

# Biološka razgradnja antivirusika

---

**Klasić, Ema**

**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:149:192793>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-09**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Ema Klasić**

**BIOLOŠKA RAZGRADNJA ANTIVIROTIKA**

**Završni rad**

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja **Emma Klasić**

Predala je izrađen završni rad dana: 19. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

doc. dr. sc. Matija Cvetnić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Šime Ukić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Lidija Furač, viša predavačica, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgićlipan, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 22. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
PREDDIPLOMSKI STUDIJ

**Ema Klasić**

**BIOLOŠKA RAZGRADNJA ANTIVITORIKA**

**Završni rad**

**Mentor: doc.dr.sc Matija Cvetnić**

Zagreb, 2023.

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	II
1. UVOD .....	1
2. ONEČIŠĆENJA VODA I OTPADNE VODE .....	3
2.1. Izvori onečišćenja .....	3
2.1.1. Kemijsko onečišćenje .....	3
2.1.2. Biološko onečišćenje .....	4
2.1.3. Fiziološko onečišćenje.....	5
2.1.4. Radiološko onečišćenje .....	6
2.2. Otpadne vode .....	6
2.2.1. Kućanske otpadne vode .....	7
2.2.2. Industrijske otpadne vode.....	9
2.2.3. Oborinske otpadne vode .....	10
3. FARMACEUTICI U OKOLIŠU .....	11
3.1. Farmaceutici i ponašanje farmaceutika u okolišu.....	11
3.2. Antivirolici.....	12
4. UKLANJANJE I RAZGRADNJA ANTIVIROTIKA.....	16
4.1. Fizikalno- kemijski postupci uklanjanja i razgradnje antivirusa .....	16
4.1.1. Adsorpcija.....	16
4.1.2. Fotoliza (na bazi UV zraka).....	18
4.1.3. Ozonizacija .....	19
4.1.4. Fotokataliza .....	20
4.1.5. Elektrokemijski napredni proces oksidacije.....	21
4.2. Biološko uklanjanje i razgradnja antivirusa.....	23
4.2.1. Procesi s aktivnim muljem.....	23
4.2.2. Membranski bioreaktor .....	25
5. ZAKLJUČAK .....	28
LITERATURA .....	29
ŽIVOTOPIS .....	31

Izjavljujem da sam ovaj završni rad izradila samostalno, svojim znanjem i uz pomoć mentora te navedene literature.

### ***Zahvala***

*Zahvaljujem svom mentoru, docentu dr. sc. Matiji Cvetniću na strpljenju, stručnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog završnog rada.*

*Također zahvaljujem obitelji, prijateljima i kolegama na svojoj pomoći i podršci prilikom studiranja.*

## SAŽETAK

Posljednjih godina bilježi se porast uporabe antivirusnih lijekova pa samim time raste i kontinuirana pojava i postojanost navedenih u otpadnim vodama. Temeljni cilj ovog rada usmjeren je prema prikazu područja mogućnosti biološke razgradnje antivirotika, odnosno procjeni različitih metoda uklanjanja konvencionalnim metodama kao što su biološke, kemijske metode i fizikalno-kemijski postupci kao što je membranski bioreaktor.

Ključne riječi: otpadne vode, antivirolici, uklanjanje, biološke metode

## **ABSTRACT**

In recent years, there has been an increase in the use of antiviral drugs, which means that the continuous occurrence and persistence of the above-mentioned drugs in wastewater is also increasing. The main goal of this work is directed towards the presentation of the area of possibility of biological degradation of antivirals, the evaluation of different methods of removal by conventional methods such as biological, chemical methods and physico-chemical procedures such as a membrane bioreactor.

Key words: wastewater, antivirals, removal, biological methods



## 1. UVOD

Antivirusni lijekovi nedavno su prepoznati kao jedan od novih zagađivača okoliša. Oni se nakon terapijske upotrebe izlučuju ljudskim izlučevinama. Otpadne vode koje sadrže visoku koncentraciju antivirusnih lijekova ispuštene iz proizvodnih pogona također su razlog za zabrinutost obližnjih vodenih tijela. Postoji povećan interes za njihovo uklanjanje jer su visoko bioaktivni. Neki antivirusni lijekovi otporni su na konvencionalne metode razgradnje i postoji rizik od razvoja antivirusne rezistencije kod ljudi i životinja ako se izlažu kroz dulja razdoblja. Do danas potencijalni ljudski, životinjski i ekološki rizici povezani s ispuštanjem ovih antivirusnih spojeva u okoliš nisu dobro dokumentirani. Temeljni cilj ovog rada stoga je usmjeren prema istraživanju biološke razgradnje antivirotika, odnosno procesom pročišćavanja otpadnih voda koje sadržavaju antivirolike.

Pri izradi ovog rada upotrijebit će se sekundarni izvori podataka, tj. na temelju već postojeće literature koja obuhvaća znanstvene radove i istraživanja, sistematizirano će se prikazati detalji o biološkoj razgradnji antivirotika i pročišćavanju voda od antivirotika.

Od metoda ističe se induktivna metoda na temelju koje se putem pojedinačnih činjenica, tj. spoznaja koje dopiru iz znanstvene literature vrši formiranje zaključaka. Što se tiče deduktivne metode, navedenom se vrši objašnjavanje već postojećih činjenica, no isto tako se ukazuje i na nove činjenice.

Putem deduktivne metode je usmjerenost postavljena prema konkretnom predviđanju svih budućih događaja. Putem analize izvršeno je prikupljanje podataka koji omogućuju samo područje uočavanja, otkrivanja te ujedno izučavanja potrebne znanstvene istine i to kako bi došlo do formiranja svih relevantnih zaključaka koji su potrebni unutar ovog rada.

Što se tiče sinteze, navedenom se podaci povezuju u vrlo jasne misaone cjeline. Metodom generalizacije omogućuje se konkretno uopćavanje prikupljenih podataka pa sve do formiranja konkretnog pristupa prema problematici.

Rad se sastoji od pet poglavlja. U uvodnom dijelu rada prikazan je predmet i cilj rada, struktura rada i metode istraživanja. U drugom dijelu rada prikazuje se onečišćenje voda i otpadne vode. Konkretno prikazuju se izvori onečišćenja koji se kategoriziraju na kemijsko onečišćenje, biološko, fiziološko i radiološko onečišćenje. Isto tako u ovom poglavlju prikazuje se i podjela otpadnih voda na kućanske otpadne vode, industrijske i oborinske

otpadne vode. Treće poglavlje odnosi se na farmaceutike u okolišu gdje se opisuju sami farmaceutici i ponašanje istih u okolišu s naglaskom na antivirostike. Čvrto poglavlje prikazuje uklanjanje i razgradnju antivirostika s naglaskom na kemijsko, fizikalno i biološko uklanjanje. Na kraju rada je zaključak te životopis.

## 2. ONEČIŠĆENJA VODA I OTPADNE VODE

Otpadne vode predstavljaju konkretno mješavinu različitih vodom nošenih onečišćenja. Radi se dakle o upotrjebljenoj vodi iz naselja i iz industrije, tj. otpadnim vodama koje se nazivaju vodama koje su promijenile svoj prvobitni sastav i to na temelju unošenja štetnih tvari čija konkretna prisutnost mijenja fizička, kemijska, biološka i ujedno bakteriološka svojstva vode.

### 2.1. Izvori onečišćenja

Već je istaknuto kako poseban problem onečišćenja upravo predstavlja onečišćenje vode. Kada se govori o navedenom tumači se kako je riječ o vrlo širokom pojmu, a pod navedenim pojmom upravo se misli na smanjenje kvalitete vode i to uslijed primljenih primjesa [1].

Izvori onečišćenja voda mogu se klasificirati u nekoliko slijedećih kategorija:

- kemijsko onečišćenje,
- biološko onečišćenje,
- fiziološko onečišćenje
- radiološko onečišćenje.

#### 2.1.1. *Kemijsko onečišćenje*

Najprije će se usmjeriti na kemijsko onečišćenje vode. Ovdje je moguće razlikovati dva tipa kemijskog onečišćenja vode, a radi se o anorganskom onečišćenju vode i o organskom onečišćenju vode. Što se tiče anorganskog kemijskog onečišćenja navedeno onečišćenje je vrsta onečišćenja koja se javlja uslijed miješanja s industrijskim, rudničkim ili pak nekim drugim otpadnim vodama koje kao takve sadržavaju toksične elemente poput primjerice arsena, olova, žive, bakra, ali isto tako i brojnih anorganskih kiselina, otopina njihovih soli, lužina i slično. Do ovog onečišćenja isto tako može doći i uslijed primjene različitih vrsta anorganskih pesticida ili pak različitih vrsta anorganskih mineralnih gnojiva i to na površinama iznad samih vodonosnih naslaga. Isto tako ova vrsta onečišćenja javlja se i kao

posljedica procjeđivanja fluenta iz odlagališta komunalnog, ali isto tako i industrijskog otpada.

Osim anorganskog onečišćenja postoji i organsko onečišćenje. Ovdje se radi o onečišćenju koje predstavlja degradaciju kvalitete vode i to uslijed njezina kontakta s drugim organskim spojevima.

U navedenom slučaju najčešće je riječ upravo o onečišćenju naftom, njezinim različitim derivatima, različitim vrstama deterdženata, pesticidima, otpalima, bojama, fenolnim tvarima i organskim kiselinama. Ova vrsta onečišćenja podzemne vode je vrlo česta uslijed pojave intenzivnog razvitka organske kemijske industrije kao i širenja njezine proizvodnje, odnosno širenja primjene njezinih proizvoda u različitim industrijama, u poljoprivredi i kućanstvima.

Pojava kemijskog onečišćenja će se manifestirati putem prisustva određenih iona. Navedeni ioni nisu prisutni u prirodnim vodama. Isto tako kemijsko onečišćenje može se manifestirati i putem povećanja koncentracije određenih iona koji su inače u manjim koncentracijama prisutni u prirodnoj vodi.

### ***2.1.2. Biološko onečišćenje***

Još jedan izvor onečišćenja voda čini i biološko onečišćenje vode. Riječ je o onečišćenju koje se sastoji konkretno u samom prisustvu patogenih bakterija, virusa kao i drugih mikroorganizama koji mogu imati loš utjecaj ljudsko zdravlje. Ovi mikroorganizmi najčešće dopijevaju u same površinske vode i to otpadnim vodama iz samog naselja. Što se tiče podzemne vode, navedena onečišćenja dopijevaju putem propisne ili pak oštećene kanalizacije, odnosno loše izvedenih „septičkih jama“. Vrlo velik dio mikroorganizama se u površinskim vodama upravo zadržava i dalje prenosi na veće udaljenosti dok se u podzemnim vodama uslijed filtracije kroz porozne stijene zadržava zapravo relativno blizu onečišćenja. Neovisno o navedenome naglašava se kako se u sustavima javne vodoopskrbe vrši primjena preventivnog procesa dezinfekcije vode i to putem kloriranja i putem ozoniranja, tj. putem korištenja ultraljubičastog svjetla.

### **2.1.3. Fiziološko onečišćenje**

Ukoliko je riječ o fiziološkom onečišćenju vode tumači se kako se navedeno onečišćenje prije svega manifestira putem određenih parametara kao što je primjerice povećanje temperature same vode, javljanje mutne vode, promjena boje vode, mirisa i njezina okusa.

Ukoliko dođe do povećanja temperature vode tada je najčešće riječ o posljedicama koje se odnose na ispuštanje rashladnih voda i to iz industrijskih i energetske objekata. Kada se govori o industrijskim objektima ponajviše se misli na različite rafinerije nafte, željezare, tvornice papira i slično. Što se tiče energetske objekata ovdje je riječ o primjerice termoelektranama i o nuklearnim elektranama. Promjena temperature imat će utjecaja na fizikalno-kemijska svojstva vode, ali isto tako imat će utjecaja i na brojne ekološke uvjete u vodenom svijetu.

Što se tiče fizikalno-kemijskih svojstava vode, jasno je kako će promjenom temperature doći do promjene istih. Dolazi do promjene gustoće vode, njezine kinematičke viskoznosti, sadržaja otopljenog kisika, površinske napetosti i ostalo. Ono što je svakako najznačajnije je pojava pada koncentracije otopljenog kisika unutar zagrijanih voda. Na ovaj način značajno dolazi do smanjenja mogućnosti za razgradnju organske tvari u vodi pa stoga se u vodama smanjuje ujedno i sama sposobnost za samo pročišćavanje.

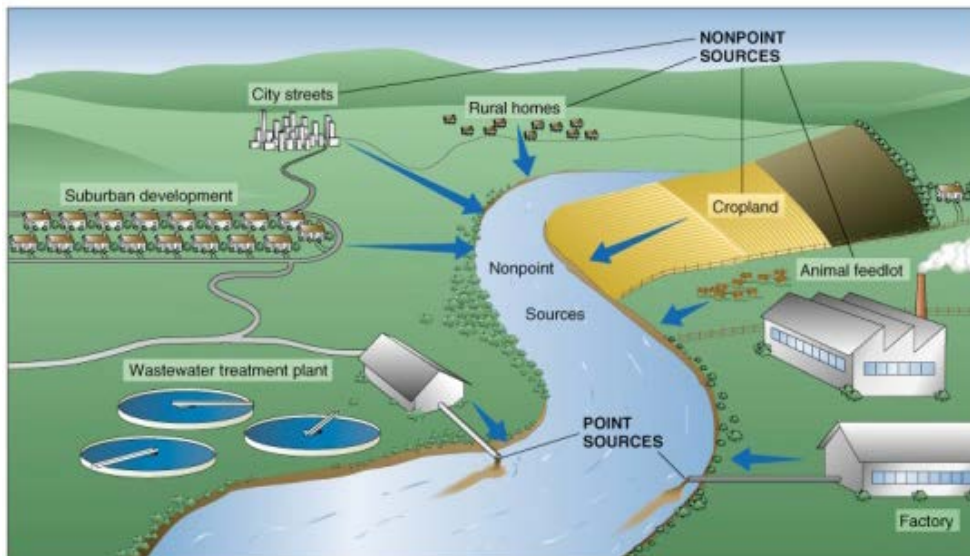
Dolazi do pojave mutnoće vode koja je konkretno posljedica prisustva sitnih čestica u vodi. Ova stavka vrlo je prisutna u površinskim vodama, tj. u rijekama, i gotovo u svim situacijama prati poraste vodostaja nakon što dođe do jakih kiša ili pak do naglog otopljenja snijega. Uslijed procesa filtracije za vrijeme prolaza podzemne vode kroz određeni vodonosni medij, mutnoća podzemne vode je rijetka. Ukoliko se uoči ona u pravilu upozorava na loše projektiran ili pak oštećen bunar.

Onečišćenje podzemnih voda koje se kao takvo manifestira pojavom mutnoće smatra se izrazito čestom pojavom kod izvora u stijenama, a naročito u kršu.

### 2.1.4. Radiološko onečišćenje

Radioaktivnost je jedno od najvećih otkrića kojima je znanost svjedočila zbog svoje široke palete potencijalnih tehnoloških primjena. Međutim, unatoč povoljnim rezultatima, radioaktivni materijali izvađeni ili iz prirodnih izvora (rudnici radioaktivnih materijala) ili antropogenim aktivnostima kao što je proizvodnja umjetnih radionuklida u nuklearnim elektranama, testiranje nuklearnog oružja, uporaba radioaktivnih elemenata/uređaja u istraživanju i medicini institucije nameću ozbiljne prijetnje kontaminacije raznim vodnim resursima.

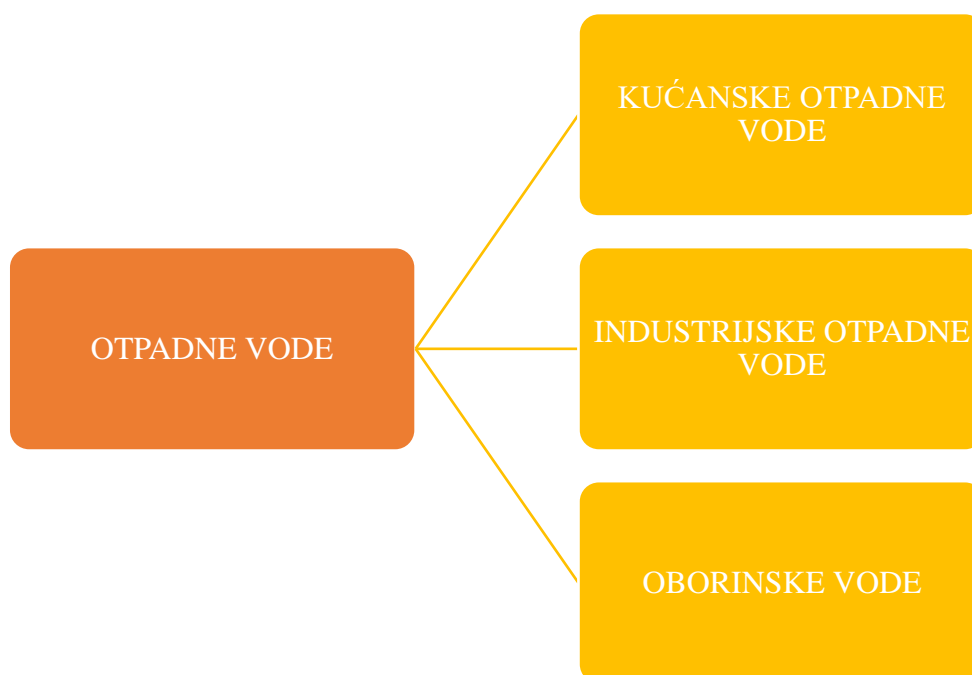
Koncentrirani radioaktivni otpad neizbježno se odlaže izravno u okoliš u obliku otpadnih materijala. Vidljivo je stoga kako radiološko onečišćenje voda tada se tumači kako je navedeno zapravo posebna posljedica kontakta vode iz podzemlja s prirodnim radioaktivnim elementima ili pak s radioizotopima. To bi ujedno značilo kako su nuklearne elektrane, rudnici urana ili pak odlagališta nuklearnog otpada ona koja predstavljaju navedenu vrstu onečišćenja [2].



Slika 1. Prikaz različitih izvora onečišćenja vode

## 2.2. Otpadne vode

Ukoliko bi se usmjerili prema klasifikaciji otpadnih voda tada se naglašava kako otpadne vode prije svega sadržavaju tvari koje se u vodi nalaze konkretno u tekućem obliku. Što se tiče klasifikacije, ovdje se iste mogu podijeliti prema mjestu nastanka što je vidljivo na slijedećem slikovnom prikazu.



Slika 2. Prikaz podjele otpadnih voda

Izvor: autor rada prema Tadeschi, 1997.

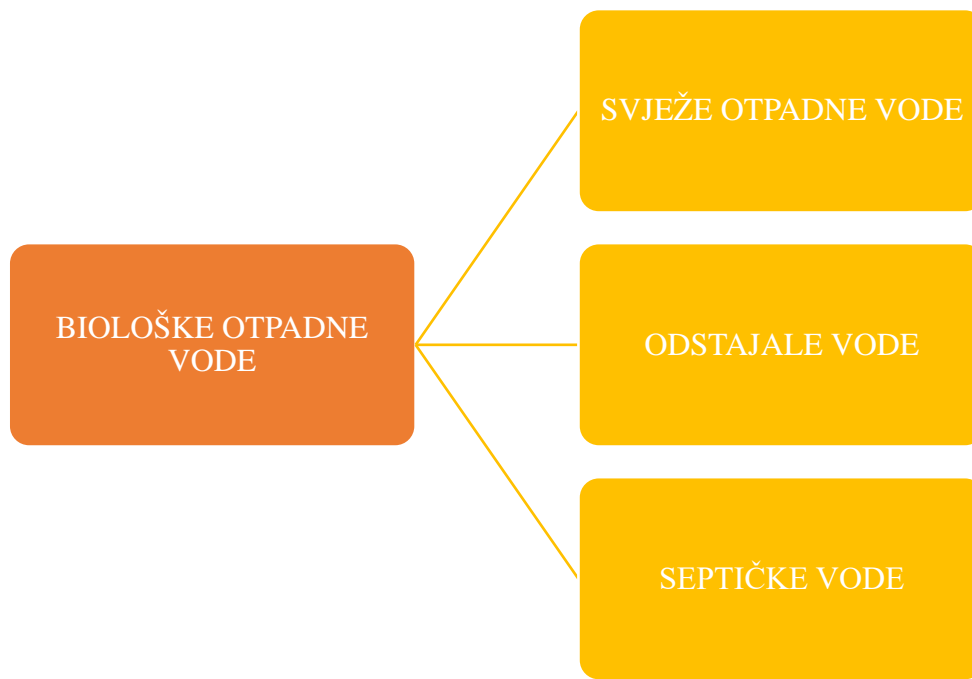
Prema slikovnom prikazu uočava se kako se otpadne vode klasificiraju na kućanske otpadne vode, industrijske otpadne vode i na oborinske vode.

### ***2.2.1. Kućanske otpadne vode***

Prva skupina otpadnih voda koja će se opisati su kućanske otpadne vode. Ova vrsta otpadnih voda ujedno se naziva i „komunalnim“ odnosno „gradskim“ vodama. Riječ je zapravo o vodama koje nastaju u gradskim ili pak u seoskim naseljima. Do nastanka kućanske otpadne vode dolazi uslijed svakodnevnog korištenja vode u kućanstvu, školstvu, ugostiteljstvu, zdravstvu, uslužnim kao i drugim neproizvodnim djelatnostima. Konkretna kakvoća kućanskih otpadnih voda u ovisnosti je od načina življenja, od samom sustavu koji se odnosi na snabdijevanje i na odvodnju, ali isto tako u ovisnosti je i od klimatskih uvjeta koji su prisutni.

Kućanske otpadne vode imaju jedno temeljno svojstvo, a to je svojstvo biološke razgradivosti. To bi značilo kako ove otpadne vode sadržavaju različite organske tvari koje

započinju s razgradnjom u trenu kada iste dospiju u vodu. Ukoliko bi se usmjerilo prema stupnju koji se odnosi na biološku razgradnju ovdje je moguće razlikovati tri različite vrste kućanskih otpadnih voda što je vidljivo na slijedećem slikovnom prikazu [3].



Slika 3. Prikaz podjele kućanskih otpadnih voda prema stupnju biološke razgradnje

Izvor: autor rada prema Tadeschi, 1997.

Ukoliko se radi o svježim otpadnim vodama tada se tumači kako je riječ o onim vodama kod kojih još uvijek nema biološke razgradnje, tj. riječ je o onim vodama kod kojih konkretno sama koncentracija koja se odnosi na otopljeni kisik nije značajno manja od one vode koja je iz samog vodovoda. Što se tiče odstajalih voda, riječ je o vodama koje konkretno ne sadržavaju kisik s obzirom da je navedeni upravo potrošen unutar biološke razgradnje same otpadne tvari. Kao posljednja skupina navode se septičke vode, radi se o vodama u kojima je biološka razgradivost kao takva zapravo napredovala na način da se ista odvija anaerobno, tj. došlo je do uspostave određene ravnoteže i to između samog razgrađivača i s druge strane organske tvari.

Što se tiče svježih kućanskih otpadnih voda one su sivo-smeđe boje. One prolaskom kroz kanalizaciju postaju tamne i to uslijed napretka biološke razgradnje. Njihov miris podsjeća na trula jaja zbog sadržaja sumporovodika. Isto tako one sadržavaju i veće količine krupnih otpadnih tvari kao što su primjerice ostaci voća, plastične vrećice, krpe,



papir i slično. Otpadna voda koja dolazi iz kućanstvo je mutna s obzirom da otpadne tvari koje se u navedenoj nalaze su tvari koje se javljaju u koloidnom i otopljenom obliku. Što se tiče njihovog kemijskog sastava, navedeni se zapravo može razlikovati od mjesta do mjesta.

Globalno gledano navodi se kako čak dvije trećine tvari koje su zapravo otopljene u samim kućanskim otpadnim vodama su zapravo organske tvari, tj. riječ je o 40 do 60% bjelančevina i 25 do 59% ugljikohidrata. Kada se govori o pokazateljima samog sastava kućanskih otpadnih voda tada se govori o pokazateljima koji podrazumijevaju samu količinu raspršene tvari, biokemijsku potrošnju kisika i sadržaj mikroorganizama fekalnog podrijetla [3].

### ***2.2.2. Industrijske otpadne vode***

Kada je riječ o industrijskim otpadnim vodama naglašava se kako se govori o jednom od najvećih izvora onečišćenja. Navedena vrsta otpadne vode konkretno nastaje kao posljedica korištenja vode u iznimno velikom broju tehnoloških procesa i ujedno proizvodnje energije. Isto tako naglašava se kako je industrijski sektor u porastu pa samim time u porastu je i problem koji se tiče otpadnih voda. Konkretna količina industrijskih otpadnih voda nalazi se u ovisnosti od tehničke razine za pojedeni proces u razno raznim industrijskim granama. Sama količina otpada se stoga može smanjiti putem korištenja različitih, a naprednih tehnologija koje su namijenjene u navedenu svrhu [4].

Otpadne industrijske vode su samim time u sukladnosti s navedenim takve da se mogu razlikovati u ovisnosti od same vrste industrije iz koje su ispuštene, odnosno mogu se razlikovati zapravo o samoj ovisnosti o konkretnoj vrsti tehnoloških procesa koji se upotrebljavaju. Tada je moguće razlikovanje kompatibilnih i ujedno nekompatibilnih industrijskih voda.

Ukoliko se pak radi o kompatibilnim, odnosno o industrijski razgradivim vodama, tada se ujedno govori o onim vodama koje se zapravo mogu miješati s gradskim otpadnim vodama, a potom se navedeni mogu zajedno odvoditi s kanalizacijom. Biološki nerazgradive komponente, odnosno nekompatibilne, potrebno je prije miješanja s gradskom vodom pročistiti. Industrije koje se ovdje mogu istaknuti su primjerice

farmaceutska industrija, petrokemijska industrija, metaloprerađivačka industrija, a tvari uključuju kiseline, lužine, teške metale, mineralna ulja i ostale. Kako bi se navedene vode mogle prikupljati konkretno sustavom javne odvodnje i čistiti na komunalnim uređajima iste se na djelomičan način najprije pročišćavaju na uređaju za prethodno pročišćavanje otpadnih voda i to unutar samog industrijskog pogona [5].

### ***2.2.3. Oborinske otpadne vode***

Kada je riječ o oborinskim otpadnim vodama radi se o vodama koje prolaze kroz samu atmosferu te istu ispiru. Prilikom navedenog vrše otpadanje ili pak prenošenje prema površini sastojaka koji su konkretno bili ispušteni u samu atmosferu.

Tumači se kako oborine ili pak sustavi namijenjeni za navodnjavanje poljoprivrednog zemljišta zapravo nisu u mogućnosti da dovedu točnu količinu vode koja je potrebna za pojedine agrokulture na poljoprivrednim zemljištima. Isto ako se sva dovedena voda ne može apsorbirati ili pak ispariti s mjesta dovođenja, određeni višak vode se dalje procjeđuje u dubinu do podzemnih voda ili pak otječe do obližnjih površinskih voda. Ovaj višak stoga predstavlja poljoprivrede otpadne vode. Što se tiče poljoprivrede otpadne vode potrebno je navedenu odvesti s mjesta nastajanja, na dodatan način obraditi i što je moguće više ponovno iskoristiti u idućem ciklusu samog navodnjavanja zemljišta.

Može se uvidjeti kako je sustav poljoprivrednih otpadnih voda u ovisnosti od primijenjene tehnologije omogućavanja samog zemljišta gnojivom, hranjivim tvarima, primjenjivanjem herbicida, različitih poljoprivrednim kulturama koje se uzgajaju na određenim područjima. Isto tako naglašava se kako su otpadne vode zapravo prisutne i u gradovima. Navedena vrsta voda stoga uvelike ovisi o činjenicama kao što su intenzitet, vrsta prometa, utjecaj industrije, trajanje kiše, jakost, trajanje sušnog razdoblja i ostalo [6].

### **3. FARMACEUTICI U OKOLIŠU**

Farmaceutska industrija predstavlja granu industrije koja je usmjerena na bavljenje proizvodnjom farmaceutskih preparata, lijekova i ostalih proizvoda koji se upotrebljavaju u medicinske svrhe. Tumači se kako se navedena oslanja na medicinu i farmaciju. U tom kontekstu farmacija je znanost usmjerena prema pronalasku oblikovanju, izradi lijekova, ljekovitih pripravaka, odnosno praćenje i bilježenje njihovih učinaka kao i nuspojave. Uočava se kako je svjetska farmaceutska industrija posljednjih desetljeća doživjela enormne promjene.

#### **3.1. Farmaceutici i ponašanje farmaceutika u okolišu**

Farmaceutska industrija je vrsta industrije koja je usmjerena prema proizvodnji farmaceutskih preparata, lijekova i drugih proizvoda koji se mogu koristiti u medicinske svrhe. Farmaceutici predstavljaju konkretno spojeve koji se koriste za liječenje ili pak za sprječavanje bolesti kako ljudi tako i životinja, odnosno upotrebljavaju se kao promotori rasta unutar veterinarske prakse. Kao posljedica upotrebe farmaceutika ističe se njihova prisutnost u okolišu gdje se uslijed različitih fizikalno-kemijskih svojstava vežu za tlo, odnosno za segment ili pak podliježu različitim abiotičkim ili pak biotičkim procesima razgradnje.

Ističe se kako se farmaceutici konkretno okoliš mogu unositi putem izlučevina, nepropisnim odlaganjem neupotrjebljenih farmaceutika ili pak farmaceutika kojima je istekao rok trajanja, odnosno farmaceutika koji se koriste u akvakulturi kao dodatak prehrani gdje se zapravo izravno unose u vodu. Ipak, najvećim izvorom farmaceutika ističu se upravo postrojenja namijenjena za obradu otpadnih voda prilikom čega učinkovitost uklanjanja ponajviše ovisi o samom procesu koji se odnosi na obrađivanje vode, odnosno na uvjete koji se konkretno primjenjuju u samom procesu [7].

Pri procjeni ponašanja i same sudbine farmaceutika u okolišu iznimno bitnom stavkom smatra se upravo prepoznavanje konkretno njihovih fizikalno-kemijskih svojstava kao što je primjerice koeficijent razdiobe, konstante ionizacije, koeficijent sorpcije na organski ugljik i ostalo.

Ova navedena fizikalno-kemijska svojstva su svojstva koja konkretno određuju sorpciju farmaceutika na tlo i na sediment, ali isto tako i njihovu konkretnu sklonost abiotičkim i biotičkim procesima razgradnje. Ukoliko se radi o abiotičkim procesima razgradnje, ovdje se navode hidroliza i fotoliza dok s druge strane biološka razgradnja je razgradnja farmaceutika koja podrazumijeva bakterije i gljivice [8].

Kao temeljni rezultat navedenog procesa navodi se zapravo ostvarenje smanjenja konkretne koncentracije početne molekule farmaceutika kao ujedno i nastanak novih spojeva, odnosno razgradih i transformacijskih produkata. Tumači se stoga kako sam pojam transformacije je pojam koji podrazumijeva konkretno promjenu u samoj strukturi u strukturi početne molekule farmaceutika prilikom čega sama molekulska masa zapravo ostaje ista dok prilikom razgradnje dolazi zapravo do cijepanja početke molekule i do samog nastanka spojeva koji imaju drugu molekulska masu.

Razgradni kao i transformacijski produkti su produkti koji konkretno mogu imati drugačija fizikalno-kemijska svojstva za razliku od početne molekule farmaceutika, a potrebno je istaknuti kako ujedno ima slučajeva kada su produkti razgradnje konkretno toksičniji od same početne molekule. Smanjenje koncentracije farmaceutika stoga ne mora biti nužno rezultat procesa same razgradnje i to s obzirom na to da neki farmaceutici pokazuju određenu sklonost sorpciji na čestice tla, sedimenta ili pak na suspendirane čestice koje su prisutne u njihovoj vodenoj fazi [9].

### **3.2. Antivirolici**

Antivirusni lijekovi ili antivirolici, nedavno su privukli interes šire javnosti. Tijekom proteklih nekoliko godina, kontinuirano oslobađanje i postojanost antivirusnih lijekova u okolišu čak i u koncentracijama u tragovima postalo je novi ekološki problem koji može izazvati toksičnost za organizme prisutne u okolini.

S obzirom na toksičnost prema vodenim životinjama, ribama i algama, navodi se da su antivirusni lijekovi među najopasnijim terapijskim klasama [10]. Ovi lijekovi, različitim putevima se unese u okoliš, gdje pronalaze svoj put do hranidbenog lanca i mogu ometati ili interferirati s prirodnim biološkim sustavima živih organizama.

Antivirolici u okolišu privukli su pozornost zbog činjenice da izbjegavaju put razgradnje u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda i pronalaze svoj put do površinskih i podzemnih izvora [11]. Zbog svoje prirode, izbjegavaju razgradnju u konvencionalnim postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda ili otpadnih voda. Antivirusni lijekovi u vodenom okolišu također su izazvali uzbunu zbog svoje uloge u rastu otpornosti virusa influence na antivirusne lijekove [12].

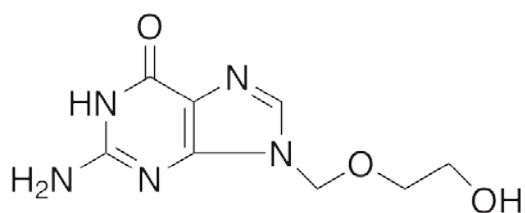
Nakon primjene, antivirolici se djelomično metaboliziraju ili izlučuju kao aktivni metaboliti u urinu i fecesu, a zatim dospijevaju u otpadne vode gdje se ti spojevi tretiraju, zajedno s ostalim sastojcima otpadnih voda.

Naime, tokom proteklih godina kontinuirano oslobađanje kao i postojanost antivirusnih lijekova u okolišu, čak i u koncentracijama tragova postao je novi ekološki problem koji može izazvati toksičnost za organizme koji su prisutni u okolini. S obzirom na samu toksičnost prema vodama, ribama, algama, antivirolici su proglašeni među najopasnijim terapijskim klasama [13]. Tumači se kako navedeni lijekovi različitim putevima kada se unesu u okoliš pronalaze svoj put do hranidbenog lanca i na taj način mogu ometati ili interferirati s prirodnim biološkim sustavima živih organizama. Tumači se kako su antivirolici u okolišu privukli pozornost zbog činjenice da izbjegavaju put razgradnje u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda i pronalaze svoj put do površinskih i do podzemnih izvora. Antivirusni lijekovi u vodenom okolišu također su izazvali uzbunu zbog svoje uloge u rastu otpornosti virusa influence na antivirusne lijekove [14].

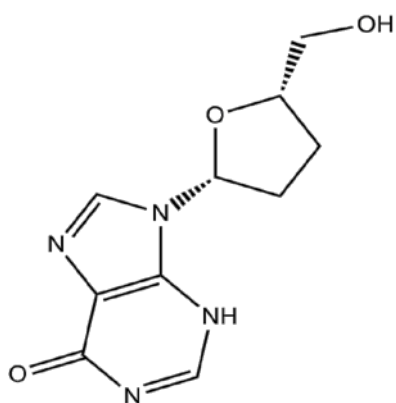
Prisutnost antivirusnih lijekova otkrivena je u različitim vodenim sustavima kao što su sirova otpadna voda, podzemne vode i površinske vode u različitim zemljama [15]. Nakon unošenja bilo koje kemikalije u okoliš, mogu se pojaviti različite strukturne promjene koje su rezultat biotičkih i nebiotičkih procesa uključujući pročišćavanje otpadnih voda [16]. Neki antivirusni lijekovi poput aciklovira, didanozina i tenofovira mogu se izlučiti kao uglavnom nepromijenjeni izvorni spoj [17]. Prisutnost organskih i anorganskih sastojaka u otpadnoj vodi može reagirati s matičnim spojem i dovesti do dodatnih molekula koje mogu biti postojane ili ih je teško ukloniti iz otpadne vode. Stvaranje takvih dodatnih molekula nakon izlučivanja matičnih spojeva i metabolita u vodena tijela predstavlja ozbiljan ekološki problem.

Lijekovi koji ulaze u postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda samo se djelomično uklanjaju i mogu dospjeti u ekosustav preko hijerarhijskih razina [18]. Neiskorišteni lijekovi odlaze se u kanalizaciju, odvođe, a ponekad i u smeće. Tri su glavna izvora iz kojih antivirusni lijekovi mogu doći do izvora pitke vode različitim putovima:

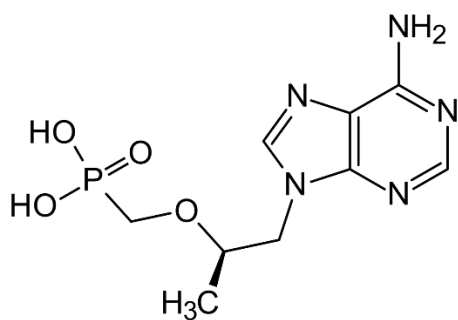
- otpadne vode iz farmaceutske industrije,
- bolnički otpad i
- odlaganje lijekova s isteklim rokom trajanja, neiskorištenih ili neželjenih lijekova.



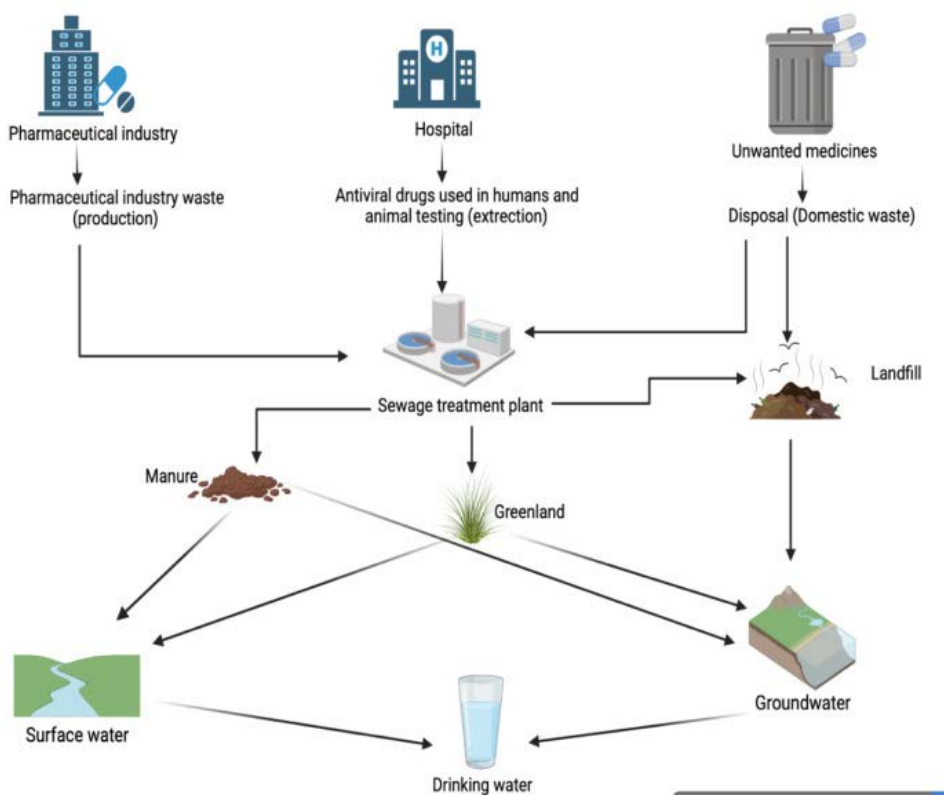
Slika 4. Strukturni prikaz aciklovira



Slika 5. Strukturni prikaz didanozina



Slika 6. Strukturni prikaz tenofovira



Slika 7. Shematski prikaz izvora antivrotika do pitke vode

## 4. UKLANJANJE I RAZGRADNJA ANTIVIROTIKA

Antivirusni lijekovi, tj. antiviroci, nedavno su prepoznati kao jedan od novih zagađivača okoliša. Oni se nakon terapijske upotrebe izlučuju ljudskim izlučevinama. Otpadne vode koje sadrže visoku koncentraciju antivirusnih lijekova ispuštene iz proizvodnih pogona također su razlog za zabrinutost obližnjih vodenih tijela. Postoji povećan interes za njihovo uklanjanje jer su visoko bioaktivni. Neki antivirusni lijekovi otporni su na konvencionalne metode razgradnje i postoji rizik od razvoja antivirusne rezistencije kod ljudi i životinja ako se izlažu opetovano kroz dulja razdoblja. Do danas potencijalni ljudski, životinjski i ekološki rizici povezani s ispuštanjem ovih antivirusnih spojeva u okoliš nisu dobro dokumentirani.

U nastavku rada usmjerava se prema procesima uklanjanja i razgradnje antivirotika gdje će se prikazati:

- Fizikalno-kemijsko uklanjanje i razgradnja antivirotika i
- Biološko uklanjanje i razgradnja antivirotika.

### 4.1. Fizikalno-kemijski postupci uklanjanje i razgradnja antivirotika

U nastavku rada prikazat će se nekoliko osnovnih načina na koje je moguće ukloniti, odnosno razgraditi antivirolike u otpadnim vodama.

#### 4.1.1. Adsorpcija

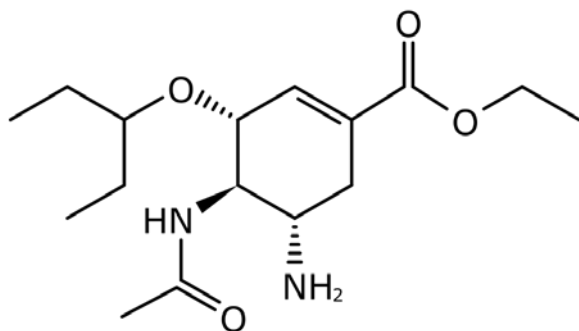
Adsorpcijski procesi koriste se za obradu vode/otpadnih voda, uključujući neke farmaceutske proizvode, zbog njihovog jednostavnog dizajna i niskih operativnih troškova, niskih energetske zahtjeva i bez stvaranja nusproizvoda. U tom procesu otopljene molekule (adsorbati) prijanjaju na čvrstu površinu (adsorbens) pod utjecajem sila privlačenja. Međutim, skupi adsorbenti značajan su nedostatak. U procesu adsorpcije koriste se različiti adsorbenti kao što su aktivni ugljen, glina, čestice silicijevog dioksida, ugljikove nanocijevi, minerali i vodeni metalni oksidi. Jedan od glavnih izazova je održivo upravljanje istrošenim adsorbentima. Za rješavanje ovog problema, regeneracija je



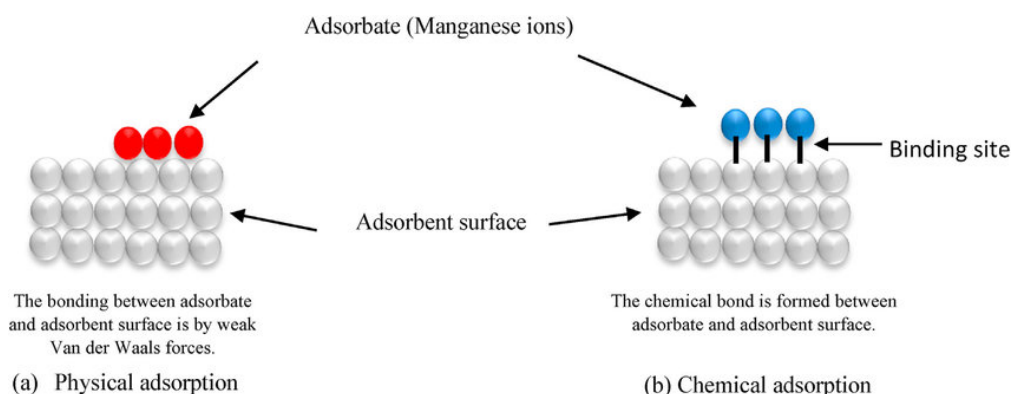
obećavajuća metoda koja vraća adsorpcijske sposobnosti osiromašenih adsorbenata desorpcijom zagađivača koji su već apsorbirani.

Umjesto zamjene adsorbensa, obično se smatra da je jeftinije i superiorno rješenje. Tijekom obrade otpadnih voda koristi se nekoliko metoda kao što su sedimentacija, filtracija, centrifugiranje i tehnike magnetske separacije za odvajanje i uporabu otpadnih adsorbenata. Postoje parametri kao što su količina adsorbenta, pH, vrijeme kontakta i temperatura koji utječu na performanse adsorpcije za uklanjanje antivirusnih lijekova iz vode/otpadne vode. Jain i sur. [Jain, S., Kumar, O. Vyas, R: K., Pandit, P. (2013). Occurrence and removal of antiviral drugs in environment: a review. *Water. Air. Soil Pollut.* 224-230] navode da pH, količina adsorbenta i temperatura značajno utječu na uklanjanje aciklovira iz vode pomoću adsorpcije. Također su izvijestili o ovim parametrima prema njihovom stupnju utjecaja na sljedeći način: količina adsorbensa > temperatura > pH. [19]

Wang i sur. [Wang, W. L, Adsorption removal of antiviral drug oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate by carbon nanotubes: effects of carbon nanotube properties and media. *J. Environ. Manag.* (2015), 326-333.] istraživali su uklanjanje oseltamivira (OE) koji je antivirusni lijek za liječenje gripe i oseltamivir karboksilat (OC) koji je metabolit oseltamivira pomoću adsorpcije. Zaključili su da kada je voda/otpadna voda uključivala početnu koncentraciju oseltamivira i oseltamivir karboksilata od  $10^{-4}$  mmol/L, učinkovitost uklanjanja ovih spojeva bila je iznad 90 % korištenjem ugljikovih nanocijevi. Kebede i sur. [Wang, W. L, Adsorption removal of antiviral drug oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate by carbon nanotubes: effects of carbon nanotube properties and media. *J. Environ. Manag.* (2015), 326-333.] istraživali su pročišćavanje otpadnih voda koje su uključivale neke antiretrovirusne lijekove pomoću procesa adsorpcije da su adsorbens nanovlakna proizvedena od ekstrakta korijena. Procijenili su učinak doze adsorbensa, početne koncentracije lijeka, pH, vremena kontakta i temperature na brzinu adsorpcije. Uočili su da se najveći dio interakcije adsorbat-adsorbent dogodio u prvih 30 minuta. Izjavili su da temperatura i pH imaju značajan učinak na brzinu adsorpcije budući da utječu na fizikalno-kemijsku strukturu adsorbensa i molekule koju treba ukloniti [20].



Slika 8. Prikaz strukture oseltamivira



Slika 9. Prikaz razlike između fizikalne i kemijske adsorpcije

#### 4.1.2. Fotoliza (na bazi UV zraka)

Fotoliza je jedan od naprednih oksidacijskih procesa koji uzrokuje razgradnju kemijskog spoja izlaganjem umjetnom ili prirodnom svjetlu. Postoje dvije klase fotolize: izravna i neizravna. Izravna fotoliza uzrokovana je UV apsorpcijom, dok neizravna fotoliza nastaje kada organski spoj stupa u interakciju s fotosenzibilizatorima kao što su kisik i hidroksilni ili peroksi radikal. Fotoliza se koristi za obradu lijekova koji su uključeni u antivirusne lijekove u otpadnoj vodi. Na učinkovitost fotolize za uklanjanje antivirusnih lijekova mogu utjecati pH, početna koncentracija antivirusnog lijeka, kemijska svojstva vode/otpadne vode i izvor svjetlosti. Zbog pKa vrijednosti svakog antivirusnog lijeka, njegov oblik otapanja može se promijeniti pri promjeni pH vrijednosti. U studiji Jia i sur. [Jain, S., Kumar, O. Vyas, R: K., Pandit, P. (2013). Occurrence and removal of antiviral drugs in environment: a review. Water. Air. Soil Pollut. 224] povećanjem pH od 5 na 9

smanjio se udio molekularnog oblika aciklovira, a povećao udio ionskog oblika aciklovira (ACV).

Zbog manje osjetljivosti slobodnih radikala na negativni oblik ACV, brzina fotorazgradnje aciklovira je povećana. Međutim, na brzinu fotorazgradnje ACV-a malo je utjecala početna koncentracija aciklovira. Blum i sur. [Jain, S., Kumar, O. Vyas, R: K., Pandit, P. (2013). Occurrence and removal of antiviral drugs in environment: a review. Water. Air. Soil Pollut. 224] ispitivali su tretman 30 aktivnih farmaceutskih sastojaka uključujući oseltamivir pomoću fotolize tijekom 28 dana u riječnoj vodi. Također, procijenili su brzinu fotolize ovih spojeva u puferu koji je uključivao amonijev acetat, filtriranu riječnu vodu i nefiltriranu riječnu vodu. Oseltamivir karboksilat je uklonjen od 10 do 40 % u tri različita sadržaja vode pod UV zračenjem tijekom 28 dana. Različiti rezultati poluživota za ciljne farmaceutske proizvode u tri različita sadržaja vode otkrivaju učinak kemijskih svojstava izvora vode na kinetiku procesa fotolize [21].

#### **4.1.3. Ozonizacija**

Razgradnja ozona, koji se često koristi za obradu otpadnih voda kao dezinfekcijsko sredstvo i oksidans, dovodi do stvaranja hidroksilnih radikala tijekom procesa ozonizacije. Farmaceutski proizvodi se uklanjaju metodom ozoniranja s visokim oksidacijskim potencijalom ( $E^{\circ} = 2,07 \text{ V}$ ) koja cilja na oksidaciju dvostrukih veza, aaminskih skupina ili aromatskih struktura u njihovim strukturama. Međutim, više štetnih nusproizvoda od izvornih može se stvoriti u vodi/otpadnoj vodi tretiranoj ozonom, a ta toksičnost može ostati u vodi/otpadnoj vodi do neke mjere. Nadalje, budući da ozoniranje stvara više biorazgradivih spojeva, može se koristiti s biološkim tretmanom za eliminaciju lijekova. Prasse i sur. [Prasse, C., Wagner, M., Schulz, R., Tenes, T. A. (2012). Phototransformation of the antiviral drugs acyclovir and penciclovir in activated sludge treatment. Environ. Sci. Technol. 45(7), (2012), 2761-2769] proučavali su uklanjanje aciklovira i karboksi-aciklovira koji je proizvod biotransformacije aciklovira u pitkoj i površinskoj vodi korištenjem procesa ozonizacije. Rezultati su pokazali da je na razgradnju aciklovira i karboksi-aciklovira značajno utjecala promjena pH, posebice zbog utjecaja pH na aminske dijelove u strukturama aciklovira i karboksi-aciklovira. COFA (eng. N-(4-carbamoyl-2-imino-5-oxoimidazolin)-formamido-N-methoxyacetic acid), koja je nusproizvod ozonizacije, nije oksidirala čak ni s povećanjem doze ozona, dok se COFA

pronađena u otpadnim vodama postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda (eng. *wastewater treatment plant*, WWTP) smanjivala s porastom doze ozona [22].

#### **4.1.4. Fotokataliza**

Fotokataliza, koja je interakcija katalizatora sa supstratom za ubrzavanje fotokemijskog procesa, koristi se za uklanjanje farmaceutskih spojeva kao što su antivirusni lijekovi i antibiotici. Posredstvom fotokatalizatora omogućava se razgradnja onečišćavala s fotonima energije jednake ili manje od UV-A dijela spektra. Energija aktivacije nastajanja OH radikala može značajno smanjiti. Nekoliko parametara utječe na učinkovitost uklanjanja fotokatalize kao što su pH, vrsta i koncentracija zračenja, temperatura, koncentracija i tip katalizatora i početna koncentracija zagađivača. Fotokatalizu možemo podijeliti na homogenu i heterogenu fotokatalizu.

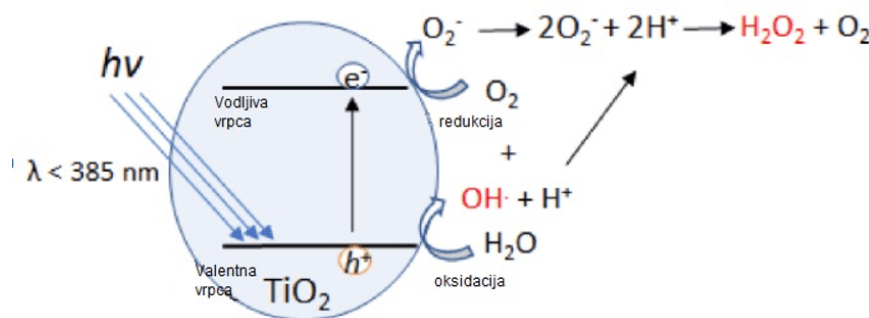
Kod homogene katalize posebnu ulogu u procesima u okolišu imaju kompleksi prijelaznih metala. Oni lako mijenjaju svoje oksidacijsko stanje te čini ione prijelaznih metala odgovornima za redoks procese koji se odvijaju u prirodi izravno ili putem katalitičkog mehanizma. Radi prisutnosti nesparenih elektrona metalni ioni lako reagiraju s molekularnim kisikom, posredujući oksigenaciji drugih spojeva, posebno onih koji čine prirodnu organsku tvar. Ioni prijelaznih metala mogu koordinirati većinu organskih tvari iz prirodnih ili antropogenih izvora, stvarajući komplekse raznolike stabilnosti, topljivosti i hlapljivosti. Kemijski inertni kompleksi metalnih iona u svom višem oksidacijskom stanju, kao što su Fe(III) i Cu(II) podliježu lakoj fotoredukciji u Fe(II) odnosno Cu(I) što je popraćeno oksidacijom organskog liganda. Zato je fotokemija okoliša kompleksa prijelaznih metala s organskim ligandima važna za smanjenje onečišćenja jer može uzrokovati fotodegradaciju onečišćujućih tvari kao što su fenol i njegovi derivati, EDTA i srodne aminopolikarboksilne kiseline.

Kod heterogene katalize bitni su poluvodički materijali koji se mogu odvijati na granici faza krutina-kapljevina ili krutina-plin. Najčešće se misli na okside prijelaznih metala kao što su TiO<sub>2</sub>, ZnO, a u manjoj mjeri zastupljeni fosfati, sulfidi, karbidi i nitridi. Nužan preduvjet za fotokatalitičku reakciju je apsorpcija kvanta zračenja odgovarajuće energije u fotokatalizatoru gdje se elektroni pobuđuju te prelaze iz valentne u vodljivu vrpću. Time se dolazi do parametra energije zabranjene zone, a preko nje možemo doći do valne duljine

fotona koja je potrebna za pobudu fotokatalizatora. Do valne duljine dolazimo uz pomoć sljedeće jednačbe:

$$\lambda = \frac{h * c}{Eg}$$

gdje h predstavlja Planckovu konstantu ( $6,626 \cdot 10^{-34}$  J s), c je brzina svjetlosti u vakuumu ( $3,0 \cdot 10^8$  ms<sup>-1</sup>). Fotokatalizatori se prema tipu vodljivosti mogu podijeliti na poluvodiče n-tipa i p-tipa. Kod n-tipa poluvodiča su većinski nosioci naboja elektroni, a kod p-poluvodiča su to šupljine [23].



Slika 10. Shematski prikaz procesa fotokatalize uz TiO<sub>2</sub>

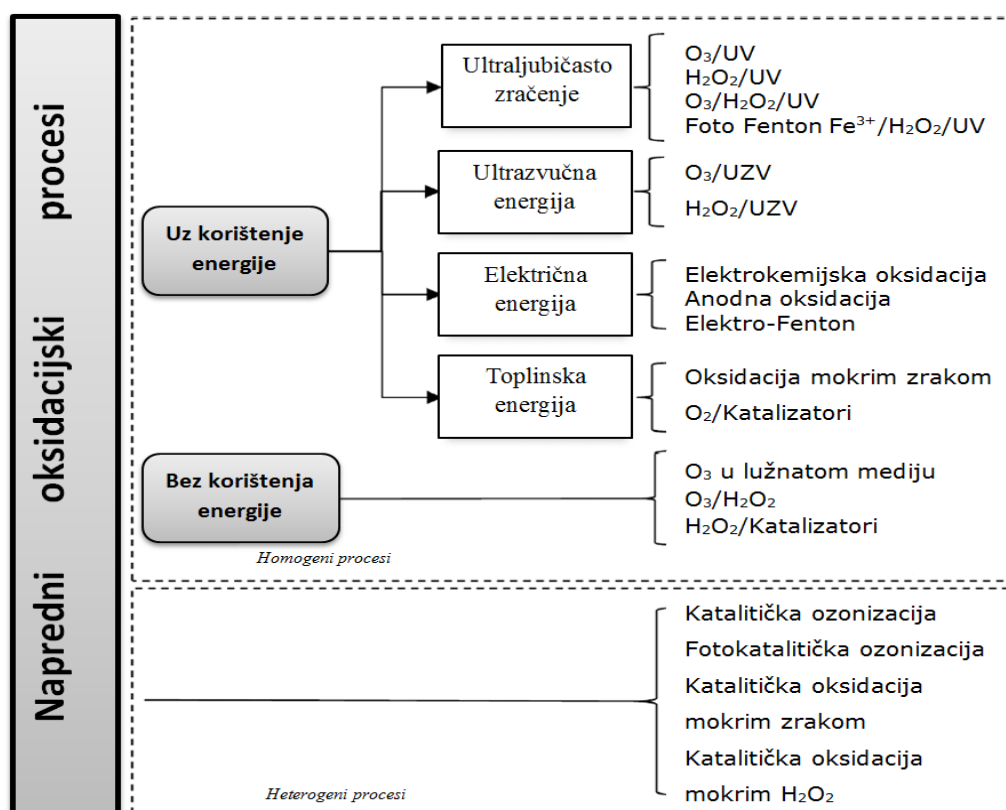
#### 4.1.5. Elektrokemijski napredni proces oksidacije

Elektrokemijski napredni oksidacijski procesi (EAOP) su alternativne tehnologije za uklanjanje farmaceutskih spojeva kao što su antivirusni lijekovi. Za proizvodnju OH radikala u procesu elektrokemijske napredne oksidacije korištena je električna struja umjesto kemikalija. EAOP se mogu primijeniti kao dva mehanizma za uklanjanje ciljanih zagađivača:

- izravna oksidacija događa se na površini anode ili fizički i kemijski apsorbiranih OH radikala i
- neizravna oksidacija definirana je kao elektrokemijska proizvodnja spojeva poput ozona ( $O_3$ ), aktivni brom ili  $S_2O_8^{2-}$ , vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), aktivni klor.

Na uklanjanje antivirusnih lijekova elektrokemijskom razgradnjom utječu parametri kao što su pH, gustoća struje, početna koncentracija antivirusnog lijeka i različiti anorganski ioni. Razgradnju abakavira pomoću elektrokemijske oksidacije ispitali su Zhou i sur. [Zhou, C., Wang, Y., CHen, J., XU, L., Huang, H. High-efficiency electrochemical

degradation of antiviral drug abacavir using a penetration flux porous Ti/SnO<sub>2</sub>-Sb anode. Chemosphere, (2019) 225: 304-310]. Procijenili su učinke gustoće struje, pH i nekih iona na učinkovitost procesa za uklanjanje abakavira. Kako je gustoća električne struje povećana, uklanjanje antivirusnog lijeka je povećano zbog povećanja stvaranja OH radikala. Nakon što je gustoća struje >0,2 mA/cm<sup>2</sup> od sada je uklonjen gotovo sav abakavir. Na uklanjanje abakavira može utjecati pH zbog njegove pKa i kemijske strukture koja sadrži amidnu skupinu, a taj učinak možda neće biti značajan u nekim rasponima pH. Također, među anorganskim ionima kao što su NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> bio je najinhibitivniji ion zbog svoje značajke sprječavanja stvaranja OH radikala [24].



Slika 12. Prikaz naprednih oksidacijskih procesa

## **4.2. Biološko uklanjanje i razgradnja antivirotika**

U nastavku se usmjerava prema prikazu bioloških načina uklanjanja i razgradnje antivirotika.

### **4.2.1. Procesi s aktivnim muljem**

Postoji više tipova mulja, to su primarni, sekundarni, terciarni i aktivni. Primarni mulj se izdvaja nakon prvog stupnja pročišćavanja iz primarnog taložnika i sadrži anorganske tvari poput pijeska, karbonata, gline. Sadrži i organske tvari poput bjelančevina, masti i ugljikohidrata te mikroorganizme. Sekundarni ili biološki mulj se izdvaja procesima aerobne ili anaerobne razgradnje organskih tvari. Većinom sadrži bakterije, dok terciarni mulj nastaje odvajanjem u trećem stupnju pročišćavanja i sadrži ostatke dodatnih kemikalija sa otpadnom vodom te adsorbente. Aktivni mulj nastaje povezivanjem bakterija, algi, kvasaca koje imaju različiti naboj sa suspendiranim česticama u veće ili manje nakupine zvane pahuljice ili flokule [25].

Procesi se sastoje od mnogih fizičkih, kemijskih i bioloških procesa koji sadrže oksidaciju, sorpciju, isparavanje i uglavnom biorazgradnju i mogu se koristiti za uklanjanje farmaceutskih proizvoda uključujući antivirusne lijekove.

Postupak s aktivnim muljem je aerobni postupak uklanjanja organskih sastojaka iz otpadnih voda. Provode ga aerobna mješovita mikrobna zajednica-aktivni mulj. Najzastupljeniji mikroorganizmi su bakterije. Da bi bakterije imale dovoljno kisika provodi se prozračivanje atmosferskim zrakom. Uklanjanje organskih sastojaka odvija se sljedećim reakcijama: oksidacijom, sintezom mikrobne mase i endogena respiracija. Odstranjivanje organske tvari biološkom oksidacijom je temeljni način u procesu obrade otpadnih voda. Konačni produkti procesa su ugljikov dioksid, topivi produkti mikrobnog organizma i voda. Cilj je da se uz što manji prirast mulja ukloni organska tvar. Aktivni mulj se prilikom biološke obrade stalno proizvodi te je potrebno stalno odstranjivanje. Višak mulja se odvodi iz toka u sekundarnom taložniku ili direktno iz bioreaktora te se količinom odvedenog mulja određuje starost mulja, parametar SRT (eng. sludge retention time) koji je definiran količnikom mase mulja u reaktoru i mase odvedenog mulja. Ako je starost mulja veća, manji je prirast mulja zbog endogene respiracije, odumiranja mikroorganizma [1].

Poznata je i anaerobna digestija koja se odnosi na proces razgradnje organske tvari bez prisutstva kisika. Anaerobnim postupcima najčešće se obrađuju biorazgradivi otpadni materijali s visokim udjelom vode. Takvi materijali nisu pogodni za kompostiranje zbog otežanog prolaza kisika kroz kompostnu masu te ih je potrebno prethodno obraditi. Proces anaerobne digestije karakteriziraju različite faze razgradnje supstrata. U prvoj fazi se razgrađuju veliki spojevi poput lipida, proteina i polisaharida na manje molekule lakše topivih spojeva. To se odvija hidrolizom. Druga faza je acidogenaza, gdje se razgrađuju spojevi nastali hidrolizom. Produkti se pomoću acidogenih bakterija transformiraju u metanogene spojeve. Pri niskom parcijalnom tlaku vodika bakterije razgrađuju ugljikohidrate do octene kiseline i vodika. U trećoj fazi odvija se acetogeneza. U njoj se do octene kiseline i vodika oksidiraju produkti fermentacije koji se ne mogu direktno razgraditi do metana djelovanjem metanogenih bakterija. U posljednjoj fazi odvija se metanogeneza. U metanogenezi se octena kiselina, vodik i ugljikov dioksid djelovanjem metanogenih bakterija razgrađuju do metana i ugljikovog dioksida. Metanogene bakterije podijeljene su u dvije skupine. Prva skupina razgrađuje octenu kiselinu do metana i ugljikovog dioksida te se dobije metan u anaerobnom reaktoru. U drugoj skupini vodik je elektron donor te ugljikov dioksid kao elektron akceptor pri proizvodnji metana [26].

U usporedbi s naprednim procesima, proces s aktivnim muljem ima jeftinije investicijske troškove od većine naprednih procesa i njime se može jednostavno upravljati. Farmaceutski spojevi mogu se pretvoriti u toksični oblik kao rezultat uklanjanja drugim postupcima obrade kao što su kloriranje i ozoniranje, dok se organski i anorganski materijali oksidiraju i pretvaraju u plinove i mulj u procesu aktivnog mulja. Razgradnja antivirusnih lijekova procesom aktivnog mulja može se objasniti oksidacijom hidroksilnog dijela u karboksilni dio. Xu i sur. [Xu, Y., Yuan, Z. N, Biotransformation of acyclovir by an enriched nitrifying culture. *Chemosphere*, (2017) 170: 25-32] ispitali su biološku razgradnju aciklovira pomoću procesa s aktivnim muljem pod različitim amonijevim uvjetima. Rezultati su pokazali da se aciklovir biološki razgradio u karboksiciklovir čak i uz različite početne koncentracije i različite uvjete amonijaka. Također, uklanjanje aciklovira bilo je pojačano povećanjem brzine oksidacije amonijaka [27].

Postoji nekoliko parametara kao što su pH, količina otopljenog kisika, hidrauličko vrijeme zadržavanja (HRT), stopa organskog opterećenja (OLR), vrijeme zadržavanja krutih tvari (SRT), temperatura i zajednica mikroba koji utječu na učinak uklanjanja procesa aktivnog mulja. Matsua i sur.[Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical



industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. Bioresour. Technol.101(8), (2010), 2585-2591] istraživali su brzinu biorazgradnje lijekova uključujući oseltamivir u postrojenju za pročišćavanje otpadnih voda koristeći proces s aktivnim muljem. Izjavili su da je oseltamivir uklonjen na <50%. U istraživanju su korištene četiri različite otpadne vode koje imaju različite vrijednosti SRT i temperature. Učinkovitost uklanjanja oseltamivira i drugih lijekova bila je povećana kada je temperatura bila visoka i SRT dugo. Pročišćavanje triju farmaceutskih otpadnih voda koje imaju različite koncentracije aciklovira i korištenjem aerobnog biološkog procesa ispitali su Mascolo i sur.[Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. Bioresour. Technol.101(8), (2010), 2585-2591] te otkrili da je gotovo sav aciklovir biološki uklonjen.



Slika 13. Shematski prikaz biosorpcijskog potencijala aktivnog mulja u obradi otpadnih voda

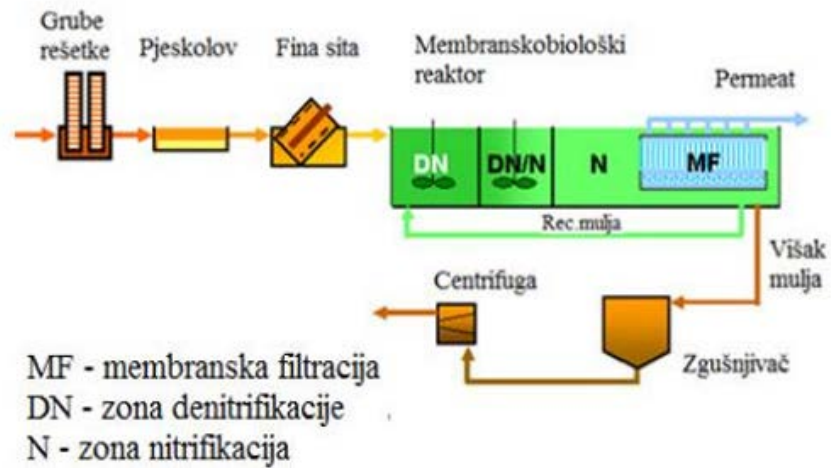
#### 4.2.2. Membranski bioreaktor

Membranski bioreaktor (MBR), koji je modifikacija procesa s aktivnim muljem, koristi se za obradu lijekova uključujući antivirusne lijekove, a sastoji se od biološkog reaktora i membranskog modula.

Membrana filtrira čestice iz otpada u reaktoru i osigurava pročišćavanje otpadne vode. Membranski bioreaktor radi u dvije glavne konfiguracije: uronjeni MBR i vanjski MBR. U usporedbi s konvencionalnim postupkom s aktivnim muljem, membranski bioreaktor ima nekoliko prednosti kao što su visokokvalitetni permeat, manja proizvodnja

mulja, rad pri višim koncentracijama suspendiranih krutih tvari u miješanoj tekućini (MLSS), manji utjecaj na okoliš i mali otisak.

Obradu farmaceutske otpadne vode koja sadrži aciklovir pomoću membranskog bioreaktora istraživali su Mascolo i sur.[Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. *Bioresour. Technol.*101(8), (2010), 2585-2591]. Rezultati su pokazali da je učinkovitost uklanjanja aciklovira korištenjem MBR-a približno 98 %. Neki nusprodukti nastali kao negativni ioni pronađeni su nakon MBR tretmana. Ovi nusprodukti su smanjeni za 90 % s MBR metodom obrade. Arriaga i sur.[ Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. *Bioresour. Technol.*101(8), (2010), 2585-259] proveli su studiju o pročišćavanju organskih mikropolutanata kao što je aciklovir u efluentu postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda korištenjem MBR-a. MBR su radili u dvije faze. Faza 1 radila je uz kontinuirano hranjenje koje je uključivalo neke lijekove, dok je faza 2 radila bez dodavanja lijekova. Uklanjanje aciklovira bilo je približno 60 % za stadij 1 i oko 90 % za stadij 2. Učinkovitost dvostupanjskog anaerobnog fluidiziranog membranskog bioreaktora (SAF-MBR) s granuliranim aktivnim ugljenom usporedili su McCurry i sur. Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. *Bioresour. Technol.*101(8), (2010), 2585-259] s aktivnim muljem za obradu farmaceutskih spojeva uključujući neke antivirusne lijekove i njihove nusproizvode nakon dezinfekcije. Naveli su da se, slično aerobnim procesima, anaerobni sustav javlja kao sorpcija zbog hidrofobnosti pri uklanjanju lijekova koji sadrže antivirusne lijekove. Zabilježeno je da su osim emtricitabina čija je stopa uklanjanja bila gotovo 50%, aciklovir, abakavir i lamivudin uklonjeni na >80% pomoću SAF-MBR [28].



Slika 14. Shematski prikaz obrade otpadnih voda uz membranski bioreaktor

## 5. ZAKLJUČAK

Posljednjih godina, prisutnost i sudbina antivirusnih lijekova u ekološkim matricama izazvala je velik interes znanstvene zajednice. Ti lijekovi su u pravilu veoma kemijski stabilni te otporni na biorazgradnju. Čak i pri niskim razinama koncentracija mogu negativno utjecati na vodene i kopnene ekosustave, stoga je od velike važnosti istražiti različite metode razgradnje/uklanjanja ovih lijekova kako bi se riješili problemi onečišćenja okoliša. Postupak s aktivnim muljem (biološki postupak) pokazao se dobar za uklanjanje organskih sastojaka iz otpadnih voda pored fizikalno-kemijskih postupaka. Problem nastaje jer mulj također može sadržavati opasne tvari. Uz pomoć pravilne obrade može se primijeniti za dobivanje novih korisnih produkata kao što su kompost, bioplin ili toplina. Potrebno je pronaći ekološki najisplativiju primjenu te uporabom u poljoprivredi vratiti u prvobitno stanje kako bi nastalo što manje novih otpadnih tvari. Također, obzirom na ograničenost metoda potrebni su što precizniji pristupi otkrivanja antivirotika u okolini za njihovo uklanjanje.

## LITERATURA

- [1] Tušar, B, Pročišćavanje otpadnih voda. Zagreb. Kigen d.o.o, (2009)
- [2] Mayer, D, Voda od nastanka do upotrebe. Zagreb:Prosvjeta, (2004)
- [3] Tadeschi, S, Zaštita voda. Zagreb: Građevinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- [4] Tušar, B, Ispuštanje i pročišćavanje otpadne vode. Zagreb: Croatia knjiga
- [5] Mijatović, I., Matošić, M, Tehnologija vode. Zagreb: Prehrambeno-biotehnološki fakultet, (2009)
- [6] Ružinski, N, Obrada otpadnih voda, Zagreb, Fakultet strojarstva i brodogradnje, (2009)
- [7] Periša, M., Babić, M, Farmaceutici u okolišu. Kem.Ind. 65(9-10), (2016), 471-482
- [8] Wang, W. L, Adsorption removal of antiviral drug oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate by carbon nanotubes: effects of carbon nanotube properties and media. J. Environ. Manag, (2015) 162: 326-333
- [9] Periša, M., Babić, M. (2016). Farmaceutici u okolišu. Kem. Ind. 65(9-10): 471-482
- [10] Al- Rajab, A. J., Sabourin, L., Chapman, R., Lapen, D. R., Topp, E. Fate of the antiretroviral drug tenofovir in agricultural soil. Science of the Total Environment, (2010), 408: 5559–5564.
- [11] Osborn , J. E., Gervais, K. G., Hernandez, S. R., Hodge, J. G., Lurie, N., Pavia, A. T, A report by committee on implementation of antiviral medication strategies for an influenza, pandemic antivirals for pandemic influenza: guidance on developing a distribution and dispensing program (p. 124). Washington: Institute of Medicine of the National Academies (2008), 124
- [12] Tyring, S. K. Antiviral agents, vaccines, and immunotherapies. Florida: Informa Healthcare, (2004)
- [13] Al- Rajab, A. J., Sabourin, L., Chapman, R., Lapen, D. R., Topp, E. Fate of the antiretroviral drug tenofovir in agricultural soil. Science of the Total Environment, (2010), 408: 5571–5585.
- [14] Tyring, S. K. Antiviral agents, vaccines, and immunotherapies. Florida: Informa Healthcare, (2004)
- [15] Prasse, C., Schlusener, M. P., Schulz, R., Ternes, T. A, Antiviral drugs in wastewater and surface waters: a new pharmaceutical class of environmental relevance? Environmental Science and Technology, 44(5), (2010), 1728–1735.
- [16] Kummere, K, Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks (3rd ed.). Berlin: Springer, (2008)
- [17] Al- Rajab, A. J., Sabourin, L., Chapman, R., Lapen, D. R., Topp, E. Fate of the antiretroviral drug tenofovir in agricultural soil. Science of the Total Environment, (2010), 408: 5559–5564.

- [18] Prasse, C., Wagner, M., Schulz, R., Tenes, T. A, Iotransformation of the antiviral drugs acyclovir and penciclovir in activated sludge treatment. *Environ. Sci. Technol.*45(7), (2012), 2761-2769.
- [19] Jain, S., Kumar, O. Vyas, R: K., Pandit, P. (2013). Occurrence and removal of antiviral drugs in environment: a review. *Water. Air. Soil Pollut.* 224-230.
- [20] Wang, W. L, Adsorption removal of antiviral drug oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate by carbon nanotubes: effects of carbon nanotube properties and media. *J. Environ. Manag.* (2015), 326-333.
- [21] Jain, S., Kumar, O. Vyas, R: K., Pandit, P. (2013). Occurrence and removal of antiviral drugs in environment: a review. *Water. Air. Soil Pollut.* 224
- [22] Prasse, C., Wagner, M., Schulz, R., Tenes, T. A. (2012). iotransformation of the antiviral drugs acyclovir and penciclovir in activated sludge treatment. *Environ. Sci. Technol.*45(7), (2012), 2761-2769
- [23] S. Pouran, A. Aziz, W. Daud, Review on the main advances in photo-Fenton oxidation system for recalcitrant wastewaters, *J. Ind. Eng. Chem.* 21 (2015) 53-69.
- [24] Zhou, C., Wang, Y., CHen, J., XU, L., Huang, H. High-efficiency electrochemical degradation of antiviral drug abacavir using a penetration flux porous Ti/SnO<sub>2</sub>-Sb anode. *Chemosphere*, (2019) 225: 304-310
- [25] O. Lalić: Zbrinjavanje muljeva ozemljivanjem, Zagreb, (2001) Hrvatska vodoprivreda br. 110; 7-10
- [26] L. K. Wang: Handbook of enviromental engineering, HumanaPress, New York, 2009.
- [27] Xu, Y., Yuan, Z. N, Biotransformation of acyclovir by an enriched nitrifying culture. *Chemosphere*, (2017) 170: 25-32
- [28] Mascolo G. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrant organic compounds during aerobic biological treatment. *Bioresour. Technol.*101(8), (2010), 2585-2591

## ŽIVOTOPIS

Autorica ovog završnog rada, Ema Klasić, studentica je fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije. [REDACTED]

[REDACTED] Također, tamo je stekla svoje osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje. Ima završen četverogodišnji program opće gimnazije, točnije Sedme gimnazije, u Križanićevoj 4 sa odličnim uspjehom. Obzirom da je uvijek bila zainteresirana za kemiju, kao redovna studentica završila je treću godinu fkitu na smjeru „Primijenjena kemija“. Ema je komunikativna osoba koja preferira timski rad. Snalažljiva je, odgovorna i uporna, stoga joj nije problem prilagoditi se zadacima koje dobije. Voli stjecati nova znanja i iskustva, pa je kao učenica, a kasnije i studentica radila u restoranu Mc Donald's u Jurišićevoj 3, te tri mjeseca kao demonstratorica na fakultetu koji je upisala, u zavodu za analitičku kemiju. Tamo je stekla dodatne laboratorijske vještine. Trenutno uz studiranje radi kao prodavačica u Konzumu. Ema je uvijek vesela i nasmijana osoba te svoje slobodno vrijeme provodi aktivno u sportu i družeći se s prijateljima. Od malih nogu pleše akrobatski Rock'n'Roll, te se već 15 godina natječe se na državnim i europskim natjecanjima uz dobar uspjeh.