

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko – technologická

Využití fotokatalyzátorů na bázi TiO_2 pro odstraňování antibiotik ze životního prostředí.
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Martin Krett**
Osobní číslo: **C20327**
Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**
Téma práce: **Využití fotokatalyzátorů na bázi TiO₂ pro odstraňování antibiotik ze životního prostředí**
Téma práce anglicky: **The use of TiO₂-based photocatalysts for the removal of antibiotics from the environment**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma fotokatalytické odbourávání antibiotik.
2. Uveďte příklady způsobů, jakými se antibiotika dostávají do životního prostředí, a negativních dopadů, které způsobují.
3. Uveďte technologie odstraňování antibiotik z odpadních vod. Svou pozornost zaměřte především na fotokatalytické procesy.
4. Na základě literární rešerše zhodnoťte potenciál fotokatalyzátorů na bázi TiO₂ pro fotokatalytické odbourávání antibiotik.
5. Výsledky zpracujte formou závěrečné práce v souladu se Směrnicí UPCE č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **doporučený rozsah 35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

veškerá dostupná odborná literatura

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Helena Drobná, Ph.D.**
Katedra fyzikální chemie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

L.S.

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem „Využití fotokatalyzátorů na bázi TiO₂ pro odstraňování antibiotik ze životního prostředí“ jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 31.08.2023

Martin Krett v.r.

Poděkování

Rád bych poděkoval paní Ing. Heleně Drobné Ph.D., za odborné vedení, pomoc a vstřícnost při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Táto bakalárská práca je literárni rešerší na téma fotokatalýza na bázi oxidu titaničitého a odstraňování antibiotik ze životního prostředí. Pozornost je především věnována možností odstraňování antibiotik z vody prostřednictvím fotokatalytické degradace při použití oxidu titaničitého jako fotokatalyzátoru. V práci jsou také shrnuty hlavní způsoby kontaminace a negativní účinky antibiotik v povrchových vodách. Závěrem této bakalářské práce bude jejich shrnutí a vyhodnocení.

KLÍČOVÁ SLOVA

Fotokatalýza, oxid titaničitý, fotokatalytická degradace, antibiotika

TITLE

The use of TiO₂-based photocatalysts for the removal of antibiotics from the environment.

ANOTATION

This bachelor's thesis is literary research on the topic of titanium dioxide-based photocatalysis and the removal of antibiotics from the environment. Attention is mainly paid to the possibilities of removing antibiotics from water through photocatalytic degradation using titanium dioxide as a photocatalyst. The work also summarizes the main methods of contamination and the negative effects of antibiotics in surface waters. The conclusion of this bachelor thesis will be their summary and evaluation.

KEYWORDS

Photocatalysis, Photocatalic degradation, titanium dioxide, antibiotics

Obsah

Úvod	9
1. Antibiotika.....	10
1.1 Historie antibiotik	10
1.2 Klasifikace a dělení antibiotik	11
1.2.1 Dělení podle původu.....	11
1.2.2 Dělení podle chemické struktury	11
1.2.3 Dělení podle mechanismu účinku.....	19
1.2.4 Dělení podle intenzity účinku	19
1.3 Výskyt antibiotik ve vodách	20
1.4 Antibiotická rezistence.....	20
2. Fotokatalýza	22
2.1 Historie fotokatalýzy.....	22
2.2 Princip fotokatalýzy.....	23
2.3 Reaktivní sloučeninou kyslíku.....	24
2.4 Aplikace fotokatalýzy.....	25
2.5 Fotokatalyzátory	26
2.5.1 Oxid titaničitý	26
3. Odstraňování antibiotik z vodního prostředí.....	28
3.1 Chemické procesy.....	29
3.1.1 Fotokatalytická degradace antibiotik	29
3.1.2 Ozonizace.....	29
3.1.3 Foto-fentonová metoda odstraňování antibiotik	30
4. Konkrétní případy studií odstraňování antibiotik prostřednictvím TiO ₂	32
4.1 Tetracyklinová antibiotika	32
4.2 Chinolinová antibiotika.....	33
4.3 Sulfonamidová antibiotika.....	37
5. Závěr	39
Zdroje	40

Seznam obrázků

Obrázek č. 1: Struktura látky azetidin-2-on	12
Obrázek č. 2: Struktura cephalexinu (A) a cefiximu (B).....	13
Obrázek č. 3: Struktura thienamycinu a SM-7338 (5a).....	14
Obrázek č. 4: Struktury makrolidinových antibiotik	14
Obrázek č. 5: Struktura Fluorochinolonu	15
Obrázek č. 6: Struktura tetracyklinových antibiotik	16
Obrázek č. 7: Struktura aminoglykosidických antibiotik	17
Obrázek č. 8: Obecná struktura sulfoamidových antibiotik a jejich syntéza	18
Obrázek č. 9: Struktura vancomycinu a teicoplaninu	18
Obrázek č. 10: Struktury Oxazolidinových antibiotik	19
Obrázek č. 11: Mechanismus fotokatalýzy	23
Obrázek č. 12: Struktura 6-deoxy-6-demethyltetracyklinu	32
Obrázek č. 13: Struktura chinolinových antibiotik	34
Obrázek č. 14: Grafické znázornění fotokatalytické degradace NOR	36
Obrázek č. 15: Průběh fotokatalytické degradace NOR	37
Obrázek č. 16: Struktura sulfametazinu (SMT) a jeho degradace.....	38

Úvod

Odstranění složitých organických polutantů z povrchových vod může být dosaženo tradičními fyzikálně-chemickými metodami (adsorpce na aktivní uhlí apod.). Tyto metody dosahují dostačující účinnosti jsou ale nedestruktivní, umožňují pouze přesun látky z vodní fáze do fáze jiné. Velmi slibnou metodou vedoucí ke kompletní destrukci kontaminantů je fotokatalytická degradace.

Tématem této bakalářské práce je zhodnotit možnosti fotokatalýzy při odstraňování antibiotik z povrchových vod. Fotokatalytické reakce jsou procesy chemického rozkladu látek za přítomnosti UV záření. Tyto procesy jsou výhodné pro jejich rozsáhlé využití při rozkladu organických a anorganických polutantů. Reakce vychází z fotolýzy, rozkladu některých látek za přítomnosti slunečního záření o vhodné vlnové délce, které jsou urychlené fotokatalyzátorem a vedou ke vzniku volného páru elektron-díra a velmi reaktivních hydroxylových radikálů. Tyto radikály zajišťují rozklad cílových látek.

Cílem této bakalářské práce je shrnutí a vyhodnocení metod fotokatalytické degradace antibiotik využitím TiO_2 jako fotokatalyzátoru. Oxid titaničitý je považován za jeden z nejvhodnějších fotokatalyzátorů používaných pro fotokatalytické procesy, který má díky svým vlastnostem široké uplatnění. Jeho největšími výhodami jsou chemická stabilita, dobrá cenová dostupnost a nízká toxicita.

1. Antibiotika

Antibiotika jsou přírodní, polysyntetické a syntetické antimikrobiální látky produkované převážně rostlinnými mikroorganismy. Jejich výrazné a selektivní biologické vlastnosti, které způsobují buněčný rozklad mikroorganismů, stejně jako jejich nízká toxicita vůči makroorganismům, umožňuje použití některých antibiotik k ničení mikrobů in vivo (přímo v živém organismu). Díky těmto vlastnostem našlo mnoho antibiotik rychle praktické uplatnění v boji proti infekčním bakteriálním chorobám, jako je tuberkulóza, syfilis, gastrointestinální infekce a přenosné dětské nemoci. Obecně se jedná o nízkomolekulární sloučeniny, které mají různé chemické struktury a tím i různé fyzikálně-chemické vlastnosti.¹

1.1 Historie antibiotik

Historie využívání antibiotik se dělí do tří období. První období je ještě ze starověku, kde byly jedinými látkami schopnými vyléčit infekci přírodní rostlinné produkty. Druhá byla éra syntézy a ve třetí se vracíme k přírodním rostlinným látkám. O současné antibiotické éře lze říct, že se datuje od roku 1940, kdy se z Oxfordu objevila první zpráva o vlastnostech extraktu kultur *Penicillium notatum*. Pro využití této látky bylo nutné pochopit způsob, jak extrahovat velmi labilní látku z kultivačních tekutin, pochopit její působení na širokou škálu bakterií, stanovit její toxicitu a jednotku její aktivity. Dalším krokem bylo, ve výzkumu probíhajícím na Fakultě patologie v Oxfordu, najít způsob výroby dostatečného množství této látky tak, aby byla využitelná pro léčbu lidských nemocí. Jedním ze způsobů udržování zásob *Penicilia* byla extrakce z moči pacientů a opětovné podání. Je důležité zmínit, že i v dnešní době velká část antibiotik nepodléhá eliminaci v lidském těle a močí jsou vylučovány ještě ve svém aktivním stavu. Po letech studia a zkoumání byl penicilin plně vyčištěn, byla zjištěna jeho struktura a byla dosažena jeho komerční výroba ve velkém měřítku. To bylo přednostně a exkluzivně svěřeno výrobcům v USA, což jim dalo vedení ve vysoce ziskovém odvětví, které nebylo po mnoho let překonáno.²

Největší zásluhu si při objevení jedno z prvních antibiotik připsal lékař Alexander Fleming, který si při práci s variantami stafylokoků všiml, že kultivační misky po vyčištění a jejich vystavení na vzduch, byly kontaminovány mikroorganismy. Zjistil, že kolem velké kolonie kontaminující plísně se kolonie stafylokoků zprůhlednily a zjevně procházely rozkladem. Pak experimentoval s různými subkulturami této plísně a prováděl experimenty s cílem zjistit další vlastnosti bakteriolytické látky, která se evidentně vytvořila v kultuře plísní a která difundovala do okolního média. Bylo zjištěno, že vývar, ve kterém byla plíseň pěstována

při pokojové teplotě po dobu jednoho nebo dvou týdnů, získal výrazné inhibiční, baktericidní a bakteriolytické vlastnosti vůči mnoha běžnějším patogenním bakteriím. Svou morfologií je tento organismus penicillium, Sir Fleming tuto látku pojmenoval *Penicilium notatum*.³

1.2 Klasifikace a dělení antibiotik

Existuje několik způsobů jak klasifikovat antibiotika, ale nejběžnější klasifikační schémata jsou založena na jejich molekulární struktuře, způsobu účinku a spektru aktivity. Mezi další možnosti dělení se řadí jejich způsob podání. Zde se řadí způsoby enterální (způsob podání, kdy se lék dostává do střeva) a parenterální (lék se nevstřebává ve střevech). Antibiotika ve stejné strukturální třídě budou obecně vykazovat podobný vzorec účinnosti, toxicity a alergických potenciálních vedlejších účinků. Mezi běžné třídy antibiotik tříděné podle chemické nebo molekulární struktury patří beta-laktamy, makrolidy, tetracykliny, chinolony, aminoglykosidy, Sulfonamidy, glykopeptidy a oxazolidinony.⁴

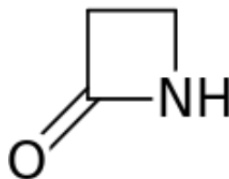
1.2.1 Dělení podle původu

Dělení podle původu spočívá v tom, čím jsou antibiotika produkována. Více než polovina dosud objevených antibiotik je produkována Actinomycetes (*Streptomyces*). Do této skupiny se řadí mimo jiné streptomycin, tetracykliny, chloromycetin, makrolidová rodina sloučenin, k nimž patří erythromycin, magnamycin a spiramycin, a antifungální polyenové sloučeniny, z nichž jednou je nystatin. Zbýlá antibiotika jsou produkována nedokonalými houbami (*Fungi imperfecti*), stopkovýtrusnými houbami (*Basidiomycetes*), řasami, lišejníky, zelenými rostlinami, nebo se jedná o antibiotika z živočišných zdrojů. Poslední skupinou jsou antibiotika syntetického původu.¹

1.2.2 Dělení podle chemické struktury

Beta-laktamy

Jedná se o organické sloučeniny, které mají ve své molekule čtyřčlenný laktamový cyklus, který je tvořen třemi uhlíky a jedním dusíkem. Nejjednodušším beta laktamem je azetidin-2-on (obr 1.).⁵



Obrázek 1: Struktura látky azetidin-2-on⁴

Mechanismus účinku beta-laktámových antibiotik je navázání se na proteiny buněčné stěny a tím způsobovat kompetitivní inhibici enzymů, které jsou potřebné pro syntézu peptidoglykenů, což může vést k zpomalení růstu buněčné stěny, nebo k jejímu rozkladu a tím ke smrti buňky. Nejznámější zástupci této třídy jsou Peniciliny, Cefalosporiny, Monobaktamy a karbapenemy.⁵

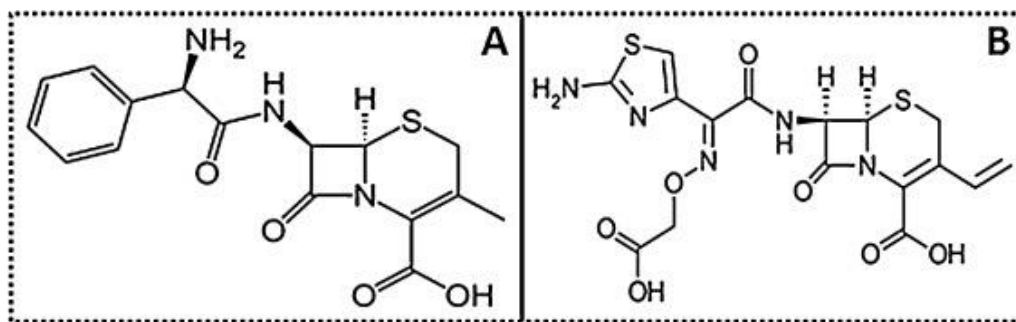
Peniciliny

Peniciliny jsou beta-laktámová antibiotika, jejichž struktura je modifikována prostřednictvím postranního řetězce. Modifikace postranního řetězce se využívá na zlepšení jejich terapeutického účinku.⁶

Hemaiswarya a Double prováděli studii na vybraných antibioticích, u kterých prokazovali účinnost na gramnegativních bakteriích. Ve své studii prokázali, že penicilin je účinný proti gramnegativním i grampozitivním bakteriím. Z jejich studie vyplývá, že penicilin je bakteriocidní širokospektrální antibiotikum (antibiotikum působící proti většímu množství bakterií).⁷

Cefalosporiny

Řadí se mezi beta-laktámová širokospektrální antibiotika s bakteriocidním účinkem. Mechanismus účinku mají stejný jako například peniciliny. Všechna β -laktamová antibiotika musí procházet bakteriální buněčnou stěnou, odolávat degradaci β -laktamázi a vázat se na proteiny, které vážou penicilin. Pokud lze tyto procesy provést, stavba buněčné stěny organismu se porouchá a organismus je zabit. Rezistence na cefalosporiny je téměř vždy způsobena inaktivací (především degradací hydrolýzou) těchto antibiotik β -laktamázi. Enzymy narušují β -laktamový kruh a inaktivují antibiotikum. Cefalosporiny jsou obecně účinné proti mnoha grampozitivním, gramnegativním a anaerobním mikroorganismům.^{8, 9, 10}



Obrázek 2: Struktura cephalexinu (A) a cefiximu (B)⁹

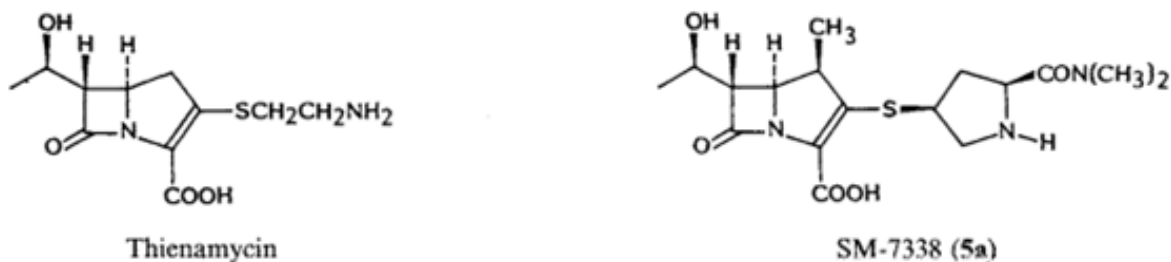
Monobaktamy

Studium bakterií na produkci beta-laktamových antibiotik vedl k objevu rodiny strukturně podobných monocyklických molekul obsahujících beta-laktam. Tyto sloučeniny, označované jako monobaktamy, jsou produkovány řadou bakteriálních druhů. Přirozeně se vyskytující monobaktamy jsou relativně slabé antibakteriální látky s vysokou stabilitou vůči beta-laktamázám. Vykazuje vysoký stupeň aktivity proti aerobním gramnegativním tyčinkovitým bakteriím.^{11, 12}

Karbapenemy

Řadí se mezi přirozeně se vyskytující beta laktamová antibiotika s antibakteriální účinkem proti širokému spektru grampozitivních a gramnegativních bakterií. Jedná o látky nestabilní vůči renální dehydropeptidáze 1, které snadno podléhají metabolickému rozkladu. Proto bylo rozsáhlé úsilí zaměřeno na syntézu nových karbapenemových sloučenin za účelem zlepšení jejich stability.^{13, 14}

Singawa a kol. studovali syntézu různých derivátů karbapenemu a zjistili, že sloučeniny mající 5'-aminokarbonyl pyrrolidin-3'-ylthio skupinu jako C-2 postranní řetězec vykazují dobré antibakteriální účinky. Také zkoumali korelaci biologických vlastností se zaměřením na strukturu karbapenemů, konkrétně se jednalo o thienamycin (obr. 3). Výsledkem jejich studie byla syntéza nového karbapenemového antibiotika, které pojmenovali SM-73383 (5a), které vykazovalo vyvážené antibakteriální spektrum včetně antipseudomonální (působící proti infekci způsobené parazitismem pseudomonas) aktivity a vysokou stabilitu vůči dehydropeptidáze 1.¹⁵

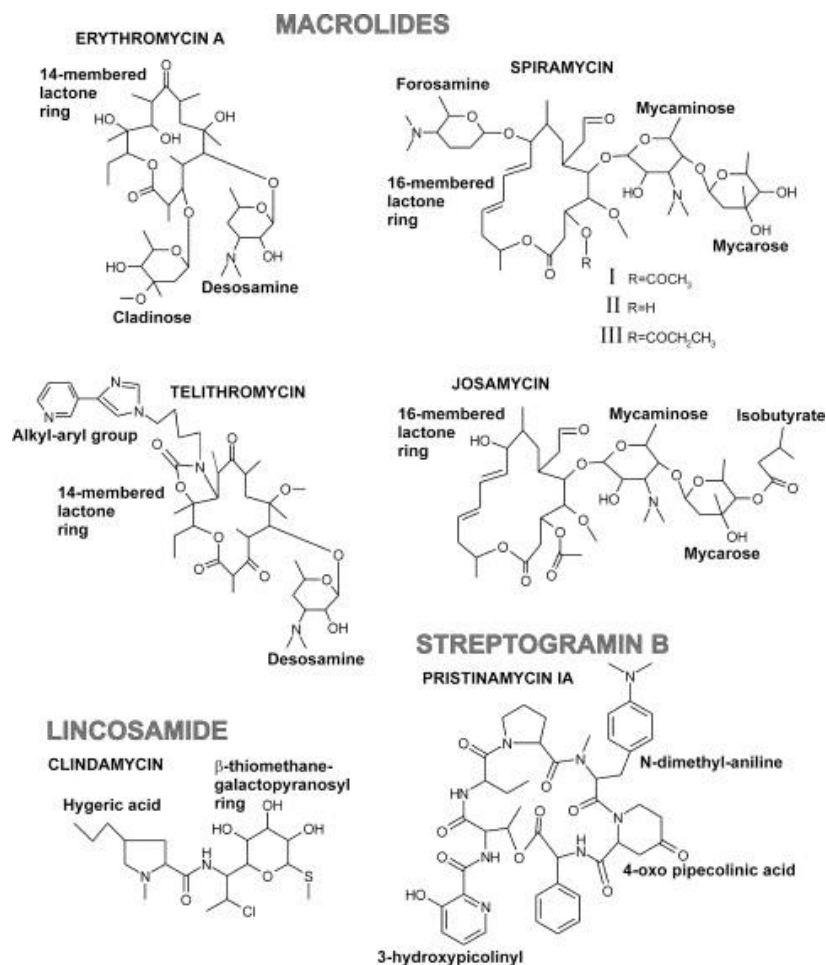


Obrázek 3: Struktura thienamycinu a SM-7338 (5a)¹⁵

Makrolidy

Řadí se mezi antibiotika se čtrnácti, patnácti nebo šestnáctičlenným laktonovým kruhem, který je substituován neutrálními cukry nebo aminocukry. Makrolidy se vážou na ribozomální podjednotku blízko centra peptidyltransferázy. Nejznámějším makrolidem je čtrnáctičlenný kruhový erythromycin (obr. 4).^{16, 17}

Makrolidy inhibují syntézu bakteriálních proteinů jak *in vivo* (přímo v živém organismu), tak *in vitro* (ve tkáni) s různou účinností. Makrolidy jsou obecně bakteriostatické, některé z těchto léků mohou být ve velmi vysokých koncentracích baktericidní účinek.¹⁸



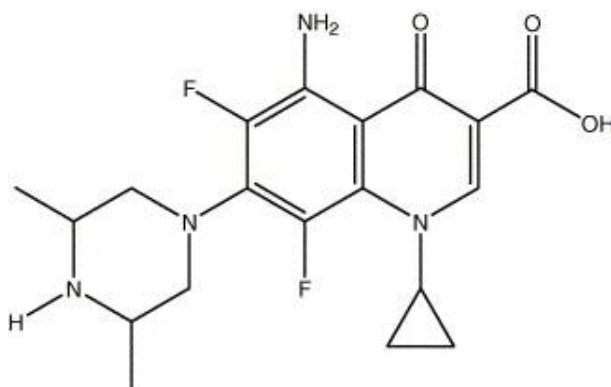
Obrázek 4: Struktury makrolidinových antibiotik¹⁷

Chinolony

Chinolony nebo také chinolonkarboxylové kyseliny jsou skupinou syntetických antibakteriálních látek obsahujících 4-oxo-1,4-dihydrochinolinový skelet (obr 5).¹⁹

Chinolony jsou antibakteriální léčiva, která se používají na léčbu bakteriálních infekcí. Tato léčiva účinně inhibují replikaci DNA (deoxyribonukleová kyselina).²⁰

Fluorochinolony se řadí mezi chinolonová antibiotika čtvrté generace a mají širokospektrální účinek. Jsou účinné proti gramnegativním organismům, zejména *Pseudomonas aeruginosa*.²¹

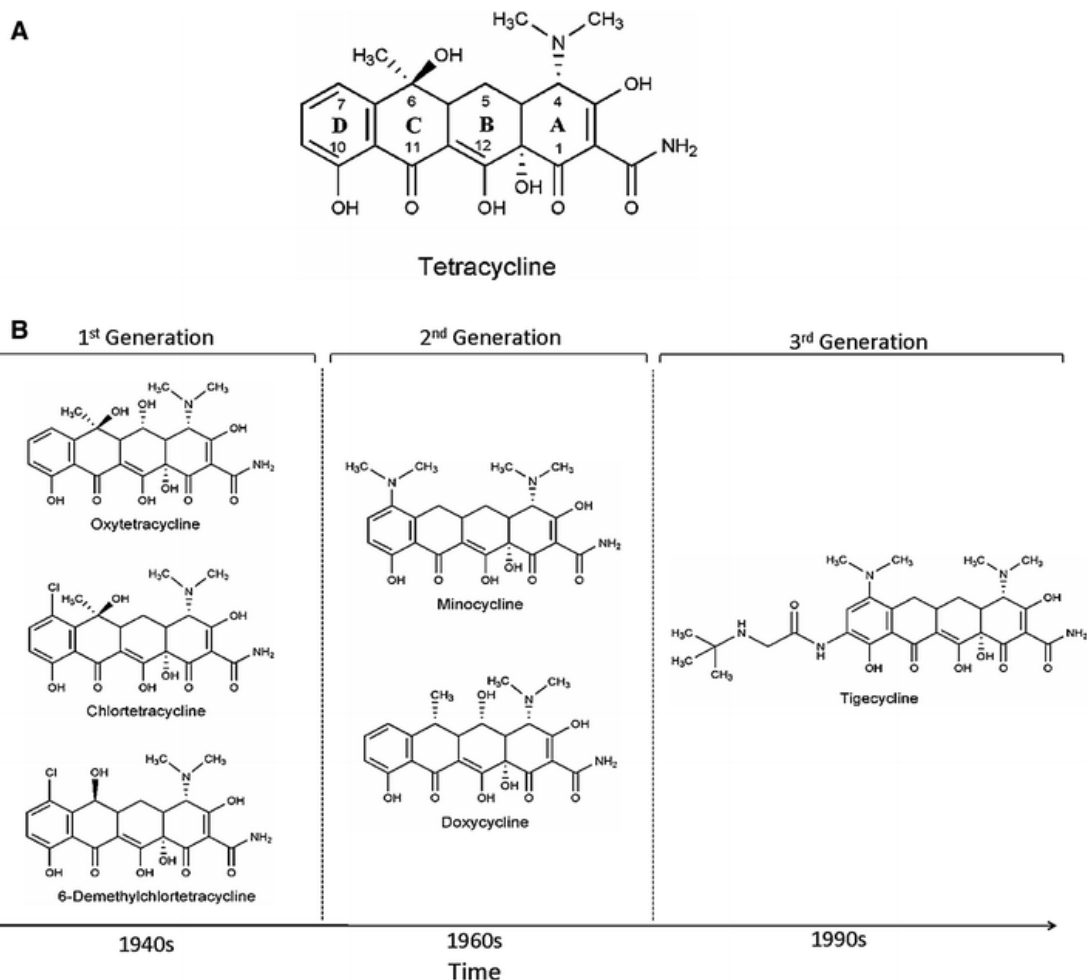


Obrázek 5: Struktura Fluorochinolonu²²

Tetracykliny

Tetracyklinová antibiotika jsou širokospektrální antibiotika a vykazují antibiotickou aktivitu proti infekcím způsobeným jak grampozitivními i gramnegativními bakteriemi.²³

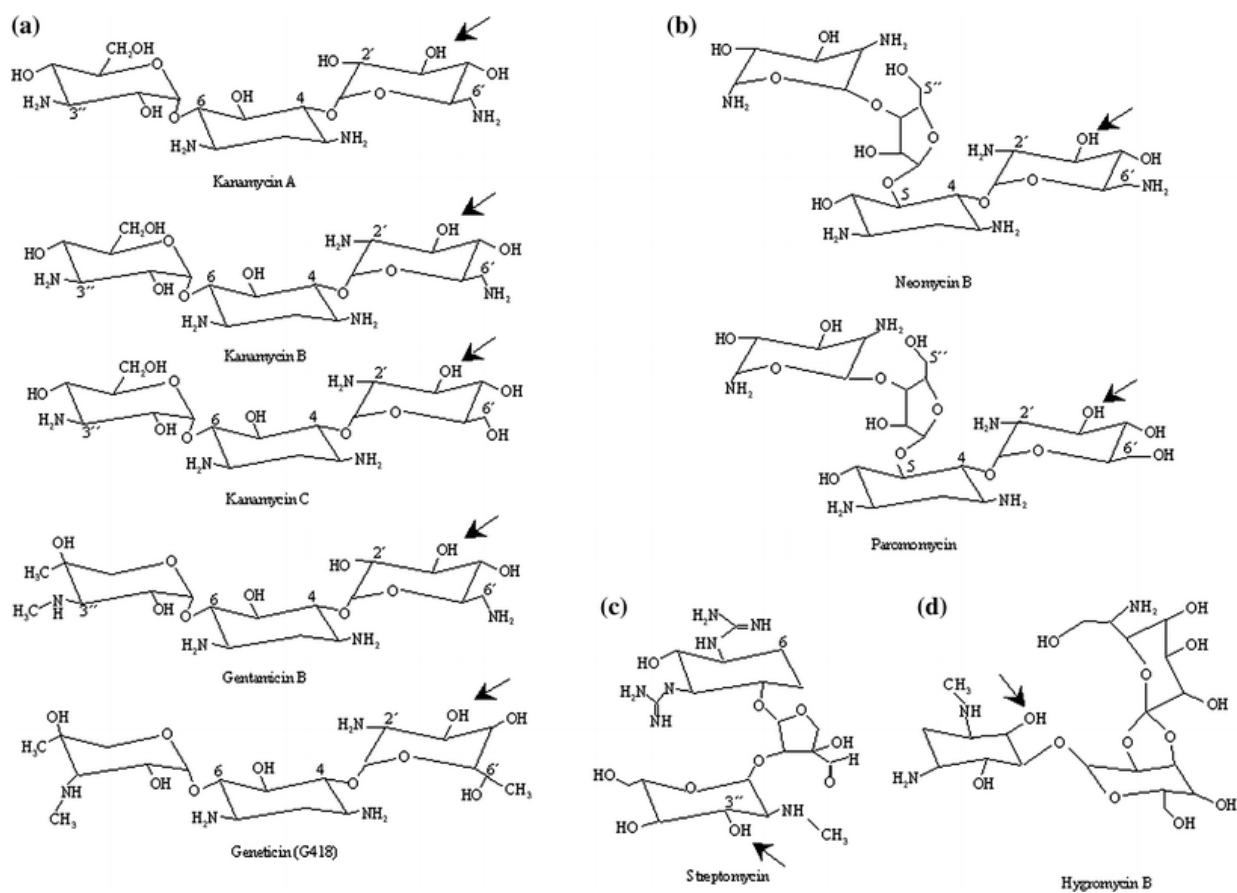
Na rozdíl od beta-laktamových antibiotik, která stimulují syntézu a izolaci velkého počtu přírodních a polosyntetických analogů, uplatňují tetracykliny svou antibiotickou aktivitu vazbou na bakteriální ribozom a tím interferují translaci proteinů. Na ribozomu je několik vazebných míst pro tetracyklin, ale klíčová vazba je v oblasti akceptorového místa tRNA.^{24, 25}



Obrázek 6: Struktura tetracyklinových antibiotik²⁴

Aminoglykosidy

Řadí se mezi aminoglykosid-aminocyklitolová antibiotika, která vykazují široké spektrum účinku proti mikroorganismům. Aminoglykosidy spadají do různých strukturních tříd. První třída, obsahující 2-deoxystreptaminový kruh, zahrnuje antibiotika s 4,6-disubstituovaným deoxystreptaminovým kruhem, jako je kanamycin, gentamicin nebo geneticin (obr. 7a) nebo antibiotika s 4,5-disubstituovaným deoxystreptaminem, jako je neomycin nebo paromomycin (obr. 7b). Mezi další třídy patří streptomycin, který obsahuje streptidinový kruh (obr. 7c) nebo hygromycin B, který obsahuje histoaminový kruh (obr. 7d). Mnohé z těchto sloučenin jsou přírodní produkty, produkované primárně bakteriemi ze skupiny aktinomycet, ale některé z nich jsou polosyntetické deriváty. Mechanismem účinku aminoglykosidických antibiotik zahrnuje interakci antibiotika s ribozomy, což způsobuje narušení procesu translace. Narušení translace způsobuje 2-deoxystreptamin a primární struktura aminocukru.²⁶

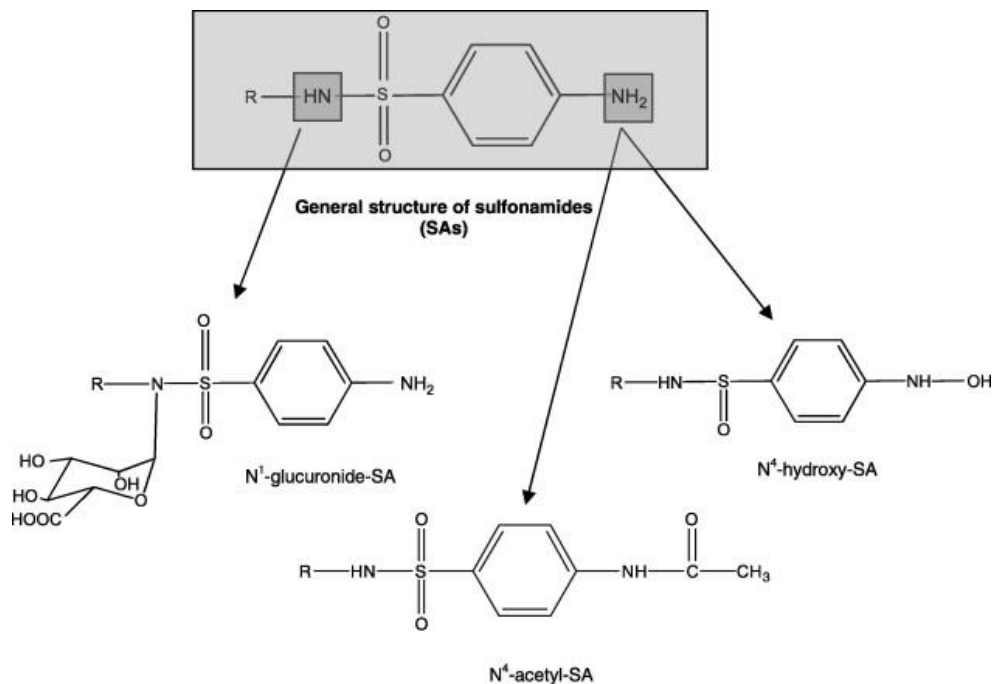


Obrázek 7: Struktura aminoglykosidických antibiotik²⁶

Sulfonamidy

Sulfonamidy jsou syntetická antimikrobiální antibiotika. Sulfoamidová antibiotika se používají v akvakultuře, chovu zvířat a také jako humánní léky k léčbě mnoha druhů bakteriálních infekcí. Jejich mechanismus účinku je založen na inhibici přeměny kyseliny p-aminobenzoové, to vede k přerušení využití této sloučeniny při syntéze kyseliny listové, a nakonec purinu a DNA. Sulfonamidy patří mezi nejvíce široce používaná antibakteriální činidla na světě, hlavně kvůli jejich vysoké účinnosti proti bakteriálním nemocím, nízké ceně a toxicitě.²⁷

Sulfonamidy se řadí mezi širokospektrální bakteriostatická antibiotika.²⁸ Metabolizují se především v játrech, ale i v jiných tkáních. Biotransformace probíhá hlavně oxidací fáze I a acetylací fáze II, čímž se získají deriváty N1 a N4 (obr. 8).²⁹

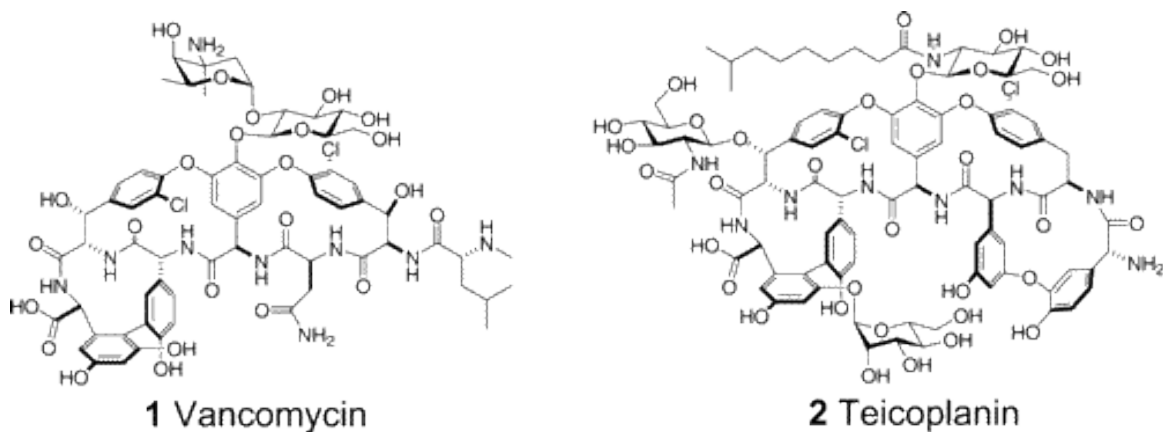


Obrázek 8: Obecná struktura sulfoamidových antibiotik a jejich syntéza²⁹

Glykopeptidy

Glykopeptidová antibiotika se řadí mezi polysyntetická bakteriostatická antibiotika. Mechanismus účinku glykopeptidových antibiotik zahrnuje inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny sekvestrací integrálního prekurzorového peptidoglykanového konce ve vývoji buněčné stěny.³⁰

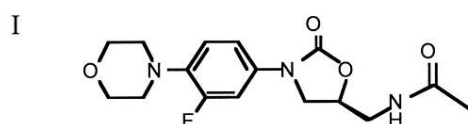
Jsou účinná proti grampozitivním a několika anaerobním bakteriím. Mezi první objevená glykopeptidová antibiotika patří vancomycin a teicoplanin (obr 9). Vancomycin a teicoplanin mají podobný mechanismus účinku, s výjimkou streptokoků, které jsou citlivější na teicoplanin.³¹



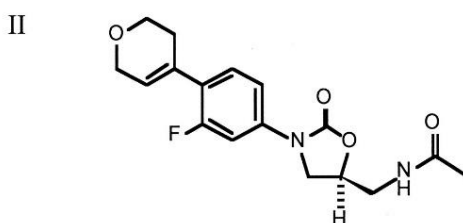
Obrázek 9: Struktura vancomycinu a teicoplaninu³²

Oxazolidiny

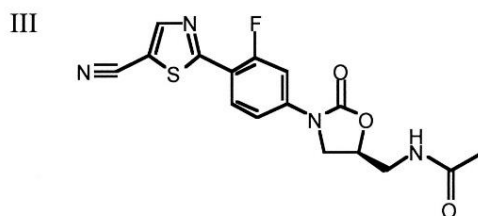
Oxazolidinová antibiotika se řadí mezi syntetická bakteriostatická antibiotika, která jsou extrémně účinná proti grampozitivním bakteriím.³³ Chemická struktura oxazolidinových antibiotik je charakterizovaná základním jádrem 2-oxazolidonu (obr 10).³⁴ Oxazolidinová antibiotika inhibují vazbu, kde by se na ribozom měla navázat tRNA a tím blokují buněčnou translaci.³⁵



PNU-100766 [linezolid]



PNU-140693



PNU-176798

Obrázek 10: Struktury Oxazolidinových antibiotik³⁵

1.2.3 Dělení podle mechanismu účinku

Antibiotika působí antimikrobiálním účinkem na bakteriální buňky napadením buněčné stěny a jejím poškozením, reakcí s nukleovými kyselinami, reakcí s bílkovinami nebo poškozením cytoplazmatické membrány.³⁶

1.2.4 Dělení podle intenzity účinku

Podle intenzity účinku se antibiotika dělí na antibiotika s bakteriostatickým nebo bakteriocidním účinkem. Bakteriostatický účinek je účinek, u kterého antibiotikum inhibuje růstové faktory dané bakterie. Bakteriocidní účinek je účinek, u kterého má antibiotikum šanci

na způsobení buněčné smrti bakterie, obvykle se jedná o účinnost, která je v rozmezí 90 % až 100 %.³⁷

1.3 Výskyt antibiotik ve vodách

Antibiotika jsou vylučována lidmi a zvířaty ve formě původních léků a jejich metabolitů prostřednictvím stolice a moči. Rezidua antibiotik mohou v životním prostředí způsobit rezistenci vůči patogenům; klesající schopnost antibiotik léčit nemoci se tak stala globálním problémem.

Vzhledem k tomu, že antibiotika nejsou zcela spotřebována a odbourávána v tělech lidí a zvířat, do městských čistíren odpadních vod se dostává velké množství antimikrobiálních sloučenin, jejich metabolitů a produktů jejich přeměny. Antibiotika však nejsou v konvenčních procesech čištění odpadních vod zcela biologicky odbourávána, takže když je vyčištěná odpadní voda vypouštěna zpět do přírodních zdrojů, jakákoli zbývající antibiotika se mohou stát sekundárními znečišťujícími látkami a mohla by být dále modifikována. To může vést k bakteriální pseudoperzistenci ve vodním prostředí a k vážným ekologickým dopadům na vodní organismy. Vysoká frekvence detekce antibiotik v povrchových vodách je připisována především rozsáhlému používání, nízké metabolické schopnosti člověka a nízké účinnosti odstraňování vysoce toxických antibiotik.³⁸

1.4 Antibiotická rezistence

Antibiotická rezistence se u bakterií vyvíjí v důsledku účinku průmyslově vyráběných antimikrobiálních látek na bakteriální populace a komunity. Taková místa jsou tzv. genetické reaktory, kde nastává příležitost pro genetickou evoluci, zejména kvůli vysoké biologické konektivě, vytváření variací a působení specifické selekce. Kromě mutačních změn dochází k významným genetickým variacím v důsledku rekombinací, které často vyplývají z genetických výměn mezi organismy uvnitř populací a komunit. Existují čtyři hlavní genetické reaktory, ve kterých se rezistence na antibiotika vyvíjí. Primární reaktor tvoří lidská a zvířecí mikroflóra, ve kterých působí terapeutická nebo preventivní antibiotika. Sekundární reaktor zahrnuje nemocnice, zařízení dlouhodobé péče, farmy nebo jakékoli jiné místo, kde jsou ve velké prostorové koncentraci vnímaví jedinci a vystaveni výměně bakterií. Terciální reaktor odpovídá odpadní vodě a jakýmkoliv typům biologických zbytků vzniklých v sekundárním reaktoru, včetně například lagun, čistíren odpadních vod nebo kompostových záhodů, ve kterých se bakteriální organismy mnoha různých jedinců mají možnost mísit

a geneticky reagovat. Čtvrtým reaktorem je půda a prostředí povrchové nebo podzemní vody, kde se bakteriální organismy pocházející z předchozích reaktorů mísí a působí proti přirozeným organismům životního prostředí.³⁹

Je široce uznáváno, že vývoj rezistence lidských bakteriálních patogenů vůči farmaceutickým antimikrobiálním látkám v důsledku jejich používání představuje velkou hrozbu pro globální veřejné zdraví. Nedávné údaje naznačují, že odolným bakteriálním infekcím lze připsat více než 1 milion úmrtí ročně.⁴⁰

2. Fotokatalýza

2.1 Historie fotokatalýzy

Řecké slovo fotokatalýza je kombinací dvou slov: "phos" znamená světlo a "katalyo" (znamená rozbít, rozkládat). Obecně se termín fotokatalýza používá k popisu procesu, kde se prostřednictvím absorpce světla dochází k excitaci fotokatalyzátoru a ten následně urychluje chemické reakce. Ačkoli je termín fotokatalýza značně matoucí a o definici tohoto termínu se vedou dlouhé diskuse, Mezinárodní unie pro čistou a aplikovanou chemii (IUPAC) nakonec rozhodla, že termín fotokatalýza je vyhrazen pro reakce prováděné za přítomnosti polovodiče a světla. Téměř o čtyři desetiletí později někteří výzkumníci aktivně začali provádět povrchové studie na fotokatalyzátorech, jako je TiO_2 a ZnO . Někteří pracovníci mezitím také přemýšleli o možnosti využití slunečního záření jako zdroje energie. Fujishima a Honda provedli fotolýzu vody pomocí polovodičové elektrody TiO_2 ve fotoelektrochemickém článku, což dalo impuls obrovskému rozvoji fotokatalýzy. To bylo považováno za skutečný začátek tohoto oboru. V 80. a 90. letech 20. století bylo vynaloženo mnoho úsilí na pochopení základního procesu a zlepšení fotokatalytické účinnosti TiO_2 .⁴¹

Fotokatalýza je fotoindukovaná reakce, která je urychlována v přítomnosti katalyzátoru (polovodiče) a dělí se na homogenní a heterogenní.

Homogenní fotokatalýza

Jedná se o specifický typ fotokatalytické reakce, při kterých reakční směs a fotokatalyzátor existují ve stejné fázi. Nejběžnějšími příklady homogenních fotokatalyzátorů jsou koordinační sloučeniny, barviva nebo přírodní pigmenty.

Heterogenní fotokatalýza

Heterogenní fotokatalýza je fotokatalytická reakce, při které je reakční směs a fotokatalyzátor v různých fázích. Nejběžnějšími příklady heterogenních fotokatalyzátorů jsou chalkogenidy přechodných kovů, přičemž tyto fotokatalyzátory mají některé jedinečné vlastnosti.⁴¹

Heterogenní fotokatalýza se řadí mezi pokročilé oxidační procesy. Nejčastěji se využívá při dekontaminaci vody. IUPAC definuje fotokatalyzátor jako pevný materiál, který je pomocí absorpcí světelných kvant schopen produkovat chemické přeměny účastníků reakce.

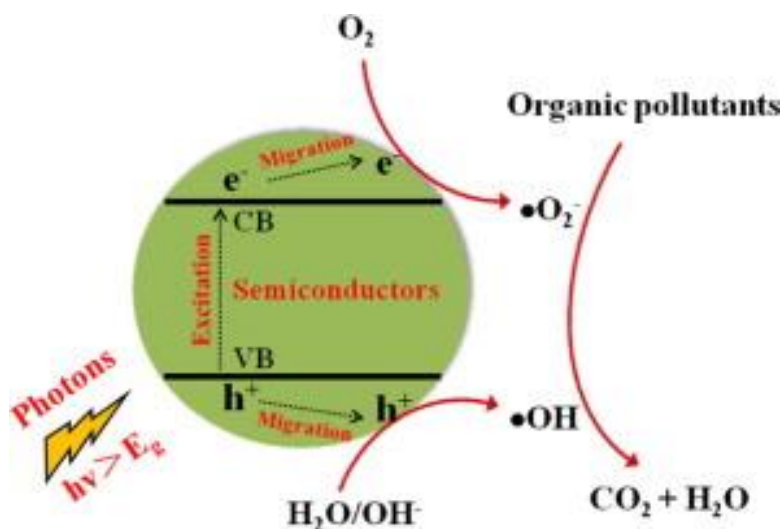
Opakovaně s nimi vstupuje do intermediárních chemických interakcí, přičemž po každém cyklu regeneruje své chemické složení.

Mezi největší výhody fotokatalýzy patří:

1. Energeticky řízené metody čištění organický polutantů z odpadních vod.
2. Fotokatalýzu lze také použít k degradaci nebo změně různých škodlivých složek na méně toxické nebo netoxické produkty, přičemž vznik druhotného odpadu je minimální.
3. Fotokatalytický proces může být aplikován na úpravy látek ve vodné a plynné fázi, a také na úpravy v pevné (půdní) fázi, ale pouze do určité míry.
4. Reakční podmínky (především teplota a tlak) pro fotokatalýzu jsou mírné, reakční doba je krátká a je vyžadován menší chemický vstup.⁴²

2.2 Princip fotokatalýzy

Fotokatalytická reakce je iniciována absorpcí fotonu s vhodnou energií, která musí být stejná nebo vyšší než energie zakázaného pásu, kterou má fotokatalyzátor. Elektron excitovaný z valenčního pásu (VB) polovodiče do vodivostního pásu (CB) vytváří prostřednictvím absorbovaného fotonu nábojovou dvojici, přičemž se ve vodivostním pásu vytvoří díra (h). Excitovaný elektron má schopnost redukovat substrát nebo reagovat s akceptory elektronů, jako je například O_2 , které jsou přítomny na povrchu polovodiče nebo jsou rozpuštěné ve vodě, přičemž je redukuje na aniont superoxidových radikálů O_2^- . Díra (h) může zase oxidovat organickou molekulu za vzniku R^+ nebo reagovat s OH^- , popřípadě může dojít k reakci s H_2O , při které vznikají oxidací hydroxylové radikály.⁴³



Obrázek 11: Mechanismus fotokatalýzy⁴³

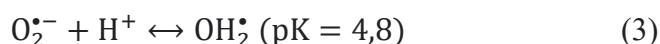
Peroxidové radikály a jiné vysoce oxidační druhy, jsou zodpovědné za heterogenní fotodekompozici organických substrátů. -OH je silné oxidační činidlo, které oxiduje většinu azobarviv a jiných organických polutantů na minerální produkty. Jedním z hlavních faktorů, které limitují účinnost fotokatalytických reakcí je možný průběh kompetitivních reakcí, při kterých elektron který vznikl reaguje se systémem elektron díra a tím odčerpává celkovou energii, která je dodávána fotony (rovnice 1).⁴¹



2.3 Reaktivní sloučeninou kyslíku

Fotokatalýza vede ke sledu reakcí na povrchu fotokatalyzátoru, které umožňují vzniku reaktivních forem kyslíku (ROS), jako je $O_2^{\bullet-}$, O_2 , HO^{\bullet} , H_2O_2 a OH_2^{\bullet} , které vznikají reakcí mezi páry elektron–díra a povrchově adsorbovanou H_2O , HO^{-} a O_2 . Další reakce vedou k bakteriálnímu rozkladu. Reaktivní formy kyslíku napadají slabá místa na cytoplazmatické membráně, což vede k jejímu poškození a následné destrukci buňky. Buňky s buněčnou stěnou zpomalují tento jev. Buňky bez buněčné stěny podléhají rychlé fotodegradaci v důsledku přímého útoku párů elektronových děr na cytoplazmatickou membránu.⁴⁴

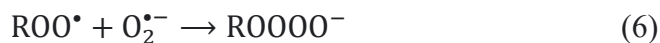
Při průběhu fotokatalytické reakce, při které vznikají reaktivní formy kyslíku, jsou molekuly kyslíku redukovány elektrony fotogenerovanými ve vodivostním pásu, přičemž vznikají superoxidové ($O_2^{\bullet-}$) nebo hydroperoxidové radikály (rovnice 2 a 3).



Ve fotokatalytickém systému jsou redukovány nejen molekuly kyslíku fotogenerovanými elektrony ve vodivostním pásu, ale také organickými radikály, které vznikly reakcí organických substrátů s dírami ve valenčním pásu, což má za následek vznik radikálů organických peroxidů (rovnice 4 a 5).⁴⁵



Vznikající organoperoxidový radikál reaguje se superoxidovými $O_2^{\bullet-}$ nebo hydroperoxidovými radikály za vzniku tetraoxidů, které podléhají rozkladu na konečné produkty (rovnice 6 a 7).



Organoperoxidy je možné vyrábět redukční reakcí organoperoxidového radikálu a jeho následovanou protonací, takto vzniklý organoperoxid může také reagovat s elektrony ve vodivostním pásu za vzniku hydroxidových aniontů a alkoxyradikálů.⁴⁶

2.4 Aplikace fotokatalýzy

Reaktivní látky mohou oxidovat adsorbované anorganické sloučeniny (NO_x na dusičnany, SO_x a H_2S na síran), které dále mohou přispět až k poškození buněčné stěny mikroorganismy, a to vede až k inaktivaci a mineralizaci organických látky v něm obsažené. Fotokatalytická oxidace tedy může být aplikovaná na kompletní čištění vzduchu a vody. Aktivita fotokatalytické reakce závisí na vlastnostech fotokatalyzátoru, druhu a koncentraci kontaminantů a jejich reaktivních adsorpčních vlastností, konfigurace fotoreaktoru, zdroji záření (vlnová délka a ozáření) a provozních parametrech: teplota, rozpuštěný kyslík, pH nebo vlhkost. Je také možná fotoredukce oxidovaných sloučenin elektrony, ačkoli většina sloučenin citlivých na redukci nemůže soutěžit s kyslíkem kvůli jejich rychlé reakční kinetice. Příklady aplikací fotoredukční schopnosti jsou zachycování CO_2 a přeměna na uhlovodíky, nebo využití ušlechtilých kovů.

Hlavní způsoby využití fotokatalýzy můžeme shrnout do několika bodů:

- Úprava vzduchu: chemické a biologické čištění vnitřního a venkovního vzduchu od emisí odpadních plynů, eliminace pachů, eliminace etylenu při skladování ovoce a zeleniny, sanace půdy vzduchovým stripováním a následným fotokatalytickým ošetřením.
- Úprava vody: detoxikace odpadních vod pro biologické čištění, odbarvování, úprava vody vhodné pro lidskou spotřebu nebo pro zemědělské popř. průmyslové využití atd.
- Aktivní povrchy: samočistící, samosterilizační, samodegradující nebo proti zamlžovací materiály (kovy, keramika a dlaždice, barvy, papír, beton a tmely, sklo, textil, plasty).

- Zelená chemie: fotokatalyzované reakce pro čistší a levnější syntetické látky, nové způsoby výroby chemikálií.
- Přeměna energie: tvorba H₂ při štěpení vody a fotoredukce CO₂.⁴⁷

Odpadní vody jsou většinou likvidovány vyléváním na zem, což způsobuje znečištění půdy. Množství odpadní vody z dezinfekce rýžových slupek činí v Japonsku asi 500 000 metrických tun ročně. Takový problém se může stát mnohem více vážným v rozvojových zemích. Jako řešení Hashimoto, Irie a Fujishima navrhli podložku ze skelné vaty s velkým povrchem, na kterou byly nanесeny velmi fotoaktivní nanočástice TiO₂. Způsob čištění je velmi jednoduchý, odpadní voda je nalita na podložky. U zemědělských chemikálií pod slunečním světlem během několika dní dojde k jejich celkovému rozkladu. Počáteční hodnoty celkového organického uhlíku v půdě, které činily několika stovek na tisíc ppm klesly téměř na nulu během jednoho týdne.⁴⁸

2.5 Fotokatalyzátory

Ideální polovodičový fotokatalyzátor by měl být fotoaktivní, schopný využívat viditelné a/nebo blízké UV záření, biologicky a chemicky inertní, fotostabilní, fotokatalyticky stabilní, snadno vyrobitelný a použitelný, schopný účinně katalyzovat reakce, levný a neškodný pro životní prostředí a živé bytosti. Většina fotokatalyzátorů jsou anorganické pevné materiály, které mohou vykazovat různé krystalické fáze. Redoxní potenciál díry ve valenčním pásu (VB) musí být dostatečně kladný, aby byl polovodič fotochemicky aktivní, aby mohl generovat OH radikály, které mohou následně oxidovat organické polutanty. Redoxní potenciál fotogenerovaného elektronu ve vodivostním pásu musí být dostatečně negativní, aby byl schopen redukovat absorbovaný kyslík na superoxid. TiO₂, ZnO, WO₃, CdS, ZnS, SnO₂, WSe₂, Fe₂O₃, a další mohou být použity jako účinné fotokatalyzátory v boji proti problému znečištění životního prostředí.^{41, 49}

2.5.1 Oxid titaničitý

Oxid titaničitý je jedním z nejpoužívanějších fotokatalyzátorů pro svou účinnost chemickou inertnost, biologickou a chemickou stabilitu a schopnost urychlovat širokou škálu redoxních reakcí. Je vyráběn různými technickými způsoby, u většiny z nich se zpočátku získává jako amorfni nebo slabě krystalická pevná látka, to ale nestačí a k dosažení požadovaných vlastností je třeba další tepelné zpracování. Tepelná úprava ovlivňuje morfologii

a strukturu titanu. Pevná látka se zhušťuje a prochází jednou nebo více fázovým přechodem z amorfního do anatasu, rutilu nebo brookitu a od anatasu nebo brookitu k rutilu. Rutil je termodynamicky nejstabilnější krystalová fáze. Fázová transformace ale není úplná, konečná pevná látka obsahuje krystaly a určité procento amorfního oxidu titaničitého. Většina výzkumů nebere v úvahu přítomnost amorfní fáze, ale všechny vlastnosti katalyzátoru jsou výhradně předepisovány krystalickým fázím.⁴⁹

Jednou z důležitých nevýhod využití TiO_2 jako fotokatalyzátoru je jeho pomalá kinetika, která je pomalejší než kinetika homogenní foto-Fentonové reakce (bude vysvětleno v kapitole 3.1.3). Foto-Fentonova reakce získala díky tomuto pozornost vědecké komunity, i když je pro průběh této reakce spotřebováno velké množství chemikálií. V současné době se čištění vodních systémů heterogenní fotokatalýzou soustředí na odstranění biologicky nerozložitelných polutantů v odpadních vodách za využití slunečního záření, zejména v odlehlých oblastech a rozvojových zemích, nebo ve spojení s jinými fyzikálně-chemickými operacemi pro zvýšení efektivity a dosažení synergického účinku. V posledním případě, se často využívá kombinace s ultrazvukovým zářením a foto-Fentonových reakcí, elektrochemickým zpracováním nebo ozonizace. Účinnost fotokatalytického procesu je tak zvýšena změnami v mechanismu. Biologické úpravy, adsorpce a membránové reaktory neovlivňují fotokatalytický mechanismus, ale přispívají ke zvýšení účinnosti celého procesu. Pozornost výzkumníků byla také směřována na využití fotokatalýzy jakožto kroku předúpravy před biologickou úpravou vody, a to právě díky své reaktivitě vůči biologicky nerozložitelným znečišťujícím látkám rozpustným ve vodě.⁴⁷

3. Odstraňování antibiotik z vodního prostředí

Antibiotika používaná v léčbě lidí mají potenciál dostat se do životního prostředí vylučováním nebo likvidací přebytečných léčiv do kanalizačních systémů, které se nakonec uvolňují do místního vodního prostředí z odpadních vod. Stupeň primárního čištění, kdy se pevný obsah odpadu odstraňuje proséváním a usazováním, je obvykle společný pro většinu čistíren odpadních vod. Sekundární čištění, které se obvykle opírá o biologický proces k odstranění organické hmoty, anebo jiných živin, se však může mezi čističkami odpadních vod výrazně lišit. V některých zařízeních se odpadní vody před vypuštěním do povrchových vod také dezinfikují, obvykle chlorací nebo ultrafialovým zářením. Kromě toho lze k odstranění dusíku, fosforu a dalších znečišťujících látek nebo částic použít pokročilé procesy zpracování odpadu. Konvenční čističky odpadních vod nejsou navrženy a provozovány tak, aby odstraňovaly velmi nízké koncentrace kontaminantů, jako jsou léčiva, tyto sloučeniny se následně uvolňují do povrchových vod.⁵⁰

V současnosti existuje několik technik a metod používaných při studiu odstraňování a/nebo degradace antibiotik, jako jsou pokročilé oxidační procesy, ultrazvukové ozařování, kombinovaná ošetření a separační procesy pevná látka – kapalina prostřednictvím komplexotvorných sorbentů nebo iontové výměny. Sorpce je slibná při odstraňování antibiotik díky snadné implementaci a účinnosti. Jednou z výhod extrakčních systémů pevná látka–kapalina se sorbenty je separace obou fází jednoduchým způsobem fyzikálními procesy. V této souvislosti byly nové sorpční materiály jako aktivní uhlí, uhlíkové nanotrubičky a grafen, mimo jiné, použity pro sanaci vodních matric kontaminovaných různými antibiotiky.

Na druhé straně byly některé polymery a membrány testovány na selektivní odstranění antibiotik. Použití těchto materiálů je poměrně efektivní, v některých případech je účinnost přes 90 %, což závisí na experimentálních proměnných, jako je pH, teplota a tlak.

V poslední době byly ultrafiltrace a polymery rozpustné ve vodě používány v kombinaci s hybridním separačním systémem nazývaným ultrafiltrace se zesíleným polymerem. Tato technika byla účinná a selektivní pro odstranění antibiotik (ciprofloxacín) z vodních toků.⁵¹

3.1 Chemické procesy

3.1.1 Fotokatalytická degradace antibiotik

Fotokatalytická degradace antibiotik závisí na struktuře a složení fotokatalyzátoru. V této fázi vývoje vědy a techniky je možná řízená syntéza fotokatalytických materiálů včetně nanomateriálů se specifikovanými vlastnostmi. Proto je relevantní analýza dat a stanovení nejúčinnějších parametrů katalyzátoru.

Slibným směrem ke zvýšení fotokatalytické aktivity TiO_2 je použití modifikačních činidel. Aditiva mohou být kationtového nebo aniontového typu. Zavedení modifikačních činidel může ovlivnit stabilitu anatasové fáze, velikost částic a další vlastnosti. To umožňuje zúžení zakázaného pásu a absorpci světla ve viditelné oblasti spektra.

Při dopování kationty se obvykle používají kovy skupiny p prvků nebo d prvků kvůli vysoké ceně f prvků. Kovové ionty mohou ovlivnit fotoreaktivitu fotokatalyzátoru tím, že působí jako fotoindukované pasti náboje a regulují rychlost rekombinace. S jejich přebytkem jsou však pozorovány procesy rekombinace náboje a snižování fotoaktivity. Obvykle je optimální množství modifikujících činidel 2–5 (hm. %). Například degradace oxifloxacinu o 92 % bylo dosaženo za 2 hodiny ozařováním viditelným světlem pomocí TiO_2 dopovaného bismutem. Dopování TiO_2 i malým množstvím (0,5 %) iontů kobaltu vede k téměř úplnému (94 %) destrukce amoxicilinu za 300 minut prostřednictvím ozáření viditelným světlem. Během stejné doby ozařování vede použití nedopovaných materiálů a komerční Degussa P25 k 21 % a 16 % destrukci antibiotika. Při použití jak nanočástic TiO_2 , tak částic ftalocyaninu zinku se ukázalo výrazné zlepšení fotokatalytické aktivity ve srovnání s čistým TiO_2 : destrukce 74 % erythromycinu je dosaženo za 180 minut ozáření viditelným světlem, zatímco nedopovaný materiál zničí za stejných podmínek pouze 31,6 % antibiotika. Dopování ionty stříbra také vede ke slibným výsledkům ve srovnání s nedopovaným materiálem – úplného zničení chloramfenikolu je dosaženo za 30 minut pod UV-C světlem.⁵²

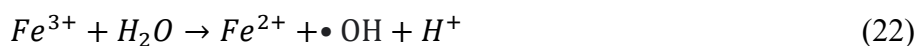
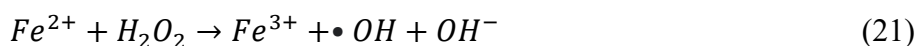
3.1.2 Ozonizace

Fotokatalytická ozonizace byla poprvé použita v kontinuálním režimu se skleněnými Raschigovými kroužky potaženými TiO_2 a světelnými diodami (LED) pro čištění městských odpadních vod i povrchových vod odebraných ze zásobovací oblasti úpravny pitné vody. Fotokatalytická ozonizace byla účinnější než jednoduchá ozonizace (nebo dokonce než katalytická ozonizace TiO_2) při degradaci typických vedlejších produktů reakce a účinnější než fotokatalýza při odstraňování mateřských mikropolutantů přítomných v městských odpadních

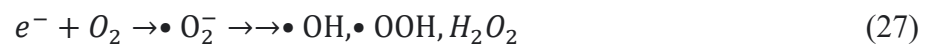
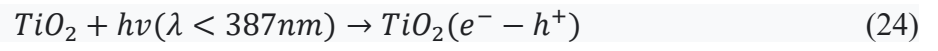
vodách. Bylo pozorováno, že fotokatalytická ozonizace účinně odstraňuje mikroorganismy a antibioticky rezistentní geny. Přestože se po skladování celkové množství heterotrofních a antibioticky rezistentních bakterií, plísní a genů 16S rRNA a int11 zvýšilo na hodnoty blízké hodnotám před ošetřením, antibioticky rezistentní geny byly sníženy na úroveň pod/blízko limitu kvantifikace i po třídenním skladování vyčištěných povrchových nebo odpadních vod. Před a po fotokatalytické ozonizaci byly také provedeny testy kvasinkového estrogenu, aby se vyhodnotila potenciální estrogení aktivita, buněčná metabolická aktivita a životaschopnost buněk. V žádném případě nebyly pozorovány sloučeniny s estrogenními účinky a významné rozdíly týkající se životaschopnosti buněk. Mírná cytotoxicita byla detekována pouze pro buněčné linie Caco-2 (buněčná imortalizovaná buněčná linie nacházející se ve tlustém střevě) a hCMEC/D3 (lidské kortikální mikrocévy Endoteliální buňky) po ošetření městské odpadní vody, ale ne pro fibroblasty L929.⁵³

3.1.3 Foto-fentonová metoda odstraňování antibiotik

V posledních letech byly k degradaci vznikajících znečišťujících látek, jako jsou antibiotika, účinně aplikovány pokročilé oxidační procesy, které jsou založeny na produkci hydroxylového radikálu, což je vysoce oxidační činidlo s nízkou selektivitou, schopný degradovat širokou škálu organických polutantů. Existují různé způsoby, jak generovat hydroxylové radikály, včetně foto-Fentonova procesu a fotokatalýzy pomocí TiO₂. Ve foto-Fenton systému se radikál •OH tvoří reakcí Fe²⁺ s peroxidem vodíku (rovnice 21) a fotoredukcí Fe(III) ve vodném prostředí (rovnice 22). Kromě toho mohou být hydroxylové radikály vytvořeny také přímou fotolýzou peroxidu vodíku



Fotokatalytický proces za účasti TiO₂ je iniciován působením UV světla na TiO₂, přičemž se generují páry elektron–díra (e⁻–h⁺) (rovnice 24), které mohou vyvolat redoxní reakce. Kladné díry mohou oxidovat vodu a hydroxidové anionty za vzniku hydroxylových radikálů (rovnice 25 a 26). Na druhé straně mohou elektrony redukovat rozpuštěný kyslík za vzniku superoxidových aniontových radikálů, které se mohou vyvinout v hydroxylové radikály, perhydroxylové radikály nebo peroxid vodíku (rovnice 27).⁵⁴

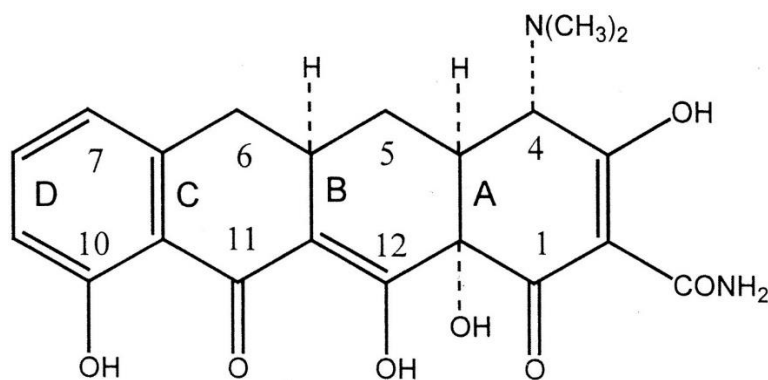


4. Konkrétní případy studií odstraňování antibiotik prostřednictvím TiO₂

4.1 Tetracyklinová antibiotika

Tetracykliny mají mnoho vlastností považovaných za ideální pro antibiotická léčiva, včetně aktivity proti grampozitivním a negativním patogenům, prokázané klinické bezpečnosti, přijatelné snášenlivosti a dostupnosti intravenózních a perorálních přípravků pro většinu členů této třídy. Stejně jako u všech tříd antibiotik podléhají antimikrobiální aktivity tetracyklinů jak třídě specifickým, tak mechanismům vlastní antibiotické rezistence.⁵⁵

Tetracyklinové molekuly obsahují lineární fúzované tetracyklické jádro, ke kterému je připojena řada funkčních skupin. Nejjednodušším tetracyklinem, který vykazuje detekovatelnou antibakteriální aktivitu, je 6-deoxy-6-demethyltetracyklin (obrázek 12), a proto lze tuto strukturu považovat za minimální farmakofor (strukturální motiv pro farmakologickou aktivitu). Mezi vlastnosti důležité pro antibakteriální aktivitu mezi tetracykliny patří udržování lineárního fúzovaného tetracyklu, přirozeně se vyskytující (α) stereochemické konfigurace v polohách 4a, 12a (spojení kruhu A-B) a 4 (dimethylaminoskupina) a zachování keto-enolového systému (pozice 11, 12 a 12a) v blízkosti fenolického D kruhu. Tetracykliny jsou silná chelatační činidla a jejich antimikrobiální i farmakokinetické vlastnosti jsou ovlivněny chelací kovových iontů.⁵⁶



Obrázek 12: Struktura 6-deoxy-6-demethyltetracyklinu⁵⁶

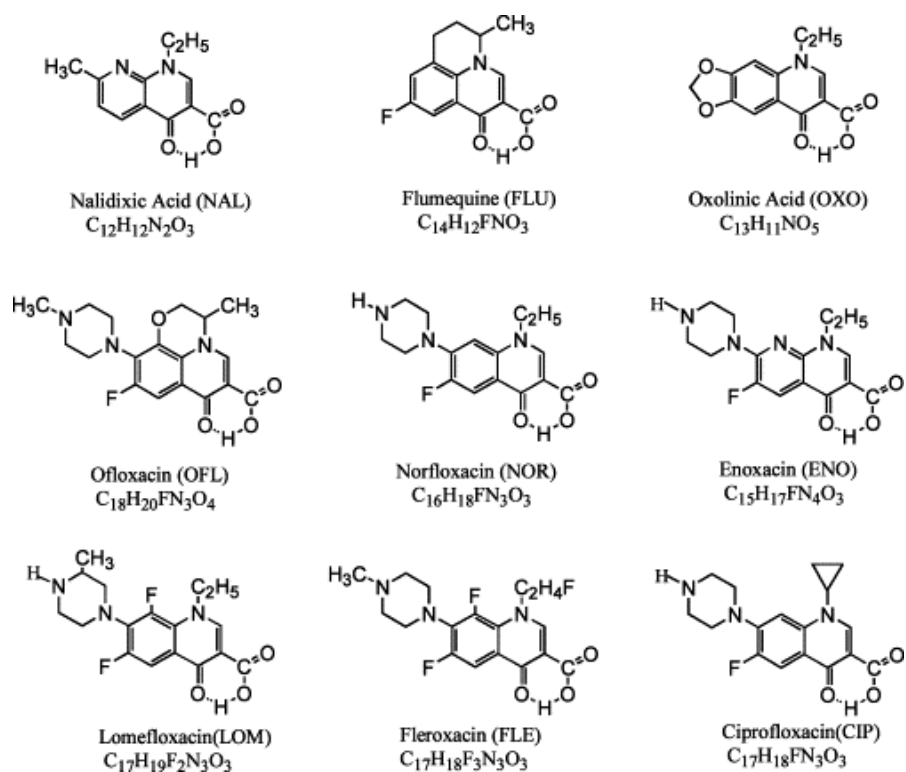
Alyani a kol. využili při odstraňování tetracyklinu z vodního prostředí fotokatalyzátor TiO₂ nanovrstvený na redukovaném oxidu grafenu, který byl dopován kationty Co²⁺. Při tomto postupu se nejprve vytvoří několik aktivních částic, jako jsou aniontové superoxidové radikály O²⁻•, poté se pokračuje protonací vytvořených radikálů HOO•. Dochází k reakci mezi HOO• radikály a zachycenými elektrony, přitom se generuje H₂O₂ a další generované radikály •OH. Tyto aktivní druhy radikálů •OH napadají molekuly tetracyklinu a rozkládají je. V přítomnosti

redukovaného grafen oxidu může dojít k účinné separaci fotoindukovaného elektronu/díry, která se tvoří ve fotokatalyzátoru pod viditelným světlem, a jeho rekombinace je potlačena, protože redukovaný grafen oxid má schopnost uchovávat a přenášet velké množství elektronů. Fotokatalytický výkon fotokatalyzátoru Co-TNs/rGO (kobaltem dopovaná TiO₂ nanovrstva na redukovaném grafen oxidu) byl proto zvýšen díky úspěšné separaci fotogenerovaného páru elektronu/díry a také adsorpčním a fotokatalytickým vlastnostem odpovídajícím třem složkám nanokompozitu.

Bylo pozorováno, že vzorek Co-TNs/rGO vykazoval zvýšený fotokatalytický výkon při degradaci tetracyklinu (TC) a vykazoval expanzi v rozsahu spektrální odezvy posunuté do viditelné oblasti. Procento degradace tetracyklinu při existenci Co-TNs/rGO po 180 minutách ozařování bylo získáno rovné 60 %. Toto zlepšení lze přičíst speciálním vlastnostem grafenové složky a kobaltového dopantu, které podporují separaci fotogenerovaných nosičů a rozšiřují absorpční spektrum TiO₂ do viditelné oblasti.⁵⁷

4.2 Chinolinová antibiotika

Chinolonová antibiotika jsou široce předepisovaná léčiva kvůli jejich bezpečnosti s dobrou tolerancí a širokému antibakteriálnímu spektru s menší rezistencí. V těchto léčivech existují dva typy kruhových struktur, naftyridinové jádro s atomy dusíku v poloze 1 a 8 a jádro s pouze jedním dusíkem v poloze 1, označované jako chinolinové jádro. Všechny sloučeniny, jak chinolony, tak naftyridony, obsahují keto kyslík na C-4 a postranní řetězec karboxylové kyseliny na C-3, přičemž u obou bylo nyní zjištěno, že jsou nezbytné pro aktivitu. Navíc, ofloxacin (OFL), norfloxacin (NOR), enoxacin (ENO) atd. mají piperazinylovou skupinu na 7. atomu uhlíku.⁵⁸



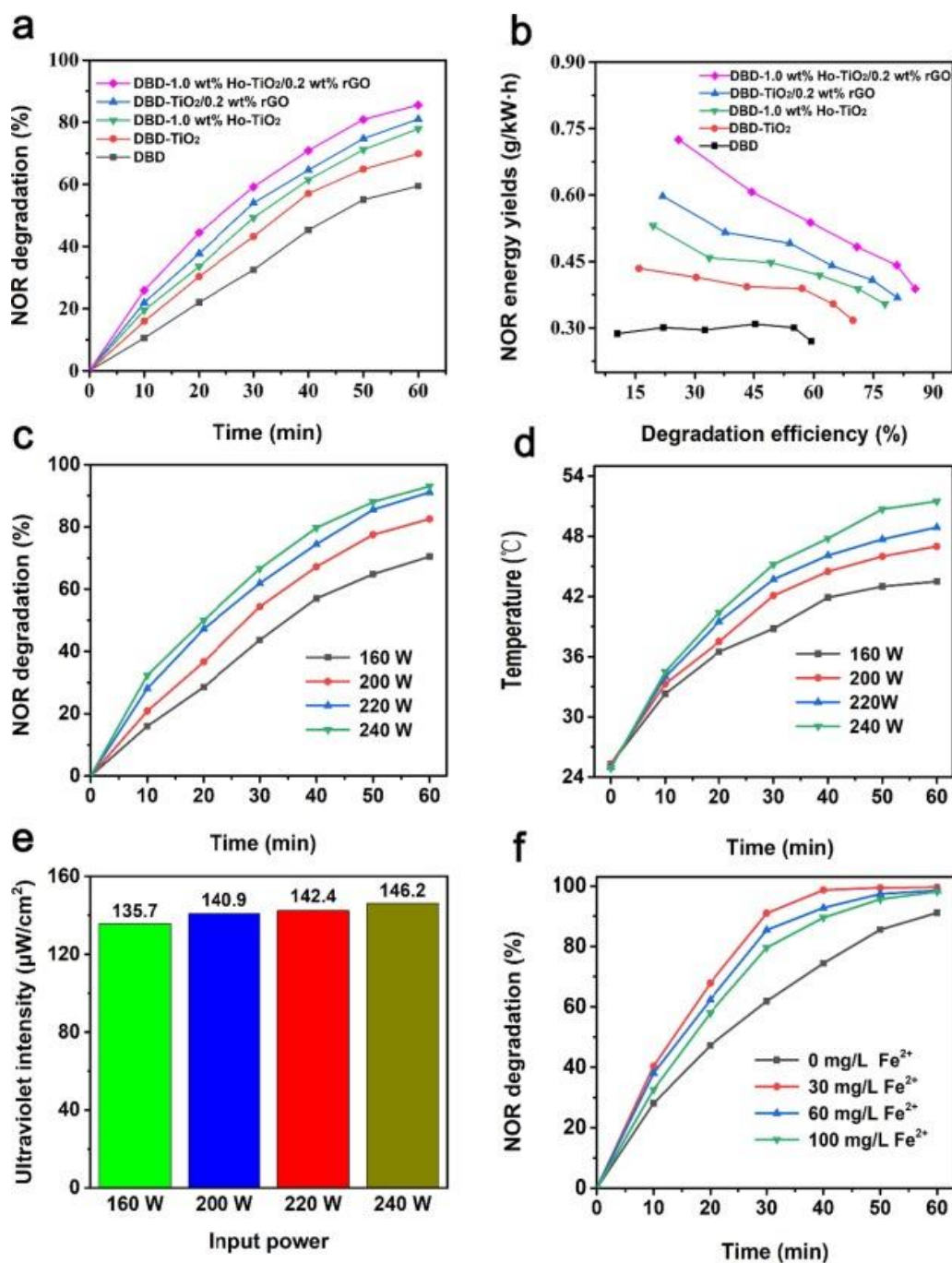
Obrázek 13: Struktura chinolinových antibiotik⁵⁸

Levofloxacin (LEVO) je nově vyvinuté antibiotikum patřící mezi fluorochinolony (FQ), což jsou syntetická širokospektrá antibiotika. Chinolony první a druhé generace jsou aktivní proti gramnegativním bakteriím, zatímco chinolony třetí a čtvrté generace mají rozšířenou aktivitu také proti grampozitivním bakteriím. Ciprofloxacin patřící do 2. generace byl v roce 2003 nejčastěji předepisovaným chinolonem v Evropě. V současné době se trend předepisování posouvá směrem k levofloxacinu a moxifloxacinu, přičemž oba jsou chinolony 3. generace.⁵⁹

Pro odstranění levofloxacinu se používají dvě metody, jedná se o ozonizaci a fotokatalytickou degradaci za přítomnosti TiO₂. Ve studii Nasuhoglu a spol. prokázali, že obě metody zajistily odstranění cílové sloučeniny pod detekční limit (200 µg/L). Přenesená dávka ozonu 20,5 mg/l zcela odstranila LEVO odpovídající poločas rozpadu pouhých 6 s. Pouze 35 % LEVO bylo odstraněno přímou fotolýzou po 120 min UVC záření (UV záření které má nejvyšší energii a jeho vlnové délky jsou kratší než 280 nm) s hodnotou 254 nm. Odstranění LEVO bylo zvýšeno v přítomnosti TiO₂. Po 120 minutách ozařování bylo odstraněno 97 % LEVO a po 180 minutách ozařování již LEVO nebylo detekováno. Prokázali, že hydroxylové radikály během fotokatalýzy hrají významnou roli v odstraňování LEVO, ale mají menší vliv na odstraňování LEVO během ozonizace. Hydroxylové radikály hrají významnou roli

při odstraňování transformačních produktů generovaných během každého zpracování. Antibakteriální aktivita byla zcela odstraněna jak ozonizací, tak fotokatalýzou, což ukazuje, že nedochází k tvorbě transformačních produktů s antibakteriálními vlastnostmi. Jejich výsledky naznačují, že jak ozonizace, tak fotokatalýza jsou účinné při odstraňování LEVO, avšak výsledky CHSK (chemické spotřeby kyslíku) naznačují, že fotokatalýza má vyšší účinnost mineralizace. Jejich výsledky poskytují důkaz, že odstranění LEVO a jeho antibakteriální aktivita v čisté vodě je možné pomocí ozonizace a fotokatalýzy.⁶⁰

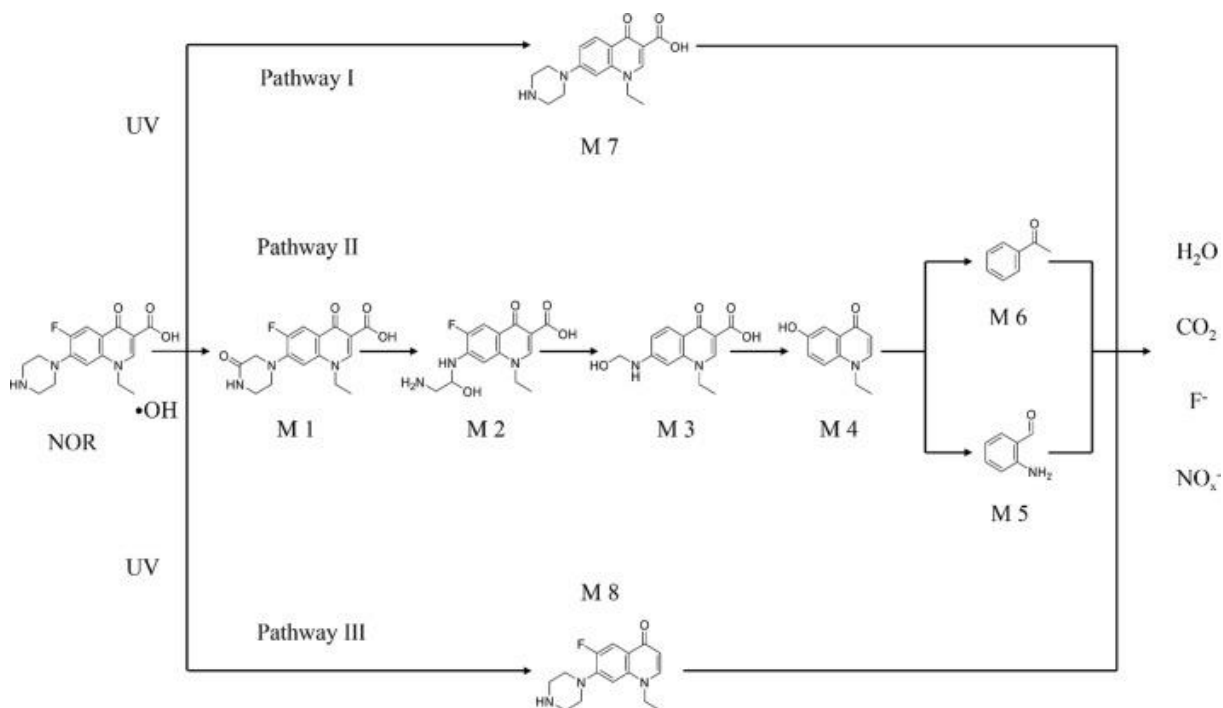
NOR (norfloxacin) je chinolinové antibiotikum, které se odstraňuje fotokatalytickou degradací probíhající v přítomnosti fotokatalyzátoru TiO₂. Na obrázku 14 je znázorněný průběh fotokatalytické degradace NOR. V systému DBD bez fotokatalyzátoru vykazuje NOR nižší rychlost degradace. Rychlost degradace a její účinnost se výrazně zlepšily po dopování fotokatalyzátoru TiO₂ kationty Ho³⁺. Systémem DBD-1,0 hm. % Ho-TiO₂/0,2 hm. % rGO vykazuje nejvyšší účinnost a rychlost degradace NOR, obrázek 14a a b. Vynikající katalytická oxidační aktivita plazma-katalytického systému DBD lze přičíst synergickému účinku plazmy s fotokatalytickou technologií.^{61, 62, 63}



Obrázek 134: Grafické znázornění fotokatalytické degradace NOR⁶³

Ve studii Chen a kol. stanovovali meziproducty v procesu degradace NOR. Z jejich výsledků detekce meziproductů a teoretické analýzy určili, že proces degradace NOR zahrnuje hlavně štěpení piperazinového kruhu, hydroxylaci a dekarboxylaci chinolonu a defluoraci benzenový kruh. Fotokatalytická oxidativní degradace NOR probíhá hlavně oxidací $\bullet\text{OH}$ a fotolýzou UV. V procesu dráhy I je vazba C-F excitována UV zářením, aby podstoupila defluorační reakci za vzniku M7 ($m/z=201$). Současně v postupu III podléhá NOR dekarboxylační reakci za vzniku M8 ($m/z=275$). Dále, v procesu dráhy II, atomy uhlíku piperazinového kruhu jsou

nejprve oxidovány $\bullet\text{OH}$, a pak M1 je vytvořen prostřednictvím karboxylační reakce. Jak reakce postupuje, M1 postupně zažívá methylovou ztrátu, karbonylovou destrukci a hydroxylační reakce za vzniku M2. Následně se M2 převede na M3 reakcí defluorace a ztráty CH_3N skupin. S úplným odštěpením piperazinového kruhu a destrukcí karboxylové skupiny začne $\bullet\text{OH}$ reagovat hlavně s benzenovým kruhem a vytvoří M4. Potom M4 dále reaguje s $\bullet\text{OH}$, což vede k otevření a přeskupení chinolonového kruhu za vzniku M5 a M6. Nakonec jsou tyto meziproducty dále oxidovány aktivními látkami a volnými radikály na malé anorganické molekuly (CO_2 , H_2O , F^- a NO_x^-).⁶³



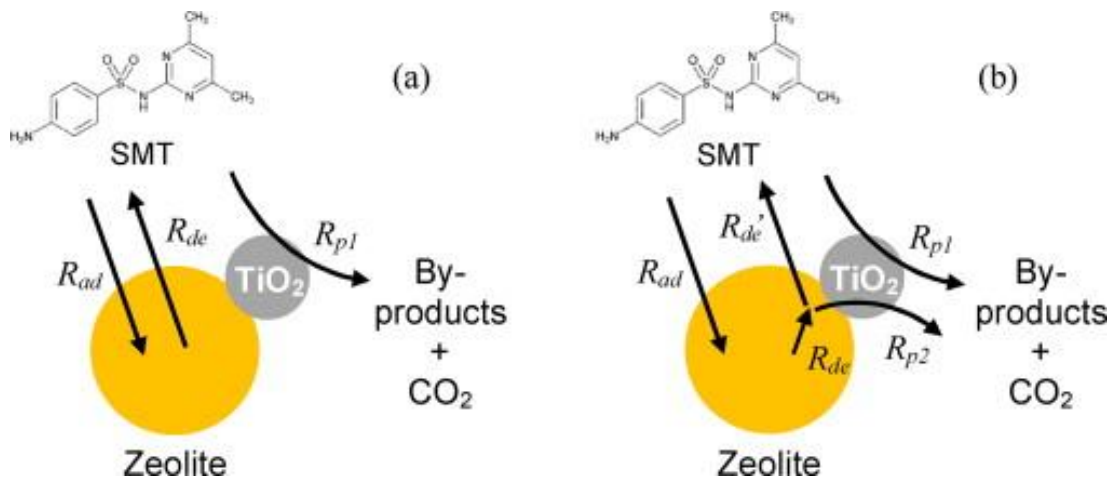
Obrázek 14: Průběh fotokatalytické degradace NOR⁶³

4.3 Sulfonamidová antibiotika

Sulfonamidová antibiotika se vyrábějí ve velkém množství a hojně se používají v humánní terapii a v živočišné výrobě. Zbytky sulfonamidových sloučenin a metabolitů vypouštěné z komunálních čistíren odpadních vod a zemědělských odpadních vod mají vysoký potenciál proniknout do povrchových a podzemních vod. Obavy vyplývající z expozice sulfonamidovým antibiotikům ve vodním prostředí zahrnují akutní a chronické toxické účinky a rezistenci mikroorganismů na antibiotika. Odstranění antibiotik stávajícími technologiemi úpravy vody však není úplné.⁶⁴

Fukahori a kol. aplikovali kompozit TiO_2 -zeolit k odstranění sulfametazinu, což je jedno ze sulfonamidových antibiotik, a jeho analogu. Sulfonamidová antibiotika jsou oblíbená aktivní antimikrobiální činidla používaná ve výrobě krmiv pro zvířata kvůli jejich relativně

nízké ceně. Některá sulfonamidová antibiotika však nejsou zcela odstraněna konvenčními systémy čištění odpadních vod, jako jsou procesy s aktivovaným kalem, kvůli jejich vysoké odolnosti vůči biodegradaci a detekované v přirozené řece nebo výtoku z čistírny odpadních vod.



Obrázek 156: Struktura sulfametazinu (SMT) a jeho degradace⁶⁵

Odstranění SMT kompozitem TiO₂-zeolit při jeho různých koncentracích. Za všech podmínek se množství adsorbovaného SMT v počáteční fázi léčby drasticky zvýšilo a poté rychle kleslo. Bez UV záření byl adsorbovaný SMT zachován; proto je pokles způsoben fotokatalytickým rozkladem. Takové rychlé odstranění SMT při použití kompozitu je největší výhodou našeho kompozitu pro čištění vody. Kromě toho množství SMT adsorbovaného na kompozitu postupně klesalo v důsledku fotokatalýzy a 52 %, 59 % a 73 % SMT se rozložilo po 3 hodinách zpracování, kdy koncentrace TiO₂-zeolitového kompozitu byly 0,04, 0,12 a 0,20 g/l, resp. Proto byl kompozit regenerován a mohl nepřetržitě adsorbovat SMT bez dosažení adsorpční rovnováhy.⁶⁵

5. Závěr

Cílem bakalářské práce bylo vypracovat literární rešerši na téma fotokatalýza na bázi oxidu titaničitého a odstraňování antibiotik ze životního prostředí.

Antibiotika se do životního prostředí dostávají prostřednictvím vylučovaných látek lidí a zvířat ve formě původních léků a jejich metabolitů. Tyto antibiotická rezidua způsobují v životním prostředí rezistenci vůči patogenům a tím vedou u lidí k antibiotické rezistenci a snižují schopnost antibiotik léčit nemoci. Ve své práci jsem se zaměřil na odstraňování antibiotik z povrchových vod fotokatalytickou degradací na bázi fotokatalyzátoru oxidu titaničitého. Vybral jsem antibiotika, která jsou zastoupena ve vodním prostředí v největší míře, jedná se o sulfoamidová antibiotika, tetracyklinová antibiotika a chinolonová antibiotika.

Sulfoamidová antibiotika se odstraňují fotokatalytickou degradací a jako fotokatalyzátor se používá kompozit TiO_2 -zeolit, který zvyšuje rychlost degradace těchto antibiotik. Fukahori a kol. ve své studii dokázali odstranit 73 % sulfoamidových antibiotik v průběhu 3 hodin.

Tetracyklinová antibiotika se rozkládají prostřednictvím fotokatalyzátoru TiO_2 , který byl nanovrstvený na redukovaném oxidu grafenu a byl dopován kationty Co^{2+} (Co-TNs/rGO). Procento degradace tetracyklinu při fotokatalytické degradaci fotokatalyzátorem Co-TNs/rGO po 180 minutách ozařování bylo získáno rovné 60 %.

Chinolinová antibiotika jsou odstraňována fotokatalytickou degradací za přítomnosti fotokatalyzátoru TiO_2 . U chinolinových antibiotik jsem se zaměřil na levofloxacin. Ve studii Nasuhoglu a spol. prokázali, že po 120 minutách ozařování bylo odstraněno 97 % LEVO a po 180 minutách ozařování již LEVO (levofloxacin) nebylo detekováno

Ve svojí bakalářské práci jsem došel k závěru, že fotokatalytická degradace antibiotik za přítomnosti fotokatalyzátoru TiO_2 je velmi účinnou a používanou metodou k čištění povrchových vod, její výhodnou je vysoká účinnost, nízká toxicita výsledných produktů fotokatalytické degradace a nízká cena katalyzátoru TiO_2 .

Zdroje

1. KORZYBSKI, T., KOWZYSK-GINDIFER, Z., KURYLOWICZ, W. *Antibiotics: origin, nature and properties*. Elsevier. **2013**, 1-4. ISBN: 9780080108780.
2. FINCH, R. G., GREENWOOD, D., WHITLEY, R. J., NORRBY, S. R. *Antibiotic and chemotherapy e-book*. Elsevier Health Sciences. **2010**, 2-9. ISBN: 978-0-7020-4064-1
3. FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *British journal of experimental pathology*. **1929**, 10(3), 226-227.
4. ETEBU, E., ARIKEKPAR, I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res*, **2016** 4(2016), 90-101.
5. PAGE, Michael I. The mechanisms of reactions of beta.-lactam antibiotics. *Accounts of Chemical Research*, **1984**, 17 (4), 144-151.
6. BOGAS, G., MAYORGA, C., MARTÍN-SERRANO, Á., FERNÁNDEZ-SANTAMARÍA, R., JIMÉNEZ-SÁNCHE, I. M., ARIZA, A., BARRIONUEVO, T. P., SALAS, M., GERNÁNDEZ, D. T., TORRES, J. M., MONTANEZ, M. I. Penicillin and cephalosporin cross-reactivity: role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clinical and Translational Allergy*, **2020**, 10(1), 57.
7. HEMAISWARYA, S.; DOBLE, M. Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria. *Phytomedicine*, **2009**, 16 (11), 997-1005.
8. THOMPSON, R. L. Cephalosporin, carbapenem, and monobactam antibiotics. In: *Mayo Clinic Proceedings*. **1987**. 62 (9), 821-834.
9. FAKHRI, A., ADAMI, S. Adsorption and thermodynamic study of Cephalosporins antibiotics from aqueous solution onto MgO nanoparticles. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. **2014**, 45 (3), 1001-1006.
10. BROTZU, G. Ricerche su di un nuovo antibiotico. *Lavori dell'Istituto d'Igiene di Cagliari*, **1948**, 1-11.
11. BREUER, H. T. T. W. W. U., CIMARUSTI, C. M., DENZEL, T., KOSTER, W. H., SLUSARCHYK, W. A., TREUNER, U. D. (1981). Monobactams—structure-activity relationships leading to SQ 26,776. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **1981**, 8(suppl_E), 21-28.
12. SXKES, R. B., BONNER, D. P., BUSH, K., GEORGOPAPADAKOU, N. H., WELLS, J. S. (1981). Monobactams—monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **1981**, 8(suppl_E), 1-16.

13. KAHAN, S. J., KAHAN, M. F., GOEGELMAN, R., CURRIE, S. A., JACKSON, M., STAPLEY, O. E., MILLER, T. W., MILLER, A. K., HENDLIN, D., MOCHALES, S., HERNANDEZ, S., WOODRUFF, H. B., BIRNBAUM, J. Thienamycin, a new β -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *The Journal of antibiotics*, **1979**, 32(1), 1-12.
14. KROPP, H., SUNDELOF, J. G., HAJDU, R., KAHAN, F. M. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **1982**, 22(1), 62-70.
15. SINGAWA, M., MATSUMURA, H., INOUE, T., FUKASAWA, M., KATO, M. A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *The journal of antibiotics*. **1990**, 43(5), 519-532.
16. HANSEN, J. L., IPPOLITO, J. A., BAN, N., NISSEN, P., MOORE, P. B., STEITZ, T. A. The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit. *Molecular cell*. **2002**, 10(1), 117-128.
17. ALVAREZ-ELCORO, S., ENZLER, M. J. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, **1999**, 74 (6), 613-634.
18. BRISSON-NOËL, A., TRIEU-CUOT, P., COURVALIN, P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **1988**, 22.Supplement B, 13-23.
19. ALBERT, A. The Physico-Chemical Basis of Therapy: Selective Toxicity. *Chapman and Hall, London*, **1979**.
20. NEU, H. C. Ciprofloxacin: an overview and prospective appraisal. *The American journal of medicine*, **1987**, 82.(4): 395-404.
21. KING, D. E., MALONE, R., LILLEY, S. H. New classification and update on the quinolone antibiotics. *American family physician*. **2000**, 61 (9), 2741-2748.
22. EFTHIMIADOU, E. K., SANAKIS, Y., RAPTOPOULOU, C. P., KARALIOTA, A., KATSAROS, N., PSOMAS, G. Crystal structure, spectroscopic, and biological study of the copper (II) complex with third-generation quinolone antibiotic sparfloxacin. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2006**, 16(14), 3864-3867.
23. HI BOOTHE, J. H.; MORTON, J. II; Petisi, JP; Wilkinson, R. G.; Williams, JH Tetracycline. *J. Am. Chem. Soc*, 1953, 75: 4621.
24. BRODERSEN, D. E., CLEMONS, W. M., CARTER, A. P., MORGAN-WARREN, R. J., WIMBERLY, B. T., RAMAKRISHAN, V. The structural basis for the action of the

- antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell*. **2000**, 103(7), 1143-1154.
25. SAMANIDOU, V. F., NIKOLAIDOU, K. I., PAPADOYANIS, I. N. Development and validation of an HPLC confirmatory method for the determination of seven tetracycline antibiotics residues in milk according to the European Union Decision 2002/657/EC. *Journal of separation science*. **2007**, 30(15), 2430-2439.
26. FOURMY, D., RECHT, M. I., BLANCHARD, S. C., PUGLISI, J. D. Structure of the A site of Escherichia coli 16 S ribosomal RNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science*. **1996**, 274(5291), 1367-1371.
27. VICENTE, D.; TETRACICLINAS, Pérez-Trallero E. sulfamidas y metronidazol [Tetracyclines, sulfonamides, and metronidazole]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. **2010**, 28 (2), 122-30.
28. REESE, R. E.; BETTS, R. F. Antibiotic use. *A practical approach to infectious diseases*. **1991**, 4, 1059-97.
29. VREE, T. B., KOLMER, E. B., MARTEA, M., BOSCH, R., SHIMODA, M. High-performance liquid chromatography of sulphadimethoxine and its N1-glucuronide, N4-acetyl and N4-acetyl-N1-glucuronide metabolites in human plasma and urine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. **1990**, 526, 119-128.
30. PERKINS, H. R. Vancomycin and related antibiotics. *Pharmacology & therapeutics*. **1982**, 16 (2), 181-197.
31. CANDIANI, G., ABBONDI, M., BORGONOV, M., ROMANÓ, G., PARENTI, F. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of BI 397, a new semi-synthetic glycopeptide antibiotic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **1999**, 44 (2), 179-192.
32. KAHNE, D., LEIMKUEHLER, C., LU, W. WALSH, C., Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemical reviews*. **2005**, 105 (2), 425-448.
33. FORD, C. W., HAMEL, J. C., WILSON, D. M., MOERMAN, J. K., STAPERT, D., YANECY, J. R. J., HUTCHINSON, D. K., BARBACHYN, M. R., BRICKNER, S. J. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. **1996**, 40 (6), 1508-1513.
34. JIANG, J., HOU, Y., DUAN, M., WANG, B., WU, Y., DING, X., ZHAO, Y. Design, synthesis and antibacterial evaluation of novel oxazolidinone derivatives nitrogen-containing fused heterocyclic moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2021**, 32, 127660.

35. AOKI, H., KE, L., POPPE, S. M., POEL, T. J., WEAVER, E. A., GADWOOD, R. C., THOMAS, R. C., SHINABAGER L. D., GANOZA, M. C. Oxazolidinone antibiotics target the P site on Escherichia coli ribosomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. **2002**, 46 (4), 1080-1085.
36. PEACH, K. C., BRAY, W. M., WINSLOW, D., LININGTON, P. F., LININGTON, R. G. Mechanism of action-based classification of antibiotics using high-content bacterial image analysis. *Molecular BioSystems*, **2013**, 9(7), 1837-1848. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.01207-19>.
37. PANKEY, G. A., SABATH, L. D. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clinical infectious diseases*, **2004**, 38(6), 864-870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>.
38. HU, J., ZHOU, J., ZHOU, S., WU, P., TSANG, Y. F. Occurrence and fate of antibiotics in a wastewater treatment plant and their biological effects on receiving waters in Guizhou. *Process Safety and Environmental Protection*, **2018**, 113, 483-490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psep.2017.12.003>.
39. BAQUERO, F., MARTÍNEZ, J. L., CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current opinion in biotechnology*, **2008**, 19(3), 260-265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>.
40. JAMROZIK, E., HERIOT, G. S. Ethics and antibiotic resistance. *British medical bulletin*, **2022**, 141(1), 4. DOI: 10.1093/bmb/ldab030.
41. AMETA, R. a AMETA, S. C. *Photocatalysis: Principles and Applications*. Boca Raton: CRC Press, **2016**, 1–30, 201–216. ISBN 978-1-4822-5493-8.
42. BARAKAT, M. A. a KUMAR., R. *Photocatalytic Activity Enhancement of Titanium Dioxide Nanoparticles: Degradation of Pollutants in Wastewater*. Springer science+Business media, **2015**, s. 1–23. ISBN 978-3-319-24271-2.
43. WANG, W., HUANG, G., YU, J. C., WONG, K. W. Advances in photocatalytic disinfection of bacteria: Development of photocatalysts and mechanisms. *Journal of Environmental Sciences*. **2015**, 34, 232-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.05.003>.
44. PILLAI, S. C., ETACHERI, V., DI VALENTIN, C., SCHNEIDER, J. a BAHNEMANND, D. Visible-light activation of TiO₂ photocatalysts: Advances in theory and experiments. *Journal of Photochemistry and Photobiology C*:

- Photochemistry Reviews*. **2015**, 25, 1–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2015.08.003>.
45. SCHNEIDER, J., BAHNEMANN, D., LI PUMA, G. a DIONYSIOU, D. D. *Photocatalysis: Fundamentals and Perspectives*. Royal Society of Chemistry, **2016**, s. 40–48. ISBN 978-1-78262-233-8.
46. SCHWITZGEBEL J., EKERDT J. G., GERISCHER, H., HELLET, A. *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 5633.
47. CORONADO, J. M., FRESNO, F., HERNÁNDEZ-ALONSO, M. D. a PORTELA, R. *Design of Advanced Photocatalytic Materials for Energy and Environmental Applications*. Springer science+Business media, **2013**, s. 35–125. ISBN 978-1-4471-5061-9.
48. HASHIMOTO, K., IRIE, H. a FUJISHIMA, A. TiO₂ Photocatalysis: A Historical Overview and Future Prospects. *Japanese Journal of Applied Physics*. **2005**, 44(12), 8269–8285. DOI: 10.1143/JJAP.44.8269.
49. MARCI, G. a PALMISANO, L. *Heterogeneous Photocatalysis: Relationships with Heterogeneous Catalysis and Perspectives*. 1. Elsevier, **2019**, s. 2–6. ISBN 978-0-444–64015-4.
50. BATT, A. L., BRUCE, I. B., AGA, S. D. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environmental Pollution*. **2006**, 142(2), 295-302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.010>.
51. GODOY, M., SÁNCHEZ, J. Antibiotics as emerging pollutants in water and its treatment. *Antibiotic Materials in Healthcare*. **2020**, 221-230. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820054-4.00012-4>.
52. BAYAN, E. M., PUSTOVAYA, L. E., VOLKOVA, M. G. Recent advances in TiO₂-based materials for photocatalytic degradation of antibiotics in aqueous systems. *Environmental Technology & Innovation*. **2021**, 24: 101822. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101822>.
53. MOREIRA, N. F., SOUSA, J. M., MACEDO, G., RIBEIRO, A. R., BARREIROS, L., PEDROSA, M., FARIA, M. J., PEREIRA, R. M. F., SILVA, A. M., SEGUNDO, A. M., MANAIA, M. C. Photocatalytic ozonation of urban wastewater and surface water using immobilized TiO₂ with LEDs: Micropollutants, antibiotic resistance genes and estrogenic activity. *Water research*. **2016**, 94, 10-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.02.003>.

54. SERNA-GLAVIS, E. A., SILVA-AGREDO, J., GIRALDO, L. A., FLÓREZ-ACOSTA, A. O., TORRES-PALMA, A. R. Comparative study of the effect of pharmaceutical additives on the elimination of antibiotic activity during the treatment of oxacillin in water by the photo-Fenton, TiO₂-photocatalysis and electrochemical processes. *Science of The Total Environment*. **2016**, 541. 1431-1438. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.029>
55. GROSSMAN, T. H. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2016, 6 (4), a025387. DOI: 10.1101/cshperspect.a025387.
56. CHOPRA, I., ROBERTS, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*, **2021** 65(2), 232-260. DOI: <https://doi.org/10.1128/mubr.65.2.232-260.2001>
57. ALYANI, S. J., PIRBAZARI, A. E., KHALILSARAEI, F. E., KOLUR, N. A., GILIANI, N. Growing Co-doped TiO₂ nanosheets on reduced graphene oxide for efficient photocatalytic removal of tetracycline antibiotic from aqueous solution and modeling the process by artificial neural network. *Journal of Alloys and Compounds*. **2019**, 799, 169-182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.05.175>
58. PARK, H. R., KIM, T. H., BARK, K. M. Physicochemical properties of quinolone antibiotics in various environments. *European journal of medicinal chemistry*, **2002**, 37(6), 443-460. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(02\)01361-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01361-2).
59. ADRIAENSSENS, N., COENEN, S., VERSPORTEN, A., MULLER, A., MINALU, G., FAES, C., VANKERCKHOVEN, V., AERTS, M., HENS, N., MOLENBERGHS, G., GOSENS, H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). *Journal of antimicrobial chemotherapy*, **2011** 66 (6), vi47-vi56.
60. NASUHOGLU, D., RODAVAN, A., BERK, D., YARGENAU, V. Removal of the antibiotic levofloxacin (LEVO) in water by ozonation and TiO₂ photocatalysis. *Chemical Engineering Journal*, **2012**, 189, 41-48.
61. GUO, H., JIANG, N., WANG, H., LU, N., SHANG, K., LI, J., WU, Y. Degradation of antibiotic chloramphenicol in water by pulsed discharge plasma combined with TiO₂/WO₃ composites: mechanism and degradation pathway. *Journal of hazardous materials*, **2019** 371, 666-676.

62. DUAN, L., JIANG, N., LU, N., SHANG, K., LI, J., WU, Y. Synergetic effect of TiO₂ and Fe³⁺ as co-catalysts for enhanced phenol degradation in pulsed discharge system. *Applied Catalysis B: Environmental*, **2018**, 221, 521-529.
63. CHEN, Y., LI, F., CHEN, H., HUANG, Y., GUO, D., LI, S. (2022). Synergistic effect of dielectric barrier discharge plasma and Ho-TiO₂/rGO catalytic honeycomb ceramic plate for removal of quinolone antibiotics in aqueous solution. *Separation and Purification Technology*, *281*, 118723.
64. JI, L., CHEN, W., ZHENG, S., XU, Z., ZHU, D. Adsorption of sulfonamide antibiotics to multiwalled carbon nanotubes. *Langmuir*, **2009**, 25(19), 11608-11613. DOI: 10.1021/la9015838.
65. FUKAHORI, S., FUJIWARA, T. Modeling of sulfonamide antibiotic removal by TiO₂/high-silica zeolite HSZ-385 composite. *Journal of hazardous materials*, **2014**, 272, 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.02.028>.