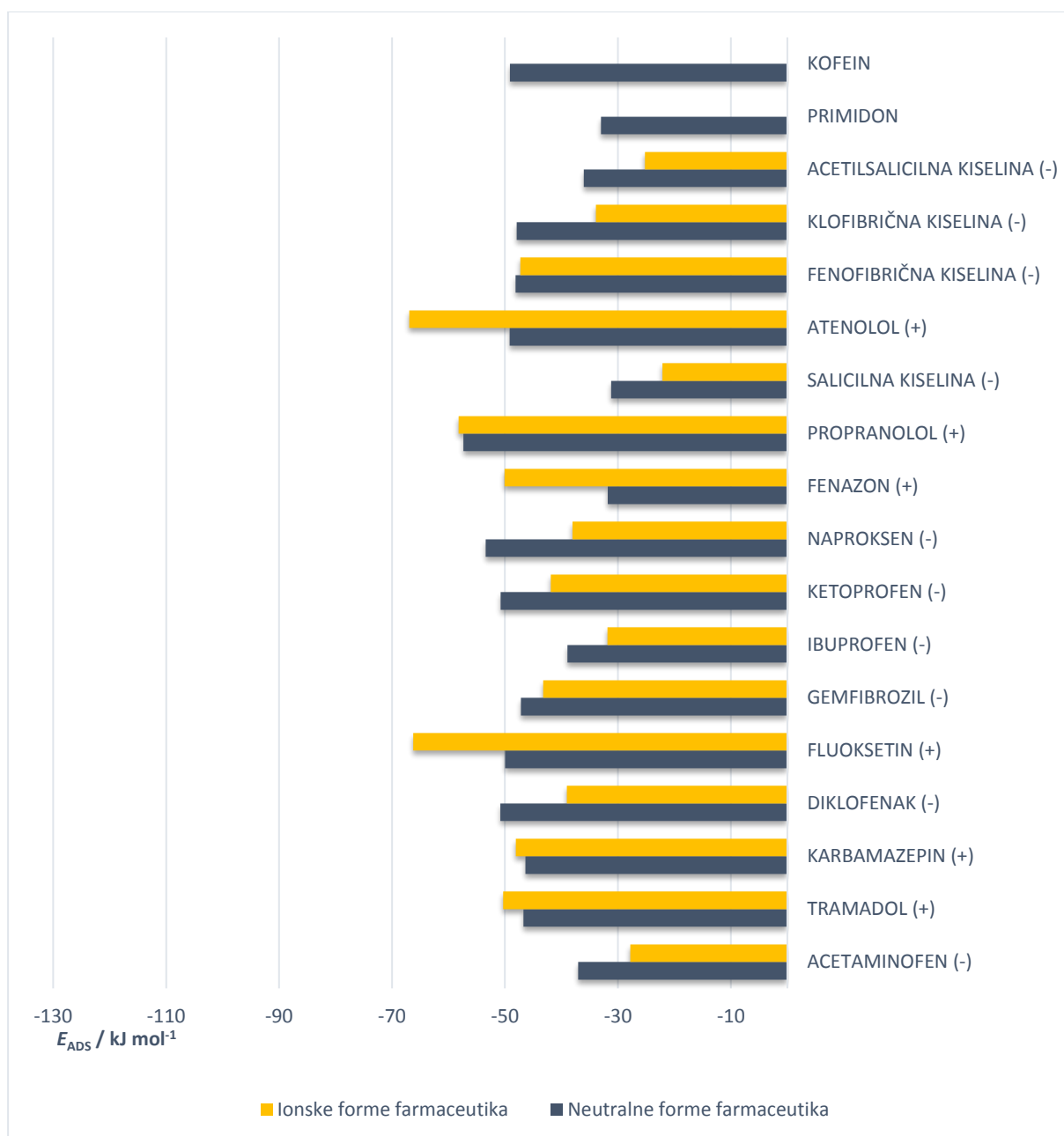
Kod fluoksetina nastaje vodikova veza između hidroksilne skupine nanomaterijala i amino skupine farmaceutika. Protoniranjem amino skupine dolazi do rotacije pa ona postaje sterički ometana, dok je ona relativno slobodna u neutralnom obliku. Osim toga, veza između dušika i protoniranog vodika manje je polarna nego između kisika i vodika što također utječe na jakost vodikove veze.

4.5. NANOCJEVČICA

Na slici 14. prikazane su energije adsorpcije za komplekse farmaceutik - nanocjevčica. Kao i kod svih dosadašnjih nanomaterijala, energije su negativne, a njihove vrijednosti se mogu smjestiti između vrijednosti za fuleren i grafen. Područje energija je od -20 do -70 kJ mol^{-1} . Dobivene vrijednosti energija, koje ukazuju da je adsorpcija stabilnija nego na fuleren, a manje stabilna u odnosu na grafen, mogu se objasniti stukturom nanocjevčice. Nanocjevčice vizualno možemo opisati kao grafen svinut u oblik cijevi, a veličina njegove dostupne aromatske površine je između površine fulerena i grafena. Promjena u vrijednostima energija adsorpcije između neutralne i ionske forme farmaceutika slična je kao kod grafena i fulerena pa su kationi preferirani oblici za adsorpciju. Anioni će imati više energije, a adsorpcija će primarno počivati na privlačenju nanomaterijala i parcijalno pozitivnog dijela molekule farmaceutika. Vidljivo je da neki farmaceutici prelaskom u kationski oblik imaju izraženo povećanje stabilnosti s nanomaterijalom. Primjerice, atenolol u neutralnom obliku ima energiju adsorpcije $-49,2$ kJ mol^{-1} , a u kationskom obliku -67 kJ mol^{-1} . (Slika 13.)

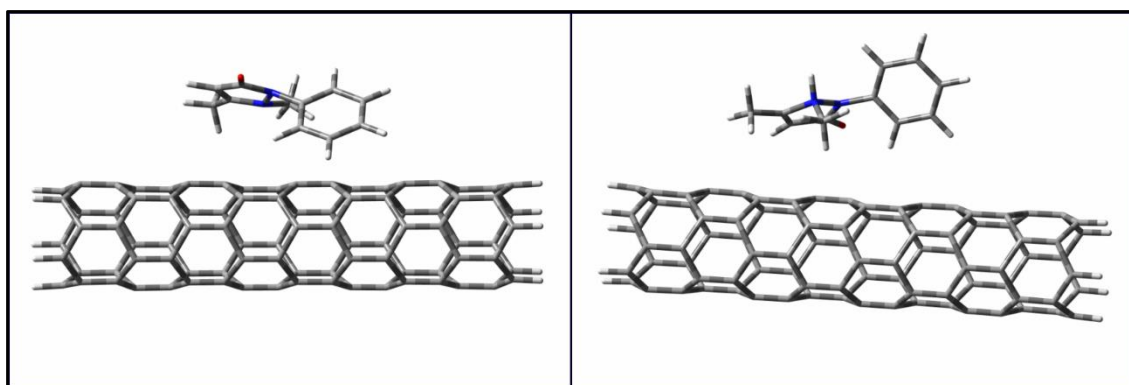


Slika 13. Prikaz neutralne i kationske strukture atenolola adsorbiranog na nanocjevčicu



Slika 14. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - nanocjevčica; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, - predstavlja anion -1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione, nemaju nikakvu oznaku)

Razlog tome vidljiv je u strukturama gdje je atenolol kao neutralna velika molekula smješten paralelno s nanocjevčicom na njenoj površini. S druge strane, kationski oblik je smješten okomito na cjevčicu tako da alifatski ogranci molekule okružuju nanomaterijal, čime se povećava aktivna dodirna površina farmaceutika s nanocjevčicom, a adsorpcija postaje stabilnija. Ista stvar događa se i s fluoksetinom, dok fenazon pokazuje samo drugačiji položaj svojih aromatskih prstena. (Slika 15.)

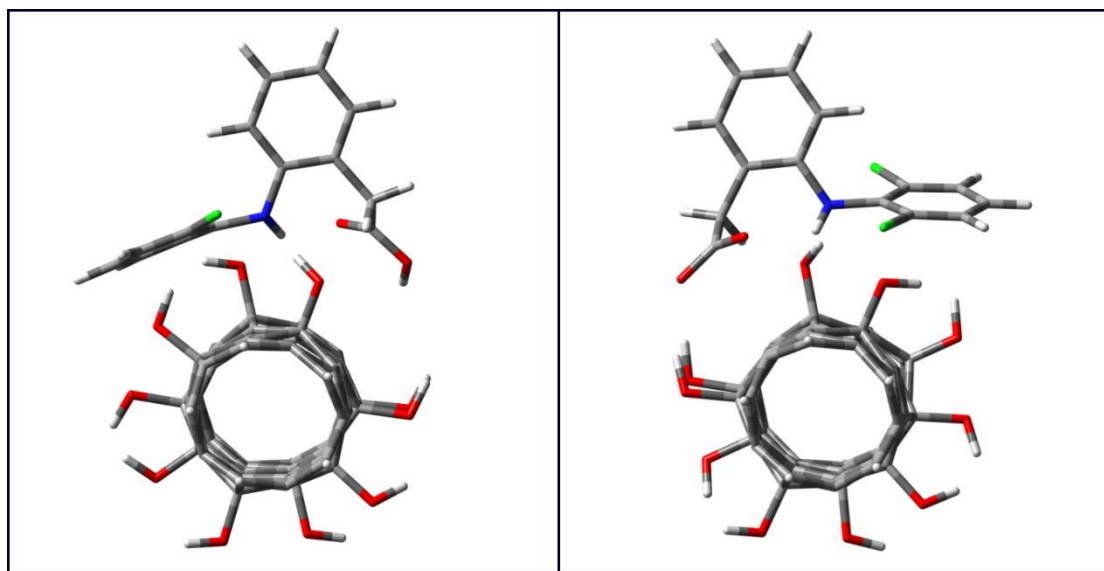


Slika 15. Prikaz neutralne i kationske strukture fenazona adsorbiranog na nanocjevčicu

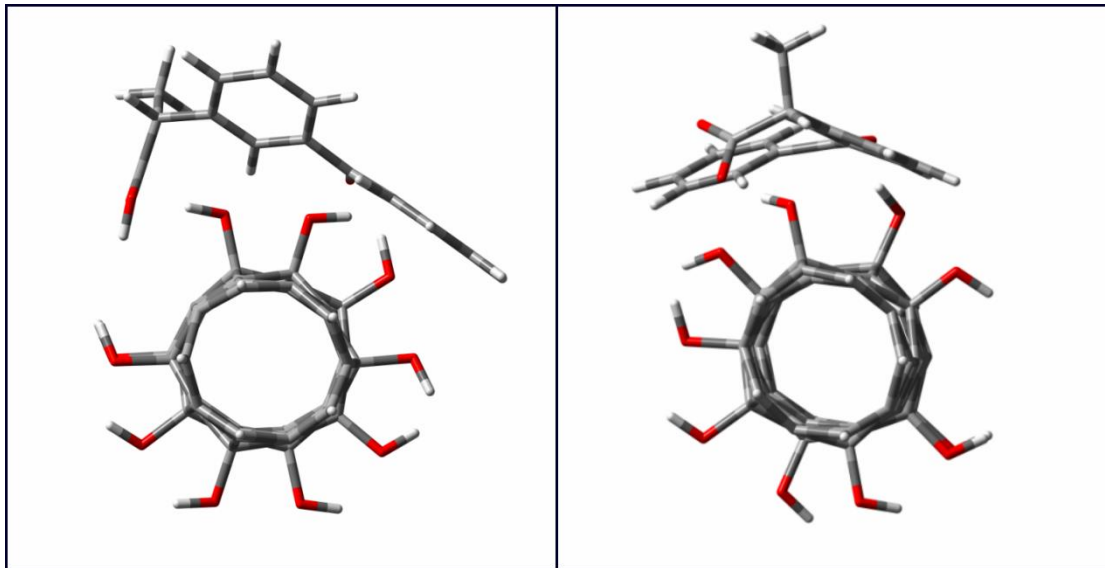
U neutralnoj formi su aromatski prsteni paralelni s nanocjevčicom tako da prate njenu zakrivljenost, a u kationskoj formi benzenski prsten se nalazi pod kutem nešto manjim od 90° naspram nanomaterijala. Pretpostavka je da na takvo povećanje stabilnosti, osim protonirane strukture, veći utjecaj ima $\pi - \pi$ interakcija. Bilo bi zanimljivo u idućem koraku istraživanja izračunati gustoće elektrona, tj. elektronskih oblaka između ta dva aromatska sustava u različitim položajima te vidjeti u kojoj mjeri $\pi - \pi$ interakcija doista može utjecati na stabilnost kompleksa.

4.6. OKSIDIRANA NANOCJEVČICA

Na slici 18. prikazane su energije adsorpcije za komplekse farmaceutik - oksidirana nanocjevčica. Naizgled, grafički prikaz dobivenih rezultata ne pokazuje neku naročitu pravilnost. Kao što je i očekivano, oksidirana modifikacija nanocjevčice ima nešto veće energije no neoksidirana, u rasponu od -45 do -100 kJ mol⁻¹. Generalni zaključak s oksidiranim nanomaterijalima do sada je bio da se na njih bolje vežu ionske forme. Dobiveni podaci upućuju da je takav zaključak za farmaceutike koji tvore katione u pravilu točan, osim za tramadol, dok za farmaceutike koji tvore anione imamo podijeljene rezultate. Uzmimo za usporedbu diklofenak i ketoprofen. Obje njihove strukture (anionska i neutralna) su u istom položaju na nanocjevčici, funkcijske skupine na istim mjestima tvore vodikove veze, ali je razlika u rotaciji supstituenta s benzenskim prstenom. (Slika 16. i Slika 17.)



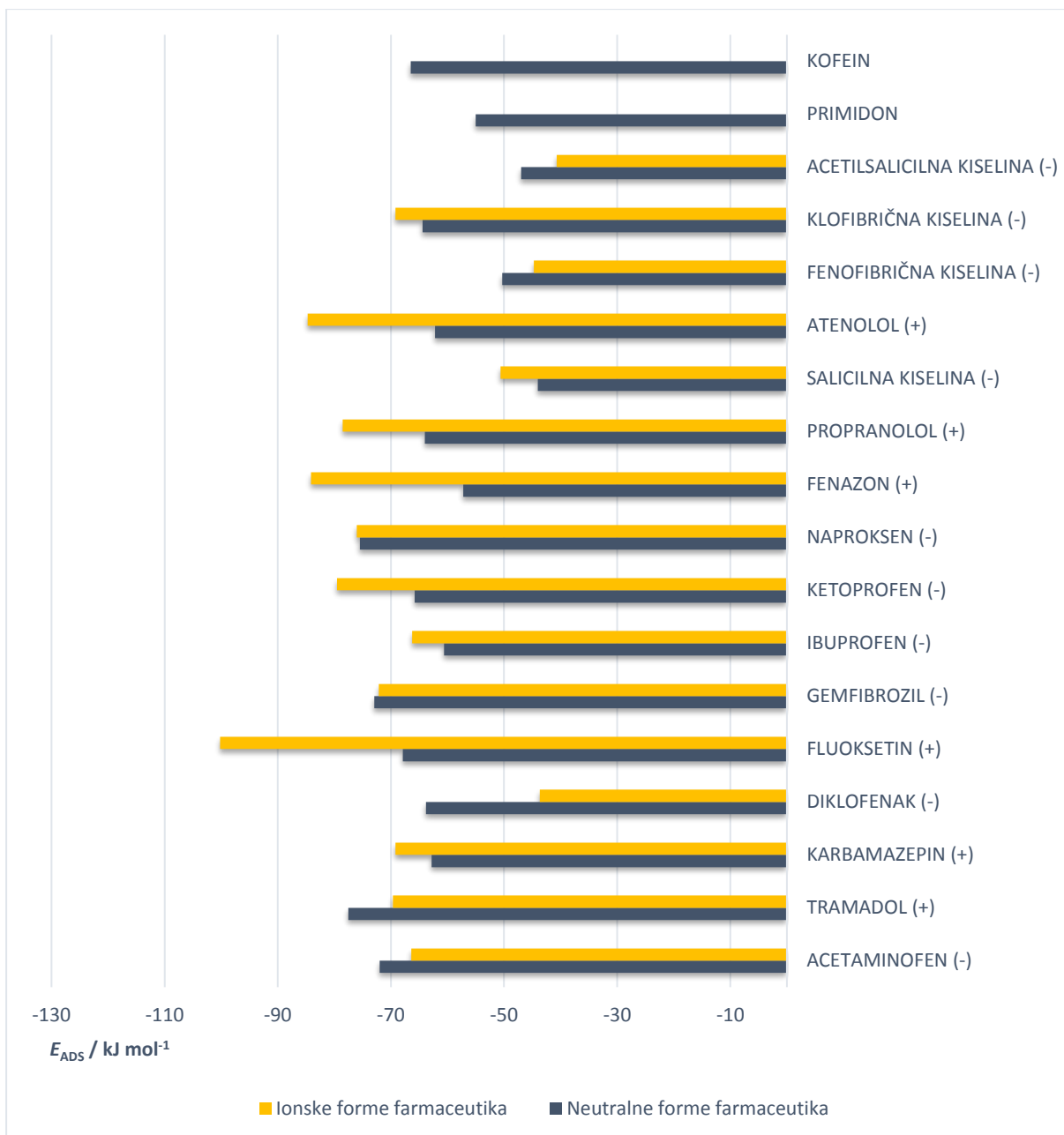
Slika 16. Prikaz neutralne i anionske strukture diklofenaka adsorbiranog na oksidiranu nanocjevčicu



Slika 17. Prikaz neutralne i anionske strukture ketoprofena adsorbiranog na oksidiranu nanocjevčicu

Stabilniji kompleksi s nanomaterijalom kod diklofenaka tvoreni su neutralnim oblikom molekule, dok su kod ketoprofena tvoreni anionskim oblikom molekule zbog aromatskih struktura koje su pod manjim nagibom nego u druge dvije strukture.

Fluoksetin svoj skok u stabilnosti u kationskom obliku ponovo duguje promjeni konformacije na oksidiranoj nanocjevčici na isti način kao i na nanocjevčici, opisanom u prethodnom paragrafu. Generalni zaključak gledajući sve strukture, bez obzira na naboj, jest da su najstabilnije one koje su smještene na nanocjevčicu tako da veliki alifatski ogranci molekule okružuju nanocjevčicu, da su aromatske strukture paralelne ili pod kutom manjim od 90° na nanomaterijal, te da hidroksilne skupine nisu gusto smještene na površini nanomaterijala.

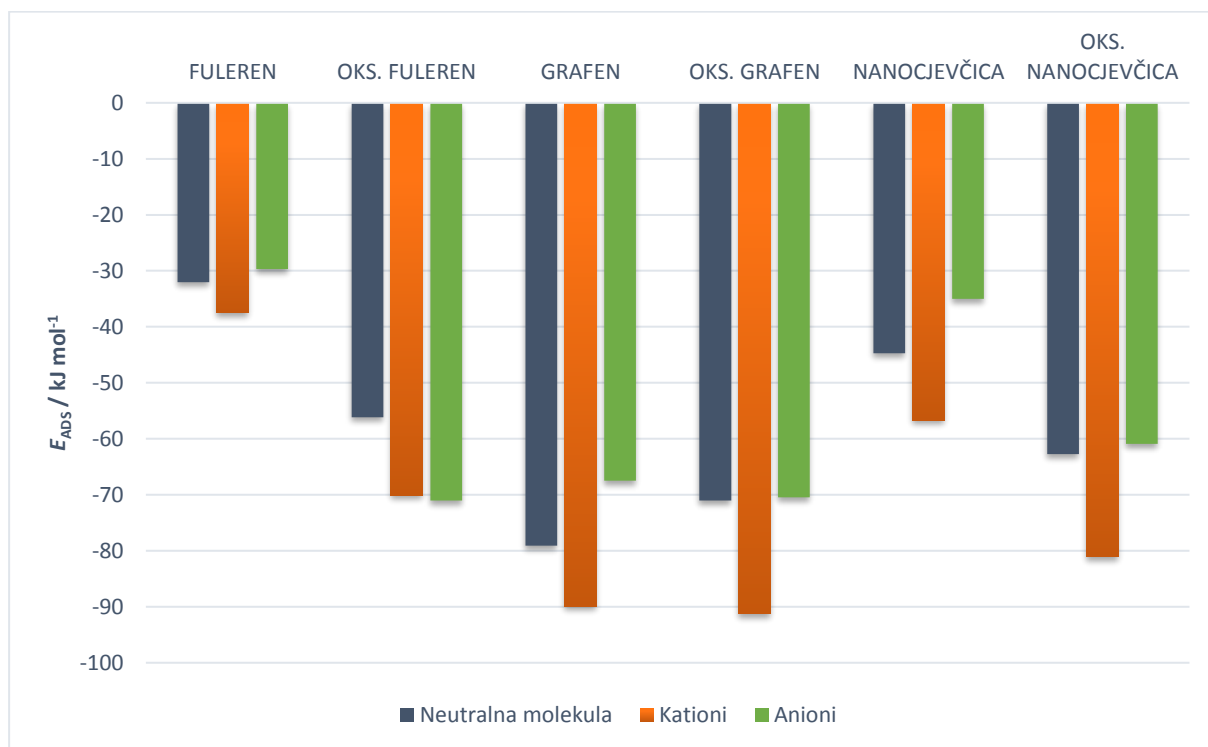


Slika 18. Grafički prikaz energija adsorpcije (kJ mol^{-1}) za komplekse farmaceutik - oksidirana nanocjevčica; oznake pored farmaceutika predstavljaju vrstu ionske forme koje tvori farmaceutik (+ predstavlja kation +1 naboja, – predstavlja anion –1 naboja, farmaceutici koji ne tvore ione nemaju oznaku)

4.7. USPOREDBA NANOMATERIJALA

Kroz dosadašnju raspravu vidljiv je trend porasta energije adsorpcije pomicanjem prema većem adsorpcijskim sustavima, odnosno većem aromatskom sustavu. Rezultati u ovom radu pokazuju da su prosječne energije adsorpcije na određene nanomaterije najveće za grafen i njegovu oksidiranu modifikaciju, a najmanje za fuleren. (Slika 19.) Zanimljivo je kako se oksidacijom struktura, koje imaju više energije adsorpcije naspram grafena, dobiva gotovo dvostruko povećanje stabilnosti adsorpcije, a naročito je to vidljivo kod fulerena. S mogućnošću stvaranja vodikovih veza kompenzira se nestabilnost nastala otežanim traženjem idealne konformacije molekule na zakrivljenu površinu nanomaterijala.

Vidljivo je kako se podešavanjem pH vrijednosti može utjecati na bolju adsorpciju farmaceutski aktivnih spojeva na nanomaterijal. (Slika 19.) U većini slučajeva će snižavanje pH vrijednosti pospješiti adsorpciju, s obzirom da stabilnost kompleksa farmaceutik - nanomaterijal je najveća za katione, potom za neutralne molekule, a nešto manja ili čak jednaka za anione. Iznimka je oksidirani fuleren koji preferira ionski oblik molekule za adsorpciju pa je ovisno o farmaceutiku i njegovoj pK_a vrijednosti, potrebno podešavati pH.



Slika 19. Prikaz prosječnih vrijednosti energija adsorpcije (E_{ADS})

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi svih dobivenih rezultata, može se izvesti nekoliko zaključaka.

- Adsorpcija farmaceutski aktivnih tvari na nanomaterijale je egzergoni proces u vodenom mediju pri kojem nastaju stabilni kompleksi. Dobiveni rezultati govore u prilog korištenja nanomaterijala kao adsorbensa farmaceutski aktivnih tvari, ali i upozoravaju na potencijalnu ulogu nanootpada kao transportera i koncentratora farmaceutika u vodenim sustavima.
- Veličina dostupne površine nanomaterijala pozitivno korelira s energijom adsorpcije što je i razlog veće stabilnosti kompleksa s grafenom, nego s ostalim nanomaterijalima. Energije adsorpcije veće su na oksidirane oblike nanomaterijala nego na neoksidirane, što je posljedica stvaranja vodikovih veza koje dodatno stabiliziraju komplekse. Sukladno tome, kombiniranje različitih nanomaterijala te njihovih oksidiranih i neoksidiranih oblika otvara dodatne mogućnost utjecaja na proces adsorpcije.
- Preferirani položaj pri adsorpciji farmaceutika je planarno paralelni s površinom nanomaterijala.
- Funkcionalne skupine mogu utjecati na stabilnost pojedinih konformacija, a najveći utjecaj opažen je kod oksidiranih nanomaterijala.
- Dobivena hijerarhija stabilnosti kompleksa farmaceutski aktivna molekula - nanomaterijal je kation > neutralna molekula > anion, što je u skladu s činjenicom da su površine nanomaterijala bogate delokaliziranim π elektronima. Sukladno tome, pH vodenog medija će utjecati na stabilnost kompleksa. Energija adsorpcije će biti veća pri nižim pH vrijednostima kada se molekule nalaze u neutralnoj i (ili) protoniranoj formi. Navedeno opažanje može se koristiti prilikom optimiranja adsorpcije farmaceutika u procesima obrade i pročišćavanja voda.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, dr. sc. Marko Rožmanu na angažmanu i volji. Hvala mu što je stručna praksa bila sve samo ne monotona i što mogu reći da sam mnogo toga naučila, naročito o temama za koje nisam niti znala prije dolaska na Institut.

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Sandri Babić što je prepoznala u meni želju za radom i učenjem te što mi je pružila priliku. Hvala joj što me uputila na Institut Ruđer Bošković kako bi utažila moju želju za znanjem na višoj razini.

Veliko hvala i Dariu Dabiću, mag. chem. na svakoj ohrabrujućoj riječi, na razgovorima i razumijevanju. Hvala mu što je uvijek bio strpljiv, što se trudio, dijelio svoje znanje i pomagao kako god je znao i mogao.

Veliko, veliko hvala mojoj majci, Josipi koja je na ovom dugom putu pokazala što znači biti prava majka. Biti potpora bez obzira na sve nije jednostavno i zato želim da zna da mi jako puno znači sve što je napravila za mene. To što je ponosna na mene mi puno znači. To me je oblikovalo u današnju osobu; ambicioznu, hrabru, odlučnu i onu koja nikada ne odustaje.

Za kraj, hvala mom Marku što je bio najveća podrška koju sam ikada mogla zamisliti. Hvala mu što je bespogovorno uvijek bio uz mene i moje odluke, što ne dozvoljava djetetu u meni da odraste i što s njime ništa nije nemoguće. Nadam se da se to neće nikada promijeniti.

„One, remember to look up at the stars and not down at your feet.

Two, never give up work. Work gives you meaning and purpose and life is empty without it.

Three, if you are lucky enough to find love, remember it is there and don't throw it away.“

– Stephen Hawking

7. POPIS LITERATURE

- (1) Commission, E. COMMISSION RECOMMENDATION of 18 October 2011 on the Definition of Nanomaterial. *Off. J. Eur. Union* **2011**, No. June 2010, 2010–2012.
- (2) Ivankovic, M. Nanomaterijali I Nanoproizvodi – Mogućnosti I Rizici. *Polimeri* **2011**, 32, 23–28.
- (3) Jerkovic, Z.; Pavlovic, G. Ekološki Aspekti Primjene Nanomaterijala-Nanoekologija. **2015**, 5, 68–85.
- (4) Mkhoyan, K. a.; Contryman, A. W.; Silcox, J.; Stewart, D. a; Eda, G.; Mattevi, C.; Miller, S.; Chhowalla, M. Atomic and Electronic Structure of Graphene-Oxide. *Nano Lett.* **2009**, 9 (3), 1058–1063.
- (5) Jiang, Y.; Raliya, R.; Fortner, J. D.; Biswas, P. Graphene Oxides in Water: Correlating Morphology and Surface Chemistry with Aggregation Behavior. *Environ. Sci. Technol.* **2016**, 50 (13), 6964–6973.
- (6) Dai, H. Carbon Nanotubes : Synthesis , Integration , and Properties. **2002**, 1035–1044.
- (7) Balandin, A. A. Thermal Properties of Graphene and Nanostructured Carbon Materials. *Nat. Mater.* **2011**, 10 (8), 569–581.
- (8) Jia, G.; Wang, H.; Yan, L.; Wang, X.; Pei, R.; Yan, T.; Zhao, Y.; Guo, X. Cytotoxicity of Carbon Nanomaterials: Single-Wall Nanotube, Multi-Wall Nanotube, and Fullerene. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, 39 (5), 1378–1383.
- (9) Saito, R.; Dresselhaus, G.; Dresselhaus, M. S.; others. Physical Properties of Carbon Nanotubes. *Carbon Nanotub.* **1998**, 3.
- (10) Jiang, Y.; Wang, W. N.; Liu, D.; Nie, Y.; Li, W.; Wu, J.; Zhang, F.; Biswas, P.; Fortner, J. D. Engineered Crumpled Graphene Oxide Nanocomposite Membrane Assemblies for Advanced Water Treatment Processes. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, 49 (11), 6846–6854.
- (11) Wang, J.; Chen, B.; Xing, B. Wrinkles and Folds of Activated Graphene Nanosheets as Fast and Efficient Adsorptive Sites for Hydrophobic Organic Contaminants. *Environ. Sci. Technol.* **2016**, 50 (7), 3798–3808.
- (12) Zhang, X.; Shen, J.; Zhuo, N.; Tian, Z.; Xu, P.; Yang, Z.; Yang, W. Interactions between Antibiotics and Graphene-Based Materials in Water: A Comparative Experimental and Theoretical Investigation. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8 (36),

24273–24280.

- (13) Mehra, N. K.; Palakurthi, S. Interactions between Carbon Nanotubes and Bioactives: A Drug Delivery Perspective. *Drug Discov. Today* **2016**, *21* (4), 585–597.
- (14) Lewis, S. R.; Datta, S.; Gui, M.; Coker, E. L.; Huggins, F. E.; Daunert, S.; Bachas, L.; Bhattacharyya, D. Reactive Nanostructured Membranes for Water Purification. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *108* (21), 8577–8582.
- (15) Qu, X.; Brame, J.; Li, Q.; Alvarez, P. J. J. Nanotechnology for a Safe and Sustainable Water Supply: Enabling Integrated Water Treatment and Reuse. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (3), 834–843.
- (16) Zhao, H.; Liu, X.; Cao, Z.; Zhan, Y.; Shi, X.; Yang, Y.; Zhou, J.; Xu, J. Adsorption Behavior and Mechanism of Chloramphenicols, Sulfonamides, and Non-Antibiotic Pharmaceuticals on Multi-Walled Carbon Nanotubes. *J. Hazard. Mater.* **2016**, *310*, 235–245.
- (17) Yu, F.; Ma, J.; Bi, D. Enhanced Adsorptive Removal of Selected Pharmaceutical Antibiotics from Aqueous Solution by Activated Graphene. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22* (6), 4715–4724.
- (18) Rajesh, C.; Majumder, C.; Mizuseki, H.; Kawazoe, Y. A Theoretical Study on the Interaction of Aromatic Amino Acids with Graphene and Single Walled Carbon Nanotube. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (12).
- (19) Colvin, V. L. The Potential Environmental Impact of Engineered Nanomaterials. *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21* (10), 1166–1170.
- (20) Moore, M. N. Do Nanoparticles Present Ecotoxicological Risks for the Health of the Aquatic Environment? *Environ. Int.* **2006**, *32* (8), 967–976.
- (21) Young, D. C. *Computational Chemistry*; 2001; Vol. 9.
- (22) Foresman, J. B.; Frisch, Ae. *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA 1996.
- (23) Salahub, D.; Hobza, P. Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5* (7), 1749–1760.
- (24) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.

- (25) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652.
- (26) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789.
- (27) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396.
- (28) Kolpin, D. W.; Meyer, M. T. Pharmaceuticals , Hormones , and Other Organic Wastewater Contaminants in U . S . Streams , 1999 - 2000 : A National Reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36* (6), 1202–1211.
- (29) Murray, K. E.; Thomas, S. M.; Bodour, A. A. Prioritizing Research for Trace Pollutants and Emerging Contaminants in the Freshwater Environment. *Environ. Pollut.* **2010**, *158* (12), 3462–3471.
- (30) Lapworth, D. J.; Baran, N.; Stuart, M. E.; Ward, R. S. Emerging Organic Contaminants in Groundwater: A Review of Sources, Fate and Occurrence. *Environ. Pollut.* **2012**, *163*, 287–303.
- (31) Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, J. M. GaussView, Version 6.0. Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS 2016.
- (32) Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, Han L, He J, He S, Shoemaker BA, Wang J, Yu B, Zhang J, B. S. PubChem Substance and Compound databases.
- (33) Stewart, J. J. P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry: Colorado Springs, CO 2016.
- (34) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratch, D. J. Gaussian 16, Revision 09. Gaussian Inc: Wallingford CT 2016.

8. SAŽETAK

Razvojem nanotehnologije sve se više razmatraju primjene ugljikovih nanomaterijala u procesima za obradu otpadnih voda. S druge strane, modeli koji predviđaju sudbinu onečišćivača u okolišu naglašavaju skorašnji pritisak nanootpada na vodene sustave sa zasada nepoznatim utjecajem na ekosustav i ljudsko zdravlje. Dolaskom u vodene sustave otvaraju se mogućnosti interakcija nanomaterijala s drugim onečišćivačima te njihovih zajedničkih efekata. U ovom radu farmaceutski aktivni spojevi izabrani su kao model onečišćivača zbog dokazane prisutnosti u vodenim sustavima, kao i činjenice da ne postoji učinkovito uklanjanje istih u postojećim postrojenjima za obradu otpadnih voda. Koristeći teoriju funkcionala gustoće, proučavane su interakcije ugljikovih nanomaterijala i osamnaest farmaceutski aktivnih spojeva u vodenoj fazi. Dobiveni rezultati ukazuju da je adsorpcija farmaceutski aktivnih tvari na nanomaterijale egzergoni proces u vodenom mediju pri kojem nastaju stabilni kompleksi. Nađeno je da stabilnost kompleksa pozitivno korelira s veličinom površine i oksidiranim oblicima nanomaterijala. Hijerarhija stabilnosti kompleksa farmaceutski aktivna molekula - nanomaterijal preferira pozitivno nabijene komplekse. Navedena saznanja govore u prilog korištenja nanomaterijala kao adsorbensa farmaceutski aktivnih tvari, ali također i upozoravaju na potencijalnu ulogu nanootpada kao transportera i koncentratora farmaceutika u vodenim sustavima.

Ključne riječi: ugljikovi nanomaterijali, farmaceutski aktivni spojevi, adsorpcija, molekulsko modeliranje

9. SUMMARY

The application of carbon nanomaterials in wastewater processing is being taken into consideration more extensively in the light of progress in nanotechnology development. On the other hand, models forecasting the pollutants' fate in the environment highlight the upcoming nano waste pressure on water systems, with yet unknown ecosystem and human health impacts. Nanomaterials entering the water systems broaden possibilities of their interaction with other pollutants and thus producing joint effects. In this thesis, pharmaceutically active compounds were chosen as pollutants due to proven presence in water systems, as well as the fact that present wastewater processing facilities cannot eliminate them effectively. Interactions between carbon nanomaterials and eighteen pharmaceutically active compounds inside water phase were observed using the density functional theory (DFT). The obtained results indicate that the adsorption of pharmaceutically active substances on the nanomaterials is an exergonic process in aqueous medium and stable complexes are formed. It is shown that the stability of the complex correlates positively with surface size and oxidized forms of nanomaterials. The positively charged pharmaceutically active molecule increase stability of the complex. Therefore, these findings suggest that carbon based nanomaterials may be used as adsorbents of pharmaceutically active substances in wastewater treatment processes, but also warn on the potential role of nanoparticles as transporters and concentrators of pharmaceuticals in water systems.

Key words: carbon based nanomaterials, pharmaceutically active compounds, adsorption, molecular modelling

10. ŽIVOTOPIS

Klaudija Ivanković rođena je 6. svibnja 1994. godine u Kiseljaku (BiH). Osnovnoškolsko obrazovanje završava 2009. godine u OŠ Stenjevec, u Zagrebu. Odličnim uspjehom završava V. Gimnaziju u Zagrebu, polaganjem Državne mature 2013. godine. Nastavlja školovanje 2015. godine upisom sveučilišnog preddiplomskog studija Kemija i inženjerstvo materijala na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, gdje je trenutno studentica zadnje godine preddiplomskog studija. Stručnu praksu odradila je na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu, u Laboratoriju za molekulsku spektroskopiju. U sklopu stručne prakse radi na dva rada, pod vodstvom dr. sc. Marka Rožmana s Instituta Ruđer Bošković i prof. dr. sc. Sandre Babić s Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, od kojih je jedan predložen za Rektorovu nagradu. Demonstratorica je već dvije godine na nekoliko kolegija na četiri zavoda; Zavodu za analitičku kemiju, Zavodu za organsku kemiju, Zavodu za fizikalnu kemiju i Zavodu za termodinamiku, strojarstvo i energetiku. U svrhu popularizacije znanosti i Fakulteta, sudjelovala je dvije godine u Danima otvorenih vrata (2017. i 2018.) na Zavodu za analitičku kemiju, radionicama pod projektom „Prirodoslovna lepeza za mlade znanstvenike“ (2017.) te na Festivalu znanosti (2018.), sve pod vodstvom Daria Dabića, mag. chem. Sudjelovala je 2018. godine na međunarodnom skupu, XII. susretu mladih kemijskih inženjera, s posterskim priopćenjem pod temom „Adsorpcija farmaceutski aktivnih spojeva na ugljikove nanomaterijale“. Po završetku preddiplomskog studija ove godine, planira upisati diplomski sveučilišni studij Kemija i inženjerstvo materijala na istom fakultetu.