

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Odstraňování reziduí léčiv z vodných roztoků pomocí nanofiltrace

Bc. Jan Bazala

Diplomová práce

2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Jan Bazala**
Osobní číslo: **C16567**
Studijní program: **N2807 Chemické a procesní inženýrství**
Studijní obor: **Ochrana životního prostředí**
Název tématu: **Odstraňování reziduí léčiv z vodných roztoků pomocí nanofiltrace**
Zadávající katedra: **Ústav environmentálního a chemického inženýrství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Zpracujte literární rešerši na oblast tlakových membránových procesů a na jejich základní principy. Získané poznatky vyhodnoťte s ohledem na účinnost odstranění vybraných typů léčiv pomocí nanofiltrace v různých technologiích a při zpracování odpadních vod především z hlediska vlivu provozních podmínek separace.
2. Vyberte vhodné modelové systémy, stanovte jejich charakteristiky a experimentálně studujte vliv významných parametrů procesu, jako např. počáteční koncentrace léčiva v nástřiku, tlakového rozdílu nad a pod membránou, na základní výkonové parametry nanofiltrace (intenzita toku permeátu, rejekce).
3. Výsledky experimentů vhodným způsobem zpracujte a proveďte jejich diskusi především z hlediska účinnosti odstranění reziduí léčiv při různých provozních podmínkách separace.
4. Diplomovou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 9/2012 "Pravidla pro zveřejňování závěrečných prací a jejich základní jednotnou formální úpravu" v platném znění.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí diplomové práce:

prof. Ing. Petr Mikulášek, CSc.

Ústav environmentálního a chemického inženýrství

Konzultant diplomové práce:

Ing. Jiří Cuhorka

Ústav environmentálního a chemického inženýrství

Datum zadání diplomové práce:

6. února 2018

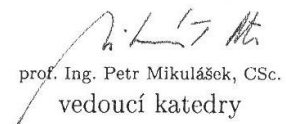
Termín odevzdání diplomové práce:

11. května 2018



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Petr Mikulášek, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 6. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 11. 5. 2018

Bc. Jan Bazala

Diplomová práce vznikla za podpory projektu Modernizace praktické výuky a zkvalitnění praktických dovedností v technicky zaměřených studijních programech, reg. číslo CZ.02.2.67/0.0/0.0/16_016/0002458 operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání. Tento projekt je spolufinancován Evropskou unií.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Děkuji prof. Ing. Petru Mikuláškoví, CSc. za vedení diplomové práce a pomoc při jejím dokončení; také chci poděkovat Ing. Jiřímu Cuhorkovi za odborné rady při řešení experimentální části v oblasti nanofiltrace a pomoc při zpracování experimentální části. Dále chci poděkovat prof. Ing. Jaromíře Chýlkové, CSc. za zprostředkování experimentů na TOC analyzátoru a Ing. Jiřímu Palarčíkovi, Ph.D. za možnost využití SPE zařízení.

ANOTACE

Práce je zaměřena na problematiku odstraňování léčiv z odpadních vod použitím tlakových membránových procesů a to především pomocí nanofiltrace. Byl studován vliv některých faktorů (tlakový rozdíl nad a pod membránou, rychlost proudění nástríku, pH a iontová síla nástríku) na účinnost odstraňování naproxenu a diclofenacu z modelových roztoků pomocí vybraných nanofiltračních membrán, přičemž byla provedena rozsáhlá série experimentů zaměřených především na testování vlivu uvedených provozních parametrů na rejekci léčiv při membránové separaci.

KLÍČOVÁ SLOVA

Diclofenac, naproxen, nanofiltrace, filmový model, DSPM model, Spieglerův-Kedemové model

TITLE

Removal of Drug Residues from Aqueous Solutions by Nanofiltration

ANNOTATION

The work is focused on the removal of pharmaceuticals from wastewater using pressure driven membrane processes mainly using nanofiltration. The influence of some factors (transmembrane pressure, flow rate of the feed, the pH and ionic strength of the feed) on the removal efficiency of naproxen and diclofenac from model solutions by using selected nanofiltration membranes, whereby, an extensive series of experiments focused primarily on testing the influence of said operating parameters on rejection of drugs during the membrane separation.

KEYWORDS

Diclofenac, naproxen, film model, DSPM model, Spiegler-Kedem model

OBSAH

ÚVOD	16
1 TEORETICKÁ ČÁST	17
1.1 Léčiva	17
1.2 Naproxen a diclofenac	17
1.2.1 Terapeutické účinky naproxenu a diclofenacu	17
1.2.2 Fyzikálně-chemicko-toxikologické vlastnosti diclofenacu	18
1.2.3 Fyzikálně-chemicko-toxikologické vlastnosti naproxenu	18
1.2.4 Cyklus léčiv v životním prostředí	19
1.2.5 Způsoby prevence a separace diclofenacu a naproxenu v ŽP	23
1.3 Odpadní vody	24
1.4 Metody odstraňování léčiv z odpadních vod	25
1.5 Tlakové membránové procesy	26
1.5.1 Charakterizace membrán	29
1.5.2 Koncentrační polarizace	30
1.5.3 Transport látek membránou	31
1.5.4 Membránové moduly a zařízení	34
1.5.5 Odstraňování léčiv z odpadních vod pomocí membránových procesů	34
1.6 Shrnutí teoretické části	41
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	43
2.1 Použité chemikálie a standardy	43
2.1.1 Chemikálie	43
2.1.2 Standardy	43
2.2 Nanofiltrační membrány	44
2.3 Experimentální zařízení a pracovní postupy	44
2.3.1 Příprava nástřiků	44
2.3.2 Nanofiltrační aparatura, podmínky měření a odběru vzorků	45

2.3.3	Izolace analytů	47
2.3.4	Identifikace a kvantifikace analytů	48
2.3.5	Chromatografické podmínky pro stanovení analytů.....	49
3	VÝSLEDKY A DISKUSE	51
3.1	Charakteristika NF membrán	51
3.2	Stanovení chromatografických podmínek a optimalizace SPE techniky.....	57
3.3	Kalibrace DIC a NAP na HPLC.....	58
3.4	Vliv experimentálních podmínek na rejekci DIC a NAP na membráně AFC 30	60
3.4.1	Vliv tlakového rozdílu na rejekci léčiv při použití membrány AFC 30	61
3.4.2	Vliv iontové síly roztoku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 30 64	
3.4.3	Vliv změny objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 30.....	66
3.5	Vliv experimentálních podmínek na rejekci DIC a NAP pro membránu AFC 40	68
3.5.1	Vliv tlakového rozdílu na rejekci léčiv při použití membrány AFC 40	68
3.5.2	Vliv iontové síly roztoku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 40 70	
3.5.3	Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 40 73	
3.6	Porovnání membrán AFC 30 a AFC 40	74
3.6.1	Porovnání intenzit toku permeátu mezi membránami AFC 30 a AFC 40 při separaci DIC a NAP.....	74
3.6.2	Porovnání rejekcí mezi membránami AFC 30 a AFC 40 při separaci DIC a NAP 75	
3.7	Spieglerův-Kedemové (SK) model pro DIC a NAP	77
4	ZÁVĚR	81
5	POUŽITÁ LITERATURA	83

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obr. 1	Strukturní vzorec sodné soli diclofenacu [8]	18
Obr. 2	Strukturní vzorec naproxenu [12]	19
Obr. 3	Účinnost odstranění diclofenacu a naproxenu na ČOV	20
Obr. 4	Hlavní zdroje kontaminace ŽP léčiv [16]	21
Obr. 5	Schematické znázornění cross-flow způsobu separace [33]	27
Obr. 6	Schéma nanofiltrační aparatury	45
Obr. 7	Závislost intenzity toku čisté vody na tlakovém rozdílu pro membrány AFC 30 a AFC 40	51
Obr. 8	Porovnání intenzity toku čisté vody a neutrálních látek při použití membrány AFC 30	52
Obr. 9	Porovnání skutečné a pozorované rejekce neutrálních látek při použití membrány AFC 30	53
Obr. 10	Porovnání experimentálně získaných hodnot R_s neutrálních látek s vypočtenými hodnotami R_{model} pro obě geometrie	55
Obr. 11	Spektrum a chromatograf pro DIC	57
Obr. 12	Spektrum a chromatograf pro NAP	58
Obr. 13	Kalibrační řada diclofenacu a naproxenu bez použití SPE techniky	60
Obr. 14	Kalibrační řada diclofenacu při použití SPE techniky	60
Obr. 15	Porovnání skutečné a pozorované rejekce NAP při použití membrány AFC 30	63
Obr. 16	Porovnání skutečné a pozorované rejekce DIC při použití membrány AFC 30	63
Obr. 17	Vliv iontové síly na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 30	64
Obr. 18	Vliv iontové síly na skutečnou rejekci NAP na membráně AFC 30	65
Obr. 19	Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 30	67
Obr. 20	Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci NAP při použití membrány AFC 30	67
Obr. 21	Porovnání skutečné a pozorované rejekce DIC při použití membrány AFC 40	70
Obr. 22	Porovnání skutečné a pozorované rejekce NAP při použití membrány AFC 40	70

Obr. 23 Vliv iontové síly na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 40 ...	71
Obr. 24 Vliv iontové síly na skutečnou a pozorovanou rejekci NAP při použití membrány AFC 40.....	72
Obr. 25 Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 40.....	73
Obr. 26 Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci NAP při použití membrány AFC 40.....	74
Obr. 27 Porovnání hodnot J na Δp při separaci léčiv na membránách AFC 30 a AFC 40	75
Obr. 28 Porovnání skutečných rejekcí na hodnotách J při separaci DIC na membránách AFC 30 a AFC 40	76
Obr. 29 Porovnání skutečných rejekcí na hodnotách J při separaci NAP na membránách AFC 30 a AFC 40	77
Obr. 30 Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí DIC a NAP s modelem pro membránu AFC 30	79
Obr. 31 Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí DIC a NAP s modelem pro membránu AFC 40	79
Tabulka 1 Parametry tlakových membránových procesů [33]	28
Tabulka 2 Rovnice pro výpočet sterických koeficientů pro konvekci a difuzi.....	32
Tabulka 3 Vlastnosti vybraných typů komerčních NF membrán [20, 41, 53].....	36
Tabulka 4 Charakteristiky zkoumaných léčiv.....	43
Tabulka 5 Charakteristiky použitých membrán [57]	44
Tabulka 6 Shrnutí experimentů.....	46
Tabulka 7 Kalibrační řada 1	48
Tabulka 8 Kalibrační řada 2.....	49
Tabulka 9 Intenzita toku čisté vody a permeabilita membrán AFC 30 a AFC 40 při různých tlakových rozdílech	51
Tabulka 10 Parametry neutrálních látek	53
Tabulka 11 Strukturní parametry membrány AFC 30	55
Tabulka 12 Koncentrace a rejekce neutrálních látek v případě membrány AFC 30	56
Tabulka 13 Hodnoty rejekcí získané z DSPM modelu pro neutrální látky v případě membrány AFC 40 [61]	56

Tabulka 14 Kalibrační řada 1 pro DIC a NAP	59
Tabulka 15 Kalibrační řada 2 DIC (SPE)	59
Tabulka 16 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce DIC při použití membrány AFC 30.....	62
Tabulka 17 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce NAP při použití membrány AFC 30.....	62
Tabulka 18 Vliv koncentrace soli na rejekci DIC při použití membrány AFC 30	64
Tabulka 19 Vliv koncentrace soli na rejekci NAP při použití membrány AFC 30	65
Tabulka 20 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci NAP.....	67
Tabulka 21 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce DIC při použití membrány AFC 40.....	69
Tabulka 22 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce NAP při použití membrány AFC 40.....	69
Tabulka 23 Vliv koncentrace soli na rejekci DIC při použití membrány AFC 40	71
Tabulka 24 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC.....	73
Tabulka 25 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci NAP.....	74
Tabulka 26 Porovnání intenzity toku permeátu pro membrány AFC 30 a AFC 40	75
Tabulka 27 Porovnání skutečných rejekcí při separaci DIC na membránách AFC 30 a AFC 40.....	76
Tabulka 28 Experimentálně stanovené a vypočtené hodnoty skutečných rejekcí léčiv pro membránu AFC 30	78
Tabulka 29 Experimentálně stanovené a vypočtené hodnoty skutečných rejekcí léčiv pro membránu AFC 40	78
Tabulka 30 Parametry modelu Spieglera-Kedemové při separaci DIC a NAP na membráně AFC 30	79
Tabulka 31 Parametry modelu Spieglera-Kedemové při separaci DIC a NAP na membráně AFC 40	80

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

A_k	porozita membrány
AOPs	pokročilé oxidační procesy (Advanced Oxidation Processes)
c_{iF}	koncentrace rozpuštěné látky i v nástřiku
c_{iM}	koncentrace rozpuštěné látky i na membráně
c_{iP}	koncentrace rozpuštěné látky i v permeátu
ČOV	čistírna odpadních vod
ČR	Česká republika
D	rozdělovací koeficient 1-oktanol/voda, závislý na pH
Da	dalton – jednotka molekulové hmotnosti (1 Da = 1 gmol ⁻¹)
d_h	hydraulický průměr
$D_{i\infty}$	difúzní koeficient
DIC	diclofenac
EC ₅₀	účinná koncentrace látky, která vyvolá změny v chování organismů
EU	Evropská unie
g	osmotický koeficient
G	Německo
GB	Spojené království Velké Británie
GC	plynová chromatografie
GCMS	plynová chromatografie v kombinaci s hmotnostním detektorem
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
J	intenzita objemového toku permeátu
J_s	intenzita molárního toku rozpuštěné látky
J_w	intenzita objemového toku čisté vody
k	koeficient přestupu hmoty
K_{ic}	stérický koeficient pro konvekci i -té látky
K_{id}	stérický koeficient pro difuzi i -té látky
Komise	Evropská komise
K_{ow}	rozdělovací koeficient 1-oktanol/voda
LCMS	HPLC v kombinaci s hmotnostním detektorem
LD ₅₀	letální dávka látky, která zahubí 50 % zkoumaných organismů
LOD	mez detekce
LOEC	nejnižší koncentrace látky vyvolávající zřejmé účinky na organismu

LOQ	mez stanovitelnosti (kvantifikace) metody
MBR	membránový bioreaktor
MF	mikrofiltrace
MO	mikroorganismy
MOB	mobilní fáze pro HPLC
NAP	naproxen
NEK	normy environmentální kvality
NF	nanofiltrace
NL	Nizozemí
OV	odpadní voda/y
p	tlak
P	permeabilita rozpuštěné látky
Pe	Pecletovo kritérium
pK_a	disociační konstanta kyseliny
PL	Polsko
POP	perzistentní organické polutanty
P_w	permeabilita čisté vody
R	plynová konstanta
R_0	pozorovaná rejekce
Re	Reynoldsovo kritérium
$r_{i,s}$	Stokesův poloměr látky i
R_M	odpor membrány
R_s	skutečná rejekce
RO	reverzní osmóza
r_p	poloměr pórů
Sc	Schmidtovo kritérium
Sh	Sherwoodovo kritérium
T	termodynamická teplota
TF	úprava aktivní vrstvy membrány technikou „thin film“
TMP	tlakové membránové procesy
u	rychlost proudění nástřiku
UF	ultrafiltrace
USA	Spojené státy americké
ŽP	životní prostředí

Řecké symboly:

Δx	délka póru, tloušťka aktivní vrstvy
$\Delta \pi$	osmotický tlak
η	dynamická viskozita vody
ρ	hustota
ϕ_i	sterický koeficient rozpuštěné látky
σ	reflexní koeficient
λ_i	poměr velikosti rozpuštěné látky i k poloměru velikosti pórů

ÚVOD

Léčiva jsou látky přirozeného nebo syntetického původu, která mohou svým působením pozitivně či negativně ovlivňovat průběhy procesů v živém organismu. Jelikož se jedná o nejvíce využívané materiály, které vykazují vysokou rezistenci vůči biodegradaci, je nutné se zabývat jejich dopadem na životní prostředí (ŽP). Do ŽP se léčiva nejčastěji dostávají průmyslovými odpadními vodami (OV) z jejich výroben a z velké části také jako metabolity vylučováním z lidských těl. Je tedy důležité se zabývat možnými postupy jejich odstranění z těchto vod.

Na čistírnách odpadních vod, které jsou v České republice primárně používány pro čištění odpadních vod, však k odstraňování léčiv (včetně diclofenacu a naproxenu) téměř nedochází. Procesy využívané na ČOV jsou neefektivní a nedokáží snížit množství těchto biologicky aktivních látek v přítékajících odpadních vodách. Dalším problémem je, že léčiva jsou transformována na strukturně různé i podobné sloučeniny a může dojít ke snížení, ale i ke zvýšení jejich biologické aktivity.

Jelikož dochází jen k minimální eliminaci léčiv na ČOV, jsou tyto látky transportovány do recipientu, kde mohou negativně ovlivňovat jednotlivé složky životního prostředí. Látky typu naproxen a diclofenac jsou totiž toxické pro vodní organismy. Zemědělskou produkcí se pak tyto látky dostávají do pitné vody a zpět k člověku.

Vzhledem k výše uvedenému byla v této práci testováno využití nanofiltrace pro separaci léčiv (naproxen a diclofenac) z modelových odpadních vod jako jedna z možností odstraňování léčiv (a jejich reziduí) ze složek ŽP.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Léčiva

Léčivý přípravek je podle zákona č. 378/2007 Sb. definován jako látka nebo kombinace látek, které mají léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, které mohou být podány lidem nebo zvířatům za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického nebo imunologického účinku nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. Léčivé látky jsou využívány k léčbě nemocí nebo k tišení bolestí [1].

1.2 Naproxen a diclofenac

1.2.1 Terapeutické účinky naproxenu a diclofenacu

Naproxen byl historicky uveden na trh jako lék na předpis Naprosyn v roce 1976 a jeho sodná sůl pod obchodním názvem Anaprox v roce 1980. Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil v roce 1994 užívání sodné soli naproxenu jako OTC léku, kde se přípravky OTC prodávají pod obchodním názvem Aleve. Naproxen je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID), který se běžně používá ke snížení středně těžké až těžké bolesti, horečky, zánětu a tuhosti. Naproxen a jeho sodná sůl jsou uváděny na trh pod různými obchodními názvy, např.: Aleve, Naprogesic, Naprosyn, Synflex [2]. Diclofenac byl patentován poprvé v roce 1969 A. Sallmannem a R. Pfisterem [3]. Podle klasifikace ATC má NAP účinky na kardiovaskulární systém, trávicí trakt, muskuloskeletární systém a respirační systém. Diclofenac působí na muskuloskeletární systém a kožní systém a na smyslové orgány [4].

Podle svého účinku se NAP a DIC řadí do skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv – NSAID [5]. Tato léčiva mají schopnost tlumit bolest, snížit teplotu a působit protizánětlivě. V krvi se váží v plazmatu na bílkoviny a jsou transportovány po těle. Při zánětlivé reakci v tkáni, kde je nízké P_{H} , se léčivo uvolňuje z plazmy a poté pronikne do buněk [6].

Princip účinku antipyretických analgetik je inhibice enzymu cyklooxygenáza. Taková inhibice může být uskutečněna různými způsoby. Klinické studie naproxenu naznačují zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod, jako je srdeční infarkt nebo mrtvice. Nicméně nedávná metaanalýza dospěla k závěru, že naproxen nenesení zvýšené riziko srdečního záchvatu nebo cévní mozkové příhody u jakékoliv běžně užívané dávky [7].

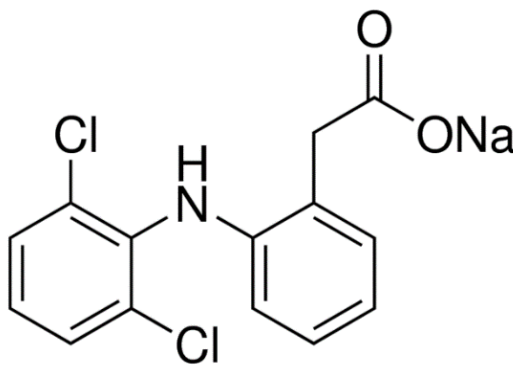
Mimo pozitivních účinků kyselých analgetik existují i jejich nežádoucí účinky – postižení zažívacího traktu, jater, ledvin a kostní dřeň. Poškození zažívacího traktu se nejprve projevuje mírně, např. jako tlak za prsní kostí, později vážně, např. vznikem vředů [6].

Diclofenac je používán pro léčení akutních bolestí. Pro dostačující analgetický účinek se používá 50 mg/den DIC, což odpovídá 500 mg/den NAP. Po perorálním podání se vstřebává zhruba stejnou dobu jako NAP. Diclofenac je metabolizován v játrech, část metabolitů odchází močí, část ve stolici. Při dlouhodobějším užívání má nežádoucí účinek na trávicí ústrojí, ledviny, játra a kostní dřeň. Doporučená denní dávka se pohybuje od 100 mg do 150 mg [6].

1.2.2 Fyzikálně-chemicko-toxikologické vlastnosti diclofenacu

Diclofenac se může vyskytovat jako draselná nebo sodná sůl. Je to bílý nebo slabě nažloutlý krystalický prášek. Je slabě hygroskopický a slabě rozpustný ve vodě, dobře se rozpouští v alkoholech. Teplota tání diclofenacu je 284°C.

Sodnou sůl diclofenacu lze nalézt pod chemickým vzorcem sodné soli kyseliny 2-(2,6-dichlorofenyl)amino]benzenoctové (viz Obr. 1). Sumární vzorec diclofenacu je $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, kterému odpovídá molekulová hmotnost 318,13 $g \cdot mol^{-1}$ a CAS číslo [15307-79-6]. Draselná sůl má obdobný chemický a sumární vzorec, molekulovou hmotnost 405,16 $g \cdot mol^{-1}$ a CAS číslo [15307-81-0] [8].



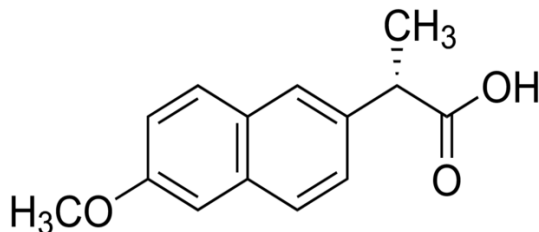
Obr. 1 Strukturální vzorec sodné soli diclofenacu [8]

Pro krysy je orální akutní toxicita diclofenacu $LD_{50} = 53 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Nemá dráždivé účinky na kůži a oči. Není klasifikován jako nebezpečná látka pro ŽP [9], nicméně při úniku do vody a dostatečné expozici působí fytotoxicky na vodní rostliny (EC_{50} již od 7,5 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$) [10] a vyšší koncentrace (80,1 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$, 48 h) vyvolávají úhyn bezobratlých živočichů [11].

1.2.3 Fyzikálně-chemicko-toxikologické vlastnosti naproxenu

Naproxen je zařazen do skupiny NSAID 2-arylpropionové kyseliny (profen). Je to bílá až téměř bílá krystalická látka bez zápachu. Je špatně rozpustný ve vodě, ale dobře rozpustný

v alkoholech. Naproxen má teplotu tání 153°C (viz Obr. 2). Sumární vzorec NAP je C₁₄H₁₄O₃ systematický vzorec 2-(6-methoxynaftalen-2-yl)propanová kyselina, molekulová hmotnost 230,094 g.mol⁻¹ a CAS číslo [22204-53-1] [12].



Obr. 2 Strukturální vzorec naproxenu [12]

Vzhledem k výskytu farmaceutických přípravků ve vodních tocích v důsledku neúplného odstraňování léčiv během čištění odpadních vod [13], byla provedena studie toxicity naproxenu sodného na larválních embryích kapra obecného (*Cyprinus carpio*). Výskyt léčiv v povrchových vodách má možný dopad na vodní organismy. Cílem uvedené studie [13] bylo posoudit subchronickou toxicitu naproxenu sodného na larvální embryo kapra obecného. K testu byly využity koncentrace naproxenu sodného 10, 50; 100 a 200 mg.l⁻¹. Tyto pokusy byly prováděny po dobu 32 dnů. Subchronická expozice naproxenu sodného měla silný vliv na larvální embryo kapra obecného. Dále byla stanovena LOEC (maximální přijatelná koncentrace toxických látek) při 10 mg.l⁻¹ pro naproxen sodný. Studie [13] prokazuje subchronické toxické účinky na organismy žijící ve vodních tocích v okolí výstupu odpadních vod z ČOV.

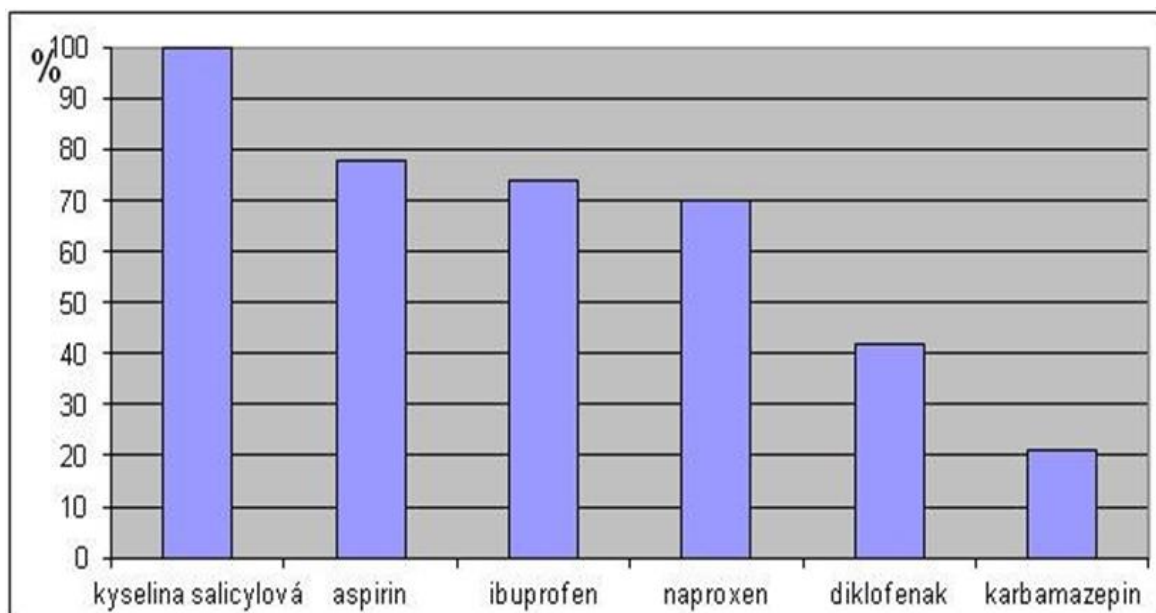
1.2.4 Cyklus léčiv v životním prostředí

V minulosti se léčivům a jejich následným dopadům na ŽP nevěnovala velká pozornost. K následnému studiu vlivu léčiv na ŽP se dospělo až s vývojem některých analytických metod schopných detekce a identifikace léčiv ve stopových množstvích. Proto léčiva patří od roku 1999 do širší skupiny, do které patří přípravky osobní péče a farmaceutické přípravky (PPCP), které jsou specifické tím, že se do OV dostávají až po jejich použití. V nedávné době však byla určitá léčiva zařazena mezi perzistentní organické polutanty (POP) [14-17].

Existují dvě hlavní cesty, kterými vstupují farmakologicky aktivní látky do životního prostředí:

Primárním vstupem léčiv do životního prostředí může být prostřednictvím jejich uživatelů, a to jak lidskou, tak i zvířecí populací. Spotřeba léčiv je do velké míry ovlivněna

doporučeními lékařů, lékárníků a dalších odborníků. V dnešní době však nelze přesně určit spotřebu léčiv, tzn. zjistit přesné množství léčiv, která se dostávají do životního prostředí. Na čistírny odpadních vod přicházejí léčiva a jejich metabolity jako součást výměšků (viz Obr. 4). Diclofenac je přibližně z 65 % vyloučen v moči, ve které jsou přítomny formy jako jsou 4'-hydroxy-diclofenac a 4',5-dihydroxy-diclofenac. Diclofenac se také vylučuje ve formě glukuronidů. Naproxen se přibližně vylučuje z 95 %, z toho asi 70 % v nezměněné podobě a zbývající část jako inaktivní 6-o-desmethylnaproxen a jeho konjugáty. Odstranění léčiv na čistírnách odpadních vod velice závisí na jejich chemických vlastnostech a čisticím procesu. Na čistírnách odpadních vod jsou léčiva separována především sorpcí a biodegradací. Na čistírnách odpadních lze předpokládat 40% až 70% odstranění diclofenacu i naproxenu.



Obr. 3 Účinnost odstranění diclofenacu a naproxenu na ČOV¹

Primární mechanismus separace léčiv není úplně jasný. Dříve publikovaný článek [5] uvádí jako primární mechanismus separace biodegradaci, současný zdroj [15] uvádí jako hlavní mechanismus separace adsorpci na aktivovaný kal. Některé typy léčiv se mohou zdržovat

¹ https://www.google.cz/search?biw=1366&bih=662&tbm=isch&sa=1&ei=ig8jWt-KJ4vGgAbMv62wAQ&q=%C4%8Dov+odstran%C4%9Bn%C3%AD+naproxenu&oq=%C4%8Dov+odstran%C4%9Bn%C3%AD+naproxenu&gs_l=psy-ab.3...449844.454912.0.455125.24.24.0.0.0.163.2386.2j19.21.0...0...1c.#imgrc=nNLHP_7mjEkoQM:

v organismech nebo i v čistírenských kalcích. Takový to kal použitý na zemědělskou půdu ji však může kontaminovat [5, 15, 16].



Obr. 4 Hlavní zdroje kontaminace ŽP léčiv [16]

Sekundární vstup léčiv do životního prostředí je ve velké míře zapříčiněn průsakem ze skládek, na kterých se ukládají nevyužitá léčiva. Jako další zdroj je možné uvažovat farmaceutické výroby [14, 16].

Na Obr. 4 je znázorněn osud léčiv v ŽP. Jak je z Obr. 4 zřejmé, jsou nejvíce zasaženy povrchové vody. Léčiva a jejich metabolity mohou být dále adsorbovány na suspendovaných nebo koloidních částicích nebo mohou podléhat biologické, chemické nebo fyzikálně-chemické přeměně.

Znečištění podzemních vod je nižší zřejmě z hlediska výskytu vrstev s dostatečnou sorpční schopností a vrstev s malou propustností. Kontaminace je spíše lokálního původu, tj. pocházející z bodových zdrojů znečištění. Jestliže se tento trend nezmění, koncentrace léčiv v podzemních vodách budou i nadále růst [16].

V roce 2013 byl proveden průzkum zasažení pitné vody farmakou v ČR. Z analýz [18] lze vypožorovat, že nejvíce zasažena jsou místa, jenž pitnou vodu upravují ze surové povrchové vody z dolních toků řek, do kterých vtékají tzv. vyčištěné OV z ČOV. V této studii byl také zkoumán NAP i DIC. Mez stanovení u těchto léčiv byla $0,5 \text{ ng.l}^{-1}$. V první vlně měření byla hodnocena míra kontaminace pitných vod na celém území ČR a jednotlivá odběrová místa byla volena tak, aby byl dodržen poměr zastoupení zdrojů podzemní a povrchové vody. Bylo

zjištěno, že žádný ze vzorků neobsahoval koncentraci NAP a DIC vyšší než 0,5 ng.l⁻¹. V druhé vlně měření byla věnována pozornost na výstupy z úpraven vod používajících k úpravě pitné vody surovou povrchovou vodu z dolních toků řek. Z 23 vybraných lokalit zde již byly detekovány koncentrace NAP v rozmezí 0,5 – 3 ng.l⁻¹ (5 lokalit) a DIC v rozmezí koncentrací 0,6 – 3,9 ng.l⁻¹ (2 lokality). Poté byla zjišťována koncentrace léčiv v distribuční síti. V této vodě však byla koncentrace NAP a DIC pod detekčním limitem [18].

Ke kontaminaci zemědělské půdy léčivy může docházet kvůli použití upravených čistírenských kalů² nebo zavlažováním pomocí vyčištěné OV. Léčiva se díky svým vlastnostem zachycují v půdě různými způsoby. Např. rozsah jejich sorpce může být odvozen z log K_{ow} , kde se NSAID (především DIC) sorbují do půdy s vyšším podílem huminových látek a do spodních vod pronikají pomaleji. Sorbované NSAID v půdě docela dobře podléhají biodegradaci (poločas rozpadu DIC je méně než 5 dnů) [5, 15, 16, 19, 20].

V České republice byly v projektu „Optimalizace nakládání s kaly komunálních čistíren odpadních vod“ [19] stanoveny koncentrace léčiv v čistírenském kalu. U DIC a NAP byly předpokládány nízké koncentrace v kalu, protože se jedná o slabé kyseliny (DIC pK_a 4,08 a NAP pK_a 4,20), které se při neutrálním pH ve vodě vyskytují hlavně jako ionty s nízkou tendencí k adsorpci na kal. Při poklesu hodnoty pH dochází k nepatrnému zvýšení adsorpce na kal. Pro malé i velké čistírny odpadních vod byly odebrány dva vzorky jeden v květnu a druhý v říjnu. Koncentrace DIC v čistírenských kalech z velkých ČOV (více než 40 000 ekvivalentních obyvatel (EO)) byly v rozmezí 5–35 μg.kg⁻¹ sušiny kalu. Opakovaně byla jeho koncentrace zjištěna na ČOV v Jihomoravském a Libereckém kraji. Koncentrace DIC v kalech z malých ČOV (rozmezí 2 000 – 15 000 EO) byly v rozmezí 5–75 μg.kg⁻¹. Diclofenac byl detekován u kalů jak z malých, tak i velkých ČOV skoro ve všech krajích. Nejvyšší koncentrace byla zjištěna na čistírnách odpadních vod v Kraji Vysočina, kde byl celkově DIC detekován v 68 % všech odebraných vzorků [19].

Vznikající čistírenské kaly lze upravovat a zpracovávat různými způsoby, tj. např. anaerobní stabilizací, která produkuje bioplyn. U anaerobní stabilizace čistírenských kalů byl zkoumán a zjištěn různý vliv farmak na množství vytvořeného bioplynu. Hlavní negativní vliv byl pozorován u DIC nebo amoxicilinu a karbamezapinu, zatímco tramadol na množství vyprodukovaného bioplynu působil spíše pozitivně. Z výzkumu je zřejmé, že farmaka z této skupiny mohou na mikroorganismy působit zcela odlišně [21].

² Dle zákona č. 185/2001 Sb. a vyhlášky 437/2016 Sb.

Vliv farmak na části životní prostředí může být velmi specifický. Léčiva jsou vysoce biologicky aktivní již při nízkých koncentracích. Během jejich metabolizace se může biologická aktivita snížit nebo naopak ještě zvýšit. Aby bylo možné pochopit reálný osud léčiv v ŽP, nestačí sledovat pouze základní sloučeninu, ale také její produkty rozkladu. Z těchto důvodů však nízké koncentrace a velké spektrum látek znemožňují přesné určení jejich vlivu a dopadů na životní prostředí. Podobné je i působení hormonálních léčiv, která negativně působí na reprodukční orgány vodních organismů [15, 16].

V případě, že je léčivo v recipientu obsaženo jednotlivě, může se jeho akutní účinek projevit až při mnohem vyšších koncentracích. Vliv léčiv se navzájem doplňuje a účinky se sčítají, nebo naopak svými účinky mohou působit proti sobě. Vždy záleží na výsledné směsi a koncentraci přítomných biologicky aktivních složek.

1.2.5 Způsoby prevence a separace diclofenacu a naproxenu v ŽP

Pro omezení množství uvolněných farmak do životního prostředí by bylo vhodné změnit některé systémy ve zdravotnictví, tzn. omezit předepisování léčiv. Snížení množství užívaných farmak by se mohlo podařit i pomocí změny přístupu. Tím lze předejít vzniku odpadu farmaceutik a nutnosti řešit, v jakých zařízeních ho likvidovat [15].

Možnost, jak snížit zatížení životního prostředí léčivy, je kontrola zdrojů znečištění. Jedná se např. o správné nakládání s prošlými léčivy nebo eliminaci léčiv z moči pacientů v nemocnici [16].

EU se snaží eliminovat hodnoty farmak ve vodách. Členské státy se zavázaly k plnění směrnice 2000/60/EC ze dne 23. 10. 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky. Tato směrnice byla několikrát aktualizována (směrnicí 2008/105/ES ze dne 11. 3. 2008, směrnicí 2013/39/EU ze dne 12. 8. 2013 a prováděcím rozhodnutím 2015/495 ze dne 20. 3. 2015). Tento rámec vodní politiky se týká povrchových, brakických, pobřežních a podzemních vod a slouží k udržení a zlepšení jakosti vod. V ČR se jedná o jakost povrchových vod a jejich možné opětovné využití, ochranu vodních ekosystémů a zmírnění účinků povodní a sucha. Pro zajištění dostatečné kvality vod je dán soubor maximálních koncentrací (NEK, neboli normy environmentální kvality) pro obzvláště perzistentní, toxické a kumulující se látky v ŽP, tzv. prioritní látky³. Mezi těmito prioritními látkami nejsou nyní léčiva zahrnuta, nicméně v návrhu Evropské komise 2011/0429 (COD) ze dne 31. 1. 2012 byl DIC zařazen mezi prioritní

³ Konečným cílem směrnice 2000/60/EC je odstranění prioritních nebezpečných látek (v příloze X, označeny křížkem) a dosažení jejich koncentrací v mořské vodě blízké hodnotám jejich přirozeného výskytu, u syntetických pak blízké nule. K tomu je Komise oprávněna učinit omezující opatření.

látky s NEK – roční průměr ve vnitrozemních povrchových vodách 100 ng.l⁻¹. Tento návrh zatím nebyl přijat. V roce 2013 byl DIC zařazen mezi sledované látky. O dva roky později (viz. (EU) 2015/495) zůstává na seznamu sledovaných látek pro vyhodnocení jeho nebezpečnosti na ŽP. Pokud se prokáže jeho nebezpečnost, může být v roce 2018 během aktualizace seznamu prioritních látek přiřazena DIC určitá hodnota NEK [15].

Legislativa v České republice využívá směrnice Evropské unie a limity pro léčiva. Tyto limity nejsou zpoplatněným parametrem (viz zákon č. 250/2016 Sb., vyhláška č. 252/2004 Sb., nařízení vlády 401/2015 Sb. a 57/2016 Sb.) [22].

1.3 Odpadní vody

Průmyslové OV vznikají v těžařském závodu nerostů, v zemědělství nebo v průběhu výrobního procesu [23]. Suroviny a pomocné látky vstupují do výrobního procesu jako, např. různá rozpouštědla, a z výrobního procesu vystupují produkty, meziprodukty a odpady, jako jsou různé matečné louhy, kondenzáty a oplachové vody. [24]. Jejich vlastnosti jsou dány druhem průmyslu. Organické látky, které znečišťují průmyslové OV, mohou být netoxické a dobře biologicky rozložitelné, látky toxické a biologicky rozložitelné, látky netoxické a špatně biologicky rozložitelné a látky toxické a špatně biologicky rozložitelné [23].

POP patří do speciální skupiny látek, které jsou velmi špatně biologicky odbouratelné a potenciálně toxické [25]. Další typ odpadních vod jsou vody splaškové, které vznikají v domácnostech a sociálních zařízeních. Organické látky ve splaškových vodách jsou zpravidla dobře biologicky rozložitelné, ale jejich negativní charakter je způsoben hlavně patogenními organismy [23]. Objevují se také studie, které testují vliv biologicky aktivních mikropolutantů, což jsou látky, které se ve vodách obvykle vyskytují v koncentraci $\mu\text{g.l}^{-1}$ až ng.l^{-1} . Mezi tyto látky mohou patřit prostředky osobní péče, léčiva, atd. [26].

Vypouštění průmyslových odpadních vod do kanalizačních sítí lze jen na základě povolení vodoprávního úřadu, které se řídí vodním zákonem⁴. Limity stanovuje nařízení vlády 401/2015 Sb. Je sledováno mnoho dalších ukazatelů⁵, mezi nimi těžké kovy, NEL, AOX, atd. Ukazuje se, že nejhorší průmyslové znečištění z 90. let bylo pravděpodobně zvládnuto [27], nicméně pokračují stále snahy o zlepšení kvality vodních toků, např. v operačním programu životního prostředí 2014 – 2020 je jednou z prioritních os zlepšit kvalitu vody pocházející z komunální [28].

⁴Vodní zákon (254/2001 Sb.)

⁵Podmínky pro vypouštění odpadních vod, VAS,a.s. divize Třebíč (2017), dostupné z: <http://www.vodarenska.cz/file/1772>

V dnešní době je kladen Komisi neustále větší důraz na opětovné využití vyčištěných OV. Podklady Evropské unie (EU) k vodohospodářství popisující možnost využití OV jako dalšího vodního zdroje, byly vydány již v roce 2013. V roce 2015 byly uvedeny podklady sestavení minimálních požadavků na kvalitu vyčištěných odpadních vod na zemědělské závlahy a obnovování hladin podzemních vod v Evropě. V různých částech EU již využívají odpadní vody z dolních toků řek na vodu pitnou. Do ledna 2017 probíhaly konzultace Komise k zvažovaným opatřením pro stanovení minimálních limitů vyčištěných odpadních vod k opětovnému použití [29].

1.4 Metody odstraňování léčiv z odpadních vod

Česká republika využívá nejčastěji k čištění odpadních vod dvoustupňové čistírny odpadních vod [30], a proto se převážně upírá pozornost na mechanismy degradace farmak v těchto zařízeních a na jejich eventuální zvýšení účinnosti. Účinnost čištění odpadní vody se na každém zařízení liší nezávisle na chemických vlastnostech léčiv. Odstraňování léčiv na čistírnách odpadních vod může ovlivňovat mnoho aspektů, mezi které patří technologie čištění, doba zdržení, roční období, výkon čistíren odpadních vod, ale i teplota okolí nebo srážky [16,17].

Hlavními mechanismy degradace léčiv na běžné ČOV je sorbce na kal, biotická degradace a abiotická degradace i s hydrolýzou a fotodegradací [16].

Za nejvýznamnější mechanismus odbourání léčiv ve vodách je považována fotodegradace. Existují dva typy mechanismů – v případě, že léčivo přímo reaguje s elektromagnetickým zářením, absorbuje ho a následně se rozpadá na jednodušší sloučeniny, jedná se o fotolýzu nebo je mechanismem radikálový rozpad léčiva způsobený silnými oxidovadly, např. hydroxylovým radikálem ($\bullet\text{OH}$), který ve vodě vzniká interakcí slunečního záření s dalšími látkami [16, 17].

Při sorpci léčiv se dle jejich fyzikálně-chemických vlastností uplatňují dva základní mechanismy – absorpce a adsorpce. K absorpci dochází na základě interakce hydrofobních skupin s lipofilními částmi kalu (např. buněčné membrány s mikroorganismy). Adsorpce léčiv probíhá na základě vzniku elektrostatických sil mezi kladně nabitými molekulami léčiv a záporně nabitou biomasou [16].

Působení mikroorganismů probíhá tak, že dochází k úplnému nebo částečnému rozkladu léčiv. Účinnost biodegradace záleží především na stáří aktivovaného kalu, dostupnosti léčiv z vody, oxidačně-redukčních podmínkách, sorpci, pH a na konečném uspořádání dané

technologie [16]. Na biologickou rozložitelnost léčiv má příznivý i vliv vyšší doba zdržení a především vyšší stáří aktivovaného kalu [17]. Pro aktivovaný kal starý 15 – 20 dní je uváděna účinnost odstranění většiny farmak a i diclofenacu a kyseliny klofibrové až 90%. Maximální redukce Diclofenacu (z 50 %) byla dosažena při použití 20 – 50 dní starého aktivovaného kalu. Z tohoto pohledu je pak zřejmé, proč membránové bioreaktory (MBR), které umožňují udržovat vysoké stáří aktivovaného kalu, obvykle vykazují vyšší účinnost při eliminaci farmak [14]. Pro některá léčiva byla popsána biologická degradační konstanta popisující jejich eliminaci na aktivovaném kalu [31].

Jelikož vodní toky mohou být ovlivněny koncentrací léčiv a jejich metabolity mohou ovlivňovat vodní ekosystémy a zdroje pitné vody i při účinnostech čištění 99 %, je rozumné uvažovat o metodách, které by účinnost vyčištění vody na ČOV zvýšily. V praxi je toto často řešeno přidáním dalšího stupně čištění. Tím může být chemická oxidace, adsorpce na AC, membránové separační metody nebo jejich kombinace [14-16].

Chemická oxidace zahrnuje reakci léčiv se silnými oxidačními činidly, jako je např. $\bullet\text{OH}$, který může být ve vodě generován interakcí UV záření s H_2O_2 , Fentonovou reakcí nebo dalšími technikami patřící do skupiny AOPs. Mezi tato činidla lze zařadit také O_3 , který dokáže i přes svoji vyšší selektivitu účinně odstranit relativně široké spektrum látek. Vhodnost této techniky byla zkoumána pro DIC, NAP a další látky. Značná výhoda ozonizace je, že má nižší náklady, než tomu je např. u adsorpce [16, 32].

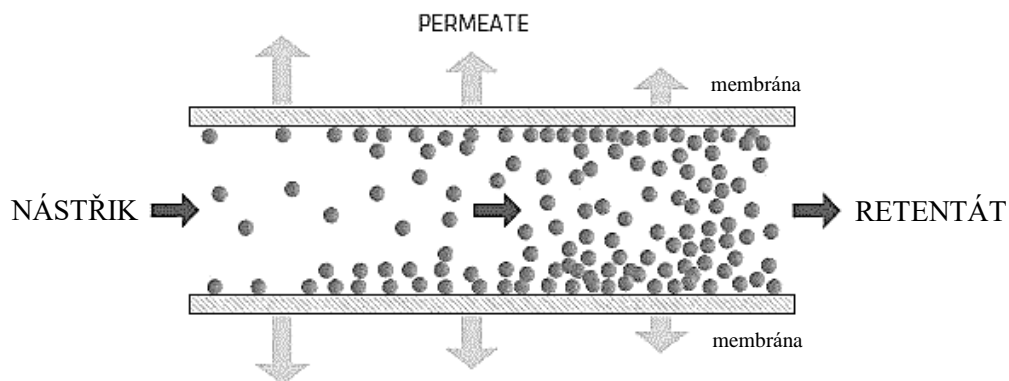
Membránové separace používají polopropustnou přepážku, která neumožňuje průchod léčiv z nátoků a vyznačují se vysokou účinností. V dnešní době jsou používány pro úpravu pitné vody [33]. Existuje celá řada publikací popisujících jejich použití i pro čištění odpadních vod [33, 34]. Náklady na provoz membránové separační jednotky jsou o něco nižší než u adsorpce.

Adsorpce na aktivní uhlí je využíváno pro odstranění organických, převážně nepolárních látek. Použití aktivního uhlí v sobě zahrnuje velkou výhodu pro léčiva, která se jiným způsobem odstraňují velmi obtížně. Rozšíření adsorpce pro čištění odpadních vod však není možné především z ekonomických důvodů [14, 16].

1.5 Tlakové membránové procesy

Tlakové membránové procesy slouží k zkoncentrování nebo čištění zředěných roztoků a disperzí. Jejich základním separačním elementem je selektivní, polopropustná (semipermeabilní) membrána. Na tu je tzv. *cross-flow* způsobem (příčný tok – viz Obr. 5) přiváděna zpracovávaná surovina (nástržik). Membránou některé komponenty procházejí

(permeát) a jiné zůstávají v nástríku, kde se postupně zvyšuje jejich koncentrace (retentát). Selektivita membrány je dána mírou průniku dané komponenty a závisí na velikosti pórů membrány, na jejích povrchových vlastnostech (náboj, smáčivost atd.) a na rozdílné difuzi nebo rozpouštění určitých komponent v materiálu membrány [33].



Obr. 5 Schematické znázornění *cross-flow* způsobu separace [33]

Výkon membránového zařízení je určen selektivitou membrány a intenzitou toku permeátu membránou. Intenzita toku permeátu (J) je definována jako objem permeátu (V_P), jenž projde membránou za jednotku času (τ) vztažený na jednotku plochy membrány (A = separační plocha membrány) – viz rovnice(1) [33]:

$$J = \frac{1}{A} \cdot \frac{dV_P}{d\tau} \quad (1)$$

Projevem selektivity membrány je skutečnost, že je během separace určitá komponenta částečně nebo zcela zachycena a zůstává v nástríku, zatímco molekuly rozpouštědla (vody) procházejí membránou do permeátu. Míra zachycení složky může být popsána součinitelem rejekce (R_0), který vyjadřuje poměr koncentrace látky v permeátu (c_P) ke koncentraci látky v nástríku (c_F) – viz rovnice (2) [33].

$$R_0 = \frac{c_{iF} - c_{iP}}{c_{iF}} = 1 - \frac{c_{iP}}{c_{iF}} \quad (2)$$

Hodnota R_0 se pohybuje v intervalu od 0 do 1. Nulová hodnota znamená, že tato komponenta úplně prochází do permeátu. Rejkece rovná 1 znamená opačný případ, tj. že daná komponenta vůbec neprochází membránou a zůstává v nástríku [33].

Průchod komponent membránou je způsoben tlakovým rozdílem, který je nad membránou a pod ní. Díky němu procházejí membránou nízkomolekulární látky, zatímco větší částice a molekuly jsou zachyceny. Podle aplikovaného tlakového rozdílu, vlastností použité

membrány a podle metody [33] převažujícího transportního mechanismu jsou TMP rozdělovány na následující základní techniky [33]:

- mikrofiltrace (MF),
- ultrafiltrace (UF),
- nanofiltrace (NF),
- reverzní osmóza (RO).

Parametry jednotlivých metod jsou přehledně shrnuty v Tabulce 1 [33].

Tabulka 1 Parametry tlakových membránových procesů [33]

Mikrofiltrace	Ultrafiltrace	Nanofiltrace/Reverzní osmóza
separace částic, bakterií, kvasinek	separace koloidních částic, makromolekul	separace nízkomolekulárních látek (soli, glukóza, laktóza)
osmotický tlak zanedbatelný	osmotický tlak zanedbatelný	osmotický tlak vysoký
nízký rozdíl tlaků ($< 0,4$ MPa)	nízký rozdíl tlaků ($0,1 - 1$ MPa)	vysoký rozdíl tlaků ($1 - 10$ MPa)
struktura membrány symetrická nebo asymetrická	struktura membrány asymetrická	struktura membrány asymetrická
tloušťka aktivní vrstvy: symetrické cca $10 - 150$ μm asymetrické cca 1 μm	tloušťka aktivní vrstvy: asymetrické cca $0,1 - 1$ μm	tloušťka aktivní vrstvy: asymetrické cca $0,1 - 1$ μm
separace založená na rozdílné velikosti částic	separace založená na rozdílné velikosti částic	separace založena na rozdílné rozpustnosti a difuzivitě

Vhodnými metodami pro odstraňování léčiv jsou NF nebo RO. NF jsou oddělovány nízkomolekulární látky ($200 - 1000$ Da) a vícevalentní soli od jednovalentních solí a od molekul rozpouštědla. Použité tlakové rozdíly se pohybují v rozmezí $1 - 4$ MPa. NF membrány představují předěl mezi mikroporézními a neporézními membránami. Pro NF se používají kompozitní membrány, které mají aktivní vrstvu o velmi malé tloušťce spojenou s podpůrnou vrstvou o větší tloušťce, která může být tvořena různými materiály. Je žádoucí, aby pro zajištění dostatečné selektivity membrány byla tloušťka aktivní vrstvy co nejnižší, a tak byl i co nejnižší hydraulický odpor proti toku permeátu. Tloušťka aktivní vrstvy NF membrán je menší než 1 μm a tloušťka nosiče obvykle v rozmezí $50 - 150$ μm . Vhodnými materiály pro separaci vodných systémů jsou hydrofilní polymery s nízkou propustností pro separovanou složku. Mohou jimi být estery celulózy, tj. např. di- nebo triacetát celulózy, nebo aromatické polyamidy [33].

Separáčnı vlastnosti membrán jsou dány jejich dělicı schopnostı. Dělicı schopnost vyjadřuje, jak velké částice membrána zadrží. V případě NF membrán je jejich dělicı schopnost závislá na velikosti pórů, kdy se uplatňuje tzv. sterický efekt, a na druhé straně na jejich náboji (uplatňuje se zde tzv. Donanův elektrický efekt). Jak náboj membrány, tak částic, je závislý na

pH prostředí. Kompozitní membrány s polyamidovou selektivní vrstvou mají díky obsahu malého množství karboxylových skupin slabě záporný náboj. Kompozitní membrány s kationtově selektivní polysulfonovou vrstvou nesou silný záporný náboj. V některých případech, kdy proces klade na membrány požadavky z hlediska vysokoteplotní a mechanické odolnosti nebo odolnosti v korozivním prostředí, jsou používány membrány z anorganických materiálů. NF membrány mohou být vyráběny na bázi amorfních oxidických fází, zeolitů nebo mikroporézního uhlíku [33].

1.5.1 Charakterizace membrán

Pro předpověď výkonu membrány u konkrétní aplikace je nutná její charakterizace. Membrány jsou charakterizovány strukturálními parametry (jako je velikost pórů, distribuce velikosti pórů), volným objemem (mezerovitostí), tloušťkou aktivní vrstvy a separačními vlastnostmi. Charakterizace vede k určení strukturálních a morfologických vlastností dané membrány. Při charakterizaci NF membrán platí, že se jedná o asymetrické membrány, u kterých je hlavní odpor proti přestupu hmoty soustředěn v aktivní vrstvě. Přestože mají NF membrány póry (průměr kolem 2 nm), jejich mechanismus separace je založen i na principech typických pro neporézní membrány [33].

U porézních membrán je předmětem charakterizace tloušťka aktivní vrstvy, distribuce velikosti pórů a povrchová mezerovitost (typicky pro UF, částečně pro NF membrány). Tyto charakteristiky je možné určit metodami permporometrie, termoporometrie, metodou vytlačování kapaliny nebo retenčním měřením. Retenčním měřením je určována tzv. hodnota *cut-off*. Představuje molekulovou hmotnost látky, která je z 90 % zadržena membránou. Tato hodnota závisí na více parametrech, jako je tvar a povaha separované látky, interakce s membránou, výskyt koncentrační polarizace, a však také na experimentálních podmínkách, jako je tlakový rozdíl, rychlost proudění nástríku, koncentrace a typ rozpuštěné látky, atd. Pro testování membrány na její *cut-off* se používají různé látky s přesně definovanou molekulovou hmotností [33].

Mezi faktory charakterizující neporézní membrány patří chemická povaha a morfologie polymeru či rozsah interakcí mezi polymerem a jednotlivými komponentami. Přejít hmoty v neporézní membráně probíhá rozpouštěním a difuzí, tzn. na základě rozličných rozpustností nebo difuzních koeficientů komponent v materiálu membrány. Při charakterizaci neporézních membrán se tedy jedná o určení fyzikálních vlastností vztažených k chemické struktuře, které je možné určit metodami měření permeability plynů a kapalin, stanovením dalších

fyzikálních vlastností (teplota skelného přechodu, krystalinita a hustota) nebo metodami povrchové analýzy [33].

1.5.2 Koncentrační polarizace

Koncentrační polarizace je jev, který je způsoben akumulací separovaných látek u povrchu membrány. Vyšší koncentrace látek u povrchu membrány působí na výkonnost procesu (snížení J , zvýšení koncentrace látky v permeátu). Její negativní působení se nejvíce projevuje při MF a UF. U NF je její vliv nízký, a u RO je možného dokonce zanedbat [33].

Pozorovaná (zdánlivá) rejekce R_o je definována jako poměr koncentrace rozpuštěné látky i v permeátu (c_{iP}) ke koncentraci této látky v nástríku (c_{iF}) (viz rovnice (2)). Její hodnota je závislá na procesním uspořádání, zejména na poměru J/k [33, 35].

Pro každou membránu může být stanovena i její skutečná (vlastní) rejekce R_s , která je definovaná jako poměr koncentrace látky v permeátu ke koncentraci této látky na povrchu membrány (c_{iM}) (viz rovnice (3)). Koncentraci c_{iM} není možné měřit přímo, dopočítává se z rovnic popisujících koncentrační polarizaci [33, 35].

$$R_s = 1 - \frac{c_{iP}}{c_{iM}} \quad (3)$$

Vliv koncentrační polarizace lze podle filmového modelu charakterizovat pomocí rovnice (4), kde k je koeficient přestupu hmoty v polarizační vrstvě [35]:

$$c_{iM} = c_{iP} + (c_{iF} - c_{iP}) \times e^{(J/k)} \quad (4)$$

Koeficient přestupu hmoty pro turbulentní tok v tubulárních membránách (viz. rovnice (4)) může být určen pomocí Sherwoodova vztahu s Deisslerovou kolerací (rovnice (5), kde je Reynoldsovo (Re), Schmidtovo (Sc) a Sherwoodovo (Sh) kritérium vyjádřeno rovnicemi (6), u je rychlost proudění nástríku membránou, d_h je hydraulický průměr (v našem případě průměr tubulární membrány) a $D_{i\infty}$ je objemová difuze rozpuštěné látky i a μ a ρ je dynamická viskozita a hustota vodného roztoku [35].

$$Sh = 0,023 Re^{0,875} Sc^{0,25} \quad (5)$$

$$Re = \frac{u\rho d_h}{\eta}, Sc = \frac{\eta}{\rho D_{i\infty}} \text{ a } Sh = \frac{k d_h}{D_{i\infty}} \quad (6)$$

1.5.3 Transport látek membránou

Transport látek NF membránou (nebo také tok rozpouštědla membránou) se popisuje různými modely s rozdílnou představou o struktuře membrány (porézní, neporézní) [33].

Pro neporézní membrány se odvíjí od propustnosti materiálu membrány pro komponenty při aplikaci gradientu teploty, tlaku, koncentrace, příp. vlivem vnějšího silového pole. Základní model pro neporézní polymerní membrány je model rozpouštění-difuze, probíhající ve třech krocích. Nejprve sorpce komponenty na povrch membrány, difuze materiálem membrány a následně desorpce z povrchu druhé strany membrány.

Druhá skupina modelů zahrnuje i porozitu membrány a tím tyto modely respektují tzv. síťový jev. Příkladem takového modelu může být modifikovaný porézní model nebo modely založené na rozšířené Nernst-Planckově rovnici (DSPM, SEDE, atd.).

Třetí skupinou jsou modely založené na nerovnovážné termodynamice. Tyto modely nepředpokládají žádné strukturální parametry membrány. Membránu považují za „černou skříňku“. Do této skupiny patří např. model Kedemové-Katchalského nebo model Spieglerův-Kedemové [33].

DSPM model pro nenabitě látky

Donnanův stérický model (DSPM) vychází z představy porézního, homogenního a nabitého povrchu membrány. NF membrána je v tomto případě popsána jako svazek válcovitých trubiček – pórů (mající poloměr r_p a délku Δx , kdy jejich $\Delta x \gg r_p$) nebo jako svazek štěrbin s délkou Δx a poloviční šířkou r_p . Rejekce nenabitě látky je dána pouze sterickým efektem. Poloměr r_p a poměr tloušťky k porozitě membrány ($\Delta x/A_k$) je možné popsat jako součást rovnice (7) [33, 35]:

$$R_s = 1 - \frac{c_{iP}}{c_{iM}} = 1 - \frac{\phi_i K_{i,c}}{1 - [(1 - \phi_i K_{i,c}) \times e^{-Pe}]} \quad (7)$$

kde Pecletovo kritérium (Pe) je definováno jako:

$$Pe = \frac{K_{i,c} J}{K_{i,d} D_{i,\infty}} \times \frac{\Delta x}{A_k} \quad (8)$$

a ϕ_i je sterický koeficient rozpuštěné látky i , $K_{i,d}$ a $K_{i,c}$ jsou koeficienty, vyjadřující zabránění prostupu látek membránou konvekcí a difuzí, A_k je porozita membrány a Δx je efektivní tloušťka membrány. Výrazy pro $K_{i,d}$ a $K_{i,c}$ jsou rozdílné pro různou geometrii pórů. Dechadilokem a Deenem byly pro tyto koeficienty odvozeny rovnice, které jsou vhodné

pro celý rozsah poměru velikosti rozpuštěné látky i k velikosti pórů (λ_i) v rozsahu 0 – 1 (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Rovnice pro výpočet sterických koeficientů pro konvekci a difuzi

Štěrbínové póry	Válcovité póry
$\phi = 1 - \lambda_i$	$\phi = (1 - \lambda_i)^2$
$\lambda_i = \frac{r_{i,s}}{r_p}$	$\lambda_i = \frac{r_{i,s}}{r_p}$
Sterický koeficient pro difuzi $K_{i,d}$	
$K_{i,d} = \frac{H(\lambda_i)}{\phi_i}$	$K_{i,d} = \frac{H(\lambda_i)}{\phi_i}$
$H(\lambda_i) = 1 + \frac{9}{16}\lambda_i \ln \lambda_i - 1,19358\lambda_i + 0,4285\lambda_i^3 - 0,3192\lambda_i^4 + 0,08428\lambda_i^5$	$H(\lambda_i) = 1 + \frac{9}{8}\lambda_i \ln \lambda_i - 1,56034\lambda_i + 0,528155\lambda_i^2 + 1,91521\lambda_i^3 - 2,81903\lambda_i^4 + 0,270778\lambda_i^5 + 1,10115\lambda_i^6 - 0,435933\lambda_i^7$
Sterický koeficient pro konvekci $K_{i,c}$	
$K_{i,c} = \frac{W(\lambda_i)}{\phi_i}$	$K_{i,c} = \frac{1 + 3,867\lambda_i - 1,907\lambda_i^2 - 0,834\lambda_i^3}{1 + 1,867\lambda_i - 0,741\lambda_i^2}$
$W(\lambda_i) = 1 - 3,02\lambda_i^2 + 5,776\lambda_i^3 - 12,3675\lambda_i^4 + 18,9775\lambda_i^5 - 15,2185\lambda_i^6 + 4,8525\lambda_i^7$	

Porovnáním vypočtené rejekce R_s nenabitě látky a hodnoty získané na základě změřené pozorované rejekce přepočítané filmovým modelem na skutečnou rejekci, je možné dopočítat velikost pórů membrány [35].

Poměr Δx k A_k může být vypočten z J_w pomocí Hagen-Poiseuilleových rovnic lišících se v závislosti na geometrii pórů. Rovnice (9) je určena pro válcovité póry a rovnice (10) je určena pro štěrbinové póry. P_w je permeabilita čisté vody [35]:

$$J_w = P_w \Delta p = \frac{r_p^2}{8\eta \frac{\Delta x}{A_k}} \Delta p \quad (9)$$

$$J_w = P_w \Delta p = \frac{r_p^2}{3\eta \frac{\Delta x}{A_k}} \Delta p \quad (10)$$

Substitucí výrazu $\Delta x/A_k$ ve vztahu (8) rovnicemi závislých na geometrii pórů (rovnice (9) a (10)) a dosazením upraveného vztahu (8) do rovnice pro výpočet reálné rejekce (7), je možné vypočítat r_p . Dosazením r_p do rovnic (9) a (10) je možné dopočítat $\Delta x/A_k$ [35].

Spieglerův-Kedemové model

V tomto modelu je transport rozpuštěné látky membránou vyjádřen jako součet difuzního a konvektivního toku. Hnací silou difuzního toku je koncentrační rozdíl a hnací silou konvektivního toku je aplikovaný tlakový rozdíl nad a pod membránou. Vlastní intenzitu lze popsat rovnicemi (11) a (12) [33]:

$$J_w = P_w(\Delta p - \sigma \Delta \pi) \quad (11)$$

$$J_s = P(c_{iM} - c_{iP}) + (1 - \sigma)J_w c \quad (12)$$

kde J_w je intenzita objemového toku čisté vody, J_s je intenzita molárního toku rozpuštěné látky, P je permeabilita membrány pro rozpuštěnou látku, σ je reflexní koeficient, c je hmotnostní koncentrace a $\Delta \pi$ je rozdíl osmotických tlaků mezi nástřikem a permeátem. Pokud je na obou stranách membrány vysoká koncentrace komponenty, je nutné rovnici (12) uvažovat v diferenciálním tvaru (viz rovnice (13)), kde $P' = P\Delta x$ je lokální permeabilita rozpuštěné látky (soli) [33].

$$J_s = -P' \left(\frac{dc}{dx} \right) + (1 - \sigma)J_w c \quad (13)$$

Po integraci rovnice (13) je možné získat vztah (14) pro výpočet skutečné rejekce přes celou tloušťku membrány [33].

$$R_S = 1 - \frac{c_P}{c_F} = \frac{\sigma \left[1 - \exp \left(-\frac{1-\sigma}{P} J_w \right) \right]}{1 - \sigma \times \exp \left(-\frac{1-\sigma}{P} J_w \right)} \quad (14)$$

Z rovnice (14) vyplývá, že rejekce roste s rostoucím průtokem permeátu a dosahuje limitní hodnoty reflexního koeficientu (σ) při nekonečně velkých průtocích. Reflexní koeficient σ charakterizuje konvektivní transport membránou, protože při nekonečně velkých průtocích může být difuzní tok zanedbán. Pokud koeficient σ dosáhne maximální hodnoty 1, znamená to, že transport hmoty konvekcí je úplně eliminován [33, 35].

Parametry vztahu (14) lze získat vyhodnocením experimentálních závislostí $R = f(J_w)$; parametr P_w vyhodnocením závislosti $J_w = f(\Delta p)$ pro čistou vodu, kdy rovnice (11) přechází na tvar rovnice (15) [33]:

$$J_w = P_w \Delta p \quad (15)$$

Přestože jsou k dispozici různé modely pro výpočet toku rozpouštědla membránou, stále platí, že pro určení chování konkrétní membrány je při návrhu separačního zařízení nutné provést experimenty s membránou a příslušnou separovanou látkou a určit procesní charakteristiky. Podkladem pro ně jsou především laboratorní experimenty. Procesní charakteristiky jsou závislosti intenzity toku permeátu nebo součinitele rejekce na parametrech procesu, jako je např. doba trvání procesu (τ), režim proudění nástříku (vyjádřený Reynoldsovým kritériem, Re), tlakový rozdíl nad a pod membránou (Δp) a koncentrace nástříku (c_F) [33].

1.5.4 Membránové moduly a zařízení

Pro uskutečnění separace musí být membrána umístěna v tzv. membránovém modulu (pouzdru). Na moduly jsou z hlediska ekonomického zhodnocení a technické přijatelnosti provozu kladeny následující požadavky: modul musí umožňovat co největší specifickou plochu membrány, umožňuje takové hydrodynamické podmínky, které zajišťují co nejmenší vliv koncentrační polarizace u povrchu membrány, má nízkou náchylnost k znečištění, vykazuje možnost snadného čištění, má nízkou cenu a v neposlední řadě umožňuje jednoduchou výměnu membrán [33].

Hlavní typy membránových modulů vycházejí ze základní konfigurace membrán (plošné nebo tubulární). Deskové a spirálově vinuté moduly obsahují plošné membrány, moduly trubkové, kapilární a moduly s dutými vlákny obsahují tubulární membrány. Jednotlivé tubulární moduly se rozlišují podle velikosti průměru membrán. Ty mohou být od 20 mm (trubkové) až po méně než 1,5 mm (dutá vlákna) [33].

1.5.5 Odstraňování léčiv z odpadních vod pomocí membránových procesů

Pro separaci farmak z odpadních vod jsou z tlakových membránových procesů nejvhodnější nanofiltrace (NF) a reverzní osmóza (RO). Přestože NF nezabraňuje průchodu veškerým látkám, má oproti RO nižší energetické náklady, což jí v tomto směru činí výhodnější [36].

Na rejekci farmak má výrazný vliv adsorpce, velikost pórů membrány a částic (sítový efekt) a elektrický náboj membrány způsobující odpuzování stejně nabitých látek. Pro hlubší pochopení zadržení farmak v nástříku je vhodné uvažovat vlastnosti rozpuštěných látek, parametry membrán, složení nástříku a operační podmínky [20, 36].

Pokusy o separaci NAP a DIC z vod pomocí nanofiltrace jsou prováděny přibližně 15 let. Naproxen byl separován v rozmezí koncentrací $0,016 - 2 \mu\text{g l}^{-1}$ a diclofenac v rozmezí $0,029 - 100 \mu\text{g l}^{-1}$ prostřednictvím různých typů komerčních membrán (TS 80, NF 90, NF 270, HL, jejich vlastnosti jsou popsány v Tabulce 3) a s hodnotami rejekce pro NAP od 50 % do 99,9 % a pro DIC od 48,9 % do 99,9 %. Nejčastěji zjištěný součinitel rejekce byl pro DIC a NAP vyšší než 90 % [20].

Gur-Reznik a kol. [37] se zaměřili na studium vlivu ročního období, přítomnosti organických látek, iontové síly a dalších parametrů na rejekci dvou léčiv separovaných NF a RO membránami. Zkoumán byl modelový vzorek a reálný vzorek odpadní vody s obsahem léčiv. Vzorek odpadní vody byl odebírán z kontinuálního MBR (s vestavěnými ultrafiltračními membránami), do kterého přitékaly surové splaškové vody po sedimentaci. Odpadní vody z MBR byly použity pro posouzení vlivu organické matrice. V této studii byly k výzkumu použity dvě plošné TF kompozitní membrány – NF 90 a NF 270 (viz Tabulka 3). Výzkumy prokázaly významný vliv organické matrice (interakce přírodních organických látek, rozpuštěných mikrobiálních produktů přítomných v odpadní vodě s léčivem) a ročního období (na jaře a v létě vyšší rejekcí farmak z odpadní vody, než v zimě) na středně hydrofobní léčivo s relativně nízkou molekulovou hmotností (238 g.mol^{-1}). Důležitou roli při zachycení tohoto neutrálního léčiva podle autorů [37] sehrála právě interakce s organickou matricí. Účinnost zachycení druhého nízko hydrofobního léčiva, s relativně vysokou molekulovou hmotností ($670 - 800 \text{ g.mol}^{-1}$), byla relativně vysoká. Na obou membránách byl dosažen součinitel rejekce vyšší než 95 % téměř nezávisle na testované koncentraci nebo přítomných organických látkách. Autoři [37] se domnívají, že pro zachycení tohoto léčiva se především uplatnil síťový efekt. Koncentrace léčiv byly stanoveny pomocí LCMS.

Röhricht a kol. [38] separovali diclofenac z OV pomocí ponorných deskových modulů, ve kterých byl použit dvojitý typ nanofiltračních membrán (hydrofilní polyethersulfon, rejekce pro 0,5 % roztok NaCl je 5 – 15 % a 25 – 35 %; pro 0,5% roztok Na_2SO_4 30 – 60 % a 85 – 95 % a pro 4 % roztok laktosy 25 – 54 % a 70 – 90 % při 40 bar). Pracovní Δp byl zvolen relativně nízký, 0,3 a 0,7 bar, aby membrány zadržovaly co nejméně solí a nevznikal tak solný koncentrát. Diclofenac byl zachycen přibližně z 60 % oběma typy membrán, jež nemusí být podle autorů dostatečné na to, aby se tento způsob prosadil jako pokročilý způsob čištění odpadních vod na čistírnách odpadních vod.

Tabulka 3 Vlastnosti vybraných typů komerčních NF membrán [20, 41, 53]

Membrána	Výrobce	max. teplota [°C]	vhodné pH	velikost pórů [nm]	cut-off [Da]	rejekce na soli [%]		složení aktivní vrstvy
						MgSO ₄	NaCl	
NF 270	Dow Filmtec	45	2 – 11	0,84	155 – 400	97	58	TF polyamid
NF 90	Dow Filmtec	45	3 – 10	0,68	100 – 400	97	85	TF polyamid
TS 80	TriSep	45	2 – 11	0,8	< 200	96,3	30	polyamid
CK	GE Osmonics	30	5 – 6,5		2000	94		acetát celulózy
DK	GE Osmonics	50	3 – 9		200	98		polyamid
DL	GE Osmonics	90	1 – 11		150 – 300	96		zesíťený aromatický polyamid
HL	GE Osmonics	50	3 – 9	0,96	150 – 300	98	60	zesíťený aromatický polyamid

Verliefde a kol. [39] ve své práci posuzovali vliv typu předúpravy povrchové vody na následnou rejekci léčiv pomocí nanofiltračních membrán. K analýze byla použita neupravená povrchová voda, povrchová voda předčištěná na fluidním anexu a povrchová voda upravená pomocí ultrafiltrace. Mezi zkoumanými léčivy byl zahrnut DIC a NAP. Ve studii byly použity dvě plošné nanofiltrační membrány TS 80 a HL. Teplota nástřiku byla udržovaná při 20 °C a aplikovaný Δp byl 5 bar. Rejekce DIC a NAP v ultračisté vodě byla vyšší na membráně TS 80 (DIC a NAP byly zachyceny z cca 87 %) proti HL (NAP zachycen z cca 77 % a DIC z přibližně 87 %). Hlavním mechanismem rejekce pro obě farmaka byly pravděpodobně elektrické odpudivé síly. Zanášení membrány u obou léčiv působilo zvýšení jejich rejekce, nejvýrazněji v případě upravené povrchové vody na anexu. U zanešené membrány HL došlo ke zvýšení rejekce přibližně o 9 % a u zanešené membrány TS 80 přibližně o 7 %. Zvýšení rejekce záporně nabitého NAP a DIC bylo vyvoláno elektrostatickými odpudivými silami negativně nabitých koloidních částic, které na membráně vytvořily filtrační koláč, a tak pravděpodobně zabránily přístupu léčiv k membráně. Koncentrace NAP a DIC byly stanoveny LCMS.

Yangali-Quintanilla a kol. [40] porovnávali rejekci NAP na dvou nezanešených a zanešených NF membránách. TOC bylo v modelové vodě simulováno pomocí alginátu sodného. Modelový vzorek nebyl před NF nijak upravován, tj. byl přímo přiváděn na membránu NF 90 nebo na membránu NF 200 (výrobce Dow-Filmtec, polyamid, cut-off 300 Da). Měření bylo provedeno při 20 °C, pH = 7 a tlakovém rozdílu 2,76 a 4,82 bar. Rejekce NAP na nezanešené membráně NF 200 byla 93,9 % a na NF 90 byla 99 %. Na zanešené

membráně NF 200 rejekce NAP klesla na 79,7 % a na membráně NF 90 na 96,5 %. Podle autorů je rejekce NAP proti jiným studovaným léčivům stabilní jak u zanešených, tak i nezanešených membrán. Hlavním mechanismem rejekce bylo patrně zabránění adsorpce NAP na povrch membrány díky jejímu zápornému náboji. Vyšší rejekce membrány NF 90 proti membráně NF 200 bylo dosaženo i díky síťovému efektu (její *cut-off* cca 200 Da). Koncentrace NAP byly zjištěny GCMS.

Acero a kol. [41] zkoumali rejekci 8 léčiv v modelovém roztoku s použitím ultračisté vody a městské odpadní vody zpracované čistírnou odpadních vod se sekundárním procesem čištění. K dispozici byly tři plošné nanofiltrační membrány, CK, DK a HL (viz Tabulka 3). Součinitel rejekce DIC na NF membránách pro ultračistou vodu byl přes 90 % při pH = 3, 5, 7 i 9, tlakovém rozdílu 30 bar a 20 °C. Součinitel rejekce DIC pro OV byl přes 90 % při stejném aplikovaném pH jako v předchozím experimentu, kromě rejekce na membráně z CA, u které byl součinitel rejekce nižší (83 %) pouze při pH = 5. Experimenty s OV byly provedeny při teplotě 20 °C a tlakovém rozdílu 30 bar. Bylo zjištěno, že hlavními retenčními mechanismy NF membrán byly síťový a elektrický efekt, zatímco adsorpce se především uplatnila u UF membrán, které byly v rámci experimentu také zkoumány. Z výsledků měření z odpadní vody je patrné, že pH vody nemělo na vypočtenou rejekci významný vliv. Koncentrace DIC byly stanoveny pomocí HPLC.

Azaïs a kol. [42] ve své studii zjišťovali možnosti použití NF membrán pro odstraňování léčiv z odpadních vod. V experimentu byla zvolena čtyři hydrofilní léčiva s různou molekulovou hmotností (151 – 632 g.mol⁻¹). Použité NF membrány byly NF 270 (polypiperazin, *cut-off* 220 Da) a membrána NF 90 (viz Tabulka 3). Vzorek odpadní vody byl odebrán z MBR s vestavěnými ultrafiltračními membránami. Bylo zjištěno, že mezi organickými látkami, které se nejvíce sorbovaly na membránu, byly polysacharidy a huminové kyseliny. Společně způsobovaly zanášení membrány a snížení toku permeátu (více u membrány NF 90, méně u NF 270). Následně byl na membránu přiveden nástřik léčiv rozpuštěných v ultračisté vodě. Rejekce léčiv byla nižší na zanešených membránách, u NF 90 nepatrně a u NF 270 až o 25 %, oproti nezaneseným membránám. U membrány NF 90 byla rejekce přes 90 % a u membrány NF 270 byla průměrná rejekce 75 % (kromě acetaminofenu, při koncentraci 151 g.mol⁻¹ rejekce přibližně 30 %) při 20 °C, pH = 7 a tlakovém rozdílu 8 bar. Dále byly posuzovány interakce mezi rozpuštěnými látkami a jejich vliv na rejekci léčiv v porovnání s rejekcí léčiv v ultračisté vodě. Bylo zjištěno, že interakce s makromolekulami působí zvýšení rejekce léčiv. U membrány NF 90 méně významně, průměrně na cca 96 %; u membrány NF 270 více výrazně, průměrně na cca 88 % (kromě acetaminofenu, kde byla

rejekce zvýšena na cca 48 %) při 20 °C, pH = 7 a tlakovém rozdílu 8 bar. Pro stanovení koncentrací léčiv byla využita metoda LCMS.

Sadmani a kol. [43] ve své práci popsali vliv organických látek přítomných v surové vodě na rejekci sedmnácti biologicky aktivních látek s molekulovou hmotností menší než 300 g.mol⁻¹. Vzorek vody byl odebrán z jezera Ontario a zpracován UF, aby z něho byly odstraněny koloidní a suspendované částice a mohl tak být vyhodnocen vliv rozpuštěných organických látek na rejekci léčiv. V experimentu s testovanou vodou byla použita plošná polyamidová membrána NE 4040-70, od výrobce Saehan-CSM Membranes *cut-off* 350 Da, záporně nabitá při pH = 8, hydrofobní⁶ a experiment byl prováděn při teplotě 20 °C, pH 8,1 a tlakovém rozdílu 4,1 bar. Autory [43] bylo zjištěno, že rozpuštěné organické látky nejlépe reagují s elektricky neutrálními léčivy a způsobují zvyšování jejich rejekce. Protože je DIC a NAP v roztoku nabitý a hydrofobní, jeho rejekce byla v ultračisté vodě a surové vodě s přidavkem kationtů vyšší než 90 % u DIC a u NAP 81 %, zatímco v neupravené přírodní vodě byla u DIC přibližně 87 % a u NAP 77 %. Díky hydrofobnosti DIC a NAP byla autory očekávána jeho adsorpce na organické látky v surové vodě, ale experiment tuto domněnku nepotvrdil. Diclofenac a naproxen se pravděpodobně sorbovaly na materiál membrány a vznik vrstvy organických látek na povrchu membrány následně zabránil jejich zpětné difuzi do zásobního roztoku, což mělo za následek postupné zvýšení jejich koncentrací na povrchu membrány a snížení jejich rejekce. Pro stanovení koncentrací léčiv byla použita LCMS.

Wang a kol. [44] se zaměřili na porovnání experimentálně zjištěné rejekce laboratorně připraveného vzorku vody s obsahem čtyřiceti biologicky aktivních látek s modelem DSPM&DE (kombinovaný model pro předpověď rejekce). Pro studium rejekce byl použit modelový směsný vzorek, který obsahoval vstupní koncentraci DIC 20 µg.l⁻¹ (v přítomnosti 10 mmol.l⁻¹NaCl jako elektrolytu). Experiment byl prováděn při teplotě 25 °C, pH 6,5 a tlaku 0,6 – 4,2 bar. Použitou membránou byla HL (viz. Tabulka 3). Experimentálně určená rejekce DIC byla již při nízkých tlakových rozdílech (intenzitě toku permeátu) vyšší než 80 %. Hlavním mechanismem zachycení DIC byl pravděpodobně jeho negativní náboj. Pro stanovení koncentrací bylo použito LCMS.

Wieszczycka a kol. [45] se zabývali výzkumem regenerace naproxenu z vodného roztoku s použitím pevných polymerních sorbentů (Sepabeads® SP850, Amberlite® XAD-4 a Diaion® HP-20), impregnované 1-propyl-3-undekanoylpyridinium bromidem.

V experimentální části byla zkoumána kinetika extrakce naproxenu ve vodném roztoku a vliv

⁶ <http://www.lenntech.com/products/CSM-Saehan-Membranes/NE-4040-70/NE-4040-70/index.html>

různých parametrů, jako je dávka pryskyřice, resp. pH vodné fáze. Experimentální data ukázala, a zvolený polymerní impregnovaný sorbent může být účinně použit při odstraňování naproxenu z odpadní vody a efektivní způsob vyčištění bylo výsledkem jak adsorpce pryskyřicí, tak i reaktivní extrakci impregnačním činidlem uvnitř pórů pryskyřice.

Atisha [46] se ve své studii zabývala identifikací a kvantifikací tří farmaceutických přípravků (ibuprofen, naproxen a diclofenac) a sloučeniny, která působí na endokrinní systém (17- α -ethinylestradiol) v odtoku odpadních vod odebraných z ČOV. Pro úpravu vzorků byla použita extrakce na pevné fázi, resp. extrakce kapalina-kapalina, a pro analýzu vzorků byly použity metody GC-FID a GC-FID LC-MS. Přestože byly léčivé přípravky přítomny ve vzorcích odpadních vod v koncentracích v rozmezí 0,29–8,98 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, 17- α -ethinylestradiol nebyl detekován. Pro odstranění výše uvedených látek z vody byla v této studii použita nanofiltrační membrána vhodná pro separaci organických rozpouštědel (OSNF). Byly připraveny různé typy membrán OSNF, kde komerčně dostupná ultrafiltrační membrána z PTFE, stejně jako laboratorně vyrobená polysulfonová ultrafiltrační membrána, sloužila jako základní nosič a poly (dimethylsiloxan) jako tenká aktivní vrstva. Kompozitní membrána byla rovněž připravena za použití základního nosiče ze směsi polysulfonu a vícevrstevných uhlíkových nanotubic a tenké aktivní vrstvy vytvořené mezifázovou polymerací mezi m-fenylendiaminem a trymesoylchloridem.

Výkonnost membrán byla charakterizována pomocí parametru permeability při použití dead-end systému v rozmezí tlakových rozdílů 5 až 30 barů. Pro porovnání výkonu připravených membrán byla využita komerčně dostupná polyimidová membrána DuraMem. Membrána 2,5% PTFE/ PDMS (RTV 615) vykazovala nejvyšší výkon při odstranění 95 ~ 97 % 17- α -ethinylestradiolu, 70 % ibuprofenu, 65 % naproxenu a 65 % diclofenacu.

Abtahi a kol. [47] se ve své práci zabývali přípravou a studiem NF membrány, která kombinuje nízkou rejekci na roztoky solí s vysokou rejekcí mikropolutantů obsažených v OV po sekundárním čištění komunálních odpadních vod. Uvedená membrána byla připravena pomocí metody „vrstva na vrstvu“, ukládáním slabého polykationového poly (allylaminhydrochloridu) (PAH) a slabé polyanionové kyseliny poly (akrylové kyseliny) (PAA) na povrch UF membrány. Iontová síla použitých roztoků byla velmi rozdílná, a proto byly studovány některé vybrané vlastnosti vytvořených polyelektrolytových vícevrstevných membrán (PEM), jako je hydratace, hydrofilnost, hydraulický odpor a retence iontů.

Modelová odpadní voda obsahovala mikropolutanty, jako jsou diclofenac, naproxen, ibuprofen a 4n-nonylfenol, v různých koncentracích (v závislosti na typu separované látky). PEM připravené při nižší iontové síle vykazovaly nižší hydrataci a následně i lepší retenci

mikropolutantů než PEM připravené při vyšších iontových silách. Na rozdíl od dostupných komerčních NF membrán, které vykazují vysokou rejekci soli i farmaceutik, byla připravena membrána s velmi nízkou rejekcí NaCl (přibližně 17%) v kombinaci s relativně vysokou hodnotou rejekce farmaceutik (odstranění diclofenacu, naproxenu, ibuprofenu a 4-nonylfenolu dosahovalo hodnot 77 %, 56 %, 44 %, resp. 70 %). Připravená membrána umožňuje tedy úpravu komunálních odpadních vod vycházejících ze sekundárního stupně ČOV, aniž by vznikal vysoce koncentrovaný zasolený proud.

Garcia-Ivars a kol. [48] se zabývali problematikou narůstajících koncentrací farmaceutik v ŽP a možností jejich odstraňování. Hlavním cílem uvedené studie [48] bylo otestovat tři různé typy nanofiltračních membrán (TFC-SR2, NF-270 a MPS-34), tj. studovat jak rejekci stopových množství farmaceutik, tak určit mechanismy zanášení u každé zvolené membrány v závislosti na pH nástřiku. Výsledky ukázaly, že vyšších hodnot rejekcí bylo dosaženo při mírně alkalickém pH, zejména pro stopová množství záporně nabitých farmaceutik. Za stejných podmínek separace bylo pozorováno silnější zanášení membrán, které vedlo k významnému poklesu intenzity toku permeátu a zvýšení hydrofobnosti. To znamená, že vytvořená organická hmota (koláč) na povrchu membrány působí při vlastní separaci jako sekundární membrána.

Jorge Garcia-Ivars a kol. [49] se ve své práci zaměřili na odstraňování vybraných farmak s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi (molekulární hmotnost, rozpustnost ve vodě, log K_{ow} , pKa, dipólový moment atd.) pomocí třech vícekanálových keramických ultrafiltračních membránami, s velikostí pórů v rozmezí od 1 do 8 kDa. Zejména se pak zaměřili na vliv pH připravených vzorků těchto léčiv na účinnost jejich odstranění. Autoři [49] prokázali, že změna pH a tvorba koláčové vrstvy může mít za následek změnu separačního mechanismu. Takže uvedené výsledky naznačily, že odstranění farmaceuticky účinných sloučenin bylo silně závislé na pH s výjimkou hydrofilních neutrálních sloučenin (acetaminofen a kofein), které vykazovaly chování nezávislé na pH s nízkými hodnotami rejekcí.

Sijie Ge a kol. [50] se zabývali procesem nanofiltrace, která je velmi často využívána jako vysoce efektivní technologie pro úpravu pitné vody. V uvedené studii [50] autoři využívali NF kompozitní membrány z polyamidu k separaci (a následnému zhodnocení účinnosti odstraňování) 14 stopových množství léčiv, která jsou často přítomna v pitných vodách. Výsledky práce [50] ukazují, že účinnost odstranění většiny léčiv pomocí NF je velmi efektivní. Účinnosti odstraňování (rejekce) indometacinu, diclofenacu, naproxenu, ketoprofenu, ibuprofenu, kyseliny klofibrové, sulfamethoxazolu, amoxicilinu a bezafibrátu v ultračisté vodě byly relativně vysoké a dosahovaly hodnot: $81 \pm 0,3 \%$, $86,3 \pm 0,5 \%$, $85,7 \pm 0,4 \%$,

93,3 ± 0,3 %, 86,6 ± 2,5 %, 90,6 ± 0,4 %, 59,7 ± 1,7 %, 80,3 ± 1,4 % a 80 ± 0,5 %, vzhledem k negativnímu náboji uvedených léčiv v ultračisté vodě. S ohledem na skutečnost, že membrána má rovněž negativní náboj, je elektrostatické odpuzování (a sterický faktor záchytu) rozhodující separační mechanismus při odstraňování uvedených negativně nabitých léčiv.

Kudlek a kol. [51] navrhli metodu odstraňování vybraných mikropolutantů, jako jsou diclofenac, oktylfenol, antracen a benzo[a]pyren, z různých vodních toků, která je založena na pokročilých procesech oxidace a metodách membránové separace. Výzkum byl prováděn s modelovými roztoky při použití deionizované vody, jakož i s reálnými odpadními vodami z mechanicko-biologického čištění odpadních vod. Koncentrace mikropolutantů byla 0,5 mg.l⁻¹. Fotokatalytická oxidace byla realizována v přítomnosti TiO₂ ve vsádkovém reaktoru vybaveného UV lampou o výkonu 150 W. Vystupující proud byl následně podroben procesu ultrafiltrace, který umožnil separaci částic katalyzátoru a rovněž zachycení organických sloučenin s vysokou molekulovou hmotností, které se vyskytují ve zpracovávaných odpadních vodách. Ultrafiltrace byla prováděna v dead-end uspořádání při tlakovém rozdílu 0,2 MPa. Za účelem úplného odstranění mikropolutantů byl aplikován druhý stupeň membránové separace, tj. nanofiltrace.

Navržený systém, který kombinuje fotokatalýzu s dvoustupňovou membránovou separací, umožňuje dosáhnout až 91% odstranění mikropolutantů z roztoků připravených na bázi deionizované vody a také úplné odstranění sloučenin a jejich oxidačních vedlejších produktů z reálných odpadních vod.

1.6 Shrnutí teoretické části

Na základě uvedených publikovaných prací je eliminace NAP a DIC z vod pomocí nanofiltrace považována za velmi aktuální a směřuje k využití tohoto procesu pro čištění OV. Pro její využití na úpravách pitných vod z vod povrchových nebo na ČOV bylo prováděno mnoho experimentálních studií na komerčně dostupných membránách, u kterých se autoři zaměřili na studium různých provozních vlivů na rejekci léčiv. Mezi sledovanými parametry byly například volba NF membrány (její *cut-off*), vliv tlakového rozdílu používaného při separaci (velmi nízký), hodnota pH, vliv zanášení membrány látkami běžně přítomnými v povrchových a OV, vliv předřazených technologií (např. kombinace s MBR), nebo dokonce sezónních podmínek. Membrány obecně vykazovaly pro obě léčiva vysoké součinitele rejekce (vyšší než 80 %), kromě membrán, které měly *cut-off* mnohonásobně větší, než je molekulová hmotnost NAP a DIC, a které vykazovaly součinitele rejekce pro obě léčiva nižší než 60 %.

Hlavními mechanismy, které se uplatňovaly při záhytu NAP a DIC na membránách, byly elektrický a síťový efekt.

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Na základě provedené rešerše byla v rámci praktické části studována dvě léčiva, tj. diclofenac a naproxen. Výběr uvedených léčiv byl proveden jak vzhledem k jejich velkému rozšíření při aplikacích, tak vzhledem k jejich častému výskytu v OV. Pro studium separace uvedených léčiv z modelových vzorků OV byly zvoleny dvě NF membrány – AFC 30 a AFC 40.

2.1 Použité chemikálie a standardy

2.1.1 Chemikálie

- Demineralizovaná voda, vodivost 2 – 8 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (dále jen „demi voda“)
- Acetonitril HiPerSolv CHROMANORM pro LC, VWR International, ČR
- Metanol HiPerSolv CHROMANORM pro LC, VWR International, ČR
- 85% kyselina mravenčí, Lachema, ČR
- 35% kyselina chlorovodíková, Penta, ČR
- Chlorid sodný p.a., Lach-Ner, ČR
- D-glukóza monohydrát p.a., Lach-Ner, ČR
- 98% triethylenglykol, Carl Roth GmbH, G
- Glycerin bezvodý p.a., Lach-Ner, ČR
- Diclofenac AL Retarded (tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva) – jedna tableta obsahuje 100 mg sodné soli diclofenacu, ALIUD® PHARMA GmbH, G
- Nalgesin S – jedna tableta obsahuje 275 mg sodné soli naproxenu, KRKA ČR, s.r.o.

2.1.2 Standardy

- Diclofenac sodná sůl, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D (viz Tabulka 4)
- Naproxen sodná sůl, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D (viz Tabulka 4)

Tabulka 4 Charakteristiky zkoumaných léčiv

Léčivo	Molekulová hmotnost [g \cdot mol $^{-1}$]	log K_{ow}	log D	pK $_a$	Náboj při pH 7	Dipólový moment	$D_{i,\infty}$ [$\times 10^{-9}$ m 2 ·s $^{-1}$] sodných solí léčiv	$r_{i,s}$ [nm] sodných solí léčiv
zdroj:	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[20]	[54,55]	[56]
diclofenac	296,15	4,51	1,59	4,08	záporný	0,96	0,76	0,32
naproxen	230,00	3,18	0,34	4,20	záporný	0,34	0,87	0,28

2.2 Nanofiltrační membrány

Při experimentech byly využity tubulární NF membrány AFC 30 a AFC 40 od výrobce PCI Membrane, PL. Membrány mají délku 30 cm, vnitřní průměr 1,25 cm a efektivní separační plochu 240 cm². Vybrané charakteristiky použitých membrán jsou uvedeny v Tabulce 5.

Tabulka 5 Charakteristiky použitých membrán [57]

Membrána	Výrobce	Max. teplota [°C]	pH	Rejekce CaCl ₂	Složení aktivní vrstvy
AFC30	PCI Membrane	60	1,5-9,5	60 %	TF aromatický polyamid
AFC40	PCI Membrane	60	1,5-9,5	75 %	TF aromatický polyamid

2.3 Experimentální zařízení a pracovní postupy

2.3.1 Příprava nástříků

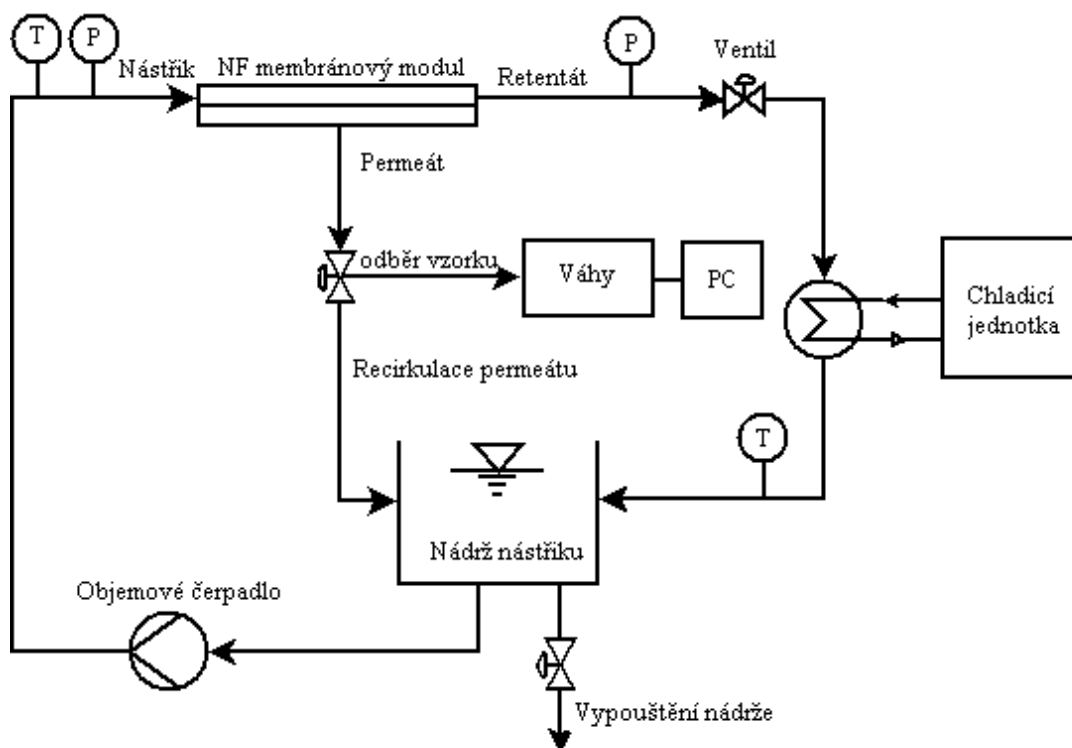
Za účelem stanovení velikostí pórů membrán byly připraveny nástříky s obsahem neutrálních látek, tj. roztoky glukózy, triethylenglykolu a glycerinu. Pro měření byly připraveny dva roztoky pro každou neutrální látku; jeden byl určen k propláchnutí aparatury a druhý sloužil k experimentálním měřením. Množství proplachovacího nástříku byl 5 l s koncentrací neutrální látky 500 mg.l⁻¹. Množství pracovního nástříku bylo 10 l s koncentrací neutrální látky rovněž 500 mg.l⁻¹. Roztoky byly připraveny odvážením 2,75 g D-glukózy monohydrátu do 5 l a 5,5 g D-glukózy monohydrátu do 10 l, 2,5 g triethylenglykolu do 5 l a 5 g triethylenglykolu do 10 l, 2,5 g glycerinu do 5 l a 5 g glycerinu do 10 l demi vody. Všechny látky byly váženy na předvážkách EW150-3M, KERN&Sohn GmbH, G.

Roztok DIC byl připraven rozdrcením a rozetřením dvou tablet Diclofenac AL retarded, které byly kvantitativně převedeny do kádinky a rozpuštěny ve 400 ml demi vody. Kádinka byla vložena na 15 min do ultrazvukové lázně DT 156, BANDELIN electronic, G. Po vyjmutí z ultrazvukové lázně byl roztok zfiltrován přes filtr ze skleněných vláken Glass microfibre filter paper, Fisher Scientific, G (velikost pórů 0,7 μm) při tlaku 0,5 bar. Filtrát byl kvantitativně převeden do 10 l demi vody.

Roztok NAP byl připraven obdobným způsobem jako roztok DIC s tím rozdílem, že byla použita pouze část jedné tablety Nalgesin S.

2.3.2 Nanofiltrační aparatura, podmínky měření a odběru vzorků

Nanofiltrace modelových odpadních vod s obsahem léčiv byla provedena na zařízení FT18 od firmy Armfield, GB ve vsádkovém uspořádání (viz Obr. 6). Nástřik byl dopravován z 12 l nádrže pomocí dvou pístových čerpadel P20/15-160 RE, Speck-Kolbenpumpenfabrick, G, do membránového modulu Micro 240, PCI Membranes, PL. V něm byly umístěny dvě tubulární NF membrány AFC 30 nebo AFC 40 v sériovém zapojení. Retentát proudil přes membránový ventil (Thomson Valve Ltd, GB) do deskového chladiče (propojeného s chladicím zařízením TAE evo, Armfield, GB) a z tohoto zpět do nádrže s nástřikem. Permeát byl jímán z membránového modulu do plastové nádoby umístěné na předvážkách (KERN 572-37, VERKON, ČR) pro měření hmotnosti permeátu propojených s počítačem s programem na zaznamenávání přírůstků hmotnosti permeátu. V programu lze nastavit aktivní separační plochu membrány, časový interval zaznamenávání hmotnosti permeátu a hustotu permeátu v $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Program vyhodnocuje údaje a v grafu zaznamenává intenzitu toku permeátu v $\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ v závislosti na čase.



Obr. 6 Schéma nanofiltrační aparatury

Pro udržení konstantních hodnot koncentrací nástřiku byl permeát (200 g) vracen do nádrže s nástřikem. Teplota byla snímána pomocí 4 teplotních čidel umístěných v cirkulačním obvodu nanofiltrační aparatury, tlak byl snímán pomocí tlakových čidel umístěných před a za

membránovým modulem. Zvolený tlakový rozdíl a teplota byly udržovány na konstantních hodnotách pomocí softwaru FT18 Reverse Osmosis/Ultrafiltration Unit, Armfield, GB. Získaná experimentální data byla následně vyhodnocována pomocí programů Microsoft Office Excel a Word, Microsoft Corporation, USA.

V souladu s pokyny výrobce NF membrán byly tyto vloženy do odměrného válce s demi vodou na dobu 24 h. Po vyjmutí z demi vody byly umístěny do membránového modulu a promývány demi vodou po dobu 2 hodin při tlakovém rozdílu 31 bar (tzv. stabilizace membrán). Po dvou hodinách provozu byl proměřen tok čisté vody membránou při nastavených standardních podmínkách: tlakový rozdíl 5 – 30 bar, teplota $25 \pm 0,5$ °C a pH 6,5.

Následně byly postupně proměřovány roztoky neutrálních látek. Cílem tohoto měření bylo určit velikost pórů a *cut-off* membrány AFC 30. Rejekce tří neutrálních látek byla zjišťována při tlakovém rozdílu v rozmezí 5 – 30 bar za standardních podmínek.

Při experimentech s nástřiky, jež obsahovaly DIC a NAP, byla zjišťována rejekce v závislosti na tlakovém rozdílu (5 – 30 bar) jak membránou AFC 30, tak i AFC 40. U obou těchto membrán byl zkoumán vliv iontové síly nástřiku na rejekci uvedených léčiv při standardních podmínkách. K docílení zvýšení iontové síly byl přidáván NaCl k dosažení koncentrace 5 g.l^{-1} a poté koncentrace 10 g.l^{-1} NaCl v nástřiku. Vliv iontové síly nástřiku na rejekci léčiv byl zkoumán při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Experimenty byly prováděny tak dlouho, dokud nedošlo k ustálení tří měřených hodnot vodivosti permeátu (odpovídá koncentraci soli v permeátu). Vodivost byla měřena pomocí konduktometru Cond 340i + Tetracon 325, Fisher Scientific, G. V případě membrány AFC 30 byl navíc zkoumán vliv rychlosti proudění nástřiku při objemovém průtoku 5 – 15 l.min^{-1} při tlakovém rozdílu 20 bar. Přehled všech prováděných měření je uveden v Tabulce 6.

Tabulka 6 Shrnutí experimentů

Měření při cca 25 °C a pH cca 6,5	Specifikace podmínek	AFC 30	AFC 40
Tok čisté vody membránou	Δp 5 – 30 bar	✓	✓
Neutrální látky	Δp 5 – 30 bar	✓	
Nástřik s obsahem DIC a NAP	Δp 5 – 30 bar	✓	✓
- vliv rychlosti průtoku nástřiku	20 bar	✓	✓
- vliv iontové síly (NaCl 5 g.l^{-1})	Δp 5 – 30 bar	✓	✓
- vliv iontové síly (NaCl 10 g.l^{-1})	Δp 5 – 30 bar	✓	✓

Při každé výměně membrán, resp. roztoku, byl nástřik s neutrální látkou z aparatury vypuštěn. Aparatura byla vícekrát promyta demi vodou, poté propláchnuta promývacím

nástřikem s obsahem neutrální látky. Po propláchnutí byla NF aparatura napuštěna pracovním nástřikem příslušné neutrální látky. Za účelem ustálení koncentrace neutrální látky byla aparatura po dobu 1 h a při tlakovém rozdílu 5 bar promývána, přičemž až ze čtvrté výměny byl odebrán vzorek nástřiku a permeátu (50 ml). Následně po odebrání vzorku byl zvýšen tlakový rozdíl na hodnotu 10 bar. Po uplynutí doby 30 min (a to opět ze čtvrté výměny) byl odebrán další vzorek. Stejný postup byl dodržen až do dosažení tlakového rozdílu 30 bar, při kterém se opakoval stejný postup jako při odběru vzorků v případě tlakového rozdílu 5 bar (50 ml nástřiku a 50 ml permeátu). Vzorky byly uschovány při teplotě 4 °C v lednici po dobu, než byla provedena analýza na TOC/TN analyzátoru, Skalar, NL.

Při každé výměně nástřiku s obsahem neutrálních látek, resp. nástřiku s léčiv, byl nástřik vypuštěn a NF aparatura vícekrát propláchnuta demi vodou. Následně byla promyta nástřikem s obsahem analyzované látky (neutrálních látek či léčiv) a až poté byl napuštěn pracovní nástřik. Aby došlo k ustálení koncentrace léčiv v permeátu, byla NF aparatura s novým nástřikem promývána 4 h při tlakovém rozdílu 5 bar. Před následujícím měřením byla membrána uložena do 750 ml permeátu po dobu 72 h. Před dalším experimentem byla aparatura proplachována alespoň 2 h při tlakovém rozdílu 5 bar. Následně byl odebrán vzorek nástřiku (o objemu 10 ml) a vzorek permeátu (o objemu 250 ml); po odběru byl zásobník s nástřikem doplněn 250 ml demi vody a byl zvýšen tlakový rozdíl na hodnotu 10 bar. Další vzorek permeátu (o objemu 250 ml) byl odebrán po 1 hodině a tlakový rozdíl byl zvýšen o 5 bar. Tento postup (doba experimentu 1 h, zvýšení tlakového rozdílu o 5 bar, odběr permeátu o objemu 250 ml a následné doplnění zásobníku s nástřikem 250 ml demi vody) byl dodržován až k dosažení tlakového rozdílu 30 bar. Všechny získané vzorky byly uschovány v lednici při teplotě 4 °C po dobu, než byly analyzovány pomocí HPLC.

2.3.3 Izolace analytů

Diclofenac a naproxen byly izolovány postupem extrakce na pevnou fázi (SPE). K této metodě byly využity SPE kolonky Oasis HLB 3CCC Cartridge, Waters, USA. Extrakce byla uskutečněna na manifoldu CHROMABOND®, MACHERY-NAGEL, G, který byl připojen na vývěvu MF 2C, VACUUMBRAND GmBh, G. Množství permeátu a postup extrakce byly v souladu s doporučením výrobce kolonek Oasis HLB [55]. Bylo extrahováno 200 ml permeátu s obsahem léčiv, které byly vyextrahovány pomocí 2 ml metanolu (MeOH). Pracovní postup extrakce byl takový, že v prvním kroku došlo k aktivaci kolonky za pomoci 6 ml MeOH, následovalo okyselení 3 ml 0,01 M HCl a dále byl okyselen vzorek permeátu 0,1 M HCl na

hodnotu přibližně 2. Následně byla provedena extrakce 200 ml okyseleného vzorku permeátu. Po extrakci byla kolonka promyta 10 ml demi vody a následně 5 minut sušena za sníženého tlaku při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po sušení byly provedeny 2 eluce kolonky $2 \times 2\text{ ml MeOH}$ do dvou zkumavek (eluce A – 2 ml MeOH a eluce B – 2 ml MeOH). Přesný objem MeOH (elučního činidla) byl určen diferenčním vážením zkumavek před a po eluci na analytických vahách ME 204, Mettler-Toledo, ČR.

2.3.4 Identifikace a kvantifikace analytů

Koncentrace neutrálních látek v nástřiku a v permeátu byly stanovovány pomocí TOC/TN analyzátoru, Skalar, NL.

Vzorky nástřiku a permeátu s obsahem léčiv byly nejdříve zkoncentrovány SPE technikou (viz kapitola 2.3.3) a takto zkoncentrované vzorky byly podrobeny analýze pomocí kapalinového chromatografu s detektorem diodového pole (DAD). Léčiva byla identifikována porovnáním retenčních časů (t_r) se standardy a kvantifikovány byly metodou kalibrační křivky. Za tímto účelem byly připraveny dva kalibrační roztoky s koncentrací 100 mg.l^{-1} a 5 mg.l^{-1} . Byly připraveny dvě kalibrační řady, tj. kalibrační řada 1 v rozmezí $100 - 0,1\text{ mg.l}^{-1}$ a kalibrační řada 2 v rozmezí $1,5 - 0,05\text{ mg.l}^{-1}$ (viz Tabulka 7 a Tabulka 8), kdy kalibrační řada 2 byla před stanovením na HPLC zkoncentrována SPE technikou stejným postupem jako vzorky permeátu.

Tabulka 7 Kalibrační řada 1

Kalibrační řada 1				
ID	pipetovaný objem [ml]	z roztoku ID:	celkový objem standardu [ml]	Koncentrace kalibračního roztoku [mg.l^{-1}]
KR1	-	-	250	100
KR2	5	KR1	10	50
KR3	2,5	KR1	10	25
KR4	2	KR1	10	20
KR5	1,5	KR1	10	15
KR6	1	KR1	10	10
KR7	-	-	500	5
KR8	2	KR7	10	1
KR9	1	KR7	10	0,5
KR10	0,2	KR7	10	0,1
KR11	0,1	KR7	10	0,05

Tabulka 8 Kalibrační řada 2

Kalibrační řada 2				
ID	pipetovaný objem [ml]	z roztoku ID:	celkový objem standardu [ml]	Koncentrace kalibračního roztoku [mg.l^{-1}]
SKR1	60	KR7	200	1,5
SKR2	40	KR7	200	1,0
SKR3	20	KR7	200	0,5
SKR4	4	KR7	200	0,1
SKR5	2	KR7	200	0,05
SKR6	1	KR7	200	0,025
SKR7	0,04	KR7	200	0,01

Standardní roztok diclofenacu o koncentraci 100 mg.l^{-1} byl připraven rozpuštěním $0,025 \text{ mg}$ sodné soli DIC (která byla rozpuštěna v 50 ml MeOH) a kvantitativně převedena do 250 ml odměrné baňky. K roztoku bylo následně přidáno 150 ml demi vody. Takto připravený zásobní roztok byl vložen na 15 min do ultrazvukové lázně. Po uplynutí uvedené doby byl zásobní roztok doplněn po rysku na objem 250 ml pomocí demi vody. Stejný postup přípravy byl realizován i u zásobního roztoku naproxenu, kdy bylo navažováno $0,025 \text{ mg}$ sodné soli NAP. Z takto připravených roztoků byly připraveny zásobní roztoky o koncentraci 5 mg.l^{-1} a o objemu 500 ml tak, že bylo odpipetováno 25 ml zásobního roztoku o koncentraci 100 mg.l^{-1} a odměrná baňka byla doplněna demi vodou po rysku. Hmotnost léčiv byla při přípravě standardů určována vážením na analytických váhách ME 204, Mettler-Toledo, ČR.

2.3.5 Chromatografické podmínky pro stanovení analytů

Obsah léčiv v nástřiku i permeátu byla stanovována pomocí HPLC/DAD. Přístroj byl složen ze zásobníku mobilní fáze, odplyňovací komory DeltaChrom™ VD 040 Vacuum Degasser, Watrex, ČR, dvou vysokotlakých čerpadel Delta Chrom™ Pump, Watrex, ČR, mísiče mobilních fází Mixer for HPLC, SunChrom, G, a autosampleru OPTIMAS™, Spark Holland B.V., NL. Na kolonu Nucleosil 120, C18, s velikostí částic $5 \mu\text{m}$ a rozměry $240 \times 4 \text{ mm}$, Watrex, ČR, bylo dávkováno $20 \mu\text{l}$ vzorku, který byl do detektoru s diodovým polem (DAD) SYKAM S3210 UV/VIS, se zdrojem světla deuteriová (UV) a wolframová (VIS a blízké IČ) lampa, vlnový rozsah $190 - 720 \text{ nm}$, Watrex, ČR, unášen mobilními fázemi.

Mobilními fázemi byl acetonitril (fáze A) a vodný roztok 0,1 obj. % HCOOH (fáze B) v poměru 70 % A : 30 % B (izokratická eluce). Průtok MOB kolonou byl 1 ml.min⁻¹. Diclofenac byl detekován při vlnové délce 275 nm a naproxen při 285 nm. Celková doba trvání analýzy byla 7 min. Software pro ovládání chromatografu a zapisovač dat byl Clarity 6.2, DataApex, ČR.

Pro stanovení obsahu léčiv v nástřiku byl použit i nový přístroj – kapalinový chromatograf Agilent 1260 Infinity II Prime LC. Tento přístroj je ovládán softwarem OpenLab, který slouží i k vyhodnocení naměřených výsledků. Přístroj se skládá ze 4 částí – systému čerpadel s písty, nástřikového prostoru s multisamplerem, nástřikové jehly a prostoru na umístění kolon. Celý systém je doplněn o dva detektory diode array detektor (DAD) a rovněž o fluorescenční detektor.

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

3.1 Charakteristika NF membrán

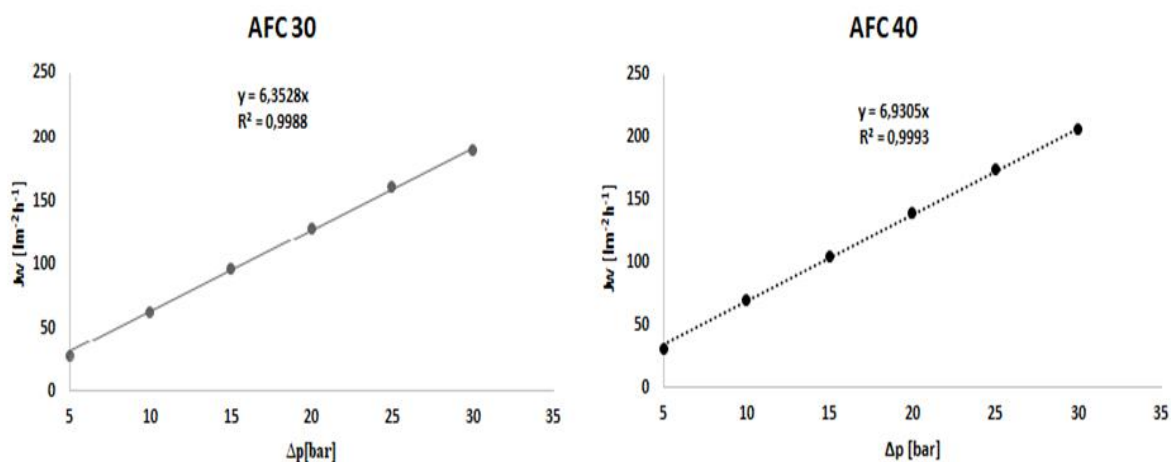
Mezi hlavní charakteristiky membrán patří permeabilita membrány (P_w), *cut-off* hodnota a velikost pórů.

Permeabilita membrány byla stanovena pomocí intenzity toku čisté vody (J_w), která byla měřena při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Z experimentálních dat pak byla vypočtena permeabilita membrány pro demineralizovanou vodu (P_w) pomocí rovnice (15). Získané výsledky pro membrány AFC 30 a AFC 40 jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9 Intenzita toku čisté vody a permeabilita membrán AFC 30 a AFC 40 při různých tlakových rozdílech

Δp [bar]	J_w [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]		P_w [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{bar}^{-1}$]	
	AFC 30	AFC 40	AFC 30	AFC 40
5	27,85	31,77	5,57	6,35
10	62,35	69,48	6,24	6,95
15	96,10	105,55	6,41	7,04
20	127,90	139,52	6,40	6,98
25	160,31	174,01	6,41	6,96
30	189,42	206,31	6,31	6,88

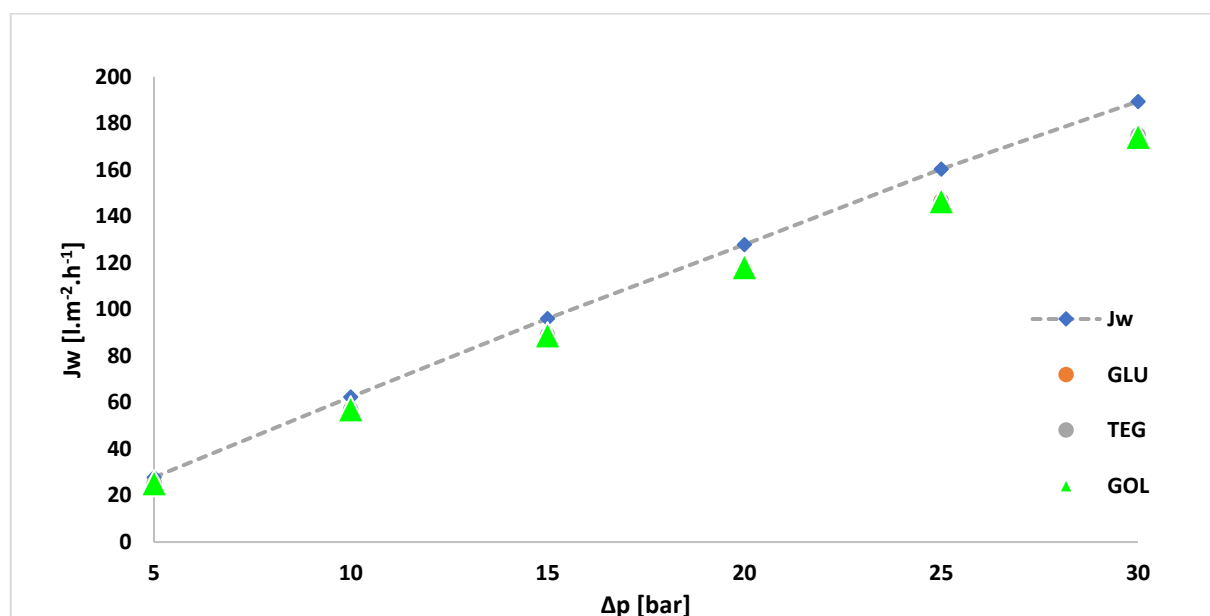
Permeabilita obou membrán byla určována pro všechny hodnoty Δp ze závislosti J_w na Δp (viz Obr. 7). Membrána AFC 30 vykazuje hodnotu permeability 6,35 $\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{bar}^{-1}$ a membrána AFC 40 pak hodnotu permeability 6,93 $\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{bar}^{-1}$.



Obr. 7 Závislost intenzity toku čisté vody na tlakovém rozdílu pro membrány AFC 30 a AFC 40

K zjištění velikosti pórů a *cut-off* membrán AFC 30 a AFC 40 byla využita měření rejekcí neutrálních látek (D-glukóza (GLU), triethylenglykol (TEG) a glycerin (GOL)) o koncentraci 500 mg.l⁻¹.

Intenzita toku permeátu (J) pro membránu AFC 30 se v případě neutrálních látek výrazně nelišila od intenzity toku čisté vody (viz Obr. 8). Vzhledem k nízkým koncentracím použitých látek se neprojevil vliv osmotického tlaku a ani zanášení membrány. Podobné hodnoty J a J_w poukazují rovněž na to, že neutrální látky mají zanedbatelný vliv na viskozitu a hustotu nástříku. Pro výpočet skutečné rejekce z experimentálně stanovených hodnot pozorované rejekce byl využit filmový model. Hodnoty velikosti pórů a poměr tloušťky membrány k porozitě byl získány z DSPM modelu. Při výpočtech byly použity hodnoty hustoty a viskozity pro čistou vodu při teplotě 25 °C.



Obr. 8 Porovnání intenzity toku čisté vody a neutrálních látek při použití membrány AFC 30

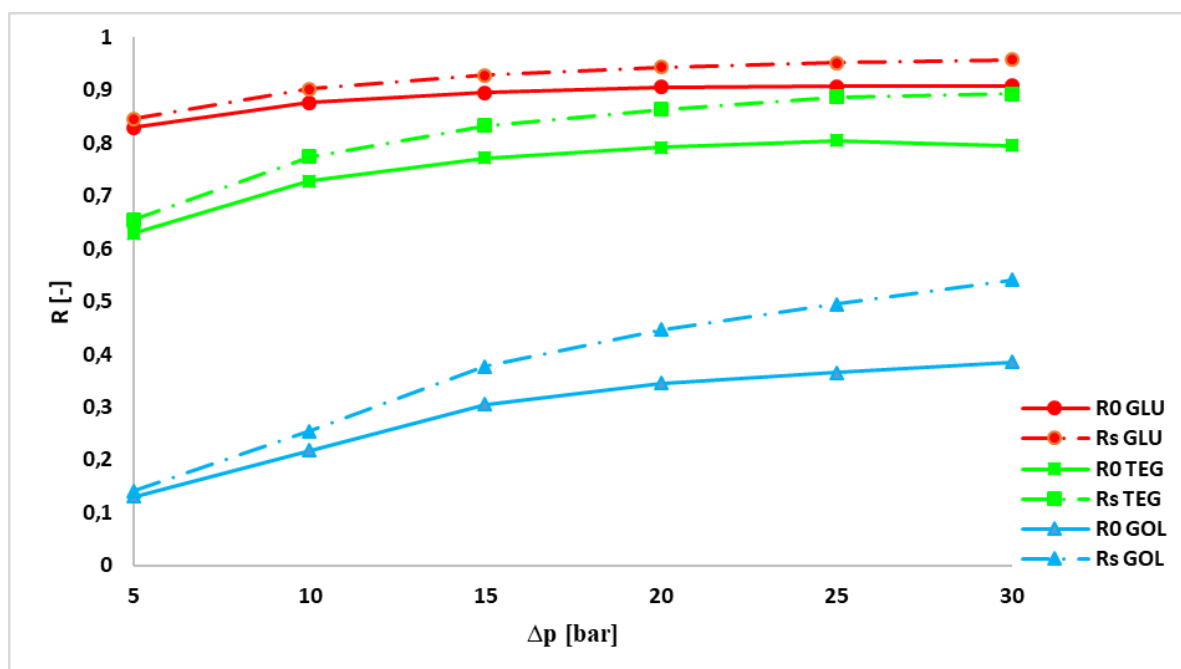
Další potřebné parametry pro filmový a DSPM model je difuzní koeficient ($D_{i,\infty}$) a Stokesovy poloměry ($r_{i,s}$) použitých látek. Hodnoty $D_{i,\infty}$ a $r_{i,s}$ látek byly získány z literatury (viz Tabulka 10). Poloměr $r_{i,s}$, byl určen ze Stokes-Einsteinovy rovnice (18), kde B je Boltzmanova konstanta ($1,38 \cdot 10^{-23}$ JK⁻¹), T je 298,15 K a π je Ludolfovo číslo [56]

$$D_{i,\infty} = \frac{BT}{6\pi\eta r_{i,s}} \quad (18)$$

Tabulka 10 Parametry neutrálních látek

Neutrální látka	M [gmol ⁻¹]	$D_{i,\infty}$ [$\times 10^{-9}$ m ² s ⁻¹]	$r_{i,s}$ [nm]	Zdroj
GLU	180,0	0,67	0,36	[58]
TEG	150,2	0,74	0,33	[56, 59]
GOL	92,10	0,95	0,26	[60]

Při uvedených experimentech byla z hodnot hydraulického průměru membrány AFC 30 (1,25 cm) a nastaveného objemového průtoku nástřiku (15 l.min⁻¹) vypočtena rychlost proudění nástřiku a následně stanovena hodnota Reynoldsova kritéria (Re). Koncentrace neutrálních látek v nástřiku byla vypočtena z průměru dvou hodnot stanovených u odebraných vzorků při tlakovém rozdílu 5 a 30 bar. Koncentrace neutrálních látek byly stanoveny TOC analýzou. Výsledná koncentrace organického uhlíku v nástřiku byla u GLU – 202,00 mg.l⁻¹, u TEG – 287,25 mg.l⁻¹ a u GOL– 183,65 mg.l⁻¹. Na Obr. 9 jsou uvedeny závislosti skutečné rejekce (R_s) a pozorované rejekce (R_0) neutrálních látek na tlakovém rozdílu. Hodnoty rejekcí rostou se vzrůstajícím tlakovým rozdílem. Dále je z Obr. 9 zřejmé, že hodnota R_s neutrálních látek je vyšší než hodnoty R_0 . Rozdíl mezi pozorovanou a skutečnou rejekcí je způsoben vlivem koncentrační polarizace.



Obr. 9 Porovnání skutečné a pozorované rejekce neutrálních látek při použití membrány AFC 30

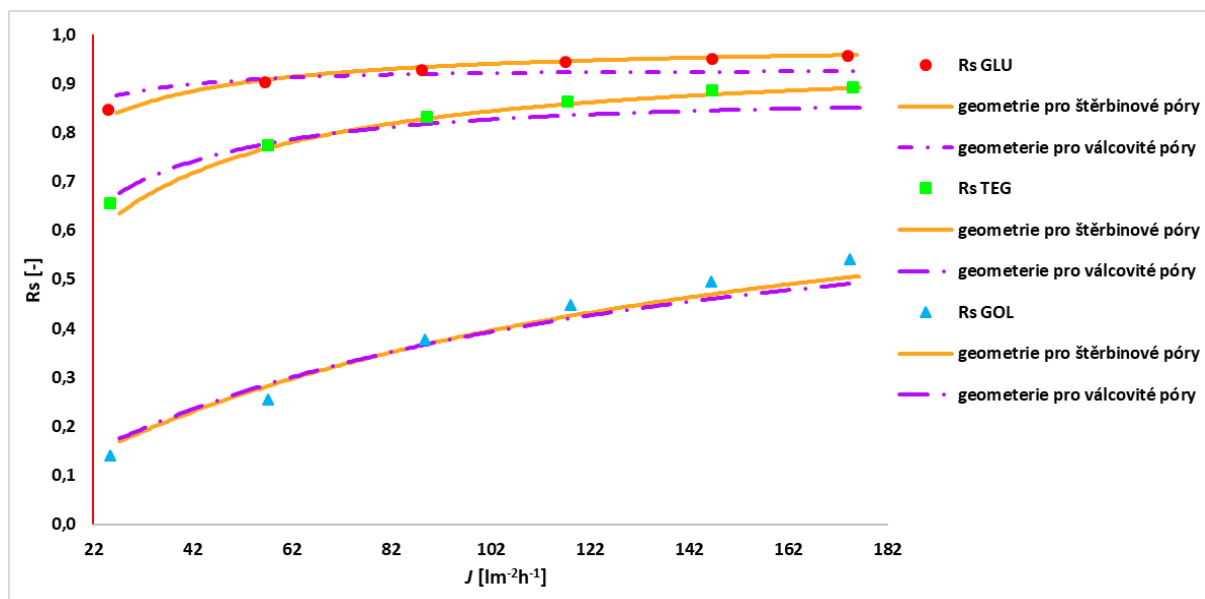
Z Obr. 9 a Tabulky 10 je zřejmá i závislost mezi molekulovou hmotností použitých neutrálních látek a jejich rejekcí. *Cut-off* hodnota membrány byla určena z maximální hodnoty pozorované rejekce, tj. z údajů GLU, která měla maximální hodnotu R_0 cca 90,8 %, a z údajů

TEG, který měl maximální hodnotu R_0 cca 79,5 %. Membrána AFC 30 vykazuje tedy *cut-off* hodnotu v rozmezí 150,2 – 180 g.mol⁻¹. S rostoucí molekulovou hmotností separovaných látek rostou i hodnoty pozorované rejekce. Interpolací dat byly získány hodnoty molekulové hmotnosti 178,257 g.mol⁻¹ a 170,038 g.mol⁻¹, což odpovídá hypotetické chemické látce s pozorovanou rejekcí 90 %.

Efektivní velikost pórů (r_p) a poměr $\Delta x/A_k$ pro membránu AFC 30 byly zjišťovány pomocí rovnic pro DSPM model (viz kapitola 1.5.3). Uvedené dva parametry charakterizují především strukturu membrán. Hodnoty byly určovány jak pro model štěrbinových pórů, tak i pro model válcových pórů. K optimalizaci hodnoty r_p byla využívána iterační funkce „Řešitel“ v MS Excel, tj. byla minimalizována účelová funkce (ÚF), která byla zvolena jako suma poměrů druhých mocnin odchylek mezi skutečnou rejekcí získanou z modelů DSPM a experimentálně získanou hodnotou, ke skutečné hodnotě rejekce získané z experimentu. Účelová funkce byla definována ve tvaru (viz rovnice 19):

$$\text{ÚF} = \sum \frac{(R_s - R_{\text{model}})^2}{R_s} \quad (19)$$

Porovnání skutečných experimentálně získaných rejekcí a rejekcí získaných z obou představených geometrií pórů je uvedeno na Obr. 10. Je patrné, že pro vhodnější je proložení geometrie pro štěrbinové póry (viz rovněž hodnoty ÚF). Všechny výsledky jsou zapsány v tabulce – viz Tabulka 11. Ze získaných hodnot r_p pro obě geometrie a J byly vypočteny hodnoty poměrů $\Delta x/A_k$ z rovnic (9) a (10).



Obr. 10 Porovnání experimentálně získaných hodnot R_s neutrálních látek s vypočtenými hodnotami R_{model} pro obě geometrie

Průměrná velikost pórů (r_p) a poměr $\Delta x/A_k$ v případě membrány AFC 30 byla pro štěrbinovou geometrii 0,36 nm a 2,92 μm a pro válcovitou geometrii 0,48 nm a 2,05 μm .

Strukturní parametry pro membránu AFC 40 byly získány z literatury [61].

Tabulka 11 Strukturní parametry membrány AFC 30

Neutrální látka	Strukturní parametry				ÚF	
	štěrbinová geometrie		válcovitá geometrie		štěrbinová geometrie	válcovitá geometrie
	r_p [nm]	$\Delta x/A_k$ [μm]	r_p [nm]	$\Delta x/A_k$ [μm]		
GLU	0,37	3,29	0,46	1,89	1,06E-04	3,53E-03
TEG	0,36	3,06	0,47	1,96	6,16E-04	5,98E-03
GOL	0,32	2,42	0,51	2,31	1,30E-02	2,33E-02
Průměr	0,36	2,92	0,48	2,05	-	-

Tabulka 12 Koncentrace a rejekce neutrálních látek v případě membrány AFC 30

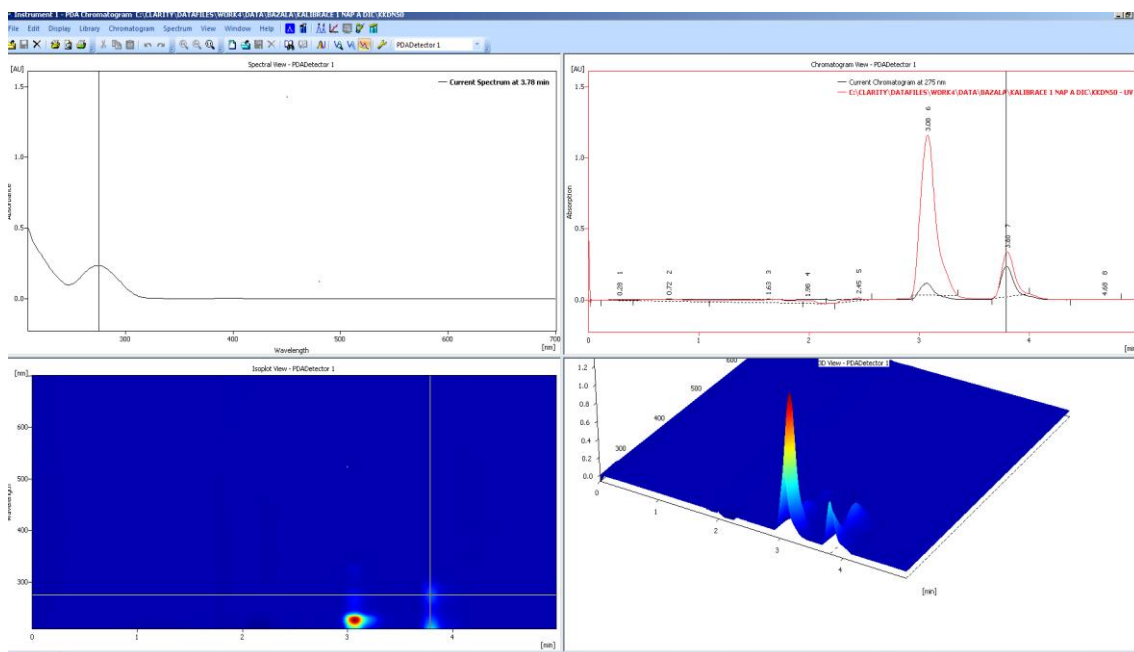
Δp [bar]	c_{iP} (TOC) [mg l^{-1}]			c_{iM} (TOC) [mg l^{-1}]			R_o [-]			R_s [-]		
	GLU	TEG	GOL	GLU	TG	GOL	GLU	TG	GOL	GLU	TG	GOL
5	34,34	106,39	159,74	223,05	308,58	185,96	0,862	0,621	0,092	0,880	0,653	0,102
10	24,92	78,12	143,70	256,17	346,54	192,84	0,908	0,721	0,275	0,933	0,778	0,329
15	21,21	65,52	127,62	295,24	392,79	204,93	0,924	0,764	0,389	0,953	0,838	0,484
20	18,92	59,77	120,31	336,91	439,97	217,50	0,933	0,792	0,433	0,965	0,875	0,559
25	18,65	56,01	116,48	384,79	494,71	230,69	0,936	0,795	0,473	0,972	0,892	0,628
30	18,42	58,78	112,88	435,43	549,59	245,92	0,937	0,799	0,538	0,976	0,908	0,710

Tabulka 13 Hodnoty rejekcí získané z DSPM modelu pro neutrální látky v případě membrány AFC 40 [61]

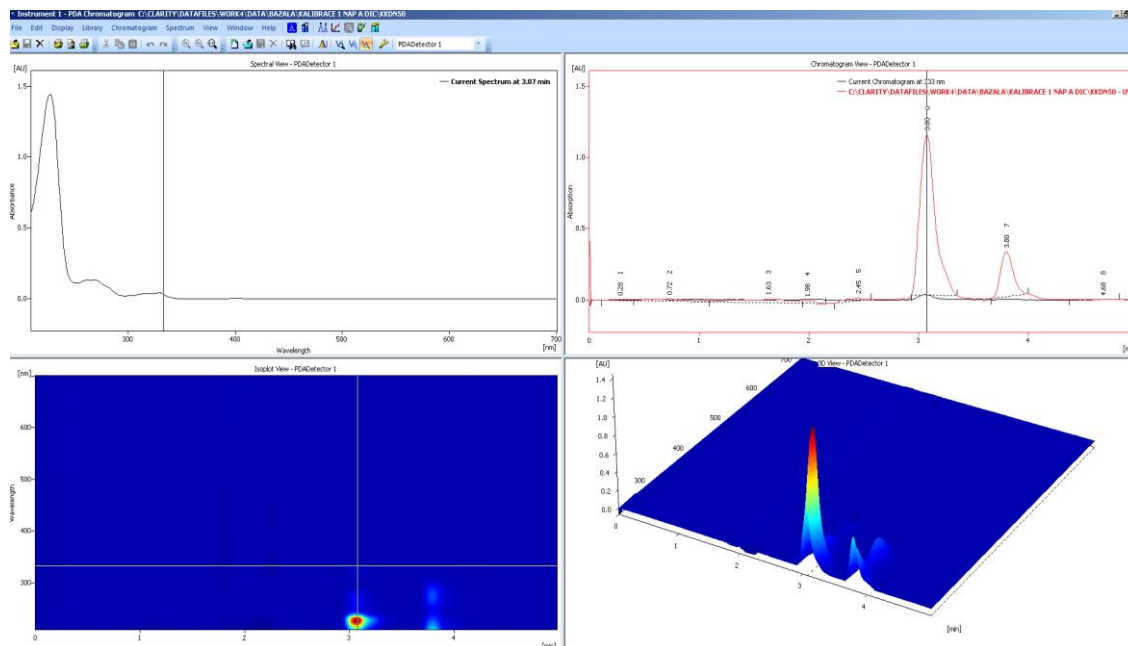
J [lm $^{-2}h^{-1}$]			R_s [-]			R_{model} štěrbinové póry [-]			R_{model} válcovité póry [-]		
GLU	TG	GOL	GLU	TG	GOL	GLU	TG	GOL	GLU	TG	GOL
33,0	31,1	31,9	0,880	0,653	0,102	0,883	0,657	0,204	0,921	0,697	0,211
72,6	69,5	70,2	0,933	0,778	0,329	0,934	0,784	0,331	0,938	0,790	0,333
109,8	106,0	106,4	0,953	0,838	0,484	0,952	0,838	0,418	0,942	0,824	0,412
146,3	139,6	139,0	0,965	0,875	0,559	0,962	0,867	0,481	0,943	0,841	0,467
181,8	172,7	173,4	0,972	0,892	0,628	0,967	0,886	0,528	0,944	0,850	0,508
215,3	205,3	205,3	0,976	0,908	0,710	0,971	0,898	0,566	0,944	0,855	0,538

3.2 Stanovení chromatografických podmínek a optimalizace SPE techniky

Základem pro správnou identifikaci a kvantifikaci sledovaných analytů je dobré nastavení přístrojů a správné zvolení stacionární a mobilní fáze (MOB). Na optimalizaci podmínek byly použity standardy léčiv. Pro diclofenac bylo zvoleno absorpční maximum při 275 nm (viz Obr. 11) a pro naproxen 285 nm (viz Obr. 12). Pro stacionární fázi byla vybrána kolona Nucleosil 120 s velikostí částic 5 μm a rozměry 240 \times 4 mm a volba MOB byla provedena na základě výsledků práce, při kterém se stanovoval DIC a NAP v povrchových odpadních vodách [62]. Pro MOB fázi byl zvolen optimální poměr 0,1 % HCOOH a čistého ACN v poměru 30:70; tento poměr vykazoval nejlepší výsledky z hlediska ostrosti a souměrnosti píku léčiv. V předkládané práci se podařilo stanovit obě léčiva v průběhu jedné analýzy za podmínek izokratické eluce: doba analýzy 7 min, teplota 20 $^{\circ}\text{C}$, rychlost průtoku MOB kolonou 1 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ a množství nastříkovaného vzorku 20 μl .



Obr. 11 Spektrum a chromatograf pro DIC



Obr. 12 Spektrum a chromatograf pro NAP

Identifikace léčiv byla prováděna pomocí porovnání retenčních časů (t_r) se standardy léčiv. R_t Retenční časy pro léčiva byly určovány v jejich absorpčním maximu. Pro naproxen byla získána hodnota retenčního času 3,02 min a pro diclofenac pak hodnota 3,78 min.

3.3 Kalibrace DIC a NAP na HPLC

Kalibrační řada 1 byla navržena za předpokladu, že hodnoty koncentrací budou v rozmezí hodnot koncentrací stanovovaných látek v nástřiku. Naopak, kalibrační řada 2 byla navržena za předpokladu, že hodnoty koncentrací budou v rozmezí hodnot koncentrací zkoncentrovaných léčiv pomocí SPE techniky.

Při standardním postupu SPE techniky je eluát vysušen a následně je sušina rozpuštěna v předem definovaném množství rozpouštědla. Přesný objem eluátu je zjišťován diferenčním vážením vzorkovnic před a po provedení SPE techniky. V této práci byl zvolen objem elučního činidla 2 ml. Hodnoty pro kalibrační řadu 1 a 2 jsou uvedeny v Tabulkách 14 a 15 a rovněž na Obr. 13 a 14.

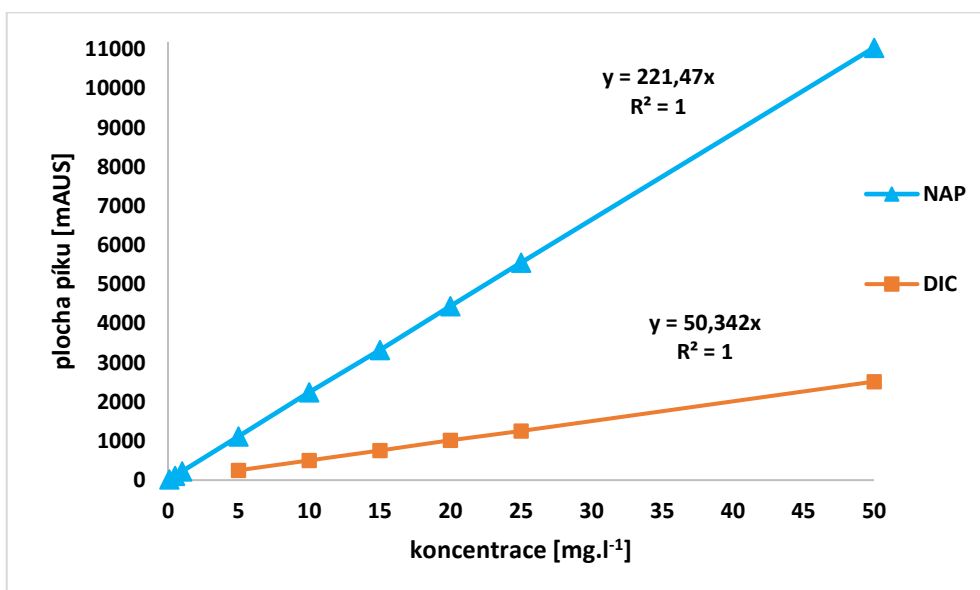
Tabulka 14 Kalibrační řada 1 pro DIC a NAP

ID	DIC [mAU]	C _{DIC} [mg.l ⁻¹]	NAP [mAU]	C _{NAP} [mg.l ⁻¹]
KK1	5034,10	100,00	22146,50	100,00
KK2	2516,79	49,99	11048,14	49,89
KK3	1252,12	24,87	5557,54	25,09
KK4	1017,32	20,21	4446,03	20,08
KK5	753,06	14,96	3324,80	15,01
KK6	503,20	10,00	2246,08	10,14
KK7	251,77	5,00	1120,45	5,06
KK8			224,88	1,02
KK9			114,06	0,52
KK10			24,30	0,11

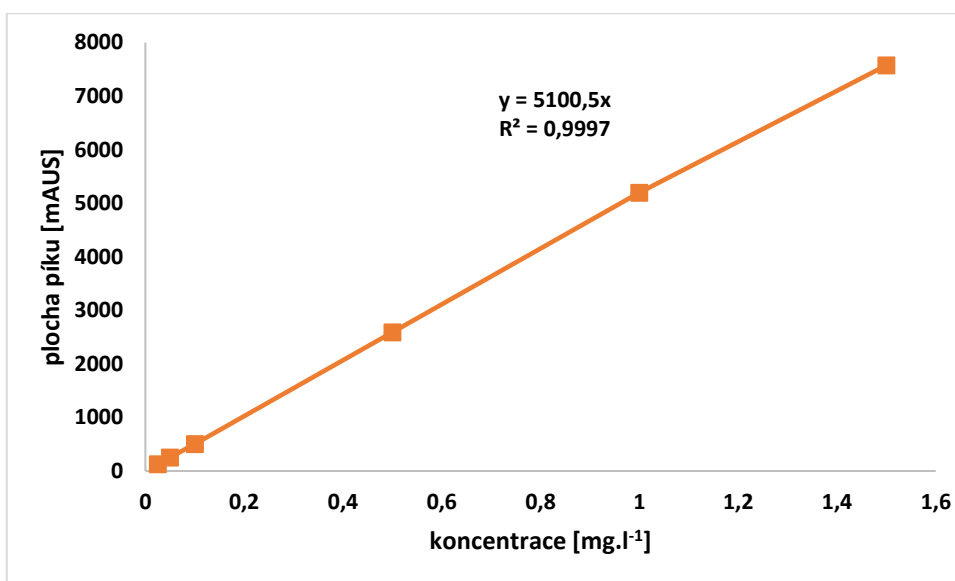
Kalibrační řada 2 byla proměřována po zkoncentrování vzorku pomocí SPE techniky. Po eluci byly vzorky uschovávány přes noc v lednici při teplotě 4°C a následně podrobeny analýze pomocí HPLC. Z důvodů vysoké absorbance NAP nebylo nutné provádět kalibrační řadu 2 pro NAP, protože bylo možné provádět stanovení nízkých koncentrací NAP bez použití SPE techniky.

Tabulka 15 Kalibrační řada 2 DIC (SPE)

ID	C _{DIC} [mg.l ⁻¹]	plocha píku* [mAU.s]
SKR1	1,485	7574,474
SKR2	1,018	5194,599
SKR3	0,508	2591,83
SKR4	0,099	506,529
SKR5	0,050	254,641
SKR6	0,025	126,56



Obr. 13 Kalibrační řada diclofenacu a naproxenu bez použití SPE techniky



Obr. 14 Kalibrační řada diclofenacu při použití SPE techniky

3.4 Vliv experimentálních podmínek na rejekci DIC a NAP na membráně AFC 30

Účinnost separace léčiv z vody při použití membrány AFC 30 byla zkoumána z hlediska různých vlivů provozních podmínek (tlakový rozdíl nad a pod membránou, vliv iontové síly a objemového průtoku nástřiku).

3.4.1 Vliv tlakového rozdílu na rejekci léčiv při použití membrány AFC 30

Všechny experimenty byly prováděny při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Naměřené hodnoty intenzity toku permeátu při experimentech s léčivy se nelišily od hodnot intenzity toku čisté vody. Obdobně jako u nenabitých látek, se u DIC a NAP neprojevoval vliv osmotického tlaku vzhledem k nízkým koncentracím látek a navíc nedocházelo ani k zanášení membrány. Pro výpočet skutečné rejekce pomocí filmového modelu byly hodnoty hustoty a viskozity roztoků léčiv nahrazovány veličinami pro demi vodu.

Difuzní koeficienty léčiv ($D_{i,\infty}$) byly vypočteny pomocí Nernstovy-Hackellovy rovnice (20), kde F je Faradayova konstanta ($96485,3 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$), z jsou náboje iontů (Na^+ a NAP^- nebo DIC^-) a λ^0 jsou molární vodivosti iontů ve vodném roztoku při nekonečném zředění ($\lambda_{\text{Na}^+}^0 = 50,15$, $\lambda_{\text{DIC}^-}^0 = 20,09 \text{ Scm}^{-2}\text{mol}^{-1}$ a $\lambda_{\text{NAP}^-}^0 = 24,37 \text{ Scm}^{-2}\text{mol}^{-1}$ při teplotě $25 \text{ }^\circ\text{C}$) [54, 55]. Hodnoty $D_{i,\infty}$ léčiv byly stanoveny pro kyselou formu léčiva. Hodnoty $r_{i,s}$ sodných solí léčiv byly určeny ze Stokesovy-Einsteinovy rovnice (18) [56]

$$D_{i,\infty} = \frac{RT}{F^2} \times \frac{|z_+| + |z_-|}{|z_+z_-|} \times \frac{\lambda_+^0 \lambda_-^0}{\lambda_+^0 + \lambda_-^0} \quad (20)$$

Potřebné údaje k výpočtu rejekcí léčiv pomocí filmového modelu jsou uvedeny v Tabulce 4.

Koncentrace léčiv byla stanovována ze dvou vzorků nástřiku (vzorky byly odebírány vždy na začátku a na konci experimentu) a každý z nich byl na HPLC stanoven třikrát. Koncentrace léčiv v nástřiku byly vypočteny z rovnice (21) a (22) a kalibrační přímky 1 (viz Obr. 13). K výpočtu byla použita průměrná hodnota koncentrace léčiv, tj. pro DIC hodnota $15,757 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a pro NAP $19,435 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Důvodem částečné ztráty léčiva mohlo být nepřevedení veškerého léčiva z odměrné baňky nebo záchyt na filtračním koláči.

$$\text{plocha DIC} = 50,342 \times C_{\text{DIC}}[\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}] \quad (21)$$

$$\text{plocha NAP} = 221,47 \times C_{\text{NAP}}[\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}] \quad (22)$$

Permeáty byly před stanovením na HPLC zpracovány stejným postupem jako roztoky kalibrační řady 2 a pro výpočet koncentrace DIC byla použita průměrná plocha (ze tří měření). Koncentrace látky byla vypočtena z rovnice (23) kalibrační řady 2. Koncentrace NAP v permeátu byla stanovena stejným způsobem jako v případě nástřiku.

$$\text{plocha DIC} = 5100,5 \times C_{DIC}[\text{mg.l}^{-1}] \quad (23)$$

Výsledky experimentálního studia vlivu tlakového rozdílu na skutečnou a pozorovanou rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 30 jsou uvedeny v Tabulkách 16 a 17. Koncentrace DIC a NAP v permeátu byly stanoveny pro tlakové rozdíly v rozmezí 5 – 30 bar. Z vypočtených hodnot skutečné a pozorované rejekce (viz Tabulka 16 a 17, resp. Obr. 15 a 16) vyplývá, že získané hodnoty jsou velmi vysoké. Při použití membrány AFC 30 byla u DIC pozorovaná rejekce 99,2 % a skutečná rejekce 99,6 %. Pro naproxen byla pozorovaná rejekce 98,6 % a skutečná rejekce 99,3 %.

Tabulka 16 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce DIC při použití membrány AFC 30

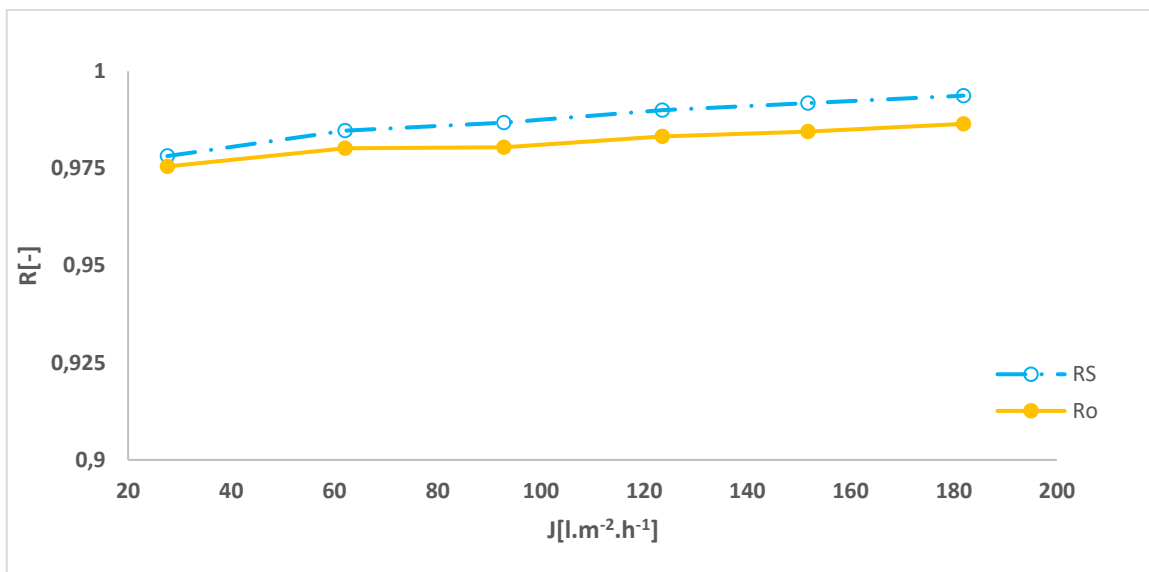
Δp [bar]	J [$\text{l.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$]	c_{iP} [mg.l^{-1}]	c_{iM} [mg.l^{-1}]	R_0 [-]	R_s [-]
5	27,61	0,243	20,11	0,986	0,988
10	62,07	0,199	23,26	0,989	0,991
15	92,82	0,184	26,51	0,990	0,993
20	123,53	0,163	30,20	0,991	0,995
25	151,78	0,156	34,06	0,991	0,995
30	181,91	0,150	38,72	0,992	0,996

Tabulka 17 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce NAP při použití membrány AFC 30

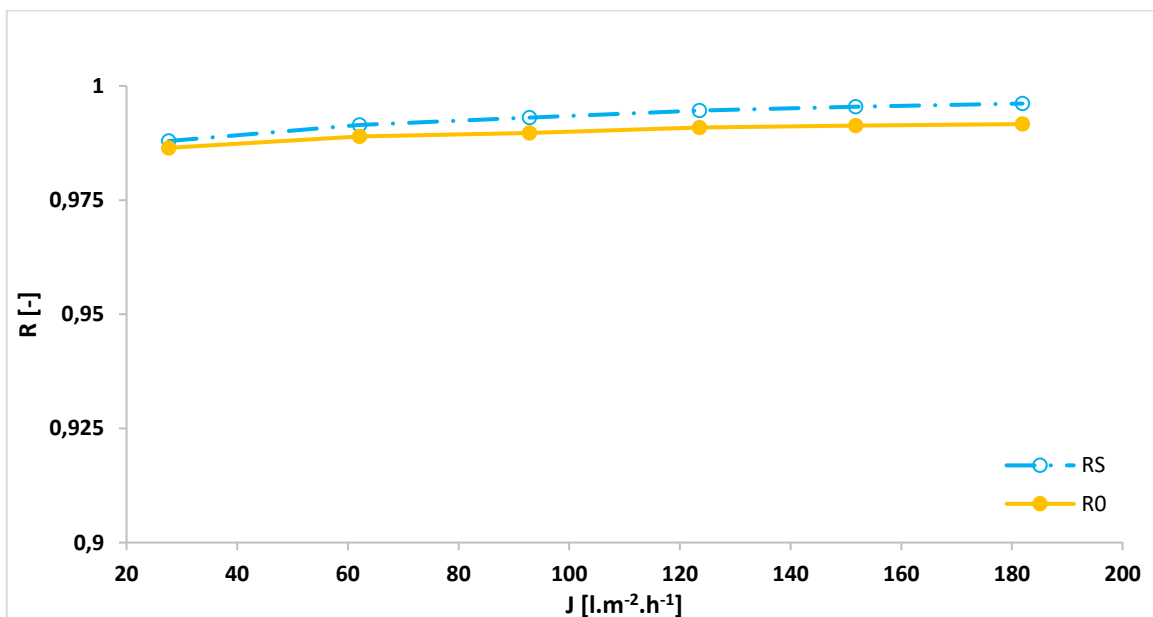
Δp [bar]	J [$\text{l.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$]	c_{iP} [mg.l^{-1}]	c_{iM} [mg.l^{-1}]	R_0 [-]	R_s [-]
5	27,61	0,478	21,654	0,976	0,978
10	62,07	0,386	24,699	0,980	0,984
15	92,82	0,381	27,773	0,980	0,986
20	123,53	0,327	31,262	0,983	0,990
25	151,78	0,303	34,855	0,984	0,991
30	181,91	0,264	39,167	0,986	0,993

Ze závislostí rejekcí na tlakovém rozdílu při použití membrány AFC 30 (viz Obr. 15 a 16) je patrné, že hodnoty R_s jsou vyšší než R_0 . Rozdíl mezi skutečnou rejekcí a pozorovanou

rejekci vychází z vlivu koncentrační polarizace a je ve shodě se závěry kapitoly 1.5.2. DIC i NAP byly na membráně AFC 30 nejúčinněji zadržovány při tlakovém rozdílu Δp 30 bar. Hlavním mechanismem záchytu DIC a NAP je pravděpodobně síťový efekt. *Cut-off* hodnota membrány je nižší, než molekulová hmotnost DIC a NAP. Obdobně je tomu tak i u poloměru molekul DIC a NAP $r_{i,s}$, který je větší než vypočtený poloměr štěrbinových pórů membrány AFC 30.



Obr. 15 Porovnání skutečné a pozorované rejekce NAP při použití membrány AFC 30



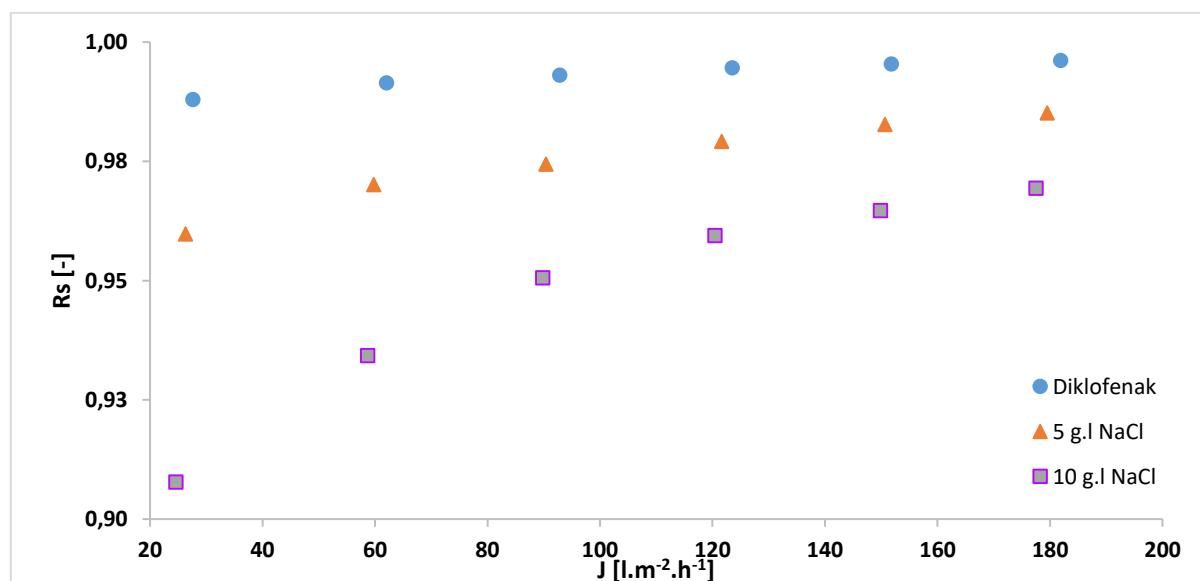
Obr. 16 Porovnání skutečné a pozorované rejekce DIC při použití membrány AFC 30

3.4.2 Vliv iontové síly roztoku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 30

V nástríku byla zvýšena iontová síla přidavkem NaCl na koncentraci 5 g.l⁻¹ (modelování OV s obsahem solí). Všechny experimenty byly prováděny při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Po odebrání vzorku při Δp 30 bar byla zvýšena iontová síla dalším přidavkem NaCl na koncentraci 10 g.l⁻¹. S rostoucí iontovou silou se při separaci na membráně AFC 30 snižovala jak intenzita toku permeátu J , tak i rejekce léčiv. Nejvýraznější pokles J i rejekce byl při změně koncentrace NaCl z 5 g.l⁻¹ na 10 g.l⁻¹ (pro DIC viz Tabulka 18 a Obr. 17; pro NAP viz Tabulka 19 a Obr. 18). Pokles intenzity toku permeátu J je zapříčiněn rostoucí koncentrací NaCl, tj. i vzrůstajícím osmotickým tlakem, který snižuje efektivní hnací sílu separace.

Tabulka 18 Vliv koncentrace soli na rejekci DIC při použití membrány AFC 30

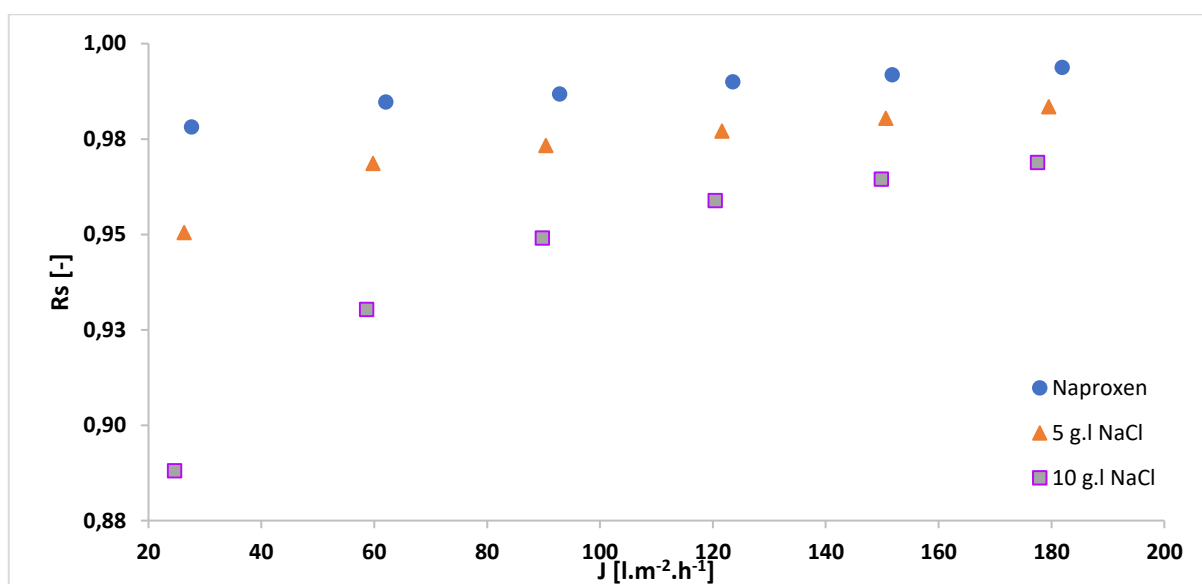
Δp [bar]	J [l.m ⁻² .h ⁻¹]			R_s [-]		
	koncentrace NaCl [g.l ⁻¹] v nástríku					
	0	5	10	0	5	10
5	27,61	26,33	24,61	0,988	0,960	0,908
10	62,07	59,77	58,67	0,991	0,970	0,934
15	92,82	90,38	89,80	0,993	0,974	0,951
20	123,53	121,61	120,42	0,995	0,979	0,959
25	151,78	150,64	149,85	0,995	0,983	0,965
30	181,91	179,53	177,52	0,996	0,985	0,969



Obr. 17 Vliv iontové síly na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 30

Tabulka 19 Vliv koncentrace soli na rejekci NAP při použití membrány AFC 30

Δp [bar]	J [$\text{lm}^{-2}\text{h}^{-1}$]			R_s [-]		
	koncentrace NaCl [g.l^{-1}] v nástřiku					
	0	5	10	0	5	10
5	27,61	26,33	24,61	0,978	0,950	0,887
10	62,07	59,77	58,67	0,984	0,968	0,929
15	92,82	90,38	89,80	0,986	0,972	0,947
20	123,53	121,61	120,42	0,990	0,976	0,957
25	151,78	150,64	149,85	0,991	0,979	0,962
30	181,91	179,53	177,52	0,993	0,982	0,967



Obr. 18 Vliv iontové síly na skutečnou rejekci NAP na membráně AFC 30

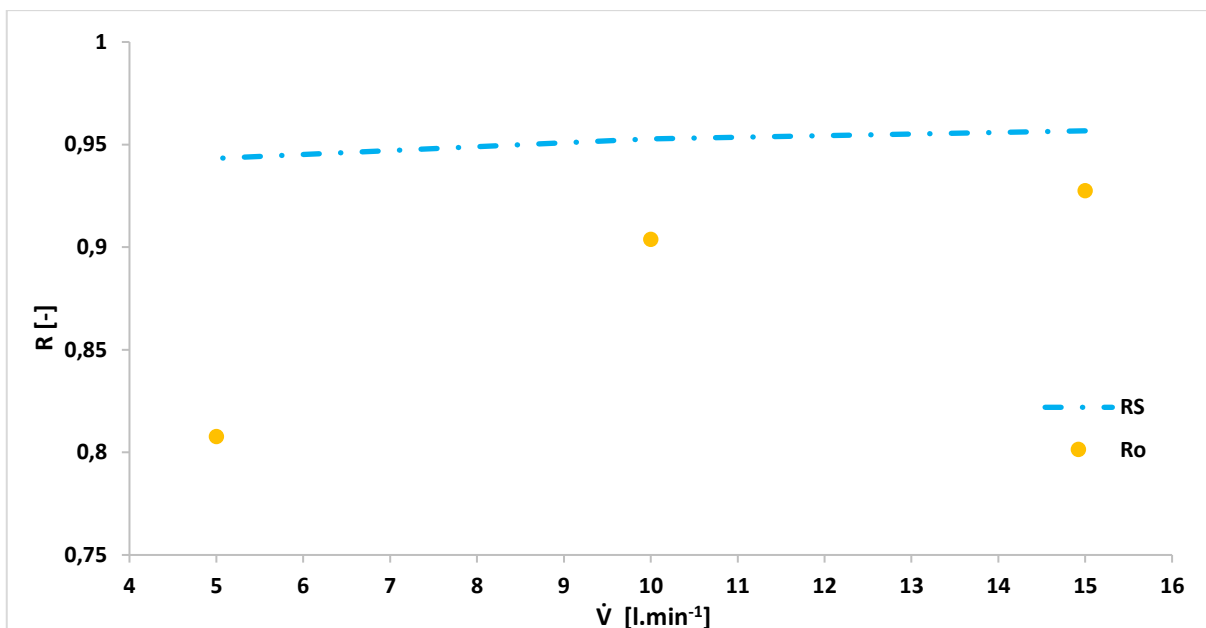
Z Obr. 17 a 18 je zřejmé, že nižší hodnota J nemá až tak zásadní vliv na R_s léčiv. Při rostoucí iontové síle se uplatní tzv. stínící efekt náboje, kdy dochází v roztoku k překryvu náboje membrány [63]. Kvůli tomu se snižuje vliv elektrostatického odpuzování mezi membránou AFC 30 a nabitými léčivy. V případě nejvyšší koncentrace soli lze patrně pominout i vliv elektrostatického efektu. Z porovnání hodnot skutečných rejekcí bez zvýšení iontové síly a při zvýšené iontové síle (u DIC 99,6 % a 96,9 %, u NAP 99,3 % a 96,7 %) je zřejmé, že nejvýznamnějším separačním mechanismem je síťový efekt.

3.4.3 Vliv změny objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 30

Vliv změny objemu průtoku nástřiku byl zkoumán na membráně AFC 30 při tlakovém rozdílu 20 bar. Objemový průtok nástřiku byl měněn v rozmezí 5 – 15 l.min⁻¹, čemuž odpovídá rychlost proudění nástřiku u , 0,68 – 2,04 m.s⁻¹. Z těchto hodnot byla určena hodnota Re v rozmezí 9,5 – 28,5.10³, z čehož vyplývá, že experimenty byly prováděny v režimu turbulentní oblasti proudění. Takto je prokázána i oprávněnost volby kritériální rovnice pro výpočet Sherwoodova kritéria (Deisslerova korelace, viz rovnice (5)). Na Obr. 19 a 20 lze pozorovat významný pokles rejekce s klesajícím objemovým průtokem nástřiku. Zatímco při poklesu z 15 l.min⁻¹ na 10 l.min⁻¹ není změna nijak výrazná, tak při přechodu z 10 l.min⁻¹ na 5 l.min⁻¹ je změna mnohem výraznější. Proto je vhodné volit pro používané uspořádání objemový průtok nástřiku větší než 10 l.min⁻¹. Naměřené a vypočtené hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 20 pro DIC a Tabulce 21 pro NAP.

Tabulka 20 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC

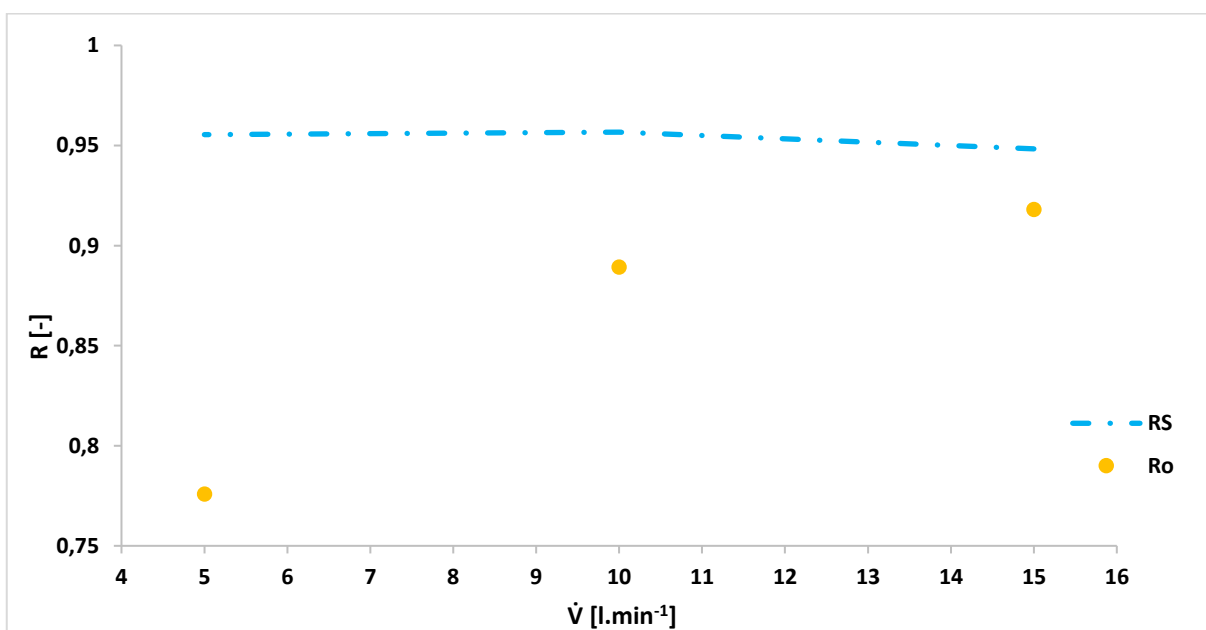
Membrána AFC 30 – vliv objemového průtoku nástřiku					
\dot{V} [l.min ⁻¹]	J [l.m ⁻² .h ⁻¹]	C_{iP} [mg.l ⁻¹]	C_{iM} [mg.l ⁻¹]	R_o [-]	R_s [-]
15	121,02	1,08	24,95	0,928	0,957
10	118,89	1,43	24,47	0,904	0,941
5	116,81	2,87	23,26	0,808	0,877



Obr. 19 Vliv změny objemového průtoku nástríku na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 30

Tabulka 20 Vliv objemového průtoku nástríku na rejekci NAP

Membrána AFC 30 – vliv objemového průtoku nástríku					
\dot{V} [l.min ⁻¹]	J [l.m ⁻² .h ⁻¹]	C_{iP} [mg.l ⁻¹]	C_{iM} [mg.l ⁻¹]	R_o [-]	R_s [-]
15	127,63	1,530	29,605	0,918	0,948
10	125,35	2,066	29,022	0,889	0,929
5	123,14	4,179	27,500	0,776	0,848



Obr. 20 Vliv změny objemového průtoku nástríku na skutečnou rejekci NAP při použití membrány AFC 30

3.5 Vliv experimentálních podmínek na rejekci DIC a NAP pro membránu AFC 40

Účinnost separace léčiv z vody při použití membrány AFC 40 byla zkoumána z hlediska různých vlivů provozních podmínek (tlakový rozdíl nad a pod membránou, vliv iontové síly a objemového průtoku nástríku).

3.5.1 Vliv tlakového rozdílu na rejekci léčiv při použití membrány AFC 40

Všechny experimenty byly prováděny při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Naměřené hodnoty intenzity toku permeátu při experimentech s léčivými se nelišily od hodnot intenzity toku čisté vody. Obdobně jako u nenabitých látek, se u DIC a NAP neprojevoval vliv osmotického tlaku vzhledem k nízkým koncentracím látek a navíc nedocházelo ani k zanášení membrány. Pro výpočet skutečné rejekce pomocí filmového modelu byly hodnoty hustoty a viskozity roztoků léčiv nahrazovány veličinami pro demi vodu.

Koncentrace léčiv byla stanovována stejným způsobem, jako tomu bylo u vzorků odebraných u experimentů při použití membrány AFC 30 (viz kapitola 3.4.1). Koncentrace léčiv v nástríku byly vypočteny z rovnic (21) a (22) kalibrační přímky 1 (viz Obr. 13). K výpočtu byla použita průměrná hodnota koncentrace léčiv v nástríku, tj. u DIC $17,992\text{mg.l}^{-1}$ a u NAP $19,521\text{mg.l}^{-1}$.

Vzorky permeátu byly před stanovením na HPLC zpracovávány stejným postupem jako tomu bylo u vzorků odebraných v případě použití membrány AFC 30 (viz kapitola 3.4.1). Koncentrace byly dopočítávány z rovnice (23) kalibrační řady 2. Koncentrace NAP v permeátu byly stanoveny stejným způsobem jako u nástríku.

Výsledky experimentálního studia vlivu tlakového rozdílu na skutečnou a pozorovanou rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 40 jsou uvedeny v Tabulce 22 a Tabulce 23. Koncentrace DIC a NAP v permeátu byly stanoveny pro tlakové rozdíly v rozmezí 5 – 30 bar. Z vypočtených hodnot skutečné a pozorované rejekce (viz Tabulky 22 a 23 a Obr. 21 a 22) je zřejmé, že tyto hodnoty jsou velmi vysoké – u DIC byla pozorovaná rejekce 99,6 % a skutečná rejekce 99,8 %, u NAP byla pozorovaná rejekce 99,1 % a skutečná rejekce 99,6 %.

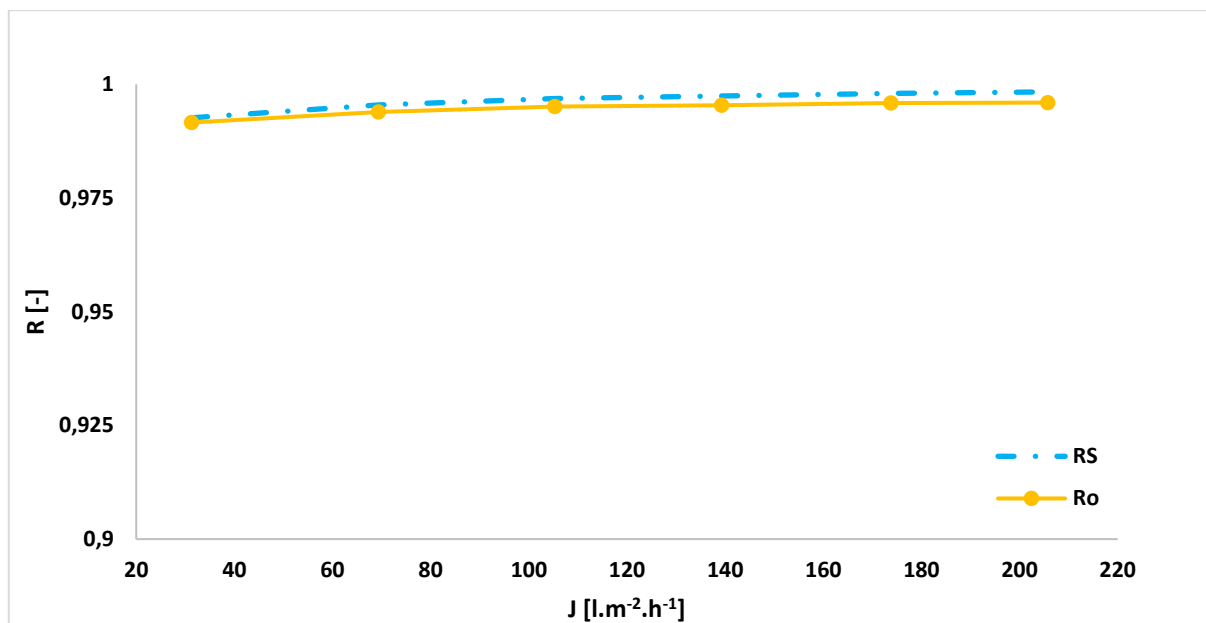
Tabulka 21 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce DIC při použití membrány AFC 40

Δp [bar]	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	c_{iP} [$\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$]	c_{iM} [$\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$]	R_0 [-]	R_s [-]
5	31,28	0,15	20,54	0,992	0,993
10	69,34	0,11	24,15	0,994	0,995
15	105,27	0,09	28,14	0,995	0,997
20	139,27	0,08	32,52	0,995	0,997
25	173,82	0,07	37,68	0,996	0,998
30	205,75	0,07	43,18	0,996	0,998

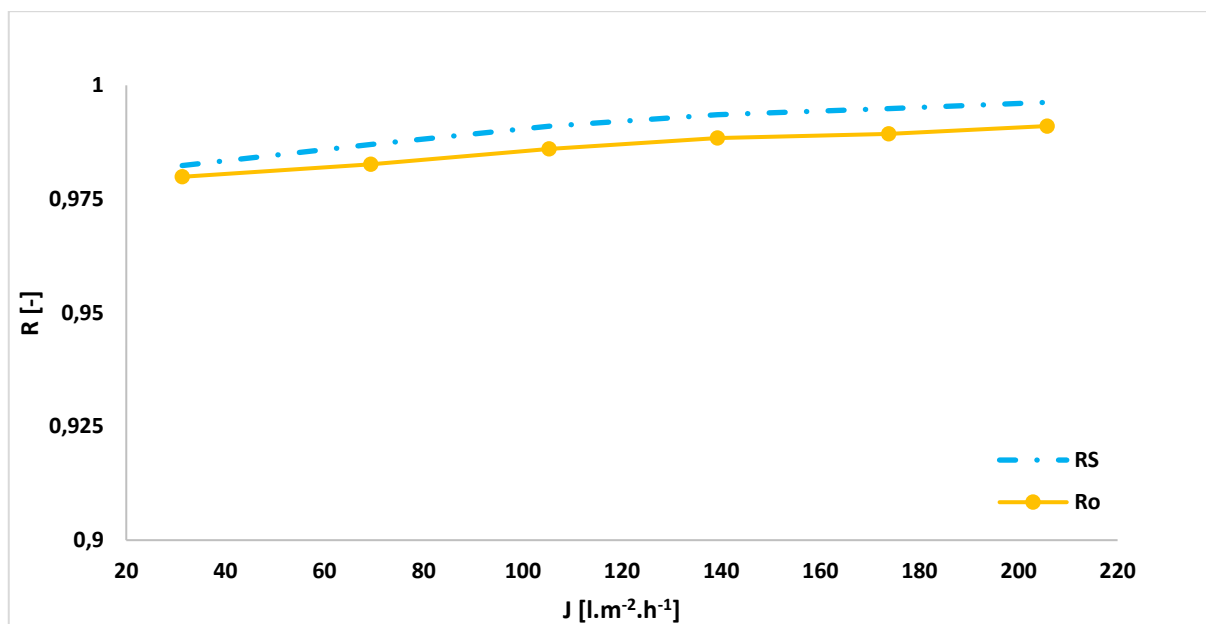
Tabulka 22 Experimentálně naměřená data včetně vypočtené skutečné rejekce NAP při použití membrány AFC 40

Δp [bar]	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	c_{iP} [$\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$]	c_{iM} [$\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$]	R_0 [-]	R_s [-]
5	31,28	0,39	21,98	0,980	0,982
10	69,34	0,34	25,42	0,983	0,987
15	105,27	0,27	29,20	0,986	0,991
20	139,27	0,23	33,30	0,988	0,993
25	173,82	0,21	38,05	0,989	0,995
30	205,75	0,17	43,06	0,991	0,996

Z výsledků studia vlivu tlakového rozdílu na separaci léčiv při použití membrány AFC 40 je patrné, že hodnoty R_s jsou vyšší než hodnoty R_0 . Rozdíl mezi skutečnou rejekcí a pozorovanou rejekcí je opět pravděpodobně důsledkem vlivu koncentrační polarizace, což je ve shodě se závěry kapitoly 1.5.2. DIC i NAP byly na membráně AFC 40 nejlépe zadržovány při tlakovém rozdílu Δp 30 bar. Hlavním mechanismem záchytu DIC a NAP je síťový efekt.



Obr. 21 Porovnání skutečné a pozorované rejekce DIC při použití membrány AFC 40



Obr. 22 Porovnání skutečné a pozorované rejekce NAP při použití membrány AFC 40

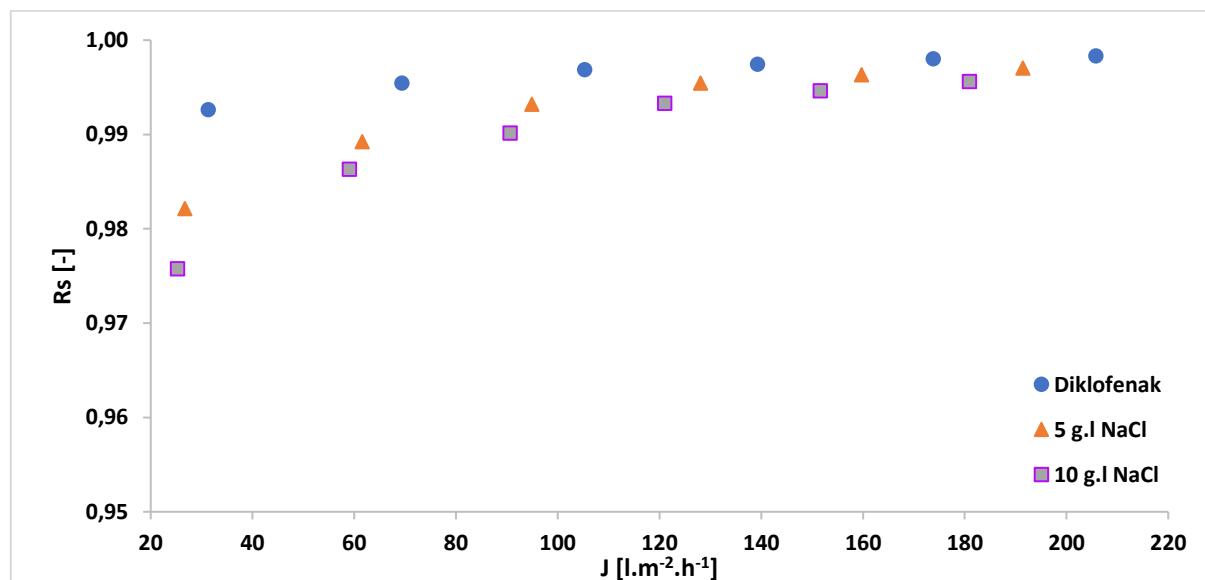
3.5.2 Vliv iontové síly roztoku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 40

Vliv iontové síly byl zkoumán za stejných experimentálních podmínek, jako tomu bylo v případě membrány AFC 30 (viz kapitola 3.4.2). Když byla iontová síla v nástríku upravována přidávkem NaCl na koncentraci $5 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ (modelování OV), postup odebrání vzorku probíhal stejným způsobem, jako u experimentů na membráně AFC 30 (viz kapitola 3.4.2). Experimenty při použití membrány AFC 40 byly prováděny při tlakovém rozdílu 5 – 30 bar. Po odebrání vzorku při Δp 30 bar byla zvýšena iontová síla dalším přidávkem NaCl na koncentraci $10 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$.

S rostoucí iontovou silou se snižovala jak intenzita toku permeátu J , tak i rejekce obou léčiv. Nejvýraznější pokles hodnot J i rejekce byl u DIC při změně koncentrace NaCl z 0 g.l^{-1} na 5 g.l^{-1} a u NAP při změně koncentrace NaCl z 5 g.l^{-1} na 10 g.l^{-1} (pro DIC viz Tabulka 24 a Obr. 23; pro NAP viz Tabulka 25 a Obr. 24). Rejekce i hodnota J (s rostoucím Δp) se snižuje se zvyšující se iontovou silou. Pokles intenzity toku permeátu J je zapříčiněn rostoucí koncentrací NaCl, tj. vzrůstajícím osmotickým tlakem, který snižuje efektivní hnací sílu separace.

Tabulka 23 Vliv koncentrace soli na rejekci DIC při použití membrány AFC 40

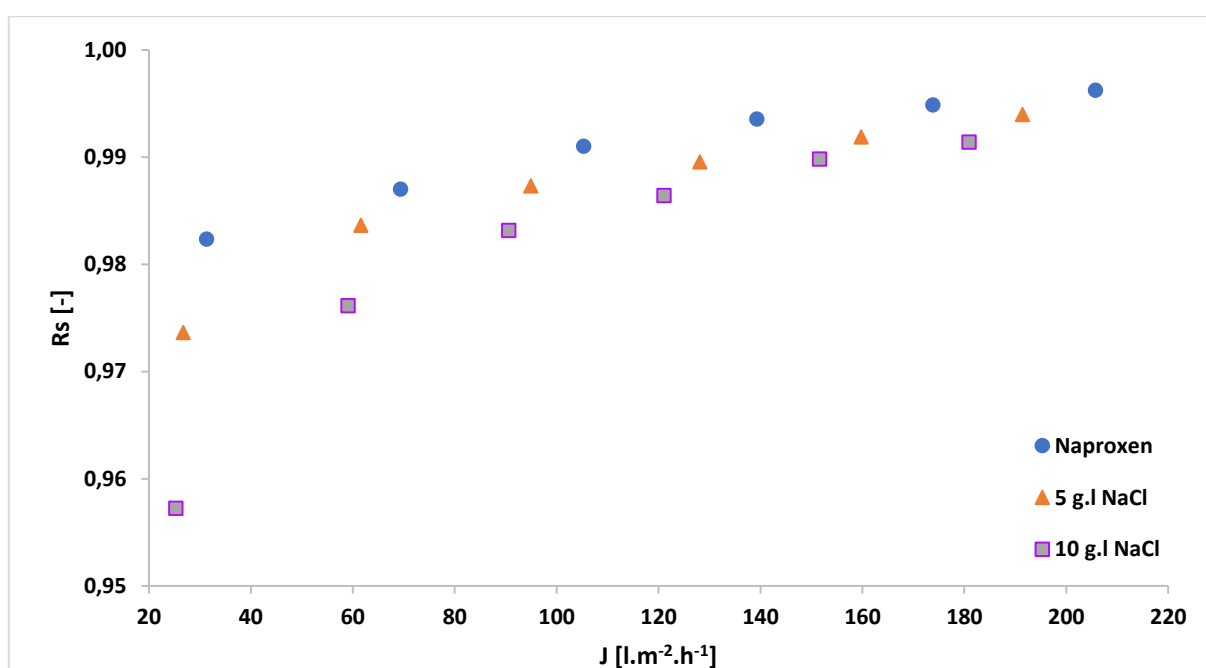
Δp [bar]	J [$\text{lm}^{-2}\text{h}^{-1}$]			R_s [-]		
	koncentrace NaCl [g.l^{-1}] v nástřiku					
	0	5	10	0	5	10
5	31,28	26,73	25,26	0,993	0,982	0,976
10	69,34	61,56	59,04	0,995	0,989	0,986
15	105,27	94,93	90,61	0,997	0,993	0,990
20	139,27	128,09	121,04	0,997	0,995	0,993
25	173,82	159,73	151,57	0,998	0,996	0,995
30	205,75	191,41	180,91	0,998	0,997	0,996



Obr. 23 Vliv iontové síly na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 40

Tabulka 25 Vliv koncentrace soli na rejekci NAP při použití membrány AFC 40

Δp [bar]	J [lm^2h^{-1}]			R_s [-]		
	koncentrace NaCl [g.l^{-1}] v nástřiku					
	0	5	10	0	5	10
5	31,28	26,73	25,26	0,982	0,974	0,957
10	69,34	61,56	59,04	0,987	0,984	0,976
15	105,27	94,93	90,61	0,991	0,987	0,983
20	139,27	128,09	121,04	0,994	0,990	0,986
25	173,82	159,73	151,57	0,995	0,992	0,990
30	205,75	191,41	180,91	0,996	0,994	0,991



Obr. 24 Vliv iontové síly na skutečnou a pozorovanou rejekci NAP při použití membrány AFC 40

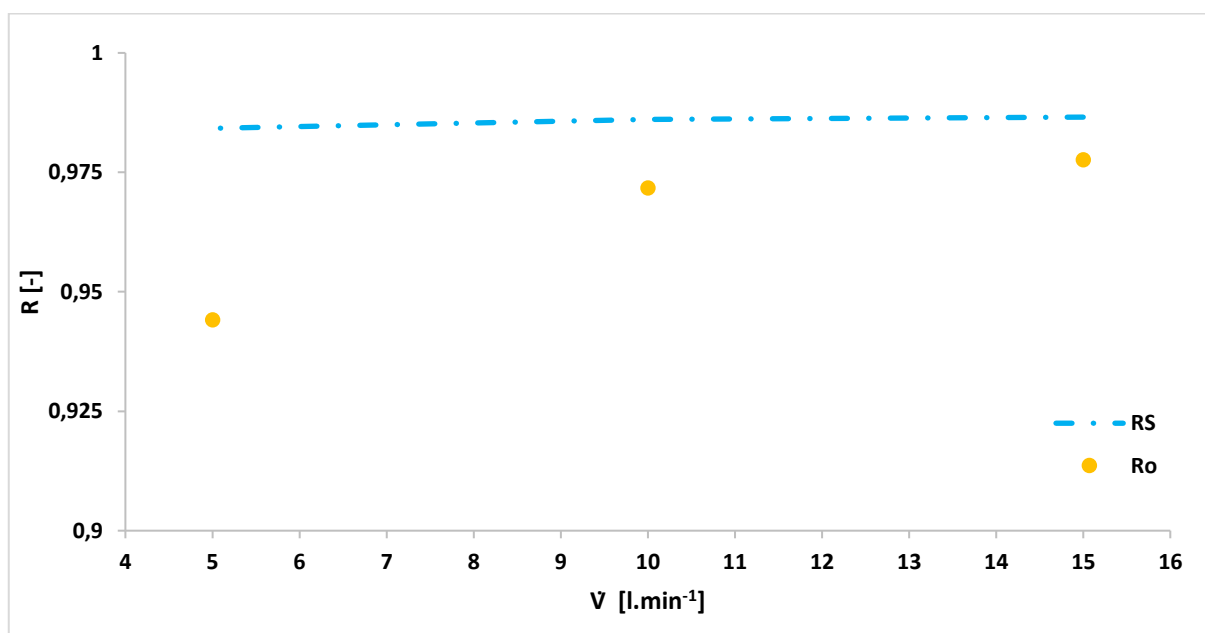
Z Obr. 23 a 24 je zřejmé, že nižší hodnota J nemá až tak zásadní vliv na R_s léčiv. Při rostoucí iontové síle se uplatní tzv. stínící efekt náboje, kdy dochází v roztoku k překryvu náboje membrány [63]. Kvůli tomu se snižuje vliv elektrostatického odpuzování mezi membránou AFC 40 a nabitými léčivy. V případě nejvyšší koncentrace soli lze patrně pominout i vliv elektrostatického efektu. Z porovnání hodnot skutečných rejekcí bez zvýšení iontové síly a při zvýšené iontové síle (u DIC 99,8 % a 99,6 %, u NAP 99,6 % a 99,1 %) je zřejmé, že nejvýznamnějším separačním mechanismem je síťový efekt.

3.5.3 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC a NAP při použití membrány AFC 40

Vliv změny objemového průtoku nástřiku na separaci léčiv byl zkoumán na membráně AFC 40 při tlakovém rozdílu 20 bar. Experimentální podmínky byly stejné jako v případě experimentů na membráně AFC 30 (viz kapitola 3.4.3). Na Obr. 25 a 26 lze pozorovat významný pokles pozorované rejekce s klesajícím objemovým průtokem nástřiku. Zatímco při poklesu z 15 l.min⁻¹ na 10 l.min⁻¹ není změna nijak výrazná, tak při přechodu z 10 l.min⁻¹ na 5 l.min⁻¹ je změna mnohem výraznější. Proto je vhodné volit pro používané uspořádání separačního procesu objemový průtok nástřiku větší než 10 l.min⁻¹. Z přibližně stejných hodnot skutečné rejekce při testovaných objemových průtocích nástřiku lze usuzovat na vhodnost použití filmového modelu při výpočtech. Naměřené a vypočtené hodnoty jsou shrnuty v Tabulce 26 pro DIC a v Tabulce 27 pro NAP.

Tabulka 24 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci DIC

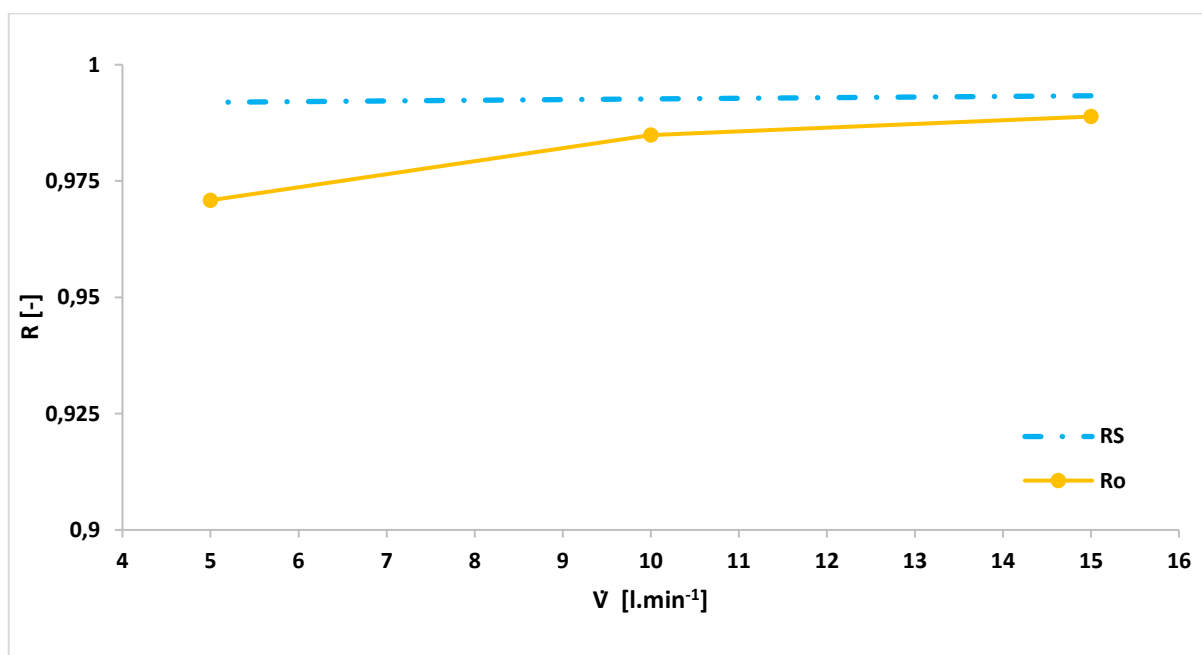
Membrána AFC 30 – vliv objemového průtoku nástřiku					
\dot{V} [l.min ⁻¹]	J [l.m ⁻² .h ⁻¹]	C_{iP} [mg.l ⁻¹]	C_{iM} [mg.l ⁻¹]	R_0 [-]	R_s [-]
15	121,02	0,42	31,00	0,978	0,987
10	118,89	0,53	37,92	0,972	0,986
5	116,81	1,04	65,99	0,944	0,984



Obr. 25 Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci DIC při použití membrány AFC 40

Tabulka 25 Vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci NAP

Membrána AFC 30 – vliv objemového průtoku nástřiku					
\dot{V} [l.min ⁻¹]	J [l.m ⁻² .h ⁻¹]	C_{iP} [mg.l ⁻¹]	C_{iM} [mg.l ⁻¹]	R_o [-]	R_s [-]
15	121,02	0,19	27,05	0,989	0,993
10	118,89	0,26	32,55	0,985	0,992
5	116,81	0,50	54,41	0,971	0,991



Obr. 26 Vliv změny objemového průtoku nástřiku na skutečnou rejekci NAP při použití membrány AFC 40

3.6 Porovnání membrán AFC 30 a AFC 40

Následující kapitoly jsou věnovány porovnáním membrán AFC 30 a AFC 40 zejména z hlediska jejich výkonu (intenzity toku permeátu) a rejekcí při separaci použitých léčiv.

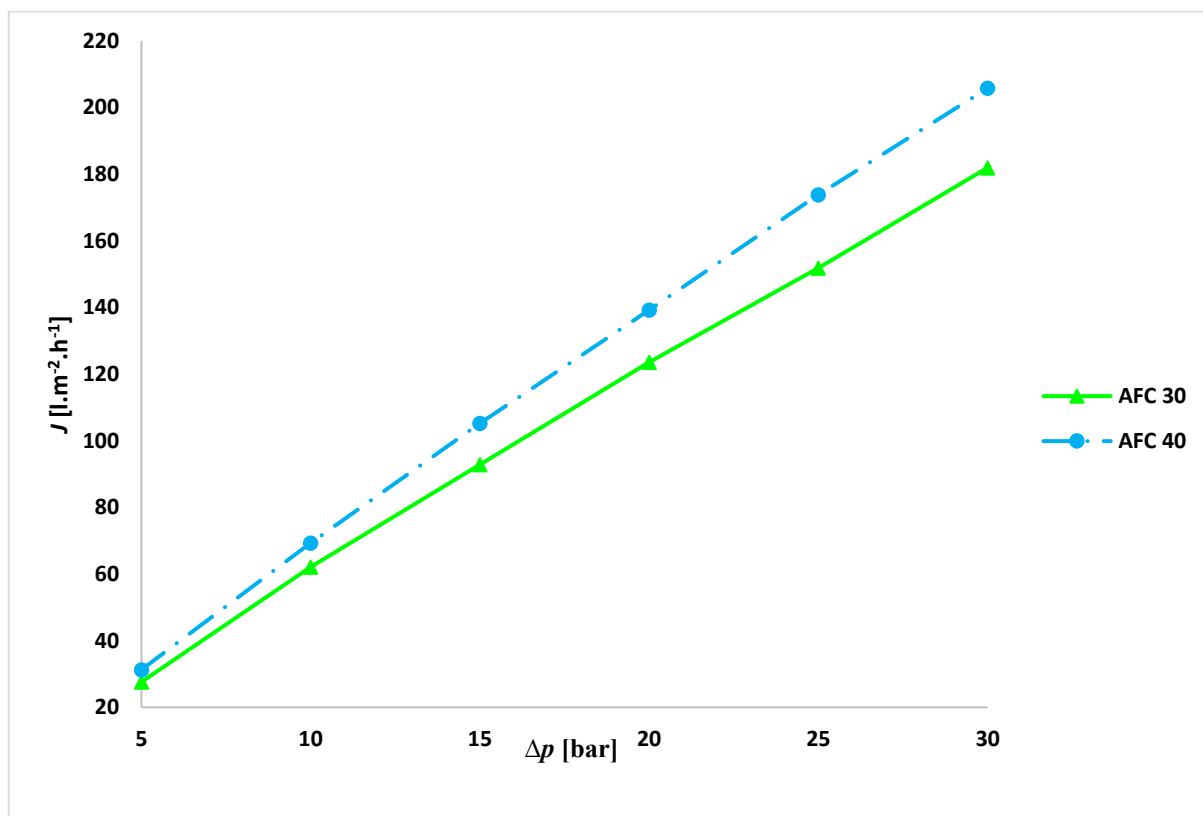
3.6.1 Porovnání intenzit toku permeátu mezi membránami AFC 30 a AFC 40 při separaci DIC a NAP

Z Obr. 27 a Tabulky 28 je zřejmé, že intenzita toku permeátu je v případě membrány AFC 40 nepatrně vyšší než u membrány AFC 30.

Porovnáním velikosti pórů a poměru tloušťky membrány k její porozitě, které byly získány pro membránu AFC 30 v této práci (viz kapitola 3.1) a hodnot publikovaných pro membránu AFC 40 [61] je zřejmé, že nepatrný rozdíl v intenzitě toku permeátu způsobuje mírně rozdílný poměr $\Delta x / \Delta A_k$. Membrána AFC 30 vykazuje hodnotu tohoto parametru (pro štěrbinovou geometrii) 2,92 μm a membrána AFC 40 2,56 μm .

Tabulka 26 Porovnání intenzity toku permeátu pro membrány AFC 30 a AFC 40

Δp [bar]	AFC 30 J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	AFC 40 J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]
5	27,61	31,28
10	62,07	69,34
15	92,82	105,27
20	123,53	139,27
25	151,78	173,82
30	181,91	205,75



Obr. 27 Porovnání hodnot J na Δp při separaci léčiv na membránách AFC 30 a AFC 40

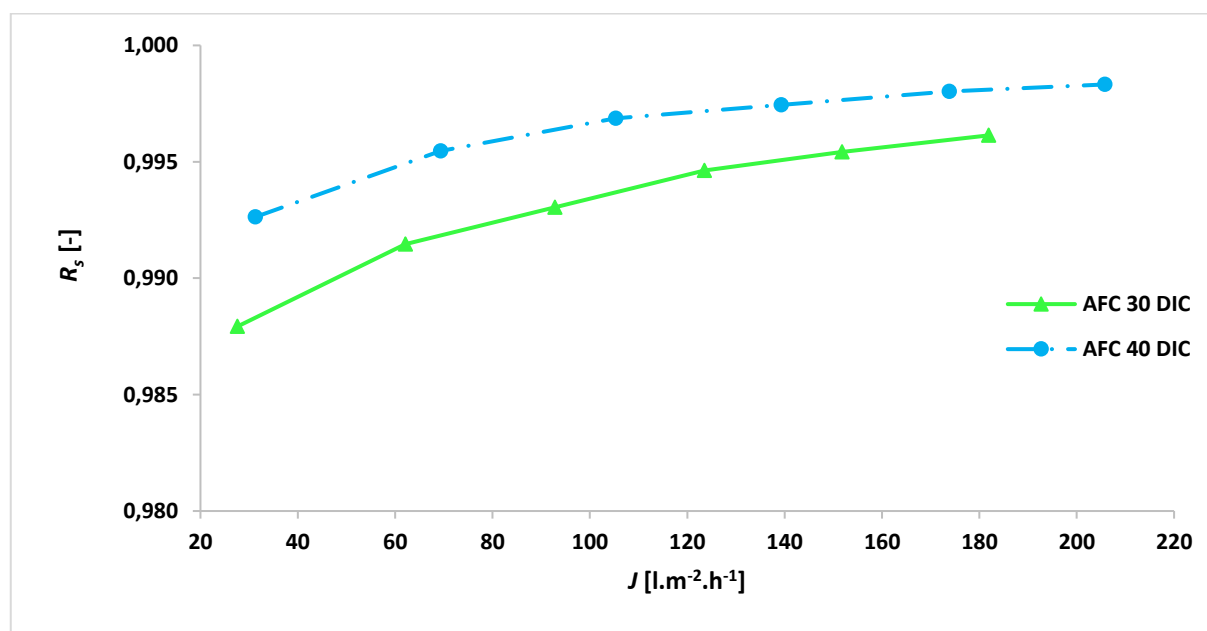
3.6.2 Porovnání rejekcí mezi membránami AFC 30 a AFC 40 při separaci DIC a NAP

Z Obr. 28, Obr. 29, Tabulky 29 a Tabulky 30 je zřejmé, že skutečná rejekce R_s je pro membránu AFC 40 vyšší než je u membrány AFC 30. Z porovnání hodnot skutečných rejekcí

při Δp 30 bar pro membránu AFC 30, resp. AFC 40, vyplývá, že byly pro DIC získány hodnoty 99,6 % a 99,8 % a pro NAP hodnoty 99,3 % a 99,6 %.

Tabulka 27 Porovnání skutečných rejekcí při separaci DIC na membránách AFC 30 a AFC 40

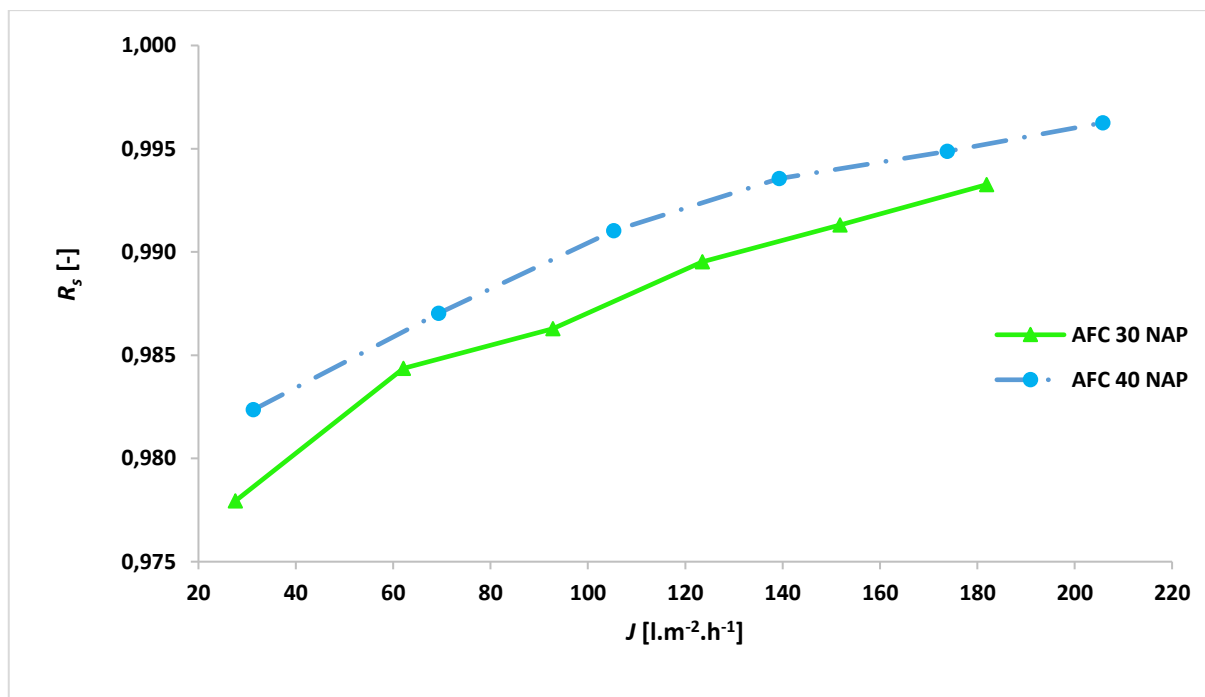
Δp [bar]	AFC 30 DIC		AFC 40 DIC	
	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	R_s [-]	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	R_s [-]
5	27,61	0,988	31,28	0,993
10	62,07	0,991	69,34	0,995
15	92,82	0,993	105,27	0,997
20	123,53	0,995	139,27	0,997
25	151,78	0,995	173,82	0,998
30	181,91	0,996	205,75	0,998



Obr. 28 Porovnání skutečných rejekcí na hodnotách J při separaci DIC na membránách AFC 30 a AFC 40

Tabulka 30 Porovnání skutečných rejekcí při separaci NAP na membránách AFC 30 a AFC 40

Δp [bar]	AFC 30 NAP		AFC 40 NAP	
	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	R_s [-]	J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	R_s [-]
5	27,610	0,978	31,280	0,982
10	62,070	0,984	69,340	0,987
15	92,820	0,986	105,270	0,991
20	123,530	0,990	139,270	0,994
25	151,780	0,991	173,820	0,995
30	181,910	0,993	205,750	0,996



Obr. 29 Porovnání skutečných rejekcí na hodnotách J při separaci NAP na membránách AFC 30 a AFC 40

3.7 Spieglerův-Kedemové (SK) model pro DIC a NAP

Reflexní koeficient σ a permeabilita rozpuštěné látky P pro membránu AFC 30 a membránu AFC 40 byly vypočítány z rovnice (14) (viz kap. 1.5.3). Nalezení optimálních hodnot σ a P bylo prováděno prostřednictvím iterační funkce „Řešitel“ v MS Excel. Účelová funkce ÚF pro řešení byla vyjádřena jako suma poměru druhých mocnin odchylek mezi rejekcí vypočtenou prostřednictvím modelu (R_{SK}) a R_s vypočtené z filmového modelu k hodnotě R_s . ÚF byla stanovena pomocí rovnice (24), kdy v iterační funkci „Řešitel“ byla nastavena na minimum a proměnnou modelu byly parametry P a σ . Výsledky výpočtů jsou uvedeny v Tabulkách 33 a 34.

$$\text{ÚF} = \sum \frac{(R_s - R_{SK})^2}{R_{Mi}} \quad (24)$$

V Tabulkách 31 a 32 jsou uvedeny hodnoty skutečných rejekcí R_s a rejekcí získaných po dosazení optimalizovaných parametrů do rovnice pro výpočet modelové rejekce R_{SK} v závislosti na intenzitě toku permeátu J .

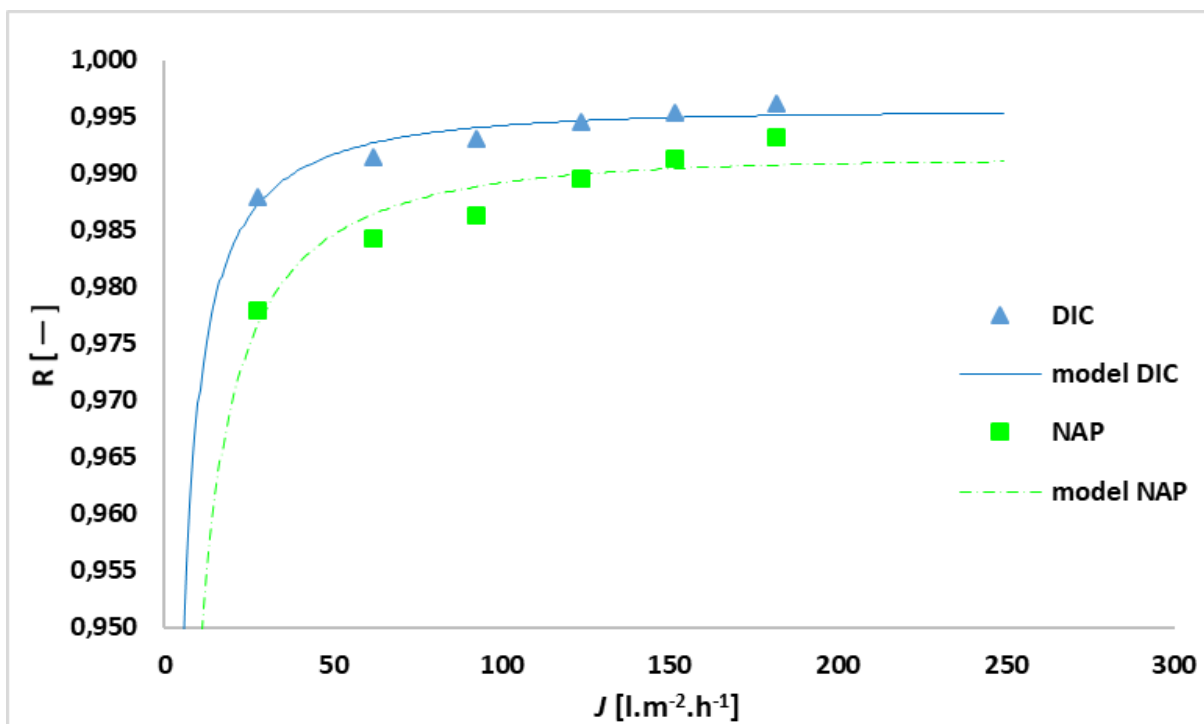
Tabulka 28 Experimentálně stanovené a vypočtené hodnoty skutečných rejekcí léčiv pro membránu AFC 30

J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]		R_s [-]		R_{SK} [-]	
DIC	NAP	DIC	NAP	DIC	NAP
27,61	27,61	0,988	0,978	0,987	0,977
62,07	62,07	0,991	0,984	0,993	0,986
92,82	92,82	0,993	0,986	0,994	0,989
123,53	123,53	0,995	0,990	0,995	0,990
151,78	151,78	0,995	0,991	0,995	0,990
181,91	181,91	0,996	0,993	0,995	0,991

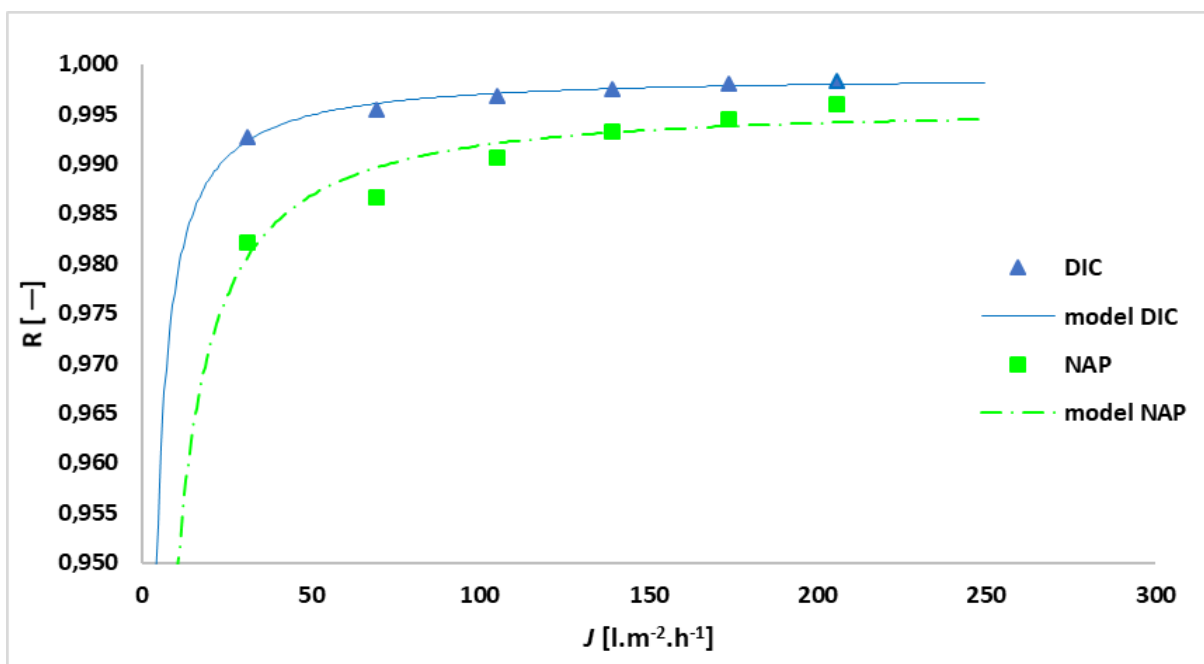
Tabulka 29 Experimentálně stanovené a vypočtené hodnoty skutečných rejekcí léčiv pro membránu AFC 40

J [$\text{l}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]		R_s [-]		R_{SK} [-]	
DIC	NAP	DIC	NAP	DIC	NAP
31,28	31,28	0,993	0,982	0,992	0,981
69,34	69,34	0,995	0,987	0,996	0,990
105,27	105,27	0,997	0,991	0,997	0,992
139,27	139,27	0,997	0,993	0,998	0,993
173,82	173,82	0,998	0,995	0,998	0,994
205,75	205,75	0,998	0,996	0,998	0,994

Získané parametry byly ověřovány v grafické formě, tj. jako závislosti R_s , R_{SK} na hodnotě intenzity toku permeátu J . Z Obr. 30 a 31 je zřejmé, že modelem Spieglera-Kedemové (plná čára) bylo pro obě léčiva získáno relativně přesné proložení experimentálně určených hodnot rejekcí. Z Tabulky 33 a 34 je pak zřejmá (z hlediska hodnot účelové funkce) i vysoká přesnost určených parametrů.



Obr. 30 Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí DIC a NAP s modelem pro membránu AFC 30



Obr. 31 Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí DIC a NAP s modelem pro membránu AFC 40

Tabulka 30 Parametry modelu Spieglera-Kedemové při separaci DIC a NAP na membráně AFC 30

Léčivo	Parametry modelu Spieglera-Kedemové		ÚF
	P [$l \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$]	σ [-]	
DIC	0,287	0,995	4,33E-06
NAP	0,525	0,991	2,03E-05

Tabulka 31 Parametry modelu Spieglera-Kedemové při separaci DIC a NAP na membráně AFC 40

Léčivo	Parametry modelu Spieglera-Kedemové		ÚF
	P [$\text{l.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$]	σ [-]	
DIC	0,215	0,998	6,35E-07
NAP	0,528	0,995	1,67E-05

Z Obr. 30 a 31 je dále zřejmé, že hodnoty rejekce získané z modelu jsou pro nízké intenzity toku permeátu (související s nízkým tlakovým rozdílem) výrazně nižší. Při zvýšení intenzity toku permeátu tento „nařadí“ membránou prošlé léčivo a tím zvyšuje hodnoty rejekcí. S rostoucí hodnotou Δp se pak začíná stále více uplatňovat transport konvekci. Výsledky získané při modelování rejekce na membráně AFC 30 a AFC 40 jsou v souladu se závěry kap. 1.5.3.

4 ZÁVĚR

Předložená práce byla zaměřena na separaci dvou léčiv (diclofenac, naproxen) z modelových odpadních vod. Separace byla prováděna na dvou tubulárních nanofiltračních membránách AFC 30 a AFC 40.

Před samotnou separací léčiv z modelových odpadních vod byly tyto charakterizovány pomocí několika dalších parametrů, tj. permeabilita membrán, hodnota *cut-off*, průměrná hodnota poloměru pórů a poměr tloušťky aktivní vrstvy k porositě membrány AFC 30.

Léčiva byla separována při různých provozních podmínkách, tak aby byly stanoveny optimální podmínky separace a dosaženo tak co nejvyšší možné účinnosti odstranění léčiv z modelových odpadních vod. Experimentální podmínky byly nastavovány tak, aby simulovaly co nejlépe složení odpadní vody (byl zvyšován obsah solí v nástríku), resp. provozní podmínky separace (byl měněn např. objemový průtok nástríku). Pro obě membrány AFC 30 a AFC 40 byla při různých tlakových rozdílech nad a pod membránou, různých koncentracích soli v nástríku a změně objemového průtoku nástríku sledována rejekce DIC a NAP.

Při hodnotách obsahu soli v nástríku 5 g.l^{-1} dosahovaly hodnoty skutečné rejekce (na membráně AFC 30) pro DIC 98,5 % a pro NAP 98,23 %. Na membráně AFC 40 byly hodnoty skutečných rejekcí pro DIC 99,7 % a pro NAP 99,4%. Při zvýšení koncentrace soli na hodnotu 10 g.l^{-1} byly určeny hodnoty skutečné rejekce na membráně AFC 30 pro DIC 96,9 % a pro NAP 96,7 %. Na membráně AFC 40 byly hodnoty skutečných rejekcí pro DIC 99,56% a pro NAP 99,08%. Pokles hodnot skutečných rejekcí byl způsoben především tvorbou koncentračně polarizační vrstvy, která ovlivňuje hodnotu rejekcí při separaci na obou typech membrán.

Vliv změny objemového průtoku nástríku na pozorovanou rejekci léčiv na membránách AFC 30 a AFC 40 byl sledován pro hodnoty $5 - 15 \text{ l.min}^{-1}$. Čím byla vyšší hodnota objemového průtoku (rychlost proudění) nástríku, tím vzrůstala hodnota rejekce. Pro obě membrány byla určena optimální hodnota objemového průtoku nástríku, tj. hodnota $\geq 10 \text{ l.min}^{-1}$. Pozorovaná rejekce při separaci na membráně AFC 30 dosahovala pro DIC hodnot 90,4 % a pro NAP 88,9 %. V případě membrány AFC 40 byly pozorované rejekce u DIC 97,8 % a NAP 98,4 %.

Závěr předkládané práce je pak věnován popisu nanofiltračního procesu pomocí modelu Spieglera-Kedemové. Byly vypočteny transportní parametry léčiv při separaci jak membránou AFC 30, tak i membránou AFC 40. Reflexní koeficient pro separaci na membráně AFC 30 byl stanoven pro DIC 0,995 a pro NAP 0,991; permeabilita při separaci DIC dosahovala hodnoty 0,287 a pro NAP pak hodnoty $0,525 \text{ l.m}^{-2}.\text{h}^{-1}.\text{bar}^{-1}$. U membrány AFC 40 dosahoval reflexní

koeficient pro DIC hodnoty 0,998 a pro NAP hodnoty 0,995, přičemž permeabilita pro DIC měla hodnotu 0,215 a pro NAP 0,528 l.m⁻².h⁻¹.bar⁻¹.

Na základě všech provedených experimentů je možné konstatovat, že vzhledem k dosažené vysoké hodnotě rejeckce (vyšší než 98 %) pro obě léčiva při různých provozních parametrech je membrána AFC 40 vhodnější pro separaci modelových léčiv než membrána AFC 30.

5 POUŽITÁ LITERATURA

1. AN ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA COMPANY. Dictionary [cit. 2017-10-2]. Dostupné z: <http://www.merriam-webster.com/dictionary/medication>.
2. MAROTTA, R., SPASIANO, D., DI SOMMA, I., & ANDREOZZI, R. Photodegradation of naproxen and its photoproducts in aqueous solution at 254 nm: a kinetic investigation. (2013). *Water research*, 47(1), 373-383. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.10.016>
3. SALLMANN, A.; PFISTER, R. „Substituted phenylacetic acids and processes for their production“. GB Patent 1139332, 08-01-1969.
4. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. *ATC/DDD Index 2016/name=naproxen (diclofenac) 2015* [cit. 2017-11-11]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
5. VIRKUTYTE, J.; VARMA, RS.; JEGATHEESAN, V. Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater, IWA Publishing, 2010, 13–21. ISBN: 978-1-84339-316-0.
6. ADAM, Z.; FOJTÍK, Z.; SVAČINA, P.; OBROVSKÁ, M.; ŠEVČÍK, P. „Farmakologie neopioidních analgetik: informace pro praxi“, *Vnitřní lékařství*. 2006, Supplementum 3, 98–112.
7. PIRKLE, WILLIAM H.; WELCH, CHRISTOPHER J.; LAMM, BO. Design, synthesis, and evaluation of an improved enantioselective naproxen selector. *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, 57.14: 3854-3860. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00040a026>
8. SIGMA-ALDRICH. Diclofenac 2017 [cit. 2017-10-8]. Dostupné z: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=diclofenac&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=CZ&focus=product>.
9. FRAGON. Diclofenac Sodium/MSDS 22. 6. 2012 [cit. 2017-11-5]. Dostupné z: [https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/15307-79-6_\(CZ\).pdf](https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/15307-79-6_(CZ).pdf).
10. CLEUVERS, M. „Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects“, *Toxicology Letters*. 2003, 142(3), 185–194.
11. HAN, GH.; HUR, HG.; KIM, SD. „Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*“, *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2006, 25(1), 265–271. <https://doi.org/10.1897/05-193R.1>

12. SIGMA-ALDRICH. Naproxen 2017 [cit. 2017-12-08]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=naproxen&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=CZ&focus=product>
13. Sehonova, P., Plhalova, L., Blahova, J., Doubkova, V., Prokes, M., Tichy, F., Svobodova, Z. Toxicity of naproxen sodium and its mixture with tramadol hydrochloride on fish early life stages. (2017). *Chemosphere*, 188, 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.151>
14. VÁŇA, M.; WANNER, F.; MATOUŠOVÁ, L.; FUKSA, J. „Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV“, *Vodohospodářské technicko-ekonomické informace*. 2010, 52, 1–2.
15. PEAKE, B.; BRAUND, R.; TONG A. A TREMBLAY, L. *Life-Cycle of Pharmaceuticals in the Environment*, Elsevier, 2016. ISBN: 978-1-907568-25-1.
16. KOTYZA, J.; SOUDEK, P.; KAFKA, Z.; VANĚK, T. „LÉČIVA – „NOVÝ“ ENVIROMENTÁLNÍ POLUTANT“, *Chemické Listy*. 2009, 103, 540–547.
17. ŠÍDLOVÁ, P.; PODLIPNÁ, R.; VANĚK, T. „CYTOSTATICKÁ LÉČIVA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ“, *Chemické Listy*. 2011, 105, 8–14.
18. SZŮ. *Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách 2009 – 2011* [cit. 2017-12-02]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/centrum-hygieny-zivotniho-prostredi/vyskyt-a-zdravotni-rizika-zbytku-humannich-leciv-v-pitnych>.
19. ECO TREND RESEARCH CENTRE S.R.O. Ministerstvo životního prostředí. *Optimalizace nakládání s kaly z komunálních čistíren odpadních vod* [Online]. 2015 [cit. 2017-12-03] Dostupné z: http://www.mzp.cz/cz/projekty_po8_opzp_2007_2013.
20. TAHERAN, M.; BRAR, SK.; VERMA, M.; SURAMPALLI, RY.; ZHANG, TC.; VALERO, JR. „Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters“, *Science of the Total Environment*. 2016, 547, 60–77. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.139>
21. FÁBEROVÁ, M.; OČENÁŠKOVÁ, K.; BODÍK, I.; MACKUŠAK, T. „Vplyv liečiv na priebeh procesu anaeróbnej fermentácie“, *Vodní hospodářství*. 2/2015, 65, 1–3.
22. FREISLEBEN, J.; VEJVODOVÁ, J.; SVÁTKOVÁ, M.; STIERAND, P.; HALÍŘOVÁ, J.; LEONTOVYČOVÁ, D. Úsek hydrologie. *Hydrologická bilance množství a jakosti vody České republiky 2015 8 2016* [cit. 2017-11-25]. Dostupné z: http://voda.chmi.cz/opzv/bilance/zprava_bilance_15.pdf.

23. SÁKRA, T.; DIRNER, V. *Modul 4: Ochrana vod.* [cit. 2017-10-16]. Dostupné z: <https://www.hgf.vsb.cz/export/sites/hgf/institut-y-a-pracoviste/cs/546/studijni-materialy/EV-modul4.pdf>.
24. BRANSKÁ, L.; VÁVRA, J. *EKONOMIKA A MANAGEMENT CHEMICKÝCH VÝROB*, Pardubice, 2013, 13s. ISBN: 978-80-7395-663-9.
25. MŽP. *Aktualizovaný národní implementační plán Stockholmské úmluvy o perzistentních organických polutantech na léta 2012-2017.* 2012 [cit. 2017-10-21]. Dostupné z: http://dataplan.info/img_upload/7bdb1584e3b8a53d337518d988763f8d/nip-sc-2012.pdf
26. STRÍTESKÝ, L. *Využití oxidačních procesů (AOP) pro odstraňování mikropolutantů*, Brno, 2012, 29s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta stavební.
27. VOLAUFOVÁ, L. *Kvalita povrchových vod v České republice a její vývoj 2007* [cit. 2017-11-29]. Dostupné z: [http://www.cenia.cz/web/www/cenia-akt-tema.nsf/\\$pid/MZPMSFT33PSN/\\$FILE/vody.pdf](http://www.cenia.cz/web/www/cenia-akt-tema.nsf/$pid/MZPMSFT33PSN/$FILE/vody.pdf)
28. MŽP. *Evropské strukturální a investiční fondy 2014* [cit. 2017-10-05]. Dostupné z: https://www.sfzp.cz/soubor-ke-stazeni/52/15709-6_verze%20OPZP_%202014%20-%202020_SFC_final.pdf
29. WANNER, F. *Úloha opětovného využívání vyčištěných odpadních vod v budoucím plánování vodních zdrojů v Evropě* 25. 1. 2017 [cit. 2017-11-30]. Dostupné z: <http://www.enviweb.cz/clanek/voda/107404/uloha-opetovneho-vyuzivani-vycistenych-odpadnich-vod-v-budoucim-planovani-vodnich-zdroju-v-evrope>
30. HORÁČKOVÁ, S. *Vodovody, kanalizace a vodní toky - 2015 (280021-16)* 2. 5. 2016 [cit. 2017-12-06]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/vodovody-kanalizace-a-vodni-toky-2016>
31. JOSS, A.; ZABCZYNSKI, S.; GÖBEL, A.; HOFFMANN, B.; LÖFFLER, D.; MCARDELL, CS.; TERNES, TA.; THOMSEN, A.; SIEGRIST, H. „Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme“, *Water Research.* 2006, 40(8), 1686–1696. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.02.014>
32. SNYDER, SA.; WERT, EC.; REXING, DJ.; ZEGERS, RE.; DRURY, DD. „Ozone Oxidation of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals in Surface Water and

- Wastewater“, *Ozone: Science and Engineering*. 2006, 28(6), 445–460.
<https://doi.org/10.1080/01919510601039726>
33. MIKULÁŠEK, P. TLAKOVÉ MEMBRÁNOVÉ PROCESY, Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. 2013, 19–253. ISBN 978-80-7080-862-7.
34. LIU, T-Y.; LIU, Z-H.; ZHANG, R-X.; WANG, Y.; VAN DER BRUGGEN, B. A WANG, X-L. „Fabrication of a thin film nanocomposite hollow fiber nanofiltration membrane for wastewater treatment“, *Journal of Membrane Science*. 2015, 488, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2015.04.020>
35. GHERASIM, C. V., CUHORKA, J., & MIKULÁŠEK, P. Analysis of lead (II) retention from single salt and binary aqueous solutions by a polyamide nanofiltration membrane: experimental results and modelling. (2013). *Journal of membrane science*, 436, 132-144. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2013.02.033>.
36. BOLONG, N.; ISMAIL, AF.; SALIM, MR.; MATSUURA, T. „A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal“, *Desalination*. 2009, 239(1-3), 229–246. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2008.03.020>
37. GUR-REZNIK, S.; KOREN-MENASHE, I.; HELLER-GROSSMAN, L.; RUFEL, O.; DOSORETZ, CG. „Influence of seasonal and operating conditions on the rejection of pharmaceutical active compounds by RO and NF membranes“, *Desalination*. 2011, 277(1-3), 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2011.04.029>
38. RÖHRICHT, M.; KRISAM, J.; WEISE, U.; KRAUS, UR.; DÜRING, R-A. „Elimination of Carbamazepine, Diclofenac and Naproxen from Treated Wastewater by Nanofiltration“, *Clean*. 2009, 37(8), 638–641.
<https://doi.org/10.1002/clen.200900040>
39. VERLIEFDE, ARD.; CORNELISSEN, ER.; HEIJMAN, SGJ.; PETRINIC, I.; LUXBACHERD, T.; AMY, GL.; VAN DER BRUGGEN, B.; VAN DIJK, JC. „Influence of membrane fouling by (pretreated) surface water on rejection of pharmaceutically active compounds (PhACs) by nanofiltration membranes“, *Journal of Membrane Science*. 2009, 330(1-2), 90–103.
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.12.039>
40. YANGALI-QUINTANILLA, V.; SADMANIA, A.; MCCONVILLE, M.; KENNEDY, M.; AMY, G. „Rejection of pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting compounds by clean and fouled nanofiltration membranes“, *Water Research*. 2009, 43(9), 2349–2362. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.02.027>

41. ACERO, JL.; BENITEZ, FJ.; TEVA, F.; LEAL, AI. „Retention of emerging micropollutants from UP water and a municipal secondary effluent by ultrafiltration and nanofiltration“, *Chemical Engineering Journal*. 2010, 163(3), 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.060>
42. WANG, X-M.; LI, B. ; ZHANG, T.; LI, X-Y. „Performance of nanofiltration membrane in rejecting trace organic compounds: Experiment and model prediction“ *Desalination*. 2015, 370,7–16. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2015.05.010>
43. ARISTIZÁBAL-CIRO, C.; LUGUERA-GONZÁLEZ, S.; BOTERO-COY, A.; PEÑUELA, G.; HERNÁNDEZ, F.; OTERO-HERMIDAB, J. University of Antioquia. *AMTA* 2.2.2016 [cit. 2017 - 11- 25]. Dostupné z: <http://www.awwa.org/portals/0/files/education/conferences/membrane/mtc16/membrane%20papers/01-aristizabal-ciro%20paper.pdf>
44. PCI MEMBRANES. *Tubular Membranes* 2016 [cit. 2017-11-20]. Dostupné z: <http://www.pcimembranes.pl/download/13/Membrane-Information.pdf>.
45. WIESZCZYCKA, K., ZEMBRZUSKA, J., BORNIKOWSKA, J., WOJCIECHOWSKA, A., & WOJCIECHOWSKA, I. Removal of naproxen from water by ionic liquid-modified polymer sorbents. (2017). *Chemical Engineering Research and Design*, 117, 698-705. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2016.11.024>
46. ATISHA, AMBAREEN, "Identification, Quantification and Removal of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds from Water Using Customized PDMS Membrane" (2017). *Electronic Thesis and Dissertation Repository*. 4370. <https://ir.lib.uwo.ca/etd/4370>
47. ABTAHI, S. M., ILYAS, S., CASSAN, C. J., ALBASI, C., & DE VOS, W. M. Micropollutants removal from secondary-treated municipal wastewater using weak polyelectrolyte multilayer based nanofiltration membranes. (2017). *Journal of Membrane Science.*, <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2017.10.045>
48. GARCIA-IVARS, J., MARTELLA, L., MASSELLA, M., CARBONELL-ALCAINA, C., ALCAINA-MIRANDA, M. I., & IBORRA-CLAR, M. I. Nanofiltration as tertiary treatment method for removing trace pharmaceutically active compounds in wastewater from wastewater treatment plants. (2017). *Water research*, 125, 360-373. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.08.070>
49. GARCIA-IVARS, J., DURÁ-MARÍA, J., MOSCARDÓ-CARREÑO, C., CARBONELL-ALCAINA, C., ALCAINA-MIRANDA, M. I., & IBORRA-

- CLAR, M. I. Rejection of trace pharmaceutically active compounds present in municipal wastewaters using ceramic fine ultrafiltration membranes: Effect of feed solution pH and fouling phenomena. (2017). *Separation and Purification Technology*, 175, 58 – 71. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.11.027>
50. GE, S., FENG, L., ZHANG, L., XU, Q., YANG, Y., WANG, Z., & KIM, K. H. Rejection rate and mechanisms of drugs in drinking water by nanofiltration technology. (2017). *Environmental Engineering Research*, 22(3), 329 – 338. <https://doi.org/10.4491/eer.2016.157>
51. KUDLEK, E. A., DUDZIAK, M., BOHDZIEWICZ, J., & KAMIŃSKA, G. Usuwanie antropogenicznych mikrozanieczyszczeń organicznych z różnych strumieni wodnych w procesie sekwencyjnym FK/UF/NF. (2017). *Inżynieria Ekologiczna*, 18(4), 116 – 124. <https://doi.org/10.12912/23920629/74963>
52. LIGTECH. *Technology Introduction 2017* [cit. 2017-11-30]. Dostępne z: <http://www.liqtech.dk/default.asp?page=tekst.asp&id=335&fader=181>.
53. MOHAMMAD, AW.; TEOW, YH.; ANG, WL; CHUNG, YT.; OATLEY-RADCLIFFE, DL.; HILAL, N. „Nanofiltration membranes review: Recent advances and future prospects“, *Desalination*. 2015, 356, 226 – 254. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2014.10.043>
54. BEŠTER-ROGAČ, M. „Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Ion Mobility: A Conductometric Study of Salicylate, Naproxen, Diclofenac and Ibuprofen Dilute Aqueous Solution“, *Acta Chimica Slovackia*. 2009, 56(1), 70 – 77.
55. SU, WC.; CHOU, CH.; WONG, DSH.; LI, MH. „Diffusion coefficients and conductivities of alkylimidazolium tetrafluoroborates and hexafluorophosphates“, *Fluid Phase Equilibria*. 2007, 252(1-2), 74–78. *Aquious – PCI Membranes* [cit. 2018 02 – 26]. Dostępne z: https://chem.pg.edu.pl/documents/175628/48452619/tch_tr_wu23.pdf
56. OZAKI, H.; LI, H. „Rejection of organic compounds by ultra-lowpressure reverse osmosis membrane“, *Water Research*. 2002, 36(1), 126 – 127. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00197-X](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00197-X)
57. *AQUIOUS – PCI MEMBRANES* [cit. 2018-02-26]. Dostępne z: https://chem.pg.edu.pl/documents/175628/48452619/tch_tr_wu23.pdf
58. WANG, X-L.; TSURU, T.; TOGOH, M.; NAKAO, S-I.; KIMURA, S. „Evaluation of Pore Structure and Electrical Properties of Nanofiltration Membranes“, *Journal of*

Chemical Engineering of Japan 1995, 28(2), 186-192s.

<https://doi.org/10.1252/jcej.28.186>

59. FERNÁNDEZ-SEMPERE, J.; RUIZ-BEVIÁ, F.; COLOM-VALIENTE, J.; MÁSPÉREZ, F. „Determination of Diffusion Coefficients of Glycols“, *Journal of Chemical Engineering Data*. 1996, 41(1), 47–48. DOI: 10.1021/jc950193j
60. GHERASIM, C-V.; CUHORKA, J.; MIKULÁŠEK, P. „Analysis of lead(II) retention from single salt and binary aqueous solutions by a polyamide nanofiltration membrane: Experimental results and modelling“, *Journal of Membrane Science*. 2013, 436, 132 – 144. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2013.02.033>
61. KAŠPAROVÁ, MARKÉTA. Odstraňování reziduí léčiv z vodných roztoků pomocí nanofiltrace. *Univerzita Pardubice*, 2017.
62. VYDROVÁ, L. „Využití separačních metod pro studium biologicky aktivních látek ve vodách“, Brno, 2011. 50–52, 58–62, 78, 84–87. Disertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická.
63. LUO, J.; WAN, Y. „Effect of pH and salt on nanofiltration-a critical review“, *Journal of Membrane Science*. 2013, 438, 18–28.
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2013.03.029>