

## Kanser İlaçları Atıksularının Elektrooksidasyon Prosesi ile Giderimi

Özge TÜRKAY\*<sup>1</sup>, Sibel BARIŞCI<sup>1</sup>, Ebru ULUSOY<sup>1</sup>, Anatoli DİMOGLO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gebze Teknik Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Kocaeli.

<sup>2</sup>Düzce Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Düzce

(Alınış / Received: 05.09.2017, Kabul / Accepted: 07.12.2017, Online Yayınlanma / Published Online: 03.04.2018)

**Anahtar Kelimeler**  
Elektrooksidasyon,  
Metotraksat,  
İyoheksol,  
Kapasitabin,  
Karışık metal oksit,  
Bor katkılı elmas

**Özet:** Bu çalışmada, kanser ilaçları üreten fabrikadan temin edilen Metotraksat (MTX), İyoheksol (IOX) ve Kapasitabin (CPC) içeren atıksuların, elektrooksidasyon prosesi ile giderimi çalışılmıştır. Anodik oksidasyon karışık metal oksit (KMO) (Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru, Ti/Ru, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC 300)) ve bor katkılı elmas (BKE) elektrotlar kullanılarak sağlanmıştır. Karışık metal oksit elektrotlar ile MTX, CPC ve IOX için sırasıyla %56,8, %35,4 ve %52 giderim verimi elde edilmiştir. Bor katkılı elmas elektrot ile yürütülen elektrooksidasyon prosesi ile elde edilen giderim verimleri MTX, CPC ve IOX için sırasıyla %86,1, %99,0 ve %53,4 olarak tespit edilmiştir. Daha yüksek gerilim potansiyeline sahip BKE elektrotlar, elektrooksidasyon prosesinde kullanılan KMO elektrot materyallerine göre daha yüksek giderim verimi sağlamıştır.

## The Removal of Oncology Drug Wastewater by Electrooxidation

**Keywords**  
Electrooxidation,  
Methotrexate,  
Iohexol,  
Capacitabine,  
Mixed metal oxide,  
Boron doped diamond

**Abstract:** The removal of oncology drug wastewater containing Methotrexate (MTX), Iohexol (IOX) and Capacitabine (CPC) by electrooxidation was studied in this study. Anodic oxidation was provided by using mixed metal oxide (MMO) (Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru, Ti/Ru, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC 300)) and boron doped diamond (BDD) electrodes. In the case of electrooxidation with KMO electrodes, the removal efficiencies of MTX, CPC and IOX were obtained as 56.8%, 35.4% and 52.0%, respectively. On the other hand, the removal efficiencies were 86.1%, 99.0% and 53.4% for MTX, CPC and IOX with the usage of BDD electrode, respectively. Boron doped diamond electrode with its higher overpotential achieved more removal efficiency than MMO electrodes in electrooxidation process.

### 1. Giriş

Kanser vakalarının artışıyla bu hastalığın tedavisine hizmet eden ilaçların üretimi ve kullanımı da artmaktadır. İlaç endüstrisinde, ilacın üretimi esnasında çeşitli hammaddelerin ve proseslerin kullanılması sonucunda değişik miktar ve karakterde atık sular oluşmaktadır. Çeşitli yollarla alıcı ortama ulaşan anti-kanser ilaçları, insan sağlığı açısından yüksek riskli maddeler olarak ele alınmakta ve zayıf biyolojik bozunabilirlikleri ve toksik özellikleri nedeni ile çevre için problem olarak değerlendirilmektedir. Antikanser ilaçları, atık su arıtma tesisine hastane ve evsel atık sulardan ulaşmaktadır [1]. Sitotoksik ilaçlar insanların kullanımından sonra, idrar veya dışkı ile vücuttan atılır. İlaçların bir kısmı insan vücudunda metabolize olurken geri kalan kısmı orijinal bileşik olarak

kalabilmektedir. Bu sitotoksik bileşikler içeren hastane atık suları, çoğu zaman hiçbir ön arıtmaya tabi tutulmadan direk olarak kanalizasyon sistemine verilir. Ancak sitotoksik bileşikler, düşük biyolojik bozunabilirliğe sahiptirler ve dayanıklı bileşikler olarak kabul edilirler, dolayısıyla konvansiyonel atık su arıtma tesislerinde giderilememektedir. [2]. Bu nedenle atık su arıtma tesislerinden çıkan arıtılmış su, bu bileşiklerin ve metabolitlerinin su ortamına girmesinin başlıca kaynağı olarak düşünülmektedir. Bu bileşiklerin atık su arıtma tesisine giriş ve çıkış konsantrasyonları genel olarak ng/L aralığında olmakla birlikte, çevredeki düşük konsantrasyonda bile varlığı önemli bir risk oluşturmaktadır [2]. Bu sebeple, antikanser ilaçlarının atık sulardan arıtılması önem arz etmektedir.

Elektrokoksidasyon prosesinde temel ilke çözünmeyen ve elektrokimyasal stabiliteye sahip elektrotlar kullanılarak organik maddeleri CO<sub>2</sub>, su ve inorganik maddelere kadar mineralize edebilen oksidant türlerin elektrokimyasal olarak yerinde üretilmesidir [3]. Yakın geçmişte elektrokimyasal oksidasyon, anot olarak grafit, Pt, TiO<sub>2</sub>, IrO<sub>2</sub>, PbO<sub>2</sub> ve bir çok titanyum esaslı alaşım gibi elektrotların aracılığıyla uygun elektrolit ortamında atık sulardan çeşitli organik kirleticinin gideriminde uygulanmaktadır [4, 5]. Elektrokoksidasyon proseslerinde, Pt, PbO<sub>2</sub>, katkılı PbO<sub>2</sub>, katkılı SnO<sub>2</sub>, ve IrO<sub>2</sub> gibi elektrotlar anodik oksidasyon için kullanılmıştır, fakat bu elektrotların kullanımında organiklerin giderim verimi düşük olmuştur. Bundan dolayı araştırmacılar, daha kararlı olan anot elektrotlar kullanarak elektrokoksidasyon prosesi ile kalıcı organik bileşiklerin giderim çalışmaları üzerinde yoğunlaşmıştır [6, 7]. Bu çalışmada, sıklıkla kullanılan kanser ilaçları Metotraksat (MTX), İyoheksol (IOX) ve Kapasitabin (CPC) içeren fabrika atıksuları kararlı yapıdaki anot materyaller ile elektrokoksidasyon prosesine tabi tutulmuştur. Karışık metal oksit elektrotlar (Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru, Ti/Ru, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC-300) ve BKE ile elektrokoksidasyon sırasında KMO ve BKE elektrotlarının giderim verimleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

## 2. Materyal ve Metod

### 2.1. Kullanılan kimyasallar

Metotraksat, IOX, CPC etken maddeleri içeren atıksu kanser ilaçları üreten fabrikadan temin edilmiştir. Söz konusu etken maddelerin, standartları European Pharmacopoeia'dan temin edilmiş ve analitik yöntemler için kullanılmıştır. Elektrokoksidasyon deneyleri boyunca destekleyici elektrolit olarak Sigma Aldrich marka Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılmıştır. pH'nın giderim verimine etkisinin incelenmesi için yapılan deneylerde Sigma Aldrich marka seyreltik (%20'lik) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve (%20'lik) NaOH kullanılmıştır.

### 2.2. Deneysel düzenek

Elektrokoksidasyon deneylerinde, anot olarak 3 farklı KMO elektrot (Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru, Ti/Ru, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC 300)) ve BKE elektrot (WaterDiam, Fransa) kullanılmıştır. Katot olarak ise paslanmaz çelik elektrot kullanılmıştır. Elektrotlar, aradaki mesafe 0,5 cm olacak şekilde reaktöre yerleştirilmiş ve güç kaynağına bağlanmıştır. Elektrokoksidasyon deneylerinde 7,5 cm uzunluğunda, 6,5 cm genişliğinde ve 11 cm yüksekliğinde pleksiglas malzemenin yapılmış 350 mL hacminde bir reaktör kullanılmıştır. Bu reaktörde 2 adet anot, 2 adet paslanmaz çelik katot olmak üzere 4 adet monopolar paralel bağlı elektrot kullanılmıştır. Boyutları 5 x 5 cm olan her bir elektrotun reaksiyon alanında görev yapan aktif yüzey alanı 77,18 cm<sup>2</sup>'dir. Reaktördeki atık su, karıştırma hızı 120 rpm olacak şekilde manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır.

Deneylerde uygulanacak akım, elektrotların alanına göre hesaplanmıştır. Akım yoğunluğu aşağıdaki Eşitlik (1) yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\text{Akım Yoğunluğu} \left( \frac{mA}{cm^2} \right) = \frac{\text{Akım}}{\text{Elektrot Alanı}} \quad (1)$$

Deneylerde 30 dakikalık proses süresince pH ve voltaj değişimi izlenmiştir. İlaç etken madde giderim verimi belirli zaman aralıklarında alınan numunenin LC-MS/MS cihazında analizi sonucu elde edilen konsantrasyonun başlangıç etken madde çözeltisinin konsantrasyonuna bölünmesiyle (C/C<sub>0</sub>) bulunmuştur. Elektrokoksidasyon deneyleri çalışmalarında numune alınmasında 20 ve 100 ml'lik plastik steril enjektörler kullanılmıştır. Alınan numuneler 0,45 µm gözenek çaplı Chromafil marka Cellulose Acetat 45/25 filtreler kullanılarak filtreden geçirilmiştir.

### 2.3. Analitik yöntemler

pH ve iletkenlik gibi parametrelerin ölçümünde Hach-Lange marka multimetre cihazı kullanılmıştır. Elektrokoksidasyon deneylerinin gerçekleştirilmesi için TT-TECHIC marka RXN-3010D model güç kaynağı kullanılmıştır. Etken maddelerin konsantrasyonlarının belirlenmesinde Thermo Scientific TSQ Access Max Ultimate 3000 markalı (Triple Quadrupole) LC/MS-MS (Liquid chromatography-tandem mass spectrophotometer) kullanılmıştır. Kapasitabin analiz şartları Tablo 1'de, MTX ve IOX analiz şartları ise Tablo 2'de gösterildiği gibidir.

**Tablo 1.** Kapasitabin analizi için belirlenen LC/MS-MS kromatografik şartlar

Mobil Faz:	Multi Step Gradyent
Başlangıç:	%20 Metanol, %80 Buffer
Bitiş:	%80 Metanol, %20 Buffer
Akış:	3,71 mL/dak
Fırın:	40°C
Basınç:	180 bar
Enjeksiyon Hacmi:	30µL
Analiz Süresi:	4 dak

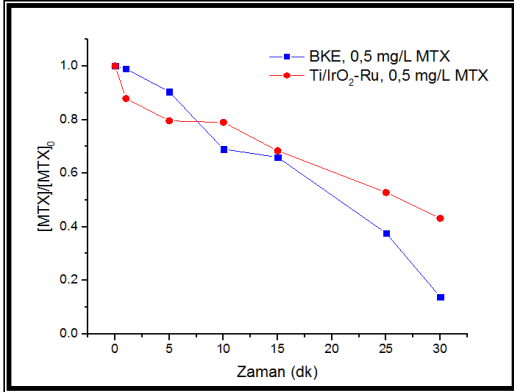
### 3. Bulgular

Molekül formülü C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> olan MTX'in molekül ağırlığı 454,44 g/mol'dür. Metotraksat, N-[4-[[[2,4-diamino-6-piteridinil]metil] metilamino]benzoil]-L-glutamik asit, olarak da tanımlanır. Glutamik aside bağlı amin zincirinin eklenmesi ile parametilaminobenzoik asitle metilen köprüsü zinciriyle oluşan diamino-pteridine halkası, MTX'in büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Metotraksatın canlı organizma bünyesinde kısa zamanda elimine edildiği bilinmektedir. Metotraksat yüksek terapötik dozlarda uygulandığında organizmada yan etkilere ve toksisiteye sebep olur [8]. Bu ilaç, kanser tedavisinde ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılması sebebiyle ilaç firmalar tarafından üretimi yüksektir.

**Tablo 2.** Metotraksat ve İyoheksol analizi için belirlenen LC/MS-MS kromatografik şartlar.

	Metotraksat	İyoheksol
Mobil Faz:	% 50 Metanol, %50 Amonyum Format (5 mM), %0,1 (v/v) Formik Asit	% 50 Metanol, %50 Amonyum Format (5 mM), %0,1 (v/v) Formik Asit
Akış:	2 mL/dak	0,2 mL/dak
Fırın:	40°C	40°C
Basınç:	180 bar	104 bar
Enjeksiyon Hacmi:	30µL	30 µL
Analiz Süresi:	4 dak	2,01 dak

Ayrıca insani tüketimden kaynaklı yollarla da su ortamında bulunma ihtimali oldukça yüksektir. Metotraksatın anodik oksidasyonu sonucu giderim verimi Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Metotraksat içeren atık suyun elektrokoksiasyonu (Deneysel Şartlar: Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru ve BKE elektrot; 30 mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğu; 0,52 mg/L MTX konsantrasyonu; 200 mg/L (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yardımcı elektrolit konsantrasyonu ve pH 7).

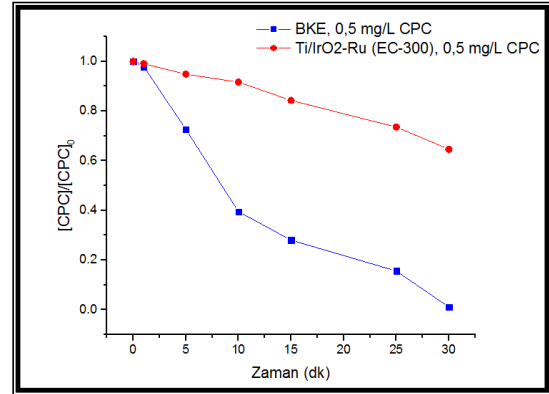
Şekil 1’de görüldüğü üzere MTX içeren atık su Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru ve BKE elektrotların kullanıldığı, 30 mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğunda, 0,52 mg/L MTX konsantrasyonunda, 200 mg/L (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yardımcı elektrolit konsantrasyonunda ve doğal pH’da yapılan kesikli sistem elektrokoksiasyon deneyleri sonucunda 30 dakika proses süresi boyunca giderim verimi BKE elektrotta %86,1, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru elektrotta ise %56,8 bulunmuştur.

Siklik voltamogram hücresinde camısı karbon elektrotlar ile MTX gideriminin incelendiği çalışmada [8], MTX etkin bir şekilde oksitlenmiştir. MTX’in indirgenmesi, geri dönüşümsüz oksidasyona uğramış bir elektroaktif ürünün oluşumu ile iki elektron ve iki protonun transferini içeren, pH’ya bağlı bir proses olarak açıklanmıştır.

Molekül formülü C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub> olan CPC’nin molekül ağırlığı 359,35 g/mol’dür. Kapsitabin, mide kanseri, kolon kanseri, kolorektal kanser, gelişmiş meme kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kanser hücreleri dışındaki hücreler için sitotoksik özellik göstermektedir. Kapsitabinin anodik oksidasyonu sonucu elde edilen giderim verimi Şekil 2’de gösterilmiştir.

Kapsitabin içeren atık su örneklerinde (Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC-300) ve BKE elektrot kullanımında, 30 mA/cm<sup>2</sup>

akım yoğunluğunda, 0,54 mg/L CPC konsantrasyonunda, 300 mg/L Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> yardımcı elektrolit konsantrasyonunda ve pH 7’de yapılan kesikli sistem elektrokoksiasyon deneyleri sonucunda 30 dakika proses süresi boyunca giderim verimi BKE elektrotta %99,0, Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC-300) elektrotta ise %35,4 bulunmuştur.



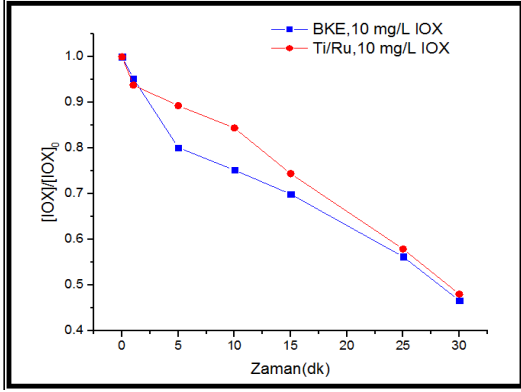
**Şekil 2.** Kapsitabin içeren atık suyun elektrokoksiasyonu (Deneysel Şartlar: Ti/IrO<sub>2</sub>-Ru (EC-300) ve BKE elektrot; 30 mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğu; 0,54 mg/L CPC konsantrasyonu; 300 mg/L (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yardımcı elektrolit konsantrasyonu ve pH 7).

İyoheksol, iyotlu X-ray kontrast madde organ ve dokular arasındaki yapıların detaylı görünmesini sağlamaktadır [9]. Suda çözünen, 821,14 g/mol molekül ağırlığına sahip ve iyonik olmayan monomer yapıdaki IOX, dünyada yaklaşık yılda 3,5x10<sup>6</sup> kg kullanılmaktadır. Konvansiyonel atık su arıtma tesisleri ile arıtılan bölgelerde yüzey sularında IOX konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır [10]. İyoheksolun anodik oksidasyonu sonucu elde edilen giderim verimi Şekil 3’de gösterildiği gibidir.

İyoheksol içeren atık suyun Ti/Ru ve BKE elektrotlar ile 45 mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğunda, 11,2 mg/L IOX konsantrasyonunda, 200 mg/L (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yardımcı elektrolit konsantrasyonunda ve pH 7’de yapılan kesikli sistem elektrokoksiasyon deneyleri sonucunda 30 dakika proses süresi boyunca giderim verimi BKE elektrotta %53,4, Ti/Ru elektrotta ise %52 olarak bulunmuştur.

Kanser tedavilerinde kemoterapi ilaçlarının yanında, teşhislerde kullanılan (röntgen, tomografi vb.) IOX’ün atık sularından giderimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tissot ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada [11], farmasötik atık sularında IOX’ün BKE elektrotunda elektrokimyasal oksidasyonun kinetik

deneyleri incelenmiştir. İyoheksolün tamamen mineralize olduğunu, 210 dakikalık proses süresi boyunca oluşan ara ürünlerin de proses sonunda giderildiğini göstermişlerdir. Anot yüzeyinde lokal olarak oluşan OH<sup>-</sup> radikalinin İOX mineralizasyonundan sorumlu olduğunu ve BKE elektrotların İOX giderimi için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.



**Şekil 3.** İyoheksol içeren atık suyun elektrokoksiasyonu (Deneysel Şartlar: Ti/Ru ve BKE elektrot, 45 mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğunda, 11,2 mg/L İOX konsantrasyonunda, 200 mg/L (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yardımcı elektrolit konsantrasyonunda ve pH 7).

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Elektrokimyasal teknolojilerde anot materyali en önemli faktör olarak görülmektedir. Anodik oksidasyon sırasında elektrot materyalin etkisi incelenmiş ve genellikle yüksek oksijen aşırı gerilimine sahip anotların daha iyi etki gösterdiği belirlenmiştir [12]. Bu çalışmada aynı şartlar altında yürütülen deneylerde KMO ve BKE elektrotların giderim verimleri karşılaştırılmıştır. Metotraksat, CPC, İOX etken maddelerinin oksidasyonunda BKE elektrot daha yüksek giderim verimi sağlamıştır. İbuprofen etken maddesinin elektrokoksiasyon ile gideriminin incelendiği çalışmada [13], KMO (Pt/Ti/PbO<sub>2</sub>) ve BKE elektrotlar anot olarak kullanılmıştır. Bor katkılı elmas elektrotun, KMO elektrottan daha yüksek ibuprofen giderimi sağladığı tespit edilmiştir. Oksidasyon mekanizmasının OH radikalinin, ibuprofenin aromatik halkasını kırmasıyla başladığını, bozulan aromatik halkanın sonrasında daha kolay mineralize olduğunu ifade edilmiştir. Diklofenak etken maddesinin elektrokoksiasyon ile gideriminin incelendiği çalışmada [14], siklik voltomogram sonuçlarına göre BKE elektrotun katalitik aktivitesi camı karbon elektrottan daha yüksektir. Bor katkılı elmas ile 4 saatlik reaksiyon sonunda, diklofenak etken maddesinin neredeyse tamamı giderilmiştir. Parçalanma mekanizması, diklofenak yapısındaki C-N bağlarının kırılmasıyla başlamış, aromatik yapı bozulduktan sonra düşük molekül ağırlığına sahip organik moleküller gözlenmiştir. Reaksiyon süresi boyunca oluşan bu ara ürünler de reaksiyon sonunda mineralize olmuştur.

Bor katkılı elmas elektrotlar, yüksek sıcaklıkta kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile oluşturulmuş polikristal elmastan yapılmıştır. Bor katkılı elmas elektrotlar; kimyasal, elektrokimyasal ve mekanik stabiliteye sahip olması, iletkenliklerinin iyi olması, çok yüksek akım verimleriyle yüksek giderim oranlarına ulaşması, hem anot hem de katot olarak başarılı bir şekilde kullanılması ve uzun ömürlü olması gibi sebeplerden dolayı elektrot materyali olarak kullanılması önem kazanmıştır. Bor katkılı elmas elektrotların en önemli özelliği diğer elektrot materyalleri ile karşılaştırıldığında geniş çalışma penceresine sahip olmasıdır. Katodik polarizasyonda, -1,5 volttan başlayabilmekte ve anodik polarizasyonda 3 volta ulaşabilmektedir [12]. Bor katkılı elmas elektrotlar, elektrokoksiasyon prosesinde kullanılan diğer elektrot materyallerine göre çok daha yüksek aşırı gerilim (overpotential) göstermektedirler. Bunun anlamı, adsorplanan hidroksil radikallerinin (OH<sup>-</sup>) konsantrasyonunun çok daha fazla olması ve kirleticilerin daha çabuk bir şekilde oksidasyonunun sağlanmasıdır [4]. Bor katkılı elmas elektrot ile oksidasyonda MTX, CPC ve İOX için sırasıyla %86,1, %99,0 ve %53,4 giderim verimi elde edilmiştir. Gerçek atık su ile yürütülen bu çalışmanın sonuçlarına göre, elektrokoksiasyon prosesi kanser ilaç endüstrisi atık sularının arıtımında kullanılabilir bir proses olarak kabul edilebilir.

#### Teşekkür

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından 114Y606 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

#### Kaynakça

- [1] Isidori M., Lavorgna M., Russo C., Kundi M., Zegura B., Novak M., Filipic M., Misik M., Knasmueller S., de Alda M. L., Barcelo D., Zonja B., Cesen M., Scancar J., Kosjek T., Heath E. 2016. Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain, *Environmental Pollution*, 219(2016), 275-287.
- [2] Santana-Viera S., Montesdeoca-Esponda S., Sosa-Ferrera Z., Santana-Rodríguez J. J. 2016. Cytostatic drugs in environmental samples: An update on the extraction and determination procedures", *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 80(2016), 373-386.
- [3] Olvera-Vargas H., Oturan N., Brillas E., Buisson D., Esposito G., Oturan M. A. 2014. Electrochemical advanced oxidation for cold incineration of the pharmaceutical ranitidine: mineralization pathway and toxicity evolution, *Chemosphere*, 117(2014), 644-651.
- [4] Zhou M., Särkk H., Sillanpää M. 2011. A comparative experimental study on methyl orange degradation by electrochemical oxidation on BDD and MMO electrodes,

- Separation and Purification Technology, 78(2011), 3, 290-297.
- [5] Eskelinen K., Sarkka H., Kurniawan T. A., Sillanpaa M. 2010. Removal of recalcitrant contaminants from bleaching effluents in pulp and paper mills using ultrasonic irradiation and Fenton-like oxidation, electrochemical treatment, and/or chemical precipitation: A comparative study, *Desalination*, 255(2010), 179-187.
- [6] Murugananthan M., Yoshihara S., Rakuma T., Uehara N., Shirakashi T. 2007. Electrochemical degradation of 17 $\beta$ -estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode, *Electrochimica Acta*, 52(2007), 9, 3242-3249.
- [7] Tang W. Z. 2004. *Physicochemical Treatment of Hazardous Wastes*, Illustrated Edition, Boca Raton, CRC Press, Florida
- [8] Pontinha A. D. R., Jorge S. M. A., Diculescu V. C., Vivan M., Oliveira-Brett A. M. 2012. Antineoplastic Drug Methotrexate Redox Mechanism Using a Glassy Carbon Electrode, *Electroanalysis*, 24(2012), 4, 917 - 923.
- [9] Lee S., Chun M., Kim D., Kim j. 2006, Determination of iohexol clearance by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), *Journal of Chromatography B*, 839(2006), 124-129.
- [10] Wang Z., Lin Y., Xia S., Zhang T., Gao N. 2016, Degradation of Iohexol by UV/chlorine process and formation of ionidated trihalo-methanes during post-children, *Journal of Chemical Engineering*, 283(2016), 1090-1096.
- [11] Tissot G.B., Anglada A., Dimitriou-Christidis P., Rossi L., Samuel Arey J., Comninellis Ch. 2012. Kinetic experiments of electrochemical oxidation of iohexol on BDD electrodes for wastewater treatment, *Electrochemistry Communications*, 23(2012), 48-51.
- [12] Särkkä H., Vepsäläinen M., Pulliainen M., Sillanpää M. 2008. Electrochemical inactivation of paper mill bacteria with mixed metal oxide electrode, *Journal of Hazardous Materials*, 156(2008), 1-3, 208-213.
- [13] Ciriaco L., Anjo C., Correia J., Pacheco M.J., Lopes A. 2009. Electrochemical degradation of Ibuprofen on Ti/Pt/PbO<sub>2</sub> and Si/BDD electrodes, *Electrochimica Acta* 54(2009), 1464-1472.
- [14] Xu Zhao X., Hou Y., Liu H., Qiang Z., Qu J. 2009. Electro-oxidation of diclofenac at boron doped diamond: Kinetics and mechanism, *Electrochimica Acta*, 54(2009), 4172-4179.