

# Pročišćavanje vode od antibiotika

---

Zelenbrz, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:361874>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





**Sveučilište  
Sjever**

**Diplomski rad br. 61/ARZO/2023**

# **PROČIŠĆAVANJE VODA OD ANTIBIOTIKA**

**Monika Zelenbrz, 0160140258**

Koprivnica, listopad 2023 godine



**Sveučilište  
Sjever**

**Odjel za ambalažu, recikliranje i zaštitu okoliša**

# **PROČIŠĆAVANJE VODA OD ANTIBIOTIKA**

**Studentica**

Monika Zelenbrz, 0160140258

**Mentorica**

izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović, dipl. ing. kem. tehn.

Koprivnica, listopad 2023 godine

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za ambalažu, recikliranje i zaštitu okoliša	
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Ambalaža, recikliranje i zaštita okoliša	
PRISTUPNIK	Monika Zelenbrz	MATIČNI BROJ 0160140258
DATUM	27.09.2023.	KOLEGIJ Razvoj modela složenih sustava u zaštiti okoliša
NASLOV RADA	Pročišćavanje vode od antibiotika	
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Water purification from antibiotics	
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović	ZVANJE izvanredna profesorica
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. izv. prof. dr. sc. Krunoslav Hajdek - predsjednik povjerenstva 2. izv. prof. dr. sc. Bojan Šarkanj 3. izv. prof. dr. sc. Lovorka Gotal Dmitrović 4. prof. dr. sc. Mario Tomiša - rezervni član 5.	

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 61/ARZO/2023

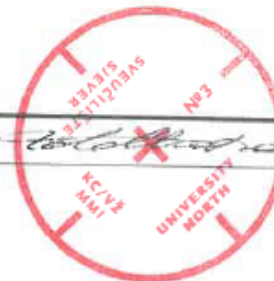
### OPIS

Nakon uvodnog dijela diplomskog rada detaljno vrste otpadnih voda i njihovu podjelu. Također u teoretskom dijelu objasniti što su antibiotici te, njihov značaj u vodama. Naročito detaljno objasniti načine detekcije antibiotika kao i obradu otpadnih voda iz farmaceutske industrije. Eksperimentalni dio započeti konceptualnim modelima te prikazati i objasniti dijagram uzrok – posljedica za pročišćavanje vode od antibiotika, dijagram uzročnih petlji vode onečišćene antibioticima i dijagram ciklusa aktivnosti pročišćavanja vode od antibiotika. Grafički i/ili tablično prikazati rezultate dobivene obradom podataka korištenjem statističkih metoda. Prikaz rezultata nadopuniti objašnjenjem rezultata i diskusijom. Diplomski rad završiti sa Zaključkom i naravno popisom korištenih referenci.

ZADATAK URUČEN

27.9.2023.

POTPIS MENTORA



SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## **SAŽETAK**

*U ovom radu istražene su metode i tehnike pročišćavanja voda zagađenih antibioticima, koji predstavljaju ozbiljan ekološki problem. Njihova prisutnost u vodama može dovesti do razvoja antibiotikom rezistentnih bakterija i ugroziti biodiverzitet vodenih ekosistema. Rezultati istraživanja pokazuju da se kombinacijom različitih tehnika može postići visoka učinkovitost pročišćavanja voda od antibiotika. Obrnuta osmoza i napredni oksidacijski procesi izdvajaju se kao posebno učinkovite metode u uklanjanju čak i niskih koncentracija antibiotika. Međutim, ove napredne tehnike često zahtijevaju više resursa i veće investicije.*

*Ključne riječi: farmaceutska industrija, polutanti, procesi obrade, reverzna osmoza*

## **ABSTRACT**

*In this work, the methods and techniques of purifying water contaminated with antibiotics, which represent a serious environmental problem, were investigated. Their presence in water can lead to the development of antibiotic-resistant bacteria and threaten the biodiversity of aquatic ecosystems. The results of the research show that a combination of different techniques can achieve a high efficiency of water purification from antibiotics. Reverse osmosis and advanced oxidation processes stand out as particularly effective methods in removing even low concentrations of antibiotics. However, these advanced techniques often require more resources and large investments.*

*Key words : pharmaceutical industry, pollutants, processing processes, reverse osmosis*

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA:**

°C – stupanj Celzijev

EU – Europska Unija

KPK – kemijska potrošnja kisika

mg – miligram

dm<sup>3</sup> – decimetar kubni

BPK5 – biološka potrošnja kisika nakon pet dana

mg/L – miligram po litri

BDD elektrode – dijamantne elektrode ispunjene borom

TOC – ukupni otopljeni organski ugljik u vodi

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. ONEČIŠĆENJE VODA</b> .....	2
2.1. Vrste onečišćenja.....	2
2.2. Otpadne vode.....	4
2.2.1. Kućanske otpadne vode.....	4
2.2.2. Industrijske otpadne vode .....	5
2.2.3. Oborinske otpadne vode .....	6
<b>3. ANTIBIOTICI</b> .....	7
3.1. Povijest antibiotika .....	7
3.2. Značaj farmaceutika u vodama .....	8
3.2.1. Makrolidi .....	9
3.2.2. Tetraciklini .....	10
3.2.3. Fluorokinoloni.....	11
3.3. Mehanizmi kontrole razvoja i širenja otpornosti na antibiotike .....	12
3.4. Metode detekcije antibiotika .....	13
3.4.1. Tekućinska kromatografija .....	14
3.4.2. Spektrometrija masa.....	15
3.4.3. Tandemska spektrometrija masa (LC-MS/MS).....	17
3.5. Obrada otpadnih voda iz farmaceutske industrije .....	18
3.5.1. Biološki procesi obrade .....	18
3.5.2. Fizikalno-kemijski procesi obrade.....	20
3.5.3. Elektrokemijske metode.....	25
3.6. Zbrinjavanje farmaceutika .....	26
<b>4. PRAKTIČNI DIO</b> .....	28
4.1. Dijagram uzrok – posljedica .....	33
4.2. Dijagram uzročnih petlji.....	35
4.3. Dijagram ciklusa aktivnosti.....	37
4.4. Prikupljanje podataka .....	39
4.5. Obrada podataka i rezultati .....	40
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	45
LITERATURA .....	47
POPIS SLIKA .....	51

# 1. UVOD

Antibiotici su lijekovi koji se primjenjuju u medicini za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama, i to tako da ciljano uništavaju bakterijske stanice i pomažu tijelu u borbi protiv ovih infekcija [1]. Jedan od izazova današnjice vezan uz farmaceutike je širenje otpornosti. Prekomjerna i neodgovorna uporaba antibiotika može dovesti do razvoja otpornih bakterija koje ne reagiraju na uobičajene antibiotike. Važno je pridržavati se uputa liječnika i propisanih doza, te nikako samostalno prekidati liječenje ili uzimati manje doze. Najveći izazov vezan uz odlaganje nepotrebnih lijekova je njihovo odlaganje u odvod ili miješani komunalni otpad.

Ljudska svijest o ovome problemu jako je niska, a to nažalost rezultira zagađenjem okoliša i to ponajviše vodom. Antibiotici u vodi završavaju na mnogo različitih načina, a samo neki od njih su ispuštanje otpadnih voda iz industrijskih postrojenja, bolnica, poljoprivrede, ali i malih kućanstava koja kad se zbroje rade zapravo veliku štetu.

Kako bi se pridonijelo zaštiti okoliša, odnosno voda, potrebno je prije samog ispuštanja farmaceutski zagađenih voda, obaviti njihovo pročišćavanje. Prvenstveno je potrebno detektirati antibiotike u vodi, a metode detektiranja su orijentacijske i potvrdne. Orijentacijske metode u upotrebi su duži niz godina jer nisu zahtjevne, a oprema nije skupa. Za pojedinačno i točnije određivanje spojeva antibiotika u vodi koriste se potvrdne metode. Ove dvije metode zapravo slijede jedna drugu i čine odličnu kombinaciju za pročišćavanje voda od antibiotika.

Zatim slijedi obrada otpadne vode biološkim, fizikalno – kemijskim ili elektrokemijskim putem. Kroz eksperimentalni dio prikazat će se detaljno pročišćavanje vode reverznom osmozom i kolika je zapravo njena učinkovitost. Cilj ovog rada je ukazati na to koliko je zapravo bitno očuvanje okoliša i cijelog ekosustava i da sve kreće od pojedinca.



## 2. ONEČIŠĆENJE VODA

Izvori onečišćenja variraju prema načinu djelovanja i obliku. Što se tiče načina djelovanja, izvori onečišćenja mogu biti klasificirani kao aktivni ili potencijalni. Aktivni izvori onečišćenja su oni koji emitiraju određeno onečišćenje, a mogu biti ili trajni ili privremeni. Trajni aktivni izvori kontinuirano ispuštaju onečišćenje tijekom cijelog promatranog vremena. Primjer takvog izvora je kontinuirano ispuštanje otpadnih voda iz naselja u rijeku ili infuzija onečišćene rijeke u podzemne vodonosne slojeve. S druge strane, privremeni izvori onečišćenja ispuštaju onečišćenje samo tijekom određenih razdoblja promatranja. Primjer takvog izvora je poljoprivredno zemljište s kojeg se otopina mineralnih gnojiva ispušta u površinske vode ili se infiltrira u podzemlje samo tijekom razdoblja nakon gnojidbe tla.

Potencijalni izvori onečišćenja obično ne emitiraju onečišćenje u normalnim uvjetima. Emisija se može dogoditi zbog iznenadnih havarija, kvarova, nepažnje ili drugih neplaniranih situacija. Primjeri potencijalnih izvora uključuju industrijske odvodne cijevi, cjevovode za prijevoz nafte, naftnih derivata i kemikalija, različite spremnike i vozila za prijevoz opasnih tekućina [2].

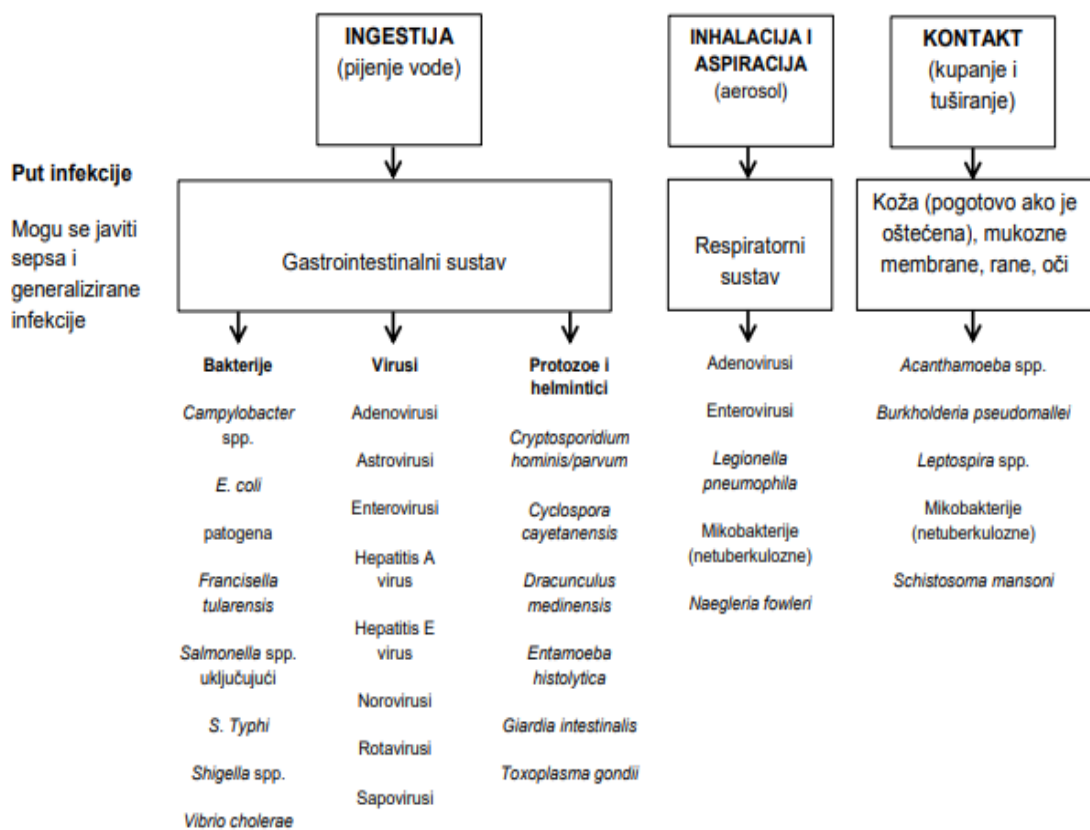
### 2.1. Vrste onečišćenja

Podatak da 71% Zemljine površine prekriva voda čini se puno, no od te sve količine koliko je uistinu iskoristivo za ljudske potrebe može se svesti na jako malen broj. Neodgovornost i olako shvaćanje zaštite okoliša dovelo je do velikih onečišćenja čije će se posljedice osjećati daleko u budućnost. Sam pojam onečišćenja podrazumijeva smanjivanje kvalitete vode, te njene degradacije do stadija u kojem više nije moguće koristiti vodu za piće. Četiri su moguće vrste onečišćenja voda, a to su kemijsko, biološko, fizikalno i radiološko onečišćenje [2].

**Kemijsko onečišćenje** podrazumijeva prisutnost iona, odnosno različitih kemijskih tvari, koje nisu uvijek zastupljene u vodama. Štetni učinci vidljivi su iznad zadanih koncentracija i upravo zbog toga su u većini zemalja propisane granične vrijednosti tvari u vodi za piće. Bolesti uzrokovane tim štetnim tvarima većinom se javljaju u kroničnom obliku [3].

Otpadne tvari koje se ispuštaju iz postrojenja te kanalizacijskih sustava predstavljaju točkaste izvore onečišćenja koje je lakše detektirati i samim time ih i regulirati. S druge strane prisutno onečišćenje može potjeći i iz netočkastih izvora, npr. poljoprivrede (mineralna gnojiva, pesticidi). Glavnu ulogu ovdje imaju oborinske vode koje ispiru zemljište, a spomenute štetne tvari odlaze u podzemlje i djeluju na podzemne vode [4].

**Biološko onečišćenje** predstavljaju raspršene i višekomponentne otopljene vrste patogenih organizama (koje gotovo uvijek izazivaju nepoželjne učinke kod čovjeka), točnije bakterije, virusi, paraziti. Najučestaliji način dospjeća mikroorganizama u površinske vode je iz naseljenih mjesta u kojima se također tokom cijele godine može pronaći povećana koncentracija farmaceutika [5].



**Slika 1.** Način prijenosa patogenih mikroorganizama na čovjeka putem vode [5]

**Fizikalno onečišćenje** se prepoznaje vrlo lako zbog promjene mirisa, okusa, boje i mutnoće vode. Pad koncentracije otopljenog kisika jedan je od važnijih čimbenika kod promjene fizikalno-kemijskih svojstava vode, jer time dolazi do promjene temperature i automatski se mijenja difuznost kisika, gustoća, površinska napetost i znatno se umanjuje mogućnost razgradnje organskih tvari u vodi, odnosno sposobnost samopročišćavanja. Od otpada koji uzrokuje ovaj tip onečišćenja bitno je spomenuti industrijski i komunalni otpad, ali i aktualno globalno zatopljenje pri kojem dolazi do porasta vodostaja čija je posljedica mutnoća, koja sadrži sitne čestice koje u kombinaciji s vodom tvore koloidne otopine [6].

Radiološko zagađenje vode proizlazi iz interakcije vode iz podzemnih izvora s prirodnim radioaktivnim elementima ili radioaktivnim izotopima. Ovo zagađenje često potječe iz nuklearnih elektrana, rudnika urana i odlagališta nuklearnog otpada [7].

## 2.2. Otpadne vode

Otpadne vode su tekućine koje sadrže nečistoće koje ih čine neprikladnima za ljudsku upotrebu. Bitna je stavka poznavati podrijetlo otpadne vode i izvor iz kojeg proizlazi, dok omjer između različitih komponenata u otpadnoj vodi bitno utječe na proces odabira tehnologije i vođenja procesa pročišćavanja [8].

Jedan od načina za utvrđivanje onečišćenja vode je promatranje njezine boje, mirisa ili okusa. Ako se razlikuje od uobičajenog, to može ukazivati na potencijalno štetne učinke na zdravlje ljudi i ekosustav u cjelini.

Otpadne vode predstavljaju vodu koja je već korištena i koja se dalje šalje na obradu ili pročišćavanje putem kanalizacijskog sustava. Nakon ovog postupka, voda se ponovno vraća u prirodni okoliš kao dio prirodnog ciklusa vode [8].

### 2.2.1. Kućanske otpadne vode

Gradske ili sanitarne otpadne vode dva su dodatna naziva za kućanske otpadne vode koje nastaju u prigradskim, gradskim i seoskim naseljima iz aktivnosti kućanstava i ljudskog metabolizma. Sastav im je vrlo raznolik, a onečišćenja koja su sadržana unutar sanitarnih otpadnih voda su suspendirane i otopljene krute tvari, mikroorganizmi, anorganske tvari i organski otpad [8].

Prema stupnju biološke razgradivosti, kućanske otpadne vode mogu se podijeliti u tri kategorije: svježa, odstajala i trula voda. Svježa voda predstavlja otpadnu vodu u kojoj još nije počeo proces biološke razgradnje, a razina otopljenog kisika gotovo je ista kao u vodi iz vodovoda. Odstajala voda ne sadrži kisik jer je tijekom procesa biološke razgradnje potrošen. Trula voda označava fazu napredne biološke razgradnje koja se odvija bez prisutnosti kisika. Prosječna temperatura otpadne vode kreće se između 11,6 °C i 20,5 °C [9].

Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske na godišnjoj bazi prikuplja podatke o javnoj odvodnji, a od svih navedenih vrsta otpadnih voda u Hrvatskoj je najznačajniji udio otpadne vode iz kućanstva (Tablica 1).

**Tablica 1.** Količina otpadne vode u Hrvatskoj prema podrijetlu [9]

Godina	2020.	2021.	Indeksi 2020.,2021. [tis. m <sup>3</sup> ]
Otpadne vode-ukupno	356 149	356 547	100,1
Iz kućanstava	126 843	129 386	102,0
Iz gospodarskih djelatnosti	62 692	61 358	97,9

### 2.2.2. Industrijske otpadne vode

Otpadne industrijske vode razlikuju se ovisno o vrsti industrije iz koje su ispuštene, odnosno o vrsti tehnoloških procesa korištenih u industriji. Kada se radi o otpadnim vodama iz industrije, prirodni procesi samoprocjeđivanja nisu dovoljno efikasni jer te vode sadrže velike količine opasnih i štetnih tvari. To može prouzrokovati dugoročno onečišćenje okoliša s ozbiljnim i nepovratnim štetama [10].

Razlikuju se kompatibilne vode, koje se mogu prirodno razgraditi (biološki razgradive) i mogu se bez problema pomiješati s gradskim otpadnim vodama i ispuštati u kanalizaciju, i nekompatibilne koje se ne mogu prirodno razgraditi (biološki nerazgradive). Prije nego što se pomiješaju s gradskim otpadnim vodama, potrebno je pročistiti te nerazgradive tvari. Industrije koje ispuštaju ovakvu vrstu vode su farmaceutska, petrokemijska, celulozna, metaloprerađivačka a tvari sadržane u biološki nerazgradivim vodama su kiseline, lužine, teški metali, masti, mineralna ulja [10].

Kako bi se ove vode mogle prikupljati sustavom javne odvodnje i čistiti na komunalnim uređajima, djelomično se pročišćavaju na uređaju za prethodno pročišćavanje otpadnih voda u vlastitom industrijskom pogonu prije ispuštanja i miješanja sa gradskom otpadnom vodom.

### 2.2.3. Oborinske otpadne vode

Vode koje prolaze kroz atmosferu, te padaju na tlo u obliku kiše, snijega ili leda nazivaju se oborinskim vodama. Na površinu zemlje donose tvari koje su bile ispuštene u atmosferu iz različitih industrija, kućanstava, prometnica, te se zbog toga nikako ne mogu smatrati čistim vodama [9].

### 3. ANTIBIOTICI

Antibiotici su lijekovi koji pokazuju selektivnu toksičnost prema bakterijama, dok su istovremeno neškodljivi ili prihvatljivo toksični za organizam domaćina. Neki od njih potječu iz prirodnih izvora, kao što su bakterije i gljive, dok su drugi sintetički spojevi, nekada poznati kao kemoterapeutici. Danas se prirodni antibiotici često modificiraju i proizvode u laboratorijima i farmaceutskim postrojenjima kako bi se poboljšala njihova učinkovitost i prilagodila potrebama suvremene medicine.

#### 3.1. Povijest antibiotika

Početak 20. st., odnosno točnije 1930-ih g. otkriven je sulfonamid a nekih desetak godina kasnije i benzipenicilin. Takvo otkriće imalo je veliki značaj za medicinu, te uvelike pridonijelo smanjenju poremećaja, ali i smrtnosti uzrokovane bakterijskim bolestima [1].

U današnje vrijeme antibiotici svoju široku primjenu nalaze, ne samo kod liječenja ljudskih infekcija, već i u veterinarskoj praksi. Ovdje antibiotici imaju dvije značajne funkcije [1].

Jedna od njih je naravno u terapiji liječenja bolesti, a druga kao dodatak (aditiv) u prehrani životinja, te i promotor rasta istih. Takvom metodom rasta kod životinjskih vrsta (akvakultura, peradarstvo, stočarstvo) omogućen je veći i brži rast u kraćem vremenskom razdoblju. To ide u prilog velikim prehrambenim industrijama koje spomenutim metodama dobivaju veću produktivnost, što pak pridonosi ekonomiji proizvođača [1].

Antibiotici su s vremenom postali sve više otporniji prilikom razgradnje, te tako podigli globalnu svijest o zaštiti okoliša. Upravo zbog toga određeni su zakonski propisi koji zabranjuju, odnosno ograničavaju upotrebu određenih vrsta farmaceutika u ljudskoj medicini, ali također i poljoprivredi [1].

Antibiotik, definira se kao supstanca koja je produkt metabolizma mikroorganizama koji imaju mogućnost ubiti ili spriječiti rast bakterija. Prilikom svojeg djelovanja, na domaćinu koji ih je upotrijebio, antibiotici ne izazivaju nikakvu štetu, ali sposobnost da unište virus nemaju [1].

### 3.2. Značaj farmaceutika u vodama

Farmaceutici se ne pojavljuju samo u površinskim vodama; njihova prisutnost se često bilježi u otpadnim vodama. To ukazuje na njihovu visoku mobilnost i povećava rizik od dospjeća farmaceutika u izvorišta pitke vode.

U današnje vrijeme u ljudskoj medicini, ali i veterinarskoj sve više se koriste antimikrobni lijekovi. Antibiotici su jedno od glavnih otkrića prošlog stoljeća koje je značajno promijenilo liječenje velikog broja infekcija. Međutim, povećana potrošnja dovela je do izlaganja bakterijskih zajednica i ekosustava velikoj količini ostataka antibiotika.

Ovi spojevi spadaju u mikroonečišćujuće tvari jer se nalaze u okolišu u malim koncentracijama, obično u mikrogramima po litri, no unatoč malim količinama, mogu prouzročiti veliku štetu jer se ispuštaju u okoliš brže nego što se prirodno razgrađuju ili transformiraju. Između 40–90% (ovisno o skupini lijekova) primijenjene doze antibiotika izlučuje se fecesom i urinom kao matični spoj – u aktivnom obliku, na kraju dospijevajući u okoliš, zagađujući tlo, vode, biljke itd [11].

Primjena velike količine antibiotika u uzgoju životinja može dovesti do kontaminacije agroekosustava kroz primjenu kontaminiranog stajnjaka na poljoprivredna zemljišta u obliku gnojiva i navodnjavanjem usjeva otpadnom vodom. Također, nepropisno zbrinjavanja neiskorištenih lijekova, ispuštanjem u kanalizaciju ili odlaganjem na odlagališta komunalnog otpada uzrokuje onečišćenje okoliša [11].

Otpadne vode onečišćene antibioticima pročišćavaju se u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda, ali stopostotno uklanjanje antibiotika nemoguće je konvencionalnim metodama.

Razina metaboliziranja antibiotika varira, neki antibiotici prođu kroz metaboličke promjene do 95%, dok drugi prođu samo kroz 5% promjena. Nakon što uđu u okoliš, sudjeluju u spomenutim biotičkim i abiotičkim procesima u kojima se događaju daljnje transformacije [11].

Biotički procesi predstavljaju procese razgradnje farmaceutika koje provode bakterije i gljivice, dok se abiotički procesi razgradnje temeljnih spojeva sastoje od različitih kemijskih procesa kao što su sorpcija, oksidacija, redukcija, fotoliza i hidroliza.

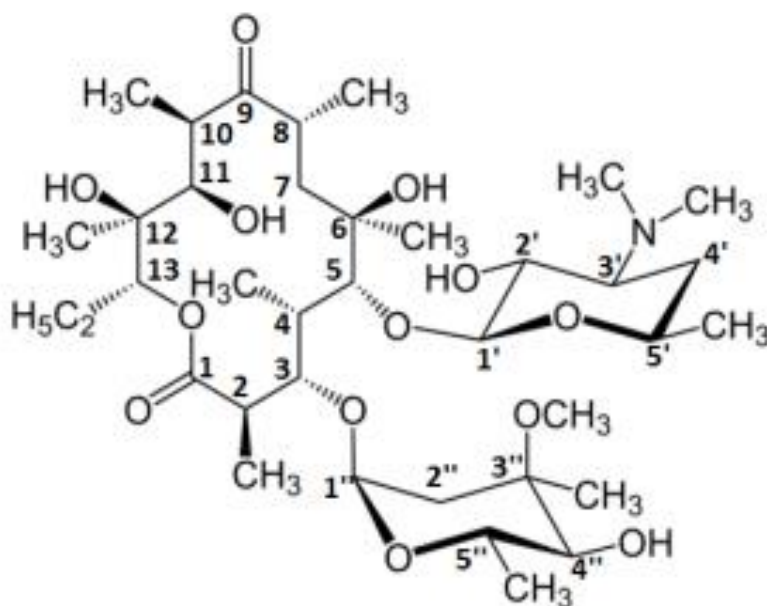
Kako bi se smanjila i kontrolirala uporaba antibiotika i ispuštanje antibiotika u okoliš, zakonodavne mjere usmjerene na specifične visokorizične okoline s povišenim koncentracijama antibiotika, kao što su postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda u bolnicama i farmaceutskoj industriji. Postoje stotine vrsta antibiotika ali oni najvažniji se mogu svrstati u nekoliko manjih skupina [11].

### 3.2.1. Makrolidi

Makrolidi su kemijski heterogena skupina spojeva čija struktura može biti 14,15 ili 16-eročlani laktonski prsten (Slika 3). On u svojem sastavu ima netipične deoksi šećere poput L-kladinoza i D-desozamina [12].

Obilježava ga slaba baza jer konstanta disocijacije kisle iznosi oko osam. Ukoliko je  $\text{pH} < 7$ , što predstavlja kisele uvijete, dolazi do razgradnje eritromicina u njegov glavni razgradni produkt Ery- H<sub>2</sub>O, koji se dehidratizira i automatski identificira [12].

Ova vrsta antibiotika većinom se primjenjuje oralnim putem, a najznačajniji predstavnik je eritromicin. Eritromicin je pogodan kod liječenja pneumonije, infekcija koje uzrokuje klamidija, te se preporučuje konzumiranje kod osoba alergičnih na penicilin [13].



**Slika 3.** Strukturna formula eritromicina [13]



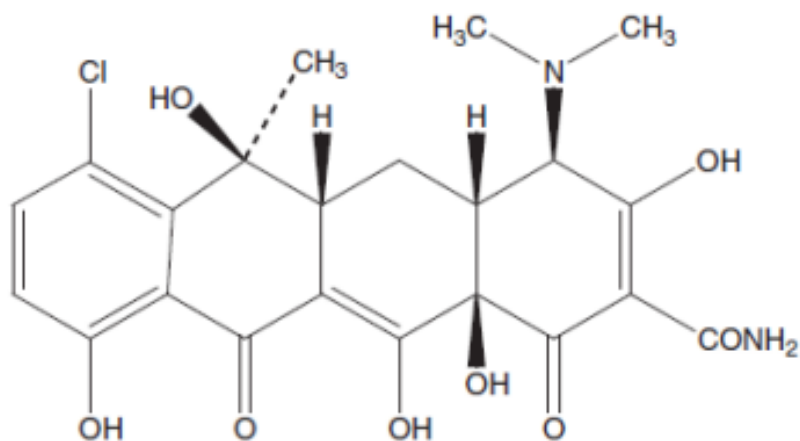
### 3.2.2. Tetraciklini

Antibiotik također prisutan u vodi je tetraciklin. Tetraciklini djeluju tako što ometaju sposobnost bakterije da proizvodi određene vitalne proteine. Prema tome, oni su inhibitori rasta (bakteriostatici), a ne ubojice infektivnog agensa (bakteriocidi) i učinkoviti su samo protiv mikroorganizama koji se razmnožavaju [14].

Iako svi tetraciklini imaju zajedničku strukturu (Slika 4), međusobno se razlikuju po prisutnosti ili odsutnosti kloridnih, metilnih i hidroksilnih skupina. Ove modifikacije ne mijenjaju njihovu antibakterijsku aktivnost širokog spektra, one utječu na farmakološka svojstva poput poluživota i vezanja za proteine u serumu [14].

Svi tetraciklini se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene, a većina se može dati intravenozno ili intramuskularno [14]. Najpoznatiji predstavnici tetraciklina su klortetraciklin, oksitetraciklin i doksiciklin.

Svojstvo topljivosti kod tetraciklina nije njegova dominantna značajka. Slabo su topivi u vodi, pogotovo u području pH vrijednosti između 7.35 i 7.45. Kako bi se koncentracije ovog antibiotika što lakše uočile u vodi potrebno je prilagoditi spomenutu pH vrijednost [12].



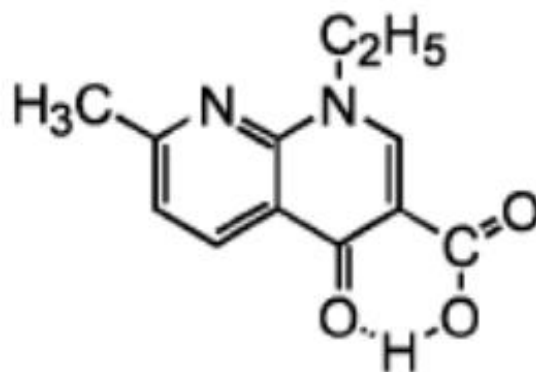
**Slika 4.** Strukturna formula Klortetraciklina [12]

### 3.2.3. Fluorokinoloni

Prema sastavu kinoloni se mogu svrstati u sintetske molekule antibakterijskog djelovanja. Same molekule čine kinolonske ili naftiridonske jezgre prstenaste strukture (Slika 5). [12]

Fluorokinoloni su poznati i kao kinoloni te su osjetljivi na razgradnju koja se događa pod utjecajem sunčevih zraka. Ovi lijekovi pripadaju kiseloj skupini kinolona i karakterizira ih prisutnost samo jedne pKa vrijednosti koja se kreće između 6.0 i 6.9 [12].

Druga skupina su piperazinski kinoloni koji sadrže dvije disocijacijske konstante u intervalima od 5.5 do 6.3 i od 7.6 do 8.5. Bitna stvar kod kinolona je da su topivi u mastima, odnosno lako difundiraju kroz lipidne membrane. Također soli kinolona su topive i stabilne u vodenim otopinama. Prvi lijek iz skupine kinolona, otkriven 1962. g., je nalidiksična kiselina. [12]



**Slika 5.** Nalidiksična kiselina [12]

Jedan od ključnih izazova u suvremenoj medicini je činjenica da bakterije postaju otporne na antibiotike. Ova otpornost predstavlja ozbiljnu prijetnju u liječenju čestih zaraznih bolesti i može usporiti napredak u raznim granama medicine.

Bakterije mogu razviti otpornost na jedan specifičan antibiotik, no primjećuje se sve veći porast bakterija koje su otporne na više različitih antibiotika. Svjetska zdravstvena organizacija prepoznaje borbu protiv antibiotske rezistencije kao prioritet, a Vijeće Europske Unije postavilo je zahtjev svim članicama EU da se uhvate u koštac s ovim izazovom [12].

Sposobnost prilagodbe bakterija okruženju u kojem se nalaze je velika. Najveći klinički problem je otpornost pneumokoka na makrolide i penicilin, meticilinska i višestruka otpornost bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterobakterije otporne na III. i IV. generaciju cefalosporina [12].

Bakterije su razvile strategije koje im omogućuju preživljavanje i razmnožavanje čak i u prisutnosti antibiotika koji se često koriste u medicinske svrhe. Ovi mehanizmi uključuju promjene na mjestima na kojima antibiotici djeluju, inaktivaciju antibiotika putem enzima, smanjenje sposobnosti antibiotika da prodru kroz staničnu stijenku ili aktivno uklanjanje antibiotika iz unutrašnjosti stanice [16].

Temelj kontrole širenja rezistentnosti i razvoja je nadgledanje postotaka otpornosti i potrošnja antibiotika u okruženju, edukacija o razumnoj primjeni antibiotika te kontrola širenja infekcija u bolničkom i izvanbolničkom okruženju [16].

### 3.3. Mehanizmi kontrole razvoja i širenja otpornosti na antibiotike

Mehanizmi kontrole razvoja i širenja otpornosti na antibiotike su:

a) **Praćenje otpornosti bakterija na antibiotike u vlastitoj sredini** – pratiti otpornost bakterija na antibiotike unutar vlastitog područja ključno je za sve napore usmjerene na kontrolu razvoja i širenja otpornosti. Podaci o otpornosti bakterija u lokalnom okruženju trebaju biti osnova za izradu empirijskih terapija, kako bi se poboljšala učinkovitost liječenja svakog pacijenta i istovremeno spriječilo širenje otpornih sojeva u zajednici [16].

b) **Praćenje potrošnje antibiotika** – gledajući ukupnu potrošnju antibiotika bolnice odnose samo 10%, dok preostalih 90% spada u vanbolničko liječenje. Razvijanje otpornosti prvenstveno ovisi o težini slučaja liječenih bolesnika i vremenskom periodu njihovog boravka, te izvršavanje mjera sprječavanja bolničkih infekcija [16].

c) **Racionalno propisivanje antibiotika** – educiranje bolničkog osoblja, u prvom redu samih liječnika, trebalo bi biti okrenuto prema korektnom isčitavanju nalaza i postavljanju indikacija za upotrebu antibiotika. Također jedan od utjecaja vezanih za konzumaciju antibiotika, ima i ljudski stav okrenut prema njihovom korištenju. U većini zemalja EU antibiotike nije moguće dobiti bez liječničkog recepta, ali ipak prema istraživanjima stanovnici istočnog dijela Europe vrlo lako dolaze do njih i uzimaju ih bez prethodnog savjetovanja sa osobnim liječnikom [16].

d) **Kontrola širenja infekcija** – stavka važnija od racionalne primjene antibiotika je kontrola širenja bolničkih infekcija. Otkrivanje klica otpornih bakterija, te izoliranje istih, mjere su koje uvelike pridonose smanjenju širenja otpornih klonova [16].

e) **Brza mikrobiološka dijagnostika** - napredak u području mikrobiološke dijagnostike igra ključnu ulogu ne samo u prepoznavanju ozbiljnih infekcija koje ugrožavaju život, već i u svakodnevnoj ambulantnoj medicinskoj skrbi. To nam omogućava da antibiotike primijenimo na način koji je najučinkovitiji za svakog pojedinog pacijenta [16].

Godine 1996. započela je implementacija programa za praćenje otpornosti bakterija na antibiotike u Hrvatskoj na regionalnoj razini [16]. Tijekom deset godina rada, članovi Odbora za praćenje otpornosti na antibiotike uspješno su prikupili obilje podataka o širenju antibiotičke rezistencije u različitim dijelovima zemlje. Uvođenje nacionalnih smjernica o kontroli infekcija u bolničkom okruženju omogućilo je zdravstvenim radnicima da se pridržavaju smjernica, što je ključno za efikasno sprječavanje infekcija i, posljedično, smanjenje nepotrebnog korištenja antibiotika.

### 3.4. Metode detekcije antibiotika

Kada se provodi detekcija antibiotika, metode korištene za to mogu se svrstati u dvije osnovne kategorije. Orijehtacijske metode koriste se kako bi se utvrdilo prisustvo ili odsutnost određenog antibiotika u uzorku, dok se potvrdne metode (koje su selektivne i precizne) koriste za precizno određivanje točne koncentracije analita u uzorku [17].

**Orijehtacijske metode** (engl. *screening*) vrlo su rasprostranjene metode za detekciju ostataka antibiotika. Koriste se preko desetak godina upravo zbog toga jer nisu komplicirane, potrebna oprema nije skupa, a vrijeme provedbe analize ne traje dugo. Analitički laboratoriji koji se bave analizom popriličnog broja antibiotika uvijek prvo koriste orijentacijske metode kako bi ustanovili postoji li specifičan antibiotik u uzorku. Ukoliko su rezultati pozitivni slijede analize potvrdnim metodama [17].

Spomenute metode mogu se također podijeliti u tri osnovne skupine:

a) **Mikrobiološki testovi** – temeljeni na određenoj reakciji između antibiotika i bakterije prisutne u uzorku. Veliku zastupljenost pronalaze kao komercijalni mikrobiološki testovi zbog prihvatljive cijene i jednostavnosti prilikom upotrebe.

b) **Imunološki testovi** - visoke specifičnosti, selektivnosti i jednostavnosti, a temelje se na reakciji antitijela i antigena; najpoznatiji test je ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

c) **Biosenzori** – posebni uređaji za analizu koji koriste osjetljive biološke komponente, senzore, bioreceptore i instrumente za detekciju elektronskih signala kako bi identificirali i mjerili prisutnost različitih tvari. [18]

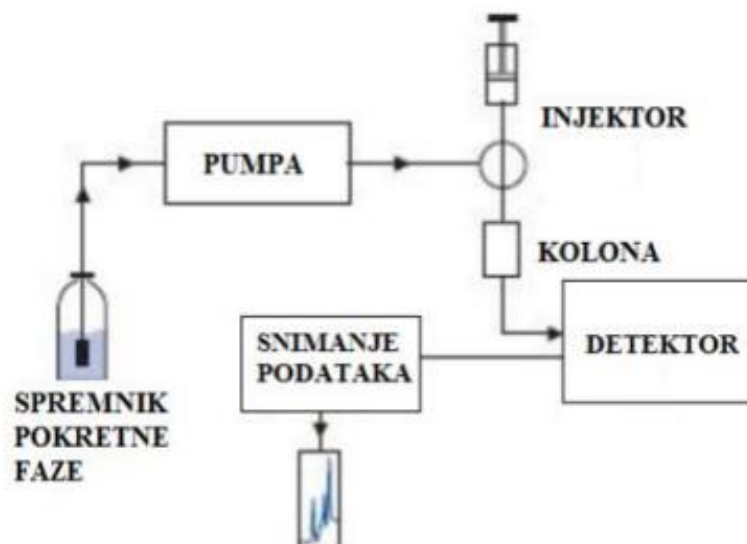
**Potvrđne metode** (engl. *confirmatory*) koriste se kako bi se precizno odredile točne koncentracije analita u proizvodima farmaceutskih industrija, obuhvaćajući naravno antibiotike i pesticide. Najpoznatije i najučinkovitije metode su kombinacija kromatografije i spektrometrije. Ovakve analize imaju bezbroj prednosti jer obuhvaćaju lociranje i do stotinjak analita, te su također unaprijeđene za pojedinačno određivanje klasa ili spojeva. Tekućinska kromatografija, spektrometrija masa i tandemaska spektrometrija najpoznatije su predstavnice potvrđnih metoda [19].

#### 3.4.1. Tekućinska kromatografija

Tekućinska kromatografija je napredna analitička metoda koja se koristi za razdvajanje otopljenih tvari. Ova tehnika funkcionira tako da tvari putuju kroz stacionarnu (nepokretnu) fazu, gdje se razdvajaju na temelju njihove sklonosti prema stacionarnoj i mobilnoj (pokretnoj) fazi [18].

Tvari iz otopina međusobno interagiraju na različite načine s nepokretnim i pokretnim fazama zbog razlika u adsorpciji, ionskoj izmjeni, raspodjeli između faza ili svojstvima tvari. Najčešća tehnika za razdvajanje ovih tvari je inverzna faza kromatografija, koja koristi polarnu pokretnu fazu (kao što je voda, acetonitril ili metanol), dok nepokretna faza sadrži nepolarni materijal, često silikagel C8 ili C18.

Svaki kromatografski sustav (Slika 6) temelji se na komponentama poput spremnika za mobilnu fazu, crpki za pokretanje tekućina, uređaja za unošenje uzoraka (injektora), pretkolona i kolona za razdvajanje tvari, detektora za identifikaciju i mjerenje, te uređaja za zapisivanje i analizu rezultata [18].



**Slika 6.** Shematski prikaz kromatografskog sustava [18]

### 3.4.2. Spektrometrija masa

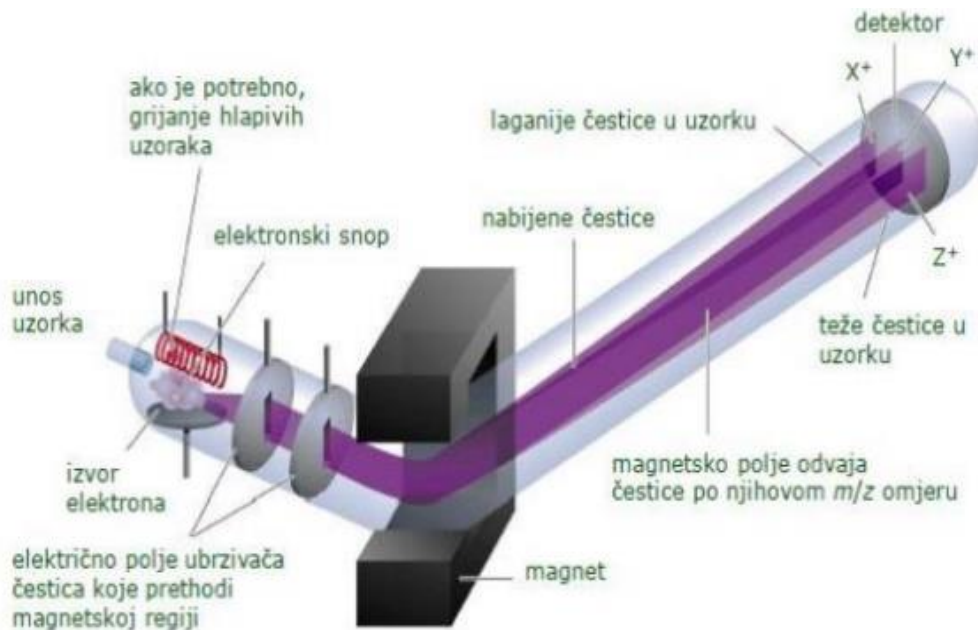
U masenoj spektrometriji, koristi se visoki vakuum u plinskom okruženju kako bi se ioni razdvojili pod utjecajem magnetskih ili električnih polja, a zatim se detektiraju i analiziraju na temelju njihove mase i naboja. Ovaj postupak uključuje tri osnovna koraka: ionizaciju (stvaranje molekularnih iona), analizu (razdvajanje molekularnih iona prema omjeru mase i naboja) i detekciju (mjerenje količine molekularnih iona za svaki omjer mase i naboja) [18].

Nakon prolaska kroz analizator (Slika 7) dobiva se spektar masa koji uključuje sve ionizirane mase pojedinih sastojaka u nekom uzorku [18].

Spektrometrijske tehnike koje se najviše koriste:

- Elektrospej ionizacija (engl. Electron Spray Ionization, ESI)
- Ionizacija brzim atomima i ionima (engl. Fast Ion Bombardment, FAB /FIB)
- Kemijska ionizacija uz atmosferski tlak (engl. Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI)
- Matriksom potpomognuta laserska ionizacija i desorpcija (engl. Matrix Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI)

Analizator je najbitniji element svake spektrometrijske tehnike. Upravo on omogućava da se ioni razdvajaju na temelju različitog omjera mase i naboja.



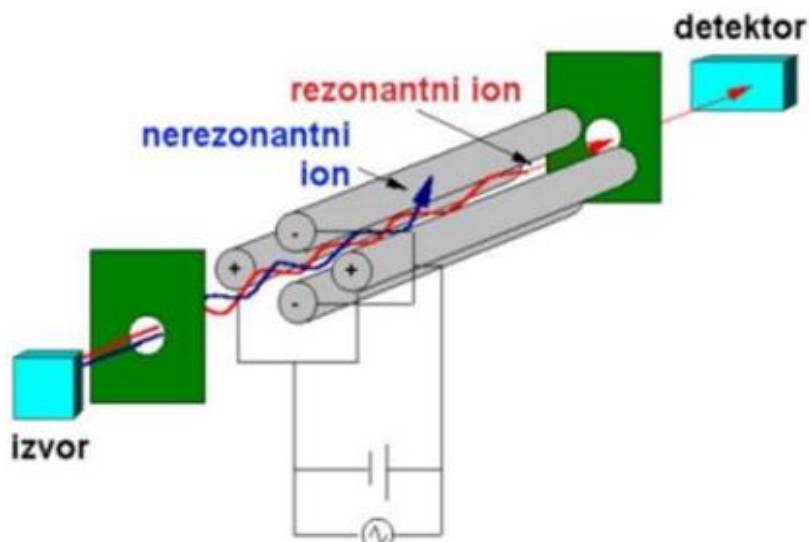
**Slika 7.** Princip rada masenog spektrometra [18]

Instrumenti koji se danas koriste kod razdvajanja iona dijele se na:

- Magnetski analizator
- Električni ionizator
- Analizator vremena leta (engl. Time of Flight, TOF)
- Ion ciklotronska rezonancija
- Kvadrupolni analizator [18]

Analizatori vremena leta (TOF) i kvadrupolni analizatori su dva najčešće korištena uređaja u masenoj spektrometriji. TOF analizator koristi električno polje za razdvajanje iona i temelji se na principu da manji ioni putuju brže, dok veći putuju sporije prema detektoru. Ovo omogućuje precizno mjerenje masa iona s visokom točnošću, visokom rezolucijom i velikom osjetljivošću [22].

Kvadrupolni analizator (Slika 8) je ekonomičniji i brži u usporedbi s TOF analizatorom, a za njegovu upotrebu nije potreban iznimno nizak tlak (visoki vakuum) za razdvajanje iona. Ovaj analizator sastoji se od četiri elektrode, dvije pozitivne i dvije negativne, između kojih se ionizirani čestice razdvajaju i stvara se oscilirajuće magnetsko polje. Ioni koji se formiraju u ionizacijskoj komori uvode se u evakuirani prostor između štapića. Samo ioni s određenim omjerom mase i naboja usklađuju se s kvadrupolnom frekvencijom tijekom prolaska kroz električno polje [23].



**Slika 8.** Kvadrupolni analizator masa [23]

### 3.4.3. Tandemska spektrometrija masa (LC-MS/MS)

Multifunkcionalna analitička metoda za razdvajanje i identifikaciju kompleksnih spojeva koja kombinira kromatografiju za razdvajanje spojeva i spektrometriju za brzu i preciznu analizu. Ova kombinacija omogućava istovremeno otkrivanje, odvajanje i kvantificiranje mnogih analita. Cijeli proces temelji se na isparavanju, mehanizmu odvajanja i stvaranju ioni iz analita u tekućem stanju. Kombinacija dva masena spektrometra (MS/MS) u prvom spektrometru prvo razdvaja smjesu na temelju molekularne mase kako bi se izolirali sastojci. Zatim, u drugom spektrometru, pojedinačni sastojci unose se, razlažu na fragmente i analiziraju [23].

Maseni spektrometri s trostrukim kvadrupolom (QQQ) su posebno popularni za identificiranje ostataka antibiotika jer omogućuju visoko precizne kvantitativne podatke. Ovi uređaji su iznimno osjetljivi, pružaju ponovljive rezultate i imaju optimalne sposobnosti otkrivanja, što ih čini najprikladnijima za tu svrhu [24].



### 3.5. Obrada otpadnih voda iz farmaceutske industrije

Otpadna voda koja je nastala unutar farmaceutske industrije sadrži karakteristična onečišćenja i svojstva. Upravo zbog svojeg kemijskog sastava potrebna je ciljana obrada i uklanjanje štetnih tvari iz nje kako bi se mogla bez opasnosti ispustiti u okoliš. Spomenuta obrada može se provesti biološkim, fizikalno – kemijskim ili elektrokemijskim putem.

Prilikom bioloških postupaka razgradnje farmaceutika potrebni su mikroorganizmi zbog kojih dolazi do razgradnje organske tvari. Mikroorganizmi su najčešće bakterije koje razgrađuju organsko onečišćenje i hranjive soli koje su otopljene u otpadnoj vodi. Svojim metabolizmom i enzimatskim procesima razgrađuju različita onečišćenja.

Karakteristike otpadnih voda igraju ključnu ulogu u odabiru odgovarajućeg načina biološke obrade. Za uklanjanje otopljenih i raspršenih organskih tvari (ovisno o izvoru otpadnih voda), primjenjuju se procesi obrade koji uključuju prisutnost kisika (aerobni) i procesi koji se odvijaju u odsutnosti kisika (anaerobni). Razlika između tih procesa leži u vrstama mikroorganizama i dostupnosti otopljenog kisika [19]. Prednost otpadnih voda u farmaceutskoj industriji leži u tome što se njihov sastav dobro poznaje, što omogućava preciznu obradu voda prema potrebama.

#### 3.5.1. Biološki procesi obrade

Biološki procesi obrade otpadnih voda iz farmaceutske industrije su procesi koji se već tradicionalno koriste u ovakvim vrstama industrija. Glavni temelj ovakve obrade su mikroorganizmi koji svojim metabolizmom i enzimatskim procesima razgrađuju zagađenja koja su detektirana u vodi [25].

Polazne sirovine, međuprodukti, otapala i aktivne farmaceutske tvari su same po sebi teže razgradive biološke tvari koje utječu na učinkovitost biološkog sustava namijenjenog za obradu voda. Koliko će antibiotika biti uklonjeno prvenstveno ovisi o biološkim i kemijskim obilježjima spoja koji se uklanja, zatim o značajkama same vode koja je zagađena određenim antibiotikom i naravno o primjenjenoj tehnologiji [25].

Ovisno o podrijetlu otpadnih voda, koriste se aerobni i anaerobni procesi za eliminaciju otopljenih i raspršenih organskih tvari. Ovi procesi se razlikuju u tome kako mikroorganizmi interagiraju s otopljenim kisikom u procesu obrade [25].

**Aerobni procesi obrade:** dodaje se kisik u svrhu mikrobiološke razgradnje organske tvari, pri čemu nastaju ugljični dioksid, voda i ostatak koji nije razgradiv. Proces koji se ovdje najviše koristi su postupci s aktivnim muljem i membranski bioreaktor [25]. To su:

**Konvencionalni biološki postupak s aktivnim muljem** često se koristi za obradu farmaceutskih otpadnih voda. Važno je napomenuti da ovaj postupak nije najučinkovitiji kada je koncentracija kemijske potrebe za kisikom (KPK) u otpadnoj vodi manja od 4000 mg/dm<sup>3</sup>. Prednosti ovog postupka uključuju niske investicijske troškove, jednostavnu instalaciju sustava i visok stupanj uklanjanja ukupne suspendirane tvari i biokemijskog potrošača kisika (BPK5) [26].

S druge strane, nedostaci uključuju visoku potrošnju energije zbog intenzivnog provođenja zraka u procesu aeracije, proizvodnju velikih količina mulja koji zahtijeva dodatnu obradu prije odlaganja te stvaranje pjenaste mase tijekom rasta filamentoznih bakterija, što otežava taloženje mulja. Učinkovitost postupka s aktivnim muljem ovisi o faktorima kao što su hidrauličko vrijeme zadržavanja, temperatura, pH-vrijednost, razina otopljenog kisika, sastav mikrobnih zajednica i prisutnost toksičnih i teško biorazgradivih tvari [26].

**Membranski bioreaktor (MBR)** predstavlja spoj tradicionalne metode obrade otpadnih voda s aktivnim muljem i membranskom filtracijom. Ova tehnologija omogućava znatno učinkovitije pročišćavanje u usporedbi s konvencionalnim biološkim postupcima. Na izlazu iz MBR-a, obrađena otpadna voda sadrži vrlo nisku koncentraciju bakterija, fosfora i organskih spojeva.

U bioreaktoru moguće je u potpunosti kontrolirati hidrauličko vrijeme zadržavanja. Pogodnosti koje također nudi su mogućnost nadograđivanja postojećeg sustava, manji zahtjevi vezani uz prostor gdje se bioreaktor smješta, te se ne stvaraju velike količine pjene kao što je slučaj kod konvencionalnog postupka s aktivnim muljem [27].

Glavna mana MBR tehnologije je visoka energetska potrošnja koja je potrebna za provjetravanje membrane zrakom. Učinkovitost ovog postupka varira ovisno o različitim čimbenicima kao što su koncentracija i starost mulja, sastav otpadne vode, pH vrijednost i temperatura [27]. Unatoč tome, MBR tehnologije uspješno uklanjaju širok spektar mikrozagađivala i otpornih spojeva koji se teško razgrađuju u procesima s aktivnim muljem.

**Anaerobni procesi** su mikrobiološki procesi tijekom kojih se biorazgradivi organski spojevi razgrađuju bez prisutnosti kisika. Tokom ovog razgradnog procesa nastaju metan, voda, ugljični dioksid i znatno manje novih mikrobioloških stanica u usporedbi s aerobnom razgradnjom, otprilike samo oko 5% [28]. Realizaciju procesa mogu modificirati različiti faktori: karakteristike i sastav materijala koji se obrađuje, temperatura, kiselost (pH), dostupnost potrebnih tvari za reakciju, prisutnost štetnih ili usporavajućih komponenti, način miješanja, vremenski intervali kroz koji materijal prolazi unutar sustava te trajanje zadržavanja čvrstih čestica. Neki od povoljnih aspekata anaerobnih metoda za tretiranje otpadnih voda u usporedbi s aerobnim procesima uključuju sposobnost za obradu visoko zagađenih otpadnih voda (s koncentracijom KPK > 3000 mg/dm<sup>3</sup>), smanjenje stvaranja mulja zbog sporijeg razvoja mikroorganizama te generiranje energije putem metana koji nastaje kao nusproizvod anaerobne razgradnje organskih materijala [28].

Nedostaci uključuju manju učinkovitost u usporedbi s aerobnim procesima, ograničenu sposobnost oksidacije dušičnih spojeva i visoku osjetljivost na čak i male fluktuacije procesnih parametara. Anaerobna obrada otpadnih voda provodi se pomoću različitih vrsta reaktora [28].

### 3.5.2. Fizikalno-kemijski procesi obrade

Klasične metode tretiranja nisu dovoljno efikasne za potpuno uklanjanje svih farmaceutskih spojeva iz industrijskih otpadnih voda. Stoga su za razgradnju složenih organskih molekula sintetskog porijekla potrebne dodatne metode [29].

Destilacija, adsorpcija, membranski procesi i kemijska oksidacija su tehnike obrade koje su usmjerene prema tome cilju. Iako se destilacija koristi i za obradu otpadnih voda, ova tehnika je prikladnija za povrat otapala iz ispuštanja tekućina [29].

**Membranski procesi:** - korisni za eliminaciju mnogih organskih i anorganskih tvari prisutnih u otpadnim vodama farmaceutske industrije. Membrane se, prema načinu na koji obavljaju separaciju, klasificiraju kao mikroporozne (nanofiltracija, NF), mezoporozne (ultrafiltracija, UF) i makroporozne (mikrofiltracija, MF), i ključno svojstvo im je njihova sposobnost propuštanja određenih tvari [30].

Način separacije ovisi o mnogim faktorima, uključujući karakteristike membrane, uvjete obrade, prirodu mikrozagađivala i stupanj zaprljanja membrane. Prednosti membranskih procesa uključuju kontinuiranu izvedbu, manju potrošnju energije, mogućnost kombiniranja s drugim metodama separacije, nježnije uvjete obrade, prilagodljiva svojstva membrana koja se mogu prilagoditi, te odsutnost potrebe za aditivima. [30]

S druge strane, kao i kod svih tehnika, postoje i nedostaci u membranskim postupcima. Ovi nedostaci uključuju visoku cijenu, ograničeni životni vijek membrana (obično između 5 i 10 godina), relativno nisku selektivnost, pojavu koncentracijske polarizacije i taloženje tvari na površini ili unutar pora membrane, što dovodi do promjena u radnim karakteristikama membrane [30].

**Adsorpcija:** - česta primjenjena metoda za obradu otpadnih voda iz farmaceutske industrije. Pored aktivnog ugljena u obliku praha ili granula, kao adsorbensi se koriste i zeoliti, gline te različiti sintetički polimeri.

U nedavno provedenim istraživanjima, velik napor uložen je u pronalaženje jeftinih alternativnih materijala koji bi mogli djelovati kao potencijalni adsorbensi. Općenito, efikasnost ovog postupka zavisi od sposobnosti adsorbensa (kao što je aktivni ugljen) i adsorptiva (prisutne nečistoće u vodi) da se međusobno povežu, pH i temperature vode, strukture i površine pora adsorbensa, duljine zadržavanja te svojstava adsorptiva [31].

Prednosti ovog postupka leže u njegovoj jednostavnosti i prilagodljivosti toku izvođenja, visokoj razini pročišćavanja i otpornosti na toksične tvari. Glavni nedostatak je visoka cijena aktivnog ugljena, potreba za njegovim izdvajanjem iz vode i daljnjim rukovanjem nakon upotrebe. Za uklanjanje aktivnog ugljena iz vode, provodi se sedimentacija, što zahtijeva upotrebu taložnih sredstava, ili (membransku) filtraciju, koja zahtijeva dodatnu energiju. [31]

Bez obzira na napredak koji se može postići u optimizaciji separacijskih postupaka i smanjenju investicijskih i održavanja troškova, završni rezultat će i dalje uključivati nečistoće zajedno s pročišćenom otpadnom vodom. Nakon što se toksične ili štetne organske tvari uklone putem separacije, njihova daljnja obrada je nužna [31].

Ova obrada obično uključuje spaljivanje, što može dovesti do zagađenja zraka, ili deponiranje, što nosi rizik od zagađenja tla. Zbog toga su metode obrade industrijskih otpadnih voda koje uklanjaju štetne i biološki netrivialne tvari iz ekološkog ugla više prihvatljiva opcija [31].

**Napredni oksidacijski procesi (AOPs):** - procesi u kojima se organske tvari oksidiraju pomoću hidroksil radikala pri normalnom tlaku i sobnoj temperaturi. Oni imaju značajan ekonomski interes jer se odvijaju pod blagim uvjetima reakcije [32].

Unutar ovog skupa postupaka spadaju ozoniranje, fotokatalitička oksidacija, Fentonov i slični Fentonovi procesi te tehnike u kojima se hidroksil radikali generiraju uz pomoć UV zračenja. Učinkovitost različitih AOP-ova ovisi o brzini stvaranja slobodnih radikala i vremenu kontakta između tih radikala i organskih spojeva [32].

Glavna prednost naprednih oksidacijskih procesa (AOPs) u usporedbi s biološkim, fizičko-kemijskim i tradicionalnim kemijskim metodama obrade otpadnih voda leži u njihovoj visoko razgradivoj prirodi. To rezultira djelomičnom ili potpunom mineralizacijom organskih tvari i uklanjanjem određenih toksičnih metala prisutnih u otpadnim vodama. Također, tehnologije temeljene na AOP-ima obično ne stvaraju značajnu količinu otpada, ili je ta količina minimalna [32].

Iako su neki od tih procesa pokazali visoku efikasnost, suočavaju se s visokim troškovima ulaganja i operativnim troškovima, mogućnošću stvaranja toksičnih nusproizvoda (što zahtijeva kontinuirano praćenje procesa) te ograničenom primjenom na razrijeđene otpadne vode gdje je koncentracija kemijske potrošnje kisika (KPK)  $\leq 5000 \text{ mg/dm}^3$ . Ovisno o vrsti oksidacijskog sredstva koje se koristi (zrak, kisik, ozon, vodikov peroksid) i načinu generiranja slobodnih radikala (pomoću katalizatora, UV svjetla, mikrovalova, ultrazvuka ili njihovih kombinacija), postoje različite varijacije naprednih oksidacijskih procesa (AOPs) [32].

Ozonizacija spada u napredne oksidacijske procese (AOPs). Ozon je snažan oksidans koji, kad je prisutan u vodi, može razgraditi na hidroksil radikale. Ovi hidroksil radikali djeluju kao još snažnija oksidacijska sredstva od samog ozona (indirektna oksidacija).

Ozon može također selektivno reagirati s molekulama koje sadrže određene funkcionalne grupe, kao što su nezasićeni i aromatski ugljikovodici s hidroksilnim, aminskim i drugim grupama (što se naziva direktna oksidacija). Koja vrsta reakcije prevladava ovisi o uvjetima primjene, posebno o pH vrijednosti, temperaturi i kemijskom sastavu vode [33].

Ozonacija se uspješno koristi za uklanjanje neželjenih mirisa, boje, anorganskih tvari i razgradnju organskih tvari u otpadnim vodama. Međutim, treba imati na umu da ovaj postupak ima nekoliko nedostataka, uključujući visoke početne troškove ulaganja, potrošnju energije za stvaranje ozona te mogućnost stvaranja potencijalno štetnih nusprodukata ako voda sadrži bromide, kloride ili jodide [33].

Neki farmaceutski spojevi prisutni u vodi, kao što su naproksen i karbamazepin, mogu biti razgrađeni kako ozonom, tako i hidroksil radikalima koji nastaju iz ozona nakon njegova razgradnje. S druge strane, klorirani organofosforni spojevi poput TCEP i TCPF su otporni na oba oksidacijska načina [33].

Hernández-Leal i njegova istraživačka ekipa [33] proučavali su učinkovitost korištenja ozona za uklanjanje mikrozagađivača nakon prethodne biološke obrade sive vode. Korištenjem ozona u koncentraciji od 15 mg/dm<sup>3</sup> postignuto je značajno smanjenje prisutnih spojeva, pri čemu je više od 79% tih spojeva uklonjeno iz vode. U drugom istraživanju koje su proveli Sui i njihovi suradnici (2010.), postignuto je zadovoljavajuće smanjenje gotovo svih mikrozagađivača upotrebom znatno niže koncentracije ozona (5 mg/dm<sup>3</sup>) [38]. Konkretno, koncentracije karbamazepina, diklofenaka, indometacina, sulpirida i trimetoprima smanjene su za više od 95%, dok razgradnja metoprolola i dietiltoluamida nije bila značajna [38].

Značajno bolji rezultati postižu se kada se primijene kombinacije ozona i vodikovog peroksida, ozona i UV zračenja te ozona, vodikovog peroksida i UV zračenja. Ove kombinacije potiču međusobne interakcije koje generiraju hidroksil i peroksil radikale, što dodatno povećava efikasnost obrade otpadnih voda [33].

Fentonov proces, koji je također dio naprednih oksidacijskih procesa (AOPs), temelji se na reakciji  $\text{Fe}^{2+}$  iona s vodikovim peroksidom, čime se stvaraju hidroksil radikali. Ovaj postupak je uspješan u uklanjanju boje, mirisa, okusa i razgradnji zagađivala, ali njegova efikasnost je najizraženija samo pri pH vrijednosti od otprilike 3. Pri povećanju pH vrijednosti nastaje talog ferihidroksokompleksa, a taj talog ili mulj mora se ukloniti nakon završetka procesa. Učinkovitost ovog postupka ovisi o nekoliko ključnih faktora, uključujući koncentraciju  $\text{Fe}^{2+}$  iona i vodikovog peroksida, molski omjer  $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ , pH vrijednost u sustavu i temperatura [33].

Fentonov proces uspješan je u razgradnji izazovnih organskih onečišćivača do manje štetnih oblika, koji se naknadno mogu eliminirati putem različitih bioloških metoda. Tekin i suradnici (2006.) su proučavali efikasnost Fentonovog procesa za obradu otpadnih voda iz farmaceutske industrije, gdje je koncentracija KPK-a bila u rasponu od 900 do 7000 mg/dm<sup>3</sup> [39].

Fotokataliza s kapljevnom je proces koji spada u napredne oksidacijske tehnike. Ovaj postupak temelji se na stvaranju hidroksil radikala putem apsorpcije UV zračenja na površini poluvodičkog katalizatora, posebno metalnih oksida.

Unatoč mnogim naporima u potrazi za "idealnim" fotokatalizatorom, titanijev(IV) oksid ( $\text{TiO}_2$ ) u anatasnom obliku i dalje je visoko rangiran na popisu katalizatora koji se često koriste u fotokatalizi. Glavna ograničenja ovog procesa leže u činjenici da  $\text{TiO}_2$  apsorbira samo određeni spektar UV zračenja i visokim početnim investicijskim i operativnim troškovima [34].

Fotokataliza se čini izuzetno korisnom metodom za pretvaranje otpornih organskih zagađivača i obradu otpadnih voda s visokim sadržajem kemijske potrošnje kisika (KPK). U istraživanju koje su proveli Okhovat i njihovi kolege, proučavala se učinkovitost fotokatalitičkog procesa za obradu stvarne otpadne vode s 80 mg dm<sup>-3</sup> metronidazola i KPK-om od 900 mg dm<sup>-3</sup>. Istraživači su istražili kako različiti parametri procesa utječu na aktivnost nanočestica  $\text{TiO}_2$ . Pod optimalnim uvjetima obrade postignuta je stopa uklanjanja od 58,32% za metronidazol i 34,32% za KPK [35]

### 3.5.3. Elektrokemijske metode

Elektrokemijske metode postaju sve važnije jer se tvari potrebne za obradu vode generiraju unutar reaktora elektrokemijskim procesom („in situ“). Ova karakteristika omogućuje da elektrokemijske metode ne ovise o promjenama temperature ulazne otpadne vode i ne zahtijevaju dodavanje dodatnih kemikalija. Ovaj aspekt pruža značajnu prednost elektrokemijskim metodama u usporedbi s biološkim i kemijskim metodama obrade otpadnih voda.

Dodatne prednosti obuhvaćaju višestruku primjenu, visoku energetska učinkovitost, mogućnost automatizacije te izrazitu sigurnost. Postupak se izvodi pri blagim uvjetima, što dodatno pridonosi njegovoj atraktivnosti i primjenjivosti [36].

Ključne karakteristike anode igraju presudnu ulogu u utjecaju na selektivnost i učinkovitost elektrokemijskog procesa. Savršen materijal za elektrodu koja se koristi za oksidaciju organskih onečišćivača mora zadovoljiti nekoliko zahtjeva: mora ostati nepromijenjen u elektrolitskom okolišu, treba biti ekonomičan, ali istodobno vrlo učinkovit za oksidaciju organskih tvari. Također, trebao bi pokazivati manju sklonost sudjelovanju u sporednim reakcijama [36].

Anoda izrađena od  $\text{PbO}_2$  se pokazala kao prikladna za elektrokemijsku oksidaciju aspirina. Prisutnost kloriranih organskih spojeva ili dodatak  $\text{NaCl}$  radi poboljšanja vodljivosti medija tijekom elektrooksidacije može dovesti do oslobađanja klora.

Kao nusprodukt se može stvoriti hipoklorasta kiselina, koja je izrazito snažno oksidacijsko sredstvo. Ova kiselina može pospješiti pročišćavanje vode putem neizravnog procesa oksidacije.

Primjenom elektrokemijske oksidacije s upotrebom dijamantnih elektroda dopiranih borom (BDD) postignuto je smanjenje ukupnog organskog ugljika (TOC) za više od 97% kod diklofenaka i paracetamola. Učinkovitost elektrooksidacije može se poboljšati kroz sinergijsko djelovanje otopljenog željeza, što se naziva Elektro-Fentonov proces. Ovaj proces katalizira razgradnju vodikovog peroksida u hidroksil radikale, čime se dodatno povećava sposobnost oksidacije [36].



### 3.6. Zbrinjavanje farmaceutika

Nedozvoljeno ili nepravilno rukovanje opasnim otpadom može predstavljati ozbiljnu prijetnju za okoliš i zdravlje svih koji su izloženi direktnom ili indirektnom kontaktu s takvim otpadom. Pravilno skladištenje, odlaganje i odabir metoda za tretman otpada trebali bi se temeljiti na minimaliziranju rizika za ljudsko zdravlje i okoliš. Svi proizvođači farmaceutskog otpada dužni su razviti petogodišnji plan za njegovo sigurno zbrinjavanje.

Najekološki prihvatljiviji i visoko učinkovit način rješavanja neiskorištenih farmaceutika je njihovo spaljivanje. Ako se takav otpad odlaže na odlagališta, postoji rizik da će farmaceutski spojevi s vremenom završiti u procjednim vodama s odlagališta. Velik problem nastaje kada ljudi nepravilno odbacuju farmaceutske proizvode, uključujući i one čiji je rok trajanja istekao, kroz kućne odljeve. Da bi se smanjili onečišćenje okoliša farmaceuticima, ključno je educirati građane o pravilnim metodama odlaganja neiskorištenih farmaceutika [20].

Zdravstvene ustanove proizvode od 0,1 - 5 kg/tg farmaceutskog otpada, osim velikih bolničkih sustava koji generiraju i do deset puta veće količine. Ovaj otpad zbrinjava se kroz različite metode, uključujući termičku obradu u vlastitim postrojenjima, odlaganje na komunalna odlagališta te privremeno skladištenje ili predaju ovlaštenim tvrtkama za prikupljanje opasnog otpada. Citostatici i ostali toksični lijekovi čine oko 2% ukupnog medicinskog otpada iz zdravstvenih ustanova. Ovi materijali se zbrinjavaju u skladu s propisima i protokolima, a za opasan medicinski otpad, kao što je farmaceutski, citotoksični, citostatski i kemijski otpad, idealno bi bilo koristiti postupak spaljivanja u specijaliziranim spalionicama. No, u Hrvatskoj takve spalionice nedostaju pa se farmaceutski otpad često izvozi radi odgovarajućeg zbrinjavanja.

U Republici Hrvatskoj postoji mogućnost vraćanja neiskorištenih farmaceutika ljekarnama koji se zbrinjava sukladno Pravilniku o gospodarenju medicinskim otpadom [21]. Člankom 2. definiran je pojam farmaceutskog otpada i glasi: „su svi lijekovi i tvari, uključujući i njihovu primarnu ambalažu, koji su postali neupotrebljivi zbog isteka roka valjanosti, prolijevanja, rasipanja, pripremljeni pa neupotrijebljeni ili se ne mogu koristiti zbog drugih razloga.“ Člankom 7. definirane su osobe, ustanove koje moraju sakupljati medicinski otpad koji je nastao u kućanstvima i poljoprivrednim gospodarstvima.

Prema odredbama članka 7, zaposlenici ustanove koji pružaju kućnu zdravstvenu njegu imaju obvezu preuzeti svu vrstu opasnog medicinskog otpada koji nastaje tijekom njihovih profesionalnih aktivnosti. Ustanova snosi troškove preuzimanja tog otpada. Isto tako, članak definira ulogu ljekarni u preuzimanju opasnog medicinskog otpada. Bez obzira na porijeklo, ljekarne su dužne preuzeti stare lijekove i srodni otpad koji donesu građani.

Pored otpada iz medicinske skrbi za ljude, propisano je da veterinarske ljekarne i veterinarske ambulante trebaju prihvaćati stare veterinarske lijekove ili sličan farmaceutski otpad koji se stvori pružanjem veterinarskih usluga kućanstvima ili poljoprivrednim gospodarstvima. Osim toga, reciklažna dvorišta moraju omogućiti građanima predaju farmaceutskog ili medicinskog otpada iz kućanstava, što je regulirano Pravilnikom o upravljanju medicinskim otpadom u članku 7, stavak 4 [20].

## 4. PRAKTIČNI DIO

Cilj samog rada, pa tako i eksperimentalnog dijela, je istražiti i pojasniti metode i tehnologije za uklanjanje antibiotika iz otpadnih voda. Prema autorici Tamari Nikitović najučinkovitija se pokazala reverzna osmoza koja je vodu zagađenu od antibiotika pročistila za 98% [42].

Reverzna osmoza postala je popularna metoda obrade vode koja se primjenjuje u različitim industrijama gdje je potrebno razdvajanje otopljenih tvari od otapala, pri čemu je često otapalo voda. Industrija široko koristi ovu tehnologiju za proizvodnju visoko pročišćene procesne vode i za obradu industrijskih otpadnih voda. Također se primjenjuje za proizvodnju pitke vode iz slane vode (desalinizacija), kao i u kućanstvima za poboljšanje okusa i uklanjanje potencijalno štetnih zagađivača iz vode.

Otopljene tvari obuhvaćaju soli i organske tvari poput šećera ili ulja. To su komponente prisutne u manjim količinama u otopini u usporedbi s otapalom, i u gradskim vodama, najviše se nalaze otopljene soli [40].

Reverzna osmoza je ključna komponenta sustava za pročišćavanje vode koja se primjenjuje u proizvodnji poluvodiča, farmaceutskih proizvoda, medicinskih uređaja te za pročišćavanje vode koja se koristi u dijalizi i proizvodnji električne energije. Uspjeh ove tehnologije uglavnom proizlazi iz njezine ekonomičnosti i jednostavnosti. U usporedbi s drugim metodama za uklanjanje soli, reverzna osmoza je relativno jeftinija i ne zahtijeva upotrebu velikih količina snažnih kiselina ili lužina kao što je to potrebno u sustavima za izmjenu iona [40].

Reverzna osmoza je proces pročišćavanja vode koji se zasniva na principu osmoze, ali se odvija u suprotnom smjeru. Ova tehnika se koristi da bi se uklonile čestice, soli, kemijske supstance i druge nečistoće iz vode, rezultirajući visokokvalitetnom pročišćenom vodom [40].

Reverzna osmoza je suprotan proces osmozi. Umjesto da voda prirodno prolazi iz područja niske koncentracije prema području visoke koncentracije, reverzna osmoza prisiljava vodu da prolazi kroz membranu iz područja visoke koncentracije prema području niske koncentracije. Da bi se postigla reverzna osmoza, primjenjuje se pritisak na područje visoke koncentracije, čime se voda gura kroz membranu dok se nečistoće zadržavaju na suprotnoj strani membrane [40].

Središnji dio reverzne osmoze je polupropusna membrana, koja ima izuzetno male pore. Ove pore su dovoljno male da propuste samo molekule vode, dok veći molekuli i čestice, kao što su sol, minerali, bakterije i ostali onečišćivači, ne mogu proći kroz membranu. Kao rezultat, na izlazu dobivamo visokokvalitetnu, pročišćenu vodu [40].

Reverzna osmoza široko se koristi za pročišćavanje vode za piće, obradu vode za industrijske procese, proizvodnju farmaceutskih proizvoda, obradu morske vode u pitku vodu i mnoge druge primjene gdje je potrebno postići visok stupanj čistoće vode.

Proces postrojenja za pročišćavanje vode sa reverznom osmozom uključuje nekoliko ključnih koraka kako bi se sirova voda (neobrađena voda) pročistila i pretvorila u visokokvalitetnu pročišćenu vodu.

Osnovni koraci koji čine proces postrojenja za pročišćavanje vode (Slika 9) s reverznom osmozom [40]:

#### 1. **Predtretman vode:**

sirova voda prvo prolazi kroz predtretman kako bi se uklonile veće čestice, suspendirane materije, mulj i ostali grublji zagađivači. Ovo može uključivati procese kao što su filtracija, sedimentacija i koagulacija-flokulacija

#### 2. **Pritisak za reverznu osmozu:**

nakon predtretmana, voda se pumpa kroz membranu za reverznu osmozu. Ova membrana ima izuzetno male pore koje propuštaju samo molekule vode, dok blokiraju soli, mineralne tvari, mikroorganizme i druge nečistoće.

#### 3. **Odvajanje nečistoća:**

Pod pritiskom, voda prolazi kroz membranu, a nečistoće ostaju na suprotnoj strani membrane. Ovo uključuje soli, minerale, teške metale, bakterije, viruse i druge neželjene supstance. Ovaj korak je ključan za postizanje visokog nivoa pročišćenosti.

#### 4. **Izlučivanje koncentrirane otopine:**

Nečistoće koje su bile zadržane na suprotnoj strani membrane formiraju koncentriranu otopinu, poznatu kao "koncentrat". Ova otopina se odvodi iz sistema kako bi se spriječilo da se nakuplja i smanjuje efikasnost procesa.

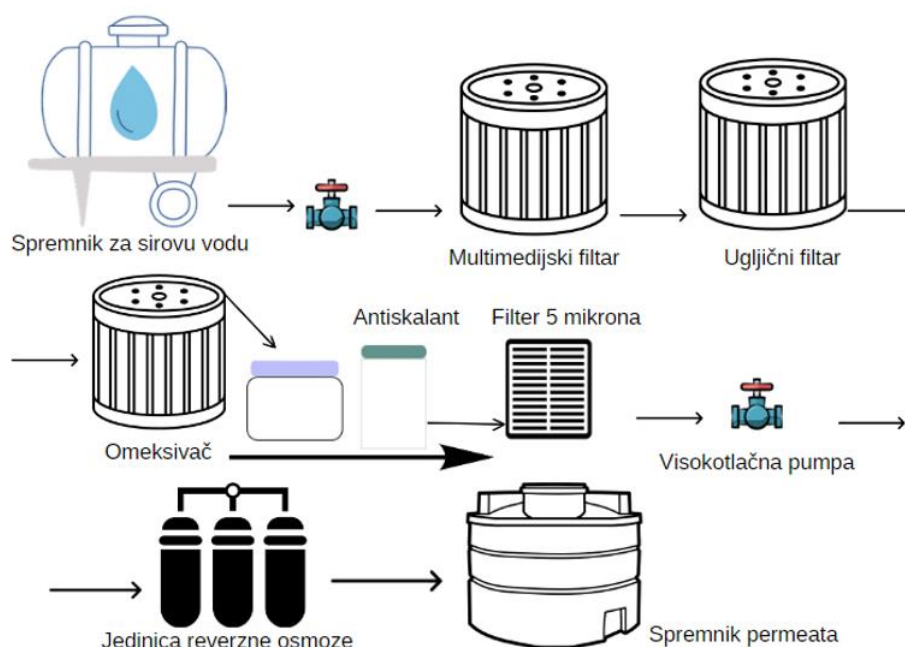
## 5. Dobivanje pročišćene vode:

Voda koja je prošla kroz membranu za reverznu osmozu postaje pročišćena voda. Ova voda ima izuzetno nisku koncentraciju nečistoća i soli, što je čini prikladnom za razne aplikacije kao što su piće, industrijski procesi, proizvodnja hrane itd.

## 6. Stabilizacija i skladištenje:

Pročišćena voda može proći kroz dodatne korake stabilizacije kako bi se održala njena kvaliteta. Ovo može uključivati dodavanje malih količina kemikalija za održavanje pH ravnoteže ili dezinfekciju kako bi se osigurala čistoća vode. Nakon toga, pročišćena voda se skladišti u rezervoarima spremnim za distribuciju ili upotrebu.

Važno je napomenuti da je održavanje i čišćenje membrana ključno za održavanje efikasnosti procesa reverzne osmoze. Nakupljanje naslaga, soli i drugih nečistoća na membrani može smanjiti propusnost i učinkovitost procesa. Stoga, redovno održavanje i praćenje parametara ključno je za osiguranje optimalnog rada postrojenja za pročišćavanje vode sa reverznom osmozom [40].



**Slika 9.** Prikaz postrojenja za obradu voda procesom reverzne osmoze [9]

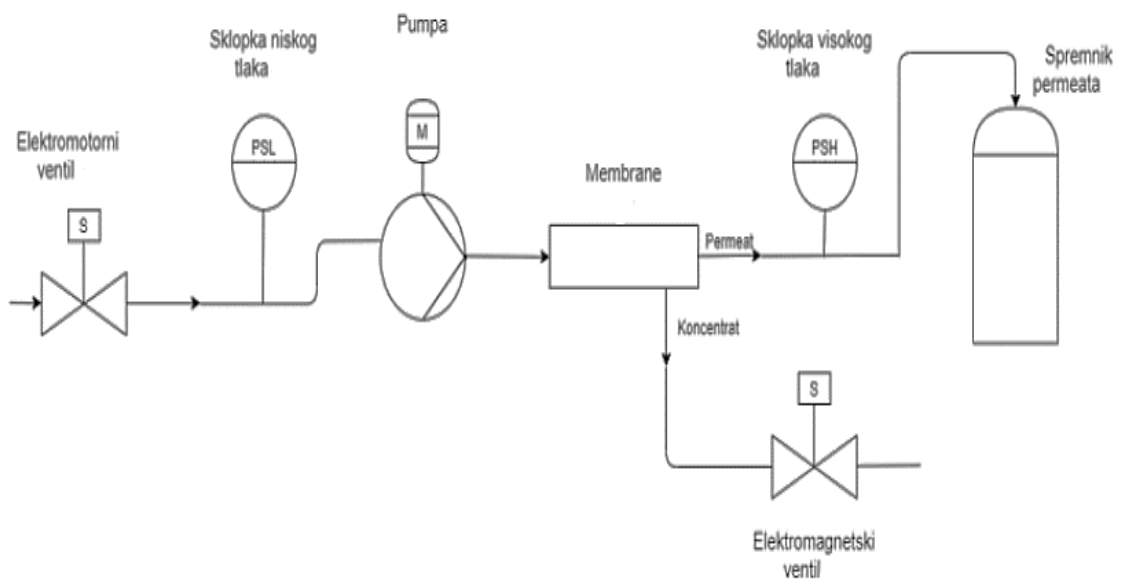
Osnovni sustavi reverzne osmoze (Slika 10) koriste pumpu i polupropusnu membranu. Pumpa stvara pritisak dok potiče protok vode kroz polupropusnu, koja istovremeno sprječava prolaz otopljenih tvari. Na slici 9. prikazan je sustav za obradu voda procesom reverzne osmoze.

Voda prolazi kroz multimedijски filter nakon što napusti spremnik za sirovu vodu. Filter je dizajniran na način da zadržava mehaničke nečistoće prisutne u vodi, kao što su pijesak, glina i mulj.

Nakon toga, voda prolazi kroz ugljični filter koji elimira neugodne mirise i čestice organskih materijala prisutnih u vodi. Omekšivač vode koristi proces ionske izmjene kako bi zamijenio ione kalcija i magnezija, koji pridonose tvrdoći vode, s ionima natrija, čime se postiže omekšavanje vode.

Antiskalant se primjenjuje kako bi se spriječilo taloženje na membranama. Nakon prolaska vode kroz prethodno opisane filtre, ali prije nego što uđe u sustav reverzne osmoze, prolazi kroz konačni filter. Obično se koriste filteri s porama od 5  $\mu\text{m}$  kako bi se uklonile preostale čestice. Visokotlačna pumpa stvara potreban tlak za funkcioniranje sustava.

Nakon toga, voda prolazi kroz sustav reverzne osmoze. Konačni rezultat reverzne osmoze je proizvod nazvan permeat, što predstavlja tekućinu koja je prošla kroz membrane i postala čista voda.



**Slika 10.** Shematski prikaz sustava reverzne osmoze [9]

Svaki sustav reverzne osmoze uključuje nekoliko ključnih komponentni koje su prikazane na slici br. 10 a njihovo pojašnjenje je sljedeće [40]:

- Ulazni elektromotorni ventil - ima funkciju za prekidanje operacije sustava reverzne osmoze. Kada se tlak vode kroz membrane smanji ili se pokrene odgovarajući signal za pokretanje reverzne osmoze, ventil se otvara, pumpa se pokreće, i proizvodnja permeata ponovno počinje.
- Prekidač niskog ulaznog toka - ima ulogu zaštite pumpe u situacijama kada je pritisak vode nizak ili kada voda nestane. U takvim slučajevima, prekidač aktivira signal na korisničkom sučelju i sustav prestaje s radom.
- Pumpa - ima zadaću stvaranja potrebnog radnog tlaka kako bi membrane mogle pravilno funkcionirati.
- Elektromagnetski ventil - koristi se za ispiranje koncentrata iz kućišta membrana. Otvoren je na početku i kraju rada sustava, a trajanje ispiranja se podešava putem softvera.
- Prekidač visokog izlaznog tlaka - u slučaju prestanka potrošnje permeata, tlak u vodi koji prolazi kroz permeat raste, što bilježi prekidač visokog tlaka. Ovaj prekidač otvara elektromagnetski ventil, zaustavlja rad pumpe i zatvara elektromotorni ventil. Sustav prelazi u stanje mirovanja sve dok tlak vode permeata ne padne, nakon čega se sustav ponovno pokreće.

Osim komponenata za upravljanje sustavom, tu su i mjerači protoka permeata, koncentrata i vodljivosti permeata. Ovi mjerači omogućuju praćenje tih parametara izravno putem ugrađenih uređaja u sustavu za obrnutu osmozu, ili se njihovi podaci mogu povezati s modulima koji su spojeni na PLC uređaj i prikazati na korisničkom sučelju.

#### 4.1. Dijagram uzrok – posljedica

Ishikawa dijagram također poznat kao „dijagram ribljih kostiju“ ili „dijagram uzroka i posljedica“ je grafički alat koji se koristi za analizu uzroka problema ili složenih situacija. Glavni cilj je analizirati kako različiti faktori ili čimbenici mogu doprinijeti određenom problemu. On vizualno prikazuje kako se izlazna vrijednost mijenja u odnosu na sve faktore koji utječu na tu izlaznu vrijednost.

Izrada dijagrama uzroka i posljedica korisna je u procesu rješavanja problema ili poboljšanja, jer pomaže identificirati potencijalne uzroke, odnosno glavne razloge za određenu posljedicu ili problem. Također olakšava analizu postojećih problema tijekom provedbe korektivnih mjera. Kada koristimo dijagram uzroka i posljedica, stvaramo grafički prikaz uzroka tako da jasno prikažemo kako su povezani s određenom posljedicom.

Koraci za izradu i analizu dijagrama uzrok-posljedica uključuju:

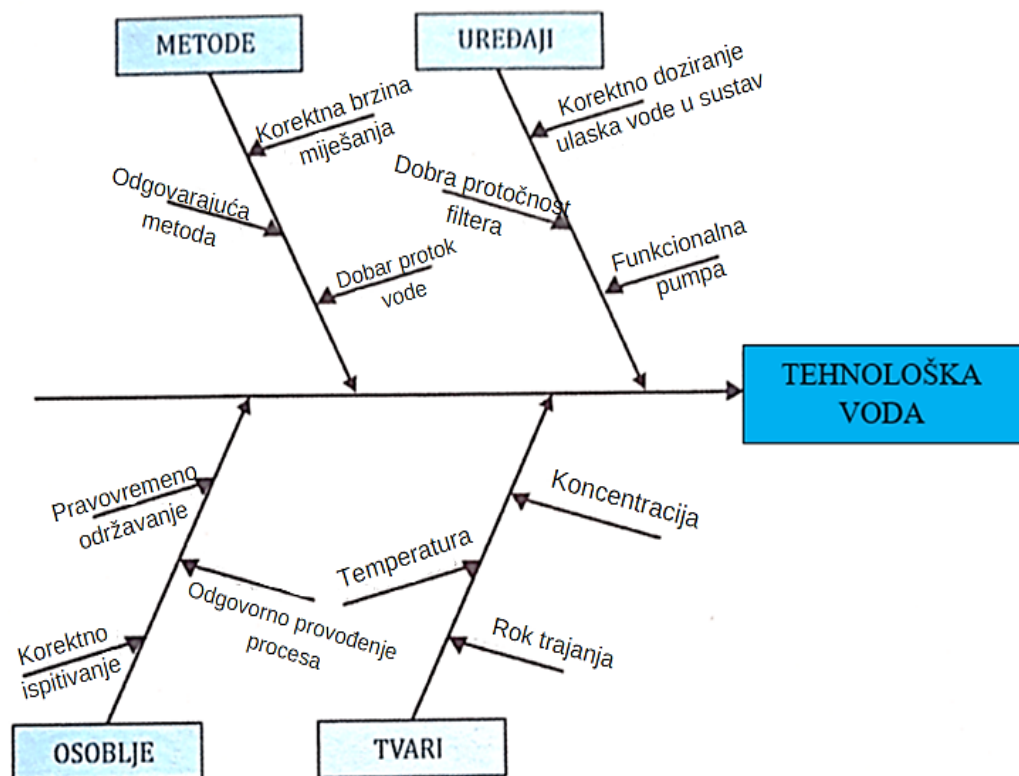
1. Potrebno je prvo identificirati i precizno definirati rezultat ili posljedicu koju ćemo analizirati. Ta posljedica može biti pozitivna ili negativna, ovisno o kontekstu rasprave.
2. Prepoznavanje faktora koji utječu na rezultat i prikazivanje tih faktora pomoću naglašenih strelica koje su povezane s glavnim kategorijama oko centralne strelice.
3. Pronalaženje dodatnih faktora za svaki od osnovnih uzroka. Ako određeni poduzroci utječu na više osnovnih uzroka, tada se svaki od tih poduzroka navede ispod odgovarajućeg osnovnog uzroka.
4. Otkrivanje uzroka na sve dublje razine pomoću niza pitanja koja se temelje na pitanju „zašto“.
5. Analiza dijagrama pomaže prepoznati uzroke koji zahtijevaju dodatno istraživanje. Tijekom analize dijagrama provjerava se kako su faktori uravnoteženi, a ključno je identificirati uzroke na kojima se mogu poduzeti konkretne akcije.



Analiza dijagrama pokazuje da je razina detaljiranosti gotovo jednaka, nema ponavljanja istih uzroka, te su loše održavanje i upravljanje procesom identificirani kao uzroci koji se ne mogu kvantitativno mjeriti, odnosno za koje nije moguće poduzeti konkretne akcije.

Dijagram uzrok - posljedica može pomoći timovima u farmaceutskoj industriji da identificiraju širok raspon mogućih uzroka problema, uključujući parametre kao što su sirovine, oprema, procesi, ljudski faktori i okoliš. Organiziranjem ovih čimbenika u spomenutom dijagramu, tim može bolje razumjeti kako su ti čimbenici povezani i kako mogu utjecati na kvalitetu vode.

Ovo analitičko oruđe olakšava sustavni pristup rješavanju problema i postavljanje prioriteta za intervencije kako bi se poboljšala kvaliteta tehnološke vode u farmaceutskom procesu.



**Slika 10.** Identificiranje uzroka [10]

Prema Slici 10. utvrđuje se kako uzroci: metode, uređaji, osoblje i tvari, utječu na tehnološku vodu. Glavni uzroci dijele se na poduzroke. Kad se kreće u proces

pročišćavanja vode određuje se korektna metoda pročišćavanja vode koja bi ju pročistila u potpunosti ili barem većim dijelom.

Uzrok *UREĐAJI* dijeli se na poduzroke koji uključuju: korektno doziranje ulaska vode u sam sustav pročišćavanja, dobru protočnost filtera i funkcionalnu pumpu.

Za pročišćavanje koriste se tvari te se uzrok *TVARI* dijeli na poduzroke: rok trajanja, koncentracija i temperatura.

Uzrok *OSOBLJE* sastoji se od poduzroka: održavanje, vođenje procesa i ispitivanje.

Pravilno vođenje postrojenja za obradu otpadnih voda ključno je kako bi se osiguralo učinkovito i ekološki održivo upravljanje otpadnim vodama te kako bi se izbjegle komplikacije. Redovito održavanje, provjeravanje i čišćenje opreme osigurava samu funkcionalnost uređaja.

Također je bitno pratiti ključne parametre obrade voda poput koncentracije kemikalija (prvenstveno njihovog roka trajanja), temperaturu vode. Samo osoblje koje upravlja postrojenjem treba biti pravilno osposobljeno i educirano kako bi se nosilo s operacijom, održavanjem i hitnim situacijama ukoliko dođe do njih. Kako bi ih se izbjegle hitne situacije potrebno je popratiti mjerljive uzroke na koje se može na vrijeme utjecati poput brzine protoka vode i samog njezinog doziranja pri ulasku u sustav, te već spomenute temperature.

## 4.2. Dijagram uzročnih petlji

Dijagram uzročnih petlji je grafički model koji se koristi za vizualizaciju i analizu međusobnih odnosa između različitih varijabli unutar jednog sustava. U ovom dijagramu varijable su prikazane kao čvorovi povezani strelicama koje označavaju kako jedna varijabla utječe na drugu. Osim toga, strelice ukazuju na smjer i prirodu tih utjecaja. Strelicom se označava usmjerenost veze između uzroka i posljedice.

Veze mogu biti pozitivne (+), što znači da kada jedna varijabla raste, to podržava rast druge varijable, ili negativne (-), što znači da rast jedne varijable smanjuje drugu varijablu. Odnosno, Ako je strelica označena s '+' znakom, to znači da se uzrok i posljedica kreću u istom smjeru (kada se uzrok povećava, povećava se i posljedica). Kada

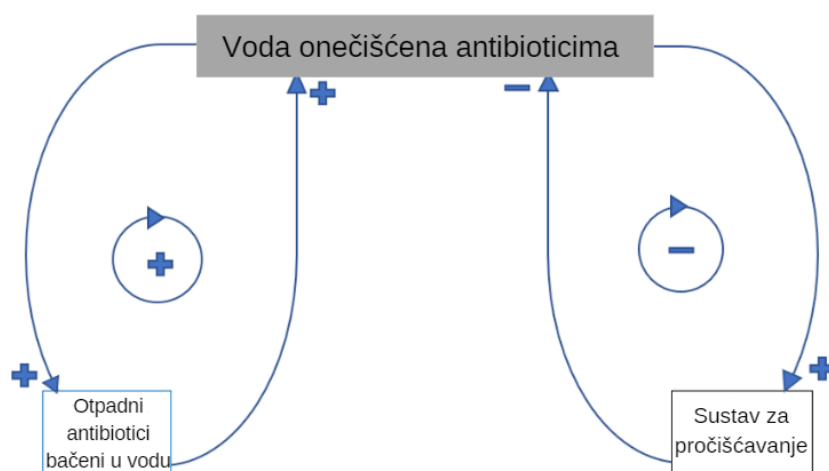
je strelica označena s '-' znakom, to znači da se uzrok i posljedica kreću u suprotnom smjeru (kada se uzrok povećava, posljedica se smanjuje). Polukružna strelica u sredini s oznakom '+' označuje prisutnost pozitivne povratne veze [41].

To dovodi do kontinuiranog povećanja ili smanjenja elemenata, što rezultira neprestanim izlaskom sustava iz ravnotežnog stanja i time čini sustav nestabilnim. Polukružna strelica u sredini petlje s oznakom '-' ukazuje na negativnu povratnu vezu u kojoj elementi unutar petlje potiču promjene u svom vlastitom djelovanju, čime sustav teži prema ravnotežnom stanju. Ako unutar petlje postoje negativne veze, vrsta petlje ovisi o tome ima li ukupan broj negativnih veza paran ili neparan broj. Petlja s parnim brojem negativnih veza smatra se pozitivnom povratnom petljom, dok se petlja s neparnim brojem negativnih veza smatra negativnom petljom.

Dijagram uzročnih petlji je koristan za shvaćanje složenih sustava te identificiranje mogućih problema [41].

Ovaj model se često primjenjuje u različitim područjima kao što su upravljanje projektima, menadžment, ekologija, ekonomija i druga. On omogućuje bolje razumijevanje međusobnih veza unutar sustava i moguće probleme čini vidljivima.

U području farmaceutske industrije, dijagram uzročnih petlji se koristi kako bi analizirali procese proizvodnje vode, prepoznali potencijalni problem i odabrali odgovarajuće metode za unapređenje kvalitete vode. Ovaj model omogućuje veće razumijevanje veza između različitih faktora koji utječu na pročišćavanje voda onečišćenih raznim primjesama, ali prvenstveno lijekovima, odnosno antibioticima [41].



**Slika 11.** Dijagram uzročnih petlji [11]

Model prikazuje da što više sustav za pročišćavanje pročišćuje vodu onečišćenu antibioticima to je manje onečišćene vode, te što je više otpadnih antibiotika odbačeno u vode to je voda više onečišćena antibioticima.

### 4.3. Dijagram ciklusa aktivnosti

Dijagram ciklusa aktivnosti, poznat i kao dijagram toka ili dijagram aktivnosti, koristi se kako bi se grafički prikazali ponavljajući obrasci aktivnosti koje izvode resursi i entiteti, bez obzira jesu li u stanju mirovanja ili pasivnom stanju. Dijagram ciklusa aktivnosti (DCA) sastoji se od ponavljajućih ciklusa aktivnosti koji opisuju različita stanja resursa i entiteta u sustavu [41].

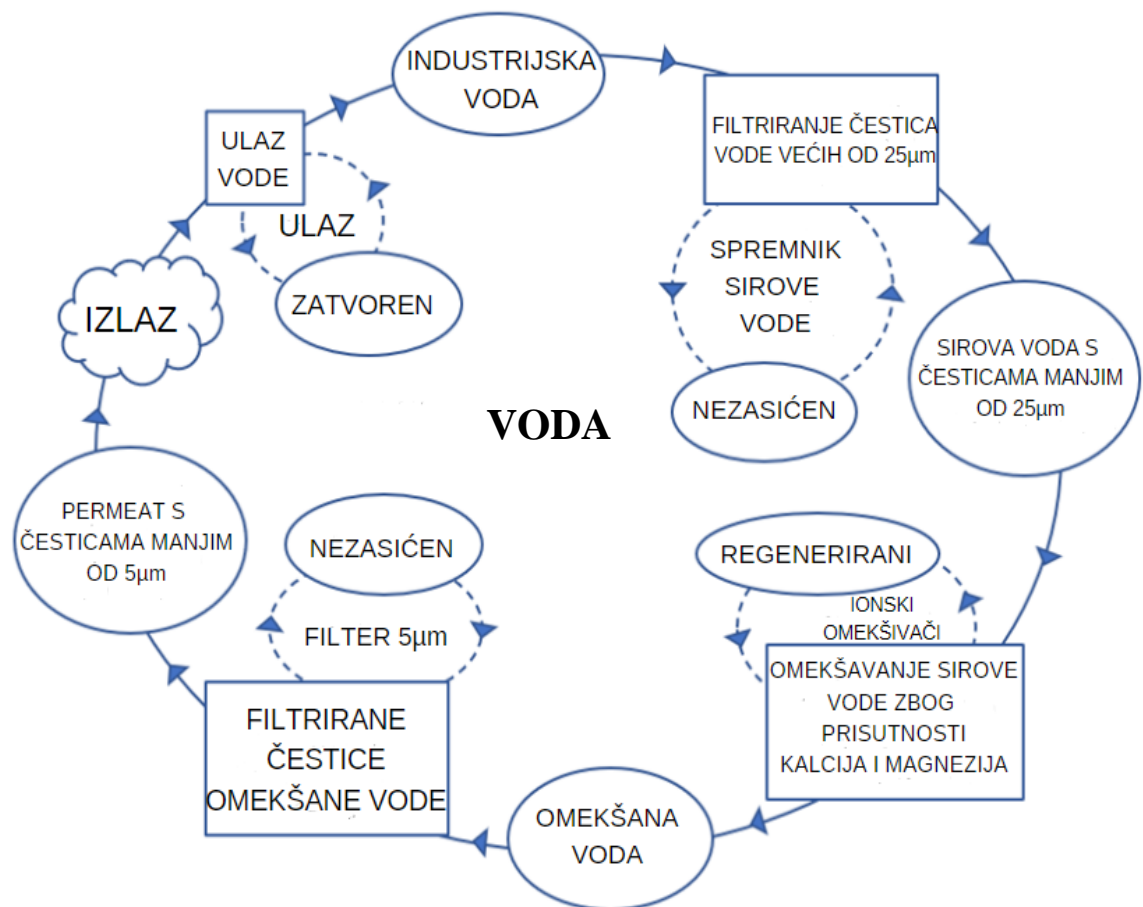
Uobičajeno, aktivno stanje resursa ili entiteta prikazuje se kao pravokutnik pod nazivom „aktivnost“ dok se pasivno stanje resursa ili subjekta prikazuje kao krug pod nazivom „red“. U procesu simulacije, često se koristi napredovanje vremena do idućeg događaja. Lukovi se koriste kako bi se povezale aktivnosti i stanja. Aktivnosti označavaju interakcije između entiteta i resursa, što obično traje dulje vrijeme. Tokenovi predstavljaju stanje čekanja i aktivnosti. Svaki ciklus aktivnosti je zatvoren unutar sebe.

Za provođenje simulacije, najčešće se koristi postupak pomaka vremena na sljedeći događaj. Nakon što se izvrši jedan događaj, identificira se sljedeći događaj na redu, a vrijeme simulacije se pomiče na trenutak izvođenja tog novog događaja. Prilikom izvođenja tog novog događaja, dolazi do promjene stanja sustava i atributa jednog ili više entiteta [41].

*Metodologija za izradu dijagrama ciklusa aktivnosti može se podijeliti na nekoliko koraka [41]:*

- Definiranje domene modela - prvi korak je identificirati opseg modela, odnosno što želimo simulirati ili opisati
- Identifikacija entiteta i njihovih atributa - treba navesti sve entitete koji su relevantni za tu domenu i njihove važne karakteristike
- Definiranje pojedinačnih zatvorenih ciklusa aktivnosti - za svaki entitet definira se poseban ciklus aktivnosti, uključujući "red čekanja". Ovi ciklusi aktivnosti predstavljaju interakciju između entiteta i resursa i često obuhvaćaju vremenski aspekt.

- Spajanje ciklusa aktivnosti - nakon što su pojedinačni ciklusi aktivnosti definirani, oni se međusobno povezuju kako bi se modelirao tok događaja i interakcija između entiteta.
- Provjera logike ciklusa - kada je dijagram gotov, bitno je provjeriti je li logika ispravna i odgovara li onome što želimo postići simulacijom. Ova provjera može se olakšati provođenjem testiranja "prohodnih" dijelova modela, što pomaže identificirati greške.



**Slika 12.** Dijagram ciklusa aktivnosti [12]

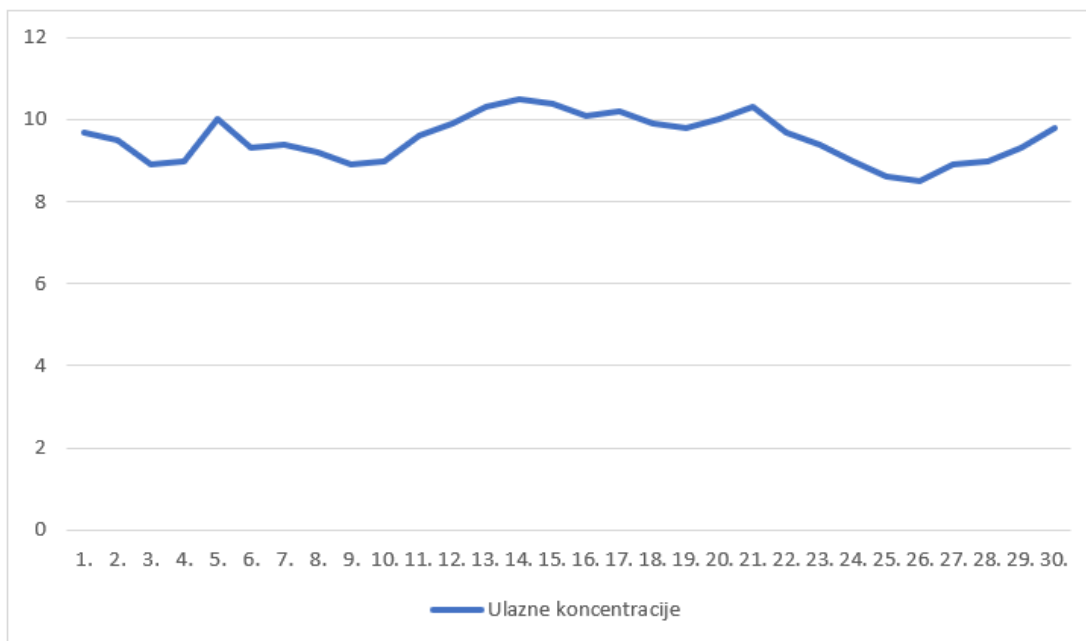
Na slici 12. prikazan je tok izlaza onečišćene vode iz farmaceutske industrije u postrojenje za obradu otpadnih voda. Prve dvije stavke su pročišćavanje vode kroz filtere, te je tu voda spremna za daljnje omekšavanje. Poslije omekšavanja započinje reverzna osmoza, nakon koje je voda pročišćena i spremna za ljudsku upotrebu i daljnje skladištenje.

#### 4.4. Prikupljanje podataka

Mjerenjem ulaznih i izlaznih vrijednosti kontrolira se pročišćavanje otpadne vode iz farmaceutske industrije. Mjerenje je rađeno 30 dana mjeseca studenog 2022 g. Tijekom tog mjeseca povećana je proizvodnja lijekova zbog sezone gripa i prehlada, pa tako onda i njihova potrošnja. U tablici 2. i slici 13. prikazane su koncentracije antibiotika u otpadnoj vodi na ulazu i procijenjen vrijednosti izlaza. Izlazne vrijednosti su procijenjene [40] kod pročišćavanja vode od antibiotika metodom reverzne osmoze.

**Tablica 2.** Prikaz koncentracija antibiotika prilikom ulaska u sustav za pročišćavanje i njihovih procijenjenih koncentracija na izlazu

DATUM	ULAZNA KONCENTRACIJA [mg/L]	PROCJENJENA KONCENTRACIJA NA IZLAZU [mg/L]
1.11.2022.	9,7	0,194
2.11.2022.	9,5	0,190
3.11.2022.	8,9	0,178
4.11.2022.	9,0	0,180
5.11.2022.	10,0	0,200
6.11.2022.	9,3	0,186
7.11.2022.	9,4	0,188
8.11.2022.	9,2	0,184
9.11.2022.	8,9	0,178
10.11.2022.	9,0	0,180
11.11.2022.	9,6	0,192
12.11.2022.	9,9	0,198
13.11.2022.	10,3	0,206
14.11.2022.	10,5	0,210
15.11.2022.	10,4	0,208
16.11.2022.	10,1	0,202
17.11.2022.	10,2	0,204
18.11.2022.	9,9	0,198
19.11.2022.	9,8	0,196
20.11.2022.	10,0	0,200
21.11.2022.	10,3	0,206
22.11.2022.	9,7	0,194
23.11.2022.	9,4	0,188
24.11.2022.	9,0	0,180
25.11.2022.	8,6	0,172
26.11.2022.	8,5	0,170
27.11.2022.	8,9	0,178
28.11.2022.	9,0	0,180
29.11.2022.	9,3	0,186
30.11.2022.	9,8	0,196



**Slika 13.** Ulazne vrijednosti koncentracija [13]

#### 4.5. Obrada podataka i rezultati

Obrada podataka predstavlja postupak manipulacije podacima kako bi se dobili korisni oblici. Ova manipulacija podacima ne ograničava se samo na matematičke izračune, već uključuje i različite postupke kao što je razvrstavanje ili klasifikacija podataka [41].

**Aritmetička sredina** predstavlja ključnu mjeru srednje vrijednosti i često se upotrebljava. To je potpuna srednja vrijednost jer se računa temeljem svih vrijednosti u skupu podataka. Aritmetička sredina je rezultat podjele ukupne sume vrijednosti u nizu brojeva s brojem članova u tom nizu [41].

Izračunava samo za numeričke vrijednosti, i važno je napomenuti da ne mora nužno biti ista kao nijedna konkretna vrijednost u skupu podataka. Ako u tom skupu postoje vrlo male ili vrlo velike vrijednosti koje su iznimno različite od ostalih, aritmetička sredina će biti osjetljiva na te izuzetke i može slabo odražavati cjelokupni skup podataka.

Formula za izračun je sljedeća :

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (1)$$

$N$  predstavlja broj članova, dok je  $\sum_{i=1}^N x_i$  zbroj vrijednosti numeričkog niza [41].

Aritmetička sredina ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 9,5 mg/L.

**Mod** predstavlja vrijednost koja se najčešće pojavljuje u skupu podataka, bilo da se radi o kvalitativnim ili kvantitativnim obilježjima. Da bismo pronašli mod, tražimo vrijednost koja se javlja s najvećom učestalošću u tom skupu.

Izraz koji se koristi za izračun je :

$$M_0 = L_1 + \frac{(b-a)}{(b-a)+(b-c)} i \quad (2)$$

gdje je  $b$  frekvencija modalnog razreda (najveća frekvencija),  $L_1$  donja granica modalnog razreda,  $a$  frekvencija prije frekvencije  $b$ ,  $c$  frekvencija nakon frekvencije  $b$ ,  $i$  je veličina modalnog razreda [41].

Mod ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 8,9 mg/L.

**Medijan** je vrijednost u skupu podataka koja ga dijeli na dva jednaka dijela kad su podaci poredani po veličini. Da bismo pronašli medijan u neuređenom skupu numeričkih podataka, moramo ih prvo sortirati po veličini. Ako je broj podataka paran, medijan je srednja vrijednost dvaju središnjih podataka u sortiranom nizu [41].

$$M_e = L_1 + \frac{\frac{N}{2} - \sum f_i}{f_{med}} \quad (3)$$

Formula iznad koristi se za izračun medijana, dok  $L_1$  predstavlja donju granicu medijalnog razreda,  $\sum f_i$  je zbroj frekvencija do medijalnog razreda,  $f_{med}$  predstavlja frekvenciju medijalnog razreda, dok je  $i$  veličina medijalnog razreda [41].

Medijan ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 9,55 mg/L.

Kod izračuna raspona varijacije i interkvartilnog raspona koristi se samo određeni dio vrijednosti iz skupa podataka, pa su te metode nepotpune. Među najvažnijim statističkim mjerama raspršenosti je varijanca iz koje se izvodi standardna devijacija te koeficijent varijacije [41].

**Varijanca** je mjera koja predstavlja prosječni kvadratni udaljenost svake pojedinačne vrijednosti iz skupa podataka od prosječne vrijednosti tog skupa. Označava se sa  $\sigma^2$  i izračunava pomoću formule [41]:



a) za negrupirane podatke:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N} \quad (4)$$

b) za grupirane podatke:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^k f_i (x_i - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^k f_i} \quad (5)$$

Varijanca ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 0,302 mg/L.

Budući da je varijanca kvadratna mjera teško ju je interpretirati. Uz pomoć drugog korijena iz varijacije dolazimo do najčešće mjere disperzije – **standardne devijacije**.

**Standardna devijacija ( $\sigma$ )** definira se kao prosječno odstupanje od aritmetičke sredine. Također se razlikuju dvije formule [41]:

a) za negrupirane podatke:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N}} \quad (6)$$

b) za grupirane podatke:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k f_i (x_i - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^k f_i}} \quad (7)$$

Standardna devijacija ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 0,550 mg/L.

**Koeficijent varijacije (V)** je relativna mjera disperzije i predstavlja postotni udio standardne devijacije u odnosu na vrijednost aritmetičke sredine [41]:

$$V = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100 \quad (8)$$

Koeficijent varijacije ulaznih koncentracija antibiotika (Tablica 3) iznosi 5,77 %.

U Tablici 3. prikazane su vrijednosti opisne (deskriptivne) statistike ulaznih koncentracija antibiotika u sustav za pročišćavanje reverznom osmozom.

**Tablica 3.** Opisna statistika ulaznih vrijednosti vode u pročišćivač

IZRAČUN	ULAZNE VRIJEDNOSTI (mg/L)
Broj podataka	30
Minimum	8,5
Maksimum	10,5
Aritmetička sredina	9,5367
Medijan	9,55
Mod	8,9
Standardna devijacija	0,549838
Varijanca	0,302322
Koeficijent varijacije	0,05765

Teorijska distribucija vjerojatnosti ulaznih vrijednosti koncentracije antibiotika je dobivena pomoću aplikacije Stat::Fit, odabirom odgovarajuće distribucije. Teorijska distribucija vjerojatnosti prema kojoj su distribuirane ulazne koncentracije 83,7% je Beta distribucija, s parametrima:

$$\text{Minimum} = 8,5$$

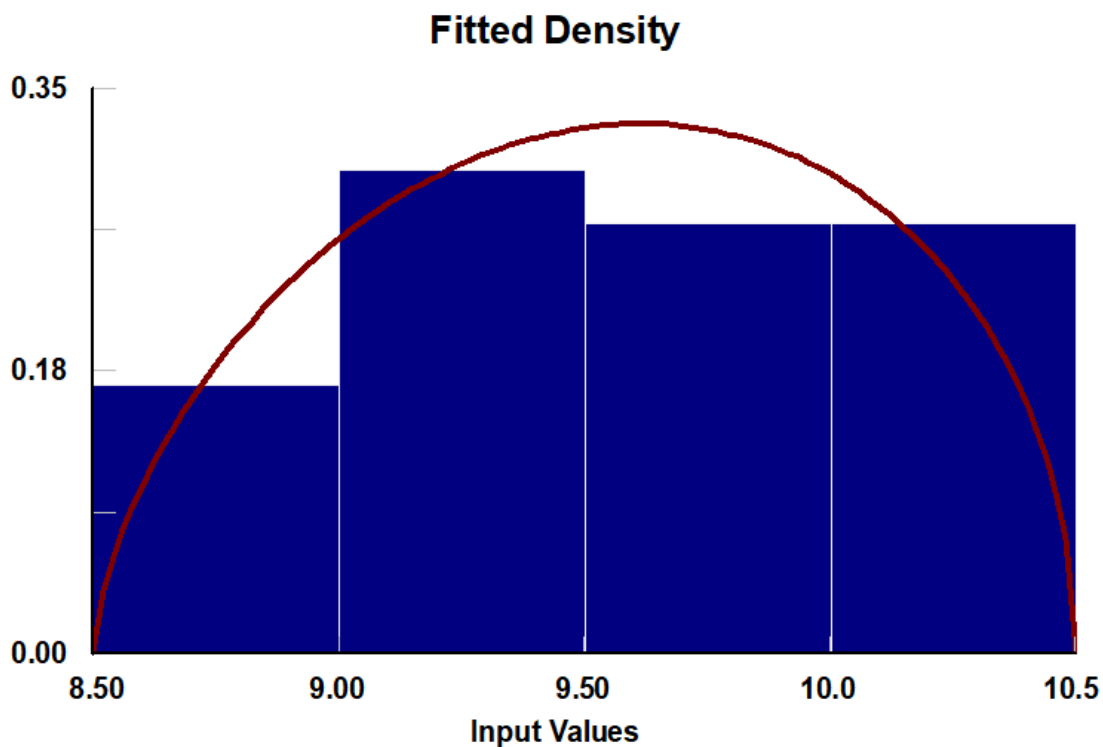
$$\text{Maksimum} = 10,5$$

$$\text{Parametar donjeg oblika} = 1,64$$

$$\text{Parametar gornjeg oblika} = 1,5$$

Beta distribucija je kontinuirana distribucija koja ima i gornju i donju konačnu granicu. Budući da se mnoge stvarne situacije mogu ograničiti na ovaj način, Beta distribucija se može empirijski koristiti za procjenu stvarne distribucije prije nego što bude dostupno mnogo podataka. Čak i kada su podaci dostupni, Beta distribucija bi trebala odgovarati većini podataka na razuman način, iako možda neće biti najbolja [43].

Beta distribucija može se približavati nuli ili beskonačnosti na bilo kojoj od svojih granica, pri čemu p kontrolira donju granicu, a q gornju granicu. Vrijednosti p,q manje od 1 uzrokuju da se Beta distribucija približi beskonačnosti na toj granici. Vrijednosti p,q veće od 1 uzrokuju da je Beta distribucija nula na toj granici. Vrijednosti p,q točno 1 uzrokuju da je Beta distribucija konačna na toj granici [43].



Slika 14. Ulaz onečišćenih tvari u sustav pročišćavanja

Prihvatljivost Beta distribucije ispitana je Kolmogorov- Smirnov testom i Anderson – Darling testom, a rezultati su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Testiranje Beta distribucije

<b>KOLMOGOROV-SMIRNOV TEST</b>	
Broj podataka	30
ks stat	0,133
$\alpha$	0,05
ks stat (30; 0,05)	0,242
p-vrijednost	0,613
<b>REZULTAT</b>	<b>NE ODBACUJE SE</b>
<b>ANDERSON – DARLING TEST</b>	
Broj podataka	28
ad stat	0,255
$\alpha$	0,05
ad stat (0,05)	2,49
p-vrijednost	0,968
<b>REZULTAT</b>	<b>NE ODBACUJE SE</b>

## ZAKLJUČAK

Proizvodnja antibiotika, njihova uporaba i ispuštanje u otpadne vode su procesi koji će se vjerojatno ubrzano razvijati tijekom narednih godina. Iako nije moguće precizno predvidjeti smjer tog razvoja, postoji vjerojatnost da će se uporaba lijekova povećati zbog starenja populacije, ubranog načina života i nezdravih navika. Stoga, umjesto da reagiramo nakon što se takva situacija razvije, važno je poduzeti preventivne mjere unaprijed.

Njihova karakteristika je da ne moraju biti postojani da bi uzrokovali negativne učinke budući da se kontinuirano unose u okoliš. Ispitivanje prisutnosti farmaceutika u okolišu ima veliki ekološki značaj jer rezultira izlaganjem razgradnih produkata farmaceutika koji variraju u stabilnosti i toksičnosti u odnosu na izvorni oblik lijeka.

U ovom radu kao početni uvod opisano je samo onečišćenje vode, te otpadne vode koje nastaju u industrijama, kućanstvima i poljoprivredi a uvelike doprinose zagađenju okoliša. Mogu se podijeliti u tri kategorije koje možemo povezati sa mjestom njihovog nastanka, a to su kućanske otpadne vode, industrijske i oborinske.

Važno je također bilo spomenuti od kada i kako se antibiotici koriste u čovječanstvu jer možemo reći da čak od tada kreće problem koji je danas globalan i ne tako lako rješiv. Da bismo kontrolirali i ograničili korištenje antibiotika i smanjili njihovo ispuštanje u okoliš, uvode se zakonske mjere koje su posebno usmjerene na područja s visokim rizikom gdje se antibiotici koriste u velikim količinama, kao što su postrojenja za obradu otpadnih voda povezana s bolnicama i farmaceutskom industrijom. Postoji velik broj različitih antibiotika, no najvažniji se mogu grupirati u nekoliko manjih kategorija, a to su tetraciklini, makrolidi i kinoloni.

Kada se radi o otkrivanju antibiotika, postoje dvije glavne vrste metoda koje se koriste. Orijetacijske metode koriste se za utvrđivanje prisutnosti određenog analita u uzorku, dok potvrđne metode (koje su selektivne i precizne) služe za određivanje točne koncentracije analita u uzorku.

Otpadne vode koje se generiraju unutar farmaceutske industrije sadrže specifična onečišćenja i karakteristike koje zahtijevaju poseban tretman radi uklanjanja štetnih tvari prije nego što se mogu sigurno ispuštati u okoliš. Ovaj tretman može uključivati biološke,

fizikalno-kemijske ili elektrokemijske procese, ovisno o kemijskom sastavu vode i potrebama za učinkovitim čišćenjem.

Ekološki najprihvatljiviji i iznimno efikasan način za obradu nepotrošenih farmaceutskih proizvoda je putem njihovog izgaranja. Ako se otpad koji sadrži farmaceutike odlaže na odlagališta, postoji rizik da će aktivni farmaceutski spojevi, nakon nekoliko godina, završiti u filtriranim vodama na tim odlagalištima.

Istraživanja provedena u Republici Hrvatskoj, ali i u svijetu, pokazuju ozbiljne probleme u ekosustavima. Visoke razine antibiotika imaju štetan utjecaj na rast biljaka i životinja te promiču razvoj otpornosti kod mikroorganizama. Na globalnoj razini postoji hitna potreba za poboljšanjem infrastrukture otpadnih voda kako bi se uklonili lijekovi prije nego što stignu u rijeke, oceane, mora i zagađe biljni i životinjski svijet. Dodatni korak kojeg bi se trebalo razmotriti je „ozonizacija“, a njome se dodaje ozon u vodu kako bi se uklonili zagađivači koji su ondje propušteni.

Poboljšano upravljanje vodama je vrlo važno i potrebno je krenuti od nas samih, te naravno i industrija koje su zagađivači u prvim redovima, naročito farmaceutskih industrija, čiji bi rad i proizvodnja mogli pronaći zeleniju alternativu, poput proizvodnje lijekova koji se brže razgrađuju u okolišu. Sudjelovanjem u edukaciji i međusobnom suradnjom možemo jako puno učiniti za naš okoliš i vrijeme nam je da krenemo jer se od malih promjena kreće prema velikim rezultatima.

## LITERATURA

1. Pinčar Ana, Razvoj metoda za određivanje makrolida, tetraciklina i sulfonamida u među metodom tekućinske kromatografije s masenom detekcijom, Prehrambeno biotehnološki fakultet, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, 2020.
2. Bernardica Bejuk, Kvaliteta pitke vode, Međimursko veleučilište u Čakovcu, Završni rad, Čakovec, 2017.
3. Valić F, Antonić K, Beritić-Stahuljak D, Brumen V, Cigula M, Doko-Jelinić J. Zdravstvena ekologija. U: Anđa Raič. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
4. Puntarić D, Miškulin M, Bošnjir J. Zdravstvena ekologija. U: Anđa Raič. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
5. Gjirlić Tea, Antropogena onečišćenja u vodi za piće i njihov utjecaj na zdravlje, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; Diplomski rad, 2016.
6. Črnek Nikolina, Onečišćenje i zaštita voda, Veleučilište u Karlovcu; Završni rad, 2018.
7. Mayer D., Voda od nastanka do upotrebe, Prosvjeta, Zagreb, 2004.
8. Von Sperling, Marcos, Waste Stabilisation Ponds, 2007.
9. Štrkalj, A, Onečišćenje i zaštita voda, Metalurški fakultet, Sisak, 2014.
10. Glancer-Šoljan M, Landeka Dragičević T, Šoljan V, Ban S, Biološka obrada otpadnih voda (interna skripta), Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2001.
11. Du L, Liu W. Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems, 2012.
12. Kümmerer, K., Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II, Chemosphere, 2009.
13. Perak, E.: Određivanje antimikrobnih lijekova u otpadnim vodama, Veterinarska stanica 50, 2019.
14. Britannica, Tetracycline, 2022. (dostupno na: <https://www.britannica.com/science/tetracycline> )

15. M. Šabić, M. Vuković Domanovac, Z. Findrik Blažević, E. Meštrović, Kinetika bioremedacije farmaceutske industrijske otpadne vode, *Kem. Ind.* 64 (5-6) (2015) 229- 236.
16. Arjana Tambić Andrašević, Otpornost bakterija na antibiotike – vodeći problem medicine u 21.st., Pregledni rad, *Medicina*, 2007.
17. Bargańska, Z., Namieśnik, J. Ślebioda, M. (2011) Determination of antibiotic residues in honey. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 30, 1035–1041
18. Butorac, A., Marić, M., Badanjak Sabolović, M., Hruškar, M., Brnčić, S. R. Družina, V. B. (2013) Analitičke metode u forenzici hrane. *Croat. J. Food Technol. Biotechnol.* 8, 90– 101.
19. Staub Spörri, A., Jan, P., Cognard, E., Ortelli, D., Edder P. (2014) Comprehensive screening of veterinary drugs in honey by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Food Additives & Contaminants A*, 31 806–816
20. Pravilnik o gospodarenju medicinskim otpadom, dostupno na: <http://www.propisi.hr/print.php?id=6622>, pristupljeno: srpanj 2023.
21. Q. Bu, B. Wang, J. Huang, S. Deng, G. Yu, Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment , *Journal of Hazardous Materials* 262 (2013)
22. Lynch, K. L. (2017) Toxicology: liquid chromatography mass spectrometry U: *Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory*, (Nair, H., Clarke, W., ured.), Academic Press, str. 109–130.
23. Pine, S. H. (1994) *Organska kemija*, 3. izd., Školska knjiga, Zagreb
24. Cindrić, M., Marković, A. Horvatić, A. (2009) Spregnute tehnike tekućinski kromatograf – spektrometar masa: osnove metodologije i primjene. *Medicina* 45, 218–232.
25. Deegan A.M.; Shaik B.; Nolan K.; Urell K.; Oelgemöller M.; Tobin J.; Morrissey A. (2011.): Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies. *International Journal of Environmental Science&Technology*, 8, 649-666
26. Zrnčević S. (2008.): Biološko čišćenje voda zagađenih organskim spojevima, *Technoeco*, 6, 68-71.

27. Kovalova L.; Siegrist H.; Singer H.; Wittmer A.; McArdell C.S. (2012.): Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental Science & Technology*, 46, 1536-1545.
28. Chelliapan S.; Wilby T.; Sallis P.J. (2011.b). Effect of hydraulic retention time on up-flow anaerobic stage reactor performance at constant loading in the presence of antibiotic tylosin. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 28, 51-61
29. Tóth J.E.; Gergely F.; Mizsey P. (2011.): Physiochemical treatment of pharmaceutical wastewater: Distillation and membrane processes. *Chemical Engineering*, 55, 59-67.
30. Schäfer A.I.; Akanyeti I.; Semião A.J.C. (2011.): Micropollutant sorption to membrane polymers: A review of mechanisms for estrogens. *Advances in Colloid and Interface Science*, 164, 100-117.
31. Boehler M.; Zwickelpflug B.; Hollender J.; Ternes T.; Joss A.; Siegrist H. (2012.): Removal of micropollutants in municipal wastewater treatment plants by powder activated carbon. *Water Science & Technology*, 66, 2115-2121.
32. Andreozzi, R.; Caprio, V.; Insola, A.; Marotta, R. (1999.): Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. *Catalysis Today*, 53, 51-59
33. Hernández-Leal L.; Temmink H.; Zeeman G.; Buisman C.J.N. (2011.): Removal of micropollutants from aerobically treated grey water via ozone and activated carbon. *Water Research*, 45, 2887-2896
34. Deegan A.M.; Shaik B.; Nolan K.; Urell K.; Oelgemöller M.; Tobin J.; Morrissey A. (2011.): Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies. *International Journal of Environmental Science & Technology*, 8, 649-666
35. Okhovat N.; Hashemi M.; Golpayegani A.A. (2015.): Photocatalytic decomposition of Metronidazole in aqueous solutions using titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Materials and Environmental Science*, 6, 792-799.
36. Oreščanin V. (2014.): Procjedne vode odlagališta otpadakemijski sastav, toksični učinci i metode pročišćavanja, *Hrvatske vode*, 22, 1-12.
37. Sirés I.; Arias C.; Cabot P. L.; Centellas F.; Garrido J. A.; Rodríguez R. M.; Brillas E. (2007.): Degradation of clofibric acid in acidic aqueous medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton. *Chemosphere*, 66, 1660-1669.



38. Sui Q.; Huang J.; Deng S.; Yu G.; Fan Q. (2010.): Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*, 44, 417-426.
39. Tekin H.; Bilkay O.; Ataberk S.S.; Balta T.H.; Ceribasi I.H.; Sanin F.D.; Dilek F.B.; Yetis U. (2006.): Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 136, 258-265
40. Lovrinović Mateja, Upravljanje sustavom za reverznu osmozu, Završni rad, 2020.
41. L. Gotal Dmitrović, V. Dušak, M. Milković, Modeliranje informacijskih sustava za zaštitu površinskih voda, 2017.
42. Tamara Nikitović, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet Strojarnstva i brodogradnje, 2012.
43. Norman L. Johnson, Samuel Kotz, N. Balakrishnan, *Continuous Univariate Distributions, Volume 2*, 1995, John Wiley & Sons., p236-237

## POPIS SLIKA

Slika 1. Način prijenosa patogenih mikroorganizama na čovjeka putem vode, [5]

Slika 2. Količina otpadne vode u Hrvatskoj prema podrijetlu [13]

Slika 3. Strukturna formula eritromicina, glavnog predstavnika makrolida [12]

Slika 4. Strukturna formula klortetraciklina [12]

Slika 5. Nalidiksična kiselina [18]

Slika 6. Shematski prikaz kromatografskog sustava [18]

Slika 7. Princip rada masenog spektrometra [23]

Slika 8. Kvadrupolni analizator masa [9]

Slika 9. Prikaz postrojenja za obradu voda procesom reverzne osmoze [9]

Slika 10. Identificiranje uzroka

Slika 11. Dijagram uzročnih petlji

Slika 12. Dijagram ciklusa aktivnosti

Slika 13. Koncentracija ulazne tvari

Slika 14. Koncentracije tvari poslije pročišćavanja vode

**9.1%**

PlagScan by Turnitin Results of plagiarism analysis from 19. 10. 2023. 23:52



Diplomski\_MZelenbrz-zadnje čitanje.docx ⓘ

Date: 19. 10. 2023. 23:42

IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja Monika Zelenbrz pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica diplomskog rada pod naslovom „Pročišćavanje voda od antibiotika” te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

*Zelenbrz*

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, neopozivo izjavljujem da Monika Zelenbrz sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (*obrisati nepotrebno*) rada pod naslovom „Pročišćavanje voda od antibiotika” čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

*Zelenbrz*

(vlastoručni potpis)