

Prisutnost COVID-19 lijekova u okolišu

Vrbić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:944627>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Lucija Vrbić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJSKOG INŽENJERSTVA

Lucija Vrbić

PRISUTNOST COVID-19 LIJEKOVA U OKOLIŠU

ZAVRŠNI RAD

Mentor: izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

Članovi ispitnog povjerenstva:
izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić
doc. dr. sc. Vesna Očelić Bulatović
dr. sc. Lidija Furač, viši predavač

Zagreb, rujan 2023.

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Dajani Kučić Grgić na prihvaćenom mentorstvu, razumijevanju, konstruktivnim sugestijama i savjetima.

Hvala obitelji i prijateljima na pomoći, podršci i stalnoj motivaciji tijekom studija.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	2
2.1 Virus i virusna oboljenja	2
2.2 Fizikalno-kemijska svojstva COVID-19 lijekova	3
2.2.1 Remdesivir	3
2.2.2 Ritonavir	4
2.2.3 Hidroksiklorokin	6
2.2.4 Deksametazon	7
2.2.5 Azitromicin	8
3. PREGLEDNI DIO	10
3.1 Prisutnost COVID-19 lijekova u okolišu	10
3.2 Ekotoksičnost COVID-19 lijekova	12
3.3 Postupci uklanjanja COVID-19 lijekova iz okoliša	20
3.3.1 Adsorpcija	20
3.3.2 Fotokataliza	22
3.3.3 Bioremedijacija	24
3.3.4 Kombinirani i hibridni procesi	25
4. ZAKLJUČAK	27
5. LITERATURA	28
6. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Nakon pojave virusa COVID-19 zbog visoke zaraznosti i velike stope smrtnosti te nepostojanja učinkovitog cjepiva pristupilo se prenamjenjivanju lijekova razvijenih i korištenih za druga virusna oboljenja. Velik broj zaraženih sa sobom je povukao i veliku količinu korištenih farmaceutika koje postrojenja za obradu otpadnih voda nisu bila u mogućnosti ukloniti. Iz tog je razloga značajno porasla koncentracija farmaceutika detektiranih u površinskim vodama. Prisutnost ovih farmaceutika u okolišu predstavlja potencijalni rizik za ekosustave i ljudsko zdravlje. Ekotoksičnost ovih lijekova može imati negativan utjecaj na vodene organizme i ostale biološke vrste, čime se narušava ravnoteža ekosustava. Ovaj rad daje pregled najčešće korištenih farmaceutika za tretiranje bolesti COVID-19, njihove prisutnosti u okolišu, ekotoksikoloških ispitivanja provedenih sa svrhom ispitivanja utjecaja ovih lijekova na okoliš te načina njihovog mogućeg uklanjanja.

Ključne riječi: COVID-19; Farmaceutici; Ekotoksikološka ispitivanja; Postupci uklanjanja

ABSTRACT

After the emergence of COVID-19 virus because of its infectibility and high death rate as well as non-existence of effective vaccine, repurposing of drugs made and used for other viral diseases was approached. A great number of infected caused a great amount of used pharmaceuticals that couldn't be removed in wastewater treatment plants. For that reason there was a considerable rise in concentration of pharmaceuticals detected in surface waters. Presence of these pharmaceuticals in the environment poses a potential risk for ecosystems and human health. Ecotoxicity of these pharmaceuticals can have a negative effect on water organisms and other biological species, which causes an imbalance in the ecosystem. This study provides an overview of the most commonly used pharmaceuticals for COVID-19 treatment, their presence in the environment, ecotoxicological experiments carried out with aim of observing the effect of said pharmaceuticals on the environment, as well as possible methods of their removal.

Key words: COVID-19; Pharmaceuticals; Ecotoxicology tests; Methods of removal

1. UVOD

U kineskom gradu Wuhanu 2019. došlo je do pojave do tada još nepoznatog virusa, kasnije nazvanog SARS-CoV-2. Ovaj virus proširio se velikom brzinom i bolest koju je uzrokovao nazvana je COVID-19. [1] Nakon masovnog širenja novog virusa značajno je porasla upotreba farmaceutika, posebno antivirusika. Antivirusici su lijekovi razvijeni kako bi smanjili infektivnost virusa te spriječili njihovo preživljavanje i širenje. S obzirom na dugotrajnost postupka razvoja lijekova, prvi korak kod pojave novog koronavirusa bio je prenamjenjivanje već postojećih lijekova. Tako farmaceutici najčešće korišteni za COVID-19 imaju ulogu i za liječenje drugih oboljenja. [2] U ovom radu poseban naglasak je stavljen na antivirusike remdesivir i ritonavir, antibiotik azitromicin, antimalarik hidroksiklorokin i kortikosteroid deksametazon, kao farmaceutike korištene u cijelom svijetu za liječenje i ublažavanje simptoma i posljedica oboljenja izazvanog virusom SARS-CoV-2.

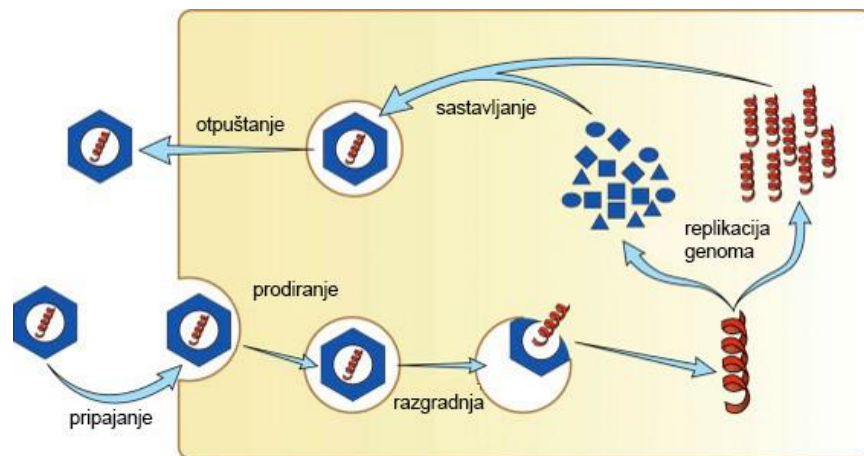
Rast u upotrebi farmaceutika doveo je i do porasta njihove koncentracije u otpadnim vodama. Postrojenja za obradu otpadnih voda nisu u mogućnosti u potpunosti ukloniti farmaceutike i njihove metabolite iz otpadnih voda te oni dospijevaju u okoliš. Istraživanje koje su proveli Nippes i suradnici (2021.) ukazuje na značajnu razliku u koncentracijama farmaceutika izmjenjenih u vodama prije pandemije i predviđenim koncentracijama istih farmaceutika nakon pandemije. [3] Iznimno je važno uzeti u obzir potencijalne toksične učinke povećanja koncentracije ovih farmaceutika u okolišu, koji se akumuliraju u tlu i vodama nakon čega dio završava u hranidbenom lancu. Manjak istraživanja o negativnom utjecaju i nedostatak regulacija o uklanjanju određenih farmaceutika iz otpadnih voda može dovesti do ozbiljnih posljedica za okoliš i ljudsko zdravlje. Ovaj rad dat će pregled dosadašnjih ekotoksikoloških ispitivanja provedenih sa svrhom utvrđivanja toksičnosti farmaceutika korištenih za liječenje bolesti COVID-19 te mogućih metoda za njihovo uklanjanje iz površinskih i otpadnih voda.

2. OPĆI DIO

2.1 Virusi i virusna oboljenja

Virusi su patogeni mikroskopski organizmi koji uzrokuju mnoštvo ozbiljnih oboljenja kod ljudi, životinja i biljaka. Variraju u veličini i kompleksnosti te se prema vrsti genetskog materijala korištenog za replikaciju dijele na DNK i RNK viruse. Virusi se nalaze na granici žive i nežive tvari, čak se ne mogu smatrati ni stanicama. Nemaju sposobnost metaboliziranja nutrijenata, kretanja ni reproduciranja ako nisu unutar stanica drugog organizma. [4]

Kada virusi dođu u kontakt sa stanicom domaćina spajaju se s njom i unose svoj genetski materijal kako bi se mogli replicirati. Proces infekcije nije isti za svaku vrstu, no postoje neke zajedničke karakteristike (Slika 1). Virus se najprije pripaja na stanicu domaćina te u nju prodire. Glikoproteini virusne ovojnice spoje se s receptorskim molekulama membrane domaćinske stanice, te kroz nju prodiru procesom endocitoze. Zatim se raspada kapsida virusa te se oslobađa njegov genetski materijal i proteini. Taj genetski materijal, deoksiribonukleinska ili ribonukleinska kiselina, se transportira u nukleus gdje se replicira. Uspješna replikacija stvara nužne komponente za preživljavanje virusa u domaćinskoj stanici i te komponente se pakiraju za stvaranje novih virusa. Tako nastali novi virusi izlaze iz stanice i nastavljaju se širiti domaćinskim organizmom. [5]



Slika 1. Životni ciklus virusa [6]

2.2 Fizikalno-kemijska svojstva COVID-19 lijekova

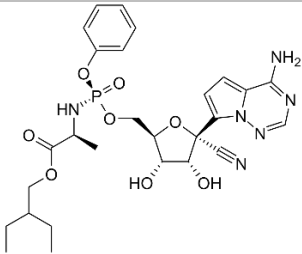
U prosincu 2019. godine u Wuhanu, glavnom gradu kineske provincije Hubei izbila je zaraza tada nepoznatim koronavirusom, koji se vrlo brzo proširio u druge kineske pokrajine te zatim i u druge države svijeta. Nedugo nakon toga Svjetska zdravstvena organizacija potvrdila je da je riječ o novom virusu SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19. [1] Upravo zbog visoke zaraznosti i velike stope smrtnosti bilo je potrebno što prije naći siguran i funkcionalan način liječenja oboljenja. Neki od najčešće korištenih antivirusika odobrenih za liječenje COVID-19 su remdesivir i ritonavir. Osim antivirusika, često su korišteni antimalarik hidroksiklorokin i deksametazon, koji spada u skupinu kortikosteroida.

2.2.1 Remdesivir

Remdesivir je antivirusik koji se koristi za tretiranje nekoliko vrsta koronavirusa, uključujući i infekciju SARS CoV-2. Terapija remdesivirom se daje intravenozno 3 do 10 dana. [7] Remdesivir je adenozin nukleotidni prolijek s mogućnošću inhibiranja replikacije virusa. Klinička ispitivanja su pokazala kako terapija remdesivirom smanjuje vrijeme oporavka pacijenata zaraženih SARS CoV-2 virusom. [8]

Remdesivir je nehigroskopna kristalinična krutina čija boja varira od bijele do žute. Topljiv je u etanolu i metanolu, nije topljiv u vodi te mu se topljivost povećava padom pH vrijednosti. [9] Bitne značajke u kemijskoj strukturi remdesivira, prikazanoj u tablici 1. zajedno s drugim značajnim fizikalno-kemijskim svojstvima, su heterociklički dio analogan adeninu koji omogućava vezanje vodikovim vezama, C-nukleozid je, sadrži 1'-CN skupinu, ostatak ribosila koji osigurava inhibiciju sinteze RNA i prisutnost fosforamidatne skupine. [10]

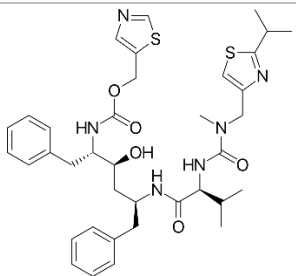
Tablica 1. Fizikalno-kemijska svojstva remdesivira [7]

Kemijska struktura	
Empirijska formula	C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P
CAS broj	1809249-37-3
Molarna masa, g mol⁻¹	602,6
Naziv po IUPAC-u	2-etilbutil (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroksioksolan-2-il]metoksi-fenoksifosforil]amino]propanoat
Topljivost u vodi	netopiv

2.2.2 Ritonavir

Ritonavir je inhibitor proteaze, lijek protiv virusnih infekcija, koji se koristi za liječenje HIV-a. Rijetko se koristi zbog vlastite antivirusne aktivnosti, ali služi kao pojačivač drugih inhibitora proteaze, korišten u malim količinama. Zbog svog mehanizma djelovanja, trenutno se istražuje za njegovu upotrebu u liječenju određenih oblika raka. Osim toga, koristi se u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje infekcije hepatitisa C. [11] Fizikalno-kemijska svojstva ritonavira prikazana su u tablici 2.

Tablica 2. Fizikalno-kemijska svojstva ritonavira [12]

Kemijska struktura	
Empirijska formula	$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$
CAS broj	155213-67-5
Molarna masa, g mol⁻¹	720,9
Naziv po IUPAC-u	1,3-tiazol-5-ilmetil N-[(2S,3S,5S)-3-hidroksi-5-[[[(2S)-3-metil-2-[[metil-[(2-propan-2-il-1,3-tiazol-4-il)metil]karbamoil]amino]butanoil]amino]-1,6-difenilheksan-2-il]karbamot
log K_{ov}	6,27
Topljivost u vodi, mg L⁻¹	$1,1 \cdot 10^{-4}$

Važno svojstvo ritonavira je polimorfizam. Kristalinički polimorfizam je sposobnost spoja da postoji u višestrukim strukturama u čvrstom stanju i ono ima značajan utjecaj na fizička svojstva, učinkovitost i sigurnost aktivne farmaceutske tvari. Tijekom razvoja i prvotne proizvodnje ritonavira poznata je bila samo jedna monoklinska kristalna forma. Ta čvrsta forma, danas poznata kao forma I, nije bila dovoljno bioraspoloživa u čvrstom stanju putem oralne primjene, pa je proizvod morao biti formuliran kao kapsula ispunjena hidroalkoholnom otopinom koja sadrži otopljeni lijek. S ciljem poboljšavanja lijekova, otkrivena je druga kristalna forma ritonavira – forma II. Forma II je bila <50% topiva u odnosu na formu I, što je rezultiralo uočenim lošim ponašanjem pri otapanju. Forma III je kristalni solvat koji se pretvara u formu V, prethodno nepoznatu hidriranu fazu, kad je izložena vodenom mediju. Forma V se zatim spontano pretvara u igličaste kristale forme I. Forma IV je pravi, nesolvatni, metastabilni polimorf ritonavira. Svojstva navedenih poznatih formi ritonavira prikazana su u tablici 3. [11,13]

Tablica 3. Fizikalna svojstva formi ritonavira [14]

Forma	T(tališta), °C	ΔH , J/g	Kristalna struktura
I	122	78,2	Monoklinska
II	122	87,8	Ortorompska
III	78-82	60,3	Monoklinska
IV	116	59,8	Neodređena
V	97	32,0	Monoklinska

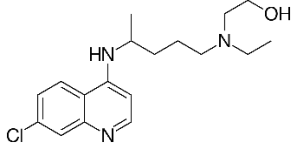
Jedan od najčešćih tretmana koji su dostupni za SARS-CoV-2 sastoji se od terapija na temelju lopinavir/ritonavir, dva inhibitora proteaze koji su se prvobitno primjenjivali kod HIV pacijenata, a također su predloženi u znanstvenoj literaturi kao potencijalni lijekovi za liječenje COVID-19. Njihovo vezanje za SARS-CoV-1 proteazu predviđeno je *in silico*. Kombinirana formulacija optimizira bioraspodivnost lopinavira i koncentracije u serumu, što rezultira snažnom virološkom aktivnošću protiv virusa divljeg tipa i onih koji su otporni na lijekove. Spajanje dvaju inhibitora proteaze u jednu kapsulu smanjuje ukupno opterećenje kapsulama, što bi trebalo olakšati pridržavanje terapije i prihvaćanje kod pacijenata. [13,15]

Budući da je količina ritonavira u kombinaciji lopinavir/ritonavir mala, postoji malo izvješća o toksičnosti ritonavira. Međutim, nekoliko slučajeva je sugeriralo toksičnost retine kao posljedicu ritonavira. Jedan takav slučaj pokazao je poboljšanje nakon prestanka uzimanja ritonavira nakon 2 i 4 tjedna. [16]

2.2.3 Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin je hidroksil-derivat klorokina s hidroksilnom grupom na poziciji 2 jednog od N-etilnih lanaca. Čvrsta je tvar bijele boje i slabo topljiv u vodi. Antimalarični je agens s *in vitro* antivirusnom aktivnošću, antiupalnim učincima i imunomodulatornim djelovanjem. S obzirom na njegovu široku dostupnost i *in vitro* aktivnost protiv SARS-CoV-2, hidroksiklorokin je postao jedan od najranije proučavanih terapija za liječenje COVID-19. Hidroksiklorokin čini racemična smjesa koja se sastoji od R i S enantiomera. [17, 18] Njegova značajna fizikalno-kemijska svojstva prikazana su u tablici 4.

Tablica 4. Fizikalno-kemijska struktura hidroksiklorokina [18]

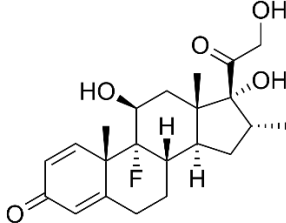
Kemijska struktura	
Empirijska formula	$C_{18}H_{26}ClN_3O$
CAS broj	118-42-3
Molarna masa, g mol⁻¹	335,9
Naziv po IUPAC-u	2-[4-[(7-klorokinolin-4-il)amino]pentil-etilamino]etanol
pK_k	9,67
Temperatura taljenja, °C	89-91
Topljivost u vodi, mg L⁻¹	26,1

Iako su najčešći nepoželjni učinci hidroksiklorokina gastrointestinalne prirode, očne i kardiološke toksičnosti su vjerojatno najalarmantnije. Očni nepoželjni učinci povezani s hidroksiklorokinom uključuju retinopatiju, promjene na rožnici i smanjenje vidne oštine. Međutim, ti su učinci najčešće povezani s dugotrajnom upotrebom i vjerojatno ne bi predstavljali glavni problem pri kratkotrajnoj primjeni hidroksiklorokina za COVID-19. [17]

2.2.4 Deksametazon

Deksametazon je kortikosteroidni lijek koji se obično koristi kao protuupalno i imunosupresivno sredstvo. On je praktički netopiv u vodi, ali dobro topiv u organskim otapalima poput etanola ili metanola. Bijeli je, kristalni prašak bez mirisa. [19] Značajna fizikalno-kemijska svojstva deksametazona prikazana su u tablici 5.

Tablica 5. Fizikalno-kemijska svojstva deksametazona [20]

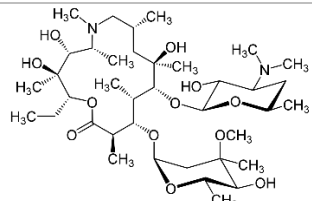
Kemijska struktura	
Empirijska formula	$C_{22}H_{29}FO_5$
CAS broj	50-02-2
Molarna masa, g mol⁻¹	392,5
Naziv po IUPAC-u	(8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,16 <i>R</i> ,17 <i>R</i>)-9-fluoro-11,17-dihidroksi-17-(2-hidroksiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahidro-3 <i>H</i> -ciklopenta[<i>a</i>]fenantren-3-on
p<i>K</i>_k	12,42
log <i>K</i>_{ov}	1,83
Temperatura taljenja, °C	260-264
Topljivost u vodi, mg L⁻¹	89,0

U zdravstvu, deksametazon je jedan od lijekova koji se redovito koriste. Njegova protuupalna aktivnost općenito je korisna u liječenju različitih stanja, uključujući alergiju, astmu, artritis, upalne bolesti crijeva te metastaze ili pogoršanje raka. Međutim, također ima brojne nuspojave, poput zadržavanja tekućine, povećanja tjelesne težine i povišene razine šećera u krvi, te ozbiljne komplikacije, posebno kada se koristi na duži vremenski period. [21]

2.2.5 Azitromicin

Azitromicin je antibiotik otkriven 1980. godine od strane istraživačkog tima farmaceutske tvrtke Pliva. To je bijeli prah netopiv u vodi i topiv u anhidratnom etanolu i metilen kloridu. Njegova adsorpcijska izoterma pokazuje da je adsorpcija na površinu cinka endotermna, spontana i dobro opisana Langmuirovim modelom. Azitromicin pokazuje pseudopolimorfizam, to jest može postojati kao monohidrat i dihidrat. Anhidridni oblik azitromicina je nestabilan i na sobnoj temperaturi prelazi u dihidrat. Monohidrat u vlažnim uvjetima prelazi u stabilniji dihidratni oblik. Talište azitromicina je između 113 i 115 °C. Značajna fizikalno-kemijska svojstva prikazana su u tablici 6.

Tablica 6. Fizikalno-kemijska svojstva azitromicina [22]

Kemijska struktura	
Empirijska formula	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
CAS broj	83905-01-5
Molarna masa, g mol⁻¹	749,0
Naziv po IUPAC-u	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimetilamino)-3-hidroksi-6-metiloksan-2-il]oksi-2-etil-3,4,10-trihidroksi-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroksi-4-metoksi-4,6-dimetiloksan-2-il]oksi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-1-oksa-6-azaciklopentadekan-15-on
pK_k	8,5
log K_{ov}	4,02
Temperatura taljenja, °C	113-115
Topljivost u vodi, mg L⁻¹	2,37

Azitromicin pripada skupini makrolidnih antibiotika. Deriviran je iz eritromicina adicijom metil supstituiranog dušika u laktonski prsten. Ova modifikacija poboljšala je stabilnost kiseline i prodor u tkiva te proširila spektar aktivnosti. Makrolidi pokrivaju široko područje gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterijskih vrsta. Svoju antibiotsku aktivnost iskazuju vezanjem na 50S ribosome i inhibiraju sintezu proteina. [23]

3. PREGLEDNI DIO

3.1 Prisutnost COVID-19 lijekova u okolišu

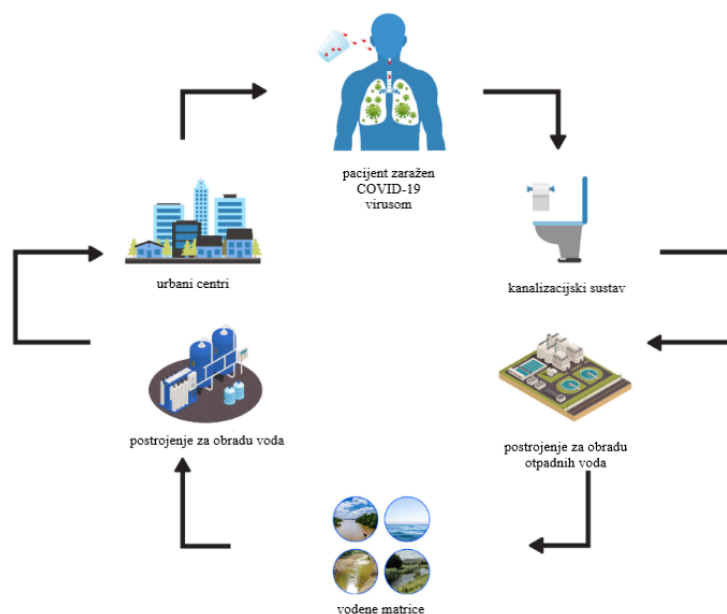
Onečišćenje okoliša podrazumijeva ispuštanje i odlaganje raznih onečišćavala u okoliš bez odgovarajuće prethodne obrade što predstavlja prijetnju ljudima, životinjama, biljkama i cijelom okolišu. [24] Kada govorimo o onečišćenju farmaceuticima, najčešće govorimo o pronalasku tragova lijekova u površinskim vodama. Pronađene razine su vrlo niske te najčešće ne uzrokuju ekotoksičnost. [25] Usprkos ovoj činjenici nagli porast u korištenju antiviralnih i sličnih lijekova nakon pojave novog koronavirusa zahtijeva pregled njihovog općenitog utjecaja na okoliš. Izmjerene koncentracije farmaceutika opisanih u prethodnom poglavlju u uzorcima voda prije pandemije navedene su u tablici 7. Prikazane koncentracije nakon pandemije nisu eksperimentalne vrijednosti, nego predviđene vrijednosti koje su Kuroda i suradnici (2021.) izračunali matematičkim modelom. [26]

Tablica 7. Koncentracije farmaceutika u uzorcima voda [3, 26]

Farmaceutik	prije pandemije		nakon pandemije	
	koncentracija, ng L ⁻¹	nalazište	koncentracija, ng L ⁻¹	nalazište
Remdesivir	-	-	55	otpadne vode
Ritonavir + Lopinavir	305	površinske vode - Južna Afrika	880	otpadne vode
	1200 - 1400	otpadne vode - Južna Afrika		
Hidroksiklorokin	-	-	78,3	površinske vode
			833	otpadne vode
Deksametazon	0,07	površinske vode - Mađarska	55,6	površinske vode
Azitromicin	4,3	površinske vode - Kina	935	površinske vode - Kina
	3	površinske vode - Španjolska		

Netom nakon početka pandemije, kada cjepiva još nisu bila razvijena, velik broj zemalja pristupio je procesu prenamjenjivanja lijekova. Testiran je učinak lijekova razvijenih za druge bolesti na COVID-19. Ovo je ujedno najekonomičniji i proces s najmanje rizika za tretiranje novih infekcija. [27, 28]

Većina lijekova se ne razgrađuje potpuno u ljudskom organizmu, što znači da se eliminiraju iz organizma kroz izmet ili urin u svom aktivnom obliku ili kao metaboliti. Na ovaj način lijekovi dopijevaju u odvodni sustav i postrojenja za obradu otpadnih voda gdje bi se trebali ukloniti. Ova postrojenja nisu savršena te postoji mogućnost da farmaceutici dopiju u vode za piće. (Slika 2)

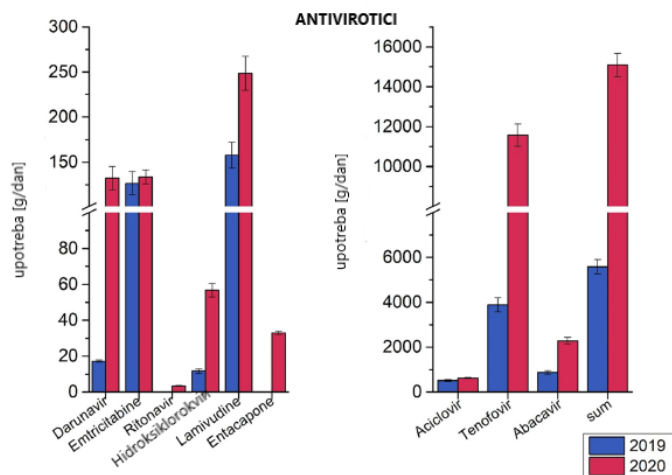


Slika 2. Rizik za okoliš prilikom prekomjerne uporabe farmaceutika [3]

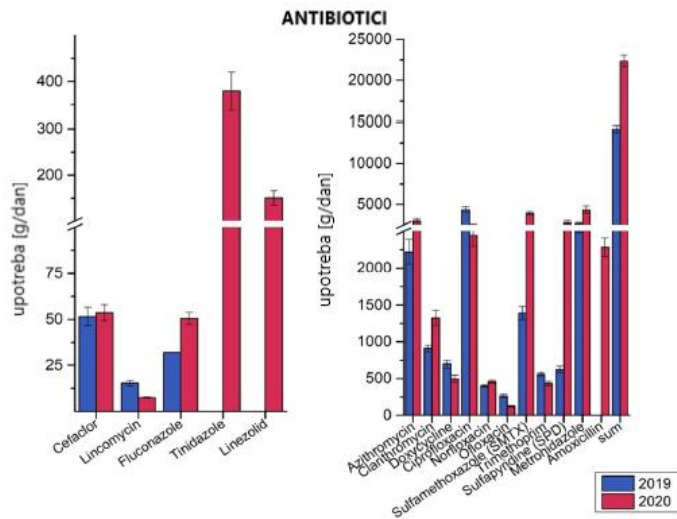
Lijekovi korišteni za COVID-19 detektirani su u vodama i prije pandemije zbog korištenja u tretiranju drugih infekcija. Prisutnost farmaceutika u vodnim matricama može imati negativan utjecaj na žive organizme. [28]

Tijekom istraživanja provedenih u Grčkoj prikupljeni su uzorci otpadne vode iz atenskog postrojenja za obradu otpadnih voda prije i nakon početka pandemije COVID-19. Primjećen je porast u prisutnosti hidroksiklorokina od 387% te porast prisutnosti azitromicina od 36,3%. Zabilježen je i porast prisutnosti različitih antivirusa od 170% te porast od 61% u prisutnosti antibiotika. Paracetamol se u otpadnim vodama pojavljivao za 198% više nego prije pandemije. Pomoću podataka prikupljenih iz postrojenja za obradu otpadnih voda procijenjen je porast u

upotrebi farmaceutika rezultati čega su za određene antivirusne i antibiotičke prikazani grafički na slikama 3 i 4 [4]



Slika 3. Grafički prikaz porasta u upotrebi antivirusa prije i tijekom pandemije COVID-19 [4]



Slika 4. Grafički prikaz porasta u upotrebi antibiotika prije i tijekom pandemije COVID-19 [4]

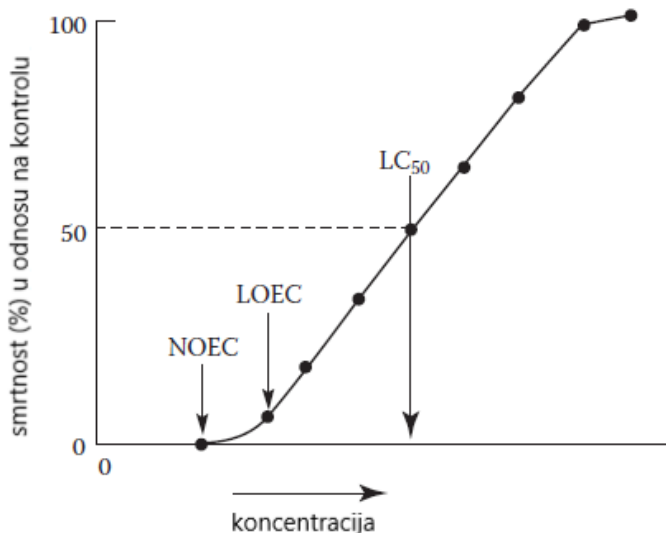
3.2 Ekotoksičnost COVID-19 lijekova

Ekotoksikologiju definiramo kao disciplinu koja proučava štetne učinke polutanata na ekosustave i uključuje učinke na pojedince i širu populaciju. [25] Za procjenu rizika, identifikaciju štetnih supstanci i njihovog utjecaja na ekosustav provode se testovi toksičnosti. Testovi se provode *in vivo* ili *in vitro*. *In vitro* ispitivanja provode se na izoliranim stanicama i tkivima. Značajna prednost

im je niska cijena i dobro poznati mehanizmi rada. [29] *In vivo* testovi se provode na živim organizmima i korisni su za procjenu utjecaja na cjelokupni biološki sustav. [30]

Ukoliko je organizam izložen djelovanju supstance kraće vrijeme govorimo o akutnoj toksičnosti. Najčešća mjera akutne toksičnosti je smrtnost. Učinci su uobičajeno izraženi kao srednja smrtna ili efektna koncentracija (eng. median lethal or effect concentration), LC_{50} ili EC_{50} . Ove vrijednosti predstavljaju koncentracije pri kojima je izmjeren negativan (EC_{50}) odnosno smrtna (LC_{50}) učinak na 50% promatrane populacije organizma.

Kronična toksičnost predstavlja toksičnost prema organizmima koji su izloženi štetnoj tvari tijekom dužeg vremena. Vrijeme izloženosti ovisi o vrsti i životnom vijeku ispitivanog organizma. Najčešći korišteni parametar za ovu vrstu toksičnosti je NOEC, to jest najviša koncentracija pri kojoj nije zabilježen utjecaj na ispitivane organizme (eng. no observed effect concentration). [31] Drugi važan parametar je LOEC, najniža koncentracija koja izaziva utjecaj na određeni organizam (eng. lowest observed effect concentration). Primjer grafičkog prikaza ovih vrijednosti prikazan je na slici 5.



Slika 5. Toksičnost nakon 96h izloženosti tijekom testa toksičnosti voda [25]

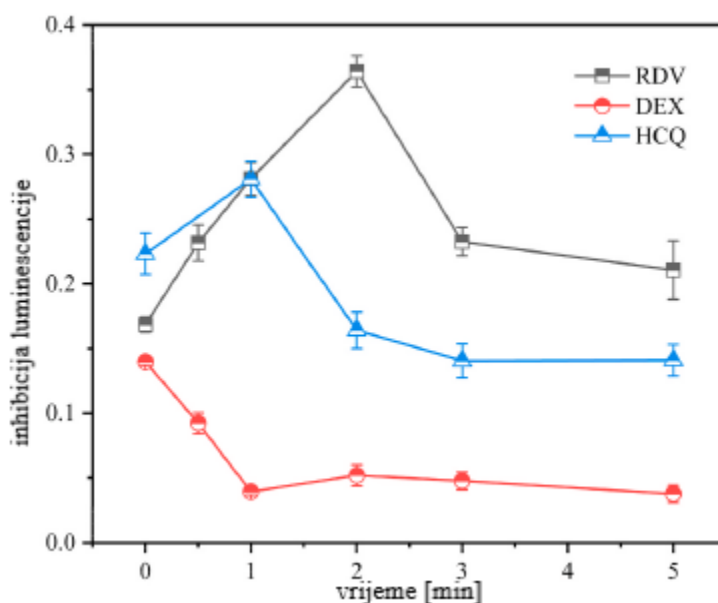
U identifikaciji toksičnih molekula pomaže i QSAR (*quantitative structure-activity relationships*) metoda kojom se proučava veza između strukture molekule i toksičnosti. [24] QSAR i općenito SAR (*structure-activity relationship*) modeli se koriste za biranje i izradu testova toksičnosti ili u nekim slučajevima kao alternativa testiranju, iako se vjeruje kako eksperimentalni testovi toksičnosti daju vjerodostojnije rezultate. Za provođenje SAR modela potrebno je poznavanje

biološke aktivnosti postojećih molekulskih struktura, poznavanje strukturnih značajki koje predviđaju aktivnost (molekularni parametri interesa, tablica 8) te modeli koji povezuju ove dvije stavke. [32]

Tablica 8. Molekularni parametri interesa [32]

Elektronski efekti	konstante ionizacije
	sigma konstanta
	distribucijska konstanta
	efekt rezonancije
	efekt polja
	molekulske orbitale
	atomske/elektronske naboji
	nukleofilna superdelokalizacija
	elektrofilna superdelokalizacija
	superdelokalizacija slobodnih radikala
	energija najniže slobodne molekulske orbitale
	energija najviše zauzete molekulske orbitale
	polarizacija
	intermolekularna Coulombova energija interakcije
	električno polje stvoreno nabojima na molekuli
Hidrofobni parametri	particijski koeficijenti
	konstante pi supstituenta
	R_M vrijednost u tekućoj kromatografiji
	vrijeme zadržavanja u HPLC kromatografiji
	topljivost
	koeficijenti topljivosti
	pK_a
Sterični efekti	međumolekularni sterični efekti
	konstanta steričnog supstituenta
	korekcija hiperkonjugacije
	molarni volumen
	molarna refraktivnost
	molekulska masa
	Van der Waalsovi radijusi
	međuatomske udaljenosti
Substrukturni efekti	trodimenzionalna geometrija
	svojstva molekula
	duljina lanca

Huang i suradnici (2022.) su proveli test toksičnosti za remdesivir (RDV), deksametazon (DEX) i hidroksiklorokin (HCQ) s luminescentnim bakterijama te pomoću QSAR modela. Za test s luminescentnim bakterijama 10 mg/L lijeka je degradirano pod UV svjetlom i pomoću vodikovog peroksida. Uzorcima je prilagođena pH vrijednost između 5,0 i 8,0. Luminescentne bakterije su inkubirane 15 minuta na 4°C. U uzorke pripremljene pomoću 3 % NaCl i ultračiste vode dodan je 0,1 mL suspenzije bakterija. Vrijednosti luminescencije su izmjerene nakon 15 minuta te su izračunate vrijednosti relativne bioluminescentne inhibicije. Rezultati testa toksičnosti prikazani su na slici 6. Test je pokazao period rasta toksičnosti remdesivira i hidroksiklorokina tijekom prvih nekoliko minuta. QSAR model je pokazao manju toksičnost deksametazona u odnosu na druga dva lijeka. [33]



Slika 6. Test toksičnosti RDV, DEX i HCQ na luminescentne bakterije tijekom UV/H₂O₂ tretmana [33]

Khan i suradnici (2023.) su proveli istraživanje s ciljem analize ekotoksikološkog potencijala različitih farmaceutika korištenih u tretiranju bolesti COVID-19. Kako bi analizirali ekotoksičnost na vodni ekosustav korištena je alga *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Daphnia magna* te ribe *Oncorhynchus mykiss*, *Pimephales promelas* i *Danio rerio*. Za procjenu ekotoksičnosti korišten je QSAR model, ECOSAR i OECD QSAR Toolbox. Ispitivana je toksičnost osamdeset i pet farmaceutika, od kojih je dvadeset i pet pokazalo zabrinjavajuće vrijednosti, odnosno vrijednosti iznad toksičnosti kontrolnih farmaceutika. U tablicama 9 i 10 prikazane su prosječne vrijednosti

toksičnosti te njihove standardne devijacije za deset najtoksičnijih od ispitivanih farmaceutika. Na primjenjenoj skali 0 je netoksično, dok je 1 toksično. Prema ECOSAR-u najveću prosječnu toksičnost imao je LAU-7b, antivirusik baziran na fenretinidu, dok je prema QSAR modelu najveću prosječnu toksičnost imao ledipasvir, antivirusik razvijen za liječenje hepatitisa C. Remdesivir i ritonavir, farmaceutici koji su među najčešće korištenima za liječenje COVID-19 virusa, su se također našli među deset najtoksičnijih prema QSAR modelu. [34]

Tablica 9. Prosječna predviđena toksičnost i standardna devijacija 10 farmaceutika s najvećom toksičnosti za vodeni okoliš prema ECOSAR-u [34]

Farmaceutik	Toksičnost prema ECOSARu	
	Prosječna	Standardna
LAU-7b	0,92	0,07
Ledipasvir	0,91	0,08
Ptc299	0,89	0,07
Tafenokin	0,83	0,08
Tamoksifen	0,83	0,08
Umifenovir	0,76	0,08
Disulfiram	0,74	0,02
Opaganib	0,73	0,06
Lopinavir	0,72	0,08
Piclidenoson	0,71	0,07

Tablica 10. Prosječna predviđena toksičnost i standardna devijacija 10 farmaceutika s najvećom toksičnosti za vodeni okoliš prema QSAR modelu [34]

Farmaceutik	Toksičnost prema QSAR modelu	
	Prosječna	Standardna
Ledipasvir	0,92	0,07
Tetrandrin	0,91	0,08
Tafenokin	0,89	0,07
Ritonavir	0,83	0,08
Remdesivir	0,83	0,08
Lopinavir	0,76	0,08
Tenofovir alafenamid	0,74	0,02
At-527	0,73	0,06
Abivertinib	0,72	0,08
Sofosbuvir	0,71	0,07

Physalaemus cuvieri je vrsta vodozemca široko rasprostranjena u Južnoj Americi. Ova vrsta je pokazala dobru prilagodljivost laboratorijskim uvjetima te rane biološke indikatore uzrokovane promjenama u okolišu. Provedena su istraživanja izlaganjem punoglavaca *P. cuvieri* azitromicinu i hidroksiklorokinu. *P. cuvieri* je izlagana vodi koja je sadržavala ispitivane farmaceutike tijekom 72 sata. Nisu registrirane smrti jedinki te nije primjećen oksidativni stres. Grupe jedinki izložene azitromicinu i kombinaciji azitromicina i hidroksiklorokina pokazale su povećanu aktivnost katalaze dok je kod grupe izložene hidroksiklorokinu primjećena značajna redukcija aktivnosti u usporedbi s kontrolnom grupom. Ove značajke ukazuju na povećanu, odnosno kod hidroksiklorokina supresiranu, antioksidacijsku aktivnost. Kao pokazatelj neurotoksičnosti prati se aktivnost acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze. U grupama izloženim azitromicinu i kombinaciji azitromicina i hidroksiklorokina reducirana je aktivnost acetilkolinesteraze dok je aktivnost butirilkolinesteraze povećana. Svi ovi indikatori pokazuju neočekivano pokretanje fiziološke adaptivnosti koja može kratkoročno produžiti preživljavanje jedinki u stresnim uvjetima. Ovakva reakcija zahtijeva puno energije što u konačnici može dovesti do reduciranog životnog vijeka i smanjene uspješnosti reprodukcije. [35]

Slično ispitivanje provedeno je na zebricama (*Danio rerio*). Zdrave odrasle jedinke su tijekom 72 sata izlagane vodi koja je sadržavala 12,5 µg/L azitromicina, hidroksiklorokina odnosno njihove

kombinacije. Primjećena je redukcija ukupne razine proteina, oksidativni stres te naznake neurotoksičnosti. [36]

Cijanobakterije *S. elongatus* i mikroalge *C. vulgaris* također su pokazale negativne efekte izloženosti farmaceuticima korištenima za tretiranje COVID-19. Azitromicin i hidroksiklorokin nisu direktno utjecali na rast ispitivanih organizama ali su inhibirali fotosintezu. Prema ispitanim EC₂₀ i EC₅₀ vrijednostima (Tablica 11) *S. elongatus* je pokazala veću osjetljivost na ove farmaceutike. [26]

Tablica 11. Ispitane EC₂₀ i EC₅₀ vrijednosti azitromicina i hidroksiklorokina [26]

	Azitromicin		Hidroksiklorokin	
	EC ₂₀ , µg L ⁻¹	EC ₅₀ , µg L ⁻¹	EC ₂₀ , µg L ⁻¹	EC ₅₀ , µg L ⁻¹
<i>S. elongatus</i>	0,4	5,6	1,14 · 10 ⁻⁴	6,71
<i>C. vulgaris</i>	7,8 · 10 ⁻³	200,65 · 10 ³	0,03	200,16 · 10 ³

Učinci farmaceutika opisanih u prethodnom poglavlju zabilježeni u navedenim istraživanjima sumarno su prikazani u tablici 12.

Tablica 12. Učinci farmaceutika korištenih za liječenje COVID-19 na testne organizme [26, 33-36]

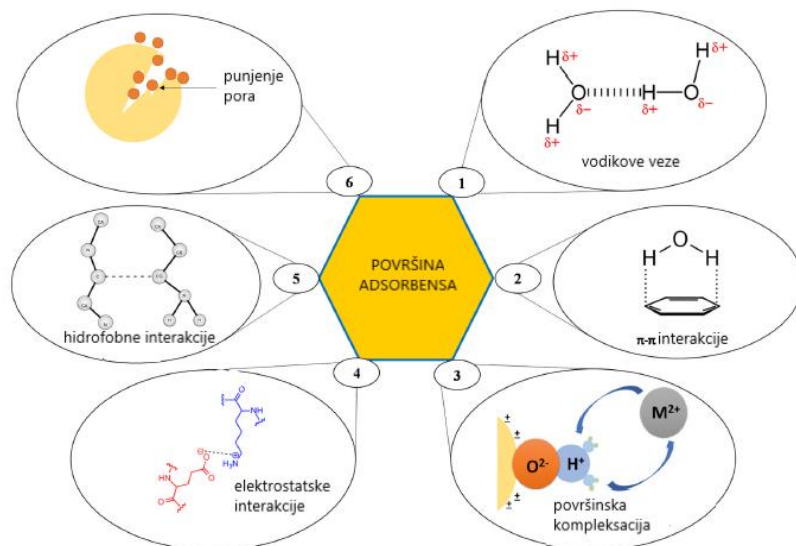
Farmaceutik	Testni organizam	Zabilježeni učinak	
Remdesivir	luminiscentne bakterije	inhibicija luminescencije	
	<i>P. subcapitata</i>	toksičnost prema QSAR i ECOSAR modelima	
	<i>D. magna</i>		
	<i>O. mykiss</i>		
	<i>P. promelas</i>		
	<i>D. rerio</i>		
<i>P. subcapitata</i>			
Ritonavir	<i>D. magna</i>	toksičnost prema QSAR i ECOSAR modelima	
	<i>O. mykiss</i>		
	<i>P. promelas</i>		
	<i>D. rerio</i>		
Deksametazon	luminiscentne bakterije	inhibicija luminescencije	
	luminiscentne bakterije	inhibicija luminescencije	
Hidroksiklorokin	<i>P. cuvieri</i>	smanjena antioksidacijska aktivnost	
	<i>D. rerio</i>	reducirana razina proteina	
		oksidativni stres	
		neurotoksičnost	
	<i>S. elongatus</i>	inhibicija fotosinteze	
	<i>C. vulgaris</i>	inhibicija fotosinteze	
Azitromicin	<i>P. cuvieri</i>	povećana antioksidacijska aktivnost	
		neurotoksičnost	
		reducirana razina proteina	
	<i>D. rerio</i>	oksidativni stres	
		<i>S. elongatus</i>	inhibicija fotosinteze
		<i>C. vulgaris</i>	inhibicija fotosinteze

3.3 Postupci uklanjanja COVID-19 lijekova iz okoliša

Farmaceutici korišteni za tretiranje novog koronavirusa i njegovih simptoma su detektirani u različitim vodama, uključujući otpadne vode, površinske i podzemne vode. [37, 38] Ovi farmaceutici i njihovi metaboliti se u postrojenjima za obradu otpadnih voda samo djelomično uklanjaju te na taj način dopijevaju u okoliš zbog čega je potrebno naći način za njihovo učinkovito uklanjanje. Uklanjanje farmaceutika korištenih tijekom pandemije, posebno antivirusa, još uvijek nije dovoljno istraženo, ali možemo pretpostaviti kako su metode uklanjanja koje su se pokazale prikladnima za slične spojeve prikladne i za lijekove korištene za COVID-19. [39] Postoje različite metode uklanjanja te se mogu podijeliti na fizičke, kemijske, biološke i hibridne procese. Fizički procesi uključuju adsorpciju i membranske procese. Kemijski procesi su složeni oksidacijski procesi, klorinacija i ozoniranje. Biološki procesi su membranski bioreaktori, bio-filtracija, mikrobiološki i enzimski procesi. Fizičke i kemijske metode općenito imaju bolju učinkovitost uklanjanja farmaceutika od bioloških. Fizički procesi osim toga nemaju toksične nusprodukte, ali im je mana energetska potrošnja i problem s odlaganjem otpada. Kemijski procesi također imaju problem visoke energetske potrošnje dok uz to često stvaraju toksične nusprodukte. Biološki procesi ne stvaraju ostatke te imaju niske energetske zahtjeve, ali su vrlo selektivni. [40]

3.3.1 Adsorpcija

Adsorpcija ima široku primjenu u obradi otpadnih i površinskih voda te industrijskih efluenata, uključujući proizvodnju vode za piće. Ekonomska i tehnička prihvatljivost adsorpcije ovisi o tipu korištenog adsorbensa, svojstvima fluida i polutanta koje je potrebno ukloniti, uvjetima u kojima se proces provodi, mogućnosti regeneracije i odlaganja otpada. [39] Proces adsorpcije su jednostavni i cjenovno prihvatljivi za provođenje. Ne zahtijevaju puno energije te ne stvaraju nusprodukte. Kod adsorpcije se koriste različiti adsorbensi kao što su materijali na bazi ugljena, glina, silikonske čestice i materijali na bazi metalnih oksida (Slika 7). [41] U procesima obrade otpadne vode iskorišteni adsorbensi se uklanjaju taloženjem, filtracijom, centrifugiranjem ili magnetnom separacijom. Nedostatak ovog postupka obrade su prilično skupi adsorbensi.



Slika 7. Shematski prikaz rada različitih materijala korištenih za uklanjanje antibiotika [41]

Ugljen je jedan od najčešće korištenih adsorbensa za uklanjanje farmaceutika. Njegova porozna struktura mu daje veliku površinu za adsorpciju, pa tako kvalitetu uklanjanja kontrolira veličina i raspodjela pora. [42] Na učinkovitost uklanjanja utječu i polarnost, oblik, veličina, naboj i hidrofobnost spojeva. Zhang i suradnici (2016.) koristili su aktivni ugljen u prahu za uklanjanje dvadeset i osam vrsta antibiotika iz otpadne vode, uključujući tetrakline, makrolide, kloramfenikole, peniciline, sulfonamide i kinoline. Rezultati su pokazali učinkovitost uklanjanja od 99,6 % korištenjem 20 mg L^{-1} aktivnog ugljena tijekom 120 minuta. [42, 43]

Glina je cjenovno prihvatljiv adsorbens koji je pokazao dobar potencijal za uklanjanje određenih farmaceutika iz otpadnih voda. Primjerice, bentonit je tijekom istraživanja pokazao uspješnost uklanjanja ciprofloksacina od 99 % tijekom 30 minuta. [41] Thiebault i suradnici (2019.) su ispitali kaolinit i smektit za uklanjanje 16 različitih farmaceutika. Primjećeno je bolje uklanjanje kad je korištena veća masa adsorbensa. Pored toga, kaolinit se pokazao kao neučinkovito rješenje s učinkovitosti uklanjanja nižom od 60 %, dok je smektit pokazao bolju učinkovitost te je određene farmaceutike uključujući sulfametoksazol, doksepin i kodein uklanjao s učinkovitosti većom od 90 %. [44]

Ključan dio procesa adsorpcije je regeneracija korištenih adsorbensa. Regeneracija se koristi za uklanjanje akumuliranog adsorbata s površine kako bi se vratio kapacitet adsorbensa. Učinkovitost ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima adsorbensa i adsorbata te uvjetima rada. Regeneracija može biti termalna, kemijska, mikrobiološka ili vakuumska. U obradi voda najčešće je korištena

kemijska regeneracija. Adsorbense nije moguće koristiti beskonačno te njihov kapacitet opada s vremenom. [41] Kapacitet adsorpcije (mg g^{-1}) računa se prema sljedećoj jednadžbi (1):

$$q_e = \frac{(c_0 - c_{eq}) \cdot V}{m_s} \quad (1)$$

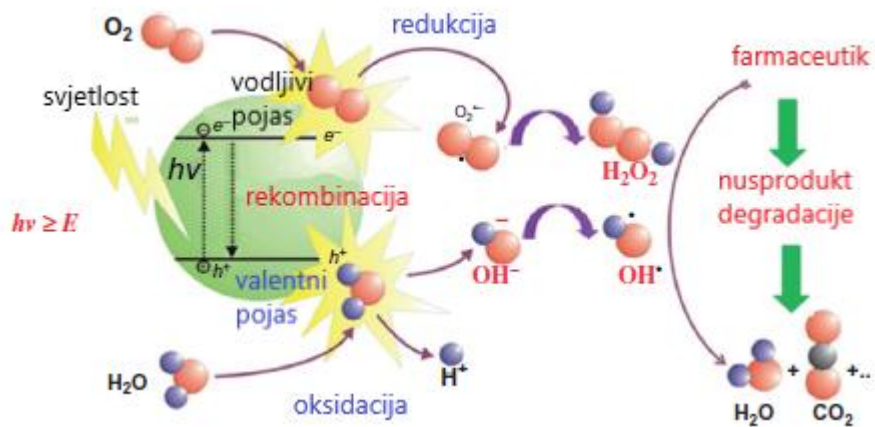
gdje c_0 (mg L^{-1}) predstavlja početnu koncentraciju onečišćavala, c_{eq} (mg L^{-1}) koncentraciju onečišćavala u ravnoteži, V (L) volumen, a m_s (g) masu adsorbensa. [45]

Pravilno odlaganje otpadnih adsorbensa je važno kako ne bi došlo do povećanja štete za okoliš. [41]

3.3.2 Fotokataliza

Fotokataliza je složen oksidacijski proces za djelotvorno uklanjanje raznih organskih, anorganskih i mikrobnih onečišćenja u kojima nastaju reaktivne vrste s visokom sposobnosti oksidacije. [46] Heterogena fotokataliza je među složenim oksidacijskim procesima najčešće korištena. Ona degradira farmaceutike iz kompleksnih spojeva do jednostavnih bezopasnih tvari bez stvaranja sekundarnih ostataka. Fotokatalitička aktivnost i katalizatori se tijekom procesa skoro uopće ne mijenjaju tako da se proces može ponavljati više puta. Osim toga, potrebna koncentracija fotokatalizatora potrebna za razgradnju farmaceutika u površinskim vodama je niska zbog velike specifične površine što znači da metoda nije cjenovno zahtjevna.

Fotokataliza je proces u kojemu svjetlost i katalizator ubrzavaju kemijsku reakciju. Fotokatalitička reakcija se pokreće ekscitacijom katalizatora fotonom jednake ili više energije od pojas-praznina energije poluvodiča. Tada je elektronu omogućeno dovoljno energije za prijelaz iz valentnog u vodljivi pojas dok se u isto vrijeme stvara praznina u valentnom pojasu. Mehanizam fotokatalize prikazan je na slici 8.



Slika 8. Mehanizam fotokatalitičkog procesa [47]

Tijekom heterogene fotokatalize nastaje hidroksilni radikal (OH^\cdot) koji degradira farmaceutičke spojeve u CO_2 , H_2O i mineralne kiseline. Tijekom oksidacije onečišćavala difundiraju na površinu poluvodiča nakon čega se adsorbiraju u površinu katalizatora. Tu se razgrađuju pomoću hidroksil radikala nastalih oksidacijom vode ili OH^- ionima pozitivnih praznina nastalih u valentnoj vrpci. Produkt oksidacije onečišćavala je desorbiran i difundira do površine poluvodiča. Redukcija ostatka farmaceutika je slijed složenih reakcija u kojima se energija fotona prevodi u kemijsku energiju.

Brzina heterogene fotokatalize ovisi o karakteristikama katalizatora, pH vrijednosti, intenzitetu svjetla, vremenu reakcije, koncentraciji farmaceutika koju je potrebno ukloniti i prisutnosti elektron akceptora. Uklanjanje željene tvari moguće je poboljšati povećanjem fotokatalitičke aktivnosti katalizatora.

Najširu upotrebu među fotokatalizatorima za uklanjanje farmaceutika imaju TiO_2 katalizatori kombinirani s UV svjetlošću kako bi se pokrenula fotoaktivacija. Istraživanja provedena korištenjem ove vrste fotokatalize pokazala su uklanjanje 97 % spiramicin makrolidnog antibiotika nakon 300 minuta zračenja. [47]

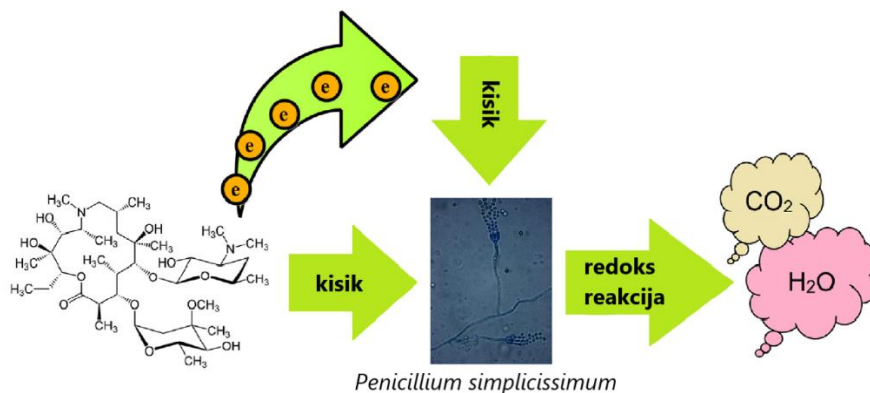
Navar i suradnici (2020.) su proveli istraživanje učinkovitosti fotokatalize praškom bizmutova vanadata dopiranog gadolinijem koristeći UVA kao izvor iradijacije. Testiranje na čistoj vodi pokazalo je 98,3 % učinkovitost uklanjanja diklorfenaka. Međutim, testiranje na otpadnoj vodi koja je sadržavala 22 različita farmaceutika je pokazalo manju učinkovitost. Među ovim farmaceuticima detektiran je i azitromicin čiji je postotak uklanjanja bio umjeren, odnosno 40 - 70 % nakon 180 minuta. [48]

3.3.3 Bioremedijacija

Bioremedijacija je proces koji se već desetljećima koristi za razgradnju kloriranih otopina i naftnih ugljikohidrata. Većinom se postiže biostimulacijom i bioaugmentacijom.. Biostimulacija uključuje dodatak elektron akceptora ili nutrijenata za poticanje rasta mikroorganizama koji pospješuju biodegradaciju onečišćavala. Tijekom bioaugmentacije na onečišćeno područje dodaju se grupe različitih mikrobnih vrsta koje zajedno imaju sposobnost biodegradacije, a inače ne postoje u toj grupaciji ili postoje u pre niskom broju za uspješnu degradaciju onečišćavala. [41]

Postoji više različitih tipova bioremedijacije. Anaerobna obrada podrazumijeva razgradnju kloriranih ugljikovodika u anaerobnim uvjetima biološki vođenim procesom. Ovaj tip bioremedijacije zahtijeva duži vremenski period i ima negativan učinak na sekundarnu kvalitetu vode. Kod aerobne obrade mikroorganizmi razgrađuju organska onečišćivala na ugljikov dioksid, vodu i mikrobnu staničnu masu. Fitoremedijacija koristi zelene biljke za čišćenje i regulaciju onečišćavala u vodi, tlu i zraku. Financijski je povoljna i sigurna, no biljkama može naštetiti visoka koncentracija štetnih kemikalija. Fungalna bioremedijacija koristi gljive te se vrlo često upotrebljava u obradi industrijskih efluenata. [49]

Proces razgradnje tijekom biodegradacije uključuje redoks reakcije katalizirane enzimima. Primjerice, tijekom fungalne bioremedijacije azitromicina pomoću gljive *Penicillium simplicissimum* ove enzime izlučuju gljive. Mehanizam ovakve biodegradacije azitromicina prikazan je na slici 9. Tijekom redukcije hidrid prelazi sa supstrata na reaktant stvarajući kompleks između enzima i p-kinon metida supstrata. Tijekom oksidacije reducirani azitromicin oksidira se pomoću kisika uz popratnu hidraciju intermedijera kinon metida. Krajnji produkti ovog procesa su ugljikov dioksid i voda. [50]



Slika 9. Mehanizam biodegradacije azitromicina pomoću gljive *Penicillium simplicissimum* [50]

Provedeno istraživanje o učinkovitosti uklanjanja antibiotika iz otpadnih voda korištenjem aktivnog mulja, procesa koji spada u aerobnu obradu, pokazalo je značajno smanjenje njihove koncentracije u vodi. Početna koncentracija antibiotika bila je 0,34 – 4,6 µg, dok je nakon obrade pala na 0,05 – 0,6 µg. [51] Cruz-Morató i suradnici (2013.) koristili su fluidizirani bioreaktor s dodanim ksilofagom *Trametes versicolor* za degradaciju farmaceutika u uzorku komunalne otpadne vode. Uzorak vode sadržavao je i azitromicin koji je u velikoj mjeri korišten i za tretiranje COVID-19. Rezultati su pokazali 100% uklanjanje azitromicina. [52]

3.3.4 Kombinirani i hibridni procesi

Kombinirani odnosno hibridni procesi su sustavi sastavljeni od dva ili više konvencionalnih procesa. Sustavi za kombiniranje biraju se tako da jedan nadopunjuje nedostatke drugoga kako bi se postigla bolja učinkovitost ili kako bi se postigla niža cijena ukupnog procesa. Proces obično nazivamo kombiniranim ako se metode od kojih se sastoji odvijaju jedna za drugom, dok ćemo proces nazvati hibridnim ako se sve metode integriraju u jedan proces. Kod obrade otpadnih voda metode se obično kombiniraju na način da se prvo odabere biološki proces nakon kojega slijedi fizički odnosno kemijski proces. [53]

Mojiri i suradnici (2020.) ispitivali su učinkovitost uklanjanja farmaceutika atenolola, ciproflaksina i diazepama pomoću sekvenciranog šaržnog reaktora i u kombinaciji sekvenciranog šaržnog reaktora i adsorpcije. Proces u sekvenciranom šaržnom reaktoru uklonio je 56,7% atenolola, 57,7 % ciproflaksina i 58,3 % diazepama, dok je u kombinaciji s adsorpcijom učinkovitost bila 90,3 %, 95,5 % odnosno 95,6 % za iste farmaceutike. [45]

Hou i suradnici (2019.) su proveli istraživanje uklanjanja farmaceutika iz otpadne vode kombinacijom anaerobnog procesa s muljem, anoksično-oksičnog spremnika i složenih oksidacijskih procesa. Ispitivani farmaceutici uključivali su sulfonamide, kinoline, tetracikline, makrolide i β -laktame. Primjećeno je potpuno uklanjanje svih ispitivanih farmaceutika, pri čemu je najveći udio (85,8 %) uklonjen u anaerobnom procesu s muljem. [54]

Kod kombiniranih i hibridnih procesa najvažnije je identificirati pozitivne strane i nedostatke svakog pojedinog procesa kako bi se ostvarila najbolja učinkovitost uklanjanja ciljanog onečišćavala. [52]

4. ZAKLJUČAK

Velika brzina globalnog širenja virusa SARS-CoV-2 potaknula je farmaceutske tvrtke na proučavanje i prenamijenjivanje lijekova za suzbijanje ili ublažavanje simptoma bolesti. COVID-19 predstavljao je izazov ne samo za ljudsko zdravlje, već i za okoliš. Farmaceutici koji su u velikoj mjeri korišteni za liječenje bolesti COVID-19 nakon početka pandemije pronađeni su u puno većim koncentracijama u površinskim vodama, što ukazuje na neučinkovitost postrojenja za obradu otpadnih voda u otklanjanju farmaceutika. Ekotoksikoloških ispitivanja provedenih za ove farmaceutike nije puno, ali sva u određenoj mjeri pokazuju negativan utjecaj povećane koncentracije farmaceutika na ispitivane organizme. Adsorpcija, fotokataliza, bioremedijacija te kombinirani i hibridni procesi pokazuju obećavajuće rezultate u smanjenju koncentracije lijekova u vodenim sustavima. Ovi rezultati pokazuju značaj i potrebu provedbe detaljnijih istraživanja o posljedicama prekomjerne količine različitih vrsta farmaceutika te razvoja novih tehnologija i pronalazak učinkovitih rješenja za njihovo uklanjanje iz otpadnih voda.

5. LITERATURA

- [1] <https://www.consilium.europa.eu/hr/policies/coronavirus/timeline/> (pristup 16. svibnja 2023.)
- [2] Swathi, K. , Nikitha, B ., Chandrakala, B., Lakshmanadevi, K., Malleswari, M. , Repurposing antiviral drugs on recently emerged viral infections: A review article, *Materials Today: Proceedings* (2021)
- [3] Nippes, R.P., Derksen Macruz, P., Nascimento da Silva, G., Olsen Scaliente, M.H.N., A critical review on enviromental presence of pharmaceutical drugs tested for the covid-19 treatment, *Process Safety and Environmental Protection* 152 (2021)
- [4] Galani, A., Alygizakis, N., Aalizadeh, R., Kastritis, E., Dimopoulos, M.A., Thomaidis, N.S., Patterns of pharmaceuticals use during the first wave of COVID-19 pandemic in Athens, Greece as revealed by wastewater-based epidemiology, *Science of the Total Environment* 798 (2021)
- [5] Vardanyan, R., Hruby, V. , *Antiviral drugs, Synthesis of Best-Seller Drugs*, Academic Press, 34 (2016), 687–736.
- [6] Ryu, W.S., *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*, Academic Press, 2017., str. 32.
- [7] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remdesivir> (pristup 14. travnja 2023.)
- [8] Thirkell, P., Griffiths, M., Waller, M. D., *Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. Encyclopedia of Respiratory Medicine* (2022) 342–349.
- [9] Bakheit, A.H., Darwish, H., Darwish I.A., Al-Ghusn, A.I., *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 48 (2923) 71-108.
- [10] De Clercq, E., *Remdesivir: Quo vadis?*, *Biochemical Pharmacology* 193 (2021)
- [11] Lea, A.P., Faulds, D., *Ritonavir, Drugs* 52 (1996) 541-546.
- [12] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir> (pristup 13. srpnja 2023.)
- [13] Morissette, S.L., Soukasene, S., Levinson, D., Almarsson, O., *Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization*, *PNAS* (2003)
- [14] Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., Morris, J., *Pharm Res* 18 (2001) 859-866.
- [15] Corbett, A.H., Lim, M.L., Kashuba, A.D.M., *Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)*, *Ann. Pharmacother.* 36 (2002)
- [16] Constanzo, M., De Giglio, M.A.R., Roviello, G.N., *SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umfinovir, Hydroxychloroquine,*

Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus, *Current Medicinal Chemistry* 27 (2020)

[17] Morrisette, T., Lodise, T.P., Scheetz, M.H., Goswami, S., Pogue, J.M., Rybak, M.J., The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of hydroxychloroquine and dose selection for COVID-19: Putting the cart before the horse, *Infect Dis Ther* 9 (2022)

[18] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine> (pristup 13. srpnja 2023.)

[19] Cohen, E.M., Dexamethasone, *Analytical Profiles of Drug Substances* 2 (1973)

[20] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone> (pristup 13. srpnja 2023.)

[21] Lim, M.A., Pranata, R., Worrying situation regarding the use of dexamethasone for COVID-19, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 14 (2020) 1-3.

[22] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin> (pristup 22. srpnja 2023.)

[23] Bakheit, A.H.H., Al-Hadiya, B.M.H., Abd-Elgalil, A.A., Azithromycin, *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 39 (2014) 1-40.

[24] Cravo-Laureau, C., Cagnon, C., Lauga, B., Duran, R., *Microbial Ecotoxicity*, Springer, 2017., str. 23

[25] Walker, C.H., Sibly, R.M., Hopkin, S.P., Peakall, D.B., *Principles of Ecotoxicology*, CRC Press, 2012.

[26] Kuroda, K., Li, C., Dhangar, K., Kumar, M., Predicted occurrence, ecotoxicological risk and environmentally acquired resistance of antiviral drugs associated with COVID-19 in environmental waters, *Science of the Total Environment* 776 (2021)

[27] Dharma, R., T., Aruldoss, I., Srimari, S., Saraboji, K., Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs, *International Journal of Biological Macromolecules*, 172 (2021), 524–541.

[28] Marques, R.Z., Kochi, L.Y., Guzman-Tordecilla, M., Malage, L., Juneau, P., Pedrosa Gomes, M., COVID-19 pharmaceuticals in aquatic matrices: The threatening effects over cyanobacteria and microalgae, *Science of the Total Environment* 892 (2023)

[29] Gad, S.C., *In vitro Tests*, *Encyclopedia of Toxicology*, Volume 2, Elsevier (2014) str. 1101-1102.

[30] Gad, S.C., *In vivo Tests*, *Encyclopedia of Toxicology*, Volume 2, Elsevier (2014) str. 1103-1104.

- [31] Sobanska, M., Cesnaitis, R., Versonnen, B., Toxicity Testing, Aquatic, Encyclopedia of Toxicology, Volume 2, Elsevier (2014) str. 638-642.
- [32] Gad, S.C., QSAR, Encyclopedia of Toxicology, Volume 4, Elsevier (2014) str. 1-9.
- [33] Huang, T., Guo, J., Lu, G., Ultraviolet-coupled advanced oxidation processes for anti-COVID-19 drugs treatment: Degradation mechanisms, transformation products and toxicity evolution, *Chemosphere* 303 (2022)
- [34] Khan, K., Kar, S., Roy, K., Are we ready to combat the ecotoxicity of COVID-19 pharmaceuticals? An in silico aquatic risk assessment, *Aquatic Toxicology* 256 (2023)
- [35] da Luz, T.M., da Costa Araújo, A.P., Neves Estrela, F., Bezerra Braz, H.L., Bezerra Jorge, R.J., Charlie-Silva, I., Malafaia, G., Can use of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 affect aquatic wildlife? A study conducted with neotropical tadpole, *Science of the Total Environment* 780 (2021)
- [36] Mendonça-Gomes, J. M., da Costa Araújo, A. P., da Luz, T. M., Charlie-Silva, I., Braz, H. L. B., Jorge, R. J. B., Ahmed, M. A. I., Nóbrega, R. H., Vogel, C. F. A., Malafaia, G., Environmental impacts of COVID-19 treatment: Toxicological evaluation of azithromycin and hydroxychloroquine in adult zebrafish, *Science of the Total Environment*, 790 (2021)
- [37] Eryildiz, B., Yavuzturk Gul, B., Koyuncu, I., A sustainable approach for the removal methods and analytical determination methods of antiviral drugs from water/wastewater: A review, *Journal of Water Process Engineering* 49 (2022)
- [38] Bonilla-Petriciolet, A., Mendoza-Castillo, D.I., Reynel-Ávila, H.E., Adsorption Processes for Water Treatment and Purification, Springer International Publishing (2017)
- [39] Bonilla-Petriciolet, A., Mendoza-Castillo, D.I., Reynel-Avila, H.E., Adsorption Processes for Water Treatment and Purification, Springer (2017)
- [40] Kumar, V., Lakkaboyana, S.K., Sharma, N., Chakraborty, P., Umesh, M., Pasrija, R., Thomas, J., Kalebar, V.U., Jayaraj, I., Awasthi, M.K., Das, T., Oladipo, A.A., Barcelo, D., Dumeénil, L.F., A critical assessment of technical advances in pharmaceutical removal from wastewater – a critical review, *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* 8 (2023)
- [41] Singh, S., Kumar, V., Anil, A.G., Kapoor, D., Khasnabis, S., Shekar, S., Pavitra, N., Samuel, J., Subramanian, S., Singh, J., Ramamurthy, P.C., Adsorption and detoxification of pharmaceutical compounds from wastewater using nanomaterials: a review on mechanism, kinetics, valorization and circular economy, *Journal of Environmental Management* 300 (2021)

- [42] Alvarez-Torrellas, S., Peres, J.A., Gil-Alvarez, V., Ovejero, G., Garcia, J., Effective adsorption of non-biodegradable pharmaceuticals from hospital wastewater with different carbon materials, *Chemical Engineering Journal* (2017)
- [43] Zhang, X., Guo, W., Huu, H.N., Wen, H., Li, N., Wu, W., Performance evaluation of powdered activated carbon for removing 28 types of antibiotics from water, *Journal of Environmental Management* 172 (2016) str. 193-200.
- [44] Thiebault, T., Boussafir, M., Fougere, L., Destandau, E., Monnin, L., Le Milbeau, C., Clay minerals for the removal of pharmaceuticals: Initial investigations of their adsorption properties in real wastewater effluents, *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management* (2019)
- [45] Mojiri, A., Zhou, J., Vakili, M., Van Le, H., Removal performance and optimisation of pharmaceutical micropollutants from synthetic domestic wastewater by hybrid treatment, *Journal of Contaminant Hydrology* (2020)
- [46] Hojamberdiev, M., Czech, B., Wasilewska, A., Boguszewska-Czubara, A., Yubuta, K., Wagata, H., Daminova, S.S., Kadirova, Z.C., Vargas, R., Detoxifying SARS-CoV-2 antiviral drugs from model and real wastewaters by industrial waste-derived multiphase photocatalysts, *Journal of Hazardous Materials* 429 (2022)
- [47] Nguyen, D.N., Bui, H.M., Nguyen, H.Q., Heterogeneous photocatalysis for the removal of pharmaceutical compounds, *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering* (2020)
- [48] Navar, C.O., Moreno-Andres, J., Park, Y., Mikola, A., Mahlkecht, J., Sillanpaa, M., Soto, N.O., Removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) and bacteria inactivation from urban wastewater effluents by UVA-LED photocatalysis with Gd³⁺ doped BiVO₄, *Journal of Environmental Chemical Engineering* (2020)
- [49] Lakhani, S., Acharya, D., Sakariya, R., Sharma, D., Patel, P., Shah, M., Prajapati, M., A comprehensive study of bioremediation for pharmaceutical wastewater treatment, *Cleaner Chemical Engineering* 4 (2022)
- [50] Mahmoudi Jalali, F., Chahkandi, B., Gheibi, M., Eftekhari, M., Behzadian, K., Campos, L.C., Developing a smart and clean technology for bioremediation of antibiotic contamination in arable lands, *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 33 (2023)
- [51] Shah, A., Shah, M., Characterisation and bioremediation of wastewater: A review exploring bioremediation as a sustainable technique for pharmaceutical wastewater, *Groundwater for Sustainable Development* (2020)

- [52] Cruz-Morato, C., Ferrando-Climent, L., Rodriguez-Mozaz, S., Barcelo, D., Marco-Urrea, E., Vicent, T., Sarra, M., Degradation of pharmaceuticals in non-sterile urban wastewater by *Trametes versicolor* in a fluidized bed bioreactor, *Water Research* 47 (2013)
- [53] Radovic, S., Pap, S., Niemi, L., Prodanović, J., Sekulic Turk, M., A review on sustainable technologies for pharmaceutical elimination in wastewaters – A ubiquitous problem of modern society, *Journal of Molecular Liquids* 383 (2023)
- [54] Hou, J., Chen, Z., Gao, J., Xie, Y., Li, Linyun, Qin, S., Wang, Q., Mao, D., Luo, Y., Simultaneous removal of antibiotics and antibiotic resistance genes from pharmaceutical wastewater using the combinations of up-flow anaerobic sludge bed, anoxic-oxic tank, and advanced oxidation technologies, *Water Research* 159 (2019) str. 511-520.

6. ŽIVOTOPIS

Lucija Vrbić [REDACTED] Osnovnu školu završava 2015. godine te upisuje Opću gimnaziju u Katoličkom školskom centru “Don Bosco” u istom mjestu. Preddiplomski sveučilišni studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2019. godine. Od stranih jezika aktivno se koristi engleskim u govoru i pisanju te osnovama njemačkog jezika.