

Primljen: 28.10.2019.

Stručni rad

Prihvaćen: 13. 11. 2019.

UDK: 504:661

Farmaceutski ksenobiotici u okolišu

Pharmaceutical xenobiotics in environment

¹Tena Baranašić, ²Bruno Curić, ³Anita Pticek Siročić, ⁴Nikola Sakač

^{1,2} student Geotehničkog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet, Varaždin, Hallerova aleja 7, 42000 Varaždin, Hrvatska

^{3,4} Geotehnički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet, Varaždin, Hrvatska

E-mail: ¹tena.baranasic20@gmail.com, ²brunocuric@hotmail.com,

³anita.pticek.sirocic@gfv.hr, ⁴nsakac@gfv.hr

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 prijatna okolišu. S obzirom na različite izvore i načine na koji farmaceutici dopijevaju 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 kontaminiranoga područja, vode i tla. Sanacija se vrši kroz remedijacijske pristupe i napredne oksidacijske procese.*

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

Abstract: *Pharmaceutical xenobiotics are substances 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*

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 i medicini (Indu Shekhar, 2008.). Za veliki broj tih spojeva poznati su načini djelovanja, štetnoga ili korisnoga, 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 (Muhammad i sur., 2017.). U uobičajenom, svakodnevnom funkcioniranju organizma oni nisu potrebni, niti se 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) 2000/60/EZ i Direktivu 2008/105/EZ (Bujas i sur., 2013.) koje uspostavljaju osnovne principe zaštite vode od zagađenja i onečišćenja, kao jednoga od najvažnijih faktora za razvoj života na Zemlji.

2. Ksenobiotici

Riječ *xenos* (grč. ξένος: *ksénos* – stran, stranac + βίος : *bíos* – život) znači „stran“ stoga se ksenobiotici mogu definirati kao strane tvari (Gudelj, 2016.). 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. Kemikalije, odnosno onečišćivača koja se smatraju ksenobioticima u ekologiji 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 (Krnić i sur., 2015.).

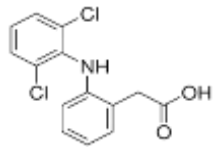
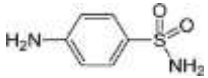
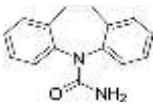
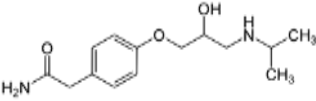
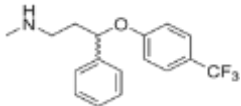
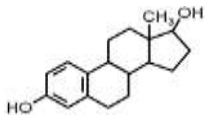
Slika 1. Potrošnja antidepresiva u svijetu u 2018. godini



Izvor: Mordor intelligence, 2019.

Policiklički aromatski ugljikovodici i nitroaromatski spojevi sastavni su dio sirove nafte te čine široku grupu ksenobiotika koji su odgovorni za učestalo onečišćenje okoliša. U farmakologiji ksenobioticima se smatraju tvari koje su strane organizmu. 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 (Periša i sur., 2016.). Potrošnja antidepresiva u svijetu za 2018. godinu je prikazana na Slici 1.

Tablica 1. Farmaceutici u okolišu

| Farmaceutici | Primjer farmaceutika | Struktura |
|------------------|----------------------|---|
| Analgetik | Diklofenak |  |
| Antibiotik | Sulfonamid |  |
| Antiepileptik | Karbamazepin |  |
| Beta – blokator | Atenolol |  |
| Antidepresiv | Fluoksetin |  |
| Steroidni hormon | Estrogen |  |

Izvor: autor

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 (Posavec, 2015.).

Postoje mnoge skupine farmaceutika, ovisno o načinu djelovanja. Farmaceutici (Tablica 1) koji su najčešće otkriveni u okolišu su (Gredelj, 2015.):

1. analgetici, predstavljaju opasnost za vodene organizme
2. antibiotici, pogoduju razvijanju rezistentnih mikroorganizama
3. antiepileptici, čije su koncentracije na izlaznim strujama otpadnih voda relativno visoke
4. beta – blokatori, opstaju u okolišu nekoliko mjeseci i mogu uzrokovati poremećaj homeostatskoga sustava u organizmima
5. antidepresivi, uzrokuju promjene u ponašanju i režimu hranjenja riba
6. steroidni hormoni, smanjuju reproduktivnu sposobnost riba, viša koncentracija estrogena prisutna u vodi za piće uzrokuje smanjenje plodnosti kod muškaraca te povećava rizik od nastanka raka dojke kod žena

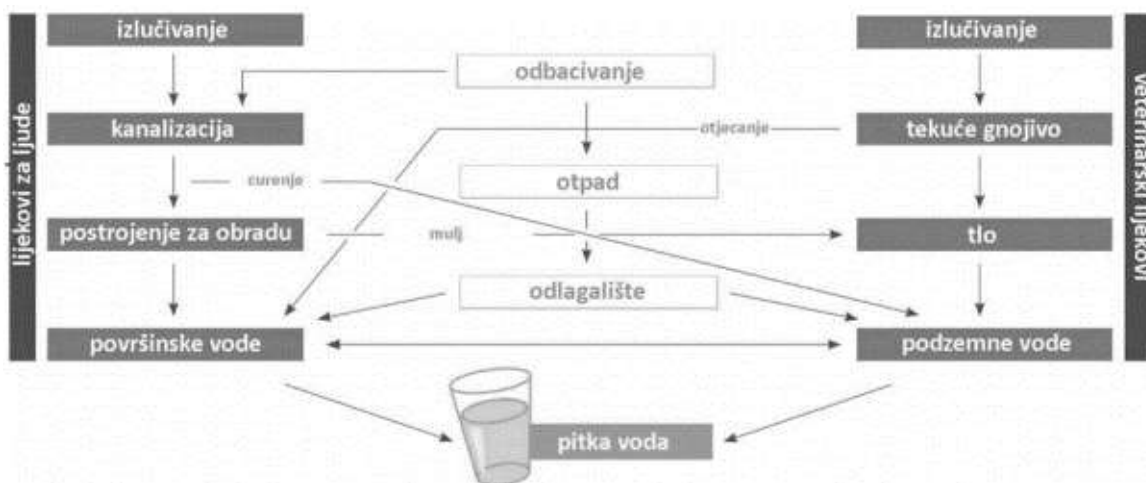
3. Farmaceutski ksenobiotici u okolišu

Najveći izvori ksenobiotika u okolišu su farmaceutska i kemijska industrija, rudarska industrija, postrojenja za izbjeljivanje papira, fosilna goriva i intenzivna poljoprivreda.

Farmaceutici u okoliš većinom dospijevaju (Slika 2) putem uređaja za obradu otpadnih voda jer se zbog značajne uporabe kontinuirano unose u kanalizacijski sustav, a učinkovitost njihovog uklanjanja nije na zadovoljavajućoj razini (Gudelj, 2016.). 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. Osim prolaska farmaceutika kroz uređaje za pročišćavanje otpadnih voda u okoliš, mulj tih istih uređaja koristi se kao gnojivo u poljoprivredi. Stalno ispuštanje znatnih količina antibiotika u okoliš pogoduje razvijanju rezistentnih mikroorganizama.

Slika 2. Putevi dospjeća farmaceutika u okoliš



Izvor: Gredelj, 2015.

4. 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 kvantitativnoga određivanja. Za takvu pripremu uzorka najčešće se koristi ekstrakcija čvrstom fazom (eng. SPE, *solid-phase extraction*) koja omogućuje dobivanje čistih ekstrakata i koncentriranih uzoraka što rezultira bolju kromatografsku analizu (Periša i sur., 2016.).

Za određivanje farmaceutika u okolišu uglavnom se 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 (Behnoush i sur., 2015.).

Tablica 2. Granice detekcije (LOD) za pojedine farmaceutike određene primjenom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC)

| Farmaceutik | HPLC, LOD ($\mu\text{g/mL}$) |
|--------------------|--|
| Klordiazepoksid | 0,05 |
| Flurazepam | 0,07 |
| Oksazepam | 0,01 |
| Lorazepam | 0,01 |
| Klonazepam | 0,07 |
| Alprazolam | 0,02 |
| Diazepam | 0,03 |

Izvor: . Behnoush i sur., 2015.

5. Sanacija onečišćene vode i tla

Napredni oksidacijski procesi (eng. AOPs, *Advanced Oxidation Processes*) obuhvaćaju visokoučinkovite i destruktivne metode uklanjanja organskih onečišćivala prisutnih u otpadnoj vodi. Temelj njihovog djelovanja je stvaranje visoko reaktivnih i kratkoživućih hidrosil radikala ($\text{HO}\cdot$). Zahvaljujući visokom oksidacijskom potencijalu (2.80 V), sposobni su oksidirati teško razgradiva organska onečišćivala u lakše razgradive komponente. Budući da primjenom AOP-a nastaje zanemariva količina sekundarnoga otpada, ubrajaju se u skupinu niskootpadnih tehnologija. S obzirom da se mogu provoditi na sobnoj temperaturi i pri atmosferskom tlaku njihova primjena predstavlja veliku prednost s tehnološkoga i ekonomskoga stanovišta (Zrnčević, 2016.).

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

Ozonizacija je proces gdje se ozon kao izrazito jak oksidans u vodi raspada na hidroksil radikale koji su jače oksidacijsko sredstvo od samoga ozona (indirektna oksidacija). Također, ciljano reagira sa spojevima koji sadrže specifične funkcionalne skupine poput nezasićenih i aromatskih ugljikovodika s hidroksilnim, amino i drugim skupinama (izravna oksidacija, neki se farmaceutski spojevi poput karbamazepina mogu razgraditi i ozonom i hidroksil radikalima nastalim njegovim raspadom (Zrnčević, 2016.).

Fotokataliza je proces u kojem se pod utjecajem zračenja i katalizatora organske tvari prisutne u otpadnoj vodi mineraliziraju ili prevode u biološki razgradive produkte. 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).

Hidroksil radikali u Fentonovom procesu nastaju reakcijom Fe^{2+} iona s vodikovim peroksidom. Fentonov proces uspješno se koristi za obezbojenje, uklanjanje mirisa 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 pokazuju da je Fentonov proces vrlo učinkovit za uklanjanje diklofenaka iz otpadnih voda te da stupanj uklanjanja istoga iznosi 74 %. (Barbarić, 2015.)

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. Biološka remedijacija tla obuhvaća metode kojima se sanacija provodi pomoću mikroorganizama ili biljaka (Sofilić, 2014.). Bioventilacija je „*in situ*“ oblik

bioremedijacije u kojem se kroz bušotine uvode zrak, kisik ili metan. Fitoremedijacija je metoda sanacije onečišćenoga tla pomoću biljaka koje imaju sposobnost uklanjanja i razgradnje velikoga broja onečišćujućih tvari, posebice metala. Fitoakumulacija je postupak u kojem biljke organska onečišćivala i teške metale korijenovim sustavom prenose iz tla u svoje površinske dijelove.

6. 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 (Bujas i sur., 2013.). 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. 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.

U sklopu Okvirne direktive o vodama 2013/39/EU uveo se „*Watch list*“, popis koji sadrži deset novih, do sada neidentificiranih onečišćujućih tvari koje bi mogle štetno utjecati na vodene sustave i ljudsko zdravlje. Od 2018. godine na snazi je druga po redu takva lista (*2nd Watch List under the Water Framework Directive*). Tvari s ovoga popisa ispituju se u svakoj državi članici jednom godišnje u svrhu dobivanja reprezentativnih podataka. Na tom popisu nalaze se tri farmaceutska ksenobiotika: 17 α -etinilestradiol (EE2), 17 β -estradiol (E2) i diklofenak.

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 potreba je 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. Pravilnikom se propisuje da opis farmaceutika koji se stavlja u promet mora sadržavati mjere za uklanjanje njegovoga ostatka (Čogelja i sur., 2010.).

7. 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. 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 prije svega, kako bi čovjek bio zdrav, mora živjeti u zdravom okolišu.

Literatura

1. Barbarić, J. (2015). „Učinkovitost razgradnje diklofenaka u vodi UV-A/FeZSM5/H₂O₂ procesom“. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije.

2. Behnoush, B.; Sheikhzadi, A.; Bazmi, E.; Fattahi, A.; Sheikhzadi, E.; Saberi Anary, S. H. (2015). „Comparison of UHPLC and HPLC in Benzodiazepines Analysis of Postmortem Samples“, *Medicine*, vol 94(14), 241-250.
3. Bujas, R.; Antolić, J.; Medić, Đ. (2013). „Prijedlog europskog zakonodavstva o dopuni liste prioritetnih i prioriternih opasnih tvari“. *Hrvatske vode*, vol. 21(86), 32-39.
4. Čogelja Čajo, G.; Osrečki, V.; Tomić, S. (2010). „Utjecaj lijekova na okoliš“, *Kemija u industriji*, vol. 59, 351-354.
5. Gredelj A. (2015). Farmaceutici i zaštita okoliša - utjecaj na okoliš i uklanjanje antibiotika iz modelnih otpadnih voda. Diplomski rad. Varaždin: Sveučilište u Zagrebu, Geotehnički fakultet.
6. Gudelj I. (2016). „Nove onečišćujuće tvari – ksenobiotici“, *Hrvatske vode*, vol. 24(95), 58-61.
7. Krnić, D.; Anić-Matić A.; Došenović S.; Draganić, P.; Žeželić D.; Puljak L. (2015). „National consumption of opioid and nonopioid analgesics in Croatia: 2007-2013“. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol. 11(1), 1305-1314.
8. Mordor intelligence Dostupno na: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/antidepressants-market>. (25.06.2019.)
9. Muhammad M., Xiaoming S., Yuanyuan W., Dennis M., Yuesuo Y. (2017) „Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review“, *Environment international*. vol. 99, 107-119.
10. Sofilić T. (2014). „Onečišćenje i zaštita tla“, *Zbornik Metalurškog fakulteta*, vol. 4, 32-41.
11. Periša M.; Babić S. (2016). „Farmaceutici u okolišu“, *Kemija u industriji*. vol. 65(9-10), 471-482.
12. Posavec D. (2015). Ksenobiotici. Završni rad. Čakovec: Međimursko veleučilište u Čakovcu. 2015.

13. Thakur; Indu Shekhar, T. (2008). „*Xenobiotics: Pollutants and their degradation-methane, benzene, pesticides, bioabsorption of metals*“, In: Environmental Microbiology, New Delhi, Jawaharlal Nehru University, str. 2-24.
14. Zrnčević, S. (2006). „Farmaceutici i metode obrade otpadne vode iz farmaceutske industrije“, *Hrvatske vode*, vol. 24(96), 119-136.