

Farmaceutski ksenobiotici u okolišu - izvor, analiza, primjena, utjecaj i tretiranje

Baranašić, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Geotechnical Engineering / Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:130:304419>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Geotechnical Engineering - Theses and Dissertations](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
GEOTEHNIČKI FAKULTET

TENA BARANAŠIĆ

**FARMACEUTSKI KSENOBIOTICI U OKOLIŠU - IZVOR,
ANALIZA, PRIMJENA, UTJECAJ I TRETIRANJE**

ZAVRŠNI RAD

VARAŽDIN, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
GEOTEHNIČKI FAKULTET

ZAVRŠNI RAD

FARMACEUTSKI KSENOBIOTICI U OKOLIŠU - IZVOR,
ANALIZA, PRIMJENA, UTJECAJ I TRETIRANJE

KANDIDAT:

Tena Baranašić

MENTOR:

izv.prof.dr.sc. Nikola Sakač

KOMENTOR:

izv.prof.dr.sc. Anita Ptíček Siročić

VARAŽDIN, 2019.



Sveučilište u Zagrebu
Geotehnički fakultet



ZADATAK ZA ZAVRŠNI RAD

Pristupnica: TENA BARANAŠIĆ

Matični broj: 2763 - 2016./2017.

NASLOV ZAVRŠNOG RADA:

FARMACEUTSKI KSENOBIOTICI U OKOLIŠU - IZVOR, ANALIZA, PRIMJENA,
UTJECAJ I TRETIRANJE

Rad treba sadržati: 1. Uvod

2. Ksenobiotici
3. Izvor ksenobiotika u okolišu
4. Vrste farmaceutskih ksenobiotika u okolišu
5. Analitičke metode određivanja farmaceutika u okolišu
6. Sanacija vode onečišćene farmaceutskim ksenobioticima
7. Sanacija tla onečišćenog farmaceutskim ksenobioticima
8. Osvrt na zakonodavni okvir
9. Zaključak
10. Popis literature
11. Popis slika
12. Popis tablica

Pristupnica je dužna predati mentoru jedan uvezen primjerak završnog rada sa sažetkom. Vrijeme izrade završnog rada je od 45 do 90 dana.

Zadatak zadan: 02.04.2019.

Rok predaje: 05.09.2019.

Mentor:

Drugi mentor/komentor:

Predsjednik Odbora za nastavu:

Izv.prof.dr.sc. Nikola Sakač

Izv.prof.dr.sc. Anita Ptiček Siročić

Izv.prof.dr.sc. Igor Petrović

IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Izjavljujem i svojim potpisom potvrđujem da je završni rad pod naslovom

PHARMACEUTSKI KLINIČKI IZVEDLIŠI - KVALITETA, PRINOS I LITERATURNI IZVEDLIŠI

rezultat mog vlastitog rada koji se temelji na istraživanjima te objavljenoj i citiranoj literaturi te je izrađen pod mentorstvom **izv.prof.dr.sc. Nikole Sakača** i komentorice **izv.prof.dr.sc. Anite Ptiček Siročić**.

Izjavljujem da nijedan dio rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz necitiranog rada te da nijedan dio rada ne krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem također, da nijedan dio rada nije iskorišten za bilo koji drugi rad u bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili obrazovnoj ustanovi.

U Varaždinu, 05.09.2013.

Tena Baranašić

Tena Baranašić

(Vlastoručni potpis)

SAŽETAK

Farmaceutski ksenobiotici su tvari koje su strane u okolišu jer ne nastaju prirodnim putem već u okoliš dolaze kroz antropogene aktivnosti. Prilikom proizvodnje, korištenja i biotransformacije raznih vrsta farmaceutika u medicini i agronomiji, veliki dio istih u nekom obliku završi u okolišu te na taj način postaju prijetnja okolišu. S obzirom na različite izvore i načine na koji farmaceutici dospijevaju najčešće u vodu, zemlju i zrak, njihove koncentracije variraju te su za njihovo određivanje potrebne analitičke metode kojima se mogu određivati niske koncentracije. Na određenim rizičnim točkama potrebna je sanacija kontaminiranog područja, vode i tla. Sanacija se vrši kroz remedijacijske pristupe i napredne oksidacijske procese.

Ključne riječi: farmaceutski ksenobiotici, lijekovi, okoliš, izvor, analiza

SUMMARY

Pharmaceutical xenobiotics are substances that are foreign to the environment because they are not naturally produced but instead they come into the environment through anthropogenic activities. Through production, use and biotransformation of various types of pharmaceuticals in medicine and agronomy, much of the same end up in some form in the environment, thus becoming a threat to it. Given the different sources and ways in which pharmaceuticals reach water, soil and air, most often their concentrations vary and analytical methods that can determine their low concentrations are required. Remediation of contaminated areas, water and soil is also required at certain hazardous risk points. Remediation is performed through remediation approaches and advanced oxidation processes.

Key words: pharmaceutical xenobiotics, drugs, environment, source, analysis

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KSENOBIOTICI	2
2.1. Definicija ksenobiotika	2
2.2. Ksenobiotici u okolišu.....	2
2.3. Farmaceutski ksenobiotici.....	3
3. IZVORI KSENOBIOTIKA U OKOLIŠU.....	4
4. VRSTE FARMACEUTSKIH KSENOBIOTIKA U OKOLIŠU.....	6
4.1. Analgetici	6
4.2. Antibiotici	7
4.3. Antiepileptici.....	8
4.4. Beta – Blokatori	9
4.5. Antidepresivi	9
4.6. Steroidni hormoni.....	11
4.7. Pesticidi	12
5. ANALITIČKE METODE ODREĐIVANJA FARMACEUTIKA U OKOLIŠU	14
5.1. Ekstrakcija čvrstom fazom.....	15
5.2. Kromatografske metode	15
6. SANACIJA VODE ONEČIŠĆENE FARMACEUTSKIM KSENOBIOTICIMA	18
6.1. Napredni oksidacijski procesi	19
7. SANACIJA TLA ONEČIŠĆENOG FARMACEUTSKIM KSENOBIOTICIMA	21
7.1. Biološka remedijacija tla.....	22
8. OSVRT NA ZAKONODAVNI OKVIR	24
9. ZAKLJUČAK.....	26
10. POPIS LITERATURE.....	27
11. POPIS SLIKA.....	32

12. POPIS TABLICA	33
-------------------------	----

1. UVOD

U vrijeme sve prisutne globalizacije često se zaboravlja na ono najvažnije, a to je okoliš. Ubrzanim razvojem kemijske i farmaceutske industrije višestruko se povećava uporaba raznih kemijskih tvari u poljoprivredi, prehrani, medicini. Za veliki broj tih spojeva poznati su načini djelovanja, štetnog ili korisnog, ali za još veći broj njih taj utjecaj je nepoznat ili nedovoljno istražen. Čovjek nesavjesnom uporabom tih istih spojeva uzrokuje negativne posljedice na okoliš, posebice na vode koje se zagađuje raznim organskim tvarima iz farmaceutske industrije. Skupina spojeva nazvanih ksenobiotici posebno je zanimljiva zbog biotransformacija koje se događaju te imaju uglavnom nepovoljan utjecaj na organizme. U normalnom svakodnevnom funkcioniranju organizma oni nisu potrebni, niti se ne stvaraju te se ne očekuje njihova prisutnost. Najbolji primjer za to su antibiotici. Razvijeni su da bi već u malim dozama postigli određene farmakološke učinke na ljude, biljke ili životinje, te zbog svojih svojstava često uzrokuju nepovoljne posljedice za živi svijet. Pripadaju grupi mikro onečišćivala, budući da su u vodenoj sredini prisutni u mikrogramskim ili nanogramskim koncentracijama. Potrošnja farmaceutika u današnje vrijeme sve više raste zbog porasta broja stanovništva, sve veće starosti stanovništva, tržišta proizvodnje i novih neistraženih bolesti. S obzirom na rastući problem Europska unija donijela je Okvirnu direktivu o vodi (ODV) koja uspostavlja osnovne principe zaštite vode od zagađenja i onečišćenja, kao jednog od najvažnijih faktora za razvoj života na Zemlji.

Cilj ovog rada je prikazati odabrane farmaceutske vrste ksenobiotika, opisati njihov utjecaj na okoliš i čovjeka, prikazati metode njihovog određivanja te opisati metode koje se mogu koristiti za njihovu sanaciju u okolišu.

2. KSENOBIOTICI

2.1. Definicija ksenobiotika

Riječ xenos (grč. ξένος: ksénos – stran, stranac + βίος : bíos – život) znači „stran“ stoga se ksenobiotici mogu definirati kao strane tvari [1]. Pojam ksenobiotici može se definirati na dva načina.

U ekologiji ksenobiotici su tvari koje se ne nalaze prirodno u okolišu, već su tamo dospjele antropogenim djelovanjem, ali i uzrokuju promjene u organizmu. U farmakologiji ksenobioticima se smatraju tvari koje su strane organizmu. Farmaceutski ksenobiotici su sintetske organske kemikalije - antropogeni kemijski spojevi te su vrlo teško razgradivi [2]. U ksenobiotike se mogu svrstati i tvari koje su prisutne u mnogo većoj koncentraciji od uobičajene. Lijekovi, npr. antibiotici, su ksenobiotici za ljude, zbog toga što ih ljudsko tijelo ne proizvodi i nisu dio uobičajene ishrane, međutim, kada tijelo izluči nerazgrađene antibiotike i njihove metabolite, oni postaju ksenobiotici u okolišu.

2.2. Ksenobiotici u okolišu

U okolišu, ksenobioticima se smatraju kemijski spojevi koji su strani ekosustavu u kojem se nalaze. Ubrzanim razvojem kemijske i farmaceutske industrije eksponencijalno se povećava količina ispuštenih tvari što dovodi do opasnih posljedica za okoliš. Kemikalije, odnosno onečišćivača koja se smatraju ksenobioticima su policiklički aromatski ugljikovodici (eng. PAH, *polycyclic aromatic hydrocarbons*), ciklički bifenili, nitroaromatski spojevi (eng. NACs, *nitroaromatic compounds*), alifatski i aromatski halogenirani spojevi, triazini, azo spojevi, organske sulfonske kiseline, sintetički polimeri [3]. Policiklički aromatski ugljikovodici i nitroaromatski spojevi sastavni su dio sirove nafte te čine široku grupu ksenobiotika koji su odgovorni za učestalo onečišćenje okoliša. Tijekom godina, počeo se javljati velik broj onečišćenih lokacija zbog akumulacije ksenobiotskih tvari u tlu i vodi. Glavni uzrok njihove perzistentnosti je akumulacija u tlu i zarobljavanje u porama tla [4].

Većina ksenobiotika podliježe mikrobiološkoj razgradnji te se oni smatraju slabim ksenobioticima. Ksenobiotici koji su otporniji na razgradnju definiraju se kao rekalcitrantni ksenobiotici, dok se najotporniji definiraju kao perzistentni ksenobiotici [4].

Iako mikroorganizmi većinu ksenobiotika koriste kao izvor nutrijenata i energije, posebnu pažnju treba posvetiti mehanizmima interakcije između mikroorganizama i onih ksenobiotika koji su otporniji na mikrobiološku razgradnju. Time se mogu poboljšati i ostvariti ciljevi očuvanja okoliša.

2.3. Farmaceutski ksenobiotici

Gledano sa strane farmakologije, ksenobiotici su tvari koje se nalaze u organizmu, a ne bi trebale biti prisutne ili su prisutne u mnogo većoj koncentraciji od dozvoljene. To su lijekovi, kancerogene tvari i kemikalije iz okoliša [5].

Dakle, ksenobiotici su tvari koje su organizmu po svojem sastavu ili količini strane, a unose se u organizam iz različitih izvora te mogu uzrokovati promjenu toka fizioloških procesa [6].

Postoje mnoge skupine farmaceutika, ovisno o načinu djelovanja. Farmaceutici koji su najčešće otkriveni u okolišu su: [7]

1. analgetici (diklofenak, ibuprofen)
2. antibiotici (beta-laktamski antibiotici (penicilini), tetraciklini, sulfonamidi, kinoloni)
3. antiepileptici (karbamazepin)
4. beta – blokatori (atenolol, propranolol, metoprolol)
5. antidepresivi (fluoksetin)
6. steroidni hormoni (estrogeni)
7. pesticidi (DDT)

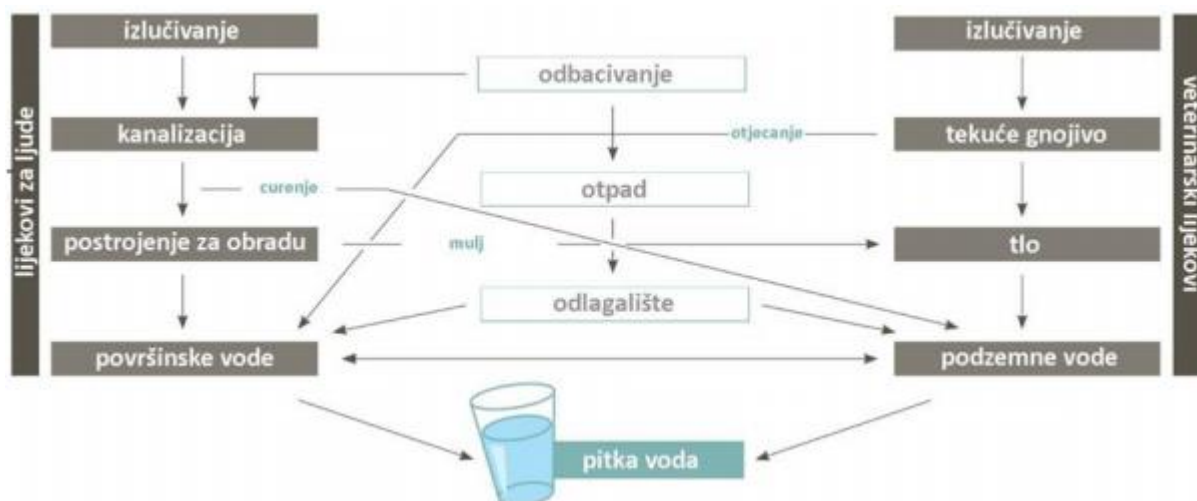
3. IZVORI KSENOBIOTIKA U OKOLIŠU

Najveći izvori ksenobiotika u okolišu su farmaceutska i kemijska industrija, rudarska industrija, postrojenja za izbjeljivanje papira, fosilna goriva i intenzivna poljoprivreda [8]. Farmaceutске industrije izvor su brojnih sintetičkih polimera koji se nakon konzumiranja izlučuju mokraćom te na taj način dospijevaju u otpadne vode. Postrojenja za izbjeljivanje papira glavni su izvor kloriranih organskih tvari u okolišu. Rudarske industrije emitiraju značajnu količinu teških metala u okoliš, dok fosilna goriva u svom sastavu već sadrže teške metale koji se izgaranjem otpuštaju u okoliš. Intenzivna poljoprivreda koristi pesticide, herbicide i gnojiva kako bi se poboljšao uzgoj dok s druge strane, njihova upotreba ima negativan utjecaj na okoliš [8].

Danas je poznato više od 70 000 sintetskih kemikalija, a svake godine uvodi se oko 1 000 novih [9]. Farmaceutici u okoliš većinom dospijevaju putem uređaja za obradu otpadnih voda jer se zbog značajne uporabe kontinuirano unose u kanalizacijski sustav, a učinkovitost njihovog uklanjanja nije na zadovoljavajućoj razini [10]. Različite vrste lijekova kao što su antibiotici, beta-blokatori, antidepresivi i sl. prolaze kroz uređaje za obradu otpadnih voda nepromijenjeni ili nastaju kao nusprodukt razgradnje drugih složenijih organskih molekula te se na taj način bioakumuliraju u okolišu, što im je predispozicija ulasku u hranidbeni lanac [11]. Od svih farmaceutika posebno zabrinjavaju antibiotici, koji su najpopularnija skupina lijekova. Isti pokazuju otpornost na mikrobiološku razgradnju u uređajima za obradu otpadnih voda, a stalno ispuštanje znatnih količina antibiotika u okoliš pogoduje razvijanju rezistentnih mikroorganizama, što predstavlja iznimnu opasnost.

Uklanjanje farmaceutika tijekom obrade otpadnih voda konvencionalnim uređajima je nedovoljno učinkovito, što im omogućava dospjeće u tlo, površinske vode, podzemne vode, a detektirani su i u obalnim područjima mora te vodi za piće [11]. Ljudi tako mogu unijeti neželjene farmaceutike preko vode za piće ili konzumiranjem vodenih organizama. Osim prolaska farmaceutika kroz uređaj za pročišćavanje otpadnih voda u okoliš, mulj tih istih uređaja koristi se kao gnojivo u poljoprivredi [11].

Putevi primarnog ulaska farmaceutika u okoliš prikazani su na Slici 1.



Slika 1. Putevi dospjeća farmaceutika u okoliš [11]

U današnje vrijeme mnogi su farmaceutici dostupni bez liječničkog recepta zbog čega ne postoje točni podaci o njihovoj količinskoj uporabi. Poznato je samo da se radi o sve većim količinama. Stoga je problematici onečišćenja okoliša farmaceuticima u posljednje vrijeme posvećena značajna pozornost.

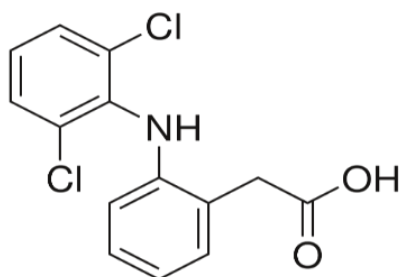
4. VRSTE FARMACEUTSKIH KSENOBIOTIKA U OKOLIŠU

4.1. Analgetici

Analgetici su lijekovi namijenjeni ublažavanju simptoma boli. Neki analgetici samo ublažuju bol, dok drugi uz to snizuju povišenu tjelesnu temperaturu (djeluju antipiretički) i sprječavaju upalu (djeluju antiflogistički). Djeluju na živčani sustav pri čemu ne uzrokuju gubitak svijesti. Prema jačini djelovanja, razlikuju se jaki i slabi analgetici. Slabi analgetici primjenjuju se kod bolova u koštano - mišićnom sustavu, kod glavobolje te u liječenju maligne boli u početnoj fazi, dok se jaki analgetici primjenjuju kada se slabijim ne može postići zadovoljavajući analgetski učinak [12].

Na Slici 2. prikazana je molekula diklofenaka. Diklofenak je jedan od najčešće korištenih analgetika (Tablica 1) koji uz snažno analgetsko djelovanje, djeluje antipiretički i protuupalno.

Ispušten u okoliš, isti može negativno utjecati na bubrege, jetra i škrge riba [13].



Slika 2. Diklofenak

U Tablici 1. navedena je potrošnja analgetika u Hrvatskoj od 2007. do 2013. godine.

Tablica 1. Potrošnja analgetika u Hrvatskoj od 2007. do 2013. godine [14]

DDD/1000/dan							
Analgetik	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Indometacin	1,79	1,59	1,67	1,44	1,21	1,21	1,25
Diklofenak	15,06	13,84	14,58	14,03	12,47	13,19	12,82
Piroksikam	4,42	3,47	3,42	3,11	2,79	2,45	2,15
Tenoksikam	0,45	0,23	0,01	0,01	0,02	0,01	0,00
Meloksikam	0,13	1,37	2,15	2,53	2,43	2,27	1,96
Ibuprofen	7,97	8,92	11,01	12,73	14,64	16,48	18,65
Ketoprofen	5,99	6,58	7,72	8,08	6,86	5,66	6,05

4.2. Antibiotici

Antibiotici su lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih zaraznih bolesti, a otkrio ih je 1928. godine Alexander Fleming. Prema vrsti djelovanja razlikuju se baktericidni (koji uništavaju bakterijske stanice) i bakteriostatski antibiotici (koji zaustavljaju rast i razvoj bakterija, nakon čega organizam sam uklanja preostale bakterijske stanice) [15].

Zbog sposobnosti prilagođavanja bakterija okolini, antibiotik tijekom liječenja gubi djelovanje te se danas teško pronalaze antibiotici koji će na potpuno nov način uništavati bakterijske stanice.

Upotreba antibiotika varira između 100.000 i 200.000 tona godišnje, od čega se 50 - 75 % upotrebljava u veterinarskoj medicini [16]. Godine 1999. u EU iskorišteno je 13.216 tona antibiotika, od čega je 65 % iskorišteno u humanoj medicini. Procjena potrošnje antibiotika u SAD-u je 22.700 tona godišnje, od čega se 50 % upotrebljava u humanoj medicini. Prema novim studijama 11.200 tona antibiotika u SAD-u prvenstveno se upotrebljava kao promotori rasta, dok se upotreba u kliničke svrhe svodi na svega 10 % [16].

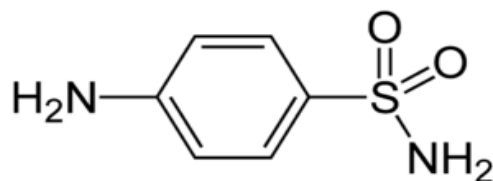
Navedeni podaci izrazito su bitni jer se $\frac{3}{4}$ ukupno konzumiranih antibiotika iz tijela izlučuju kao nepromijenjeni spojevi, ili kao aktivni metaboliti [16].

Najosjetljiviji ekosustavi po pitanju onečišćenja antibioticima su zatvoreni sustavi poput jezera i bara te tla u blizini urbanih i poljoprivrednih područja. Uslijed svoje biološke

aktivnosti, dolazi do razvoja i širenja rezistencije na antibiotike mikroorganizmima iz uređaja za pročišćavanje otpadnih voda te različitih učinaka na organizme u okolišu [16].

Slika 3. prikazuje molekulu sulfonamida čije dospijeće u okoliš utječe na ugibanje kukuruza kod viših koncentracija [16].

Novijim istraživanjima pokazalo se kako neke kultivirane biljke imaju sposobnost akumuliranja antibiotika iz tla [16]. Najviše koncentracije pronađene su u kukuruзу, salati i krumpiru. Osim navedenih biljaka, sposobnost akumulacije antibiotika također imaju i mrkva, kupus i luk. No, biljke u prosjeku akumuliraju manje od 0,1 % antibiotika koji je bio prisutan u tlu, tako da njihova konzumacija ne predstavlja značajan unos antibiotika u organizam [16].

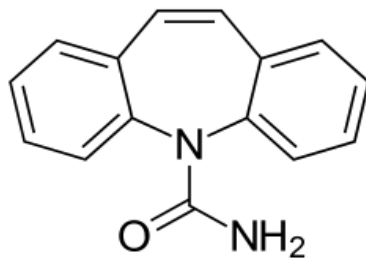


Slika 3. Sulfonamid

4.3. Antiepileptici

Antiepileptici pripadaju skupini lijekova koji se prvenstveno koriste za sprječavanje epileptičkih napadaja. Cilj antikonvulziva je suzbijanje brzog i pretjeranog paljenja neurona koji uzrokuju napadaje. Također se mogu koristiti za liječenje neuropatske boli i fibromijalgije. U skupinu antikonvulziva spadaju barbiturati, hidantoini, karboksamidi i sukcinimidi [17].

Karbamazepin (Slika 4) je antiepileptik iz skupine karboksamida (triciklični spoj sličan antipsihoticima i antidepresivima) s neurotrofnim i psihotropnim učinkom [17]. Isti se redovito nalazi u otpadnim vodama i u tlu [18]. Većini lijekova se s vremenom obrade smanjuje koncentracija, dok se kod karbamazepina izlazna koncentracija poveća za 80 do 120 % u odnosu na ulaznu koncentraciju [18].

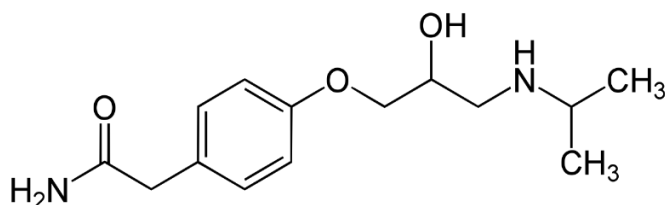


Slika 4. Karbamazepin

4.4. Beta – Blokatori

Beta - blokatori su skupina lijekova koji se koriste za liječenje raznih kardiovaskularnih bolesti kao što su aritmija, zatajenje srca, hipertenzija i koronarna bolest [19]. Najčešće korišteni beta – blokator u medicini je atenolol (Slika 5) koji dolazi u obliku tableta koje se uzimaju oralno. Koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka i bolova u prsima te može pomoći pri oštećenju srca nakon srčanog udara [19].

Nakon dospijea u okoliš beta - blokatori opstaju u okolišu nekoliko mjeseci i mogu uzrokovati poremećaj homeostatskog sustava u organizmima [20].



Slika 5. Atenolol

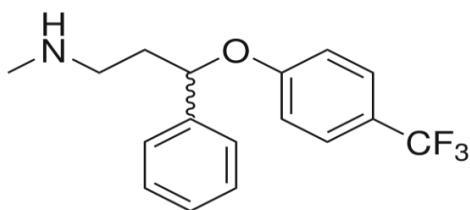
4.5. Antidepresivi

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste za liječenje depresije. Utječu na neurotransmitere u mozgu za koje se smatra da su uključeni u regulaciju raspoloženja. Antidepresivi mogu napraviti drastičan preokret u poboljšanju raspoloženja, zbog čega je njihova primjena široka. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin i fluvoksamin [21]. Potrošnja antidepresiva u svijetu prikazana je na Slici 6.



Slika 6. Potrošnja antidepresiva u svijetu u 2018. godini [22]

Kao i ostali farmaceutici, antidepresivi se većim dijelom izlučuju mokraćom te na taj način dospijevaju u okoliš. Dokazano je da fluoksetin (Slika 7) već u malim količinama usporava razvoj punoglavaca te uzrokuje promjene u ponašanju i režimu hranjenja riba [23]. Također, dokazano je da su ženke šišmiša koje unose hranu koja u tragovima sadrži fluoksetin manje privlačne mužjacima [24].



Slika 7. Fluoksetin

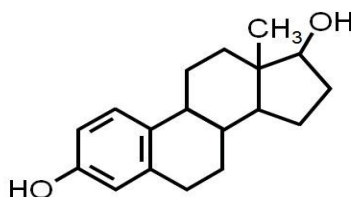
4.6. Steroidni hormoni

Hormoni su kemijske signalne tvari koje nastaju u endokrinim žlijezdama, a krvotokom se prenose do ciljnih organa. Njihova osnovna uloga u tijelu je održavanje homeostaze usklađivanjem funkcija pojedinih organa, primjerice metabolizma, ravnoteže vode i elektrolita u tijelu, rasta i razvoja te razmnožavanja i ponašanja [25].

Hormone dijelimo na tri glavne skupine, steroidni hormoni, peptidni i proteohormoni te hormoni koji nastaju iz aminokiseline tirozina. Međusobno se razlikuju po strukturi, načinu i mjestu biosinteze te djelovanju u organizmu. S obzirom na funkcije koje obavljaju mogu se podijeliti na: glukokortikoide (reguliraju metabolizam hranjivih tvari i uporabu energije), mineralokortikoide (reguliraju ravnotežu soli i vode), androgene (nadziru spolne funkcije u muškarca) te estrogene i progesteron (nadziru spolne funkcije u žene) [25].

Većina steroidnih hormona može se umjetno sintetizirati te se rabe kao lijekovi ili u nadomjesnomu hormonskom liječenju, što rezultira pojavu viših koncentracija hormona u okolišu. Na Slici 8. prikazana je struktura estrogena, najčešće upotrebljavanog hormona u humanoj medicini. Studije su pokazale da sintetički estrogen uzrokuje feminizaciju mužjaka riba čime drastično smanjuje njihovu reproduktivnu sposobnost, što može uzrokovati kolaps čitave populacije [26]. Studije su također pokazale kako povišena razina estrogena, prisutna u vodi za piće, uzrokuje smanjenje plodnosti kod muškaraca te povećava rizik od nastanka raka dojke kod žena [27].

Više koncentracije pojedinih komponenti estrogena koje su prikazane u Tablici 2. otkrivene su u različitim okolišnim i biološkim uzorcima prikupljenih na područja farma [28].



Slika 8. Estrogen

Tablica 2. Koncentracije E1 (estron), E2 (estradiol), E3 (estriol), EE2 (17 α -etinilestradiol) u ng/L u različitim uzorcima okoliša u SAD-u 2005.godine [28]

Uzorak	E1	17 α -E2	17 β -E2	E3	EE2
Stajski gnoj	5900-150,000	4000-84,000	1800-49,000	x	x
Otpadna voda s farmi	5200-5400	650-680	1000-1500	x	x
Obrađeno područje za hranjenje stoke	720	1100	1250	x	x
Ribnjak	650	x	x	x	x
Digestat	593	50	24	x	x
Urin domaćih životinja	416-490	x	85-97	127-193	x
Otpadna voda sa pašnjaka	78	31	18	x	x
Podzemna voda na dubini 1m	68,1	x	2,5	x	x
Morska voda	x	x	0,83	x	4,67

4.7. Pesticidi

Pesticidi su kemijske ili biološke tvari koje su neizostavne u poljoprivrednoj proizvodnji jer imaju važnu ulogu u suzbijanju ili uništavanju raznih vrsta nametnika, a njihova potrošnja u EU prikazana je na Slici 9. Ovisno o njihovoj namjeni, podijeljeni su u nekoliko skupina [29]:

Algicidi – sredstva za suzbijanje algi

Avicidi – sredstva za zaštitu od ptica

Akaricidi – sredstva za suzbijanje grinja

Arboricidi_ - sredstva za suzbijanje drveća

Baktericidi - sredstva za suzbijanje bakterija

Fungicidi – sredstva za suzbijanje gljiva

Herbicidi – sredstva za suzbijanje korova

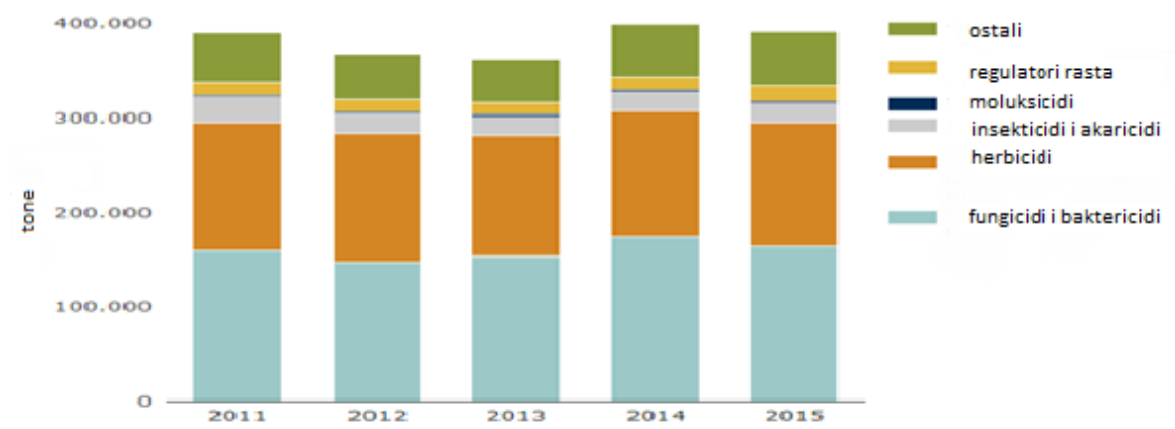
Insekticidi – sredstva za suzbijanje kukaca

Moluskicidi – sredstva za suzbijanje puževa

Nematocidi – sredstva za suzbijanje oblića

Rodenticidi – sredstva za suzbijanje glodavaca

Virucidi – sredstva za suzbijanje virusa

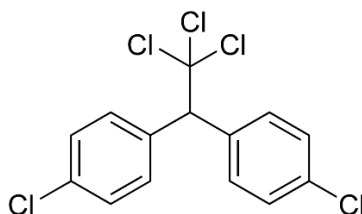


Slika 9. Potrošnja pesticida u EU od 2011. do 2015. godine [30]

Zbog njihove primjene na velikim površinama, pesticidi imaju veliki učinak na okoliš, osobito zbog ulaska u hranidbeni lanac. Na primjer, ako kemikalije iz pesticida, poput olova ili bakra, dospiju u vodene ekosustave, vodeni organizmi ih mogu „preuzeti“, čime ulaze u hranidbeni lanac te mogu oštetiti više sustava u ljudskom tijelu. Istraživanja su pokazala da preko 95 % herbicida i preko 98 % insekticida zbog djelovanja vjetra i vode ne dosežu ciljane organizme već dospijevaju u podzemne i površinske vode [31]. Prodorom u tlo uzrokuju gubitak biološke raznolikosti te uklanjaju veliki postotak organskih tvari pri čemu je tlo slabije kvalitete i manje je plodno, također, organske tvari pomažu pri zadržavanju vode u tlu, što je od velike važnosti za vrijeme suša [31].

Najpoznatiji pesticid koji spada u skupinu insekticida je DDT (diklordifeniltrikloretn). DDT je bijeli prah, bez mirisa i nije topiv u vodi. Pokazao se djelotvornim u borbi protiv malaričnih komaraca te su zahvaljujući njemu spašeni mnogi životi [32]. Međutim, DDT (Slika 10) je rekalcitrantni toksični insekticid koji ima veliku bioakumulativnu sposobnost te

se razgrađuje na toksične produkte, a vrijeme poluraspada je između 10 i 15 godina. U SAD-u je upotreba DDT-a zabranjena još 1973 godine. U nekim zemljama ponovo je dopuštena njegova uporaba jer su kukci postali imuni na druge insekticide [32].



Slika 10. DDT

5. ANALITIČKE METODE ODREĐIVANJA FARMACEUTIKA U OKOLIŠU

Niske koncentracije farmaceutika i prisutne interferencije u kompleksnim okolišnim uzorcima onemogućuju njihovo izravno mjerenje. Stoga je potrebno provesti predobradu uzorka s ciljem uklanjanja interferencija te prevođenja analita u oblik koji je pogodan za analizu u svrhu njegove lakše identifikacije i kvantitativnog određivanja. Za takvu pripremu uzorka najčešće se koristi ekstrakcija čvrstom fazom (eng. SPE, *solid-phase extraction*).

Niske koncentracije farmaceutika u kompleksnim uzorcima iz okoliša velik su problem prilikom njihovog kvantitativnog određivanja. Zbog toga se za određivanje farmaceutika u okolišu uglavnom primjenjuje tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. HPLC, *high performance liquid chromatography*) vezana sa spektrometrijom masa (eng. MS, *mass spectrometry*) i tekućinska kromatografija (eng. LC, *liquid chromatography*) vezana sa spektrometrijom masa [33].

5.1. Ekstrakcija čvrstom fazom

Ekstrakcija čvrstom fazom je oblik pripreme uzorka koji omogućuje izolaciju analita uklanjajući prisutne interferencije u uzorku. To omogućava dobivanje čistih ekstrakata što rezultira bolju kromatografsku analizu. S obzirom na mogućnost *off-line* i *on-line* izvedbe selektivne separacije, SPE je veoma korisna ekstrakcijska metoda. *Off-line* ekstrakcijski uzorci pripremaju se prije kromatografskog mjerenja, dok je *on-line* ekstrakcija direktno povezana s kromatografskim sustavom što predstavlja prednost u smislu manje kontaminacije uzorka, veće brzine i veće osjetljivosti [33]. Usporedbom s ostalim metodama poput ekstrakcije tekuće-tekuće, ekstrakcije po Soxhletu, SPE ima mnoge prednosti poput povećane selektivnosti, specifičnosti, manje potrošnje organskog otapala, kraćeg vremena pripreme te jednostavnijeg rukovanja, zbog čega danas ima široku primjenu u bioanalitici [34].

5.2. Kromatografske metode

Tekućinska kromatografija

Tekućinska kromatografija je metoda odjeljivanja komponenti u kojoj je mobilna faza tekuća, a odjeljivanje se postiže prolaskom tekuće mobilne faze kroz čeličnu kolonu napunjenu česticama stacionarne faze [35]. Koristi se uglavnom za polarne spojeve i spojeve koji su nestabilni na povišenoj temperaturi. Zbog svoje visoke osjetljivosti ima široku primjenu u identifikaciji i kvantifikaciji lijekova [35].

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti jedna je od najučinkovitijih metoda odjeljivanja velikog broja farmaceutika [35]. Zbog primjene visoko osjetljivih detektora dovoljne su nanogramske količine uzorka, a omogućeno je dobro razlučivanje sastojaka smjese. HPLC se koristi prilikom odjeljivanja alkana, steroida i lipida te prilikom određivanja polarnih i nepolarnih spojeva. Također se koristi pri ispitivanjima hrane, zraka te otpadnih voda [36].

Granica detekcije i kvantifikacije

Granica detekcije (eng. LOD, *limit of detection*) je najniža koncentracija analita u uzorku koja se može detektirati, no ne nužno i kvantificirati. Određuje se na temelju nagiba kalibracijskog pravca, standardne devijacije signala te omjera signala i šuma bazne linije, čija je prihvaćena vrijednost 3:1 [37, 38].

Granica kvantifikacije (eng. LQD, *limit of quantitation*) je najniža koncentracija analita u uzorku koja se može kvantificirati s prihvatljivom preciznošću i točnošću. Određuje se kao i granica detekcije, međutim, kao omjer signala i šuma bazne linije uzima se vrijednost 10:1 [37, 38].

U Tablici 3. prikazane su granice detekcije HPLC kromatografije za pojedine farmaceutike.

Tablica 3. Granice detekcije za pojedine farmaceutike određene HPLC metodom [39]

FARMACEUTIK	HPLC, LOD (µg/ml)
Klordiazepoksid	0,05
Flurazepam	0,07
Oksazepam	0,01
Lorazepam	0,01
Klonazepam	0,07
Alprazolam	0,02
Diazepam	0,03

Spektrometrija masa

Spektrometrija masa je analitička tehnika koja omogućuje kvalitativnu i kvantitativnu analizu organskih i anorganskih tvari, spojeva i smjese spojeva. Prednosti MS-a su niska granica dokazivanja i mogućnost odvajanja interferencija od željenog analita. U spektrometru masa, neutralne molekule se nabijaju, razdvajaju prema omjeru mase/naboja (m/z) i zatim se detektiraju [40]. MS se najčešće nadovezuje na HPLC i LC i time povećava kvalitetu analize.

Uz niže granice dokazivanja i kvantifikacije, HPLC-MS metode omogućuju određivanje molekulske mase farmaceutika kao i utvrđivanje struktura nepoznatih spojeva [41].

Tablica 4. Pregled metoda određivanja farmaceutika različitim kromatografskim tehnikama spregnutim sa masenom spektrometrijom za različite uzorke voda [41]

Farmaceutik Pharmaceutical	Matica Matrix	Analitička metoda Analytical method	LOQ/LOD	Iskoristivost Recovery	Kvantificirane koncentracije Quantified concentrations
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/0,01–1,38 ng l ⁻¹	60–80 %	8,75–286 ng l ⁻¹
sulfametazin sulfamethazine			–	30–50 %	0,458–36,4 ng l ⁻¹
sulfametoksazol sulfamethoxazole			–	30–100 %	10,8–284 ng l ⁻¹
N ⁴ -acetilsulfametazin N ⁴ -acetylsulfamethazine			–	35–70 %	0,43–16,4 ng l ⁻¹
N ⁴ -acetilsulfametoksazol N ⁴ -acetylsulfamethoxazole			–	30–110 %	3,23–67,4 ng l ⁻¹
+ drugi sulfonamidi + other sulfonamides			–	30–120 %	0,08–522 ng l ⁻¹
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater izvorska voda spring water	SPE-LC-ESI-MS/MS	10 ng l ⁻¹ /1 ng l ⁻¹	90,4–117,4 %	14,1–697,4 µg l ⁻¹
sulfametazin sulfamethazine			5 ng l ⁻¹ /0,5 ng l ⁻¹	87,4–106,0 %	nd
sulfametoksazol sulfamethoxazole			5 ng l ⁻¹ /0,5 ng l ⁻¹	93,1–111,4 %	0,5–12,5 µg l ⁻¹
trimetoprim trimethoprim			50 ng l ⁻¹ /5 ng l ⁻¹	47,0–117,0 %	1,6–3,5 µg l ⁻¹
ciprofloksacin ciprofloxacin			10 ng l ⁻¹ /1 ng l ⁻¹	46,5–68,9 %	nd
enrofloksacin enrofloxacin			5 ng l ⁻¹ /0,5 ng l ⁻¹	61,5–79,2 %	1,06–84,2 µg l ⁻¹
norfloksacin norfloxacin			10 ng l ⁻¹ /1 ng l ⁻¹	72,4–114,0 %	0,05–0,06 µg l ⁻¹
febantel febantel			1 ng l ⁻¹ /0,1 ng l ⁻¹	96,0–99,5 %	0,003–0,4 µg l ⁻¹
prazikvantel praziquantel			1 ng l ⁻¹ /0,1 ng l ⁻¹	64,3–116,5 %	nd
sulfametoksazol sulfamethoxazole	voda za piće drinking water	SPE-UPLC- -QQIT-MS/MS	18 ng l ⁻¹ /5,5 ng l ⁻¹	81 %	432 ng l ⁻¹
trimetoprim trimethoprim	podzemna voda		8,1 ng l ⁻¹ /2,4 ng l ⁻¹	67 %	259 ng l ⁻¹
ciprofloksacin ciprofloxacin	ground water površinska voda		23 ng l ⁻¹ /7 ng l ⁻¹	140 %	278 ng l ⁻¹
albedazol albednazole	surface water otpadna voda wastewater		10,5 ng l ⁻¹ /3,2 ng l ⁻¹	130 %	nd
+ drugi + others			–	22–146 %	5–20130 ng l ⁻¹
sulfadiazin sulfadiazine	površinska voda surface water	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/1 ng l ⁻¹	92 %	10–1000 ng l ⁻¹
sulfametazin sulfamethazine			np/1 ng l ⁻¹	93 %	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			np/3 ng l ⁻¹	87 %	
N ⁴ -acetilsulfadiazin N ⁴ -acetylsulfadiazine			np/5 ng l ⁻¹	104 %	
N ⁴ -acetilsulfametazin N ⁴ -acetylsulfamethazine			np/5 ng l ⁻¹	95 %	
N ⁴ -acetilsulfametoksazol N ⁴ -acetylsulfamethoxazole			np/5 ng l ⁻¹	91 %	

Koncentracije farmaceutika u podzemnim i površinskim vodama su reda veličine ngl^{-1} , dok se veće vrijednosti (μgl^{-1}) pojavljuju u otpadnim vodama i na izlaznoj strani postrojenja za obradu otpadnih voda (Tablica 4).

6. SANACIJA VODE ONEČIŠĆENE FARMACEUTSKIM KSENOBIOTICIMA

Povećana upotreba farmaceutika i njihovo kontinuirano ispuštanje u okoliš ugrožava ponovnu upotrebu pročišćene otpadne vode. Obrada otpadnih voda provodi se s ciljem uklanjanja suspendiranih tvari i patogenih mikroorganizama te smanjenja vrijednosti kemijske i biokemijske potrošnje kisika kako bi obrađena voda bila pogodna za ispuštanje u okoliš [41].

Metode obrade otpadnih voda podijeljene su u tri osnovne skupine: biološke, fizikalne i fizikalno-kemijske te kemijske metode [42]. Moderna postrojenja za obradu otpadnih voda koriste više različitih procesa. Prvi stupanj obrade otpadne vode obuhvaća fizikalne procese kojima se, prolaskom kroz mrežaste strukture različitih dimenzija, iz voda uklanjaju velika onečišćenja poput granja, plastike i sl. Nakon toga se pristupa primarnoj obradi u kojoj se iz vode uklanjaju taložne i plutajuće tvari uz dodavanje koagulanata i flokulanata. Kod sekundarne obrade primjenjuju se biološke metode temeljene na aktivnosti mikroorganizama koji uklanjanju biorazgradiva organska onečišćivala koristeći ih za rast stanične biomase. Kemijske metode temelje se na oksidaciji onečišćivala korištenjem klora, kalijeva permanganata, kisika ili vodikovog peroksida [42].

Zbog visoke cijene potrebnih kemikalija i mogućnosti nastanka toksičnih spojeva, ograničena je uporaba kemijskih metoda.

Kada konvencionalne metode obrade otpadnih voda nisu dovoljno učinkovite, kao zamjena nudi se primjena naprednih oksidacijskih procesa.

6.1. Napredni oksidacijski procesi

Napredni oksidacijski procesi (eng. AOPs, *Advanced Oxidation Processes*) obuhvaćaju visokoučinkovite i destruktivne metode uklanjanja organskih onečišćivala prisutnih u otpadnoj vodi [42]. Temelj njihovog djelovanja je stvaranje visoko reaktivnih i kratkoživućih hidroksil radikala ($\text{HO}\cdot$). Zahvaljujući visokom oksidacijskom potencijalu (2.80 V), sposobni su oksidirati teško razgrađiva organska onečišćivala u lakše razgrađive komponente. Budući da primjenom AOP-a nastaje zanemariva količina sekundarnog otpada, ubrajaju se u skupinu nisko otpadnih tehnologija. S obzirom da se mogu provoditi na sobnoj temperaturi i pri atmosferskom tlaku njihova primjena predstavlja veliku prednost s tehnološkog i ekonomskog aspekta [43].

U ovu skupinu procesa pripadaju ozonizacija, fotokataliza, Fentonov proces te procesi u kojima se stvaranje hidroksil radikala postiže pomoću UV zračenja [43].

Ozonizacija

Ozon je izrazito jak oksidans koji se u vodi raspada na hidroksil radikale koji su jače oksidacijsko sredstvo od samog ozona (indirektna oksidacija). Također, ciljano reagira sa spojevima koji sadrže specifične funkcionalne skupine poput nezasićenih i aromatskih ugljikovodika s hidroksilnim, amino i drugim skupinama (direktna oksidacija). Vrsta oksidacije ovisi o uvjetima provedbe procesa, pH vrijednosti, temperaturi i kemijskom sastavu vode. Iako se ozonizacijom uspješno uklanjaju loš miris i boja te razaraju anorganske i organske tvari prisutne u otpadnim vodama, metoda se slabije upotrebljava zbog mogućnosti stvaranja opasnih međuprodukata (ako voda sadrži ione broma, klora i joda) te velikih investicijskih troškova. Neki se farmaceutski spojevi poput karbamazepina mogu razgraditi i ozonom i hidroksil radikalima nastalim njegovim raspadom [43].

Fotokataliza

Fotokataliza je proces u kojem se pod utjecajem zračenja i katalizatora organske tvari prisutne u otpadnoj vodi mineraliziraju ili prevode u biološki razgrađive produkte [43].

Procesom fotokatalize, hidroksil radikali nastaju apsorpcijom UV zračenja na poluvodičkom katalizatoru (metalni oksidi). Kao katalizator najčešće se upotrebljava titanijev dioksid (TiO_2). Postupak fotokatalize uspješan je pri transformaciji organskih onečišćivala i obradi voda s visokom vrijednosti kemijske potrošnje kisika (KPK). Fotokataliza korištena je pri uklanjanje karbamazepina iz sintetske bolničke vode [43]. Studije [43] su pokazale da je upotrebom UV/ TiO_2 u vremenu od 4 sata uspješno uklonjeno 78 % antiepileptika. Nadalje, pokazano je da se kombinacijom fotokatalize i ozonacije pospješuje uklanjanje penicilina iz otpadne vode farmaceutske industrije [43]. Glavni nedostatak fotokatalize su veliki investicijski troškovi [43].

Fentonov proces

Hidroksil radikali u Fentonovom procesu nastaju reakcijom Fe^{2+} iona s vodikovim peroksidom. Fentonov proces uspješno se koristi za obezbojenje, uklanjanje mirisa, okusa i razgradnju onečišćivala. Učinkovitost samog procesa ovisi o koncentraciji Fe^{2+} iona i vodikovog peroksida, molarnom omjeru $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$, pH vrijednosti sustava (pH=3) i temperaturi. Dokazano je da se Fentonovim procesom organska onečišćivala razgrađuju do manje toksičnih, nakon čega se uklanjaju biološkim postupcima. Nedavne studije [43] pokazuju da je Fentonov proces vrlo učinkovit za uklanjanje diklofenaka iz otpadnih voda te da stupanj uklanjanja istog iznosi 74 %.

Tablica 5. prikazuje učinkovitost uklanjanja farmaceutika konvencionalnim i naprednim procesima obrade.

Tablica 5. Učinkovitost uklanjanja farmaceutika konvencionalnim i naprednim procesima obrade [44]

	PROCES OBRADE	UČINKOVITOST UKLANJANJA FARMACEUTIKA, %
KONVENCIONALNI PROCESI	Aktivni mulj	7 – 100
	Biološka filtracija	6 - 71
	Primarno taloženje	3 - 45
	Koagulacija, filtracija i taloženje	5 - 36
NAPREDNI PROCESI	Ozonizacija	1 - 100
	Ozonizacija i katalitička ozonizacija	9 - 100
	Fotoliza	29
	Fotooksidacija (UV/H ₂ O ₂)	52 - 100
	Fotokataliza (UV/TiO ₂)	< 95
	Biomembrana	23 – 99
	Mikrofiltracija i reverzibilna osmoza	91 – 100
	Reverzna osmoza	62 – 97
	Ultrazvuk	24 - 100

7. SANACIJA TLA ONEČIŠĆENOG FARMACEUTSKIM KSENOBIOTICIMA

Zbog manjeg broja organizama, ksenobiotične tvari u tlu ne stvaraju tolike probleme kao u vodnim sustavima, no predstavljaju veliki problem pri uzgoju hrane u poljoprivrednoj proizvodnji gdje u konačnici procjeđivanjem završavaju u vodotocima i podzemnim vodama.

Sanacija ili remedijacija tla je postupak u kojem se smanjuju ili u potpunosti uklanjaju onečišćujuće tvari iz tla do razine pogodne za ponovno korištenje tla u neku svrhu.

7.1. Biološka remedijacija tla

Biološka remedijacija tla obuhvaća metode kojima se sanacija provodi pomoću mikroorganizama ili biljaka. U nastavku je opisano nekoliko metoda:

Bioremedijacija tla

Bioremedijacija tla se temelji na sposobnosti mikroorganizama (bakterije, gljivice, kvasci) da provode biorazgradnju kemikalija. Biološka degradacija odvija se u stanicama mikroorganizama, gdje se pomoću enzima onečišćujuće tvari razgrađuju u metabolite. Mikroorganizmi na taj način iskorištavaju ksenobiotike te ih prevode u manje toksične produkte.

Bioventilacija tla

Bioventilacija je „*in situ*“ oblik bioremedijacije u kojem se kroz bušotine uvode zrak, kisik ili metan. Plinovi se uvode brzinom kod koje se njihovim strujanjem pojačava isparavanje organskih onečišćujućih tvari te se na taj način smanjuje njihova koncentracija u tlu [45].

Fitoremedijacija tla

Fitoremedijacija je metoda sanacije onečišćenog tla pomoću biljaka koje imaju sposobnost uklanjanja i razgradnje velikog broja onečišćujućih tvari, posebice metala. Većina biljaka iz tla akumulira metale koji su vezani za njihov rast i razvoj (Fe, Mn, Zn, Cu, Mg, Mo, Ni), a neke čak akumuliraju teške metale koji nemaju biološku funkciju u biljkama (Cd, Cr, Pb, Co, Ag, Se i Hg). Takve biljke nazivaju se hiperakumulatori [45].

Fitoakumulacija je postupak u kojem hiperakumulatori organska onečišćivala i teške metale korijenovim sustavom prenose iz tla u svoje površinske dijelove.

U Tablici 6. prikazane su biljke koje služe za fitoremedijaciju onečišćenog tla [45].

Tablica 6. Biljne vrste koje služe za fitoremedijaciju onečišćenog tla [45]

ONEČIŠĆIVALO	BILJNA VRSTA
Kadmij	Smeđa ili indijska gorušica, etiopijska gorušica, neke vrste vrba i breza, poljska čestika, konoplja
Krom	Smeđa ili indijska gorušica
Cezij	Rumenika, smeđa ili indijska gorušica, suncokret, kelj, neke vrste vrba
Bakar	Smeđa ili indijska gorušica, neke vrste vrba, uljana repica, trputac, konoplja
Živa	Smeđa ili indijska gorušica, suncokret, hibridne topole, neke vrste vrba
Nikal	Smeđa ili indijska gorušica, suncokret, špinat, kupus, grašak, ječam, bob, ricinus, poljska čestika, konoplja
Olovo	Smeđa ili indijska gorušica, suncokret
Arsen	Hibridne topole, neke vrste johe, jasike i vrbe, paprati, uljana repica
Selen	Kanola, smeđa gorušica, kenaf
Uran	Kineski kupus, smeđa gorušica, suncokret, kelj
Cink	Zob, smeđa ili indijska gorušica, ječam, neke vrste vrbe, poljska čestika, uljana repica, trputac, konoplja
Talij	Uskolisna ognjica

Hlapiva i poluhlapiva onečišćenja	Lucerna, djeteline, raž, sirak, neke vrste vrba, topola i joha, borovnica, smreka, vlasulja, bazga, dud
Agrokemikalije	Lucerna, hibridne topole, vrbe, dud
Eksplozivi	Raž, sirak, djeteline, lucerna, neke vrste vrba, topola i jasika, čempres, šaš

Fitovolatizacija podrazumijeva transport onečišćujuće tvari transpiracijom biljaka uz otpuštanje istih u istome ili promijenjenom obliku u atmosferu. U atmosferi se onečišćujuće tvari samo rasprše pa je upitno ako je ova metoda pogodna za sanaciju [45].

8. OSVRT NA ZAKONODAVNI OKVIR

U kolovozu 2013. godine europska komisija usvaja novu Direktivu 2013/39/EU o prioritetnim tvarima koja se nadovezuje na Okvirnu direktivu o vodama (ODV) 2000/60/EZ i Direktivu 2008/105/EZ [46]. Novom Direktivom emisije prioritetnih tvari u vodene sustave trebale bi se okončati unutar sljedećih 20 godina. Strategija sprječavanja onečišćenja obuhvaća listu od 45 prioritetnih tvari koje predstavljaju rizik za vodene sustave, a navedene su u Dodatku X ODV-a. Neke su tvari zbog postojanosti (P), bioakumulativnosti (B) i toksičnosti (T) (PBT svojstva) dodatno označene kao prioritetne opasne tvari. Prema zahtjevima ODV-a, za sve tvari iz Dodatka X, zemlje članice dužne su uspostaviti programe kontrole emisija i mjera kojima će se smanjiti i/ili potpuno ukinuti njihovo ispuštanje u vodene sustave. Reviziju liste prioritetnih tvari ODV propisuje svake četiri godine [46].

Novom direktivom uvodi se „*watch lista*“, popis koji sadrži 10 novih, do sada neidentificiranih onečišćujućih tvari koje bi mogle štetno utjecati na vodene sustave i ljudsko zdravlje. Tvari sa ovog popisa ispituju se u svakoj državi članici jednom godišnje u svrhu dobivanja reprezentativnih podataka. Na „*Watch listi*“ pronađena su tri farmaceutska spoja: 17 α -etinilestradiol (EE2), 17 β -estradiol (E2) i diklofenak [46].

Utjecaj farmaceutika na okoliš prvi put se spominje u Direktivi iz 1993. godine (Direktiva 93/39/EEC), a kasnije direktive 2001/83/EC i 2004/27/EC daju više prostora ovoj temi [47]. Direktiva 2001/83/EC se odnosi na rizike za okoliš koji proizlaze iz primjene, skladištenja i odlaganja farmaceutika, a ne iz same proizvodnje farmaceutika. Prema Direktivi 2001/83/EC zahtjev za odobrenje novih farmaceutika mora sadržavati ocjenu rizika koju farmaceutik može imati za okoliš (eng. ERA, *Environmental Risk Assessment*). ERA je proces koji se sastoji od dvije faze. U fazi I ocjenjuje se izloženost okoliša lijeku, izračunava se predvidiva koncentracija farmaceutika u vodenom okolišu (eng. PEC, *Predicted Environmental Concentration*). Ako je PEC u površinskim vodama ispod $0,01 \text{ g L}^{-1}$, pretpostavlja se da farmaceutik ne predstavlja rizik za okoliš i nisu potrebna dodatna ispitivanja. Ako je PEC u površinskim vodama jednaka ili iznad $0,01 \text{ g L}^{-1}$, onda se pristupa fazi II, u kojoj se provode analize postojanosti farmaceutika u okolišu i njegovog utjecaja na okoliš.

U Republici Hrvatskoj je potreba ocjene rizika za okoliš tijekom izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet regulirana Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet [47]. Pravilnikom se propisuje da opis farmaceutika koji se stavlja u promet mora sadržavati mjere za uklanjanje njegovog ostatka [47].

9. ZAKLJUČAK

Farmaceutski ksenobiotici su tvari koje dolaze u okoliš iz antropogenih izvora, a danas su prisutni u sve većim koncentracija, kako u ljudskom organizmu, tako i u okolišu. Farmaceutici koji se najčešće proizvode, svojim sastavom nisu prilagođeni prirodi jer su umjetno proizvedeni te postaju problem za okoliš. Postoje načini na koji se oni tretiraju, ali svakako uzrokuju štetni utjecaj na sastavnice okoliša, ponajviše na vode te tako i na sve organizme uključujući i čovjeka koji tu istu onečišćenu vodu konzumiraju. Samom spoznajom da određeni farmaceutski ksenobiotici pomažu u borbi s pojedinim teškim bolestima, dolazi do naglog porasta proizvodnje, a manje se pridaje značaj okolišnim problemima koje uzrokuju. Pomoću analitičkih metoda mogu se određivati njihove koncentracije u okolišu, a ponekad je potrebna i sanacija onečišćenih područja. Utjecaj farmaceutika na okoliš, njihovo odlaganje, skladištenje pa i sama proizvodnja kontrolira se zakonodavnim aktima. Ovo područje je vrlo povoljno za daljnja istraživanja, kao na primjer pronalazak alternativnih zamjena koje bi bile povoljnije po okoliš, bez većih štetnih utjecaja, jer prvenstveno da bi čovjek bio zdrav, mora živjeti u zdravom okolišu.

10. POPIS LITERATURE

- [1] Gudelj I. Nove onečišćujuće tvari - ksenobiotici. *Hrvatske vode*. 2016. 24(95), str. 58-61.
- [2] Posavec D. *Ksenobiotici*. Završni rad. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu. 2015.
- [3] Thakur, Indu Shekhar. *Xenobiotics: Pollutants and their degradation-methane, benzene, pesticides, bioabsorption of metals*. New Delhi: 2007.
- [4] Posavec D. *Ksenobiotici*. Završni rad. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu. 2015.
- [5] Gudelj I. Nove onečišćujuće tvari - ksenobiotici. *Hrvatske vode*. 2016. 24(95), str. 58-61.
- [6] Posavec D. *Ksenobiotici*. Završni rad. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu. 2015.
- [7] Gređelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.
- [8] Posavec D. *Ksenobiotici*. Završni rad. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu. 2015.
- [9] *Čime se sve trujemo*. Dostupno na: <http://www.7dnevno.hr/zdravlje/cime-se-sve-trujemo>. Datum pristupa: 22.4.2019.
- [10] Gudelj I. Nove onečišćujuće tvari - ksenobiotici. *Hrvatske vode*. 2016. 24(95), str. 58-61.
- [11] Gređelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.
- [12] Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*. 2014. 23(1), str. 7-13.

[13] Gredelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.

[14] Krnić, D Anić-Matić A, Došenović S, Draganić, P, Žeželić D, Puljak L. National consumption of opioid and nonopioid analgesics in Croatia : 2007-2013. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015. 11(1), str. 1305-1314.

[15] *Medical news today*.

Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/10278.php>. Datum pristupa: 8.05.2019.

[16] Gredelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.

[17] *Cochrane*. Dostupno na: <https://www.cochrane.org/hr/CD010567/lijekovi-antiepileptici-za-ublazavanje-neuropatske-boli-i-fibromijalgije-prikaz-cochrane-sustavnih>. Datum pristupa: 21.06.2019.

[18] Qu S, Kolodziej E, Long SA, Gloer JB, Patterson EV, Baltrusaitis J. Product-to-Parent Reversion of Trenbolone: Unrecognized Risks for Endocrine Disruption. *Science*. 2013. 342(6156), str. 347-351.

[19] Knežević A. Beta-blokatori i njihova klinička primjena. *Medicus*. 2010. 19(2), str. 123-129.

[20] Gredelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.

[21] *Plivazdravlje*, Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/16139/Antidepresivi.html#23408>.

Datum pristupa: 25.06.2019.

- [22] *Mordor intelligence*. Dostupno na: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/antidepressants-market>. Datum pristupa: 25.06.2019.
- [23] Gredelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.
- [24] *Umwelt Bundesamt*. Dostupno na: <https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/pharmaceuticals-in-the-environment-the-global>. Datum pristupa: 11.07.2019.
- [25] *Znanje*. Dostupno na: <http://www.znanje.org/i/i20/00iv03/00iv0306/mat/>. Datum pristupa: 11.07.2019.
- [26] Gredelj A. *Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda*. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet. 2015.
- [27] Kerkez J. *Utjecaj endokrinih modulatora na okoliš*. Završni rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet. 2016.
- [28] Muhammad M., Xiaoming S., Yuanyuan W., Dennis M., Yuesuo Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment international*. 2017. 99, str. 107-119 .
- [29] *European commission*. Dostupno na: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides_en. Datum pristupa: 14.08.2018.
- [30] *European Environment Agency*.
Dostupno na: <https://www.eea.europa.eu/airs/2017/environment-and-health/pesticides-sales>. Datum pristupa: 14.08.2018.
- [31] Dronjak, D. *Pesticidi - utjecaj i posljedice*. Završni rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2016.
- [32] Dostupno na: <http://eskola.chem.pmf.hr/odgovori/odgovor.php3?sif=856>

Datum pristupa: 29.08.2019.

[33] Periša M, Babić S. Farmaceutici u okolišu. *Kemija u industriji*. 2016. 65(9-10), str. 471-482.

[34] Borković, I. *Razvoj i validacija kromatografske metode za određivanje alendronata*. Završni rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2017.

[35] Andrijanić, I. *Validacija metode tekućinske kromatografije ultravisoke djelotvornosti za određivanje razgradnih produkata risperidona*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet. 2017.

[36] Zgfree. Dostupno na: http://free-zg.t-com.hr/Svjetlana_Luterotti/09/091/09131.htm. Datum pristupa: 29.08.2019.

[37] E-škola. Dostupno na: <https://repozitorij.kemija.unios.hr/islandora/object/kemos%3A281/datastream/PDF/view>, Datum pristupa: 30.08.2019.

[38] Andrijanić, I. *Validacija metode tekućinske kromatografije ultravisoke djelotvornosti za određivanje razgradnih produkata risperidona*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet. 2017.

[39] Behnoush, B., Sheikazadi, A., Bazmi, E., Fattahi, A., Sheikazadi, E., Saberi Anary, S. H. Comparison of UHPLC and HPLC in Benzodiazepines Analysis of Postmortem Samples. *Medicine*. 2015. 94(14).

[40] Borković, I. *Razvoj i validacija kromatografske metode za određivanje alendronata*. Završni rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2017.

[41] Periša M, Babić S. Farmaceutici u okolišu. *Kemija u industriji*. 2016. 65(9-10), str. 471-482.

- [42] Barbarić, J. *Učinkovitost razgradnje diklofenaka u vodi UV-A/FeZSM5/H₂O₂ procesom*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2015.
- [43] Zrnčević, S. Farmaceutici i metode obrade otpadne vode iz farmaceutske industrije. *Hrvatske vode*. 2016. 24(96), str. 119-136.
- [44] Barbarić, J. *Učinkovitost razgradnje diklofenaka u vodi UV-A/FeZSM5/H₂O₂ procesom*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije. 2015.
- [45] Sofilić T. *Onečišćenje i zaštita tla*. Znanstveni rad. Sisak: Sveučilište u Zagrebu, Metalurški fakultet. 2014.
- [46] Bujas, R., Antolić, J., Medić, Đ. Prijedlog europskog zakonodavstva o dopuni liste prioritetnih i prioritetnih opasnih tvari. *Hrvatske vode*. 2013. 21(86).
- [47] Čogelja Čajo, G., Osrečki, V., Tomić, S. Utjecaj lijekova na okoliš. *Kemija u industriji*. 2010. 59, str. 351-354.

11. POPIS SLIKA

Slika 1. Putevi dospjeća farmaceutika u okoliš

Slika 2. Diklofenak

Slika 3. Sulfonamid

Slika 4. Karbamazepin

Slika 5. Atenolol

Slika 6. Potrošnja antidepresiva u Svijetu u 2018. godini

Slika 7. Fluoksetin

Slika 8. Estrogen

Slika 9. Potrošnja pesticida u EU od 2011. do 2015. godine

Slika 10. DDT

12. POPIS TABLICA

Tablica 1. Potrošnja analgetika u Hrvatskoj od 2007. do 2013. godine

Tablica 2. Koncentracije E1 (estron), E2 (estradiol), E3 (estriol), EE2 (17 α -etinilestradiol) u ng/L u različitim uzorcima okoliša u SAD-u 2005.godine

Tablica 3. Granice detekcije za pojedine farmaceutike određene HPLC metodom

Tablica 4. Pregled metoda određivanja farmaceutika različitim kromatografskim tehnikama spregnutim sa masenom spektrometrijom za različite uzorke voda

Tablica 5. Učinkovitost uklanjanja farmaceutika konvencionalnim i naprednim procesima obrade

Tablica 6. Biljne vrste koje služe za fitoremedijaciju onečišćenog tla