

Fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika otkrivenih u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro

Šubić, Samanta

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:931975>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Samanta Šubić

**Fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika
otkrivenih u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za Organsku kemiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Valerija Vrčeka. Podaci o frekvenciji i koncentraciji odabranih farmaceutika u rijekama Jadro i Cetina rezultati su iz projekta boDEREC-CE (Board for Detection and Assessment of Pharmaceutical Drug Residues in Drinking Water – Capacity Building for Water Management in Central Europe).

Zahvaljujem prof. dr. sc. Valeriju Vrčeku na vremenu i trudu koji je poklonio za izradu ovoga diplomskoga rada.

Zahvaljujem obitelji na vrijednostima koje su usadili u mene tijekom odrastanja.

Zahvaljum Maxu koji je bio beskompromisna podrška tijekom studiranja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Nova onečišćivala.....	1
1.2. Farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu detektirani u okolišnim vodama.....	3
1.3. Važnosti izvora i rijeke Jadro.....	5
1.4. Važnosti izvora i rijeke Cetine.....	7
1.5. Povezanost Jadra i Cetine podzemnim tokovima.....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	13
4.1. Fizikalno-kemijski parametri lijekova lociranih u CE i JD.....	16
4.1.1. Adsorpcija farmaceutika za tlo i sediment.....	17
4.1.2. Parametri fotorazgradnje	18
4.1.3. Parametri anaerobne biorazgradnje.....	20
5. ZAKLJUČAK.....	22
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	24
7. LITERATURA.....	25
8. SAŽETAK / SUMMARY.....	29
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....	30

1.UVOD

1.1. Nova onečišćivala

Nova onečišćivala (eng. emerging contaminants) se velikim dijelom odnose na farmaceutike i proizvode za osobnu njegu koji se pojavljuju u okolišu. Iako su strukture mnogih lijekova nestabilne, njihova je rasprostranjenost u okolišu značajna jer je brzina otpuštanja u okoliš veća od brzine transformacije i degradacije. Sulfonamidi i fluorokinoloni su vrlo stabilni farmaceutici, zatim slijede makrolidi, tetraciklini, aminoglikozidi i β -laktamski antibiotici. U tlo i sedimente najbrže se apsorbiraju tetraciklini i fluorokinoloni, zatim makrolidi, sulfonamidi, aminoglikozidi i β -laktamski antibiotici (Čogelja Čajo i sur., 2010). Zbog svoje bioakumulacije i toksičnosti mogu uzrokovati štetne učinke na vodene organizme (Chen i sur., 2018). Na primjer, aktivni fenolni spojevi, prirodni steroidni estrogeni i sintetski steroidni estrogeni mogu poremetiti endokrini sustav čak i pri vrlo niskim koncentracijama i uzrokovati štetne učinke poput razvojnih abnormalnosti ili smanjene plodnosti (Wang i sur., 2018). Nedavne studije povezuju povećanu smrtnost supova u Indiji i izloženost ptica antiupalnom lijeku diklofenaku. Populacije supova smanjile su se za više od 90 % od sredine 1990.-ih (Nambirajan i sur., 2018). Ptice su uginule od zatajenja bubrega nakon što su se hranile leševima stoke koja je liječena diklofenakom.

Iako su detektirane koncentracije u okolišu puno manje od koncentracija koje se koriste za liječenje ljudi, ribe i ostali vodeni organizmi mogu biti izloženi povećanim koncentracijama zbog bioakumulacije.

Kako bi se spriječili slični scenariji, potrebno je razvijati metode praćenja novih onečišćivala u okolišu. Napretkom analitičkih metoda, tijekom posljednja dva desetljeća, moguće su detekcije sve nižih koncentracija, sve do ppt i ppq razina, što olakšava otkrivanje i praćenje kontaminanata u uzorcima iz okoliša (Stefanakis i Becker, 2020).

Europska unija je sastavila dvije liste za praćenje: „Popis prioriternih tvari“ i „Popis za praćenje.“

Prva prioriteta lista objavljena je 2001. godine i sadržavala je 33 tvari koje treba pratiti. Danas je na snazi Direktiva 2013/39/EU unutar koje se prati 48 tvari kako bi se prikupili podaci na temelju kojih će se provoditi odgovarajuće mjere.

„Popis za praćenje“ uveden je Direktivom 2013/39/EU kao mehanizam za prikupljanje podataka o monitoringu i identifikaciji tvari od najveće zabrinutosti. Prvi je takav popis objavljen 2015. godine i uključivao je deset tvari, dok je treći popis iz 2020. godine uključivao devet tvari ili grupa tvari. Tvari koje se nalaze na toj listi moraju se do četiri godine pratiti unutar cijele EU.

U Republici Hrvatskoj pokazatelji kakvoće industrijskih otpadnih voda koje se ispuštaju u sustav javne odvodnje ili u površinske vodotokove te njihove granične vrijednosti uređene su Zakonom o zaštiti okoliša (NN 80/13), Zakonom o vodama (NN153/09;63/11;130/11;56/13 i 14/14), Pravilnikom o graničnim vrijednostima emisija otpadnih voda (NN80/13) te Uredbom o standardu kakvoće voda (NN 73/13; 151/14) (Zrnčević, 2015).

1.2. Farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu detektirani u okolišnim vodama

Nova onečišćivala se mogu podijeliti u glavne grupe: farmaceutici, proizvodi za osobnu njegu i endokrini disruptori (Stefanakis i Becker, 2020).

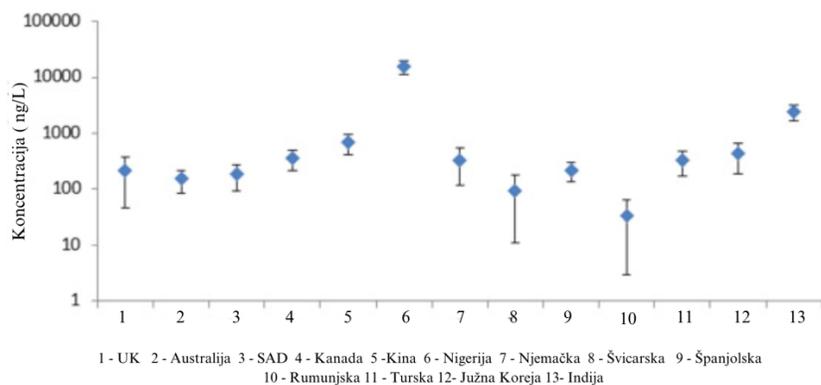
Tablica 1. Glavne grupe novih onečišćivala i njihove podgrupe (preuređeno prema Stefanakis i Becker, 2020).

GLAVNE GRUPE	PODGRUPE
FARMACEUTICI	Antibiotici za ljude i vetrinu
	Analgetici, protuupalni lijekovi
	Psijatrijski lijekovi
	β -blokatori
	Regulatori lipida
	Kontrasti rendgenskih zraka
PROIZVODI ZA OSOBNU NJEGU	Mirisi
	Sredstva za zaštitu od sunca
	Sredstva protiv ugriza insekata
ENDOKRINI DISRUPTORI	Hormoni, insekticidi, polimeri (npr. bisfenol A)

Farmaceutici se koriste se za liječenje bolesti kod ljudi i životinja dok se proizvodi za osobnu njegu (PCP) koriste kako bi poboljšali kvalitetu života. Ostale grupe novih onečišćivala su: perfluorirani spojevi, surfaktanti i površinski aktivne tvari, usporivači gorenja, industrijski aditivi i agensi, benzinski aditivi, antiseptici.

PPCP spojevi u okoliš dospijevaju putem ljudskog urina i fekalija, odlaganjem neiskorištenih proizvoda te putem poljoprivrednih aktivnosti (Stuart i sur., 2012).

Postrojenja za obradu otpadnih voda su trenutno najveći izvor farmaceutika. Prisustvo farmaceutika ovisi o načinu obrade otpadnih voda te o fizikalno-kemijskim svojstvima farmaceutika (koeficijent razdiobe oktanol-voda (K_{ow}), koeficijent razdiobe (K_d), konstanta ionizacije (K_k) i koeficijent sorpcije na organski ugljik (K_{oc})).



Slika 1. Koncentracije (ng/L) NSAID detektirane u površinskim vodama različitih zemalja (preuzeto i prilagođeno iz Ebele i sur., 2016).

Detekcija prvog lijeka u vodenom okolišu objavljena je u SAD-u 1976. godine kada je klofibrična kiselina (metabolit hipolipemika klofibrata) pronađena u pročišćenoj otpadnoj vodi u rasponu koncentracija od 0,8 $\mu\text{g/L}$ do 2 $\mu\text{g/L}$. Kroz različita istraživanja diljem svijeta, uočeno je da se koncentracije i vrste PPCP-ova detektiranih u vodama razlikuju među državama pa čak i regijama unutar iste države, što otežava globalnu usporedbu razina PPCP-a. Tako, na primjer, usporedba koncentracija NSAID-a (nesteroidni protuupalni lijekovi, eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) u površinskim vodama različitih zemalja (slika 1), pokazuje velike razlike (pojedine se vrijednosti razlikuju i do 200 puta) (Ebele i sur., 2016).

1.3. Važnosti izvora i rijeke Jadro

Izvor rijeke Jadro nalazi se u Splitsko-dalmatinskoj županiji na zapadnom obronku planine Mosor. Tijekom povijesti je ovaj izvor zbog visine i dostupnosti pitke vode, bio strateški važno mjesto kao i tok rijeke Jadro. Duljina rijeke od izvora do ušća iznosi oko 4318 metara.

Danas izvor rijeke pripada općini Klis koju snabdijeva pitkom vodom. Osim Klisa, vode Jadra su važne za stanovništvo Splita, Solina, Kaštela i Trogira, te općine Podstrana, Seget i Okrug koji ovu vodu koriste svakodnevno. Do 1950. se ova voda pročišćavala taloženjem i filtracijom, no danas se vrši zakonom propisana dezinfekcija vode klorom. Kod većih se kiša voda zamućuje, što stvara probleme u radu vodovoda (Interreg - IPA CBC, 2020). Prema pokazateljima kakvoće rijeka Jadro pripada prvoj kategoriji voda na cijelom toku od izvora do vodnih pragova nizvodno od središnjega dijela grada. Nizvodni dio rijeke (koji je pod utjecajem mora) i ušće pripadaju drugoj kategoriji voda (Kapelj i sur., 2011).

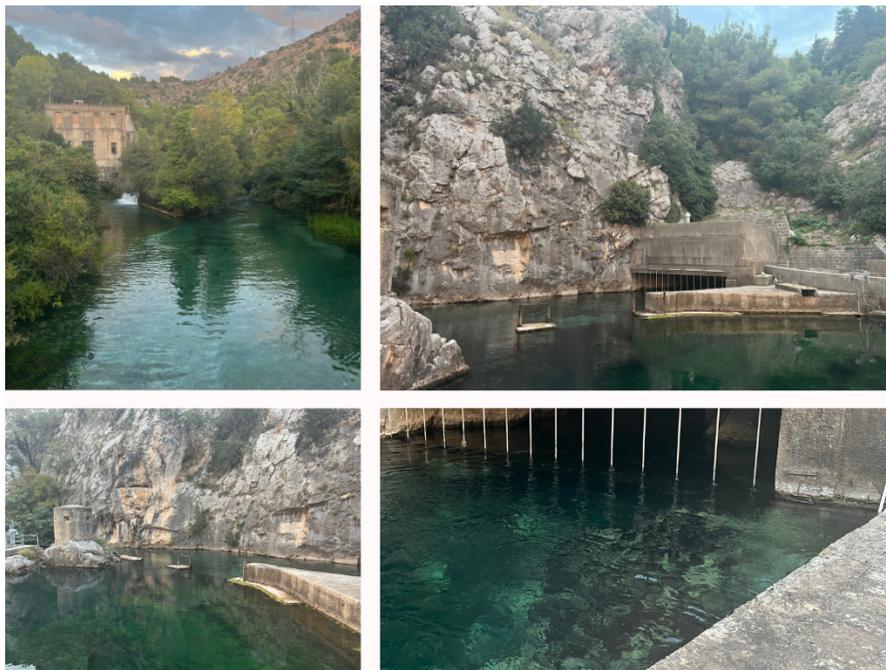
Slivno područje karakterizira prevlast karbonatnih stijena, prisutnost vapnenačkih grebena, zaravni, škrapa, jama, uskih i suhих udolina, uvala, ponikva i manjih plodnih polja. Slijev Jadra čini 5 bujičnih pritoka od kojih su najznačajniji Rupotina i Poklinovac. Dio gornjeg toka rijeke Jadro zaštićen je kao posebni ihtiološki rezervat. (Službeni vjesnik općine Klis 1/2014, 2014) Vode Jadra su kalcijsko-hidrokarbonatnog tipa, niske mineralizacije i niskog udjela otopljenih CO₂, klorida i sulfata. Varijabilnost osnovnog ionskog sastava vode, stanja zasićenosti i parcijalnog pritiska CO₂, pokazatelji su nedovoljne homogenizacije i relativno kratkog vremena zadržavanja vode u vodonosniku, odnosno brzog prolaza svakog novog doprinosa kroz vodonosnik (Interreg - IPA CBC, 2020).

Iznad samoga izvora, danas se nalazi betonska konstrukcija koja služi zaštiti izvora od odrona stijena.

Stanovništvo općine Klis danas se većinom bavi poljodjelstvom, voćarstvom i povrtlarstvom, a jedan je dio zaposlen u obližnjim gradovima Solinu i Splitu. Poslovanja koja su značajna za gospodarstvo ovog područja su: tvornica za preradu mesa i mesnih prerađevina, kamenolom u Dugobabama, kamenolom Klis, skladište i veleprodaja boja i lakova, bravarija, prerada i konzerviranje voća, građevinarske firme, proizvodnja i prodaja aluminijskih profila, klesarstvo.

Veliko područje općine Klis nalazi se u II. i III. zoni sanitarne zaštite te mali dio u I. zoni što uz nepostojanje odgovarajuće komunalne infrastrukture koči brži gospodarski razvitak. Prema *Službenom vjesniku Općine Klis 1/2024* (www.klis.hr), početkom 2014. je na području općine Klis postojalo više „divljih“ lokacija na koje se nekontrolirano odlagao otpad, a to su: Belimovača, Konjsko – trafostanica, Konjsko – trafostanica, Dugobabe, Konjsko – livade, Kočinje brdo – Klis, Nasuprot Voljaka. Početkom 2021. godine (u vrijeme trajanja boDEREC-CE projekta) izdan je novi *Službeni vjesnik Općine Klis 1/2021* (www.klis.hr) u kojem se nabrajaju aktualna odlagališta raznih vrsta otpada. Nabrojene lokacije su: cesta prema Majdanu, cesta prema Kamenolomu Pomgrad, Klis Ozrna, cesta prema Brštanovu, predio Kočinje Brdo.

Za vrijeme trajanja boDEREC-CE projekta u okolnim mjestima i selima nije bilo kanalizacijske infrastrukture. Početkom svibnja 2023., započeli su radovi na izgradnji kanalizacijskog sustava i dijela vodoopskrbe u Klisu, u naselju Bašići, Klis Kosa, Majdan te jačanje kapaciteta za centar Klisa (www.klis.hr).



Slika 2. Izvor rijeke Jadro (fotografije: Samanta Šubić).

1.4. Važnosti izvora i rijeke Cetine

Rijeka Cetina se nalazi u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Izvire na nadmorskoj visini od 385 metara, podno Dinare. Nalazi se 7 kilometara od mjesta Vrlike, u blizini sela Cetina po kojoj je rijeka dobila ime. Rijeka Cetina je duga 105 kilometara (Bonacci i Roje-Bonacci, 2001) te se kod Omiša ulijeva u Jadransko more. Najpoznatija vrela iz kojih izvire Cetina su Veliko vrilo, Vukovića vrilo, Batica vrilo. Jedina nepresušna vrela u donjem toku Cetine je skupina od tri vrela pod nazivom Studenci (Gojsalića, Jurjevića i Remušića vrela) (Bartulović, 2018).

Od 1972. godine sva su vrela Cetine zaštićena kao hidrološki spomenici.

Cetinu čine dva toka. Prvi je tok vidljiv na Zemljinoj površini (orografski sliv) , a drugi je sustav podzemnih voda koje dolaze sa planina i polja jugozapadne Bosne. Ova dva sliva čine hidrološki sliv veličine 3860 km². Sliv Cetine ima složen reljef koji čine krške planine, zaravni, polja. Planinskom području sliva pripada 58,4% ukupnog sliva. Planinsko područje karakteriziraju karbonatne stijene od kojih prevladavaju vapnenci. Najveći je dio zaravni kamenit, a slojne i pukotinske šupljine su ispunjene rahlim tlom. Duž se sliva prostiru Cetinsko, Vrličko, Koljansko, Ribaričko, Hrvatačko i Sinjsko polje čije se visine nizvodno smanjuju. (Baučić, 1967)

Prepoznat je hidroenergetski potencijal rijeke Cetine tako da je na Cetini izgrađeno pet hidroelektrana (HE) : HE Peruća, HE Orlovac, HE Đale, HE Zakućac i HE Kraljevac. Također, na Cetini se nalaze četiri akumulacije, tri duga hidrotehnička tunela i cjevovoda (Bonacci i Roje-Bonacci, 2001).

Važni gradovi koji se nalaze uz Cetinu su Sinj, Omiš i Trilj. Iz dokumenta *Poboljšanje vodno-komunalne infrastrukture aglomeracije* može se iščitati kakav je sustav javne odvodnje otpadnih voda u Omišu: „Mješoviti sustav odvodnje prevladava u središnjem dijelu Omiša. Središnji dio kanalizacijskog sustava ima dosta problema u funkcioniranju uslijed taloženja materijala, prodora mora, oštećenja cjevovoda i sl. te je ovaj dio nužno sanirati barem na kritičnim mjestima kako bi se spriječila infiltracija morske vode u sustav i eksfiltracija otpadne vode bez pročišćavanja u okoliš. U istočnom dijelu aglomeracije kanalizacijski sustav nije izgrađen. Ovo je područje vrlo urbanizirano, a prikupljanje otpadnih voda odvija se putem septičkih jama koje su neadekvatno

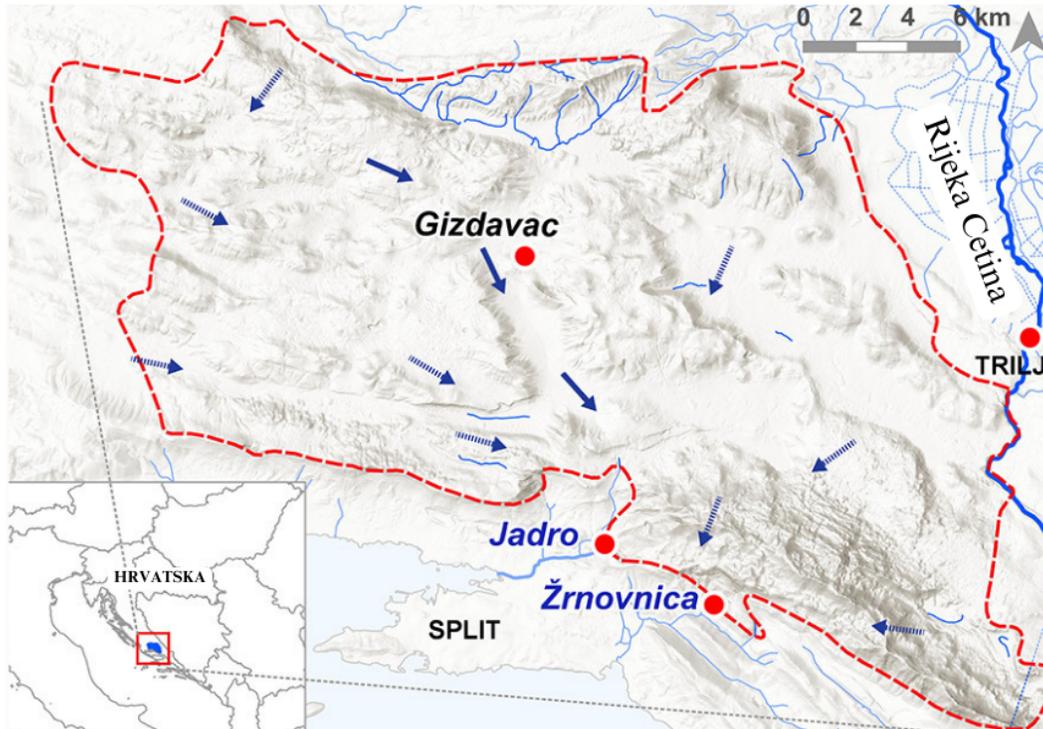
izvedene, često bez dna pa se otpadne vode direktno ispuštaju u okoliš.“ U sklopu europskog projekta „*Poboljšanje vodno-komunalne infrastrukture aglomeracije Omiš*“ radi se na izgradnji adekvatni javnog sustav odvodnje otpadnih voda koji funkcionira u skladu s hrvatskim zakonima. U vrijeme boDEREC-CE projekta, sličnu problematiku zbrinjavanja i odvodnje otpadnih voda imaju i Sinj i Trilj za koje su također raspisani i odobreni europski projekti „*Projekt poboljšanja vodno-komunalne infrastrukture Aglomeracije Sinj*“ i "*Projekt integralnog sustava vodoopskrbe i odvodnje Cetinske krajine – Trilj, Otok i Dicmo*" koji su u tijeku i čiji se završetak očekuje uskoro.



Slika 3. Rijeka Cetina u gradu Trilju (fotografija: Samanta Šubić)

1.5. Povezanost Cetine i Jadra podzemnim tokovima

Krški je reljef iznimno zahtjevan za istraživanje te i danas nisu u potpunosti razjašnjeni svi podzemni tokovi krških voda. Kako bi se dokazala povezanost podzemnih tokova Cetine i Jadra, provedeno je trasiranje natrijevim fluorescinom. Prvo trasiranje provedeno je 11. rujna 1963. ubacivanjem natrijeva fluoresceina u ponor kod Grabova mlina u dolini rijeke Cetine u koji voda ponire u sušnom razdoblju. Tim trasiranjem dokazana je vodna veza ovog dijela terena s izvorima Jadro i Žrnovnica. Trasiranje je provedeno u sklopu izrade projektne dokumentacije za HE Đale i detaljnije je opisano u elaboratu Geotehnike godine 1975. Međutim, rezultati trasiranja su preuzeti iz Hidrogeološke studije općine Split (Kapelj i sur., 2011).



Slika 4. Prikaz sliva (crvena iscrtkana linija), podzemnih tokova (plave strjelice) i mjesta uzorkovanja (crvene točke) tijekom provedbe projekta boDEREC-CE (preuzeto i prilagođeno prema Selak i sur., 2022a).

Izotopnim istraživanjima provedenim 2005. godine utvrđeno je da dva izvora u slivu Cetine (izvori Grab i Ruda) dijele isto priljevno područje s Jadrom i Žrnovnicom (Jalžić i Kovač-Konrad, 2019). Egzaktno je dokazana velika sličnost sadržaja kisikovih i vodikovih izotopa s izvora Ruda i Grab (Cetina) s vodom Jadra i Žrnovnice (Kapelj i sur., 2011).

Vanjsko područje sliva Jadra je dio sliva rijeke Cetine koji uvelike utječe na vode izvora Jadra. Utjecaj Cetine na vode izvora Jadra od većeg je značaja otkad su izgrađene hidroelektrane i akumulacije na rijeci Cetini zbog čega je porasla razina vode na području akumulacija te veće količine vode dotječu u vodonosnik izvorišta Jadra.

Prema hidrogeološkim podacima glavina voda dolazi iz ponora Grabov mlin u kanjonu rijeke Cetine, ali i s šireg slivnog područja splitskog zaleđa (Štambuk-Giljanović, 2002).



Slika 5. Jedan od vrela rječice Grab. Dužina toka iznosi oko 3 kilometra. Ulijeva se u tok rijeke Ruda koja se ubrzo ulijeva u Cetinu (fotografija: Samanta Šubić).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Dio ovog istraživanja provedeno je na temelju podataka prikupljenih tijekom aktivnosti projekta boDEREC-CE (engl. Board for Detection and Assessment of Pharmaceutical Drug Residues in Drinking Water – Capacity Building for Water Management in Central Europe) (Interreg Central Europe boDEREC-CE, 2022).

Ciljevi projektnih aktivnosti su bili unaprijediti znanja o identifikaciji, praćenju ponašanja, modeliranju pronosa i tehnološkim mogućnostima uklanjanja PPCP-ova u vodnim resursima korištenim u vodoopskrbi.

Tijekom istraživanja utvrđena je prisutnost farmaceutika i proizvoda za osobnu njegu (PPCP) u rijeci Cetini i na izvoru Jadra. Pregledom podataka o vrsti i frekvenciji pojave lijekova u naše dvije rijeke otkriveni su zanimljivi profili: u rijeci Cetini uočena je pojava analgetika (ibuprofen, acetaminofen i kofein) i antidijabetika meformina, dok je na izvoru rijeke Jadro detektiran širi spektar lijekova, antiepileptici (karbamazepin i lamotrigin), opioidni analgetik (tramadol), antihipertenziv (valsartan), antimikotik (klimbazol), antibiotik (sulfametoksazol), lijek za liječenje ovisnosti o nikotinu (kotlinin (*metabolit nikotina*)).

Analitička preklapanja vrijede za molekule DEET (N,N-dietil-meta-toluamid) i 1H-benzotriazol, odnosno ta su dva PPCP-a locirani i u rijeci Cetini i na izvoru Jadra.

Stoga se postavlja opravdano pitanje o razlozima pojave ovakvih farmaceutskih klastera ovisnih o lokaciji uzorkovanja.

U potrazi za mogućim odgovorom, u okviru ove diplomske radnje, proveden je komparativni pregled fizikalno-kemijskih svojstava ispitivanih lijekova i njihovog tržišnog udjela na prostoru Republike Hrvatske. Cilj je ove diplomske radnje pronaći parametre koji tumače očiglednu razliku u pojavnosti PPCP-ova u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro (Slika 4).

3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade diplomskog rada korišteni su znanstveni radovi bibliografskih baza podataka PubMed, Medscape, ScienceDirect i Hrčak. Baze su pretraživane prema ključnim riječima: emerging contaminants, pharmaceuticals and personal care products in water, karst spring, Jadro, Cetina, EPISUITE, photodegradation, anaerobic biodegradation.

Također, korištene su mrežne stranice HALMED-a kao i službene mrežne stranice Općine Klis, grada Trilja, Omiša i Sinja.

Korištene su knjige i časopisi o Cetini i Jadru. Veliki izvor informacija je bila nedavno objavljena monografija boDEREC-CE projekta (Interreg Central Europe boDEREC-CE, 2022)

Za izračune fizikalno-kemijskih karakteristika korišten je internetski portal ChemSpider, besplatno dostupna online baza podataka kemikalija u vlasništvu Kraljevskog kemijskog društva (RSC). Sadrži informacije o više od 100 milijuna molekula iz više od 270 izvora podataka, a svaka od njih ima jedinstveni identifikator koji se zove ChemSpider Identifier

(<http://www.chemspider.com/>). Također je korišteno sklopovlje EPI Suite™, programski paket prilagođen za operacijski sustav Windows, koji sadrži modele za procjenu fizikalno-kemijskih svojstava kemijskih struktura i njihovih kemijskih sudbina u okolišu (<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>).

US EPA je razvila EPI Suite™ koji se temelji na modulima BIOWIN i AOPWIN za procjenu kemijske sudbine organskih spojeva u okolišu. Za korištenje EPI Suite™-a, potrebna je ASCII specifikacija molekulske strukture (SMILES) koja nosi linijski zapis za kodiranje molekularnih struktura. EPI Suite™ (verzija 4.11) sastoji se od 13 različitih modela: KOWWIN™, AOPWIN™, HENRYWIN™, MPBPWIN™, BIOWIN™, BioHCwin, KOCWIN™, WSKOWWIN™, WATERNT™, BCFBAF™, HYDROWIN™, KOAWIN i AEROWIN™.

Konačno, korišten je računski portfolio ACD/Labs Percepta Platform, koji omogućuje procjenu molekularnih svojstava kemijskih struktura (<https://www.acdlabs.com/products/percepta-platform/>).

4. REZULTATI I RASPRAVA

U okviru europskog projekta boDEREC-CE napravljene su analize novih onečišćivala u podzemnim vodama krškog refelja Hrvatske (i Austrije). Cilj projekta je bio unaprijediti znanja o porijeklu, transportu i ponašanju PPCP spojeva (Selak i sur., 2022b). Uzorci su prikupljeni na površinskim i podzemnim vodama u razdoblju od listopada 2019. do studenog 2022. godine na izvorima Jadra (JD) i Žrnovnice, bušotini Gizdovac te rijeci Cetini (CE). Tijekom navedenog perioda provedeno je 5 kampanji prikupljanja uzoraka koji su analizirani u češkom laboratoriju Povodi Vitavy.

Provedena je laboratorijska analiza za 109 različitih farmaceutskih spojeva i proizvoda za osobnu njegu (PPCP) uz pomoć tekućinske kromatografije ultra visoke djelotvornosti u tandemu s trostrukim kvadrupolnim masenim spektrometrom.

Tablica 2. Rezultati detekcije PPCP spojeva u CE i JD (preuređeno prema Interreg Central Europe boDEREC-CE, 2022).

NAZIV	CAS	GRUPA	FREKVENCIJA DETEKCIJE	C_{max} / (ng/L)	C_{min} / (ng/L)	C_m / (ng/L)	C_1 / (ng/L)	LOD / (ng/L)	LOKACIJA DETEKCIJE
IBUPROFEN	15687-27-1	FARMACEUTIK	0,06	55,2	20,4	37,8	-	7	CE
METFORMIN	657-24-9	FARMACEUTIK	0,1	166	25,1	82,5	-	7	CE
PARACETAMOL	103-90-2	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	12,6	3	CE
KOFEIN	58-08-2	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	146	30	CE
KLIMBAZOL	38083-17-9	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	18,4	3	JD
VALSARTAN	137862-53-4	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	10,1	3	JD
KARBAMAZEPIN	298-46-4	FARMACEUTIK	0,06	0,6	0,5	0,55	-	3	JD
TRAMADOL	27203-92-5	FARMACEUTIK	0,06	0,3	0,3	0,3	-	3	JD
SULFAMETOKSAZOL	723-46-6	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	0,7	3	JD
KOTININ	486-56-6	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	1,2	7	JD
LAMOTRIGIN	84057-84-1	FARMACEUTIK	0,04	-	-	-	0,6	3	JD
1H-BENZOTRIAZOL	95-14-7	PPCP	0,17	372	22,3	51,7	-	7	JD, CE
DEET	134-62-3	PPCP	0,27	135	12,7	39,4	-	3	JD, CE

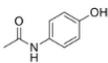
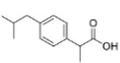
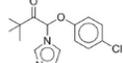
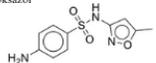
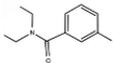
c_{max} = maksimalna koncentracija ; c_{min} = minimalna koncentracija ; c_m = medijalna koncentracija ; c_1 = koncentracija detekcije u jednoj kampanji (single event detection) ; LOD = granica dokazivanja (engl. limit of detection)

Rezultati (tablica 2) ukazuju na prisutnost 13 različitih PPCP-ova u rasponu od 10 ng/L do 372 ng/L, među kojima je 11 farmaceutika, te 2 spoja koji su tvari iz kategorije proizvoda za osobnu njegu.

Sve kemijske strukture lociranih PPCP-ova u rijekama Cetina i Jadro prikazane su na slici 6. Zanimljivo je uočiti da su u rijeci Cetini detektirani isključivo analgetici ibuprofen, acetaminofen i kofein te antidijabetik meformin, dok su na izvoru rijeke Jadro detektirani antimikotik

klimbazol, antihipertenziv valsartan, antiepileptici karmabazepin i lamotrigin, antibiotik sulfametoksazol, opioidni analgetik tramadol te kotinin koji se koristi za liječnje ovisnosti o nikotinu. Jedina dva PPCP spoja koja su detektirana u obje rijeke su aktivni sastojak repelenata N,N-dietil-meta-toluamida (DEET) i aktivni sastojak deterdženata 1H-benzotriazol. Dok je distribucija DEET-a vezana uz zračna strujanja pa je njegova istovremena pojava u obje rijeke očekivana, pojavnost 1H-benzotriazola u obje rijeke može biti indikator povezanosti dvaju sliva, Cetine i Jadra (vidi poglavlje 1.5.), masovne uporabe istoga (perilice suđa) ili izuzetne otpornosti istoga prema kemijskoj i biološkoj razgradnji.

Kako bi se objasnilo uočeno grupiranje farmaceutika detektiranih u rijeci Cetini odnosno na izvoru rijeke Jadro, potrebno je locirati strukturne, kemijsko-fizikalne ili biološke sličnosti dviju skupina spojeva. U potrazi za zajedničkim parametrima koji povezuju klaster lijekova iz dviju rijeka, razmatrane su strukture lijekova, njihova zastupljenost na hrvatskom tržištu te različiti fizikalno-kemijski parametri.

CE	JD
Acetaminofen 	Karbamazepin 
Ibuprofen 	Klimbazol 
Kofein 	Kotinin 
Metformin 	Lamotrigin 
	Sulfametoksazol 
	Valsartan 
1H-benzotriazol 	DEET 

Slika 6. Strukture PPCP-ova lociranih u rijekama Cetina (CE) i Jadro (JD).

Iz slike 6 je razvidno da ne postoje značajne strukturne, topografske ili funkcionalne sličnosti među spojevima koji čine klaster lociran u rijeci Cetini, odnosno na izvoru Jadro. Prema tome,

strukturni parametar ne može biti razlog „okupljanja“ pojedinih farmaceutika u Cetini, odnosno u Jadru.

Tablica 3. Prikaz lijekova detektiranih u Cetini i Jadru te njihove potrošnje u 2021.godini.

Lijekovi detektirani u Cetini ili Jadru	Potrošnja lijekova u 2021.godini (DDD/1000/dan)
KOLEKALCIFEROL	76,94*
IBUPROFEN	20,79*
METFORMIN	38,70*
TRAMADOL + PARACETAMOL	12,97*
PARACETAMOL	5,65*
KOFEIN	0,00*
KLIMBAZOL ^a	0,30
VALSARTAN	26,20*
KARBAMAZEPIN	1,50
TRAMADOL	1,49
SULFAMETOKSAZOL	0,20
KOTININ ^b	0,29
LAMOTRIGIN	1,40

^a Antimikotici za sustavnu upotrebu

^b Skupina lijekova za liječenje ovisnosti o nikotinu

* Na popisu 50 najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj

Službeni podaci (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED, 2021) o potrošnji lijekova (tablica 3) pokazuju zanimljivi razlikovni podatak između dvije skupine lijekova: svi lijekovi koji su locirani u rijeci Cetini pripadaju popisu 50 najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj (npr. DDD/1000/dan za metformin iznosi 38,7). U slučaju skupine lijekova lociranih na izvoru rijeke Jadro to vrijedi samo za valsartan (DDD/1000/dan = 26,2). No ti podatci nisu dovoljni za tumačenje uočene klasterizacije lijekova u različitim rijekama. Moguće je, naime, pretpostaviti da mnogobrojnije stanovništvo duž rijeke Cetine koristi navedene lijekove, koji nakon uporabe i eliminacije u okoliš ne migriraju do rijeke Jadro, no tada je teško objasniti zašto se na izvoru rijeke Jadro pojavljuju manje korišteni lijekovi (poput klimbazola, DDD/1000/dan = 0,30). Za jasniju sliku trebalo bi prikupiti informacije o potrošnji lijekova na lokalnoj razini.

Na službenom popisu „50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2021. godini“ na 24. mjestu nalazi se, na primjer, kombinacija „tramadol + paracetamol“ pa se može pretpostaviti da će tramadol i paracetamol biti detektirani zajedno - u kombinaciji. No paracetamol je detektiran u Jadru, ali ne i u Cetini, dok je tramadol detektiran u Jadru, a u Cetini nije. Ta informacija potvrđuje da sudbina lijeka ovisi o fizikalno-kemijskim parametrima pojedinog farmaceutika, kao i okoliša u kojem se farmaceutik nalazi.

4.1. Fizikalno-kemijski parametri lijekova lociranih u CE i JD

Koristeći EPI Suite™ i ACD/Labs Percepta platforme (tablica 4) dobiveni su fizikalno-kemijski parametri korisni za usporedbu svojstava PPCP-ova i njihovih sudbina u okolišu. Komparativni pregled tih parametara može dati uvid u faktore koji mogu utjecati na pojavnost različitih farmaceutika u rijekama Cetine i Jadra.

Tablica 4. Pregled fizikalno-kemijskih parametara, dobivenih pomoću EPI Suite™ i/ili ADC/Labs protokola, lijekova detektiranih u rijekama Cetina (CE) i Jadro (JD).

	NAZIV	EPI Suite							ACD/Labs Percepta Platform - PhysChemModule	
		logKow	topljivost u vodi 25°C / (mg/L)	vjerojatnost brze biorazgradnje	OH Rate Constant / (E-12 cm ³ /molekula-sekundi)	atmosfera oksidacija t _{1/2} / h	Koc	ukupno uklanjanje u pročišćavanju otpadnih voda / (%)	ACD/ logD (ph 5,5)	ACD/ logD (ph 7,4)
CE	IBUPROFEN	3,79	41,05	0,0334	11,8423	10,838	394,3	28,72	2,25	0,45
	METFORMIN	-1,40	1,00E+06	0,6769	110,5296	1,161	140,9	1,85	-3,37	-3,36
	PARACETAMOL	0,27	3,04E+07	-0,1124	17,6761	7,261	61,72	1,86	0,4	0,4
	KOFEIN	0,16	2632	0,5019	19,4185	6,61	10	1,85	0,28	0,28
JD	KLIMBAZOL	3,76	8,281	-1,1869	52,7453	2,433	566,3	20,42	2,94	3,32
	VALSARTAN	3,65	1,406	-1,1260	42,7863	3	1.024E+006	16,92	0,28	-0,89
	KARBAMAZEPIN	2,25	17,66	-0,0744	80,7469	1,59	3871	2,96	2,28	2,28
	TRAMADOL	3,01	1151	-1,43	147,3172	0,871	803,7	3,52	-0,5	0,52
	SULFAMETOKSAZOL	0,48	3942	-0,2907	200,1360	0,641	1531	1,88	0,56	-0,56
	KOTININ	0,34	4,89E+07	0,241	26,1157	4,915	807,5	1,85	0,1	0,17
	LAMOTRIGIN	0,99	3127	-0,8104	193,3994	0,664	1353	1,89	1,43	1,68
CE i JD	1H-BENZOTRIAZOL	1,17	5957	0,4544	1	10,696	996,2	1,96	1,54	1,5
	DEET	2,26	666	-0,5924	25,3083	5,072	536,6	2,45	2,24	2,24

Vjerojatnost brze biorazgradnje (linearni model) (engl. Probability of Rapid Biodegradation (linear model))

Konstanta brzine reakcije s OH (engl. OH Rate Constant)

Koeficijent adsorpcije na tlo (Koc (PCKOCWIN v1.66))

Ukupno uklanjanje u pročišćavanju otpadnih voda (Total Removal In Wastewater Treatment)

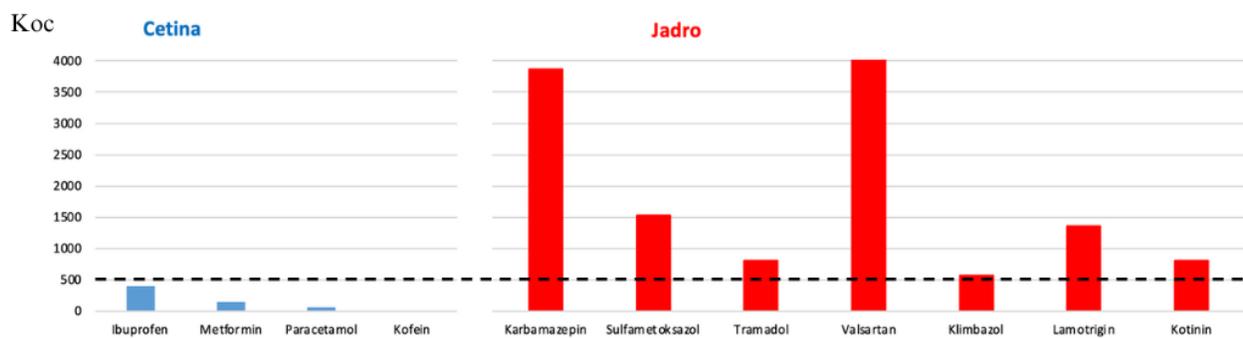
4.1.1. Adsorpcija farmaceutika za tlo i sediment

Između različitih parametara prikazanih u tablici 4 ističe se koeficijent adsorpcije na tlo (K_{oc}) kao mogući razlikovni indikator, prema kojem se mogu podijeliti dvije skupine lijekova – oni koji se pojavljuju u rijeci Cetini i oni koji se pojavljuju na izvoru rijeke Jadro. K_{oc} (engl. carbon-water partitioning coefficient) je poznat kao organski koeficijent raspodjele ugljik-voda te se često procjenjuje na temelju koeficijenta raspodjele oktanol-voda i topljivosti u vodi. Vežanjem farmaceutika na čestice tla i sedimenta ili kompleksiranjem s prisutnim ionima dolazi do smanjenja njihove aktivnosti u okolišu (Periša i Babić, 2016).

Vidljivo je da svi lijekovi detektirani na izvoru rijeke Jadro imaju znatno više K_{oc} vrijednosti ($K_{oc} > 500$), odnosno pojačanu adsorpciju za tlo i sediment (Slika 7). Prema literaturnim izvorima (McCall P. J., Laskowski D.A., Swann R.L., and Dishburger H.J., (1981), “Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use, in environmental fate analysis”, in Test Protocols for Environmental Fate and Movement of Toxicants. Proceedings of AOAC Symposium, AOAC; Tablica 5) vrijednosti $K_{oc} > 500$ opisuju tvari niske (klimbazol, kotinin, tramadol i sulfametoksazol) ili neznatne mobilnosti. Moguća je pretpostavka da na izvoru rijeke Jadro parametar K_{oc} nije relevantan jer se radi o bitno drukčijem podzemnom okolišu, odnosno o krškom vodonosniku. Naprotiv, u koritu rijeke Cetine parametar K_{oc} postaje relevantan, pa se lijekovi s $K_{oc} > 500$ snažnije vežu na tlo i sediment, odnosno smanjuje se njihova koncentracija u vodi. Budući se radi o malim/rubnim koncentracijama lijekova, na granici eksperimentalne detekcije, dovoljan je mali pomak ravnoteže (male razlike u K_{oc}) da lijekovi s visokim/višim K_{oc} vrijednostima postanu nevidljivi analitičkim instrumentima. Drugim riječima, pretpostavka je da se lijekovi klimbazol, valsartan, karbamazepin, tramadol, sulfametoksazol, kotinin, lamotrigin adsorbiraju na tlo korita rijeke te ih iz toga razloga ne može detektirati u rijeci Cetini.

Tablica 5. Prikaz mobilnosti tvari ovisno o vrijednosti K_{oc} (McCall, P. J. i sur., 1981).

K_{oc} – RASPON VRIJEDNOSTI	RAZRED MOBILNOSTI
0 - 50	jako visok
50 - 150	visok
150 - 500	srednje
500 - 2000	nisko
2000 - 5000	neznatno
> 5000	nepokretan



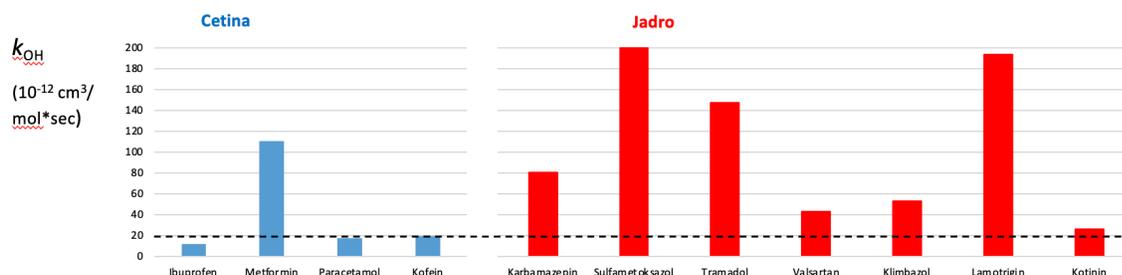
Slika 7. Usporedba K_{oc} vrijednosti farmaceutika detektiranih u Cetini i Jadru.

4.1.2. Parametri fotorazgradnje

Kao drugi mogući razlikovni parametar za pojavnost skupina lijekova u rijekama Cetini i Jadro može poslužiti konstanta brzine fotokemijske reakcije k_{OH} , koja odgovara konstanti brzine kemijske reakcije između farmaceutika i hidroksilnih radikala (kao atmosferski oksidans). Farmaceutici koji imaju aromatske prstene, π -konjugirane sustave, heteroatome i druge funkcijske kromoforne skupine koje mogu apsorbirati sunčevo zračenje podložni su fotokemijskim transformacijama. Fotolitička razgradnja odvija se u površinskim vodama izravnom fotolizom ili neizravnom fotokemijom. U zamućenim vodama, rijekama ili jezerima koja su u sjeni drveća ili ako su spojevi prekriveni sedimentom ili tlom, ne dolazi do razgradnje zbog nedostatka sunčeve svjetlosti (Periša i Babić, 2016). Produkti fotolitičke razgradnje farmaceutika mogu biti stabilniji i/ili toksičniji u odnosu na početnu molekulu farmaceutika, te mogu imati negativan učinak na okoliš. Osim mjerenja brzine fotolitičke razgradnje, važno je, dakle, identificirati strukture razgradnih produkata.

U programskom paketu EPI Suite™ koristi se modul AOPWIN za procjenu parametra k_{OH} . Dva su procesa atmosferske oksidacije uključena u procjenu k_{OH} vrijednosti: kemijska reakcija s hidroksilnim radikalima ($OH\cdot$) i/ili ozonom. Reakcija s hidroksilnim radikalima je dominantan atmosferski oksidacijski proces za većinu kemikalija, dok ozon (O_3) reagira s kemikalijom kada

je jedna ili više funkcionalnih skupina olefinska ili acetilenska. Reakcija s ozonom također je važna za ograničeni broj kemijskih skupina uključujući hidrazine, fenole, alkilne spojeve olova i furane (<https://www.epa.gov/sustainable-futures/sustainable-futures-p2-framework-manual>).



Slika 8. Usporedba vrijednosti k_{OH} dobivenih pomoću AOPWIN™ softvera.

Iz slike 8 vidljivo je da svi farmaceutici locirani na izvoru rijeke Jadro imaju znatno veće vrijednosti parametra k_{OH} ($k_{OH} > 20 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{mol} \times \text{sec}$), dok je isti parametar u skupini lijekova lociranih u rijeci Cetini manji od $20 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{mol} \times \text{sec}$. Iznimka je metformin, koji se u skupini CE ističe posebnošću gvaninske strukture. Moguće je da je vrijednost k_{OH} za metformin stršća vrijednost ili sam parametar nije dovoljan za tumačenje kemijske sudbine metformina u vodenom okolišu.

Izvor se Jadra sastoji od površinskog i podzemnog potopljenoga dijela. Potopljeni je dio izvora složen sustav pukotina, otvora i kanala različitih dimenzija. Na površinskom dijelu izvora voda istječe iz plitke špilje na strmoj kamenoj padini iz više otvora različite veličine i kreće se kratkim, plitkim, nepravilnim i neravnim koritom do ravnog, šireg platoa s kojeg se strmo, u obliku slapova, slijeva u udolinu gdje formira rijeku Jadro (Interreg - IPA CBC, 2020). Stoga će sunčeva svjetlost imati manji utjecaj na razgradnju farmaceutika na izvoru Jadra, nego na površinskom toku rijeke Cetine, koji je izravno izložen dnevnome svjetlu. Drugim riječima, ukoliko se (a to je očekivano) sulfametoksazol ili lamotrigin nalaze u rijeci Cetini, bit će podložni (s obzirom na visoku vrijednost parametra k_{OH}) fotorazgradnji, dok će njihova kemijska sudbina na izvoru rijeke Jadro biti znatno manje ovisna o tom parametru zbog konfiguracije okoliša.

Farmaceutici detektirani u Cetini (ibuprofen, paracetamol i kofein) imaju relativno niske vrijednosti k_{OH} što ukazuje na njihovu manju osjetljivost prema fotorazgradnji. Preostaje pitanje zbog čega se isti lijekovi ne nalaze na izvoru rijeke Jadro. To se može objasniti manjim kemijskim opterećenjem toga izvora ili drugačijim tipom/mehanizmom anaerobne biorazgradnje, a što je prikazano u nastavku.

4.1.3. Parametri anaerobne biorazgradnje

Biorazgradnja farmaceutika važan je način čišćenja otpadnih voda, uz proces fotorazgradnje. Danas postoje liste biorazgradljivosti pojedinih tvari, koje omogućuju optimalan odabir načina razgradnje, a razvijaju se i sojevi mikroorganizama za ciljanu biorazgradnju.

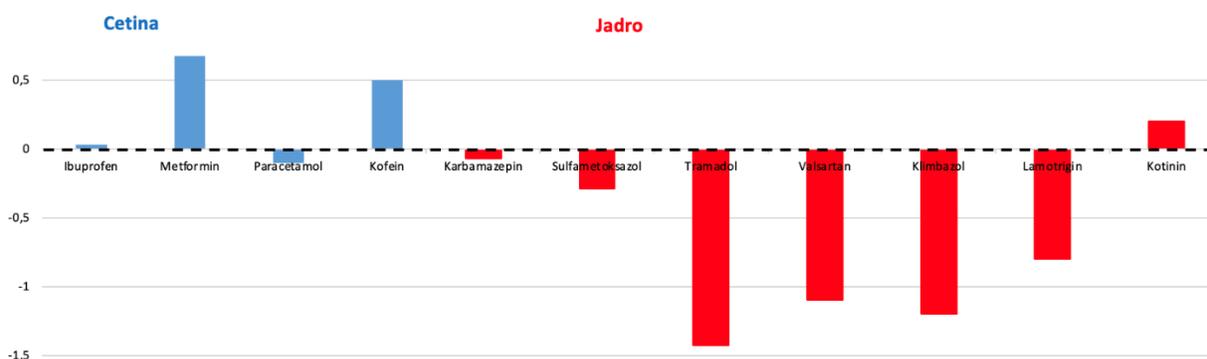
Aerobni procesi obrade otpadnih voda zasnivaju se na dodavanju kisika u svrhu mikrobiološke razgradnje organskih tvari, pri čemu nastaje ugljični dioksid, voda i nerazgradiv ostatak. Najčešće korišteni aerobni procesi su: postupak s aktivnim muljem i membranski bioreaktor (Zrnčević, 2016).

Anaerobna razgradnja je biokemijski proces u kojem se biorazgradivi organski spojevi razgrađuju mikrobiološkim procesima bez prisutnosti kisika. Tijekom razgradnje nastaje ugljični dioksid, metan i voda, te mnogo manje novih stanica nego kod aerobne razgradnje (oko 5%) (Zrnčević, 2016). Anaerobni se uvjeti često pojavljuju u matricama okoliša, kao što su tla, sedimenti i zatvoreni vodonosnici (Ghattas i sur. , 2017).

Pomoću modula BIOWIN7 moguće je predvidjeti brzine anaerobne biorazgradnje u prisutnosti heterogenih mikroorganizama. BIOWIN7 je razvijen na temelju svojstava 169 spojeva i sastoji se od linearnog modela i nelinearnog modela za procjenu vjerojatnosti brze anaerobne biorazgradnje (tablica 6).

Tablica 6. Vjerojatnost brze anaerobne biorazgradnje (BIOWIN7)

BIOWIN7	VJEROJATNOST BRZE ANAEROBNE BIORAZGRADNJE
> 0,5	vjerojatna brza anaerobna biorazgradnja
< 0,5	vjerojatno neće doći do brze anaerobne biorazgradnje



Slika 9. Prikaz parametara za vjerojatnost brze anaerobne biorazgradnje farmaceutika lociranih u CE i JD.

Skupinu farmaceutika detektiranih u JD karakterizira (vrlo) niska odnosno negativna vrijednost parametra anaerobne biorazgradnje (s iznimkom kotinina). To znači da su ti spojevi stabilni i otporni prema anaerobnoj biorazgradnji. Budući da su septičke jame, kao zatvoreni, anaerobni prostori, česti ili glavni izvor kontaminacije izvora rijeke Jadro nabrojanim farmaceuticima, lako je objasniti njihovu pojavnost na lokaciji uzorkovanja. Naprotiv, farmaceutici detektirani u rijeci Cetini imaju pozitivne vrijednosti (s iznimkom paracetamola) odgovarajućeg parametra, što znači, ako se i nalaze u, na primjer, septičkim jamama povrh izvorišta rijeke Jadro, bit će relativno brzo razgrađeni i analitički – nevidljivi.

5. ZAKLJUČAK

- U okviru projekta boDEREC-CE analitičkim su mjerenjima otkriveni PPCP spojevi u rijeci Cetini i na izvoru Jadra.
- U okviru ove studije razmatrani su fizikalno-kemijski parametri topljivost u vodi, vjerojatnost brze biorazgradnje, konstanta brzine fotokemijske reakcije, koeficijent oktanol-voda (K_{ow}), koeficijent raspodjele ugljik-voda (K_{oc}), ukupno uklanjanje u pročišćavanju otpadnih voda i ACD/logD pri pH 5,5 i 7,4.
- Lijekovi koji su locirani u rijeci Cetini su analgetici (ibuprofen, acetaminofen i kofein) i antidiijabetik metformin, dok je terapijski spektar lijekova lociranih na izvoru Jadro vrlo raznolik i obuhvaća lijekove iz skupina antiepileptika (karbamazepin i lamotrigin), opioidni analgetik (tramadol), antihipertenziv (valsartan), antimikotik (klimbazol), antibiotik (sulfametoksazol) i lijek za liječenje ovisnosti o nikotinu (kotlinin).
- Svi lijekovi koji su locirani u rijeci Cetini pripadaju popisu 50 najkorištenijih lijekova u Hrvatskoj.
- Među različitim fizikalno-kemijskim parametrima lociranih i ispitivanih lijekova ističu se koeficijent adsorpcije na tlo (K_{oc}), konstanta brzine fotokemijske reakcije k_{OH} i parametar anaerobne razgradnje kao razlikovni indikatori na temelju kojih je moguće objasniti klasterizaciju lijekova u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro.
- Pretpostavka je da lijekovi čiji je koeficijent adsorpcije na tlo K_{oc} veći od 500 (klimbazol, valsartan, karbamazepin, tramadol, sulfametoksazol, kotinin, lamotrigin), adsorbiraju na tlo korita rijeke Cetine, zbog čega se smanjuje njihova koncentracija u vodi te ih se ne može detektirati u rijeci Cetini.
- Sunčeva svjetlost ima manji utjecaj na razgradnju farmaceutika na izvoru Jadra, nego na površinskom toku rijeke Cetine koji je izravno izložen dnevnome svjetlu.

- Skupinu farmaceutika detektiranih u Jadru karakterizira niska, odnosno negativna vrijednost parametra anaerobne biorazgradnje pa su ti spojevi stabilni i otporni prema anaerobnoj biorazgradnji. Farmaceutici detektirani u rijeci Cetini imaju pozitivne vrijednosti odgovarajućeg parametra, što znači da će biti relativno brzo razgrađeni i analitički nevidljivi.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

c_1 = koncentracija detekcije u jednoj kampanji (engl. single event detection)

c_m = medijalna koncentracija

c_{min} = minimalna koncentracija

c_{max} = maksimalna koncentracija

CE – Cetina

DEET - N,N-dietil-meta-toluamid

EU – Europska unija

GI - Gizdavac

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

JD – Jadro

K_{OC} - koeficijent raspodjele ugljik-voda (engl. carbon-water partitioning coefficient)

k_{OH} - konstanta brzine fotokemijske reakcije

K_{OW} – koeficijent oktanol-voda (engl. octanol-water partition coefficients)

LOD – granica dokazivanja (engl. limit of detection)

NSAID's – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

PCP's – proizvodi za osobnu njegu (engl. personal care products)

PPCP's –farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu (engl. pharmaceuticals and personal care products)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SMILES - pojednostavljeni sustav unosa linije molekularnog unosa (engl. Simplified Molecular Input Line Entry System)

engl. – engleski

UK – Ujedinjeno Kraljevstvo

US EPA – Agencija za zaštitu okoliša Sjedinjenih Država (engl. United States Environmental Protection Agency)

ŽR - Žrnovnica

7. LITERATURA

ADC/Labs Percepta Platform, <https://www.acdlabs.com/products/percepta-platform/physchem-suite/>, pristupljeno 15.9.2023.

Analiza trasiranja provedenih na području krša u Republici Hrvatskoj, *HRVATSKI GEOLOŠKI INSTITUT*, 2020.

Baučić I. Cetina - razvoj reljefa i cirkulacija vode u kršu. *Acta Geographica Croatica*, 6.(1.), 1967, str. 5-167. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/146974> (pristupljeno: 15.8.2023.)

Bartulović V, (2016) Cetinski kraj od kraja Drugog svjetskog do početka Domovinskog rata. Doktorski rad. Split: Sveučilište u Splitu, Filozofski fakultet.

Bonacci O, Roje-Bonacci T. Hidrološke promjene duž toka Cetine. *Hrvatske vode*, 2001, 9 (37), str. 395-408.

Borković V. Historijsko-geografske osnove naseljavanja Cetine. *Geograski glasnik, broj 44*, 1982. str. 69-84.

ChemSpider, <http://www.chemspider.com/>, pristupljeno 15.8.2023.

Chen MM, Lopeza L, Bhavsarb SP, Sharma S. What's hot about mercury? Examining the influence of climate on mercury levels in Ontario top predator fishes. *Environmental Research*, 2018, str. 63-73.

Čogelja Čajo G, Osrečki V, Tomić S. Utjecaj lijekova na okoliš. *Kemija u industriji*, 2010, 59 (7-8), str. 351-354.

Ebele AJ, Abdallah M A-E, Harrad S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 2017, Vol. 3, Issue 1, str. 1-16.

EPI Suite™-Estimation Program Interface , <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite™-estimation-program-interface>, pristupljeno 16.8.2023.

Europska unija, Direktiva 2013/39/EU Europskog parlamenta i vijeća od 12. kolovoza 2013. o izmjeni direktiva 2000/60/EZ i 2008/105/EZ u odnosu na prioritetne tvari u području vodne politike, L 226/1, 24.8.2013.

Ghattas A-K, Fischer F, Wick A, Ternes T. A. Anaerobic biodegradation of (emerging) organic contaminants in the aquatic environment. *Water Research*, 2017, Vol.116, str. 268-295.

HALMED, 2021, „50 najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2021. godini“. Dostupno na : <https://www.halmed.hr>. Pristupljeno 19. 8. 2023.

Institut IGH d.d. Elaborat zaštite okoliša u postupku ocjene o potrebi procjene utjecaja zahvata na okoliš: Pобољšanje vodno-komunalne infrastrukture aglomeracije Omiš, 2017, str.10

Interreg Central Europe boDEREC-CE, MONOGRAPH of the boDEREC-CE project „Board for Detection and Assessment of Pharmaceutical Drug Residues in Drinking Water – Capacity Building for Water Management in Central Europe“, *Croatian Geological Survey*, 2022, str.71.

Interreg - IPA CBC ; Marasović K, Margeta J. Povijesno-prostorna studija Dioklecijanovog akvedukta [Internet]. Dostupno na: <https://www.solin.hr/wp-content/uploads/2020/09/Povijesno-prostorna-studija-Dioklecijanovog-akvedukta-1.pdf> (citirano 19.9.2023.)

Jalžić B, Kovač-Konrad P. Izvor – špilja Jadro. *SUBTERRANEA CROATICA*, 2019, 17(1), str. 26-33.

Klis, <https://www.klis.hr/> , pristupljeno 20.8.2023.

McCall PJ, Laskowski DA, Swann RL, Dishburger HJ. Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use, in environmental fate analysis, in Test Protocols for Environmental Fate and Movement of Toxicants. Proceedings of AOAC Symposium, AOAC, 1981.

Nambirajan K, Muralidharan S, Roy AA, Manonmani S. Residues of Diclofenac in Tissues of Vultures in India: A Post-ban Scenario. *Arch Environ Contam Toxicol.*, 2018, 74, str. 292–297.

Periša M, Babić S. Farmaceutici u okolišu. *Kem. Ind.*, 2016, 65 (9-10), str. 471–482.

Selak A, Lukač Reberski J, Klojučar G, Grčić I. Ecotoxicological aspects related to the occurrence of emerging contaminants in the Dinaric karst aquifer of Jadro and Žrnovnica springs, *Sci. Total Environ.*, 2022a, vol. 825, 153827.

Selak A, Lukač Reberski J, Boljat I, Novosel T, Terzić J. Projekt „Board for Detection and Assessment of Pharmaceutical Drug Residues in Drinking Water – Capacity Building for Water Management in Central Europe“. *Hrvatske vode*, 2022b, 30(120), str. 147-151.

Službeni vjesnik Općine Klis 1/2014, 2014. Dostupno na: <https://www.klis.hr/sluzbeni-vjesnik/>.
Pristupljeno 18.8.2023.

Službeni vjesnik Općine Klis 1/2021, 2021. Dostupno na: <https://www.klis.hr/sluzbeni-vjesnik/>.
Pristupljeno 18.8.2023.

Stefanakis AI, Becker JA. (2020) A Review of Emerging Contaminants in Water: Classification, Sources, and Potential Risks. U: Management Association, Information Resources, ed. *Waste Management: Concepts, Methodologies, Tools, and Applications (3 Volumes)*. Hershey, PA: IGI Global, 2020, str. 177-202.

Sustainable Futures / P2 Framework Manual 2012 EPA-748-B12-001 5. Estimating Physical / Chemical and Environmental Fate Properties with EPI Suite™, <https://www.epa.gov/sustainable-futures/sustainable-futures-p2-framework-manual>, pristupljeno 14.9.2023.

Štambuk-Giljanović N. Vode Cetine i njezina poriječja. *Zavod za javno zdravstvo*, 2002, str. 814.

Wang T, Overgaard J. The Heartbreak of Adapting to Global Warming. *Science*, 2007, 315, str. 49-50.

8. SAŽETAK / SUMMARY

Farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu (PPCP's) detektirani su na rijeci Cetini i izvoru Jadro. U rijeci Cetini je uočena pojava analgetika (ibuprofen, acetaminofen i kofein) i antidijabetika meformina, dok su na izvoru rijeke Jadro detektirani antiepileptici (karbamazepin i lamotrigin), opioidni analgetik (tramadol), antihipertenziv (valsartan), antimikotik (klimbazol), antibiotik (sulfametoksazol) i lijek za liječenje ovisnosti o nikotinu (kotlinin). Koristeći EPI Suite™ i ACD/Labs Percepta platforme dobiveni su fizikalno-kemijski parametri pomoću kojih su uspoređena svojstva PPCP-ova i njihovih sudbina u okolišu. Među različitim fizikalno-kemijskim parametrima lociranih i ispitivanih lijekova ističu se koeficijent adsorpcije na tlo (K_{OC}), konstanta brzine fotokemijske reakcije k_{OH} i parametar anaerobne razgradnje kao razlikovni indikatori na temelju kojih je moguće objasniti klasterizaciju lijekova u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro.

Pharmaceuticals and personal care products (PPCP's) were detected in the Cetina River and the Jadro spring. Analgesics (ibuprofen, acetaminophen and caffeine) and antidiabetic meformin were observed in the Cetina River, while antiepileptics (carbamazepine and lamotrigine), opioid analgesic (tramadol), antihypertensive (valsartan), antimycotic (climbazol), antibiotic (sulfamethoxazole) and a drug for the treatment of nicotine addiction (cotinine). Using EPI Suite™ and the ACD/Labs Percepta platform, physico-chemical parameters were obtained, which were used to compare the properties of PPCP's and their fates in the environment. Among the different physicochemical parameters of the drugs located and tested, the soil adsorption coefficient (K_{OC}), the rate constant of the photochemical reaction k_{OH} and the anaerobic decomposition parameter stand out as specific indicators. Using these indicators it is possible to explain the clustering of drugs in the Cetina River and at the source of the Jadro River.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za organsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Fizikalno-kemijska svojstva farmaceutika otkrivenih u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro

Samanta Šubić

SAŽETAK

Farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu (PPCP's) detektirani su na rijeci Cetini i izvoru Jadro. U rijeci Cetini je uočena pojava analgetika (ibuprofen, acetaminofen i kofein) i antidijabetika meformina, dok su na izvoru rijeke Jadro detektirani antiepileptici (karbamazepin i lamotrigin), opioidni analgetik (tramadol), antihipertenziv (valsartan), antimikotik (klimbazol), antibiotik (sulfametoksazol) i lijek za liječenje ovisnosti o nikotinu (kotlinin). Koristeći EPI Suite™ i ACD/Labs Percepta platforme dobiveni su fizikalno-kemijski parametri pomoću kojih su uspoređena svojstva PPCP-ova i njihovih sudbina u okolišu. Među različitim fizikalno-kemijskim parametrima lociranih i ispitivanih lijekova ističu se koeficijent adsorpcije na tlo (K_{oc}), konstanta brzine fotokemijske reakcije k_{OH} i parametar anaerobne razgradnje kao razlikovni indikatori na temelju kojih je moguće objasniti klasterizaciju lijekova u rijeci Cetini i na izvoru rijeke Jadro.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 29 stranica, 9 grafičkih prikaza, 6 tablica i 30 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nova onečišćivala, farmaceutici i proizvodi za osobnu njegu (PPCP's), krški izvori, Jadro, Cetina, EPISUITE, fotorazgradnja, anaerobna biorazgradnja.

Mentor: **Dr. sc. Valerije Vrček**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Valerije Vrček**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Davor Šakić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Erim Bešić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen:

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Organic Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Physicochemical properties of pharmaceuticals discovered in the Cetina River and at the source of the Jadro River

Samanta Šubić

SUMMARY

Pharmaceuticals and personal care products (PPCP's) were detected in the Cetina River and the Jadro spring. Analgesics (ibuprofen, acetaminophen and caffeine) and antidiabetic meformin were observed in the Cetina River, while antiepileptics (carbamazepine and lamotrigine), opioid analgesic (tramadol), antihypertensive (valsartan), antimycotic (climbazol), antibiotic (sulfamethoxazole) and a drug for the treatment of nicotine addiction (cotinine). Using EPI Suite™ and the ACD/Labs Percepta platform, physico-chemical parameters were obtained, which were used to compare the properties of PPCP's and their fates in the environment. Among the different physicochemical parameters of the drugs located and tested, the soil adsorption coefficient (K_{OC}), the rate constant of the photochemical reaction k_{OH} and the anaerobic decomposition parameter stand out as specific indicators. Using these indicators it is possible to explain the clustering of drugs in the Cetina River and at the source of the Jadro River.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 29 pages, 9 figures, 6 tables and 30 references. Original is in Croatian language.

Keywords: emerging contaminants, pharmaceuticals and personal care products (PPCP's), karst spring, Jadro, Cetina, EPISUITE, photodegradation, anaerobic biodegradation.

Mentor: **Valerije Vrčec, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Valerije Vrčec, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Davor Šakić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Erim Bešić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted:

