

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Odstranění léčiva z vodného roztoku pomocí nanofiltrace
Diplomová práce

2024

Adam Vlachý

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Adam Vlachý**
Osobní číslo: **C22312**
Studijní program: **N0711A130013 Chemické a procesní inženýrství**
Specializace: **Chemické inženýrství**
Téma práce: **Odstranění léčiva z vodného roztoku pomocí nanofiltrace**
Zadávající katedra: **Ústav environmentálního a chemického inženýrství**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši (od roku 2018 včetně) na oblast odstraňování léčiv z odpadních vod, zejména pomocí nanofiltrace. Pozornost zaměřte především na faktory ovlivňující účinnost a efektivitu nanofiltrace při separaci léčiv.
2. Navrhněte průběh experimentální práce se zaměřením na volbu léčiva, jeho analytické stanovení a vhodné podmínky jeho separace pomocí nanofiltrace. Při uplatnění tlakových membránových procesů zvolte alespoň 2 různé membrány. Proměřte vliv základních provozních parametrů, jako vliv tlakového rozdílu nad a pod membránou, koncentrace léčiva v nástřiku apod., na základní výkonové parametry procesu (intenzita toku permeátu, rejekce).
3. Výsledky experimentů vhodným způsobem zpracujte, proveďte jejich diskusi a zvolte optimální podmínky při zpracování modelové odpadní vody. Vyberte vhodnou membránu pro separaci daného léčiva a její volbu zdůvodněte.
4. Diplomovou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 "Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Jiří Cuhorka, Ph.D.**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství
Konzultant diplomové práce: **M.Eng. Anike Obinna**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství
Datum zadání diplomové práce: **26. ledna 2024**
Termín odevzdání diplomové práce: **10. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Anna Krejčová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. ledna 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem „*Odstranění léčiva z vodného roztoku pomocí nanofiltrace*“ 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 10.5.2024

Bc. Adam Vlachý

Na tomto místě bych rád poděkoval Ing. Jiřímu Cuhorkovi, Ph.D. za vedení práce, pomoc při sepisování a vřídý a vstřicný přístup. Dále bych rád poděkoval M.Eng. Obinna Anike za praktické rady při experimentálním měření a analýze vzorků na HPLC. Také děkuji prof. Ing. Jaromíře Chýlkové, CSc. za analýzy vzorků na TOC.

ANOTACE

Léčiva metformin, sulfamethoxazol a trimethoprim byla separována pomocí komerčně dostupných membrán AFC 80 a AFC 30. Na modelových roztocích připravených z demineralizované vody a tablet léčiv byl testován vliv různých provozních podmínek, například tlakového rozdílu, koncentrace nástríku, objemového průtoku nástríku nebo iontové síly nástríku. Rostoucí tlakový rozdíl, jakožto hnací síla procesu, měl pozitivní vliv na rejekci. Snížení koncentrace metforminu v nástríku způsobilo nižší hodnoty rejekce na membráně AFC 80. Zvýšení iontové síly mělo na stejné membráně vliv na rejekci metforminu pouze při nízkých tlakových rozdílech, při vyšších tlakových rozdílech byl vliv zanedbatelný. Rostoucí iontová síla nástríku měla největší vliv na intenzitu toku permeátu, kdy způsobovala jeho pokles. Snížení objemového průtoku nástríku mělo vliv především na výsledky pro membránu AFC 30. Experimentálně naměřené hodnoty rejekci byly porovnány s hodnotami vypočtenými z matematického modelu Spiegler–Kedemové.

KLÍČOVÁ SLOVA

nanofiltrace, metformin, sulfamethoxazol, trimethoprim, Spieglerův–Kedemové model

TITLE

Separation of drugs from water solutions using nanofiltration

ANNOTATION

The pharmaceuticals metformin, sulfamethoxazole and trimethoprim were separated using two commercially available membranes AFC 80 and AFC 30. The influence of various operating conditions, for example pressure difference, feed concentration, feed flow rate or ionic strength of the feed solution, was tested on model solutions made from medicine pills and demineralized water. Increase in pressure difference had a positive effect on the rejection. Lowering the concentration of metformin caused lower rejection on the AFC 80 membrane. The increase of ionic strength on the same membrane influenced the rejection of metformin only at lower pressure differences, the influence was negligible at higher pressure differences. The increase in ionic strength mostly influenced (lowered) the flux of permeate. Lowering the feed flow rate had a significant effect on rejection of pharmaceuticals, mainly on the AFC 30 membrane. The experimentally measured rejections were compared to rejections calculated using the Spiegler–Kedem model.

KEYWORDS

Nanofiltration, metformin, sulfamethoxazole, trimethoprim, Spiegler–Kedem model

Obsah

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	13
ÚVOD.....	14
1 TEORETICKÁ ČÁST	16
1.1 Léčiva.....	16
1.1.1 Léčiva v životním prostředí	16
1.1.2 Zdroje kontaminace léčivy	19
1.2 Metody odstraňování léčiv z vody.....	21
1.2.1 Biologická degradace.....	21
1.2.2 Adsorpce	23
1.2.3 Pokročilé oxidační procesy	24
1.2.4 Membránové procesy.....	26
1.3 Nanofiltrace	28
1.3.1 Výroba nanofiltračních membrán	29
1.3.2 Charakterizace nanofiltračních membrán	30
1.3.3 Koncentrační polarizace	32
1.3.4 Spieglerův–Kedemové model.....	34
1.3.5 Odstraňování léčiv pomocí nanofiltrace.....	35
1.4 Metformin	38
1.4.1 Metformin ve vodách.....	40
1.4.2 Odstraňování metforminu	41
1.4.3 Pokročilé metody odstraňování metforminu z vody	42
1.5 Sulfamethoxazol a trimethoprim	45
1.5.1 SMX a TMP ve vodách	48
1.5.2 Odstraňování SMX a TMP	49
1.5.3 Pokročilé metody odstraňování SMX a TMP z vody	50

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	55
2.1 Použité chemikálie a standarty	55
2.1.1 Použité chemikálie	55
2.1.2 Použité standardy	55
2.2 Použitá zařízení	56
2.2.1 Nanofiltrační membrány	56
2.2.2 Nanofiltrační aparatura	56
2.2.3 Analytická zařízení – HPLC a TOC	57
2.2.4 Ostatní zařízení	57
2.3 Pracovní postupy	58
2.3.1 Příprava roztoků	58
2.3.2 Instalace membrány a její kompaktnění	58
2.3.3 Charakterizace membrán	59
2.3.4 Separace léčiv	60
2.3.5 Analýza na HPLC	61
3 VÝSLEDKY A JEJICH DISKUZE	64
3.1 Charakterizace membrán	64
3.2 Separace metforminu	69
3.2.1 Kalibrační řada MET	69
3.2.2 Separace MET pomocí membrány AFC 80	70
3.2.3 Separace MET pomocí membrány AFC 30	76
3.3 Separace SMX a TMP	78
3.3.1 Kalibrační řady SMX a TMP	78
3.3.2 Separace SMX a TMP pomocí membrány AFC 80	79
3.3.3 Separace SMX a TMP pomocí membrány AFC 30	81
3.4 Porovnání rejeckce léčiv na jednotlivých membránách	85
3.5 Matematický model popisující nanofiltraci	88

ZÁVĚR	91
POUŽITÁ LITERATURA	93
SEZNAM PŘÍLOH.....	111

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

OBRÁZEK 1: ZDROJE LÉČIV V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	20
OBRÁZEK 2: TRADIČNÍ USPOŘÁDÁNÍ ČOV	22
OBRÁZEK 3: SCHEMATICKE ZNÁZORNĚNÍ SEPARACE LÁTEK TLAKOVÝMI MEMBRÁNOVÝMI PROCESY [38]	27
OBRÁZEK 4: KONCENTRAČNÍ PROFIL U POVRCHU MEMBRÁNY [51]	32
OBRÁZEK 5: STRUKTURNÍ VZOREC METFORMIN HYDROCHLORIDU	39
OBRÁZEK 6: STRUKTURNÍ VZOREC GUANYLUREY.....	41
OBRÁZEK 7: STRUKTURNÍ VZOREC SMX	47
OBRÁZEK 8:STRUKTURNÍ VZOREC TMP	47
OBRÁZEK 9: SCHÉMA ZAŘÍZENÍ ARMSFIELD FT18	57
OBRÁZEK 10: ABSORPČNÍ SPEKTRUM METFORMINU	62
OBRÁZEK 11: ABSORPČNÍ SPEKTRUM SULFAMETHOXAZOLU	63
OBRÁZEK 12: ABSORPČNÍ SPEKTRUM TRIMETHOPRIMU	63
OBRÁZEK 13: INTENZITA TOKU ČISTÉ VODY NA MEMBRÁNĚ AFC 80.....	65
OBRÁZEK 14: INTENZITA TOKU ČISTÉ VODY NA MEMBRÁNĚ AFC 30.....	65
OBRÁZEK 15: NAMĚŘENÉ REJEKCE IPA A GOL VE SROVNÁNÍ SE SPIEGLER–KEDEMOVÉ MODELEM (MEMBRÁNA AFC 80)	67
OBRÁZEK 16: NAMĚŘENÉ REJEKCE GLU A GOL VE SROVNÁNÍ SE SPIEGLER–KEDEMOVÉ MODELEM (MEMBRÁNA AFC 30)	68
OBRÁZEK 17: KALIBRAČNÍ ŘADA METFORMINU.....	70
OBRÁZEK 18: ZÁVISLOST POZOROVANÉ REJEKCE MET NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PRO RŮZNÉ OBJEMOVÉ PRŮTOKY NÁSTŘIKU PRO MEMBRÁNU AFC 80	71
OBRÁZEK 19: ZÁVISLOST SKUTEČNÉ REJEKCE MET NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PRO RŮZNÉ OBJEMOVÉ PRŮTOKY NÁSTŘIKU PRO MEMBRÁNU AFC 80	72
OBRÁZEK 20: INTENZITA TOKU PERMEÁTU PŘI RŮZNÝCH OBJEMOVÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU V POROVNÁNÍ S TOKEM ČISTÉ VODY PRO MEMBRÁNU AFC 80	72
OBRÁZEK 21: ZÁVISLOST POZOROVANÉ REJEKCE MET PRO MEMBRÁNU AFC 80 NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PŘI RŮZNÝCH KONCENTRACÍCH NÁSTŘIKU	73
OBRÁZEK 22: INTENZITA TOKU PERMEÁTU V ZÁVISLOSTI NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PŘI RŮZNÝCH KONCENTRACÍCH NA _{CL} V NÁSTŘIKU PRO MEMBRÁNU AFC 80.....	74
OBRÁZEK 23: POZOROVANÁ REJEKCE MET PRO MEMBRÁNU AFC 80 V ZÁVISLOSTI NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PŘI RŮZNÝCH KONCENTRACÍCH NA _{CL} V NÁSTŘIKU	75
OBRÁZEK 24: ZÁVISLOST POZOROVANÉ REJEKCE MET NA TLAKOVÉM ROZDÍLU NA MEMBRÁNĚ AFC 30	77
OBRÁZEK 25: INTENZITA TOKU PERMEÁTU V ZÁVISLOSTI NA TLAKOVÉM ROZDÍLU – NÁSTŘIK MET NA MEMBRÁNĚ AFC 30.....	78
OBRÁZEK 26: KALIBRAČNÍ ŘADA SMX.....	79
OBRÁZEK 27: KALIBRAČNÍ ŘADA TMP.....	79

OBRÁZEK 28: POZOROVANÁ REJEKCE SMX A TMP V ZÁVISLOSTI NA TLAKOVÉM ROZDÍLU NA MEMBRÁNĚ AFC 80	80
OBRÁZEK 29: POZOROVANÁ REJEKCE SMX NA MEMBRÁNĚ AFC 30 PŘI RŮZNÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU	81
OBRÁZEK 30: SKUTEČNÁ REJEKCE SMX NA MEMBRÁNĚ AFC 30 PŘI RŮZNÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU	82
OBRÁZEK 31: POZOROVANÁ REJEKCE TMP NA MEMBRÁNĚ AFC 30 PŘI RŮZNÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU	82
OBRÁZEK 32: SKUTEČNÁ REJEKCE TMP NA MEMBRÁNĚ AFC 30 PŘI RŮZNÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU	83
OBRÁZEK 33: ZÁVISLOST INTENZITY TOKU PERMEÁTU NA TLAKOVÉM ROZDÍLU PŘI RŮZNÝCH OBJEMOVÝCH PRŮTOCÍCH NÁSTŘIKU	85
OBRÁZEK 34: POZOROVANÁ REJEKCE METFORMINU NA MEMBRÁNÁCH AFC 80 A AFC 30 V ZÁVISLOSTI NA INTENZITĚ TOKU PERMEÁTU	86
OBRÁZEK 35: POZOROVANÁ REJEKCE SULFAMETHOXAZOLU NA MEMBRÁNÁCH AFC 80 A AFC 30 V ZÁVISLOSTI NA INTENZITĚ TOKU PERMEÁTU	86
OBRÁZEK 36: POZOROVANÁ REJEKCE TRIMETHOPRIMU NA MEMBRÁNÁCH AFC 80 A AFC 30 V ZÁVISLOSTI NA INTENZITĚ TOKU PERMEÁTU	87
OBRÁZEK 37: POROVNÁNÍ EXPERIMENTÁLNÍCH HODNOT SKUTEČNÝCH REJEKČÍ S MATEMATICKÝM MODELEM PRO MEMBRÁNU AFC 80	89
OBRÁZEK 38: POROVNÁNÍ EXPERIMENTÁLNÍCH HODNOT SKUTEČNÝCH REJEKČÍ S MATEMATICKÝM MODELEM PRO MEMBRÁNU AFC 30	89
TABULKA 1: SEPARACE LÉČIV POMOCÍ NF PODLE EXPERIMENTŮ LIPP A KOL. [65]	38
TABULKA 2: VYBRANÉ VLASTNOSTI METFORMIN HYDROCHLORIDU [64].....	40
TABULKA 3: VYBRANÉ VLASTNOSTI SULFAMETHOXAZOLU [94]	47
TABULKA 4: VYBRANÉ VLASTNOSTI TRIMETHOPRIMU [95]	47
TABULKA 5: VYBRANÉ VLASTNOSTI LÉČIV	56
TABULKA 6: VLASTNOSTI POUŽITÝCH MEMBRÁN DEKLAROVANÉ VÝROBCEM.....	56
TABULKA 7: PŘEHLED PROVEDENÝCH EXPERIMENTŮ	61
TABULKA 8: INTENZITA TOKU VODY A PERMEABILITA MEMBRÁN PŘI RŮZNÝCH TLAKOVÝCH ROZDÍLECH	65
TABULKA 9: VLASTNOSTI NEPOLÁRNÍCH LÁTEK	66
TABULKA 10: STRUKTURNÍ PARAMETRY MEMBRÁN AFC 80 A AFC 30 PODLE SHP MODELU	68
TABULKA 11: KONCENTRACE MET PŘI EXPERIMENTECH VLIVU OBJEMOVÉHO PRŮTOKU NÁSTŘIKU	73
TABULKA 12: KONCENTRACE MET PŘI EXPERIMENTECH VLIVU KONCENTRACE NÁSTŘIKU	74
TABULKA 13: KONCENTRACE MET PŘI EXPERIMENTECH VLIVU IONTOVÉ SÍLY V NÁSTŘIKU	76
TABULKA 14: KONCENTRACE MET PŘI EXPERIMENTECH NA MEMBRÁNĚ AFC 30.....	77
TABULKA 15: KONCENTRACE SMX PŘI EXPERIMENTECH NA MEMBRÁNĚ AFC 30.....	84
TABULKA 16: KONCENTRACE TMP PŘI EXPERIMENTECH NA MEMBRÁNĚ AFC 30.....	84
TABULKA 17: PARAMETRY SPIEGLER–KEDEMOVÉ MODELU PRO JEDNOTLIVÁ LÉČIVA	88

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AOP	pokročilé oxidační procesy (advanced oxidation processes)
c_f	koncentrace rozpuštěné látky v nástřiku, [g/l]
c_m	koncentrace rozpuštěné látky u membrány, [g/l]
c_p	koncentrace rozpuštěné látky v permeátu, [g/l]
CHSK	chemická spotřeba kyslíku
ČOV	čistička odpadních vod
Da	Dalton, jednotka molekulové hmotnosti (1 Da = 1 g/mol)
d_h	hydraulický průměr, [m]
D_i	difuzivita látky i , [m ² /s]
GLU	glukóza
GOL	glycerol
GUA	guanylurea
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
I	Itálie
IPA	isopropylalkohol
J	intenzita toku permeátu, [l/m ² h]
J_w	intenzita toku permeátu pro čistou vodu, [l/m ² h]
k	koeficient přestupu hmoty [m/s]
K_{OW}	rozdělovací koeficient oktanol/voda
LOD	mez detekce (limit of detection)
LOQ	limit kvantifikace (limit of quantification)
MBR	membránový bioreaktor
MET	metformin
MF	mikrofiltrace
MWCO	dělicí řez (molecular weight cut-off)
NF	nanofiltrace
OF	úcelová (opravná) funkce
Δp	tlakový rozdíl nad a pod membránou, [bar]
P	permeabilita rozpuštěné látky, [l/m ² h·bar]
pK _A	disociační konstanta kyseliny

P_w	permeabilita čisté vody, [l/m ² h·bar]
PALS	pozitronová anihilační spektroskopie
PPCP	přípravky osobní péče a farmaceutika (pharmaceuticals and personal care products)
q	poměr poloměru rozpuštěné látky ku poloměru póru
R_0	pozorovaná rejekce
Re	Reynoldsovo kritérium
$r_{i,s}$	Stokesův poloměr látky i , [m]
r_p	poloměr velikosti pórů [m]
R_S	skutečná rejekce
RO	reverzní osmóza
Sc	Schmidtovo kritérium
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
Sh	Sherwoodovo kritérium
SMX	sulfamethoxazol
SPE	extrakce na tuhé fázi (solid phase extraction)
SXT	co-trimoxazol (kombinace sulfamethoxazolu s trimethoprimem)
TEM	transmisní elektronová mikroskopie
TMP	trimethoprim
TOC	celkový organický uhlík (total organic carbon)
u	rychlost proudění [m/s]
UF	ultrafiltrace
δ	tloušťka mezní vrstvy, [m]
η	dynamická viskozita, [Pa·s]
ρ	hustota, [kg/m ³]
σ	reflexní koeficient

ÚVOD

Moderní medicínu si lze jen těžko představit bez léčiv. Celková světová populace neustále roste a s ní roste také potřeba investic do zdravotní péče včetně rozvoje a výzkumu. Růst globálního trhu a stárnoucí populace ve vyspělých zemích způsobila prudký nárůst spotřeby farmaceutik v posledních desetiletích. Tyto látky nebývají ovšem v těle pacienta kompletně metabolizovány a jsou tedy následně částečně vylučovány do odpadních vod nebo přímo do životního prostředí. Rozvojem analytických metod, které nám dovolují detekovat přítomnost látek ve vodách už při koncentracích v řádu nanogramů na litr, lze částečně vysvětlit nárůst množství vědeckých článků o přítomnosti léčiv ve vodách, které vznikají od devadesátých let minulého století. Nejedná se pouze o zjištění kontaminantu (léčiva) v prostředí, ale vzniká také velký počet experimentálních prací, které demonstrují ekotoxikologické efekty těchto léčiv na vodní organismy [1].

Ke kontaminaci životního prostředí dochází skrze spletité cesty, které můžeme obecně rozdělit na tři kategorie: přímé vypouštění z farmaceutického průmyslu, nepřímé vypouštění biologickým vylučováním a nevhodná likvidace nepoužitých léčiv. Většina těchto odpadních vod ovšem končí v čističkách odpadních vod (ČOV), které nebyly navrženy tak, aby se s těmito látkami dokázali vypořádat. Mnoho léčiv procesy čištění prochází nezměněno a zůstávají buď ve vyčištěné vodě, která je vypouštěna do recipientu, nebo v aktivovaném kalu, který se často používá jako hnojivo [2].

Konvenční biologické postupy, aerobní i anaerobní, jsou stále využívány k čištění odpadních vod obsahujících léčiva. Stále více se ale využívají modernější metody, některé v provozním měřítku, některé zatím pouze v laboratorním nebo poloprovozním. Aktuálním trendem je vývoj a adaptace známých fyzikálně-chemických metod, jako jsou adsorpce, koagulace, flokulace a ozonizace, nebo obecně pokročilých metod oxidace. Ty většinou využívají k oxidaci kontaminantů volné radikály [3]. Také tlakové membránové procesy, především nanofiltrace, by mohly najít v tomto směru využití. Teoreticky má tento proces mnoho výhod, zatím ovšem nebylo provedeno dostatečné množství experimentů [4].

V této práci byla vypracována literární rešerše na téma léčiv v životním prostředí a možnosti jejich odstranění z vodných roztoků. Zvláštní pozornost byla věnována procesu nanofiltrace včetně experimentální separace tří aktivních látek, které se běžně vyskytují v povrchových vodách. Cílem práce bylo ověřit možnost separace metoforminu (MET), sulfamethoxazolu (SMX) a trimethoprimu (TMP) pomocí dvou komerčně dostupných nanofiltračních membrán

a vliv provozních podmínek, jako jsou tlakový rozdíl, objemový průtok a iontová síla, na účinnost separace. Získaná data byla také proložena matematickým modelem popisujícím separaci.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Léčiva

Zákon č. 378/2007 Sb. definuje léčivý přípravek jako:

- a) látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo
- b) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

Podle legislativy mezi léčivé přípravky mimo jiné patří humánní léčiva, veterinární léčiva, imunologické přípravky, autogenní vakcíny, radiofarmaka nebo homeopatické přípravky [5].

1.1.1 Léčiva v životním prostředí

Během posledních tří dekad se přítomnost farmaceutik v životním prostředí dočkala rostoucího zájmu vědců. Rešeršní část této práce je věnována především přítomnosti ve vodách. Více než 600 různých léčivých přípravků bylo detekováno v povrchových vodách celosvětově a u mnoha z nich byly dokázány negativní dopady na vodní organismy. Nežádka jsou nízké koncentrace léčiv detekovány také ve vodě pitné, efekt na lidské zdraví zatím ale nebyl úplně objasněn [6]. Ve vědeckých článcích se často setkáváme s termínem přípravek osobní péče a farmaceutické přípravky (PPCP), což je obsáhlejší skupina než léčiva sama o sobě. Použití termínu PPCP je výhodné z hlediska legislativy, protože v různých státech se může lišit definice léčiva [7].

V roce 2021 vznikl zřejmě nejrozsáhlejší průzkum přítomnosti farmaceutik v řekách, do kterého se zapojili vědci z téměř celého světa. Byly zkoumány vzorky z 258 řek ve 104 zemích světa, což odpovídá environmentálnímu dopadu zhruba 471,4 milionu lidí. Analyzovány byly koncentrace 61 vybraných léčivých látek. Nejvyšší koncentrace léčiv byly naměřeny v Africe, především v méně rozvinutých oblastech se špatnou infrastrukturou, tj. špatným systémem pro čištění odpadních vod a nakládání s odpady obecně. Nejčastěji detekované látky byly karbamazepin, metformin (MET) a kofein, které byly nalezeny ve více než polovině odebraných vzorků. Dále bylo zjištěno, že 25,7 % vzorků obsahovalo alespoň jednu látku v koncentraci považovanou za nebezpečnou pro vodní organismy. Průměrné koncentrace se většinou pohybovaly v řádu stovek ng/l, pro mnoho látek, hlavně pro paracetamol, kofein, MET

a sulfamethoxazol (SMX), byly naměřeny maximální koncentrace v řádu stovek $\mu\text{g/l}$, tedy tisíckrát vyšší než průměrné koncentrace [8].

Přestože některé látky se zdají být všudypřítomné, u jiných látek jsou zřejmé velké geografické rozdíly. Například ve vzorcích vody z Německé řeky Vechte, která dále protéká Nizozemskem, byly hlavními kontaminanty 17α -ethinylestradiol, diclofenac a karbamazepin. První zmíněná látka je považována za obzvláště nebezpečnou, protože přítomnost hormonů ve vodě ovlivňuje reprodukci hlavně u vyšších organismů, jako jsou ryby. Vysoká konzumace tohoto estrogenu vede k častému překročení bezpečné koncentrace v povrchové vodě, především v letních měsících [9]. Tým vědců ve Španělsku v roce 2011 zkoumal vzorky vody a sedimentu v řece Ebro. Dokázali přítomnost 31 různých léčiv. Nejčastěji a s nejvyšší koncentrací se ve vzorcích vyskytoval ketoprofen (max. 1060 ng/l), paracetamol (max. 872 ng/l) a ibuprofen (max. 277 ng/l) [10].

Ačkoliv Indie je jedním z největších producentů a konzumentů léčiv na světě, existuje pouze malé množství vědeckých článků zabývajících se kontaminací povrchových vod farmaceutiky v této zemi. V roce 2016 se vědci zaměřili na kontaminaci povrchových vod v řekách a jezerech, na odpadní vody a také na vody podzemní. Mnoho látek bylo v řekách přítomno v poměrně vysokých koncentracích, například ciprofloxacin a ofloxacin dosahovaly koncentrací více než $10 \mu\text{g/l}$. Zajímavostí je nižší koncentrace SMX v odpadních vodách než v Evropě a USA a naopak nejvyšší koncentrace nelegální návykové látky amfetaminu, která kdy byla v odpadních vodách naměřena [11]. Důkladnou studii provedli také vědci v Číně v roce 2019. V sedmi největších řekách zkoumali přítomnost 166 různých léčiv a snažili se hodnotit vlivy různých faktorů na jejich koncentraci. Autoři dále vybrali 14 léčiv, které považují vzhledem k jejich četnosti výskytu za nejvýznamnější. K nim patří mimo jiné SMX, trimethoprim (TMP) nebo erythromycin [12].

Vzorky povrchových vod z Afriky byly, co se obsahu léčiv týče, velmi různorodé. Některá léčiva, například SMX, měla vyšší průměrnou koncentraci než kdekoli jinde na světě. Například artemisinin (antimalarikum) byl nalezen pouze na tomto kontinentu. Jiná léčiva byla naopak méně častá než v Evropě, jako třeba gabapentin, citalopram nebo fexofenadin [8]. Environmentální výzkum v Africe není příliš průkazný. Většina studií se zaměřuje pouze na městské oblasti, venkovské oblasti mohou být špatně dostupné, navíc často chybí zájem vlád jednotlivých zemí a kvůli tomu také finance na výzkumnou činnost [13].

V Severní Americe je problém kontaminace povrchových vod poměrně dobře prozkoumán, tak jako ve zbytku světa ovšem neexistuje jednotný postup prevence tohoto znečištění. Podle článku z roku 2014 byly v USA zaznamenány nálezy 93 různých léčiv v povrchových vodách, z toho 27 byly antibiotika a 15 antidepresiva. Za farmaceutika s největším nebezpečím byly označeny paracetamol, kofein nebo sulfadimethoxin [14]. V Kanadě můžeme předpokládat podobnou situaci, vědeckých článků ale existuje méně. Například studie z roku 2007 zjistila překvapivě vysoké koncentrace SMX (až 578 ng/l) a carbamazepinu (až 106 ng/l) v řece Yamaska v Quebecu [15].

I vědci z Jižní Ameriky se rozhodli lépe prozkoumat kontaminaci povrchových vod. Například článek z roku 2021 se zabývá analýzou mnoha vzorků z celé Brazílie, zvláštní pozornost byla věnována zdrojům pitné vody. V povrchových vodách bylo identifikováno 55 různých léčiv, přičemž 41 z nich bylo objeveno i v upravené pitné vodě. Sedm látek se vyskytovalo v takových koncentracích, že by mohly mít nepříznivý efekt na lidské zdraví. Šlo především o protizánětlivá léčiva a estrogeny. Koncentrace antibiotik TMP a enrofloxacin by také mohla přispívat k rychlému vzniku bakteriálních rezistencí [16]. Podobně rozsáhlý výzkum byl proveden také v Argentině v roce 2022, vědci ale navíc také testovali přítomnost léčiv v biofilmu a ve vodních rostlinách. Nejvyšší koncentraci ve vodě měl paracetamol, valsartan a SMX. Zajímavostí ale je, že v biofilmu i v rostlinných pletivech mělo nejvyšší koncentraci antibiotikum ciprofloxacin [17].

Články zkoumající přítomnost léčiv v povrchových vodách samozřejmě vznikají i v České republice. Například článek z roku 2022 byl zaměřen na hodnocení koncentrací různých antiepileptik v povodí řeky Labe. V průběhu roku byly odebírány vzorky na deseti různých místech. Podle tohoto výzkumu je v povrchových vodách v největších koncentracích nacházen gabapentin, který patří k nejvíce předepisovaným léčivům u nás a který se navíc jen málo degraduje při čištění v ČOV. Jeho nejvyšší koncentrace byla naměřena v řece Cidlině nedaleko Poděbrad a dosáhla hodnoty 353 ng/l [18].

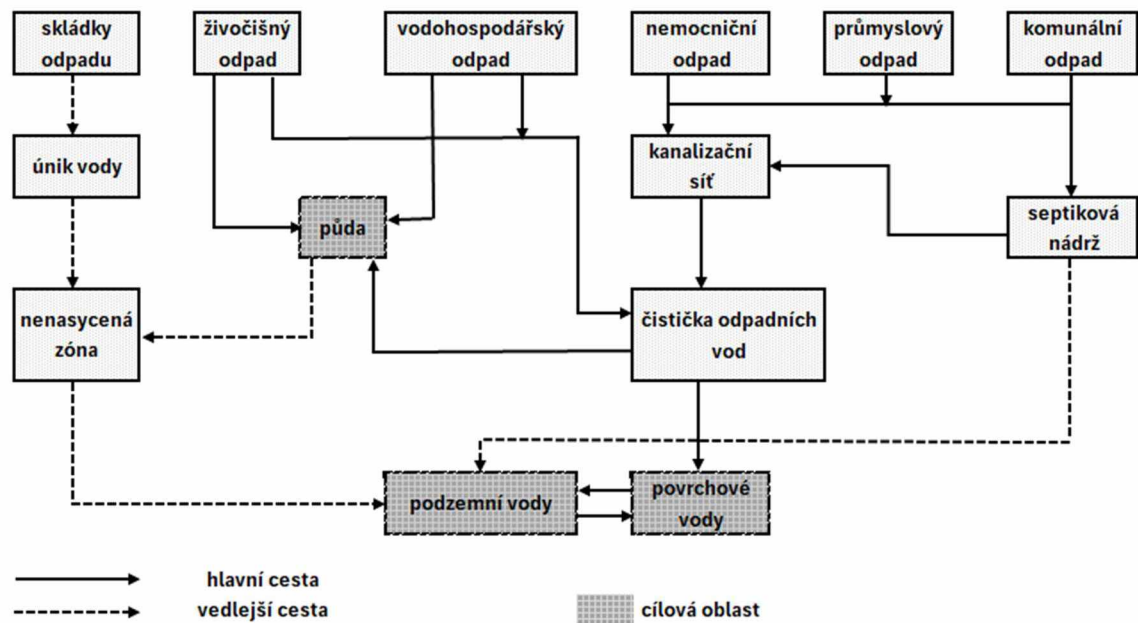
Rozsáhlý výzkum také probíhal mezi lety 2017 a 2019. V tomto období bylo z vodní nádrže Švihov, která slouží jako zdroj pitné vody pro Prahu a Středočeský kraj, odebráno více než 21 000 vzorků. Zjištěna byla přítomnost 112 různých léčiv, přičemž některé poměrně často dosahovaly koncentrací až v řádu $\mu\text{g/l}$. Mezi tyto látky s vysokými koncentracemi patří acesulfam, azitromycin, kofein, gabapentin, hydrochlorothiazid, ibuprofen, oxypurinol,

paraxantin a sacharin. Do nádrže vtéká několik potoků a řek, podle autorů každá z nich vnáší do nádrže charakteristickou směs léčiv [19].

1.1.2 Zdroje kontaminace léčiv

Zdroje PPCP ve vodách můžeme rozdělit na dvě skupiny – bodové zdroje znečištění a difuzní zdroje znečištění. Bodové zdroje jsou jasně identifikovatelné a mohou být matematicky modelované. Významnými příklady jsou průmyslové a komunální odpadní vody, čističky odpadních vod, skládky odpadu nebo také septické tanky a těžební průmysl. Difuzní zdroje znečištění na druhou stranu můžeme jen těžko přesně lokalizovat, většinou jde o kumulaci různých menších zdrojů na velké ploše. Příkladem může být odtok z živočišné výroby nebo z komunálního odpadu a únik z ČOV a kanalizační sítě. Obecně představují difuzní zdroje menší ekologickou zátěž, protože dochází k velkému snížení koncentrací přírodní cestou v půdě [20].

Na obrázku 1 jsou zobrazeny možné cesty, kterými se léčiva ze šesti hlavních zdrojů dostávají do tří hlavních oblastí – povrchové vody, podzemní vody a půda. Řada odborníků nepovažuje farmaceutický průmysl za významný zdroj kontaminace. Předpokládá se, že kvůli různým regulacím a vysoké ceně aktivních látek je především ve vyspělých zemích množství vypouštěných léčiv ve farmaceutickém průmyslu zanedbatelné. Doposud ovšem neexistuje dostatek dat, která by toto potvrzovala. Podle některých zdrojů z Asie nebo například i z Norska se některé látky mohou ve vypouštěných vodách vyskytovat v koncentracích až v jednotkách mg/l [21]. Americký výzkum z roku 2010 zase ukázal, že vody vypouštěné z ČOV, které čistí i vodu z farmaceutických závodů, mohou mít 10 až 1000 krát vyšší koncentrace léčiv, než je běžné [22].



Obrázek 1: Zdroje léčiv v životním prostředí

Koncentrace léčiv v nemocničních odpadních vodách je mnohem vyšší než ve vodách komunálních. Celkový tok odpadních vod z nemocnic je ale většinou nízký a protože domácnosti produkují mnohem větší objem odpadní vody, tak se odpadní voda z nemocnic v kanalizační síti zhruba stokrát zředí [21]. Nemocnice a jiná zdravotnická zařízení ale často používají jiná než běžně dostupná léčiva, případně jiné formy. Podle některých zdrojů je navíc běžné, že ani lékařští pracovníci nelikvidují zbytky léčiv podle předpisů [3].

Ve většině Evropských zemí mají lékárny povinnost přijímat zbytky léčiv a léčiva s proslou dobou trvanlivostí a zajistit jejich bezpečnou likvidaci. I u nás ale velké množství nespotřebovaných léků končí ve směsném odpadu nebo v toaletě. Podle některých odhadů se v Česku tímto způsobem léčiv zbavuje asi 18 % lidí [23]. V Německu by podobně mohla skončit až třetina všech prodaných farmaceutik, v Rakousku zhruba 25 % [21]. Situace je z dostupných dat horší v méně rozvinutých zemích, ale také například v USA, kde některé státní orgány dokonce doporučují spláchnutí do dřezu nebo toalety jako správnou cestu likvidace určitých léčiv. V některých částech světa se tedy začíná uvažovat o zavedení zákonů, které by domácí likvidaci léčiv zakázalo, protože jde o zřejmě nejvýznamnější cestu, kterou se léčiva dostávají do ČOV či skládek odpadů a následně i do životního prostředí. Důležitým krokem do budoucna ale budou také vzdělávací kampaně pro širokou veřejnost [24].

Skládky odpadu jsou považovány spíše za vedlejší zdroj léčiv v životním prostředí. Na skládku se přípravky dostanou především se směsným odpadem z domácností, v některých zemích se

skládání používá i jako legitimní způsob likvidace farmaceutik. Skrz odtok takzvaných výluhových vod se poté aktivní látky mohou dostávat do půdy a podzemních a povrchových vod. Kvantifikovat tuto cestu je ovšem velmi obtížné a neexistuje velké množství praktických dat. Navíc záleží na mnoha faktorech, jako jsou dešťové srážky, charakteristika odpadů nebo provedení skládky [21, 25].

Důležitým, ale složitým tématem jsou také veterinární léčiva, především antibiotika a hormonální přípravky. Je zřejmé, že živočišná výroba a akvakultura se významně podílí na kontaminaci životního prostředí léčivy, kvantifikovat dopady ovšem není snadné. Většina článků se zaměřuje pouze na humánní medicínu, ačkoliv v posledních letech stoupá zájem i o tyto zdroje znečištění. Zvířata, stejně jako lidé, vylučují část léčiv v nezměněné nebo metabolizované formě močí a výkaly a tyto látky se poté mohou dostávat do půdy buď přímo (například na pastvině nebo odtokem ze zemědělských družstev), anebo skrz použití kejdy jako hnojiva. V půdě může docházet k sorpci, ale v závislosti na podmínkách mohou být léčiva odplavena do povrchových a podzemních vod. Vedle mrvy se mohou léčiva dostávat do půdy také ze zahrabaných uhynulých zvířat [26, 27].

1.2 Metody odstraňování léčiv z vody

Voda vypouštěná z ČOV je považována za nejvýznamnější zdroj léčiv ve vodním prostředí. Čističky odpadních vod nejsou obvykle navrženy tak, aby dokázaly léčiva efektivně odbourávat, proto je každý rok vynakládáno velké úsilí při hledání nových metod, případně jejich zapojení do existujících procesů [28].

1.2.1 Biologická degradace

V typické ČOV podstoupí odpadní voda sérii kroků, které můžeme obecně rozdělit do tří kategorií.

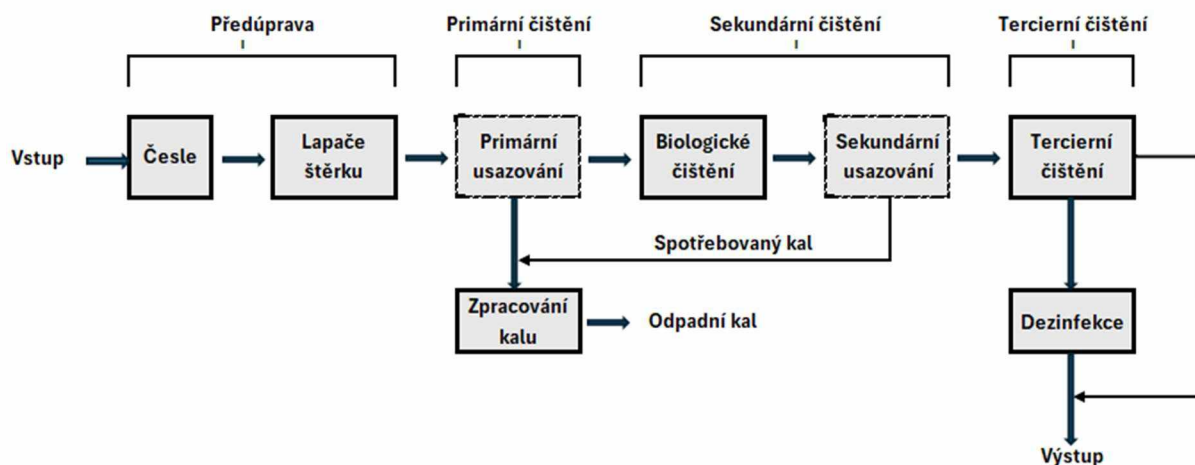
Fyzikální: Slouží především k odstranění pevných částic z vody pomocí fyzické bariéry nebo sedimentací pomocí gravitace. Lehčí částice mohou naopak stoupat k hladině kde jsou odebírány. Filtrací nebo membránovými procesy, případně průchodem pevným absorbérem, mohou být separovány některé specifické částice nebo i rozpuštěné látky. V procesech patřících do této kategorie nedochází k žádným významným chemickým reakcím.

Biologické: Využívá se schopností některých bakterií a jiných mikroorganismů k rozkladu znečišťujících organických látek. Tyto procesy většinou probíhají v aktivačních nádržích, kde

jsou mikroorganismy součástí tzv. aktivovaného kalu. Podle přítomnosti kyslíku je můžeme dále dělit na aerobní a anaerobní.

Chemické: Přídavek chemikálií, které reagují se specifickými látkami v odpadní vodě, vede ke vzniku nových produktů. Ty mohou být vysráženy a odstraněny sedimentací nebo zůstávají rozpuštěné ve vodě. Nejčastějšími chemickými procesy v úpravě vody jsou oxidace, redukce a neutralizace. Chemické čištění je důležité zejména pro odpadní vody z průmyslu, jednotlivé závody mívají vlastní postupy čištění vyvinuté pro své potřeby.

Tyto techniky jsou začleněny do tří základních kroků čištění odpadních vod – primární, sekundární a terciární. Schematické rozdělení těchto kroků je na obrázku 2. Kromě tří základních kroků se většinou využívá předčištění (předúprava), díky kterému má odpadní voda lepší vlastnosti na vstupu do dalších procesů [7].



Obrázek 2: Tradiční uspořádání ČOV

Výše zmíněné procesy obvykle vedou k výraznému snížení organického i anorganického znečištění, typicky sledujeme snížení hodnoty chemické spotřeby kyslíku (CHSK), biochemické spotřeby kyslíku (BSK) a množství nerozpuštěných částic. Zároveň dochází i k odstranění části léčiv, nebo k transformaci v produkty. Mezi typické pochody rozkladu léčiv a organických sloučenin obecně patří:

1. mineralizace na neškodné anorganické sloučeniny jako jsou voda nebo CO₂,
2. uvěznění v pevných částicích a následná sedimentace,
3. rozklad molekul na konjugované sloučeniny, jejichž koncentraci bychom se měli dále pokusit snížit a

4. konverze na více rozpustné a odolné sloučeniny, které jsou stále detekovatelné ve finálním výtoku z ČOV.

Z velkého počtu vědeckých článků je zřejmé, že během tradičního čištění odpadní vody dochází k odstranění nebo k rozkladu léčiv, ale velmi záleží na technickém zařízení ČOV, na typu léčiva a dalších faktorech. Cílem je samozřejmě vypouštět do životního prostředí co nejčistší vodu, ideální by tedy byl rozklad léčiv až na anorganické sloučeniny a případně na elementy jako dusík, fosfor, síra nebo halogeny. Ačkoliv jistě dochází i k takovým procesům, je těžké přesně určit, v jaké části technologie dochází k rozkladu konkrétního léčiva a je takřka nemožné určit, jaká část anorganických sloučenin je produktem rozkladu léčiv oproti jiným znečišťujícím složkám. Navíc může vznikat množství meziproduktů, které mohou být i více nebezpečné než výchozí látky [7].

Pochody využívající přirozených vlastností mikroorganismů se běžně používají při čištění odpadních vod, protože jsou levné a efektivní. Jsou součástí klasické ČOV, kde ale tradiční čištění aktivovaným kalem není považováno za dostatečné pro odstranění mikropolutantů, jako jsou léčiva. Ačkoliv se některá léčiva bezesporu odbourávají takřka dokonale, jiná jsou proti tomuto procesu velmi odolná [29].

V roce 2009 byla sledována koncentrace 47 různých léčiv v odpadní vodě ve Španělsku. Byla analyzována voda před procesem čištění a také finální výtok z ČOV. Výsledky tohoto výzkumu jsou sepsány v příloze 1 [30].

V posledních letech se do povědomí dostávají také membránové bioreaktory (MBR), které spojují tradiční čištění aktivovaným kalem a nízkotlaké membrány. Tyto systémy oproti tradičnímu čištění efektivněji odstraňují mikropolutanty, produkují menší množství kalu, z velké části odstraňují i patogeny a do permeátu téměř nepronikají žádné nerozpuštěné částice. Systémy s MBR také vykazují dlouhý retenční čas kalu, což podporuje růst a aklimatizaci nitrifikačních bakterií na specifické podmínky. Kvůli těmto výhodám se tento proces již využívá k čištění odpadní vody v některých nemocnicích, často v kombinaci s dalšími procesy. Mnoho vědců také experimentálně zkoumá odbourávání konkrétních léčiv a faktory ovlivňující tento proces, především různé mikrobiální kmeny [29].

1.2.2 Adsorpce

Adsorpce je proces, při kterém částice z kapalné nebo plynné přecházejí přes fázové rozhraní a vážou se v pevné fázi. Pevné adsorbenty obsahují aktivní místa, která mohou různými způsoby vázat látky z vodného roztoku. Jako dvě mezní varianty můžeme popsat fyzikální adsorpci, při

kteře se adsorbované molekuly vážou skřze mezimolekulové (van der Waalsovy) síly a chemickou adsorpci, kdy vznikají chemické vazby mezi adsorbentem a adsorbovanými látkami. Adsorpce může být poměrně efektivní cestou k odstranění léčiv z vody, jedná se ovšem o složitý proces, který je ovlivněn velkým množstvím faktorů. K nejčastěji používaným adsorbentům patří aktivovaný uhlík a zeolity, ale také různé odpadní produkty z agrikultury i průmyslu, například rostlinný materiál, kal nebo fluidní popílek [31].

Uhlíkaté adsorbenty disponují velkým měrným povrchem a bývají dobře dostupné, proto jsou často první volbou vědců hledajících cesty k odstranění léčiv z vody. Nejběžnější je tzv. aktivovaný uhlík, který lze použít v práškové nebo granulované formě. Celá plejáda přírodních materiálů byla navržena jako zdroj aktivovaného uhlíku, vlastnosti adsorbentu poté záleží na použité výchozí složce. Mezi tyto materiály patří mimo jiné například kukuřičné klasy, obilné plevy, skořápky oříšků, pecky třešní, oliv nebo broskví a také březové dřevo [31].

Dalším zajímavým materiálem jsou jílové adsorbenty připravované z různých zemin, které s vodou vytváří tvarovatelnou hmotu tvrdnoucí po vyschnutí nebo vypálení. Tyto adsorbenty mají velký měrný povrch, dobrou kation výměnnou kapacitu a jsou velmi levné. V neposlední řadě se experimentálně využívají adsorbenty na bázi oxidu křemičitého, které mohou být modifikovány pro konkrétní využití. Nevýhodou je ovšem vyšší cena a často také nemožná recyklace adsorbentu [31].

1.2.3 Pokročilé oxidační procesy

Pokročilé oxidační procesy (AOP) jsou metody, které využívají vysoce reaktivní částice k degradaci polutantů ve vodných roztocích. Často se uplatňují oxidační činidla jako peroxid vodíku nebo ozon, anebo katalyzátory jako železo, mangan nebo titan, často v kombinaci s vysoko energetickým zářením, což vede ke vzniku hydroxylového radikálu ($\cdot\text{OH}$), který je vysoce účinným neselektivním oxidačním činidlem. Tyto radikály poté různými reakčními mechanismy degradují polutanty ideálně až na minerální sloučeniny [31].

Fotolýza je interakce látek s přirozeným nebo umělým UV zářením, která vede k rozkladu sloučenin na produkty. Záření může působit přímo na cílové molekuly a narušovat vazby, nebo může fungovat jako katalyzátor reakce produkující reaktivní částice, které poté napadají molekuly polutantu. Obě uspořádání byla testována na roztocích různých léčiv a zdá se, že jde o nadějnou metodu s rychlými výsledky [31].

Ozon je považován za velmi silné oxidační činidlo, které může degradovat organické sloučeniny přímo napadáním určitých funkčních skupin nebo nepřímo rozkladem molekul vody

na hydroxylové radikály. Kvůli různorodosti znečišťujících látek v odpadní vodě je složitým úkolem najít optimální dávky ozonu. Výkon ozonizace se také často zlepšuje pomocí ozařování, případně přidavkem peroxidu vodíku nebo použitím komplexů železa či mědi jako katalyzátorů. V provozním měřítku najdeme tuto technologii především v ČOV v Německu, Koreji nebo Japonsku. Na mnoha dalších místech probíhá testování v menších měřících s velmi dobrými výsledky pro některá léčiva [31].

Fentonova oxidace patří k dobře známým AOP. Směs FeSO_4 (nebo jiné železnaté soli) a H_2O_2 v kyselém prostředí vede k rozkladu peroxidu řetězovou reakcí až na hydroxylové radikály, přičemž ionty Fe^{2+} fungují jako katalyzátor. Počáteční pH musí být mezi 2 a 4, nižší pH by vedlo ke zpomalení reakce z důvodu vzniku železnatých komplexů a oxoniových iontů, vyšší pH by mělo stejný efekt z důvodu tvorby hydroxo železnatých komplexů. Dalším důležitých faktorem je molární poměr peroxidu a železnatých kationtů. Většinou se jako ideální udává poměr 150–250 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$. Naopak nebylo prokázáno, že by na rychlost reakce měla významný vliv teplota, proces tedy nemusí být nijak vyhříván, což je velká výhoda především z ekonomického hlediska. Fentonova oxidace byla testována i v provozním měřítku, především jako předúprava před biologickým čištěním, protože snižuje hodnoty CHSK i BSK a sloučeniny odolné proti biodegradaci převádí na lépe rozložitelné formy [32].

Speciálním případem Fentonovy oxidace je tzv. elektro-Fenton proces. Jak název napovídá, jde o spojení Fentovy oxidace s elektrochemickými ději. Podle zdroje Fe^{2+} a H_2O_2 můžeme rozlišit čtyři typy zapojení. Jako nejvýhodnější a nejvíce šetrné k životnímu prostředí se zdá uspořádání, kde zvnějšku dávkujeme železnaté kationty a peroxid vodíku je produkován z vody na provzdušňovací katodě. Vznikající H_2O_2 reaguje s Fe^{2+} za vzniku Fe^{3+} a $\cdot\text{OH}$, Fe^{2+} se poté regeneruje na katodě. V tomto uspořádání můžeme proces dobře regulovat díky kontinuální produkci peroxidu v reaktoru, regenerace železnatých kationtů navíc snižuje množství odpadu. Podle dostupné literatury tento postup vykazuje vysokou účinnost odstranění léčiv, zatím ale není prakticky využíván ve velkém měřítku. Mnoho článků se zaměřuje na hledání vhodných elektrodoových materiálů a testování na reálných vzorcích odpadních vod, případně na bližší popis mechanismu procesu [33, 34].

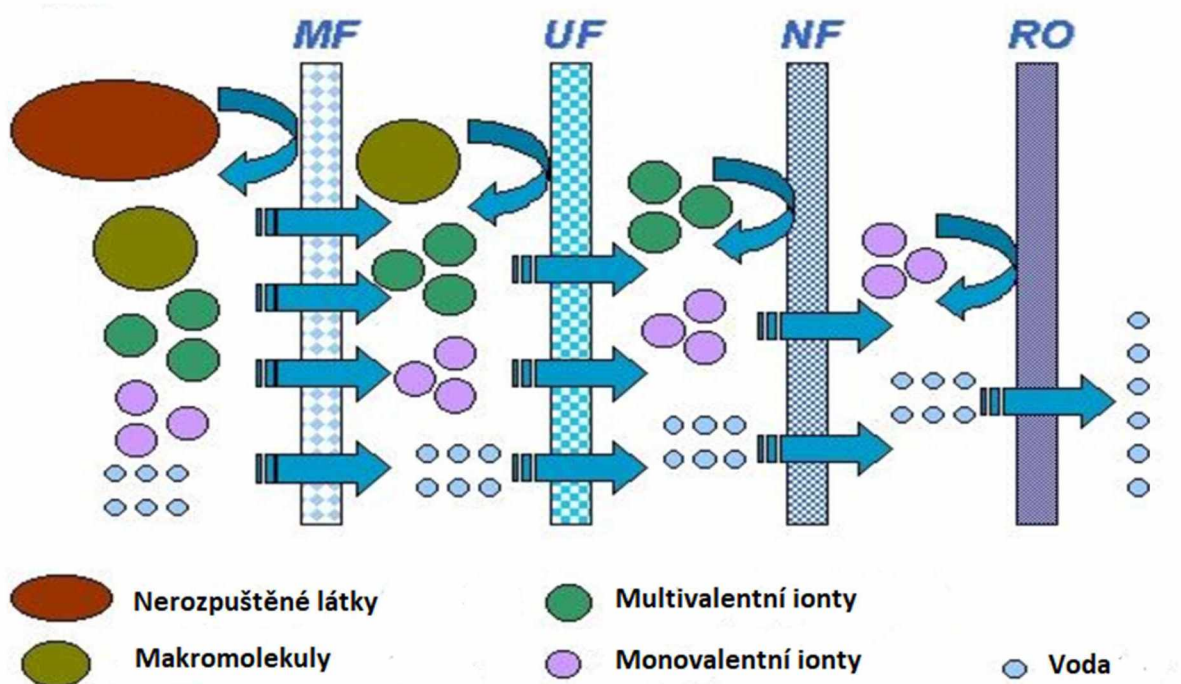
Heterogenní fotokatalýza je AOP, který je známý už od 70. let minulého století, kdy byly objeveny fotokatalytické vlastnosti TiO_2 . Mechanismus je založený na schopnosti polovodičů generovat nosiče elektrického náboje s pomocí světelné energie a následném vzniku volných radikálů. Následné reakce poté opět mohou vést až k rozkladu organických sloučenin na

minerální produkty. Výhodou takového procesu je jeho jednoduchost. Katalyzátor je levný, bezpečný a recyklovatelný, navíc může být snadno nanesený na matrici například ze skla, polymerů nebo grafenu. Jako zdroj energie často stačí sluneční světlo. Proces dokáže účinně snižovat koncentraci organických látek, jako jsou léčiva, ale také dokáže odstraňovat těžké kovy. Kromě TiO_2 je možné jako katalyzátor použít například CdS , ZnO , ZnS nebo Fe_2O_3 , většina článků ovšem zatím mluví pouze o laboratorních experimentech. Ačkoliv by v ideálním případě stačilo sluneční světlo, mnohdy by bylo vhodnější ozařování umělým osvětlením, což by vzhledem k objemu čištěné vody nebylo ekonomicky únosné [35].

Dalším příkladem AOP je elektrochemická oxidace, která opět může být přímá a nepřímá. V prvním případě se organické látky (léčiva) adsorbují na povrchu anody a dochází k rozkladu vlivem elektrického proudu. V druhém případě vznikají elektrochemickými procesy oxidanty, například chlor, ozon, hydroxylové radikály nebo chlornanové anionty, které následně reagují s polutanty. Elektrochemická oxidace se často využívá v různých průmyslových odvětvích například k recyklaci kovů. S vysokou účinností by také mohly být odstraňovány léčiva z vody, ale kvůli vysoké spotřebě elektrické energie se uvažuje spíše o spojení tohoto procesu s dalšími čistícími postupy [31, 36].

1.2.4 Membránové procesy

Membránové separace můžeme považovat za procesy na rozmezí mezi mechanickou separací (filtrace) a difuzními procesy. Nejběžněji se využívají k odstraňování látek (případně zakoncentrování) ve vodných roztocích. Nástřík se přivádí k tenké přepážce, tedy membráně, skrze kterou různé složky prochází s různým odporem. Může jít o porézní membránu, kde menší molekuly pronikají póry, ale větší molekuly se zachytávají tzv. síťovým efektem, nebo o neporézní membránu, kde látky musejí skrze přepážku difundovat. Roztok na druhé straně přepážky potom má jiné složení než nástřík a nazýváme ho permeát. Nástřík zbývající na vstupní straně označujeme jako retentát. V některých odvětvích průmyslu mají membránové procesy nezastupitelné místo. Podle využití hnací síly můžeme membránové procesy rozdělit na tlakové membránové procesy (mikrofiltrace MF, ultrafiltrace UF, nanofiltrace NF, reverzní osmóza RO), elektromembránové procesy (elektrodialýza ED, elektroforéza), difuzní procesy (difuzní dialýza), a tepelné membránové procesy (membránová destilace) [37]. Schematické znázornění separace látek pomocí tlakových membránových procesů je znázorněno na obrázku 3.



Obrázek 3: Schematické znázornění separace látek tlakovými membránovými procesy [38]

Výkonnost membránového procesu je určena selektivitou membrány (její rejekcí, R) a intenzitou toku permeátu J , která je definována jako objem permeátu V_P , který prošel skrze membránu o ploše A za časovou jednotku τ (viz rovnice 1) [39].

$$J = \frac{1}{A} \cdot \frac{dV_P}{d\tau} \quad (1)$$

Voda prochází skrze membránu do permeátu bez omezení, rozpuštěné látky jsou ovšem z určité části selektivně zachyceny. Míru zachycení nejčastěji vyjadřujeme součinitelem rejekce R_0 , který vyjadřuje poměr koncentrace látky v permeátu c_p ke koncentraci v nástríku c_f (viz rovnice 2). Hodnota rejekce v binární směsi se pohybuje mezi 0 a 1. Pokud bude $R_0 = 1$, látka neprochází do permeátu vůbec, všechna je membránou zachycena. Pokud by bylo $R_0 = 0$, látka prochází beze zbytku do permeátu [39].

$$R_0 = \frac{c_f - c_p}{c_f} = 1 - \frac{c_p}{c_f} \quad (2)$$

Pro separaci léčiv jsou vhodné především NF a RO. Pro mikrofiltraci se většinou udává 0,1 μm jako nejmenší velikost částic zadržovaných na membráně, u ultrafiltrace je to asi 0,01 μm . Většina léčiv má příliš malé molekuly, a tedy tyto procesy by v praxi nemohli dosáhnout uspokojivých

rejekcí. Často se ale používají například v potravinářství, kde mohou zadržovat velké molekuly proteinů nebo mikroorganismy. Navíc se běžně používají k předúpravě nástřiku například před RO, která je citlivá na přítomnost nerozpuštěných látek, případně k odstranění pevných částic z vody vyčištěné například pomocí adsorpce [40].

Spojení MF a RO je poměrně známé, například v roce 2014 zkoumali vědci ze Španělska schopnost poloprovozního zařízení odstranit mikropolutanty z vody, která již prošla primárním a sekundárním čištěním v ČOV. Zaměřili se především na léčiva a pesticidy, které tradičním terciárním čištěním prochází v poměrně vysokých koncentracích, nejvýznamnější z nich byl karbamazepin, diclofenac, atenol, azytromycin a erytromycin. Mikrofiltrační modul z dutých vláken byl předřazen RO jednotce se spirálně vinutým modulem. Tímto procesem byla snížena koncentrace každé z látek pod hranici 16 ng/l. Autoři jako výhodu vyzdvihli fakt, že se v MF-RO systému nevnaší do vody žádné další chemikálie a proces zhodnotili jako proveditelný v provozním měřítku především pro výrobu zavlažovací vody z odpadních vod [41].

1.3 Nanofiltrace

Nanofiltrace je tlakový membránový proces, který leží svými parametry mezi ultrafiltrací a reverzní osmózou. Dělicí řez, cut-off (tzv. molecular-weight cut-off MWCO), tedy molekulová hmotnost nejmenší složky, která je zadržena alespoň z devadesáti procent [42], se obvykle udává mezi 200 a 1000 Da. Velikost pórů bývá uváděna v rozmezí mezi 1 a 10 nm, může být ovšem nižší. Nanofiltrační membrány se svojí strukturou pohybují na rozmezí mezi porézními a neporézními membránami. Nanofiltrační membrány vykazují vysoké rejekce (>99 %) pro multivalentní ionty a pro organické látky s molekulovou hmotností vyšší než cut-off membrány. Rejekce pro monovalentní ionty bývají nižší (okolo 70 %). Mechanismus přestupu hmoty závisí na struktuře membrány, ale také na interakcích separovaných látek s materiálem membrány. Samotná separace probíhá buď síťovým efektem, nebo skrze rozdílné rozpustnosti a difuzivity jednotlivých složek. Velký vliv na nanofiltraci má elektrický náboj membrány a rozpuštěných molekul [43].

Tlakový rozdíl při nanofiltraci bývá $5\text{--}40 \cdot 10^5$ Pa, což je nižší, než bývají tlakové rozdíly u reverzní osmózy. Spotřeba energie je tedy také nižší, přestože je možné dosáhnout vyššího toku permeátu v porovnání s RO. Nanofiltrační membrány navíc bývají mechanicky i tepelně odolné. Poměrně jednoduše lze navíc přecházet z laboratorního měřítka na větší zařízení [44].

1.3.1 Výroba nanofiltračních membrán

Termín nanofiltrace je poměrně mladý, začal se používat až v 80. letech minulého století jako označení procesu vycházejícího z reverzní osmózy, který „selektivně a úmyslně umožňuje některým iontům obsažených ve vodném roztoku prostupovat membránou“ [45]. Od té doby se mnoho vědců a výrobců zaměřilo na vývoji membrán, které by omezily jejich známé nevýhody. V dnešní době tedy existují postupy výroby NF membrán s delší životností, chemickou odolností, sníženou náchylností k zanášení, ale také s vyšší účinností separace. Dvě hlavní metody výroby jsou mezifázová polymerizace, což je nejčastěji používaná metoda pro přípravu komerčně dostupných NF membrán označovaných jako tenkovrstvé kompozitové membrány, TFC (thin-film composite), a druhým postupem přípravy je roubovací polymerizace (grafting polymerization)[44].

Mezifázová polymerizace se ukázala jako extrémně praktická a výhodná metoda pro výrobu tenkovrstvé membrány pro RO a NF. Dochází při ní ke kopolymerační reakci dvou monomerů a vzniku tenké aktivní vrstvy na povrchu strukturní matrice membrány, která bývá nejčastěji vyrobena z mikroporézního polysulfonu (základ může velmi často tvořit UF membrána). Mezi používané monomery patří například tríslová kyselina, bisfenol A (BPA), trichlorid kyseliny trimesinové (TMC), *M*-fenyldiamin (MPD) nebo dichlorid kyseliny ftalové. Různé polymery mají své výhody i nevýhody, často se hledá ideální materiál pro konkrétní aplikace, například separace barviv nebo iontů kovů [44].

Zajímavým způsobem, jak upravit vlastnosti membrány, jako třeba náboj nebo hydrofobicitu, je vnašení nanočástic do aktivní vrstvy. Podle některých experimentů může přídavek nanočástic oxidů železa, titanu nebo křemíku zvýšit chemickou odolnost membrán a zároveň zvýšit účinnost. Membránu obsahující 0,1 % hmotnosti podvojného oxidu železa vědci použili k velmi účinné separaci iontů Cu^{2+} z vodného roztoku a zjistili, že membránu je možno opakovaně použít a regenerovat pomocí roztoku EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová). Membrány s obsahem TiO_2 by zase díky biokatalytickým vlastnostem této látky mohly být využity při čištění odpadní vody [44].

Roubovací polymerizace je poměrně nový způsob výroby membrán, kterým je možné „roubovat“ nové funkční skupiny na polymerovou matici. Většinou se takto na membránu navazují záporně nabitě skupiny, které mohou fungovat jako iontoměniče. Proces může být katalyzován například UV zářením, protože polysulfon a polyethersulfon při ozáření vytváří

volné radikály i bez přítomnosti fotokatalyzátoru. Reakci lze iniciovat také pomocí výboje plazmy nebo elektronovým paprskem, UV záření je ovšem nejlevnější z možností [46].

1.3.2 Charakterizace nanofiltračních membrán

Charakterizace membrány je důležitou součástí výzkumu, vývoje a výroby membrán. Poskytuje stěžejní vztah mezi výrobou a výkonem membrány a informace o její struktuře, morfologii, transportních vlastnostech a dalších charakteristikách. Cílem je v první řadě porozumět všem těmto vlastnostem, a nakonec najít nejlepší cestu, jak membrány vyrábět a jak je efektivně využívat. Charakterizační metody by měly být nedestruktivní, přesné, zopakovatelné, rychlé a měly by poskytovat co nejvíce dat. Bylo vyvinuto mnoho postupů charakterizace, které můžeme rozdělit na statické a dynamické. Statické techniky poskytují informace o morfologii a struktuře membrány a její chemické a fyzikální vlastnosti. Dynamické techniky jsou důležité pro předvídání výkonu membrány a transportních jevů [47].

Neexistuje jednotná definice velikosti nebo průměru pórů, každá metoda je stanovuje podle určitého modelu. Velikost pórů navíc není jednotná, většinou existuje spektrum hodnot, které se vyjadřuje tzv. distribucí velikostí pórů. Příkladem metody charakterizace velikosti pórů je průtok čistého rozpouštědla nebo rejeckce známé rozpuštěné látky. Výhodou těchto metod je jejich jednoduchost, navíc se provádí při normálních operačních podmínkách. Z průtoku rozpouštědla, nejčastěji vody, se pomocí Hagen-Poiseuillovy rovnice upravené pro konkrétní model porozity vypočítá průměrná hodnota velikosti pórů. Druhou možností je použití roztoku nepolární látky se známým průměrem molekuly (většinou tzv. Stokesův průměr). Z rejeckce této látky se poté dojde k velikosti pórů výpočtem, který většinou vychází z teorie bráněného transportu (hindered transport theory). Ačkoliv tento model používá určitá zjednodušení a zanedbává například mezimolekulární interakce, stále jde o velmi často používanou metodu [48].

Další možností je využití různých zobrazovacích technik. Běžně se používá rastrovací nebo též skenovací elektronová mikroskopie (SEM) nebo transmisní elektronová mikroskopie (TEM). Tyto metody dokážou poskytnout obraz mikrostruktury membrány a například i různé irregularity. První metoda se používá pro zobrazení povrchu membrány, zatímco TEM je vhodné i ke sledování objemu a hlubší struktury vzorku. Často se s jejich pomocí zobrazují vrstvy membrány, tzv. křížný řez membrány. Rozlišovací schopnost těchto metod obvykle bývá okolo 10 nm, což pro zobrazení pórů většiny nanofiltračních membrán není dostatečné. Byly tedy navrženy přesnější metody. Příkladem je pozitronová anihilační spektroskopie (PALS), při

kteře jsou pozitrony nanášeny do struktury membrány, kde vytváře s elektrony komplexy s krátkou životností, které po rozpadu emitují charakteristické γ -zářeni. Ze zachyceného zářeni lze určit dobu existence komplexů a ta závisí na velikosti pórů, ve kterých komplex vznikl. Tato metoda dovolí určit velikost pórů i distribuci velikostí [49].

Tloušťka a morfologie aktivní vrstvy může být zkoumána mnoha různými způsoby. Je nutné si uvědomit, že u NF membrán nebývá aktivní vrstva jednolitá, nemá konstantní tloušťku. Výsledky se mohou lišit podle použité metody a je nutné znát použitý postup. Tloušťka vrstvy může být vyjádřena jako geometrická tloušťka pomocí snímkovací techniky jako je SEM nebo TEM, jako hmotnostní tloušťka (hmotnost vrstvy na plochu) pomocí různých spektroskopických metod nebo může být vypočtena „skutečná“ tloušťka z filtračních, difuzních nebo osmotických experimentů [49].

Velký dopad na náchylnost membrány k zanášení mají vlastnosti povrchu membrány, např. drsnost, hydrofobicita, náboj apod. Drsnost povrchu přispívá k zadržování částic, a tedy zanášení membrány, což snižuje intenzitu toku permeátu a může ovlivnit i rejekci dané membrány. Ke studiu topografie membrány se používá například mikroskopie atomárních sil (AFM), která na rozdíl od SEM poskytuje třidimenzionální obrazy.

Další metodou používanou pro zkoumání vlastností povrchu membrány je zkoumání kontaktního úhlu kapky vody, která poskytuje informaci o hydrofilitě materiálu, ale také drsnosti povrchu [49].

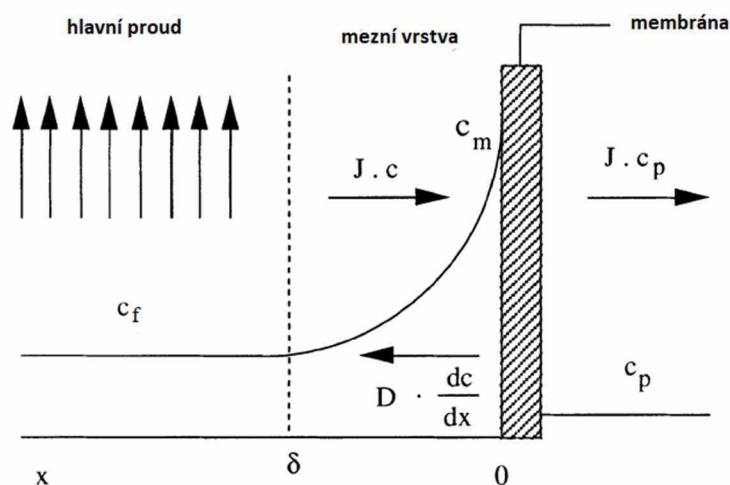
Různými metodami (např. infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací) se také vyhodnocuje chemická struktura aktivní vrstvy a mechanická odolnost membrány. K charakterizaci chemických vlastností se používá celá řada různě pokročilých metod, které dávají různě specifické informace. Pokročilé metody dokážou kvantitativně identifikovat různé funkční skupiny v aktivní vrstvě až do hloubky několika μm . Měření mechanických vlastností se provádí na speciálně připravené struktuře pouze z polymeru tvořícího aktivní vrstvu [49].

Další důležitou vlastností membrány je její zeta potenciál ζ , tedy náboj, který vzniká na jejím povrchu při kontaktu s vodnými roztoky. Na membráně se nejčastěji měří potenciál vznikající při toku roztoku elektrolytu podél membrány, z jehož hodnoty lze vypočítat hodnotu zeta potenciálu a posléze až náboj membrány. Náboj membrány závisí na chemickém složení aktivní vrstvy a výrazně se mění s hodnotu pH. Nejčastějším materiálem aktivní vrstvy komerčně dostupných NF membrán je polyamid. Při neutrálním pH má membrána vyrobená z polyamidu disociované karboxylové skupiny a vykazuje tedy záporný náboj. S poklesem pH roztoku

dochází k snížení stupně disociace těchto skupin až po hodnotu pH, kdy je náboj membrány roven nule, tzv. izoelektrický bod. Dalším poklesem pH dochází k protonaci aminových skupin a membrána vykazuje kladný náboj. Náboj membrány není ovlivněn jen hodnotou pH, ale je také ovlivněn i sorpcí iontů z roztoku [48, 50].

1.3.3 Koncentrační polarizace

Během NF (obecně tlakového membránového procesu) se výkon membrány s časem může měnit, často je pozorován pokles intenzity toku permeátu. Hlavními příčinami bývá zanášení membrány a koncentrační polarizace. Jak víme, membrána je různě propustná pro rozdílné látky. K membráně je přiváděn roztok, a zatímco rozpouštědlo skrz ni může procházet více méně bez omezení, pro rozpuštěné látky vykazuje membrána určitý stupeň záchytu. U povrchu membrány dochází k akumulaci rozpuštěné látky, která ale pomocí zpětné difuze přechází zpět do hlavního toku. Po určitém čase se ustanoví rovnováha, kdy konvektivní tok rozpuštěné látky k membráně se rovná difuznímu toku stejné látky zpět do hlavního proudu. V tzv. mezní vrstvě u povrchu membrány se ustanoví koncentrační profil schematicky zobrazený na obrázku 4 [51].



Obrázek 4: Koncentrační profil u povrchu membrány [51]

Rovnovážný stav můžeme popsat materiálovou bilancí zapsanou v rovnici 3, následnou integrací dojdeme k rovnici 4,

$$Jc + D \frac{dc}{dx} = Jc_p \quad (3)$$

$$\frac{c_m - c_p}{c_f - c_p} = e^{\left(\frac{J\delta}{D}\right)} \quad (4)$$

kde J je tok skrz membránu, D je difuzní koeficient, c_f je koncentrace látky v hlavním proudu, c_m je koncentrace u povrchu membrány, c_p je koncentrace v permeátu, δ je tloušťka mezní vrstvy. Často se také definuje koeficient přestupu hmoty k jako poměr D/δ .

K vyjádření výkonu membrány se často používá tzv. skutečná rejekce R_s , která se liší od pozorované rejekce definované v rovnici 2 použitím koncentrace u membrány, nikoliv v nástřiku. Skutečnou rejekci můžeme zapsat následovně:

$$R_s = 1 - \frac{c_p}{c_m} \quad (5)$$

Protože ale většinou nelze měřit koncentraci u povrchu membrány, spočítáme skutečnou rejekci pomocí rovnice 6, která vychází z rovnic č. 2–5.

$$R_s = \frac{R_0 e^{\frac{J}{k}}}{1 - R_0 \cdot (1 - e^{\frac{J}{k}})} \quad (6)$$

Koeficient přestupu hmoty k také nelze vypočítat z definičního vztahu, protože tloušťku mezní vrstvy můžeme jen těžko měřit. K jeho výpočtu se používá například Sherwoodův vztah s Deisslerovou korelací (rovnice 7) vhodnou pro turbulentní proudění a tubulární membrány,

$$Sh = 0,023 Re^{0,875} Sc^{0,25} \quad (7)$$

ve kterém vystupují Sherwoodovo (Sh), Reynoldsovo (Re) a Schmidtovo (Sc) kritérium. Výpočet těchto kritérií je vyjádřen v rovnicích 8–10,

$$Re = \frac{u \rho d_h}{\eta} \quad (8)$$

$$Sc = \frac{\eta}{\rho D_{i\infty}} \quad (9)$$

$$Sh = \frac{k d_h}{D_{i\infty}} \quad (10)$$

kde u je rychlost proudění nástřiku, ρ je hustota nástřiku, d_h hydraulický průměr (vnitřní průměr tubulární membrány), η je dynamická viskozita nástřiku, $D_{i\infty}$ je difuzní koeficient rozpuštěné látky v nekonečném zředění [51].

1.3.4 Spieglerův–Kedemové model

Modelování tlakových membránových procesů je důležité z několika důvodů. Například umožňuje přímo srovnávat různé membrány, protože parametry vypočtené z matematických modelů přímo ukazují očekávaný výkon. Druhým aspektem je to, že nám modely mohou umožnit lépe pochopit mechanismus toku látky přes membránu a separace při procesu. V neposlední řadě je modelování nepostradatelné pro monitorování procesu, především když dochází k zanášení membrán vedoucím ke změně výkonových charakteristik [52].

Spieglerův–Kedemové model vychází z teorie nerovnovážné termodynamiky a používá se pro popis UF, NF a RO. Membrána je v tomto modelu považována za „černou skříňku“, model nepopisuje samotný mechanismus separace látek skrz ni. Spiegler a Kedemová představili v roce 1966 vzorec pro výpočet toku rozpouštědla J_W a toku rozpuštěné látky J_S skrz membránu (rovnice 11 a 12). Jedná se tedy o relativně starý model, který vykazuje řadu nevýhod. Největší nevýhodou tohoto modelu je zejména absence nějaké představy separačního mechanismu. Naopak jeho velkou výhodou je jeho jednoduchost, jelikož se jedná o dvouparametrový model. Pro jeho řešení je tedy nutné určit pouze dvě neznámé (σ a P). Díky této výhodě bývá stále používán k popisu rejekce v závislosti na intenzitě toku permeátu [53, 54].

$$J_W = P_W(\Delta p - \sigma\Delta\pi) \quad (11)$$

$$J_S = P(c_m - c_p) + (1 - \sigma)J_W c \quad (12)$$

Kde P_W je permeabilita čisté vody, Δp je rozdíl tlaků nad a pod membránou, σ je reflexní koeficient, $\Delta\pi$ je rozdíl osmotických tlaků mezi nástřikem a permeátem, P je permeabilita látky, c je průměrná hmotnostní koncentrace. Z rovnice 12 vyplývá, že tok rozpuštěné látky skrz membránu se skládá z difuzního a konvekčního členu. K difuznímu transportu dochází kvůli rozdílným koncentracím před a za membránou. Konvekční tok je výsledkem tlakového rozdílu [55].

Skutečnou rejekci na základě Spiegler–Kedemové modelu můžeme vyjádřit rovnicí 13.

$$R_s = \frac{\sigma(1 - F)}{1 - \sigma F}, \quad \text{kde } F = e^{-\frac{1-\sigma}{P}J_W} \quad (13)$$

Z tohoto vztahu vyplývá, že rejekce roste s rostoucí intenzitou toku permeátu a dosahuje limitní hodnoty σ při nekonečně velkých průtocích. Reflexní koeficient σ charakterizuje konvektivní transport membránou, protože při nekonečných průtocích může být difuzní tok zcela zanedbán. Při maximální hodnotě σ (100%) je zcela eliminován transport konvekci [45].

K získání parametrů (σ a P) pro rovnici 13 musí být provedeny laboratorní experimenty a vyhodnocena závislost $R=f(J_W)$. Parametr P_W získáme vyhodnocením závislosti $J_W=f(\Delta p)$ při toku čistého rozpouštědla, kdy rovnice 11 přechází na tvar rovnice 14:

$$J_W = P_W \Delta p \quad (14)$$

- **Porézní model (SHP model)**

Steric hindrance pore model vyvinuli v roce 1982 Nakao a Kimura. V tomto matematickém modelu se uvažuje zadržení látek na membráně pouze sterickým efektem. S jeho pomocí můžeme vypočítat koeficienty pro model Spiegler-Kedemové, tedy reflexní koeficient σ podle rovnic č. 15 a 16 a permeabilitu P podle rovnice 17.

$$\sigma = 1 - S_F \left(1 + \frac{16}{9} q^2\right) \quad (15)$$

$$S_F = (1 - q)^2 (1 + 2q - q^2), \text{ kde } q = \frac{r_s}{r_p} \quad (16)$$

$$P = D S_D \frac{A_k}{\Delta X}, \text{ kde } S_D = (1 - q)^2 \quad (17)$$

S_D a S_F jsou faktory sterického odporu pro difuzi a filtraci, q je poměr poloměru rozpuštěné látky ku poloměru póru, D je difuzivita, A_k je porozita membrány a ΔX je tloušťka membrány [56].

1.3.5 Odstraňování léčiv pomocí nanofiltrace

Nanofiltrace je vedle reverzní osmózy hlavním membránovým procesem, u kterého se předpokládá možnost využití k odstraňování reziduí léčiv z odpadní vody. Přestože nanofiltrace už je známá poměrně dlouhou dobu, mnoho jevů, které při ní probíhají, ještě není podrobně popsáno a v čištění odpadních vod není tento proces běžně používán. Mnoho článků se zaměřuje spíše na matematické modelování procesu, objasnění transportních jevů, vliv provozních podmínek a zanášení membrán nebo na čištění modelových roztoků [57]. Následující kapitola je zaměřena na použití zejména komerčně dostupných membrán na separaci léčiv.

Poměrně rozsáhlý výzkum byl proveden v roce 2018 vědci z Brazílie. Modelový roztok pěti léčiv (paracetamol, ibuprofen, diclofenac, metamizol a kofein) zkoušeli vyčistit pomocí NF a RO. Vybraná NF membrána NF90 od výrobce Dow Filmtec měla deklarovaný cut-off v rozmezí 200–400 Da. Součástí výzkumu byla také charakterizace membrány pomocí SEM a kontaktního úhlu. Samotné měření bylo provedeno při různých rozdílech tlaků a různých hodnotách pH. Nanofiltrace byla schopná dosáhnout rejeckce více než 88 % pro každé z léčiv. Paracetamol a kofein ukázaly poměrně silnou závislost na hodnotě pH, v neutrálním prostředí byla rejeckce nejnižší pro tyto dvě látky. Například při pH = 5 byla dosažena rejeckce alespoň 95 % pro všech pět léčiv. Pro experimenty s RO byla vybrána membrána BW30, která dosáhla rejeckcí více než 98 % pro tři z pěti léčiv. Rejeckce paracetamolu a kofeinu se pohybovala mezi 90 a 95 % v závislosti na pH. Autoři předpokládají, že u NF byla separace výrazně ovlivněna sterickým efektem, elektrostatickými silami a hydrofobním mechanismem, zatímco pro RO převládá mechanismus rozpouštění a difuze [58].

Separaci antibiotika norfloxacinu z vodného roztoku pomocí dvou různých NF membrán se zabývali v roce 2018 vědci v Brazílii. Použili membrány NF 90 s hodnotou cut-off 200 Da a NF 270 s hodnotou cut-off okolo 400 Da. Obě membrány byly od výrobce Filmtec z USA. Teoreticky by obě membrány měly být schopné dokonale odstranit veškeré léčivo, protože průměr molekuly norfloxacinu je větší, než jsou velikosti pórů. Prakticky bylo dosaženo rejeckce více než 97 % pro membránu NF 270 a více než 98 % pro NF 90. Při stejném rozdílu tlaků a stejné počáteční koncentraci byl tok permeátu takřka dvojnásobný pro membránu NF 270, ačkoliv rozdíl v účinnosti separace byl zanedbatelný [59].

Kombinací NF a ozonizace se zabývali vědci v Portugalsku. Článek z roku 2023 pojednává o možnosti odstranění 11 různých antineoplastik (léčiva užívaná v terapii nádorových onemocnění) čtyřmi způsoby: 1. samostatnou NF, 2. NF a následnou ozonizací, 3. NF a následnou ozonizací s přídavkem H₂O₂, 4. NF a následnou ozonizací s přídavkem H₂O₂ a UV ozařováním. Použit byl membránový modul se spirálově vinutou membránou DK4040F30 od Nizozemského výrobce SUEZ membranes. Podle autorů není nanofiltrace ani ozonizace schopná odstranit léčiva jako samostatný proces, jejich spojením se ovšem podařilo efektivně odstranit 7 z 11 léčiv. Při použití 3. a 4. postupu bylo dosaženo odstranění více než 98 % všech léčiv. Třetí metoda se tedy jeví jako nejvýhodnější, vzhledem k nižší energetické náročnosti. Podle autorů by se takto vyčištěná voda mohla použít jako zdroj pitné vody. Nepředpokládá se žádný negativní vliv zbytků léčiv při požívání takto vyrobené (upravené) pitné vody [60].

Článek z roku 2022 testoval odstranění třech aktivních farmaceutických látek (kofein, SMX, omeprazol) pomocí 3 různých NF a 3 různých RO membrán. Jednou z vlastností membrán, na kterou se autoři zaměřili, byla drsnost a hydrofobicita povrchu měřená pomocí kontaktního úhlu kapky vody. Ačkoliv se vlastnosti povrchu jednotlivých RO membrán lišily, u všech bylo dosaženo rejeckce okolo 99 % pro každé z léčiv. Při nanofiltraci byl stupeň odstranění ovlivněn různými faktory. Například membrána XN45 výrobce Trisep dosáhla lepší rejeckce SMX při přítomnosti anorganických solí. Rejeckce SMX byla u všech NF membrán vyšší v mírně alkalickém prostředí, protože SMX má jako jediný z těchto tří léčiv záporný náboj. Použití reálné odpadní vody a tedy přítomnost anorganických solí ovšem způsobila nižší rejeckce a výraznější pokles intenzity toku permeátu při déle trvajících experimentech [61].

V článku z roku 2019 se vědci z Turecka zaměřili na separaci paracetamolu, diclofenacu a ibuprofenu z modelových roztoků. Použili ovšem membrány s velmi vysokými hodnotami cut-off. Polyethersulfonové membrány NF 50 a NF 10 mají deklarované hodnoty 1000 a 3000 Da. Autoři v tomto článku potvrdili, že separace pomocí NF závisí vedle molekulové hmotnosti také na rozpustnosti látky, rozdělovacím koeficientu, disociační konstantě nebo dipólovém momentu. Membrána NF 50 dosáhla rejeckce diclofenacu 99,74 % při pH = 3, 80,54 % pro ibuprofen při neutrálním pH a 36,16 % pro paracetamol při pH = 12. Podle autorů jsou výsledky srovnatelné s méně porézními membránami, bylo jich ale dosaženo pouze v optimálních podmínkách a na roztocích jednoho léčiva. Při separaci všech tří léčiv najednou zákonitě nemůžeme splnit optimální podmínky pro všechna léčiva. Rejeckce v případě směsi tedy byly nižší. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při pH = 3, rejeckce dosáhli hodnot 49,7 %, 55,13 % a 30,7 % pro ibuprofen, diclofenac a paracetamol [62].

Separaci estronu, estradiolu a salicinu zkoumali vědci v roce 2009. Dvě různé komerčně dostupné membrány (UTC-20, Toray, a NF270 DOW Filmtec) byly použity v experimentech. Rejeckce estradiolu a estronu byla nižší, než se předpokládalo z cut-off hodnoty membrány a z molekulové hmotnosti látek. Rejeckce salicinu byla oproti tomu poměrně vysoká, autoři to vysvětlují větší hydrofilicitou této látky. Součástí studie bylo také ohodnocení ekonomické stránky NF při úpravě vody na vodu pitnou a podle autorů by byl proces ve stejném uspořádání ekonomicky neúnosný [63].

Odstranění 22 různých léčiv a endokrinních disruptorů pomocí RO a NF bylo předmětem článku z roku 2008. Výsledky ukázaly vysokou rejeckci všech látek při použití RO, ale velmi nekonzistentní výsledky pro NF. Některá léčiva nebyla separována prakticky vůbec, jiná

dosáhla rejekce až 95 %. Zřejmě nejdůležitější vlastností byla hydrofobicita (vyjádřená rozdělovacím koeficientem oktanol–voda, $\log K_{OW}$). Látky, které vykazují vyšší hydrofobicitu (vyšší hodnoty $\log K_{OW}$) dosahovaly vyšší rejekce. Dalším faktorem snižujícím rejekci polutantů by mohla být přítomnost bivalentních iontů, především Ca^{2+} [64].

Poměrně rozsáhlý výzkum byl proveden v Německu v roce 2010. Roztoky různých léčiv a jiných mikropolutantů vědci čistili pomocí vybraných NF membrán (NF 90 s hodnotou cut-off 200 Da, NF 200 s hodnotou cut-off 290–360 Da a NF 270 s hodnotou cut-off 200–300 Da). Hlavním parametrem ovlivňujícím rejekci znečišťujících látek byla podle autorů molekulová hmotnost a samozřejmě hodnota cut-off konkrétní membrány. Pokud byly tyto dvě hodnoty poměrně blízké, uplatňovaly se i jiné mechanismy než jen síťový efekt. Experimenty byly provedeny na modelových roztocích s koncentracemi podobnými těm, které můžeme detekovat v povrchových vodách. Rejekce, kterých vědci dosáhli pro jednotlivá léčiva, jsou sepsána v Tabulce 1. U skutečných vzorků by pravděpodobně byla účinnost separace nižší kvůli zanášení membrán a kvůli přítomnosti mnoha látek, které mohou různými způsoby interagovat s membránou a s polutanty. Tento článek tedy autoři spíše považují za jakýsi „odrazový můstek“ pro další experimenty s užším zaměřením [65].

Tabulka 1: Separace léčiv pomocí NF podle experimentů Lipp a kol. [65]

látka	membrána	poč. koncentrace [ng/l]	kon. koncentrace [ng/l]	rejekce [%]	čas experimentu [h]
amitriptylin	NF 90	402	50	88	8
fenoprofén	NF 90	150	<10	>93	10
fenoprofén	NF 270	110	15	86	10
ibuprofen	NF 90	150	<10	>93	10
kofein	NF 200B	125	30	76	2
kyselina klofibrová	NF 90	150	<10	>93	10
kyselina klofibrová	NF 270	150	14	91	10
metformin	NF 90	402	227	56	8
naproxen	NF 90	130	<10	>92	10
pentoxifylin	NF 90	457	92	80	8
piracetam	NF 90	1397	<150	>72	8
triamteren	NF 90	603	81	87	8
verapamil	NF 90	525	<50	>91	8

1.4 Metformin

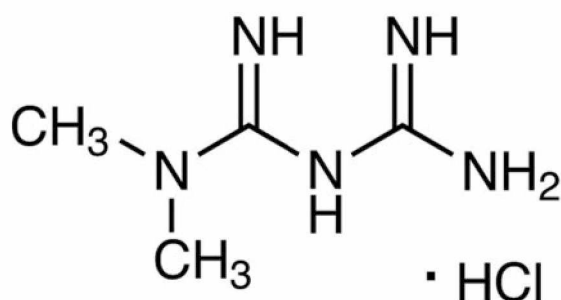
Metformin je lék patřící do skupiny biguanidů, který se používá především k léčbě cukrovky 2. typu (DM-2). Jde o léčivo s krátkým biologickým poločasem a s nižším rizikem laktátové acidózy než jiná léčiva. Užívá se ve formě soli metformin hydrochlorid, ale pro zjednodušení

budeme toto léčivo dále označovat jako metformin (MET) [66]. K léčbě cukrovky se používá už déle než 60 let, protože má vynikající schopnost snižování glukózy v krvi, postupně ovšem byly objeveny další možnosti využití tohoto léčiva. Mezi ně patří léčba různých druhů rakoviny, obezity, nemocí jater, kardiovaskulárních onemocnění nebo onemocnění ledvin. Léčivo vykazuje různé efekty skrze různé metabolické dráhy, některé mechanismy působení ovšem zatím nebyly objasněny.

Metformin se užívá orálně, nejčastěji ve formě tablet. Po požití se léčivo vstřebává pomocí enterocytů v tenkém střevě, část léčiva prochází prostou difuzí, zbytek je transportován pomocí různých transportních enzymů. Krevním řečištěm je poté aktivní látka dopravena do jater, kde funguje jako inhibitor tvorby glukózy. Metformin ovšem není v játrech metabolizován, ale je vylučován zpět do krevního řečiště a odváděn do ledvin, kde beze změny přechází do moči a je vylučován. Asi 90 % účinné látky je takto vylučováno během 24 hodin [67].

K dalším potenciálním efektům MET se řadí zvýšení vstřebávání glukózy, zvýšení účinnosti inzulínu, snížení syntézy mastných kyselin a triglyceridů a zvýšení beta-oxidace mastných kyselin. Dále může zvyšovat využití glukózy v periferních tkáních a snížit absorpci glukózy střevním epitelem. Jelikož MET nestimuluje endogenní sekreci inzulínu, nezpůsobuje jeho užívání hypoglykémii nebo hyperinsulinémií, což jsou časté vedlejší efekty jiných léků na diabetes.

Metformin, systematickým názvem 1,1-dimethylbiguanidhydrochlorid, je bílá krystalická látka. Její strukturní vzorec je na obrázku 5, v Tabulce 2 jsou vybrané fyzikální a chemické vlastnosti tohoto léčiva.



Obrázek 5: Strukturní vzorec metformin hydrochloridu

Tabulka 2: Vybrané vlastnosti metformin hydrochloridu [64]

Vlastnost	metformin hydrochlorid
sumární vzorec	$C_4H_{12}ClN_5$
molekulární hmotnost	165,63 g/mol
rozpuštnost ve vodě	1,38 mg/ml při 25 °C
pK _a	12,33
tlak par	$7,58 \cdot 10^{-5}$ mmHg při 25 °C
bod tání	223-226 °C

1.4.1 Metformin ve vodách

Podle údajů z roku 2018 užívalo toto léčivo 45,6 % všech pacientů, kteří se v Česku léčili s cukrovkou 2. typu. Ve Spojených státech amerických to bylo až 57,8 % [68]. Preskripce MET v posledních desetiletích lineárně stoupá [69], jeho zvyšující se přítomnost v odpadních a povrchových vodách tedy není překvapivá. Farmaceutika obecně byla nalezena v řekách po celém světě a MET bývá ve vědeckých člancích často popisován jako „všudypřítomný“ [8].

Metformin, který nezměněný prošel lidským organismem, si najde cestu do komunální odpadní vody a následně do čističky odpadních vod. Nejvyšší naměřená koncentrace v odpadních vodách dosáhla hodnoty 702 µg/l. a byla naměřena v Americe v čističce odpadních vod, která zpracovávala mimo jiné i odpadní vody z jedné středně velké nemocnice. Vysoké koncentrace v odpadních vodách byly zaznamenány také v Portugalsku (325 µg/l) a v Německu (142,3 µg/l). Žádná z běžně používaných metod v ČOV není schopná MET a jeho deriváty odstranit. Významná část MET a jeho produktů rozkladu, především guanylurey (GUA), tedy procesem čištění prochází a je vypouštěna do recipientu [70].

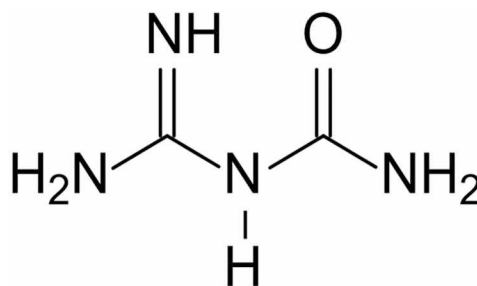
Největším zdrojem MET v povrchových vodách jsou samozřejmě vody vypuštěné z ČOV. Jeho přítomnost a koncentrace závisí na spotřebě léčiv, stupni odstranění v ČOV a stupni zředění po vypuštění. Největší množství MET v povrchových vodách bylo zaznamenáno v Americe. V rozsáhlém průzkumu vod z 12 vodních toků byla zjištěna přítomnost v 71 % všech vzorků, maximální koncentrace byla 33,6 µg/l. Výrazně vyšší byla koncentrace GUA, například v Německu byla analyzována voda z řeky Erpe a byla nalezena koncentrace až 222 µg/l [70].

Přítomnost MET v pitné vodě byla zjištěna hlavně tam, kde se konzumuje upravená povrchová voda. Koncentrace v řádu nanogramů na litr byla ovšem shledána zdravotně nezávadná. Pouze malé množství výzkumů se soustředilo na spodní vody, například v Mexiku nebo Číně zjistili řádově nižší koncentrace MET než ve vodách povrchových [71].

Metformin se akumuluje ve vodních rostlinách, neřídka ale také v zemědělských plodinách, které jsou zavlažovány vodou vyčištěnou v ČOV [72]. Podle některých výzkumů by mohla mít přítomnost tohoto léčiva negativní dopad i na živočichy, například jde o narušení endokrinní soustavy ryb vedoucí ke snížení plodnosti a případně i k výskytu hermafroditů [73]. Podle jiných vědců je ovšem potřeba tento fenomén lépe prozkoumat a použít jinou metodiku výzkumu [74]. Jiný výzkum z roku 2023 ukázal, že koncentrace MET podobné skutečným koncentracím v povrchových vodách mohou působit cytotoxicky. V tomto případě byl sledován stav červených krvinek ryb dáanio z čeledi kaprovití. Dalším příkladem je práce kanadských vědců, kteří zkoumali vliv různých koncentrací MET na půdní živočichy, konkrétně na žížalu hnojní (*Eisenia fetida*). Při vyšších koncentracích byly pozorovány poruchy metabolismu, které odpovídaly podobnému působení látek jako u lidí, mortalita byla ovšem nulová [75].

1.4.2 Odstraňování metforminu

Jak již bylo dříve zmíněno, MET patří k léčivům, která se v odpadních vodách vyskytují často a ve vysokých koncentracích. Procesem čištění ovšem neprochází beze změny. Působením mikrobů se značná část rozkládá na další produkty, především guanylureu (GUA), jejíž koncentrace ve finálním výtoku z ČOV může být až desetkrát větší než koncentrace MET. Ze strukturního vzorce na obrázku 6 je zřejmé, že mnoho vlastností bude tato látka sdílet s MET. Co se ekotoxicity týče, existuje jen malé množství studií. Pokusy na některých druzích ryb a plžů ukázaly efekt podobný MET, tedy pokles hmotnosti a zpomalení růstu, případně i ovlivnění rozmnožovací soustavy. Negativní vliv byl hlavně u ryb pozorován při řádově nižších koncentracích než u MET [76–79].



Obrázek 6: Strukturní vzorec guanylurey

Němečtí vědci v roce 2012 testovali v laboratorním měřítku účinnost odstranění MET a GUA různými procesy, které se používají k čištění a úpravě vody. V reaktoru s pevným ložem došlo

k takřka úplné přeměně MET na GUA, tento produkt ovšem nebyl dále nijak metabolizován. Odbourávání léčiva nejprve probíhalo velmi pomalu, až po třiceti dnech se proces zrychlil. Při opětovném přidání MET probíhal proces velmi rychle, mikroorganismy se tedy zpočátku pouze potřebovaly aklimatizovat [80, 81].

Dalším procesem byla flokulace pomocí solí hliníku a železa, výsledky ovšem ukázaly velmi nízkou efektivitu. Odstranění pomocí ozonizace bylo testováno zvláště na roztocích jednotlivých látek. Guanylurea byla oxidována o něco rychleji, rozdíl byl ovšem zanedbatelný. Po šedesáti minutách byly koncentrace sníženy o více než polovinu, zbývající koncentrace by ovšem musela být snížena jiným procesem [80, 81].

Pokus s filtrací na aktivním uhlí ukázal, že dochází k nezvykle rychlému zasyčení sorbentu MET a následnému výraznému snížení efektivity. Pro GUA nebyl experiment opakován, kvůli blízkým fyzikálně-chemickým vlastnostem se předpokládá stejný nebo velmi podobný výsledek [80, 81].

Při chloraci došlo k poklesu koncentrace MET na polovinu během 5 hodin, reakční směs se ovšem velmi rychle zabarvila do sytě žluté, vzniká tedy blíže nespecifikovaný produkt. S vyšším poměrem chloru se zabarvení snížilo. Jeden z produktů chlorace, který bylo možné analyzovat, byl dimethylamin. Ten v tomto experimentu tvořil asi 20 % produktů. Dřívější studie ukázaly, že může docházet k rozkladu až na močovinu [80–82].

1.4.3 Pokročilé metody odstraňování metforminu z vody

Pokročilé metody značí jakési doplňkové čištění, které se v ČOV běžně nepoužívá, ale ve vědeckých člancích jsou tyto metody často navrženy, případně experimentálně ověřeny jako způsoby čištění odpadních vod, případně pro úpravu pitné vody. Mnoho vědců se snaží najít optimální metody pro odstranění konkrétních látek z vod.

Adsorpce

Velké množství vědeckých článků se zabývá možností odstraňování MET pomocí adsorpce. Někteří vědci se zaměřili na obecné zákonitosti a matematické modelování různých sorbentů. Pro většinu materiálů byl jako nejvhodnější model pseudo druhého řádu pro popsání kinetiky procesu a Langmuirův nebo Freundlichův model izotermie. K nejdůležitějším parametrům procesu patří pH, u každého sorbentu by jeho vliv měl být důsledně zkoumán, aby byl nalezen optimální podmínky. Metformin se zřejmě adsorbuje pomocí vodíkových můstků, elektrostatickými silami nebo tzv. π - π elektron-donor-akceptorovou vazbou [28].

Adsorpci MET na oxid grafenu zkoumali vědci z Indie. Díky speciálnímu postupu výroby bylo dosaženo lepších výsledků než u dřívějších studií. Vědci dosáhli maximální kapacity sorbentu 122,61 mg/g, ideálními podmínkami bylo pH = 6,26 při teplotě 20,5 °C. Náplň mohla být až šestkrát regenerována pomocí roztoku NaOH bez výrazné ztráty efektivity. Výzkum dále ukázal, že adsorpce zpočátku probíhala jako chemisorpce a až později jako fyzikální adsorpce [83].

Tým vědců z Kanady se zabýval adsorpcí MET na kompozitním materiálu z křemíku a hliníku (silica-alumina). Struktura materiálu byla nejprve důkladně prozkoumána pomocí elektronového mikroskopu a rentgenovou krystalografií. Dále byla zkoumána kyselost povrchu, protože se předpokládá vznik center s vlastnostmi Brønstedovy kyseliny, která hrají klíčovou roli při adsorpci MET. Maximální adsorpční kapacity 46 mg/g bylo dosaženo při pH = 9, regenerace sorbentu byla prováděna termicky, po 3 cyklech klesla efektivita na 95 % původní hodnoty [84].

Zeolity jsou minerály s mikroporézní strukturou, díky čemuž se hodí jako katalyzátory nebo sorbenty. Článek z roku 2019 zkoumá možnost využití Fe-ZSM-5 zeolitu k adsorpci MET z vodných roztoků. Jde o běžný aluminosilikátový zeolit, který byl impregnován nosičem železa. Mikrostruktura byla opět studována pomocí elektronové mikroskopie a rentgenovou krystalografií. Největší adsorpční kapacity 14,992 mg/g bylo dosaženo při 25 °C při pH = 8,33 [85].

AOP

Přítomnost nových kontaminantů v odpadních vodách si žádá vývoj moderních metod, které by doplnily zavedené postupy. Velkou pozornost v tomto ohledu přitahují tzv. pokročilé oxidační procesy (AOP). Příkladem je elektro-Fentonova oxidace, která kombinuje elektrolýzu s Fentonovým procesem, což vede ke vzniku vysoce reaktivních částic. Optimální parametry jako je pH, elektrický proud nebo koncentrace Fe^{2+} pro degradaci MET zkoumali vědci z Filipín. Podle jejich závěrů by elektro-Fentonova oxidace mohla být široce využívána k odstraňování MET a jiných léčiv. Touto metodou bylo odstraněno více než 99 % MET, optimálními podmínkami bylo pH = 3 a elektrický proud 300 mA. Koncentrace Fe^{2+} neměla významný vliv. Pro velkoobjemové využití autoři doporučují spíše nižší koncentrace v rozmezí 0,1 až 0,3 mol/l [86].

Na degradaci léčiv pomocí foto-Fentonovy metody se zaměřili vědci ze Švýcarska. Zkoumali vliv koncentrace Fe^{2+} a H_2O_2 na rozklad léčiv při použití UV záření a při simulaci denního

světla. Méně než 24 % MET bylo ovšem odstraněno i při optimálních podmínkách, jediným testovaným léčivem, které dosáhlo horšího výsledku, byl gabapentin. Například diclofenac nebo benzotriazol byly takřka úplně odstraněny, co se MET týče, autoři doporučili studium jiných metod pro jeho odstranění [87].

Dalším procesem s potenciálním využitím při odstraňování léčiv z vody je fotokatalytická degradace. Studie z roku 2018, zaměřená na odstranění amoxicillinu a MET, ukázala slibné výsledky. V laboratorním experimentu byl použit TiO_2 jako katalyzátor a reakční nádoba byla ozařována UV zářením o vlnové délce 365 nm. Byl sledován stupeň odstranění při různých podmínkách, jmenovitě počáteční koncentraci kontaminantů, dávce TiO_2 , počáteční hodnotě pH a reakčním časem. Maximálního stupně odstranění MET bylo dosaženo při $\text{pH} = 7,6$, koncentraci TiO_2 563 mg/l a reakčním časem 150 min. Účinnost byla nejvyšší při nejnižší počáteční koncentraci kontaminantů, v tomto případě 10 mg/l. Analýza na TOC dokázala, že z více než 60 % došlo k rozkladu až na minerální produkty. Podle autorů by se podobná metoda mohla využívat jako předstupeň čištění odpadních vod z nemocnic [88].

Slibných výsledků dosáhli vědci z Číny při použití procesu využívajícího UV záření a siričitanu za přítomnosti kyslíku. V reakční směsi vznikají síranový radikál ($\text{SO}_4^{\cdot-}$), hydroxidový radikál (OH^{\cdot}), atomární vodík (H^{\cdot}) a hydratovaný elektron (e_{aq}^-). Jako nejvhodnější podmínky bylo vyhodnoceno alkalické pH ($\text{pH} \geq 9$), 10 mmol dávka Na_2SO_3 a UV záření o intenzitě $4,092 \mu\text{W}/\text{cm}^2$. Během 3 hodin se koncentrace MET snížila o 86 %, proces navíc ukázal mimořádnou denitrifikační schopnost, vzniká tedy jen minimum nebezpečných meziproductů [89].

Degradaci MET pomocí síranových radikálů testovali také vědci ze Španělska a Mexika. V experimentálním uspořádání bylo opět využito UV záření, jako zdroj radikálů byl ovšem použit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Byl sledován stupeň odstranění léčiva, ale také hodnota TOC, která vyjadřuje na kolik se látka rozkládá až na minerální produkty. Na výsledky pokusů měly největší vliv počáteční koncentrace MET a $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Při nízkých koncentracích kontaminantu a při koncentraci oxidovadla 5000 $\mu\text{mol}/\text{l}$ bylo odstraněno až 87,3 % MET, přičemž až 64 % bylo rozloženo až na minerální produkty. Hodnota pH neměla významný vliv. Zajímavé ovšem je, že v oblasti kyselého pH mělo zvýšení teploty příznivý vliv, zatímco v bazické oblasti tomu bylo naopak [90].

Nanofiltrace

Velké množství vědeckých článků se zaměřuje na odstraňování léčiv a jiných nových polutantů pomocí tlakových membránových procesů, jen málo se jich ale zaměřilo přímo na MET. Rejekci pěti různých léčiv včetně MET pomocí nanofiltrace a reverzní osmózy zkoumali vědci z Brazílie. Jako nástřík použili vodu z řeky Doce s koncentrací MET 36 ng/l. Kromě toho voda obsahovala betamethazon, flukonazol, fenylbutazon a prednison. Pokusy s různými membránami ukázaly velmi dobrý potenciál pro odstraňování léčiv. Výsledky ukázaly, že při takto nízkých koncentracích bylo dosaženo velmi vysoké rejeckce, nanofiltrace byla srovnatelná s reverzní osmózou. Jako nejvýhodnější se zdá NF membrána DK od firmy Osmonics, která dosáhla dobré rejeckce léčiv a vysokého odsolení při vysoké intenzitě toku permeátu, nízké tendenci k zanášení a nízké spotřebě energie [91].

Článek španělských vědců z roku 2021 pojednává o možnosti odstranění kofeinu, methylparabenu a MET pomocí NF. Na membráně NF99 výrobce Alfa Laval byl testován vliv tlaku při čištění nástříku obsahujícího 25 mg/l kofeinu, 25 mg/l methylparabenu a 10 mg/l MET. Pro MET bylo dosaženo rejeckce až 80 % při tlakovém rozdílu 25 barů, což autoři článku považují za dobrý výsledek, který ukazuje potenciální využití ve větším měřítku. Experimenty na jiných membránách byly prováděny pouze s roztokem obsahujícím methylparaben, který nebylo možné efektivně odstranit pomocí NF99 [92].

V poloprovozním měřítku testovali vědci z Kanady možnost využití reverzní osmózy k čištění komunálních odpadních vod. Jako nástřík byla použita voda ze sekundárního stupně čištění v ČOV, která obsahovala 13 sledovaných léčiv. Jednotka RO se skládala ze dvou sériově zapojených membránových modulů se spirálně vinutou membránou s aktivním povrchem 37,2 m². Rejeckce každého z léčiv přesahovala 97 %, výjimkou ale byl ciprofloxacin, který byl odstraněn pouze ze 33 % a MET, jehož koncentrace byla snížena o 92,6 %. Ve stejné studii byl také testován proces ozonizace, který sice některá léčiva odbourával takřka dokonale, jiná ale velmi málo. Metformin se ukázal jako nejvíce odolný vůči tomuto postupu, bylo dosaženo stupně odstranění pouze 16 % [93].

1.5 Sulfamethoxazol a trimethoprim

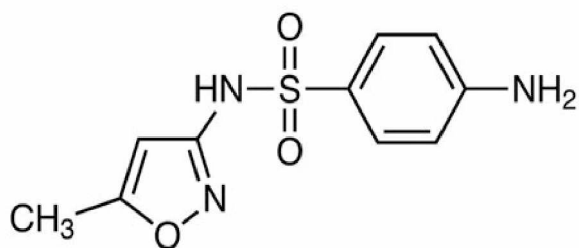
Sulfamethoxazol (SMX) patří mezi sulfonamidová chemoterapeutika, což jsou obecně analogy kyseliny para-aminobenzoové, u nichž je karboxylová skupina nahrazena skupinou sulfonamidovou. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici syntézy kyseliny listové. Sulfonamidy působí bakteriostaticky, ale mají velmi různorodé farmakokinetické vlastnosti.

Sulfamethoxazol má dlouhý biologický poločas a snadno proniká do tkání a sekretů, ve kterých udržuje terapeuticky účinnou koncentraci po dobu až 12 hodin [66]. Sulfamethoxazol, systematickým názvem 4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl) benzen sulfonamid, je bílý prášek či krystaly. Jeho strukturní vzorec je na obrázku 7, v Tabulce 3 jsou vypsány některé jeho fyzikální a chemické vlastnosti [66].

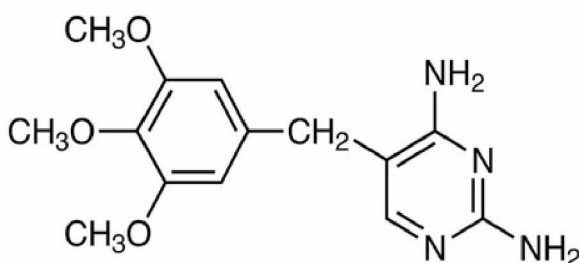
Trimethoprim (TMP) je derivát diaminopyrimidinu, který taktéž působí bakteriostaticky. Jeho antibakteriální spektrum je ve srovnání se sulfonamidovými léčivými širší. Mechanismem účinku je také velmi podobný, místo zásahu v biosyntéze kyseliny listové se ovšem liší. Tato vlastnost vede k významnému synergickému účinku se sulfonamidovými léčivými, jehož důsledkem je bakteriocidní účinek, vyšší antibakteriální účinnost a rozšířené antibakteriální spektrum. Kombinace sulfamethoxazolu s trimethoprimem se nazývá co-trimoxazol (SXT), v léčích jsou tyto látky nejčastěji v poměru 5:1 (SMX:TMP) [66]. Trimethoprim, systematickým názvem 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidin-2,4-diamin, je bílý prášek. Jeho strukturní vzorec je na obrázku 8, v Tabulce 4 jsou vypsány některé fyzikální a chemické vlastnosti [66].

Léčiva s touto kombinací aktivních látek se v Evropě prodávají například pod obchodními názvy Biseptol, Cotrimoxazol nebo Sumetrolim, v Severní Americe například jako Bactrim, Septra nebo Nu-Cotrimox. Používají se jako antibiotikum k léčbě infekcí močových cest, akutního zánětu středního ucha, chronické bronchitidy, pneumonie, střevních infekcí nebo nokardiózy (plicní onemocnění).

Léky obsahující SXT se užívají orálně, nejčastěji ve formě tablet. Obě účinné látky se velmi rychle absorbují a jsou přepravovány krevním řečištěm. Část se ihned metabolizuje, případně se váže na transportní proteiny. Za účinnou látku pokládáme v obou případech čistou složku, její koncentrace v krvi je největší 1-4 hodiny po požití. Biologický poločas obou látek se blíží 10 hodinám. Obě látky se vylučují především skrze ledviny, a to jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí, ale část látek se také může dostávat do mateřského mléka, sekretu dýchacích cest nebo do poševního sekretu [66].



Obrázek 7: Strukturní vzorec SMX



Obrázek 8: Strukturní vzorec TMP

Tabulka 3: Vybrané vlastnosti sulfamethoxazolu [94]

Vlastnost	sulfamethoxazol
sumární vzorec	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$
molekulární hmotnost	253,28 g/mol
rozpuštnost ve vodě	610 mg/l při 37 °C
pK _a	6,16
tlak par	$6,9 \cdot 10^{-8}$ mmHg při 25 °C
bod tání	167-171 °C

Tabulka 4: Vybrané vlastnosti trimethoprimu [95]

Vlastnost	trimethoprim
sumární vzorec	$C_{14}H_{18}N_4O_3$
molekulární hmotnost	290,32
rozpuštnost ve vodě	0,4 mg/ml při 25 °C
pK _a	7,12
tlak par	$9,9 \cdot 10^{-9}$ mmHg při 25 °C
bod tání	199-203 °C

1.5.1 SMX a TMP ve vodách

Sulfonamidy patří mezi první široce využívaná syntetická antibiotika, komerčně dostupné byly již od 30. let minulého století, zhruba o třicet let později se začaly kombinovat s TMP. Zřejmě kvůli plošnému předepisování těchto léčiv vzniklo velké množství patogenů rezistentních na obě aktivní složky a v posledních desetiletích jejich využití spíše klesá. Pro některá onemocnění, zejména zánět močových cest nebo zánět středního ucha, jsou ovšem nezastupitelná. Proto stále patří mezi nejvíce používaná antibiotika, podle některých údajů tvoří například 6,1 % všech předepsaných antibiotik v USA nebo 10–15 % ve Skandinávii [96, 97].

Přestože globální spotřeba SMX a TMP nestoupá, byly obě tyto látky nalezeny v povrchových vodách na každém kontinentu kromě Antarktidy. Sulfamethoxazol je navíc jednou z látek, které byly nalezeny v koncentracích dostatečně vysokých pro možné ekologické dopady [8]. Nadprůměrné koncentrace SMX byly naměřeny v Číně, Indii, Brazílii, Francii nebo Kamerunu, zdaleka nejvyšší koncentrace byla detekována v Keni (až 142,6 µg/l) [98]. Ačkoliv TMP byl nečastěji detekován ve vzorcích povrchových vod, jeho koncentrace byly spíše nižší a nebylo možné dohledat mnoho zdrojů udávajících konkrétní výsledky.

Je nutné si uvědomit, že antibiotika obecně se nepoužívají pouze v humánní medicíně. Podle některých odhadů je až 75 % všech antibiotik využíváno veterinárně [99]. I zdravým zvířatům jsou rutinně podávána léčiva, což vede ke zrychlení vzniku rezistence bakterií proti antibiotikům. Jedná se také o další cestu, kterou tyto látky pronikají do životního prostředí. Tato cesta je navíc mnohem méně regulovaná a její dopady je neskutečně těžké kvantifikovat. Například kravská kejda se často používá jako hnojivo a díky tomu se zbytky léčiv dostávají do půdy, do zemědělských plodin a také do povrchových i podzemních vod. Z toho důvodu mohou také existovat enormní rozdíly i v poměrně zeměpisně blízkých lokacích [100].

Sulfamethoxazol a sulfonamidová léčiva obecně nevykazují mutagenní nebo karcinogenní účinky, jejich toxicita pro vyšší organismy (obratlovce) není vysoká a nepředpokládá se přímý vliv těchto léčiv v životním prostředí na lidské zdraví. Podle některých zdrojů ovšem mohou i nízké koncentrace SMX, řádově v tisícinách až setinách miligramů na litr, mít vysoce toxický efekt na vodní mikroorganismy a také mohou výrazně ovlivnit růst a vývoj vodních rostlin [101]. Výzkum švédských vědců ukázal, že přítomnost SMX ve vodě může zhoršovat imunitu sladkovodních korýšů a zvyšovat tak možnost virové nákazy [102]. Jiný tým vědců zkoumal možné negativní dopady SMX na růst a vývoj ryb. Výsledky jejich experimentu na druhu

tlamoun nilský neukazují potlačení růstu, vyšší koncentrace ovšem způsobovaly poškození jater [103].

Přestože určité množství TMP je běžně přítomno v povrchových vodách, toxické účinky na životní prostředí se pokládají za nepravděpodobné. Podle některých studií může TMP potlačovat růst sladkovodních rostlin a řas, případně ovlivňovat plodnost a aktivitu bezobratlých živočichů. Tyto jevy se však prokazatelně projevují až při koncentracích, které jsou mnohem vyšší než ty ve skutečných vzorcích povrchových vod [104–106]. Podle jiného výzkumu ovšem můžou mít koncentrace TMP v řádu desítek $\mu\text{g/l}$ toxický účinek na rozsivky druhu *Phaeodactylum tricorutum*, což může být problémem především kvůli používání antibiotik v akvakultuře [107].

1.5.2 Odstraňování SMX a TMP

V letech 2011 a 2012 probíhal výzkum v Českých Budějovicích, ve kterém bylo sledováno velké množství léčiv v odpadní vodě, jejich množství po vyčištění v ČOV a také sezónní změny koncentrací. Trimethoprim i sulfamethoxazol patřily k látkám, které byly nalezeny v každém vzorku odpadní vody i vody vyčištěné. Průměrná účinnost odstranění byla 58 % pro SMX a pouze 20 % pro TMP. Tato studie ovšem nehovoří o konkrétním mechanismu odstranění těchto léčiv [108]. Předpokládá se, že SMX je spíše odbouráváno působením mikroorganismů v aktivovaném kalu, zatímco TMP je vůči nim odolný a je degradován až v denitrifikačních nádržích [109–111].

Schopnost konvenčních čistících metod odstranit různá léčiva zkoumali vědci ze Švýcarska. Mezi farmaceutika s největší koncentrací v odpadní vodě patřily i SMX a TMP. V primárním čištění podle nich dochází k zanedbatelnému snížení koncentrací, navíc je těžké popsat mechanismus a je pravděpodobné, že se v tomto kroku léčiva nerozkládají, dochází pouze k vratné adsorpci nebo k přecházení mezi různými formami. Při sekundárním čištění dochází k rozkladu molekul a sorpci. Druhý pochod podle vědců ale nemá velký vliv na odstranění. Pro SMX a jiná sulfonamidová antibiotika byl stupeň odstranění extrémně nekonzistentní. V některých případech bylo odstraněno až 60 % SMX, jindy se ale jeho koncentrace až dvakrát zvýšila. To by mohlo být vysvětleno například přítomností metabolitů, které se působením mikroorganismů mohou transformovat zpět na toto léčivo. Odstranění TMP v sekundárním čištění bylo poměrně nízké ale konzistentní, většinou se blížilo 20 % [112].

1.5.3 Pokročilé metody odstraňování SMX a TMP z vody

Adsorpce

Ačkoliv se SMX a TMP většinou ve vodách vyskytují společně, většina experimentálních prací se zaměřuje pouze na jednu z látek. Například adsorpci SMX na nitrid boritý dopovaný uhlíkem zkoumali vědci z Číny. Nejlepších výsledků dosáhli při teplotě 10 °C, kdy byla kapacita adsorbentu až 28,75 mg/g. Regenerace adsorbentu byla prováděna pomocí 0,1 M kyseliny chlorovodíkové a i po 6 cyklech byla kapacita více než 80 % původní hodnoty. Dále zjistili, že docházelo k fyzikální i chemické adsorpci. Autoři doporučují další výzkum, ale metoda by mohla být použita především tam, kde by měl nástřik spíše nižší teplotu [113].

Oxid grafenu je nanomateriál, který vykazuje velmi dobré adsorpční vlastnosti pro různé kontaminanty. Američtí vědci jej experimentálně použili k odstranění SMX a antibiotika ciprofloxacinu z modelového vodného roztoku. Bylo dosaženo adsorpční kapacity pro SMX až 240 mg/g, přičemž hlavním mechanismem adsorpce byly donor-akceptorové vazby. Na proces měla velký vliv hodnota pH, pro adsorpci SMX bylo nejvhodnější pH okolo 5. Tato metoda by mohla být dobře využitelná pro SMX i jiná léčiva, experimenty ale ukázaly, že pro ciprofloxacin šlo o mnohem rychlejší proces [114].

Na odstranění TMP z vody pomocí adsorpce je také zaměřeno velké množství článků. Například článek z roku 2023 podrobně zkoumal mechanismus adsorpce na aktivním uhlí ve srovnání s elektro-oxidativní metodou. S pomocí komerčně dostupného aktivního uhlíku bylo dosaženo odstranění až 70 % TMP. Proces byl ovšem poměrně pomalý a maximální kapacita adsorbentu byla pouze 18,4 mg/g, jde ovšem o velice jednoduchou a levnou metodu, mohla by tedy najít využití v praxi [115].

Práškový aktivní uhlík vyrobený z rostlinného materiálu použili v experimentech vědci ze Španělska. Zaměřili se na čtyři různá antibiotika včetně TMP a jednoho sulfonamidového antibiotika sulfadiazinu, u kterého můžeme očekávat vlastnosti podobné SMX. Z výsledků experimentů je zřejmé, že pro TMP i sulfadiazin dochází k rychlému snížení koncentrace, ale TMP dosahuje lepších výsledků v alkalické oblasti, zatímco sulfadiazin v kyselé. Autoři doporučují použití tohoto procesu především při úpravě pitné vody, kde se léčiva vyskytují ve velmi nízkých koncentracích a kde by stačilo malé množství adsorbentu a poměrně krátký retenční čas [116].

AOP

Odstraněním léčiv z nemocniční odpadní vody pomocí foto-Fentonovy metody se zabývali vědci z Íránu. Experimenty byly prováděny na reálné odpadní vodě. Bylo pozorováno několik různých léčiv, ale nejzajímavější byl SMX. Nejprve byly nalezeny optimální podmínky na modelovém vodném roztoku, ty pak byly použity v pokusech na odpadní vodě. Bylo dosaženo degradace až 67 % SMX. Pro ostatní léčiva se stupeň odstranění pohyboval mezi 70 a 85 %. Došlo ovšem k výraznému snížení CHSK, což naznačuje, že se molekuly léčiv rozpadaly až na jednoduché anorganické sloučeniny. Podle autorů by se podobná metoda mohla využít v nemocnicích, zejména v kombinaci s jiným procesem [112]. Podle jiného článku lze například použít katalyzátor z podvojného oxidu železa a manganu, díky kterému se při ideálních podmínkách povedlo odstranit až 92,8 % SMX [117].

Foto-Fentonovu oxidaci lze samozřejmě použít i k odstranění TMP, pojednává o tom například článek čínských vědců z roku 2019. Ti nejprve provedli sérii experimentů na vzorcích odpadní vody, poté s použitím výpočetní technologie a matematického modelu navrhli optimální podmínky a pokusili se tyto teoretické výsledky replikovat experimentálně. Při pH = 4,56, koncentraci H₂O₂ i Fe²⁺ 0,09 mmol/l a intenzitě světla minimálně 18 mW/cm² bylo dosaženo stupně odstranění až 99,95 % již po 6 minutách [118].

Použitím různých AOP k odstranění SMX se zabývali vědci z Portugalska. Na modelovém roztoku testovali různé postupy ve stejné reakční nádobě a při stejných podmínkách. Jako nejefektivnější metodu vyhodnotili ozonizaci. Ta sice efektivně rozkládá SMX, přitom ale zůstává vysoká hodnota TOC, nedochází tedy k rozkladu až na minerální produkty. To lze podle autorů řešit spojením ozonizace a fotolýzy. Takovým procesem byla hodnota TOC experimentálně snížena více, než byl součet obou metod provedených samostatně. Standardním testem na bakteriích *Vibrio fischeri* ale byla zjištěna zvýšená toxicita, což znamená přítomnost více toxických meziproductů rozkladu SMX. Praktické využití je tedy nejisté [119].

Článek z roku 2022 pojednává o možnosti odstranění několika antibiotik používaných v akvakultuře, včetně SMX a TMP, pomocí ozonizace. Vědci čistili reálné vzorky odpadních vod, kde se léčiva vyskytovala řádově v ng/l. Ve vsádkovém uspořádání bylo během 30 minut dosaženo velmi dobrého snížení koncentrace obou léčiv, ale jiná antibiotika nebyla uspokojivě rozložena ani po 60 minutách. V kontinuálním uspořádání bylo dosaženo snížení koncentrace o více než 98 % pro všechna léčiva kromě jednoho. Testy toxicity na rybách rodu dánio prokázaly, že po kontinuální ozonizaci odpadní vody se toxicita snížila [120].

Vliv počátečního pH, anorganických aniontů a přítomnosti přírodní organické hmoty na fotokatalytickou oxidaci SMX zkoumali vědci z Číny v roce 2018. Roztoky léčiv byly připraveny z čisté vody, ale byly přidány různé látky, aby se modelový roztok přiblížil vodám ze třech různých řek. Po přidavku TiO_2 byla reakční nádoba ozařována UVC zářením po dobu 120 minut. Bylo zjištěno, že nejvyšší efektivity odstranění bylo dosaženo při $\text{pH} = 8$. Nejvýraznější negativní efekt měl z aniontů HCO_3^- , dále SO_4^{2-} a Cl^- , slabě pozitivní efekt měl naopak H_2PO_4^- . Další organické látky přítomné v říční vodě měly taktéž negativní dopad [121].

Výzkum egyptských vědců z roku 2019 byl zaměřený na fotokatalýzu TMP pomocí TiO_2 , nebo směsného katalyzátoru $\text{Ru}/\text{WO}_3/\text{ZrO}_2$. V prvním experimentu byl katalyzátor volně rozptýlen v celém reakčním objemu a nádoba byla ozařována halogenidovou výbojkou, která poskytuje UV světlo i světlo ve viditelné oblasti. Účinnost degradace při $\text{pH} = 7$ byla po 240 minutách 98,2 % pro TiO_2 , 100 % pro směsný katalyzátor. Ve druhém experimentu byl katalyzátor imobilizovaný na kruhové destičce z hliníku, ozařování opět trvalo 240 minut. Efektivita odstranění TMP při použití směsného katalyzátoru byla 98 %, po pěti cyklech se snížila na 83,4 %. Pro TiO_2 byla účinnost nižší, 88,6 % při prvním použití, 75,9 % po pěti cyklech. Při všech experimentech byla použita počáteční koncentrace TMP 10 mg/l. Pomocí kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie bylo také zjištěno, že vzniká celá škála aromatických produktů, které se dále rozkládají jen velmi pomalu [122].

Nanofiltrace

Odstraněním SMX pomocí nanofiltrace se v roce 2010 zabývali vědci v Číně, kdy čistili modelový roztok s koncentrací SMX 100 $\mu\text{g}/\text{l}$, ve kterém byl dále přítomen NaCl v koncentraci 20 mmol/l a NaHCO_3 v koncentraci 1 mmol/l. V experimentech použili polyamidovou membránu od výrobce Dow Filmtec, která obsahuje karboxylové a aminové skupiny, které mohou být ionizovány ve vodném roztoku. Tato NF membrána má izoelektrický bod okolo $\text{pH} = 3,5$, pokud tedy není experiment prováděn ve velmi kyselém prostředí, má membrána záporný náboj. Rejekce vyšší než 95 % bylo v tomto případě dosaženo při $\text{pH} = 8,9$, kdy byl SMX z velké části ionizován na záporně nabitě částice. Hlavním mechanismem separace tedy podle autorů byly elektrostatické interakce [123].

O separaci sulfamethoxazolu společně s diclofenacem pomocí NF pojednává článek portugalských vědců z roku 2020. V tomto experimentu byly připraveny roztoky léčiv v demineralizované vodě, ve filtrované říční vodě a ve vodě odebrané z ČOV po sekundárním čištění. K separaci použili polyamidovou NF membránu TS80 od firmy Trisep, u které výrobce

deklaruje hodnotu cut-off mezi 100 a 200 Da a doporučuje pracovat při pH mezi 2 a 11. Při experimentech na roztocích pouze jednoho z léčiv bylo dosaženo takřka dokonalého odstranění bez ohledu na počáteční pH, podle autorů byly molekuly zadrženy síťovým efektem a elektrostatickými interakcemi. Při společné separaci obou léčiv ovšem zřejmě docházelo k interakcím mezi nimi, které při mírně kyselém pH způsobily velmi nízké rejekce mezi 37 a 46 %. Jako ideální podmínky tak byla zvolena počáteční hodnota pH = 7 a rozdíl tlaků 10 barů. Při těchto podmínkách byla rejekce obou látek více než 95 % a stejně tak se snížila i hodnota CHSK. Použití přírodní vody namísto demineralizované nemělo na výkon procesu téměř žádný vliv [124].

Praktickým využitím NF jakožto terciárního čištění odpadních vod se zabývali vědci v Číně v roce 2019. Experimenty byly prováděny na poloprovozní NF jednotce s kapacitou 50 m³/den. Sledována byla rejekce 49 různých mikropolutantů, především léčiv. Podle autorů byly s vysokou účinností odstraněny látky s molekulovou hmotností vyšší než 250 Da nezávisle na náboji, menší molekuly s kladným nábojem dosáhly taktéž vysokých rejekcí, záporně nabitě molekuly ovšem často procházeli do permeátu. Ve vyčištěné vodě tak bylo konzistentně detekováno 21 různých látek, ovšem pouze sulfamethoxazol procházel v koncentracích, které autoři vyhodnotili jako nebezpečné pro životní prostředí. Podle autorů tato studie dokazuje, že NF je vhodná jako terciární čištění odpadní vody, je ovšem složité optimalizovat proces tak, aby byla rejekce vysoká pro všechny polutanty [125].

Na odstranění osmi různých léčiv včetně sulfamethoxazolu a trimethoprimu z odpadní vody odebrané po sekundárním čištění se zaměřili vědci ve Španělsku. Použili tři různé spirálově vinuté nanofiltrační membrány s hodnotou cut-off od 200 do 400 Da. Pro zajištění rovnocenných podmínek v každém z experimentů byla koncentrace jednotlivých léčiv zvýšena na předem určenou hodnotu mezi 300 a 1000 ng/l. Experiment probíhal při tlakovém rozdílu 5 barů a byl proveden při třech různých hodnotách pH. Membrána TFC-SR2 s hodnotou cut-off 400 Da od amerického výrobce Koch Membrane Systems dosáhla u všech léčiv na hodnotu rejekce okolo 50 %, byla tedy nejméně vhodná. Membrány MPS-34 s hodnotou cut-off 200 Da od stejného výrobce i NF 90 s hodnotou cut-off okolo 300 Da od firmy Filmtec dosáhly obě rejekcí mezi 80 a 98 % pro různá léčiva. Nejvyšších rejekcí bylo dosaženo ve slabě alkalické oblasti, při které docházelo k zanášení membrány gelovou vrstvou, která sice fungovala jako sekundární separační bariéra, ale především u membrány MPS-34 výrazně snižovala průtok permeátu [126].

Antibiotika SMX i TMP se v některých oblastech používají i jako veterinární léčiva, na čištění odpadní vody z veterinární kliniky pomocí NF se proto zaměřili vědci z Chorvatska. V experimentu z roku 2011 se pomocí různých NF membrán pokusili separovat pět různých léčiv z roztoků připravených z demineralizované vody, pitné vody i přímo z odpadní vody. Pomocí membrány NF 90 bylo možné všechna léčiva efektivně odstranit nezávisle na počátečních podmínkách i původu roztoku. Ve vzorku skutečné odpadní vody došlo navíc ke snížení CHSK a TOC o 55 % a 60,2 %. Vodivost byla dokonce snížena o 97,9 %. Podle analýzy pak docházelo i k odstranění monovalentních anorganických iontů, která by kvůli své velikosti měly teoreticky skrz membránu procházet. K separaci tedy prokazatelně docházelo i díky elektrostatickým interakcím. Nástřik z odpadní vody ovšem způsoboval nejvýraznější zanášení membrán a snížení intenzity toku permeátu. Naopak horších, než očekávaných výsledků bylo dosaženo použitím membrány NF 270. Hodnoty CHSK a TOC byly sníženy pouze o 22,6 % a 28,6 % a po provedení experimentů bylo zjištěno, že došlo k poměrně velkým změnám ve struktuře aktivní vrstvy a ke zvětšení velikosti pórů. Pro samotný TMP bylo dosaženo maximální rejekce 86,9, 92,9 a 78 % na membránách NF 270, NF 90 (výrobce Dow/FilmTec) a HL (výrobce Desal, Osmonics)[127].

Zajímavou metodu spojující nanofiltraci a fotokatalytický rozklad vyvinuli a otestovali vědci z Číny. V článku z roku 2022 pojednávají o přípravě a charakterizaci speciální NF membrány s tenkou vrstvou fotokatalyzátoru. Experimentálně poté separovali tři vybraná léčiva, SMX, TMP a chloramfenikol, v laboratorním měřítku s použitím xenonové lampy. Experiment byl prováděn v kontinuálním režimu, jako nástřik byla použita přefiltrovaná říční voda, ve které byla léčiva rozpuštěna. Tímto procesem bylo dosaženo rejekce více než 99 % pro každé z léčiv. Autoři navíc poukázali na to, že prakticky nedocházelo k zanášení membrány. Díky fotokatalytickým procesům měla membrána dokonce samočisticí schopnost. Autoři tento článek vnímají jako užitečný úvod do této metody a do budoucna doporučují zlepšit mechanickou odolnost modifikovaných membrán, ověřit možnost převedení na poloprovodní měřítko a analyzovat ekonomickou efektivitu [128].

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

V rámci experimentální části byla na dvou membránách prováděna separace metforminu a následně léčiv sulfamethoxazolu a trimethoprimu z vodného roztoku. Všechna tato léčiva jsou velmi rozšířená a podle provedené rešerše patří k nejběžněji se nacházejícím léčivům v životním prostředí. Vybranými membránami byly AFC 80 a AFC 30 od výrobce PCI Membranes, PL.

2.1 Použité chemikálie a standardy

2.1.1 Použité chemikálie

- Demineralizovaná voda, vodivost < 10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (dále jen „demi voda“)
- Demineralizovaná voda pro HPLC analýzy, vodivost < 1 $\mu\text{S}/\text{cm}$
- Acetonitril pro HPLC, Honeywell, USA
- Dihydrogenfosforečnan sodný dihydrát čistý, PENTA, ČR
- Hydrogenfosforečnan disodný dodekahydrát čistý, Lach-Ner, ČR
- Glycerin bezvodý p.a., Lach-Ner, ČR
- Izopropylalkohol p.a., PENTA, ČR
- D-glukóza bezvodá p.a. Lachema, ČR
- Chlorid sodný p.a., PENTA, ČR
- Methanol p.a., PENTA, ČR
- Siofor 1000 mg potahované tablety (jedna tableta obsahuje 1000 mg metformin hydrochloridu), Berlin-Chemie AG, DE
- Biseptol 400 mg/80 mg potahované tablety (jedna tableta obsahuje 400 mg sulfamethoxazolu a 80 mg trimethoprimu), Adamed Pharma, PL

2.1.2 Použité standardy

- Metformin hydrochlorid, farmaceutický sekundární standard, Sigma-Aldrich, USA
- Sulfamethoxazol, farmaceutický sekundární standard, Sigma-Aldrich, USA
- Trimethoprim krystalický, sekundární standard, Sigma-Aldrich, USA

Vybrané vlastnosti použitých léčiv jsou vypsány v Tabulce 5.

Tabulka 5: Vybrané vlastnosti léčiv

	molekulová hmotnost [g/mol]	log K _{ow}	pKa	D _i [10 ⁻¹⁰ m ² /s]	r _s [nm]	náboj při neutrálním pH
MET	165,63	-2,64	12,4	11,16	0,328	pozitivní
SMX	253,28	0,89	1,7 a 5,6	7,61	0,349	částečně neg.
TMP	290,32	0,91	3,2 a 7,2	5,6	0,390	částečně poz.
zdroj		[11, 57]	[94, 95, 129]	[130–132]	[92, 133, 134]	[130, 135, 136]

2.2 Použitá zařízení

2.2.1 Nanofiltrační membrány

Byly použity tubulární nanofiltrační membrány AFC 80 a AFC 30 od výrobce PCI Membranes, PL, s délkou 30 cm, vnitřním průměrem 1,25 cm a efektivní separační plochou 240 cm². Membrány mají aktivní vrstvu z polyamidu nanosenou na polysulfonovém nosiči. Vlastnosti deklarované výrobcem jsou uvedeny v Tabulce 6.

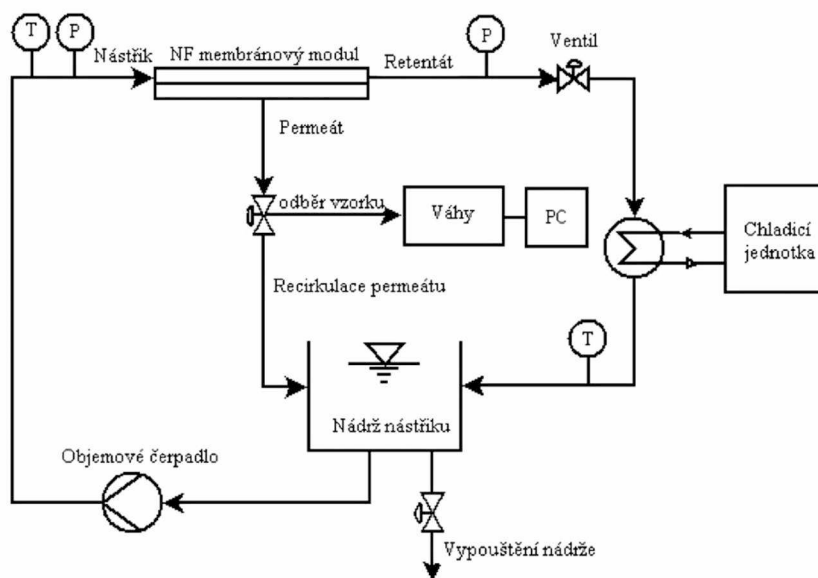
Tabulka 6: Vlastnosti použitých membrán deklarované výrobcem

	Maximální teplota [°C]	Maximální tlak [bar]	Rozsah pH	Náboj při pH = 7	Nominální rejekce
AFC 80	70	60	1,5 - 10,5	negativní	80 % NaCl
AFC 30	60	60	1,5 - 6,5	negativní	75 % CaCl ₂

2.2.2 Nanofiltrační aparatura

Nanofiltrace roztoků léčiv byla provedena na aparatuře FT18 od firmy Armfield, GB (viz obrázek 9). Nástřík je přiváděn pomocí pístového čerpadla z nádrže do membránového modulu, ve kterém jsou dvě membrány umístěny v sériovém zapojení s celkovou separační plochou 240 cm². Permeát byl z modulu odváděn do plastové nádoby umístěné na váhách KERN 572-37, DE, připojených k počítači se softwarem, který zaznamenával přírůstek hmotnosti a ukazoval časový průběh intenzity toku permeátu (po přepočtu ze zadané hodnoty plochy membrány a hustoty permeátu). Retentát byl z modulu veden deskovým výměníkem tepla, který byl propojený s chladicím zařízením TAE Evo M10 od firmy MTA S.p.A., I, a poté vrácen zpět do nádrže s nástříkem. Součástí aparatury jsou také snímače tlaku před a za membránovým modulem a teplotní čidlo před modulem. Teplota nástříku v nádrži byla sledována pomocí externího teploměru (součást konduktometru WTW inoLab Cond 7110, USA). Nádrž permeátu je v zařízení opatřena konduktometrem, který plní funkci limitního

hladinoměru a při hodnotách vodivosti menších než $20 \mu\text{S}/\text{cm}$ brání spuštění čerpadla. V některých experimentech proto bylo nutné vodivost zvýšit malým množstvím roztoku NaCl. Hodnota pH nástříku byla sledována pomocí stolního pH metru WTW inoLab pH 7110, USA.



Obrázek 9: Schéma zařízení Armsfield FT18

2.2.3 Analytická zařízení – HPLC a TOC

Analýza odebraných vzorků byla prováděna na vysokoúčinném kapalinovém chromatografu (HPLC) Agilent 1260 Infinity II PRIME od firmy Agilent Technologies, USA. Jde o modulární zařízení. Separaci zajišťovala silikagelová kolona Nucleosil 120-5 C18 od výrobce Macherey-Nagel, DE, o délce 25 cm, průměru 4 mm a velikostí částic $5,0 \mu\text{m}$. Dávkování vzorků zajišťoval multisampler 1260 Infinity II, průtok kolonou dvoupístové čerpadlo Agilent 1260 Infinity II Flexible Pump G7104C. Chromatograf dále disponuje detektorem diodového pole (DAD) G7115A a fluorescenčním detektorem (FLD) G7121B SPECTRA. Konstantní teplota v koloně byla zajištěna díky termostatu G7116A. Vzorky obsahující nepolární látky byly analyzovány na TOC u prof. Ing Jaromíry Chýlkové, CSc na zařízení Skalar Formacs, NL TOC/TN Analyzátor. Tento vysokoteplotní spalovací analyzátor je schopen analyzovat vzorky v čisté vodě i vzorky přírodní nebo odpadní vody.

2.2.4 Ostatní zařízení

K měření vodivosti nástříku v průběhu experimentů byl použit stolní konduktometr WTW inoLab Cond 7110, USA. Pro měření pH byl použit pH metr WTW inoLab pH 7110, USA. K měření intenzity toku permeátu byly použity váhy KERN 572, DE, stejné váhy byly použity i při přípravě jednotlivých roztoků. Při filtraci roztoků pufru nebo roztoků léčiv

připravených z tablety byla použita vývěva Saskia Hochvakuum MPC 300 Z, DE a filtrační membrány MN GF 1 ze skleněných vláken od výrobce Macherey-Nagel, DE s velikostí pórů 0,7 μm , případně filtrační membrány NC045 z nitrátu celulózy s velikostí pórů 0,45 μm od stejného výrobce. Pro přípravu zásobního roztoku léčiv byla také použita odstředivka Centrifuge 58044 R od firmy Eppendor, DE, případně filtrační zařízení pro 47 mm filtry 300-4100 od firmy Nalgene, USA. Vzorky permeátu, jejichž koncentrace byla pod limitem kvantifikace, byly zakoncentrovány pomocí extrakce na tuhé fázi s použitím kolonek Oasis HLB 3cc od výrobce Oasis, IE.

2.3 Pracovní postupy

2.3.1 Příprava roztoků

Roztoky léčiv, které byly použity v NF experimentech jako nástřík, byly připraveny z tablet léčiva. V případě metforminu byla jedna tableta Siofor 1000 rozdrčena a rozpuštěna ve zhruba 250 ml demi vody. Tento roztok byl poté homogenizován ultrazvukem a následně bylo třikrát provedeno odstředění a dekantace. Roztok byl poté přefiltrován na vakuovém filtru s filtrační membránou MN GF 1. Roztok byl následně doplněn na 2 litry (vznikl tedy roztok o koncentraci 500 mg/l MET) a byl uchováván v lednici. Při přípravě nástříku byl odpovídající objem zásobního roztoku odměřen odměrným válcem poté, co se roztok vyndal z lednice a nechal alespoň hodinu temperovat při laboratorní teplotě.

V případě sulfamethoxazolu a trimethoprimu byl postup obdobný, ale rozpuštěno bylo pět tablet Biseptolu. Kvůli nižší rozpustnosti SMX byly připraveny 4 litry zásobního roztoku, z analýzy ale vyšlo najevo, že se část léčiv (SMX) nerozpustila. Výsledný roztok měl tedy koncentraci přibližně 380 mg SMX/l. Teoretická rozpustnost je 610 mg/l SMX při 37 °C [94].

Pro přípravu roztoků kalibrační řady byl nejprve připraven standardní roztok z pevného standardu, který byl následně ředěn na požadované koncentrace až po koncentrace odpovídající LOQ limitu. Měření kalibrační řady na HPLC bylo provedeno za stejných podmínek, jako měření vzorků z experimentů.

Pro analýzu na HPLC byl vždy připraven čerstvý roztok fosfátového pufru z pevných solí v den analýzy. Roztok byl filtrován na vakuovém filtru přes membránu s velikostí pórů 0,45 μm .

2.3.2 Instalace membrány a její kompaktnění

Nové membrány byly nejprve podle pokynů výrobce namočeny do demi vody po dobu minimálně 24 hodin. Zhruba 2 centimetry membrány musely být odříznuty, aby membrána

přesně pasovala do modulu. Po zavedení gumových těsnění a pevném sešroubování modulu se provedlo tzv. kompaktnění membránové struktury, při kterém NF jednotka běží při tlaku vyšším, než při kterém budou maximálně prováděny experimenty (v našem případě kompaktnění při tlakovém rozdílu 31 barů). Tento proces sloužil ke stabilizaci membrány a ke stlačení aktivní vrstvy tak, aby při samotných experimentech nedocházelo ke strukturálním změnám.

2.3.3 Charakterizace membrán

Teplota nástřiku byla při všech experimentech udržována na $25 \pm 0,5$ °C.

Následovala charakterizace membrán, kdy byl nejprve proměřen tok čistého rozpouštědla, tj. demi vody. Do nádrže na nástřik bylo převedeno 10 litrů demi vody, aparatura byla spuštěna a byl nastaven počáteční tlak (10 bar pro membránu AFC 80, 5 bar pro membránu AFC 30). Byla sledována a zaznamenávána intenzita toku permeátu. Po ustálení intenzity toku permeátu při nastavené určité hodnotě tlakového rozdílu byl tlakový rozdíl zvýšen o 5 barů. Postup byl opakován až do tlakového rozdílu 30 barů. Měření intenzity toku permeátu bylo prováděno pomocí vah propojených s PC, kde docházelo k přepočtu hmotnostního toku permeátu na intenzitu toku permeátu pomocí zadané hustoty permeátu a plochy membrány. Měření intenzity toku permeátu bylo zopakováno po provedení experimentů a výsledky byly srovnány s původními hodnotami k posouzení stavu zanášení membrány.

Po proměření průtoku vody následovalo měření rejekce nepolární látky, jehož účelem bylo určení velikosti pórů membrány a poměru tloušťky aktivní vrstvy k porozitě. Nejprve bylo připraveno 5 litrů roztoku nepolární látky (500 mg/l), kterým se aparatura propláchlá, aby nedocházelo ke zředění roztoku zbytkovým roztokem v aparatuře (tzv. mrtvý objem). Následně bylo připraveno 10 litrů roztoku nepolární látky s koncentrací 500 mg/l a při nejmenším rozdílu tlaků pro daný typ membrány (5 bar pro AFC 30 a 10 bar pro AFC 80) byl nástřik recirkulován minimálně 1 hodinu. Posléze bylo sbíráno 800 g permeátu, kterým byl poté naplněn permeátový prostor membránového modulu. Samotný experiment byl prováděn alespoň jeden den po prvním naplnění aparatury, což minimalizovalo vliv adsorpce na membránu při vlastním měření. Postup měření byl podobný jako u toku čistého rozpouštědla, tentokrát ovšem bylo každých 200 g permeátu vráceno do nástřiku, přičemž byla vyměněna sběrná nádoba a byly vytárovány váhy. Vzorek permeátu byl odebrán minimálně po čtvrté výměně a zároveň po uplynutí minimálně 60 minut při nejnižším tlakovém rozdílu a minimálně po uplynutí 30 minut při každém dalším tlakovém rozdílu. Recirkulace permeátu po každých 200 g byla zvolena na

základě kompromisu mezi frekvencí výměny kádinek a možností považovat koncentraci látky v nástřiku za konstantní (200 g odebraného permeátu zanedbatelně zakoncentruje látku v 10 l nástřiku). Na začátku a na konci experimentu byly také odebrány vzorky nástřiku přímo z nádrže. Tento postup (zvolené časové intervaly) vyplývá ze zkušeností z minulých let, mělo by díky němu být zajištěno to, že vzorky jsou odebrány při ustáleném stavu. Pro membránu AFC 80 bylo takto provedeno měření na roztocích glycerolu (GOL) a isopropylalkoholu (IPA), pro membránu AFC 30 šlo o roztoky glycerolu (GOL) a glukózy (GLU). Vzorky nástřiků a permeátů byly odebírány do 50ml zkumavek a do doby analýzy byly uchovávány v lednici. Koncentrace nepolárních látek byly stanovovány na základě analýzy TOC u prof. Ing Jaromíry Chýlkové, CSc.

2.3.4 Separace léčiv

Měření separace léčiv bylo provedeno obdobným způsobem jako u nepolárních látek, opět bylo nejprve připraveno pět litrů nástřiku, po přípravě 10 l nástřiku a naplnění membránového modulu permeátem se ovšem čekalo minimálně 72 hodin před vlastním experimentem. Výměny permeátu byly prováděny stejným způsobem, ale čas pro ustálení byl zdvojnásoben. První vzorek permeátu mohl být odebrán po čtyřech výměnách a 2 hodinách, každý další po čtyřech výměnách a 1 hodině. Vzorky permeátu i nástřiku byly odebírány do 15 ml zkumavek a předtím, než mohla být provedena analýza na HPLC, byly uchovávány v chladničce. Při experimentu, kde se předpokládalo použití SPE techniky (AFC 80, SMX a TMP) bylo odebíráno 250 ml vzorku permeátu. Tento objem byl nahrazen demi vodou v nástřiku.

V experimentech byl testován vliv objemového průtoku nástřiku a iontové síly nástřiku na rejekci léčiv. Čerpadlo nanofiltrační jednotky disponuje frekvenčním měničem s maximální frekvencí 50 Hz, což odpovídá objemovému průtoku 15 l/min. Při tomto průtoku byly prováděny všechny experimenty, při hodnocení vlivu objemového průtoku byly ovšem provedeny experimenty, kdy byla frekvence snížena na 2/3 maximální frekvence (tedy obj. průtok 10 l/min) a následně na 1/3 maximální frekvence (tedy obj. průtok 5 l/min). Postup pokusu a odebírání vzorků se nelišilo od postupu popsání výše. Tyto experimenty byly provedeny především z důvodu hodnocení vlivu koncentrační polarizace na rejekci léčiv.

Iontová síla nástřiku byla zvýšena pomocí roztoku NaCl. Nejprve byl proveden experiment bez přítomnosti soli v nástřiku, po skončení experimentu byla použita část permeátu k rozpuštění odpovídajícího množství soli (50 g). Převedením tohoto roztoku do nástřiku byla koncentrace soli v nástřiku zvýšena na 5 g/l (změřena na základě vodivosti nástřiku a porovnáním z

vodivosti roztoků NaCl). Samotný experiment byl poté prováděn stejným způsobem, jako předchozí pokusy. Navíc byla ovšem sledována pomocí stolního konduktometru koncentrace soli v nástríku a v permeátu zejména s ohledem na dosažení ustáleného stavu. Po dokončení pokusu s koncentrací 5 g/l NaCl v nástríku bylo v permeátu opět rozpuštěno 50 g NaCl. Přidáním tohoto roztoku do nástríku byla koncentrace soli v něm zvýšena na 10 g/l a experiment poté probíhal stejným způsobem.

Na membráně AFC 80 byl také měřen vliv koncentrace MET v nástríku na rejekci. Většina experimentů probíhala při koncentraci 20 mg/l MET, byl ovšem proměřen také nástrík obsahující 10 mg/l a 5 mg/l MET. Experimenty při nižších koncentracích probíhali stejným způsobem, jako ostatní pokusy.

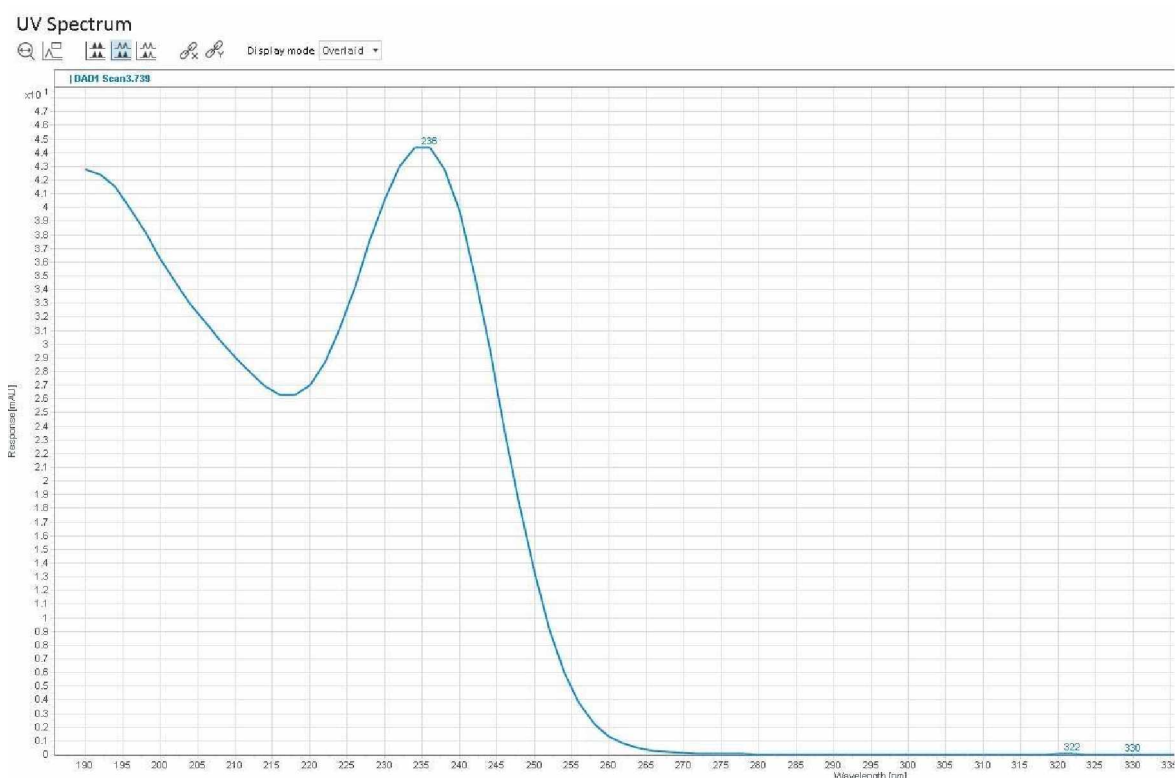
Přehled experimentů provedených na jednotlivých membránách je v Tabulce 7.

Tabulka 7: Přehled provedených experimentů

	AFC 80	AFC 30
tok čisté vody	✓	✓
nepolární látky	✓	✓
separace MET – vliv Δp	✓	✓
vliv objemového průtoku	✓	
vliv koncentrace nástríku	✓	
vliv iontové síly	✓	
separace SMX a TMP – vliv Δp	✓	✓
vliv objemového průtoku		✓

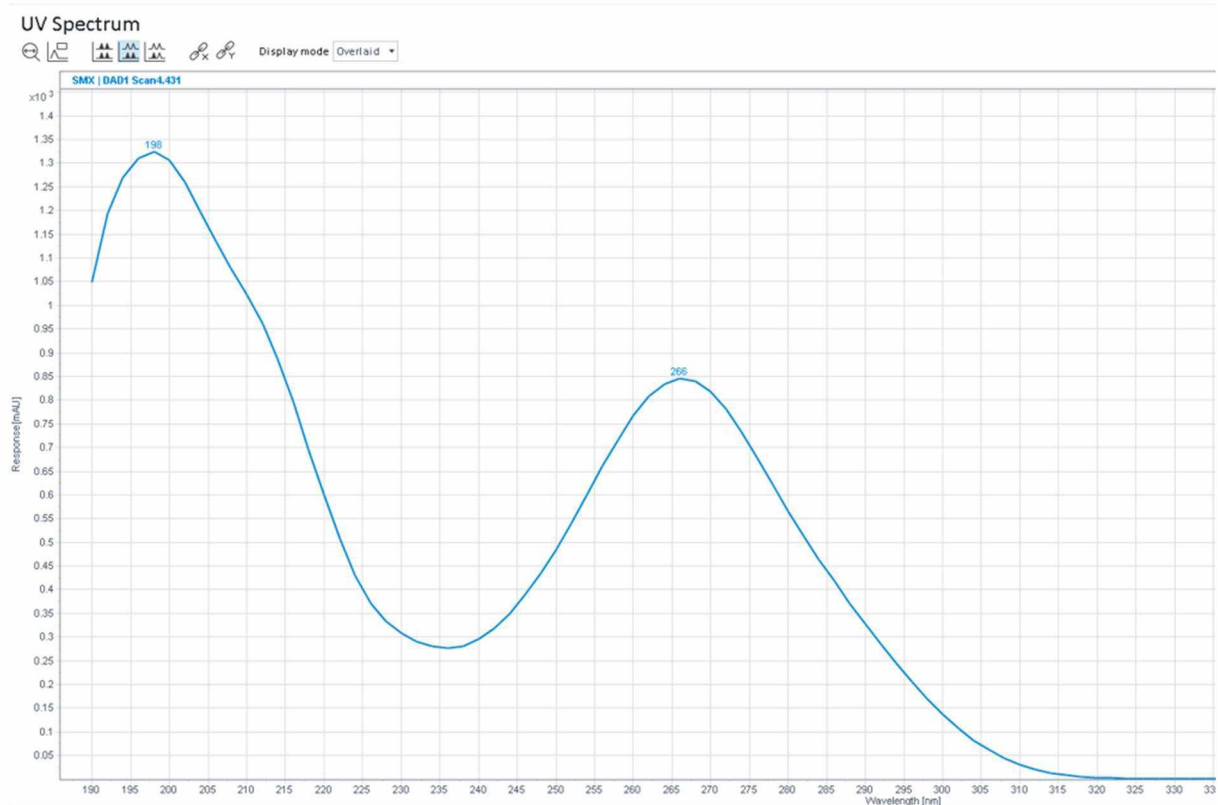
2.3.5 Analýza na HPLC

Metodika analýzy vzorků na HPLC byl převzata z literatury [137, 138] a pomocí několika experimentálních stanovení upravena pro získání nejpřesnějších výsledků a co nejnižších limitů kvantifikace. Pro stanovení metforminu byl jako mobilní fáze použit fosfátový pufr o koncentraci 15 mM/l (hodnota pH = 5,8) a acetonitril v poměru 65:35. Maximální absorbance byla stanovena při vlnové délce 236 nm (viz obrázek 10). Analýza probíhala při 25 °C, autosampler dávkoval 10 μ l vzorku a průtok aparaturou byl nastaven na hodnotu 0,5 ml/min. Retenční čas MET se rovnal 2 minutám a 47 sekundám.

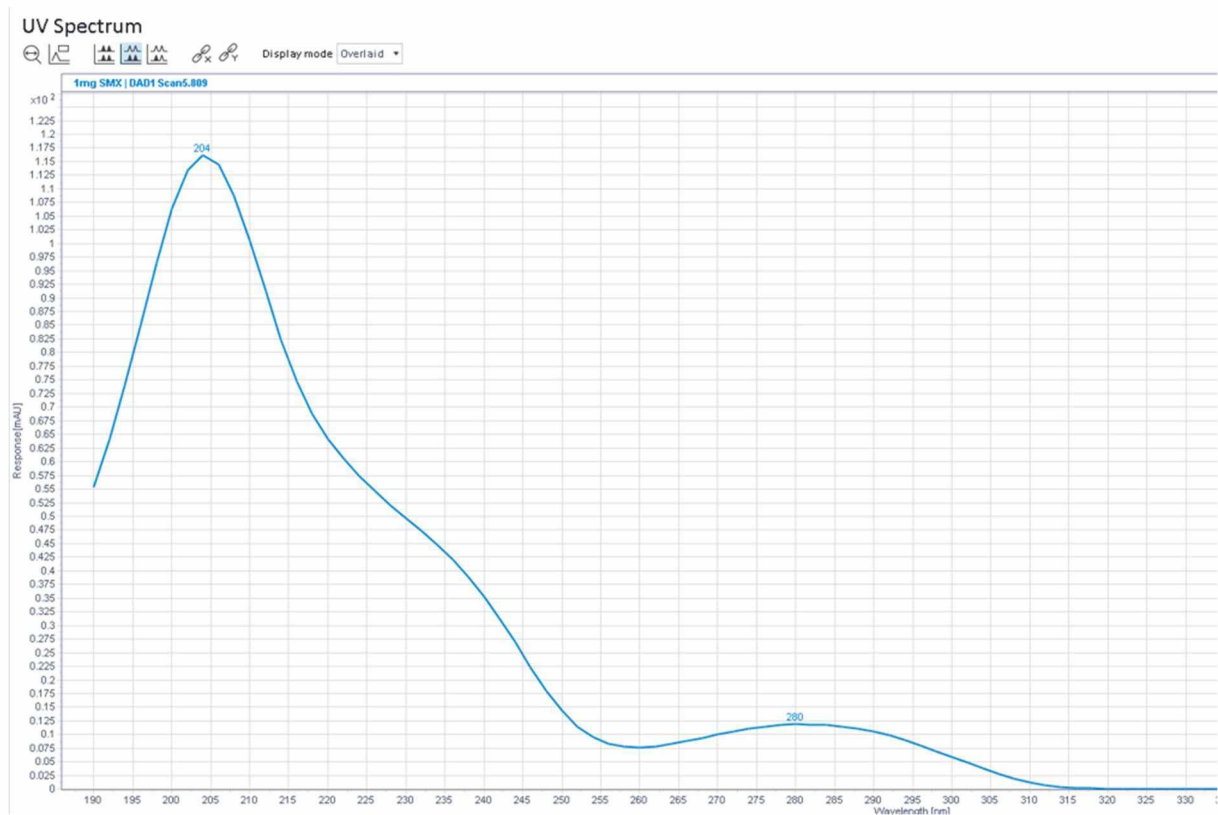


Obrázek 10: Absorpční spektrum metforminu

U vzorků obsahujících SMX a TMP byl jako mobilní fáze použit 0,25 mM/l (pH = 5,8) roztok fosfátového pufru a acetonitril v poměru 60:40. Maximální absorbance SMX byla stanovena při vlnové délce 266 nm, pro TMP při 204 nm (viz obrázky 11 a 12). Analýza probíhala při 25 °C, autosampler dával 10 µl vzorku a průtok byl nastaven na 0,7 ml/min. Retenční čas pro SMX se rovnal 4 minutám a 50 sekundám, pro TMP 5 minutám a 52 sekundám.



Obrázek 11: Absorpční spektrum sulfamethoxazolu



Obrázek 12: Absorpční spektrum trimethoprimu

- **SPE technika**

Při experimentech, u kterých se předpokládal vysoký stupeň rejeckce a tedy velmi nízké koncentrace léčiv v permeátu byly odebírány vzorky v objemu 250 ml. Část vzorků poté byla stanovena přímo na HPLC, aby bylo ověřeno, jestli se koncentrace nachází nad limitem kvantifikace (LOQ), případně nad detekčním limitem (LOD). Pokud byla koncentrace léčiva pod kvantifikačním limitem, vzorek byl zakoncentrován pomocí extrakce na tuhé fázi (SPE). Kolonkami se nejprve nechalo projít 6 ml čistého methanolu, následně asi 6 ml demi vody. Poté bylo pomalu nanášeno 200 ml vzorku. Po průchodu veškerého vzorku byla kolona promyta 3 ml demi vody. Po 10 minutách sušení kolonek v extrakčním zařízení následovala eluce látek zachycených v koloně dvakrát dvěma mililitry methanolu. Roztok léčiva v alkoholu byl poté sušen přes noc a případně upraven přídavkem methanolu na definovaný objem (hmotnost eluátu), čímž bylo dosaženo stejného stupně zakoncentrování pro všechny vzorky upravované technikou SPE. Tímto postupem bylo docíleno asi stonásobného zakoncentrování vzorků. Stejným postupem byly připraveny také nové kalibrační řady pro jednotlivé látky.

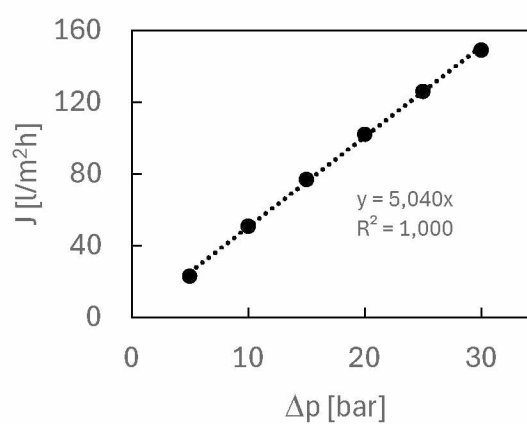
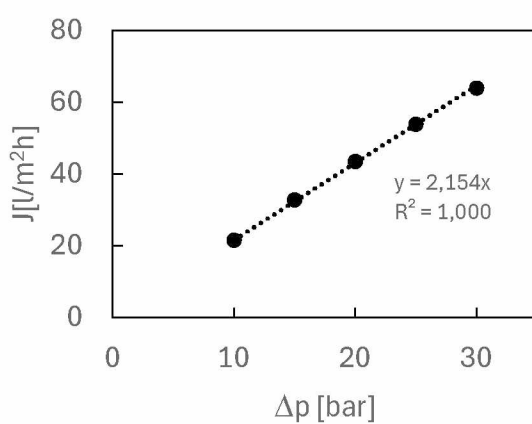
3 VÝSLEDKY A JEJICH DISKUZE

3.1 Charakterizace membrán

Permeabilita membrány P_W byla stanovena pomocí experimentu s demi vodou jako nástřikem. Vyhodnocením závislosti intenzity toku permeátu na tlakovém rozdílu byla podle rovnice 14 vypočítána permeabilita pro obě použité membrány. Tabulka 8 ukazuje hodnoty intenzity toku permeátu a permeability při různých tlakových rozdílech. Obrázky 13 a 14 ukazují grafickou závislost intenzity toku permeátu na tlakovém rozdílu, ze které byly vypočítány hodnoty permeability. Z obrázků je zřejmé, že intenzita toku permeátu roste s rostoucím tlakovým rozdílem, tj hnací silou nanofiltrace. Průměrná hodnota permeability membrány byla odvozena na základě směrnice lineárního proložení závislosti intenzity toku permeátu na tlakovém rozdílu pro experiment s demi vodou. Membrána AFC 30 vykazuje hodnotu permeability 5,04 l/m²h·bar, membrána AFC 80 vykazuje 2,15 l/m²h·bar.

Tabulka 8: Intenzita toku vody a permeabilita membrán při různých tlakových rozdílech

ΔP	J_w [L/m ² h]		P_w [L/m ² h·bar]	
	AFC 30	AFC 80	AFC 30	AFC 80
5	23,16	–	4,63	–
10	51,01	21,56	5,10	2,16
15	77,09	32,84	5,14	2,19
20	102,39	43,52	5,12	2,18
25	126,29	53,92	5,05	2,16
30	149,27	64,01	4,98	2,13



Obrázek 13: Intenzita toku čisté vody na membráně AFC 80

Obrázek 14: Intenzita toku čisté vody na membráně AFC 30

Z výsledků je zřejmé, že membrána AFC 30 je výrazně propustnější než membrána AFC 80. Důvodem jsou pravděpodobně menší póry u membrány AFC 80, případně větší poměr tloušťky aktivní vrstvy ku porozitě než u membrány AFC 30. Permeabilita membrány AFC 30 je přibližně 2,5 krát vyšší než u membrány AFC 80. Získané výsledky se sice nepatrně liší oproti hodnotám publikovaným v pracích [139, 140], ale tento rozdíl lze vysvětlit použitím jiné šarže membrány. Je obecně známo, že intenzita toku permeátu se může v určitém rozmezí lišit od průměrných hodnot. To uvádí i výrobce použitých membrán v technické dokumentaci k membráně AFC 30 [141]. Rozptyl hodnot permeabilit (nebo spíše publikované intenzity toku permeátu pro určitý tlakový rozdíl) stejné membrány lze najít i pro jiné výrobce, např. pro spirálově vnutý modul Filmtec NF 270 od výrobce DuPont, USA, jsou uváděny hodnoty -20 % a +30 % pro 2540 modul [142]. V případě, že je v reálném procesu použito velké množství modulů (membrán), dojde k zprůměrování výkonů jednotlivých modulů a na výsledný výkon

zařízení to nemá příliš velký vliv. V případě omezeného vzorku použitých membrán je nutné vždy provést charakterizaci, aby byly zřejmé parametry konkrétního kusu membrány.

Z experimentů s roztoky nepolárních látek bylo možné stanovit velikost pórů membrány a poměr tloušťky aktivní vrstvy k porozitě. Pro membránu AFC 80 byly provedeny experimenty s roztoky GOL a IPA, pro membránu AFC 30 roztoky GLU a GOL. K výpočtům charakteristických vlastností membrán byly použity hodnoty rejekcí vypočítaných z analýzy na TOC. Kvůli nízké koncentraci nepolárních látek v nástřiku předpokládáme zanedbatelný vliv osmotického tlaku a nepředpokládáme ani zanášení membrány, či jiný vliv na membránu. Toto bylo potvrzeno výsledky experimentů, kdy se intenzita toku permeátu prakticky nezměnila od toku čisté vody.

K výpočtům byly použity hodnoty hustoty a viskozity pro čistou vodu při 25 °C, dále bylo potřeba znát hodnoty difuzních koeficientů pro jednotlivé látky ($D_{i,\infty}$) a jejich Stokesovy poloměry ($r_{i,s}$). Pro většinu látek je tyto hodnoty možné najít v literatuře, v případě, kdy lze vyhledat pouze jednu z hodnot (většinou dif. koeficient), je možné druhou hodnotu dopočítat ze Stokes–Einsteinovy rovnice (18), kde B je Boltzmanova konstanta ($1,38 \cdot 10^{-23}$ J/K), T je termodynamická teplota a π je Ludolfovo číslo.

$$D_{i,\infty} = \frac{BT}{6\pi\eta r_{i,s}} \quad (18)$$

Hodnoty potřebných vlastností nepolárních látek jsou vypsány v Tabulce 9.

Tabulka 9: Vlastnosti nepolárních látek

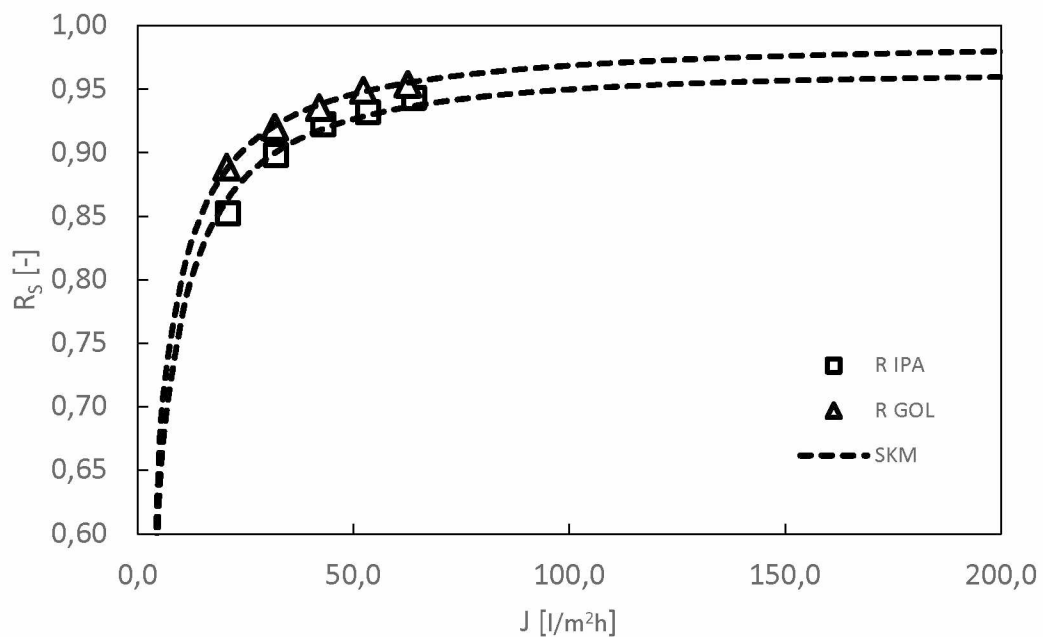
látka	M [g/mol]	$D_{i,\infty}$ [$\cdot 10^{-9}$ m ² /s]	$r_{i,s}$ [nm]
GOL	92,1	0,95	0,258
IPA	60,1	1,02	0,241
GLU	180	0,67	0,355

Další parametry potřebné pro výpočet závisí na způsobu provedení experimentu. Z hodnoty objemového průtoku (15 l/min) a vnitřního průměru membrány (1,25 cm) byla vypočítána rychlost toku nástřiku u membrány, dále z rovnic 8 a 9 hodnoty Re a Sc kritéria. Z rovnice 7 bylo následně vypočítáno Sherwoodovo kritérium a z jeho definice (rovnice 10) byl vypočítán koeficient přestupu hmoty k . Z těchto parametrů bylo možné spočítat hodnotu skutečné rejekce R_S na základě filmového modelu. Následně byl použit software MS Excel a funkce „Řešitel“ ke stanovení parametrů Spiegler–Kedemové modelu (S-K model, SKM, viz rovnice 13). Pro

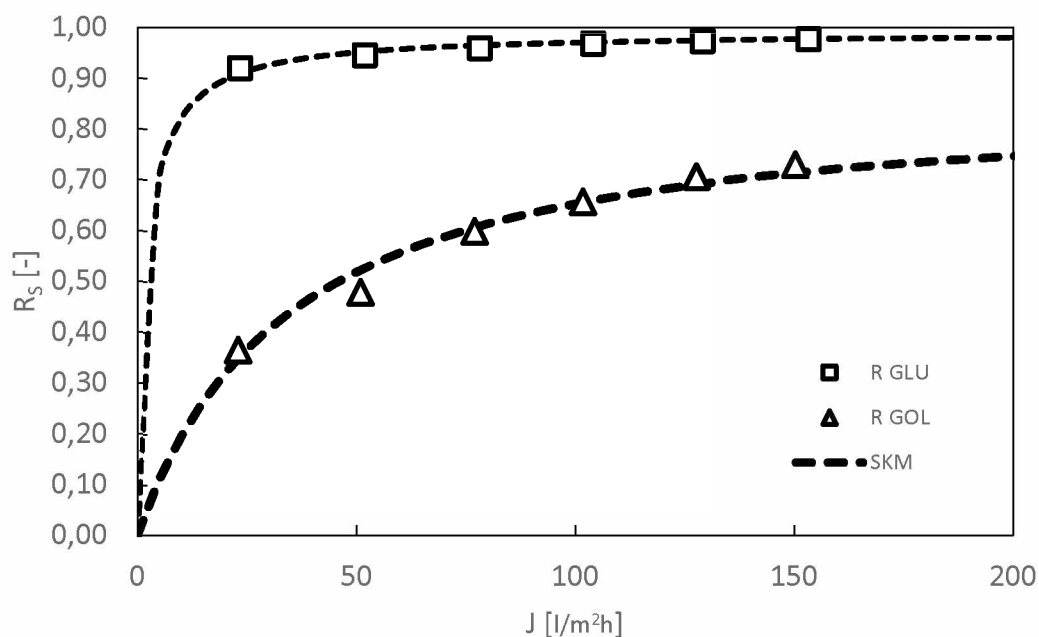
vhodné proložení experimentálních dat matematickým modelem byla jako účelová (opravná) funkce (OF) v programu zadána rovnice 19. Řešitelem byly následně hledány hodnoty σ a P tak, aby se účelová funkce blížila nule.

$$OF = \sum \frac{(R_S - R_{SK})^2}{R_{SK}} \quad (19)$$

Správnost proložení matematickým modelem byla ověřena graficky jako závislost skutečné rejekce R_S na intenzitě toku permeátu J (viz obrázky 15 a 16). Model S-K velmi dobře popisoval naměřené rejekce v závislosti na intenzitě toku permeátu pro všechny testované látky.



Obrázek 15: Naměřené rejekce IPA a GOL ve srovnání se Spiegler–Kedemově modelem (membrána AFC 80)



Obrázek 16: Naměřené rejekce GLU a GOL ve srovnání se Spiegler–Kedemově modelem (membrána AFC 30)

S použitím parametrů S-K modelu a opětovným využitím funkce „Řešitel“ bylo možné stanovit parametry modelu SHP. Prvním optimalizovaným parametrem byl poměr poloměru rozpuštěné látky ku poloměru póru q , kdy byly porovnávány parametry reflexního koeficientu σ získané z obou matematických modelů. Druhým optimalizovaným parametrem byl poměr $A_k/\Delta X$ (viz rovnice 15–17), kdy byly porovnávány parametry permeabilit P . Charakteristiky vypočítané z SHP modelu jsou sepsány v Tabulce 10.

Tabulka 10: Strukturální parametry membrán AFC 80 a AFC 30 podle SHP modelu

	AFC 80		AFC 30	
	$\Delta X/A_k$ [μm]	r_p [nm]	$\Delta X/A_k$ [μm]	r_p [nm]
IPA	10,2	0,264	-	-
GOL	3,64	0,272	4,96	0,33
GLU	-	-	3,48	0,376
průměr	6,92	0,268	4,22	0,353

Membrány lze mezi sebou jednoduše porovnat pomocí výsledků získaných z experimentu s glycerolem. Je zřejmé, že skutečné rejekce u glycerolu jsou pro membránu AFC 80 výrazně vyšší, dosahují hodnot až 95 %, než u membrány AFC 30, kdy maximální hodnota skutečné rejekce byla 73 %. Tyto získané hodnoty potvrzují menší průměrnou velikost pórů u membrány AFC 80. Těmto závěrům odpovídaly i získané velikosti pórů (0,268 oproti 0,353 nm pro

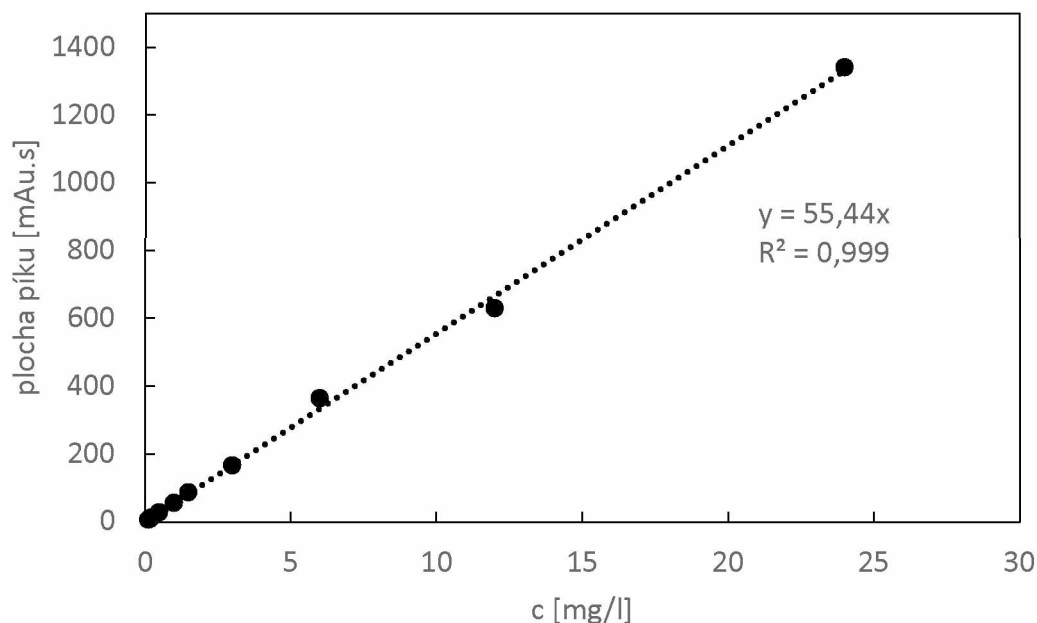
membránu AFC 80, resp. AFC 30) pomocí matematického modelování. Nevýhodou použití matematického modelu v tomto jednoduchém měření/uspořádání je mírná závislost získané hodnoty velikosti pórů na použité látce (jejím poloměru). To je způsobeno zejména tím, že z matematického modelu vypočítáme průměrnou velikost pórů. Ve skutečnosti ale existuje distribuce velikostí pórů, membrána nemá uniformní póry. Tento nedostatek lze částečně vyřešit proměřením větší škály nepolárních látek, to ovšem nebylo součástí této diplomové práce.

3.2 Separace metforminu

3.2.1 Kalibrační řada MET

Po optimalizaci analytické metody na HPLC byla proměřena kalibrační řada v rozmezí koncentrací od 0,125 mg/l do 24 mg/l. Data z analýzy kalibrační řady byla zpracována v MS Excel a byl vykreslen graf závislosti plochy píku na koncentraci vzorku (viz obrázek 17). Vzorky ze samotných experimentů byly proměřovány stejnou metodou, jejich koncentrace byla vypočítána z rovnice přímky uvedené v grafu.

V softwaru OpenLAB CDS 2.2 od výrobce HPLC zařízení byl změřen šum dané analýzy na vzorku demi vody pro stejné parametry a v čase analýzy odpovídajícímu retenčnímu času testovaného analytu (3 minuty a 47 vteřin pro MET) ± 1 min. Na základě této hodnoty a hodnot výšky píků kalibračních roztoků byly získány hodnoty LOQ limitu jako 10násobku šumu a LOD limitu na základě 3násobku šumu. Hodnota LOQ byla v našem případě 0,09 mg/l, LOD 0,027 mg/l.



Obrázek 17: Kalibrační řada metforminu

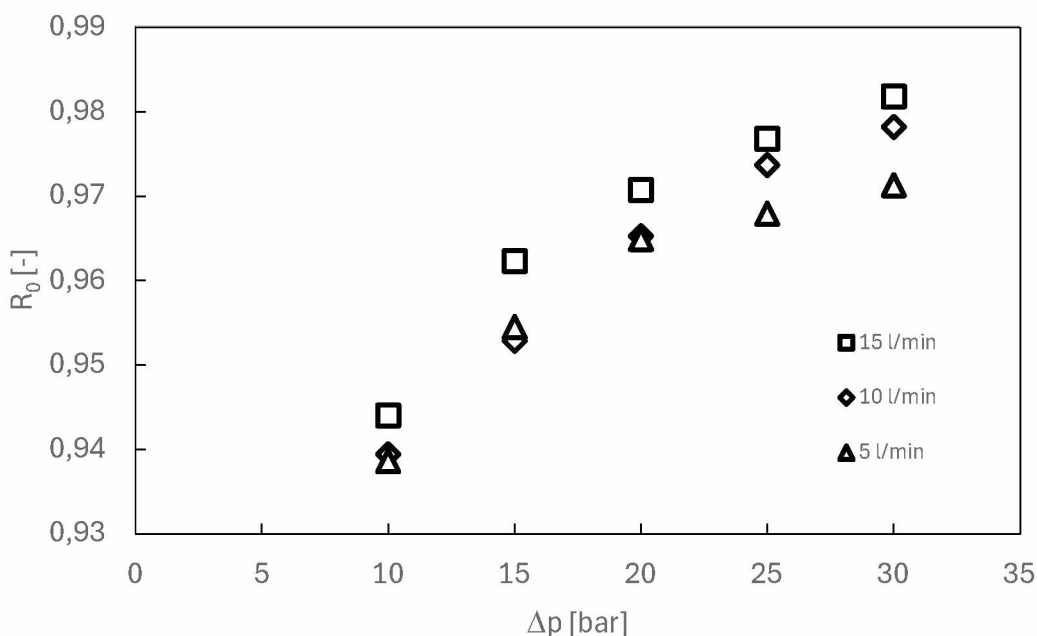
3.2.2 Separace MET pomocí membrány AFC 80

Z teoretického hlediska se především kvůli nízké molekulové hmotnosti MET předpokládala účinnější separace na membráně AFC 80. Proto byla na této membráně provedena série pokusů zkoumajících vliv dalších pracovních podmínek na rejekci léčiva.

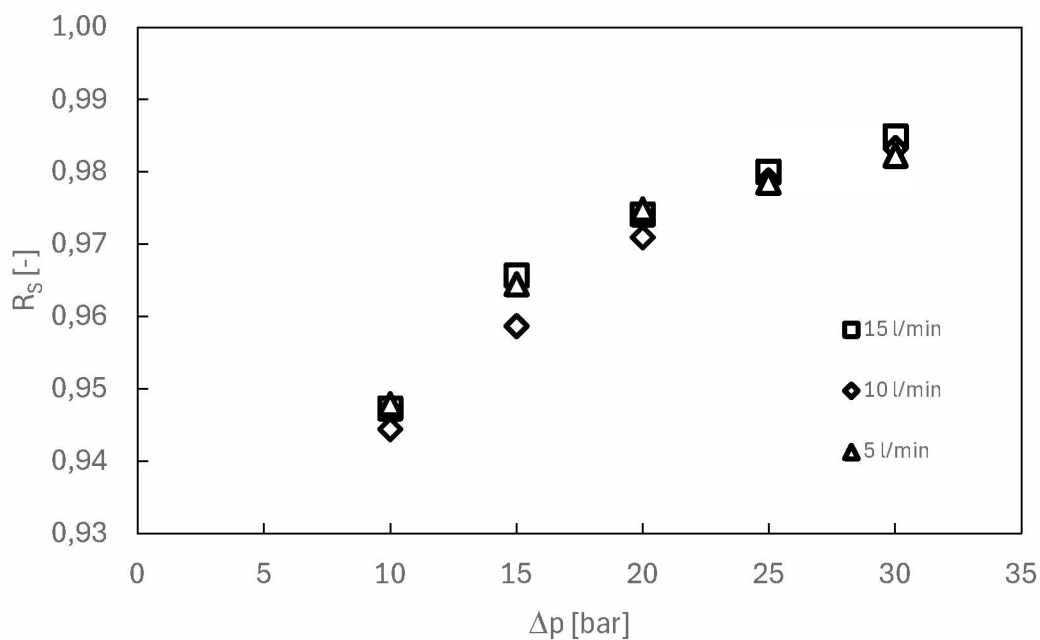
Při každém experimentu byla rejekce měřena při různých tlakových rozdílech (mezi 10 a 30 bary). Dále byl testován vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci, byly provedeny pokusy při 15 l/min, 10 l/min a 5 l/min s koncentrací zhruba 20 mg/l MET v nástřiku. Cílem tohoto experimentu bylo ohodnotit vliv koncentrační polarizace, proto byla s pomocí rovnice 6 vypočítána hodnota skutečné rejekce pro každý z tlakových rozdílů. Potřebné charakteristiky léčiv byly nalezeny v literatuře, vypsány jsou v Tabulce 5. Stejně jako u roztoků nepolárních látek byla použita hustota a viskozita čisté vody při 25 °C. Graficky zpracované výsledky jsou na obrázku 18 a 19.

Při nižších objemových průtocích nástřiku je vliv koncentrační polarizace výraznější, proto je pozorovaná rejekce při průtoku 5 l/min viditelně nižší než při 10 či 15 l/min, především při vyšších tlakových rozdílech. Toto odpovídá předpokladům, kdy koncentrační polarizace je výraznější při vyšších intenzitách toku permeátu. Rozdíly skutečné rejekce při rozdílných průtocích nástřiku nejsou zdaleka tak výrazné, což značí, že filmový model dokáže popsat

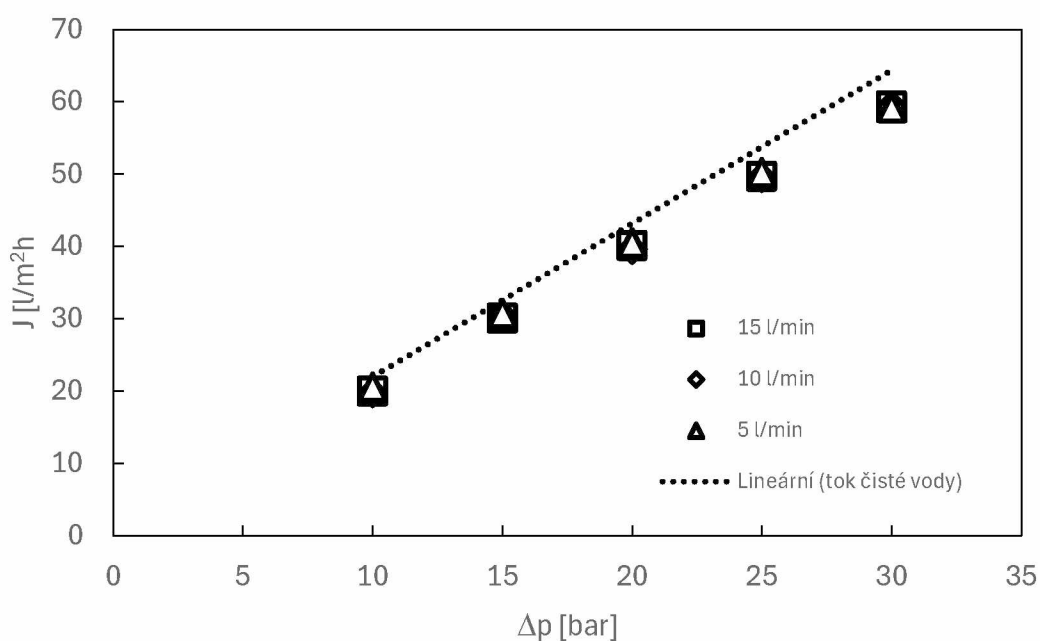
skutečné chování membrány, kdy je schopen začlenit pracovní podmínky, tj. koncentrační polarizaci. Na druhou stranu je třeba zmínit, že pro membránu AFC 80 není díky jejím relativně nižším hodnotám intenzit toku permeátu koncentrační polarizace tak významná. Lze doporučit provozovat separaci při průtocích nástřiku vyšších než 10 l/min, kdy pozorované rejekce byly podobné těm získaným při objemovém průtoku nástřiku 15 l/min. Pozorovaná rejekce MET při průtoku nástřiku 15 l/min byla vyšší než 94 % při nejmenším tlakovém rozdílu (10 bar) a rostla s rostoucím aplikovaným tlakovým rozdílem nad a pod membránou. Při zvyšování tlakového rozdílu dochází k růstu průtoku zejména rozpouštědla (vody), zatímco tok látky, částečně způsobený difuzí, neroste. Tímto jevem dochází v podstatě ke „zředování“ permeátu při rostoucím tlakovém rozdílu. Rejekce MET by pro praktické použití mohla být dostatečná i při použití nízkých tlaků. Za těchto podmínek (nižší průtok nástřiku a nižší tlakový rozdíl) by byla jednodušší volba čerpadla a nižší spotřeba energie na čerpadle. Objemový průtok nástřiku měl minimální vliv na intenzitu toku permeátu a intenzity toku permeátu dosahovaly obdobných hodnot jako pro demi vodu (viz obrázek 20). Z důvodu nízké koncentrace MET v nástřiku lze opět zanedbat osmotický tlak. Navíc z toho, že nedocházelo ke změnám intenzity toku permeátu oproti nové membráně, lze usuzovat, že MET membránu AFC 80 nezanášel. To odpovídá sterickému mechanismu separace, kdy velikost MET 0,328 nm je vyšší než experimentálně stanovená velikost pórů membrány AFC 80 0,268 nm.



Obrázek 18: Závislost pozorované rejekce MET na tlakovém rozdílu pro různé objemové průtoky nástřiku pro membránu AFC 80



Obrázek 19: Závislost skutečné rejekce MET na tlakovém rozdílu pro různé objemové průtoky nástřiku pro membránu AFC 80



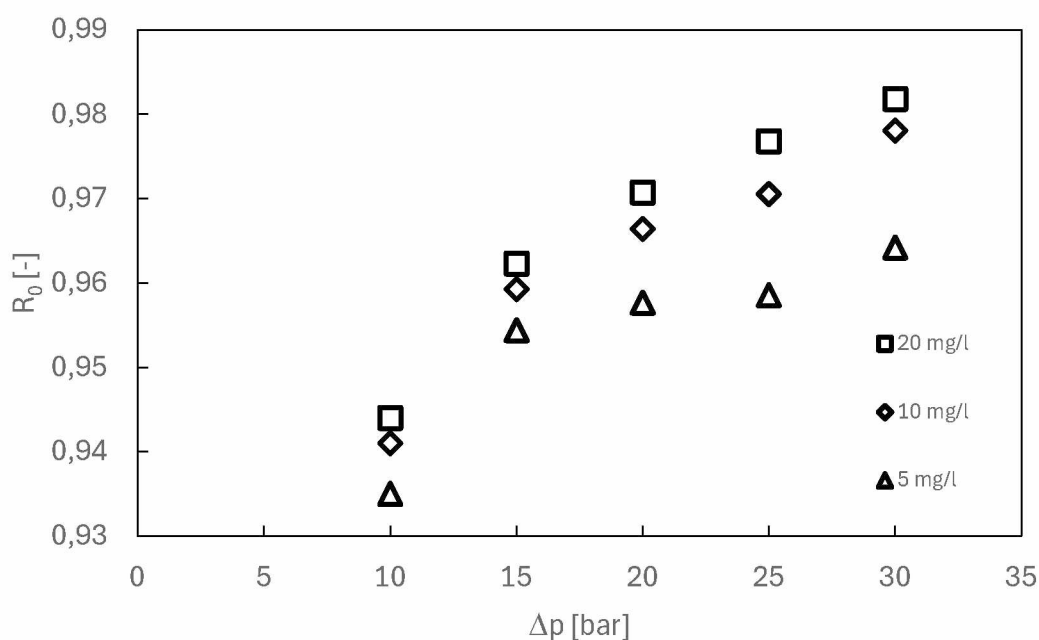
Obrázek 20: Intenzita toku permeátu při různých objemových průtocích nástřiku v porovnání s tokem čisté vody pro membránu AFC 80

V Tabulce 11 jsou sepsány naměřené koncentrace MET v nástřiku a vzorcích permeátu odebraných při různých hodnotách tlakového rozdílu a objemového průtoku nástřiku.

Tabulka 11: Koncentrace MET při experimentech vlivu objemového průtoku nástřiku

experiment	koncentrace nástřiku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]				
		10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
15 l/min	22,23	1,244	0,838	0,651	0,516	0,404
10 l/min	22,83	1,383	1,076	0,793	0,600	0,497
5 l/min	23,68	1,453	1,077	0,830	0,759	0,679

Dále byl experimentálně ověřován vliv koncentrace nástřiku při objemovém průtoku 15 l/min. Byly provedeny pokusy s koncentrací MET 20, 10 a 5 mg/l. Výsledky tohoto pokusu jsou graficky zpracovány na obrázku 21.



Obrázek 21: Závislost pozorované rejekce MET pro membránu AFC 80 na tlakovém rozdílu při různých koncentracích nástřiku

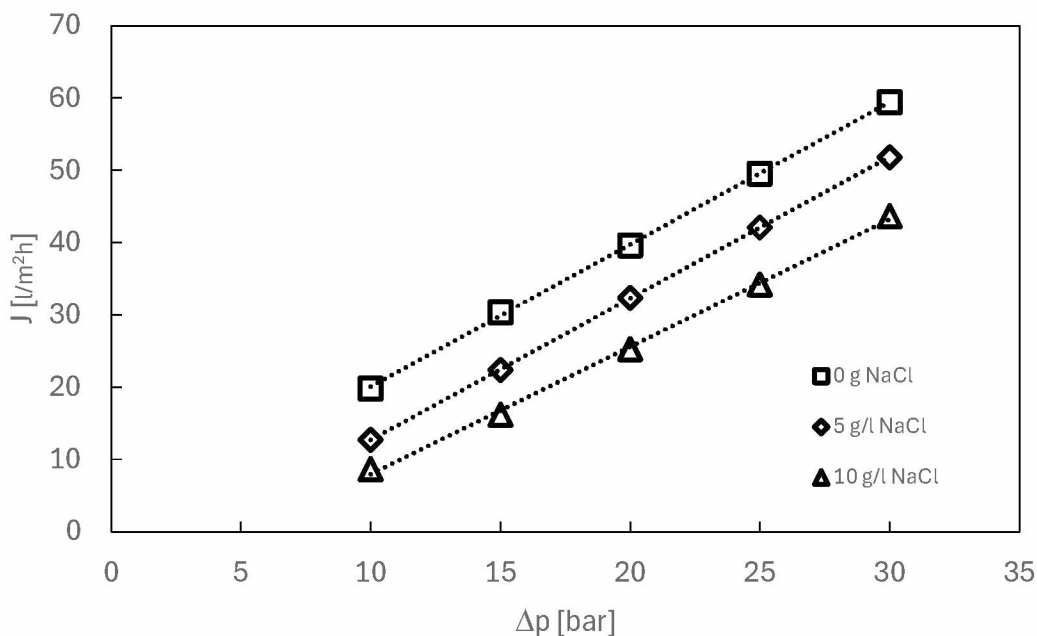
Z obrázku 21 je zřejmé, že pozorovaná rejekce MET klesá s klesající koncentrací v nástřiku při jinak shodných parametrech separace. Pozitivně nabitě molekuly MET by se mohly adsorbovat na negativně nabitý povrch membrány a při vyšších koncentracích pozitivně ovlivňovat rejekci. Jednalo se vlastně o vliv elektrostatických interakcí. Intenzita toku permeátu ovšem nebyla výrazně ovlivněno, adsorpce tedy nebyla tak výrazná, aby způsobovala zanášení membrány. Naskytá se tak otázka, jakých rejekcí by bylo dosaženo při řádově nižších koncentracích, což by mohlo být předmětem budoucí výzkumné činnosti.

V Tabulce 12 jsou sepsány koncentrace MET v nástříku a vzorcích permeátu odebraných při různých hodnotách tlakového rozdílu.

Tabulka 12: Koncentrace MET při experimentech vlivu koncentrace nástříku

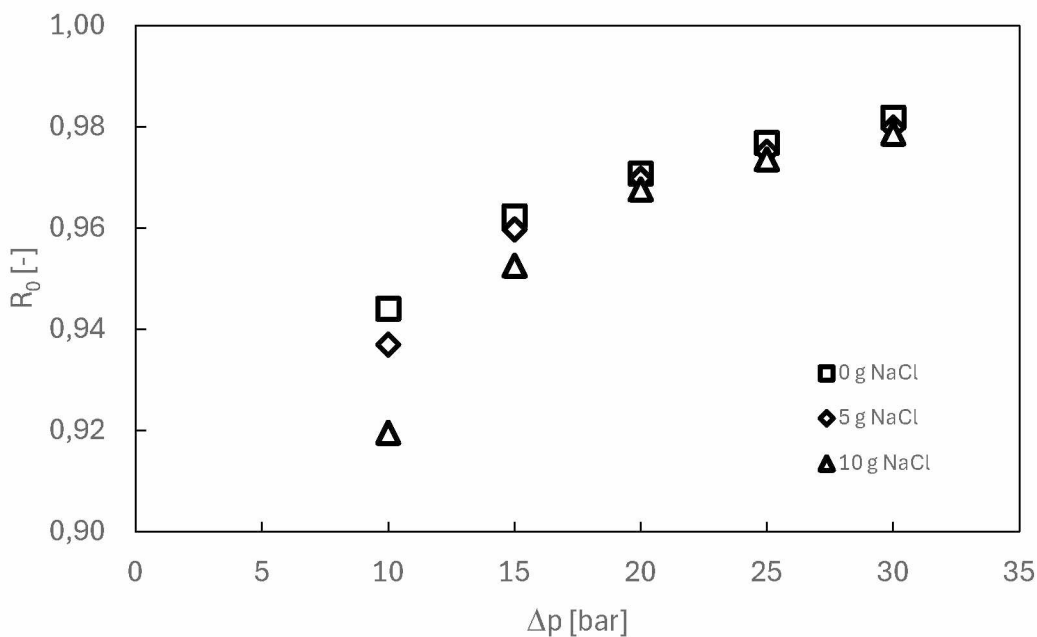
experiment	koncentrace nástříku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]				
		10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
20 mg/l	22,23	1,244	0,838	0,651	0,516	0,404
10 mg/l	10,67	0,629	0,435	0,359	0,314	0,234
5 mg/l	5,42	0,353	0,247	0,230	0,225	0,194

Jako další parametr ovlivňující NF proces byl zkoumán vliv iontové síly. V reálném procesu by totiž docházelo k hromadění i ostatních látek, např. solí, v nástříku. Za tímto účelem byl testován vliv iontové síly zvýšením koncentrace NaCl v nástříku podle postupu v kapitole 2.3.4. Po přidání soli do nástříku se viditelně snížila intenzita průtoku permeátu, protože se v roztoku zvýšil osmotický tlak pracující proti rozdílu tlaků nad a pod membránou a v podstatě tedy dochází ke snížení hnací síly. Intenzita toku permeátu v závislosti na tlakovém rozdílu při různých koncentracích soli je zobrazena na obrázku 22.



Obrázek 22: Intenzita toku permeátu v závislosti na tlakovém rozdílu při různých koncentracích NaCl v nástříku pro membránu AFC 80

Rejekce MET klesala s rostoucí iontovou silou a pokles rejekce z důvodu přítomnosti soli byl nejvýraznější při tlaku 10 barů, protože vliv osmotického tlaku je zde nejvýraznější. Při těchto podmínkách bylo dosahováno nejnižších hodnot intenzit toku permeátu a jak bylo uvedeno dříve, rejekce roste s rostoucím tlakovým rozdílem, případně s rostoucí intenzitou toku permeátu (intenzita toku permeátu roste s tlakovým rozdílem). Navíc s rostoucí iontovou silou se také uplatňuje tzv. stínící efekt, kdy ionty v roztoku „překrývají“ náboj membrány a mohou potlačit vliv elektrostatických sil na separaci. V našem případě ale elektrostatické interakce mezi membránou a MET by měly rejekci snižovat a způsobit opačný jev než byl pozorován, tj, nárůst rejekce s rostoucí iontovou silou. Elektrostatické síly zřejmě hrají v tomto případě menší roli. Větší význam má tedy snížení hnací síly procesu a tedy vyšší podíl difuze na transportu látky. Závislost pozorované rejekce MET při různých koncentracích NaCl je uvedena na obrázku 23.



Obrázek 23: Pozorovaná rejekce MET pro membránu AFC 80 v závislosti na tlakovém rozdílu při různých koncentracích NaCl v nástržiku

V Tabulce 13 jsou sepsány koncentrace MET v nástržiku a vzorcích permeátu odebraných při různých hodnotách tlakového rozdílu.

Tabulka 13: Koncentrace MET při experimentech vlivu iontové síly v nástřiku

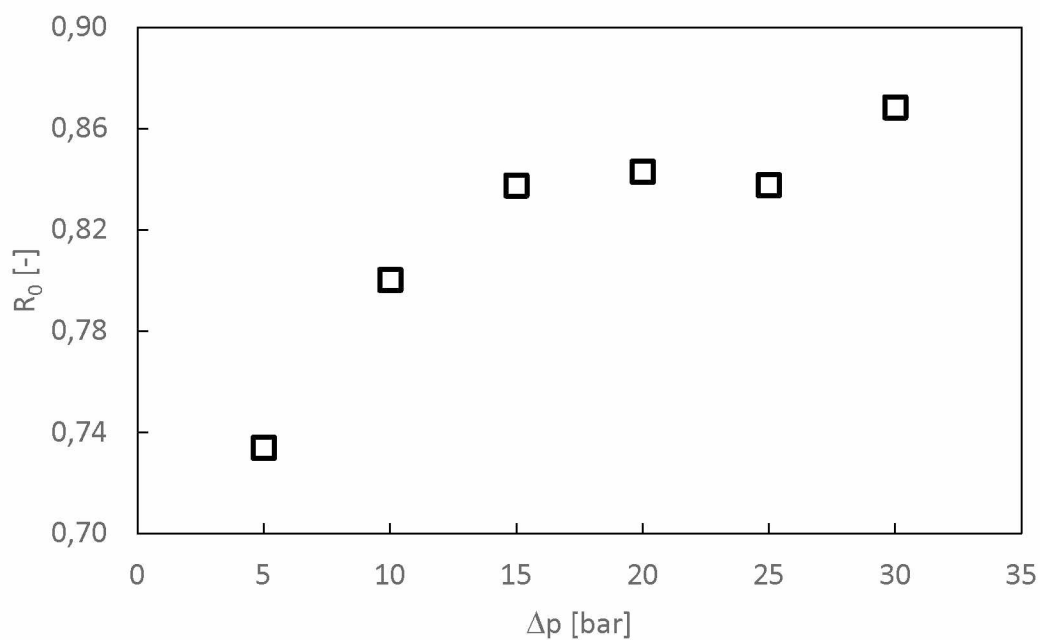
experiment	koncentrace nástřiku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]				
		10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
0 g NaCl	22,23	1,244	0,838	0,651	0,516	0,404
5 g/l NaCl	24,49	1,543	0,986	0,742	0,609	0,493
10 g/l NaCl	22,59	1,818	1,071	0,731	0,597	0,483

3.2.3 Separace MET pomocí membrány AFC 30

Na membráně AFC 30 byl na závěr proveden experiment s roztokem metforminu, protože se předpokládalo, že rejekce na této membráně bude poměrně nízká. Provedený byl tedy pokus s nástřikem o koncentraci 20 mg/l při objemovém průtoku 15 l/min. Naměřené rejekce v závislosti na tlakovém rozdílu jsou zobrazeny na obrázku 24.

Rejekce MET na membráně AFC 30 byla oproti očekáváním poměrně vysoká, přestože vypočítaná velikost poloměru pórů membrány (0,353 nm) je větší než v literatuře nalezený poloměr molekuly metforminu (0,328 nm). Při tlakovém rozdílu 30 bar byla pozorovaná rejekce vyšší než 86 %. Jelikož šlo o jeden z posledních prováděných experimentů, nebyl proměřen vliv ostatních provozních podmínek na rejekci. Intenzita toku permeátu je výrazně vyšší, než u membrány AFC 80 (viz obrázek 24), budoucí práce by se proto mohly zaměřit na separaci MET pomocí membrány AFC 30 a na optimalizaci provozních podmínek vedoucích ke zvýšení rejekce.

Z obrázku 24 je zřejmé, že při tlakovém rozdílu 25 bar došlo k experimentální chybě. Pravděpodobně šlo o netěsnost v lahvičce na vzorek, což způsobilo odpaření části vody, a tedy zvýšení koncentrace MET ve vzorku. Z obrázku 25 je dále zřejmé, že intenzita toku permeátu nestoupala lineárně s tlakovým rozdílem. Při vyšších Δp zřejmě dochází k zanášení membrány a snížení intenzity toku permeátu. Jednalo se ale o vratný děj, jelikož po experimentech byla proměřena intenzita toku permeátu s demi vodou a získané hodnoty odpovídaly hodnotám získaným pro novou membránu. Průměrné hodnoty byly dokonce o 5 % vyšší, což lze vysvětlit nepatrnou změnou struktury membrány. Budoucí výzkum by měl také směřovat na posouzení vlivu zanášení membrány na strukturální parametry.

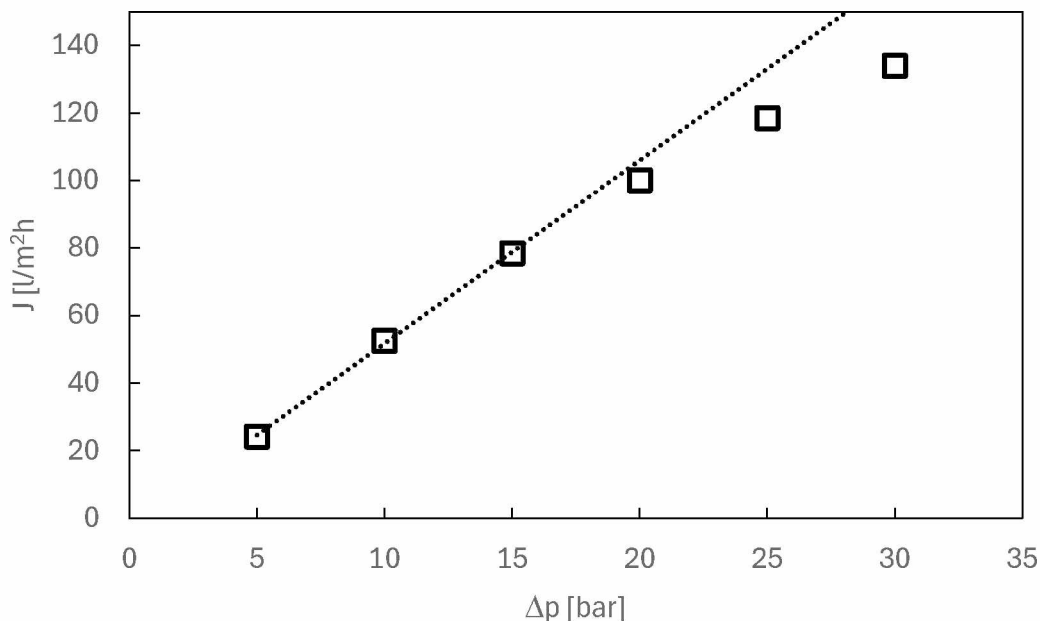


Obrázek 24: Závislost pozorované rejekce MET na tlakovém rozdílu na membráně AFC 30

V Tabulce 14 jsou sepsány koncentrace MET v nástřiku a vzorcích permeátu odebraných při různých hodnotách tlakového rozdílu.

Tabulka 14: Koncentrace MET při experimentech na membráně AFC 30

experiment	koncentrace nástřiku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]					
		5 bar	10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
	22,53	5,99	4,50	3,665	3,54	3,66	2,97

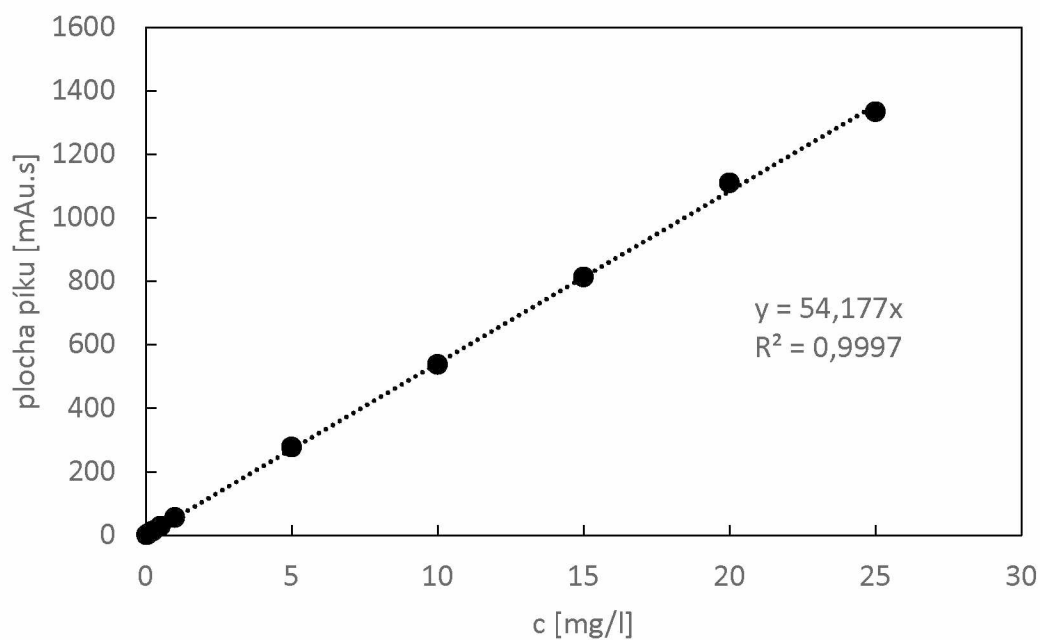


Obrázek 25: Intenzita toku permeátu v závislosti na tlakovém rozdílu – nástřik MET na membráně AFC 30

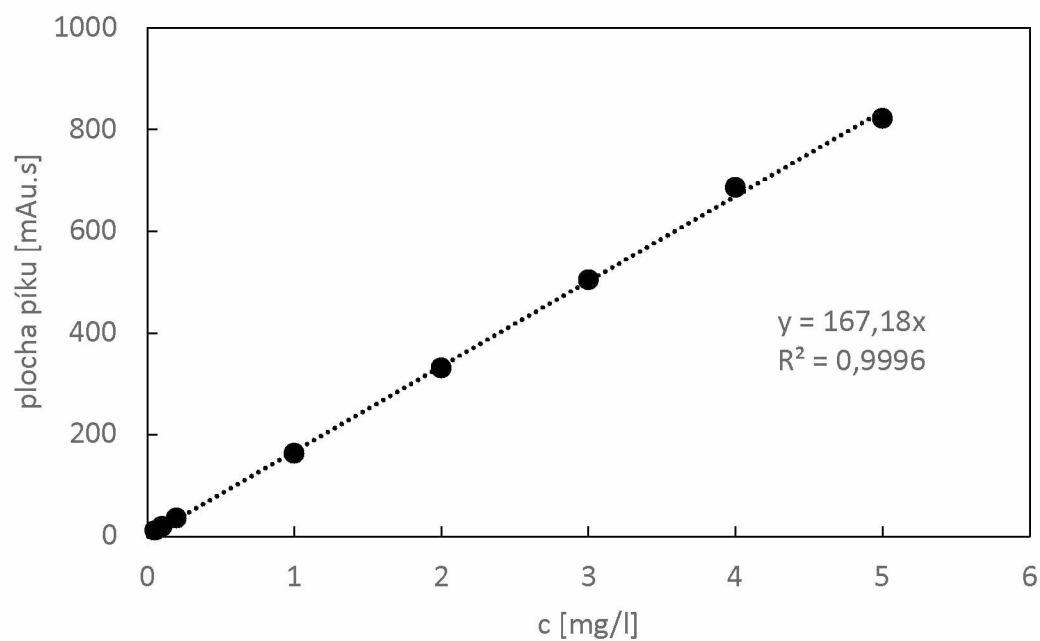
3.3 Separace SMX a TMP

3.3.1 Kalibrační řady SMX a TMP

Po optimalizaci metody na HPLC byla proměřena řada kalibračních roztoků obsahujících obě léčiva. Koncentrace SMX v kalibrační řadě se pohybovala mezi 0,05 a 25 mg/l, koncentrace TMP se pohybovala mezi 0,05 a 5 mg/l. Podobně jako u kalibrační řady metforminu byl v softwaru OpenLAB CDS 2.2 vyhodnocen šum a byly stanoveny limitní hodnoty analýzy. Z analýzy bylo zjištěno, že při této metodě je možné detekovat SMX od koncentrace 0,018 mg/l a kvantifikovat od koncentrace 0,060 mg/l (LOD = 0,018 mg/l; LOQ = 0,060 mg/l). Pro TMP bylo dosaženo hodnot LOD = 0,018 mg/l a LOQ = 0,061 mg/l. Roztoky s koncentrací 0,05 mg/l jsou pod kvantifikačním limitem, ale dle kalibračních přímků stále splňují podmínku linearitu, a tak byly do výsledné kalibrační závislosti zahrnuty. Závislost plochy píků na koncentraci roztoků i rovnice kalibračních přímků jsou na obrázcích 26 a 27.



Obrázek 26: Kalibrační řada SMX

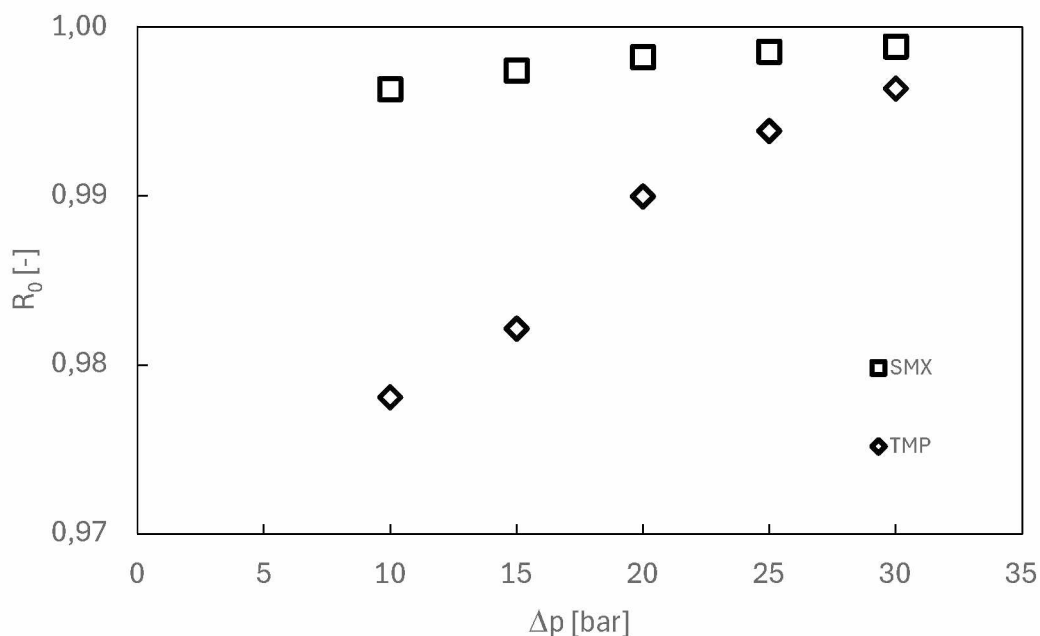


Obrázek 27: Kalibrační řada TMP

3.3.2 Separace SMX a TMP pomocí membrány AFC 80

Separace SMX a TMP na membráně AFC 80 byla testována v experimentu, ve kterém měl nástřik koncentraci SMX zhruba 15 mg/l a TMP 3 mg/l. Rejekce léčiv byla opět zkoumána

v rozmezí tlakového rozdílu od 10 do 30 bar. Koncentrace v permeátu pro obě látky byly pod mezí stanovitelnosti (pro 30 bar dokonce pod mezí detekce) a bylo použito SPE techniky pro zakoncentrování před analýzami. Získané výsledky jsou v grafické podobě zobrazeny v obrázku 28.



Obrázek 28: Pozorovaná rejekce SMX a TMP v závislosti na tlakovém rozdílu na membráně AFC 80

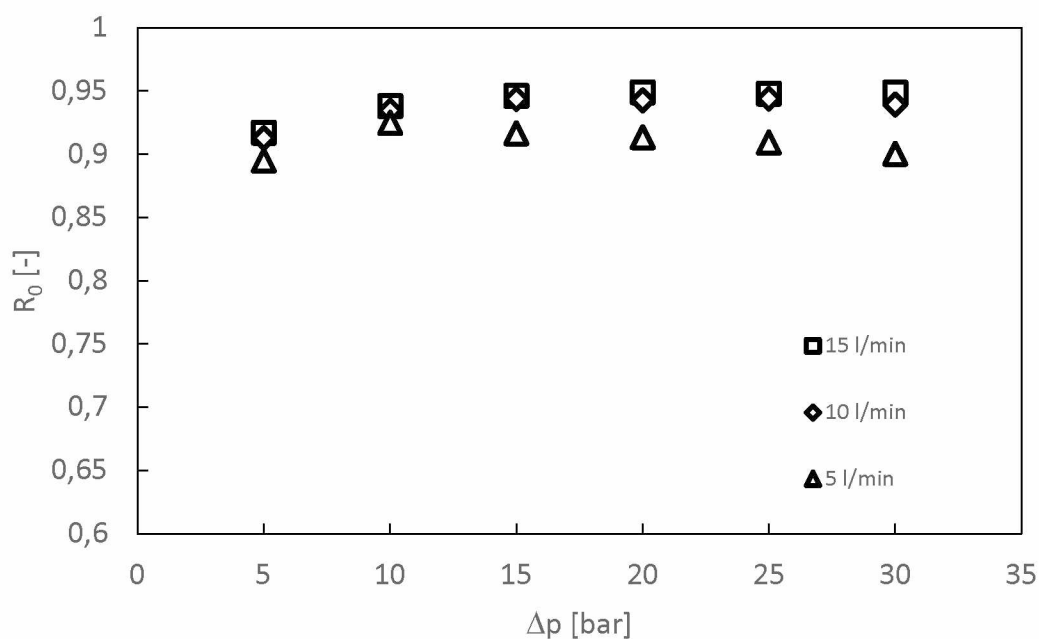
Z obrázku 28 je zřejmé, že antibiotikum SMX bylo na membráně AFC 80 takřka dokonale separováno, již při tlakovém rozdílu 10 bar byla rejekce více než 99,6 %. Molekula SMX disponuje větším Stokesovým poloměrem než MET, rozdíl ovšem není tak velký, aby vysvětlil o tolik vyšší rejekci. Je tedy pravděpodobné, že se na separaci podílí vedle sterického efektu i elektrostatické síly. K podobným závěrům došli i vědci, jejichž články jsou citovány v kapitole 1.5.3.

Separace TMP byla také velmi účinná, relativně více ovšem záleželo na tlakovém rozdílu. Při $\Delta p = 10$ bar se rejekce pohybovala těsně pod hranicí 98 %, při nejvyšším tlakovém rozdílu byla téměř stejná jako rejekce SMX. Separace TMP probíhala pravděpodobně především sterickým mechanismem kvůli tomu, že pouze část molekul je při neutrálním pH disociována a je kladně nabitá. Porovnáním rejekce TMP a SMX, který i přes menší Stokesův poloměr, dosahuje vyšších rejekcí, dokazuje vliv elektrostatického separačního mechanismu. Rozdíly rejekcí mezi oběma látkami nejsou ale velké a jako hlavní mechanismus separace lze potvrdit sterický efekt. K podobnému stupni odstranění se dopracovali s použitím různých membrán vědci z Chorvatska [127, 134]. Ve svých experimentech testovali simultánní odstranění více léčiv,

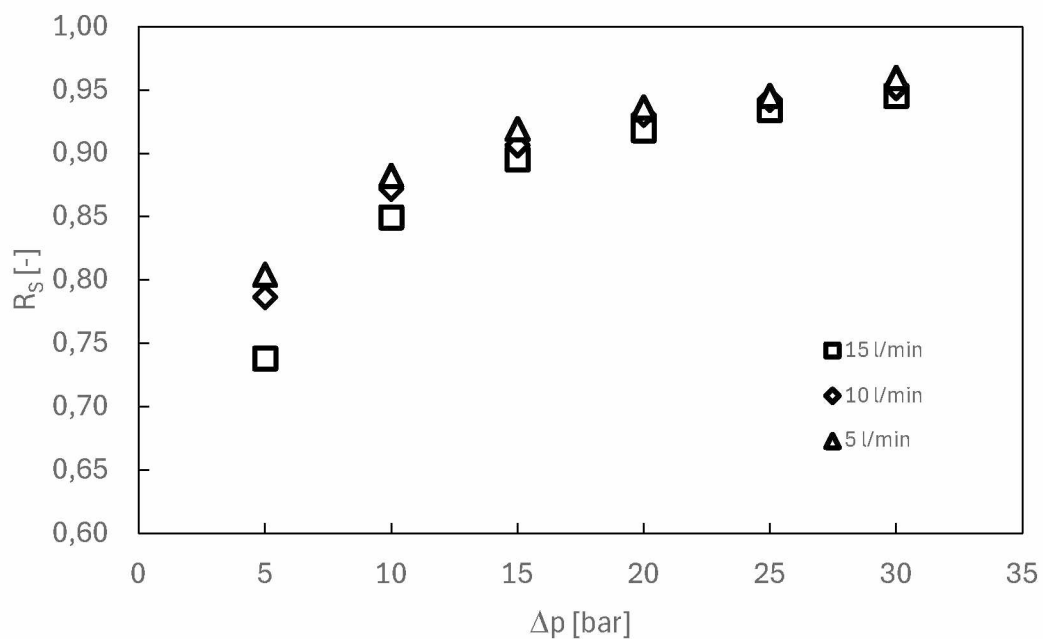
což mělo na rejekci TMP velmi pozitivní vliv, naznačující jakousi synergii při separaci více léčiv. Z důvodu vysoké rejekce nebyly prováděny experimenty zaměřené na ostatní provozní podmínky. Intenzita toku permeátu nebyla ani při těchto experimentech ovlivněna přítomností obou léčiv v nástríku a dosahovala obdobných hodnot jako při experimentu s demi vodou. Další experimenty by se tedy mohly zaměřit na více provozních podmínek, například na přítomnost jiných organických látek v nástríku.

3.3.3 Separace SMX a TMP pomocí membrány AFC 30

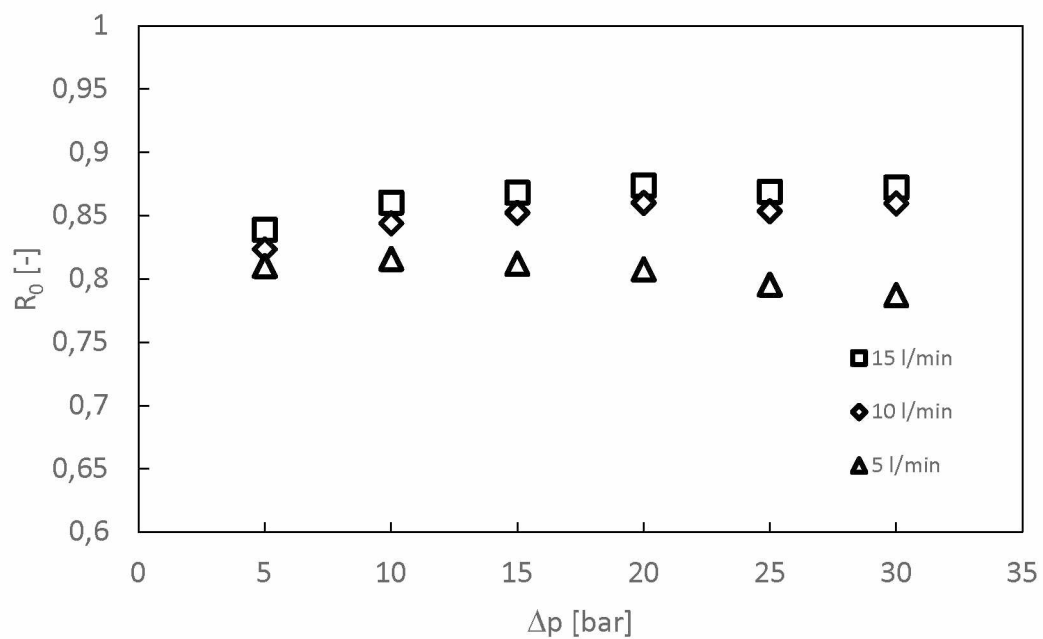
Na membráně AFC 30 byl experimentálně ověřován především vliv koncentrační polarizace na separaci antibiotik SMX a TMP. Nástrík s koncentrací 20 mg/l SMX a 5 mg/l TMP byl proměřován při objemovém průtoku 15, 10 a 5 l/min stejným způsobem, jakým byl měřen nástrík obsahující MET. Na obrázcích 29–32 jsou vykresleny závislosti pozorované a skutečné rejekce pro jednotlivá léčiva.



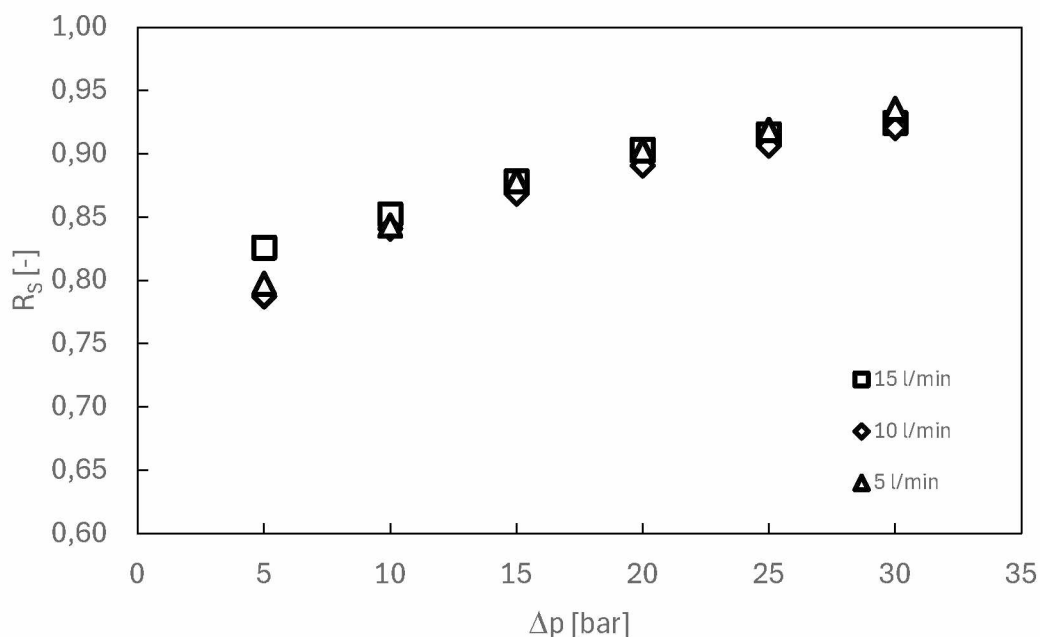
Obrázek 29: Pozorovaná rejekce SMX na membráně AFC 30 při různých průtocích nástríku



Obrázek 30: Skutečná rejekce SMX na membráně AFC 30 při různých průtocích nástřiku



Obrázek 31: Pozorovaná rejekce TMP na membráně AFC 30 při různých průtocích nástřiku



Obrázek 32: Skutečná rejekce TMP na membráně AFC 30 při různých průtocích nástřiku

U membrány AFC 30 se kvůli vyšší intenzitě průtoku předpokládal výraznější vliv koncentrační polarizace na rejekci. Tento jev je zejména patrný pro obě léčiva při nejnižším průtoku nástřiku (5 l/min), kde dochází dokonce k poklesu pozorované rejekce s rostoucím tlakovým rozdílem od hodnoty 10 bar. Hodnoty pozorovaných rejekcí při průtocích 10 a 15 l/min jsou si už relativně podobné. I zde je ovšem možné si povšimnout, že i pro tyto průtoky se vliv koncentrační polarizace projeví. Jedná se zejména o zpomalení růstu pozorované rejekce při vyšších tlakových rozdílech (nad 20 bar).

Skutečná rejekce popsaná filmovým modelem uvádí velmi podobné hodnoty skutečných rejekcí nezávislých na použitém průtoku nástřiku, zejména pro vyšší hodnoty tlakového rozdílu.

V Tabulce 15 a 16 jsou sepsány koncentrace SMX a TMP v nástřiku a vzorcích permeátu odebraných při různých hodnotách tlakového rozdílu.

Tabulka 15: Koncentrace SMX při experimentech na membráně AFC 30

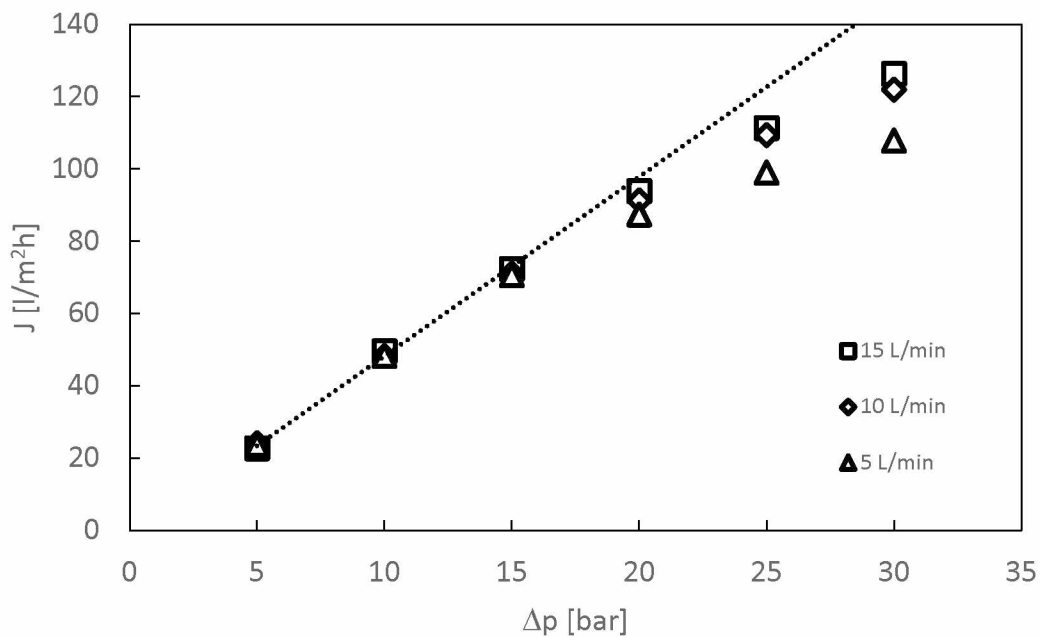
experiment	koncentrace nástríku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]					
		5 bar	10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
15 l/min	19,31	1,602	1,199	1,044	0,990	1,011	0,995
10 l/min	19,89	1,738	1,304	1,122	1,142	1,121	1,209
5 l/min	20,39	2,143	1,535	1,704	1,767	1,854	2,033

Tabulka 16: Koncentrace TMP při experimentech na membráně AFC 30

experiment	koncentrace nástríku [mg/l]	koncentrace v permeátu [mg/l]					
		5 bar	10 bar	15 bar	20 bar	25 bar	30 bar
15 l/min	4,37	0,704	0,610	0,575	0,551	0,573	0,558
10 l/min	4,36	0,769	0,680	0,644	0,609	0,639	0,612
5 l/min	4,42	0,839	0,814	0,831	0,851	0,903	0,940

Z obrázku 33, na kterém je vykreslena závislost intenzity toku permeátu na tlakovém rozdílu při různých objemových průtocích nástríku, je vidět, že při vyšších tlakových rozdílech (nad 20 bar) dochází k výraznému odklonu od lineární závislosti (vykresleno tečkovanou čarou). Pokles intenzity toku permeátu je výraznější při nižším objemovém průtoku nástríku. Tento pokles je zřejmě způsobený adsorpcí molekul na povrch membrány, ke kterému dochází ve větší míře při nižších průtocích nástríku, kdy dochází k výraznější koncentrační polarizaci, tj. významnějšímu nárůstu koncentrace u membrány. Po promytí demi vodou byla intenzita toku permeátu podobná hodnotě získané s novou membránou, nedocházelo tedy k hloubkovému zanášení pórů, tj. nevratnému zanášení.

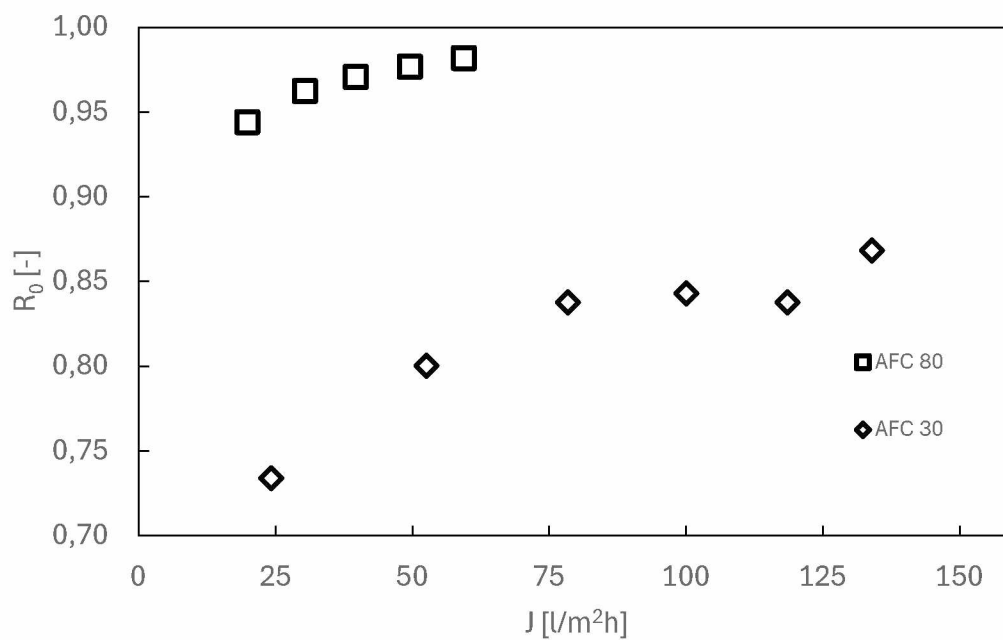
Z obou zmíněných důvodů (pokles rejeckce, intenzity toku permeátu) by bylo vhodné provádět separaci na membráně AFC 30 při nejvyšším průtoku nástríku (15 l/min).



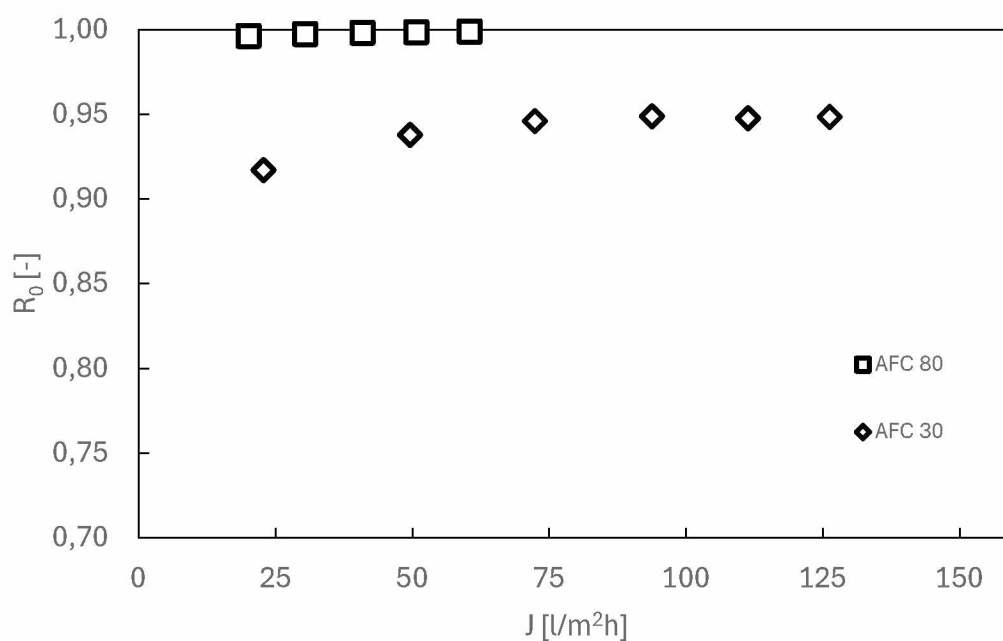
Obrázek 33: Závislost intenzity toku permeátu na tlakovém rozdílu při různých objemových průtocích nástřiku

3.4 Porovnání rejekce léčiv na jednotlivých membránách

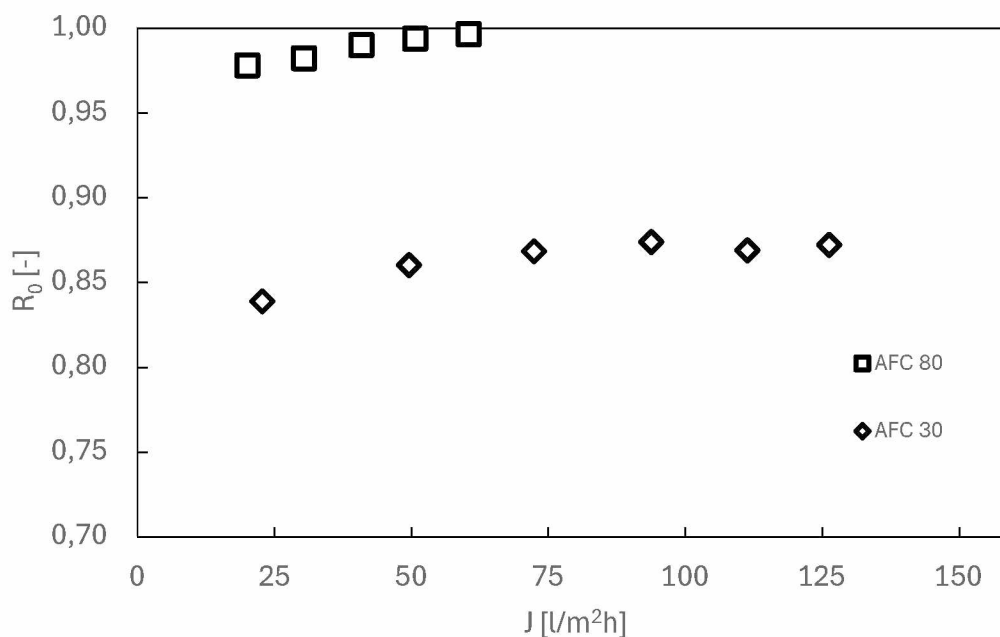
Na obrázcích 34–36 jsou graficky zpracované závislosti pozorovaných rejekcí léčiv na obou membránách v závislosti na intenzitě toku permeátu. Porovnáváme „standartní“ experimenty, tedy objemový průtok nástřiku 15 l/min, koncentrace léčiva v nástřiku 20 mg/l pro MET a SMX, 5 mg/l pro TMP. Experimenty probíhaly při teplotě $25 \pm 0,5$ °C a hodnotách $\text{pH} = 6,5 \pm 0,5$.



Obrázek 34: Pozorovaná rejekce metforminu na membránách AFC 80 a AFC 30 v závislosti na intenzitě toku permeátu



Obrázek 35: Pozorovaná rejekce sulfamethoxazolu na membránách AFC 80 a AFC 30 v závislosti na intenzitě toku permeátu



Obrázek 36: Pozorovaná rejekce trimethoprimu na membránách AFC 80 a AFC 30 v závislosti na intenzitě toku permeátu

Membrána AFC 80 obecně dosahovala vyšších rejekcí pro každé léčivo, což potvrzuje závěry charakterizace membrán, tj. velikost pórů. Také se ale potvrzuje mnohem vyšší permeabilita membrány AFC 30. V některých případech (aplikacích) by tedy stálo za zvážení, jestli není vhodné obětovat stupeň odstranění léčiva ve prospěch vyšších intenzit toku permeátu a tedy vyšší kapacity zařízení za jednotku času. Důležitou roli by tedy při vhodné volbě membrány hrála charakterizace nástřiku. Například SMX může být takřka dokonale odstraněn použitím membrány AFC 80, ale použitím membrány AFC 30 se více než zdvojnásobí intenzita toku permeátu při stejném tlakovém rozdílu, přičemž rejekce může být stále více než 86,5 %. Praktické použití pak bude záviset na cílech procesu (čištění vody/úprava pitné vody) a na legislativě.

Rejekce můžeme také porovnat s články citovanými v teoretické části. Například článek z roku 2021 testoval membránu NF99 výrobce Alfa Laval a dosáhl rejekce až 80 % MET při tlakovém rozdílu 25 bar. V porovnání s tímto výsledkem se námi testované komerčně dostupné membrány zdají účinnější, při stejném tlakovém rozdílu byla rejekce na obou membránách vyšší [92].

Na odstranění SMX pomocí nanofiltrace se zaměřilo velké množství vědců a ze zpracované rešerše je zřejmé, že lze dosáhnout rejekcí vyšších než 95 % především při použití membrány,

která má záporný náboj. Účinnost separace by mohla být ještě vyšší při vyšších hodnotách pH, kdy má molekula SMX vyšší stupeň disociace, tj. záporný náboj [123, 124].

Separace TMP byla poměrně účinná na obou membránách, zejména v porovnání s rešerší. Například článek z roku 2011 dosáhl rejekcí mezi 78 a 93 % použitím tří různých membrán, šlo ovšem o spirálové vinuté modely, porovnání s našimi výsledky je proto poměrně složité [127]. U TMP se navíc v našich experimentech významněji projevil vliv koncentrační polarizace, proto by bylo vhodné provést další experimenty zkoumající dopad dalších provozních podmínek.

Z porovnání také vyplývá, že pro membránu AFC 30 je mnohem důležitější vhodná volba pracovních podmínek, zejména tlakového rozdílu, na výslednou hodnotu rejekce použitých léčiv.

3.5 Matematický model popisující nanofiltraci

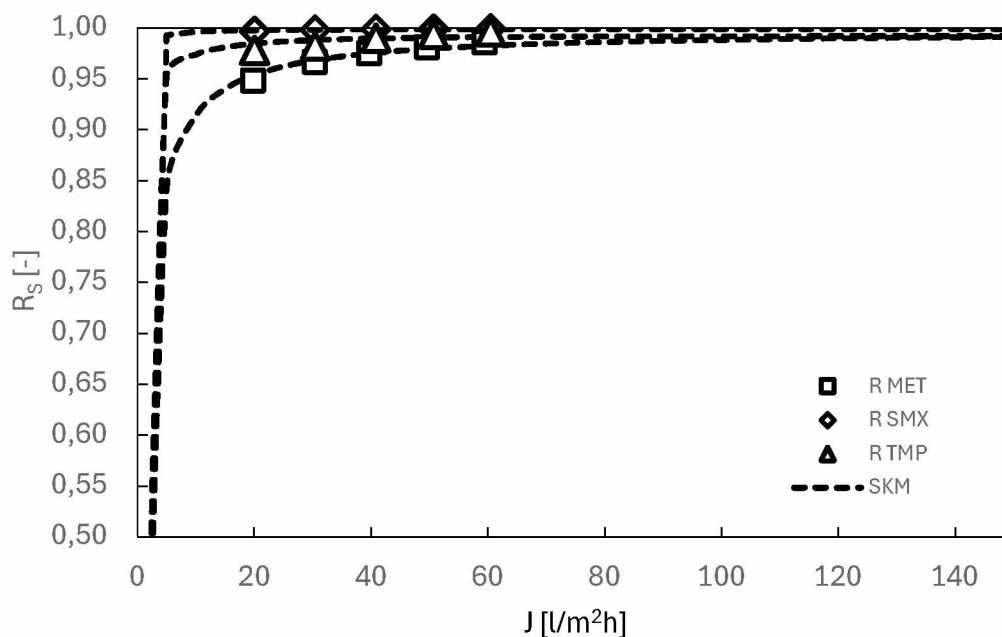
Rejekce jednotlivých léčiv na obou membránách byly proloženy modelem Spiegler–Kedemové podle rovnice 13. Parametry modelu, tedy reflexní koeficient σ a permeabilita P byly opět vypočítána s pomocí funkce „Řešitel“ v MS Excel podobně jako u nepolárních látek. Přesnost proložení experimentálních dat byla hodnocena stejnou účelovou funkcí (OF , rovnice 19).

Hodnoty parametrů modelu pro jednotlivá léčiva, stejně jako hodnoty účelových funkcí, jsou sepsány v Tabulce 17. Grafické proložení je zobrazeno na obrázcích 37 a 38.

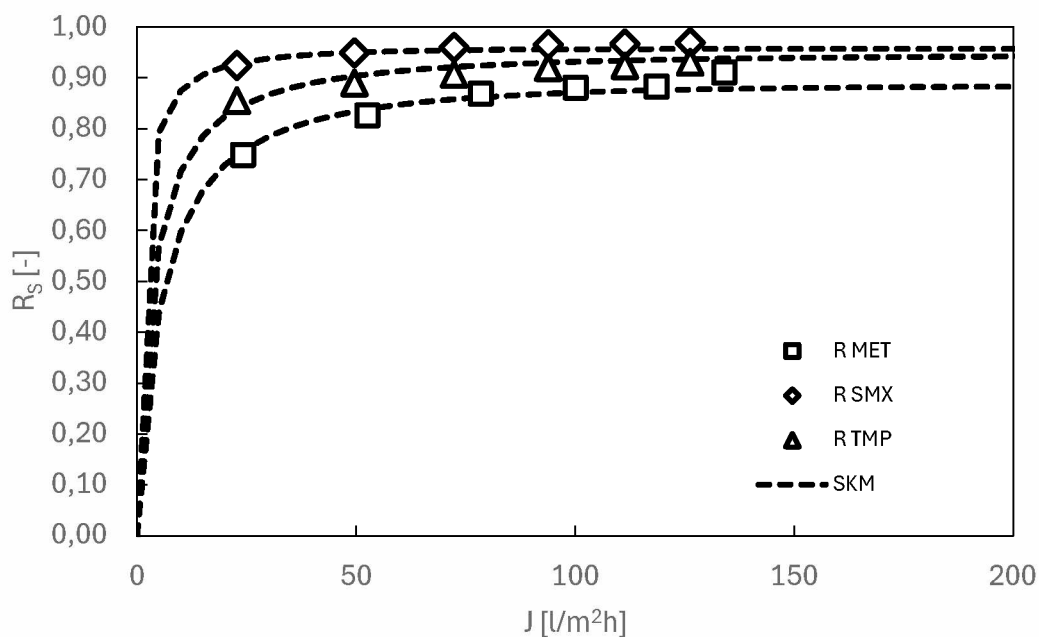
Tabulka 17: Parametry Spiegler–Kedemové modelu pro jednotlivá léčiva

	AFC 80			AFC 30		
	P [$\text{l/m}^2\text{h}\cdot\text{bar}$]	σ	OF	P [$\text{l/m}^2\text{h}\cdot\text{bar}$]	σ	OF
MET	$2,55\cdot 10^{-7}$	0,995	$4,42\cdot 10^{-5}$	$1,49\cdot 10^{-6}$	0,884	$1,68\cdot 10^{-3}$
SMX	$9,67\cdot 10^{-9}$	0,999	$1,59\cdot 10^{-6}$	$3,16\cdot 10^{-7}$	0,957	$4,22\cdot 10^{-4}$
TMP	$6,29\cdot 10^{-8}$	0,992	$1,15\cdot 10^{-4}$	$9,56\cdot 10^{-7}$	0,944	$9,72\cdot 10^{-4}$

Z hodnot účelových funkcí pro jednotlivé parametry modelu je zřejmé dobré proložení experimentálních dat matematickým modelem. Je ovšem vidět, že pro membránu AFC 80 je proložení o něco přesnější, jak je vidět z nižších hodnot účelové funkce.



Obrázek 37: Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí s matematickým modelem pro membránu AFC 80



Obrázek 38: Porovnání experimentálních hodnot skutečných rejekcí s matematickým modelem pro membránu AFC 30

Na obrázcích 37 a 38 je vidět, že matematický model Spiegler–Kedemové dobře popisuje experimentální data rejekcí všech léčiv. U většiny léčiv je také vidět pokles rejekce při nižší intenzitě toku permeátu, který je způsobený vyšším vlivem difuze na transport látky. Například u SMX a TMP na membráně AFC 80 je ovšem vidět, že všechna experimentální data jsou

v lineární (ustálené) části křivky, což značí že i při nejmenším tlakovém rozdílu nemá difuze velký vliv a převládá transport konvekcí. Jak je vidět z Tabulky 16 parametr σ charakterizuje maximálně dosažitelnou rejekci dané látky a parametr P zase ovlivňuje zejména to, jak se mění rejekce s intenzitou toku permeátu, kdy například pro membránu AFC 80 dosahuje obecně nízkých hodnot (rejekce není významně ovlivněna použitým tlakovým rozdílem). Vyšší hodnota tohoto parametru u membrány AFC 30 zase popisuje důležitost optimální volby pracovních podmínek.

ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zaměřila na separaci léčiv (metformin, sulfamethoxazol a trimethoprim) z modelových vodných roztoků pomocí komerčně dostupných membrán AFC 80 a AFC 30 od výrobce PCI Membranes, PL. Měla za účel zejména provést experimentální odhad vlivu vybraných procesních parametrů na separaci.

Nejprve byla provedena charakterizace membrán pro zjištění strukturních parametrů membrán použitých v experimentech. Permeabilita membrány AFC 80 byla $2,15 \text{ l/m}^2\text{h}\cdot\text{bar}$, permeabilita membrány AFC 30 byla $5,04 \text{ l/m}^2\text{h}\cdot\text{bar}$. Průměrný poloměr pórů membrány byl stanoven na $0,268 \text{ nm}$ pro AFC 80, $0,353 \text{ nm}$ pro AFC 30. Z těchto výsledků vyplývá, že membrána AFC 80 bude oproti membráně AFC 30 schopná separovat látky s menším molekulovým průměrem (nižší molekulovou hmotností), ale intenzita toku permeátu na membráně AFC 80 bude při stejných pracovních podmínkách nižší, než u AFC 30. Tyto závěry byly při separaci léčiv potvrzeny.

Maximální pozorovaná rejekce metforminu na membráně AFC 80 byla vyšší než 98 % při průtoku nástřiku 15 l/min , při tlakovém rozdílu 30 bar a koncentraci 20 mg/l . Snížení objemového průtoku nástřiku mělo poměrně malý vliv na rejekci, výrazněji se projevilo až při hodnotě 5 l/min . Snížení koncentrace MET v nástřiku způsobilo nižší rejekci. Při tlakovém rozdílu 30 bar a koncentraci 5 mg/l byla rejekce asi o 2 % nižší (96 %), než při koncentraci 20 mg/l MET. Negativní vliv iontové síly na rejekci se projevil především při nízkých tlakových rozdílech, při vysokých tlakových rozdílech byla rejekce prakticky stejná jako u roztoku bez přítomnosti soli. Vliv zvýšené iontové síly se nejvíce projevil na snížení intenzity toku permeátu z důvodu snížení hnací síly procesu osmotickým tlakem. V případě použití pouze léčiva v nástřiku se jeho vliv na intezitu toku permeátu za žádných podmínek pro tuto membránu neprojevil.

Na membráně AFC 30 bylo dosaženo rejekce téměř 87 % MET za optimálních podmínek. Poloměr molekuly MET je poměrně blízký poloměru pórů membrány, očekávala se tedy nižší rejekce.

Antibiotika SMX a TMP byla separována najednou, protože i v léčivech (a následně i v odpadních vodách) se vyskytují společně. Na membráně AFC 80 bylo dosaženo takřka dokonalého odstranění obou léčiv (rejekce SMX $> 99,5 \%$ a TMP $> 97,5 \%$). Pozorovaná rejekce TMP nepatrně rostla s tlakovým rozdílem a rejekce obou léčiv byly při nejvyšším použitém tlakovém rozdílu prakticky totožné. V závislosti na požadovaných rejekcích (resp.

požadavcích na upravenou vodu) by membrána mohla být využita k separaci těchto léčiv. Opět je ale nevýhodou poměrně nízká intenzita toku permeátu.

Na membráně AFC 30 byl navíc testován vliv objemového průtoku nástřiku na rejekci SMX a TMP. Při 15 l/min bylo dosaženo maximální pozorované rejekce 94 % SMX a 87 % TMP. Při snížení průtoku nástřiku z 15 na 10 l/min se rejekce obou léčiv příliš nezhoršila, při dalším snížení na 5 l/min ovšem klesla už výrazněji. Navíc při tomto nejnižším průtoku nástřiku docházelo k poklesu pozorované rejekce s rostoucím tlakovým rozdílem (nad 10 bary) způsobeným koncentrační polarizací. Snížení průtoku nástřiku také snižovalo intenzitu toku permeátu při jinak shodných parametrech, což může být důsledkem vyšší míry zanášení membrány za těchto podmínek. Jednalo se ale o vratný děj, jelikož u membrány nedošlo (po jejím propláchnutí) k poklesu intenzity toku permeátu pro demi vodu v porovnání s počáteční hodnotou.

Nanofiltrační proces byl na závěr charakterizován pomocí matematického modelu Spiegler–Kedemové. Z grafického i matematického proložení experimentálních dat je zřejmé, že separace všech léčiv na vybraných membránách může být tímto modelem poměrně přesně popsána.

Ze závěrů je zřejmé, že membrána AFC 80 má vyšší potenciál separovat vybraná léčiva než membrána AFC 30. Vysoká rejekce na membráně AFC 80 je ovšem vykoupena poměrně nízkou intenzitou toku permeátu. Pro praktické použití by tedy možná bylo vhodné najít kompromis mezi rejekcí a intenzitou toku permeátu v závislosti na konkrétních požadavcích procesu.

V dalším pokračování by bylo vhodné se zaměřit na membránu AFC 30 a hledání jednak optimálních podmínek, a navíc popisu zanášení této membrány. Měření na obou membránách by bylo vhodné dále doplnit o reálné vzorky např. odpadní vody z nemocnice.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] AUS DER BEEK, Tim, Frank-Andreas WEBER, Axel BERGMANN, et al. Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2016, **35**(4), 823–835. ISSN 1552-8618. Dostupné z: doi:10.1002/etc.3339
- [2] ASHIWAJU, Bankole Ibrahim, Chinedum Gloria UZOUGBO a Ochuko Felix ORIKPETE. Environmental Impact of Pharmaceuticals: A Comprehensive Review. *Matrix Science Pharma* [online]. 2023, **7**(3), 85. ISSN 2521-0815. Dostupné z: doi:10.4103/mtsp.mtsp_15_23
- [3] KUMAR, Vinay, Sivarama Krishna LAKKABOYANA, Neha SHARMA, et al. A critical assessment of technical advances in pharmaceutical removal from wastewater – A critical review. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* [online]. 2023, **8**, 100363. ISSN 2666-0164. Dostupné z: doi:10.1016/j.csee.2023.100363
- [4] GEENS, Jeroen, Bruno DE WITTE a Bart VAN DER BRUGGEN. Removal of API's (Active Pharmaceutical Ingredients) from Organic Solvents by Nanofiltration. *Separation Science and Technology* [online]. 2007, **42**(11), 2435–2449. ISSN 0149-6395, 1520-5754. Dostupné z: doi:10.1080/01496390701477063
- [5] 378/2007 *Sb.* [online]. [vid. 2024-04-02]. Dostupné z: <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?r=2007&cz=378>
- [6] KÜSTER, Anette a Nicole ADLER. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [online]. 2014, **369**(1656), 20130587. Dostupné z: doi:10.1098/rstb.2013.0587
- [7] PEAKE, B. M., Alfred Y. C. TONG, Louis A. TREMBLAY a Rhiannon BRAUND. *The life-cycle of pharmaceuticals in the environment*. Amsterdam: Elsevier, 2016. Woodhead Publishing series in biomedicine. ISBN 978-1-907568-25-1.
- [8] WILKINSON, John L., Alistair B. A. BOXALL, Dana W. KOLPIN, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2022, **119**(8), e2113947119. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.2113947119

- [9] DUARTE, Daniel J., Gunnar NIEBAUM, Volker LÄMMCHEN, et al. Ecological Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Transboundary Vecht River (Germany and The Netherlands). *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2022, **41**(3), 648–662. ISSN 1552-8618. Dostupné z: doi:10.1002/etc.5062
- [10] SILVA, Bianca Ferreira da, Aleksandra JELIC, Rebeca LÓPEZ-SERNA, et al. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere* [online]. 2011, **85**(8), 1331–1339. ISSN 0045-6535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2011.07.051
- [11] BALAKRISHNA, Keshava, Amlan RATH, Yerabham PRAVEENKUMARREDDY, Keerthi Siri GURUGE a Bikram SUBEDI. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2017, **137**, 113–120. ISSN 0147-6513. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2016.11.014
- [12] LI, Yan, Jie DING, Luyan ZHANG, Xianshu LIU a Guangyuan WANG. Occurrence and ranking of pharmaceuticals in the major rivers of China. *Science of The Total Environment* [online]. 2019, **696**, 133991. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.133991
- [13] MADIKIZELA, Lawrence Mzukisi, Somandla NCUBE a Luke CHIMUKA. Analysis, occurrence and removal of pharmaceuticals in African water resources: A current status. *Journal of Environmental Management* [online]. 2020, **253**, 109741. ISSN 0301-4797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvman.2019.109741
- [14] DEO, Randhir P. Pharmaceuticals in the Surface Water of the USA: A Review. *Current Environmental Health Reports* [online]. 2014, **1**(2), 113–122. ISSN 2196-5412. Dostupné z: doi:10.1007/s40572-014-0015-y
- [15] YARGEAU, Viviane, Antonina LOPATA a Chris METCALFE. Pharmaceuticals in the Yamaska River, Quebec, Canada. *Water Quality Research Journal* [online]. 2007, **42**(4), 231–239. ISSN 1201-3080. Dostupné z: doi:10.2166/wqrj.2007.026
- [16] DE AQUINO, Sérgio Francisco, Emanuel Manfred Freire BRANDT, Sue Ellen Costa BOTTREL, Fernanda Bento Rosa GOMES a Silvana de Queiroz SILVA. Occurrence of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in Brazilian Water and the Risks They May Represent to Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public*

- Health* [online]. 2021, **18**(22), 11765. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph182211765
- [17] MASTRÁNGELO, M. M., M. E. VALDÉS, B. EISSA, et al. Occurrence and accumulation of pharmaceutical products in water and biota of urban lowland rivers. *Science of The Total Environment* [online]. 2022, **828**, 154303. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2022.154303
- [18] FERENCIK, Martin, Jana BLAHOVA, Jana SCHOVANKOVA, et al. Residues of Selected Anticonvulsive Drugs in Surface Waters of the Elbe River Basin (Czech Republic). *Water* [online]. 2022, **14**(24), 4122. ISSN 2073-4441. Dostupné z: doi:10.3390/w14244122
- [19] DATEL, Josef V. a Anna HRABANKOVA. Pharmaceuticals Load in the Svihov Water Reservoir (Czech Republic) and Impacts on Quality of Treated Drinking Water. *Water* [online]. 2020, **12**(5), 1387. ISSN 2073-4441. Dostupné z: doi:10.3390/w12051387
- [20] LAPWORTH, D.J., N. BARAN, M.E. STUART a R.S. WARD. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* [online]. 2012, **163**, 287–303. ISSN 02697491. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2011.12.034
- [21] KÜMMERER, Klaus. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* [online]. 2009, **90**(8), 2354–2366. ISSN 0301-4797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvman.2009.01.023
- [22] PHILLIPS, Patrick J., Steven G. SMITH, D. W. KOLPIN, et al. Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents. *Environmental Science & Technology* [online]. 2010, **44**(13), 4910–4916. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es100356f
- [23] ZDRAVOTNICKÝ ODPAD | TŘÍDĚNÍODPADU.CZ. *trideniodpadu* [online]. [vid. 2024-04-09]. Dostupné z: <https://www.trideniodpadu.cz/zdravotnicky-odpad>
- [24] PAUT KUSTURICA, Milica, Ana TOMAS a Ana SABO. Disposal of Unused Drugs: Knowledge and Behavior Among People Around the World. In: Pim DE VOOGT, ed. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 240* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017 [vid. 2024-04-09], s. 71–104. ISBN 978-3-319-42300-5. Dostupné z: doi:10.1007/398_2016_3

- [25] LI, Muyan, Shaoxin HUANG, Xia YU, et al. Discharge of pharmaceuticals from a municipal solid waste transfer station: Overlooked influence on the contamination of pharmaceuticals in surface waters. *Science of The Total Environment* [online]. 2022, **839**, 156317. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156317
- [26] KACZALA, Fabio a Shlomo E. BLUM. The Occurrence of Veterinary Pharmaceuticals in the Environment: A Review. *Current Analytical Chemistry*. 2016, **12**(3), 169–182.
- [27] WYCHODNIK, Katarzyna, Grażyna GAŁĘZOWSKA, Justyna ROGOWSKA, et al. Poultry Farms as a Potential Source of Environmental Pollution by Pharmaceuticals. *Molecules* [online]. 2020, **25**(5), 1031. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules25051031
- [28] SHEARER, Lisa, Sabolc PAP a Stuart W. GIBB. Removal of pharmaceuticals from wastewater: A review of adsorptive approaches, modelling and mechanisms for metformin and macrolides. *Journal of Environmental Chemical Engineering* [online]. 2022, **10**(4), 108106. ISSN 2213-3437. Dostupné z: doi:10.1016/j.jece.2022.108106
- [29] TIWARI, Bhagyashree, Balasubramanian SELLAMUTHU, Yassine OUARDA, et al. Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology* [online]. 2017, **224**, 1–12. ISSN 0960-8524. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2016.11.042
- [30] GRACIA-LOR, Emma, Juan V. SANCHO, Roque SERRANO a Félix HERNÁNDEZ. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere* [online]. 2012, **87**(5), 453–462. ISSN 0045-6535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2011.12.025
- [31] KARUNGAMYE, Petro. Methods used for removal of pharmaceuticals from wastewater: A review [online]. 2020, 412–428. Dostupné z: doi:10.48422/IMIST.PRSM/ajees-v6i4.23828
- [32] TEKIN, Huseyin, Okan BILKAY, Selale S. ATABERK, et al. Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2006, **136**(2), 258–265. ISSN 0304-3894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2005.12.012
- [33] NIDHEESH, P. V. a R. GANDHIMATHI. Trends in electro-Fenton process for water and wastewater treatment: An overview. *Desalination* [online]. 2012, **299**, 1–15. ISSN 0011-9164. Dostupné z: doi:10.1016/j.desal.2012.05.011

- [34] WANG, Anliu, Ying JIANG, Yiqi YAN, et al. Mechanistic and quantitative profiling of electro-Fenton process for wastewater treatment. *Water Research* [online]. 2023, **235**, 119838. ISSN 0043-1354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2023.119838
- [35] AHMED, Syed Nabeel a Waseem HAIDER. Heterogeneous photocatalysis and its potential applications in water and wastewater treatment: a review. *Nanotechnology* [online]. 2018, **29**(34), 342001. ISSN 0957-4484. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6528/aac6ea
- [36] GARCIA-SEGURA, Sergi, Joey D. OCON a Meng Nan CHONG. Electrochemical oxidation remediation of real wastewater effluents — A review. *Process Safety and Environmental Protection* [online]. 2018, **113**, 48–67. ISSN 0957-5820. Dostupné z: doi:10.1016/j.psep.2017.09.014
- [37] NATH, Kaushik. *Membrane separation processes*. Second edition. Eastern Economy edition. Delhi: PHI Learning, 2017. ISBN 978-81-203-5291-9.
- [38] NKOSI, Nkululeko, Diakanua NKAZI a Kaniki TUMBA. A review of thermodynamic and kinetic studies relevant to gas hydrate-based fruit juice concentration. *Journal of Food Engineering* [online]. 2023, **341**, 111323. ISSN 0260-8774. Dostupné z: doi:10.1016/j.jfoodeng.2022.111323
- [39] PALATÝ, Zdeněk a Bohumil BERNAUER. *Membránové procesy*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2012. ISBN 978-80-7080-808-5.
- [40] ALFONSO-MUNIOZGUREN, Pello, Efraim A. SERNA-GALVIS, Madeleine BUSSEMAKER, Ricardo A. TORRES-PALMA a Judy LEE. A review on pharmaceuticals removal from waters by single and combined biological, membrane filtration and ultrasound systems. *Ultrasonics Sonochemistry* [online]. 2021, **76**, 105656. ISSN 1350-4177. Dostupné z: doi:10.1016/j.ultsonch.2021.105656
- [41] RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara, Marta RICART, Marianne KÖCK-SCHULMEYER, et al. Pharmaceuticals and pesticides in reclaimed water: Efficiency assessment of a microfiltration–reverse osmosis (MF–RO) pilot plant. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2015, **282**, Advances in Analysis, Treatment Technologies, and Environmental Fate of Emerging Contaminants, 165–173. ISSN 0304-3894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2014.09.015
- [42] *Anglicko-český a česko-anglický membranologický výkladový slovník*. Vyd. 1. Česká Lípa: Česká membránová platforma, 2010.

- [43] NAGY, Endre. Nanofiltration. In: *Basic Equations of Mass Transport Through a Membrane Layer* [online]. B.m.: Elsevier, 2019 [vid. 2024-02-22], s. 417–428. ISBN 978-0-12-813722-2. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813722-2.00015-7
- [44] AHMAD, Akil a Mohammed B. ALSHAMMARI, ed. *Nanofiltration Membrane for Water Purification* [online]. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023 [vid. 2024-04-24]. Sustainable Materials and Technology. ISBN 978-981-19531-4-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-19-5315-6
- [45] PETR MIKULÁŠEK a KOLEKTIV. *Tlakové membránové procesy*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2013. ISBN 978-80-7080-862-7.
- [46] PAUL, Mou a Steven D. JONS. Chemistry and fabrication of polymeric nanofiltration membranes: A review. *Polymer* [online]. 2016, **103**, New Polymeric Materials and Characterization Methods for Water Purification, 417–456. ISSN 0032-3861. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymer.2016.07.085
- [47] KHULBE, Kailash Chandra a Takeshi MATSUURA. Membrane Characterization. In: Kailash Chandra KHULBE a Takeshi MATSUURA, ed. *Nanotechnology in Membrane Processes* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2021 [vid. 2024-04-25], s. 89–133. ISBN 978-3-030-64183-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-64183-2_3
- [48] KHULBE, Kailash Chandra a Takeshi MATSUURA. *Nanotechnology in Membrane Processes* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2021 [vid. 2024-04-25]. Lecture Notes in Nanoscale Science and Technology. ISBN 978-3-030-64182-5. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-64183-2
- [49] SZYMCZYK, Anthony a Viatcheslav FREGER. Nanofiltration Membrane Characterization. In: *Nanofiltration* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, 2021 [vid. 2024-04-25], s. 137–182. ISBN 978-3-527-82498-4. Dostupné z: doi:10.1002/9783527824984.ch4
- [50] GHERASIM, Cristina-Veronica, Kristýna HANCKOVÁ, Jiří PALARČÍK a Petr MIKULÁŠEK. Investigation of cobalt(II) retention from aqueous solutions by a polyamide nanofiltration membrane. *Journal of Membrane Science* [online]. 2015, **490**, 46–56. ISSN 03767388. Dostupné z: doi:10.1016/j.memsci.2015.04.051
- [51] MULDER, Marcel. *Basic Principles of Membrane Technology* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 1996 [vid. 2024-04-25]. ISBN 978-0-7923-4248-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-94-009-1766-8

- [52] VAN DER BRUGGEN, Bart. Microfiltration, ultrafiltration, nanofiltration, reverse osmosis, and forward osmosis. In: *Fundamental Modelling of Membrane Systems* [online]. B.m.: Elsevier, 2018 [vid. 2024-04-25], s. 25–70. ISBN 978-0-12-813483-2. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813483-2.00002-2
- [53] ZENG, Meijun a Xuejun PAN. Purification and fractionation of cellooligosaccharides synthesized from controlled cellulose hydrolysis by sulfuric acid using nanofiltration. *Separation and Purification Technology* [online]. 2024, **348**, 127800. ISSN 13835866. Dostupné z: doi:10.1016/j.seppur.2024.127800
- [54] MOUSAVI, Saeedeh Sadat a Ali KARGARI. Water recovery from reverse osmosis concentrate by commercial nanofiltration membranes: A comparative study. *Desalination* [online]. 2022, **528**, 115619. ISSN 00119164. Dostupné z: doi:10.1016/j.desal.2022.115619
- [55] AL-ZOUBI, H., N. HILAL, N.A. DARWISH a A.W. MOHAMMAD. Rejection and modelling of sulphate and potassium salts by nanofiltration membranes: neural network and Spiegler–Kedem model. *Desalination* [online]. 2007, **206**(1–3), 42–60. ISSN 00119164. Dostupné z: doi:10.1016/j.desal.2006.02.060
- [56] NAKAO, Shin-Ichi a Shoji KIMURA. Models of membrane transport phenomena and their applications for ultrafiltration data. *JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN* [online]. 1982, **15**(3), 200–205. ISSN 0021-9592, 1881-1299. Dostupné z: doi:10.1252/jcej.15.200
- [57] TAHERAN, Mehrdad, Satinder K. BRAR, M. VERMA, et al. Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters. *Science of The Total Environment* [online]. 2016, **547**, 60–77. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2015.12.139
- [58] LICONA, K.P.M., L.R. De O. GEAQUINTO, J.V. NICOLINI, et al. Assessing potential of nanofiltration and reverse osmosis for removal of toxic pharmaceuticals from water. *Journal of Water Process Engineering* [online]. 2018, **25**, 195–204. ISSN 22147144. Dostupné z: doi:10.1016/j.jwpe.2018.08.002
- [59] DE SOUZA, Dalva Inês, Eugênio Minetto DOTTEIN, Alexandre GIACOBBO, et al. Nanofiltration for the removal of norfloxacin from pharmaceutical effluent. *Journal of Environmental Chemical Engineering* [online]. 2018, **6**(5), 6147–6153. ISSN 2213-3437. Dostupné z: doi:10.1016/j.jece.2018.09.034

- [60] GOUVEIA, Teresa I.A., Ana M. GORITO, Maria B. CRISTÓVÃO, et al. Nanofiltration combined with ozone-based processes for the removal of antineoplastic drugs from wastewater effluents. *Journal of Environmental Management* [online]. 2023, **348**, 119314. ISSN 03014797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvman.2023.119314
- [61] MATIN, Asif, Shehzada Muhammad Sajid JILLANI, Umair BAIG, I. IHSANULLAH a Khalid ALHOOSHANI. Removal of pharmaceutically active compounds from water sources using nanofiltration and reverse osmosis membranes: Comparison of removal efficiencies and in-depth analysis of rejection mechanisms. *Journal of Environmental Management* [online]. 2023, **338**, 117682. ISSN 03014797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvman.2023.117682
- [62] MARYAM, Bareera, Valentina BUSCIO, Sevde Ustun ODABASI a Hanife BUYUKGUNGOR. A study on behavior, interaction and rejection of Paracetamol, Diclofenac and Ibuprofen (PhACs) from wastewater by nanofiltration membranes. *Environmental Technology & Innovation* [online]. 2020, **18**, 100641. ISSN 2352-1864. Dostupné z: doi:10.1016/j.eti.2020.100641
- [63] BRAEKEN, L. a B. VAN DER BRUGGEN. Feasibility of nanofiltration for the removal of endocrine disrupting compounds. *Desalination* [online]. 2009, **240**(1–3), 127–131. ISSN 00119164. Dostupné z: doi:10.1016/j.desal.2007.11.069
- [64] COMERTON, Anna M., Robert C. ANDREWS, David M. BAGLEY a Chunyan HAO. The rejection of endocrine disrupting and pharmaceutically active compounds by NF and RO membranes as a function of compound and water matrix properties. *Journal of Membrane Science* [online]. 2008, **313**(1–2), 323–335. ISSN 03767388. Dostupné z: doi:10.1016/j.memsci.2008.01.021
- [65] LIPP, P., F. SACHER a G. BALDAUF. Removal of organic micro-pollutants during drinking water treatment by nanofiltration and reverse osmosis. *Desalination and Water Treatment* [online]. 2010, **13**(1–3), 226–237. ISSN 1944-3994, 1944-3986. Dostupné z: doi:10.5004/dwt.2010.1063
- [66] SUCHOPÁR, Josef, ed. *Remedia-Compendium*. 3. vyd. Praha: Panax, 1999. ISBN 978-80-902126-5-7.
- [67] SZYMCZAK-PAJOR, Izabela, Sylwia WENCLEWSKA a Agnieszka ŚLIWIŃSKA. Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals* [online]. 2022, **15**(7), 810. ISSN 1424-8247. Dostupné z: doi:10.3390/ph15070810

- [68] VÍCHA, Marek, Tomáš SKÁLA, Klára BENEŠOVÁ, et al. Review of non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart failure diabetes mellitus in the Czech Republic in 2018. *Cor et Vasa* [online]. 2022, **64**(1), 20–24. ISSN 00108650, 18037712. Dostupné z: doi:10.33678/cor.2021.103
- [69] JANÍČKOVÁ-ŽĎÁRSKÁ, Denisa, Petr HONĚK, Ladislav DUŠEK, Tomáš PAVLÍK a Milan KVAPIL. Analysis of the development of metformin and sulfonylurea prescriptions in the Czech Republic. *Vnitř Léč.* nedatováno.
- [70] ELIZALDE-VELÁZQUEZ, Gustavo Axel a Leobardo Manuel GÓMEZ-OLIVÁN. Occurrence, toxic effects and removal of metformin in the aquatic environments in the world: Recent trends and perspectives. *Science of The Total Environment* [online]. 2020, **702**, 134924. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134924
- [71] AMBROSIO-ALBUQUERQUE, Eliane Papa, Luis Fernando CUSIOLI, Rosângela BERGAMASCO, et al. Metformin environmental exposure: A systematic review. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [online]. 2021, **83**, 103588. ISSN 1382-6689. Dostupné z: doi:10.1016/j.etap.2021.103588
- [72] EGGEN, Trine a Cathrine LILLO. Antidiabetic II Drug Metformin in Plants: Uptake and Translocation to Edible Parts of Cereals, Oily Seeds, Beans, Tomato, Squash, Carrots, and Potatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2012, **60**(28), 6929–6935. ISSN 0021-8561. Dostupné z: doi:10.1021/jf301267c
- [73] NIEMUTH, Nicholas J. a Rebecca D. KLAPER. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere* [online]. 2015, **135**, 38–45. ISSN 0045-6535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2015.03.060
- [74] SUMPTER, John P., Alexander P. SCOTT a Ioanna KATSIADAKI. Comments on Niemuth, N.J. and Klaper, R.D. 2015. Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere* 135, 38–45. *Chemosphere* [online]. 2016, **165**, 566–569. ISSN 0045-6535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2016.08.049
- [75] GILLIS, J. D., G. W. PRICE a S. O. PRASHER. Perturbations in the earthworm metabolite profile during a two-week exposure to metformin. *Emerging Contaminants* [online]. 2024, 100331. ISSN 2405-6650. Dostupné z: doi:10.1016/j.emcon.2024.100331
- [76] JACOB, Stefanie, Heinz-R. KÖHLER, Selina TISLER, Christian ZWIENER a Rita TRIEBSKORN. Impact of the Antidiabetic Drug Metformin and Its Transformation Product

Guanylurea on the Health of the Big Ramshorn Snail (*Planorbarius corneus*). *Frontiers in Environmental Science* [online]. 2019, 7, 45. ISSN 2296-665X. Dostupné z: doi:10.3389/fenvs.2019.00045

[77] ELIZALDE-VELÁZQUEZ, Gustavo Axel, Selene Elizabeth HERRERA-VÁZQUEZ, Leobardo Manuel GÓMEZ-OLIVÁN a Sandra GARCÍA-MEDINA. Health impact assessment after Danio rerio long-term exposure to environmentally relevant concentrations of metformin and guanylurea. *Chemosphere* [online]. 2023, 341, 140070. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2023.140070

[78] USSERY, Erin, Kristin M. NIELSEN, Zacharias PANDELIDES, et al. Developmental and Full-Life Cycle Exposures to Guanylurea and Guanylurea–Metformin Mixtures Results in Adverse Effects on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2019, 38(5), 1023–1028. ISSN 0730-7268, 1552-8618. Dostupné z: doi:10.1002/etc.4403

[79] JACOB, Stefanie, Sarah KNOLL, Carolin HUHN, et al. Effects of guanylurea, the transformation product of the antidiabetic drug metformin, on the health of brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). *PeerJ* [online]. 2019, 7, e7289. ISSN 2167-8359. Dostupné z: doi:10.7717/peerj.7289

[80] BRAUCH, Heinz-Jürgen, Wolfgang RUCK a Frank SACHER. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment. *Water Research* [online]. 2012, 46(15), 4790–4802. ISSN 00431354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2012.06.019

[81] SCHEURER, Marco, Frank SACHER a Heinz-Jürgen BRAUCH. Occurrence of the Antidiabetic Drug Metformin in Sewage and Surface Waters in Germany. *Journal of environmental monitoring: JEM* [online]. 2009, 11, 1608–13. Dostupné z: doi:10.1039/b909311g

[82] BLATCHLEY, Ernest R. a Mingming CHENG. Reaction Mechanism for Chlorination of Urea. *Environmental Science & Technology* [online]. 2010, 44(22), 8529–8534. ISSN 0013-936X, 1520-5851. Dostupné z: doi:10.1021/es102423u

[83] BALASUBRAMANI, K., N. SIVARAJASEKAR a Mu. NAUSHAD. Effective adsorption of antidiabetic pharmaceutical (metformin) from aqueous medium using graphene

- oxide nanoparticles: Equilibrium and statistical modelling. *Journal of Molecular Liquids* [online]. 2020, **301**, 112426. ISSN 0167-7322. Dostupné z: doi:10.1016/j.molliq.2019.112426
- [84] ALNAJJAR, Maysam, Afif HETHNAWI, Ghada NAFIE, et al. Silica-alumina composite as an effective adsorbent for the removal of metformin from water. *Journal of Environmental Chemical Engineering* [online]. 2019, **7**(3), 102994. ISSN 2213-3437. Dostupné z: doi:10.1016/j.jece.2019.102994
- [85] ADEL NIAEI, Hadi a Mohammad ROSTAMIZADEH. Adsorption of metformin from an aqueous solution by Fe-ZSM-5 nano-adsorbent: Isotherm, kinetic and thermodynamic studies. *The Journal of Chemical Thermodynamics* [online]. 2020, **142**, 106003. ISSN 0021-9614. Dostupné z: doi:10.1016/j.jct.2019.106003
- [86] ORATA, E. D., P. D. P. De LEON a B. T. DOMA. Degradation of metformin in water using electro-Fenton process. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* [online]. 2019, **344**(1), 012007. ISSN 1755-1315. Dostupné z: doi:10.1088/1755-1315/344/1/012007
- [87] NEAMȚU, Mariana, Dominique GRANDJEAN, Andrzej SIENKIEWICZ, et al. Degradation of eight relevant micropollutants in different water matrices by neutral photo-Fenton process under UV254 and simulated solar light irradiation – A comparative study. *Applied Catalysis B: Environmental* [online]. 2014, **158–159**, 30–37. ISSN 0926-3373. Dostupné z: doi:10.1016/j.apcatb.2014.04.001
- [88] CHINNAIYAN, P., S. G. THAMPI, M. KUMAR a M. BALACHANDRAN. Photocatalytic degradation of metformin and amoxicillin in synthetic hospital wastewater: effect of classical parameters. *International Journal of Environmental Science and Technology* [online]. 2019, **16**(10), 5463–5474. ISSN 1735-2630. Dostupné z: doi:10.1007/s13762-018-1935-0
- [89] GU, Yurong, Yi ZHANG, Chengchun JIANG, Zijun DONG a Xue BAI. Efficient metformin transformation in sulfite/UV process co-present with oxygen. *Frontiers in Environmental Science* [online]. 2023, **10** [vid. 2024-03-26]. ISSN 2296-665X. Dostupné z: doi:10.3389/fenvs.2022.1071963
- [90] PARRA-MARFIL, A., M. V. LÓPEZ-RAMÓN, A. AGUILAR-AGUILAR, et al. An efficient removal approach for degradation of metformin from aqueous solutions with sulfate

radicals. *Environmental Research* [online]. 2023, **217**, 114852. ISSN 0013-9351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2022.114852

[91] FOUREAUX, A. F. S., E. O. REIS, Y. LEBRON, et al. Rejection of pharmaceutical compounds from surface water by nanofiltration and reverse osmosis. *Separation and Purification Technology* [online]. 2019, **212**, 171–179. ISSN 1383-5866. Dostupné z: doi:10.1016/j.seppur.2018.11.018

[92] HIDALGO, Asunción María, Gerardo LEÓN, María Dolores MURCIA, et al. Using Pressure-Driven Membrane Processes to Remove Emerging Pollutants from Aqueous Solutions. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2021, **18**(8), 4036. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph18084036

[93] HOLLMAN, Jordan, Muhammad Faizan KHAN, John Albino DOMINIC a Gopal ACHARI. Pilot-Scale Treatment of Neutral Pharmaceuticals in Municipal Wastewater Using Reverse Osmosis and Ozonation. *Journal of Environmental Engineering* [online]. 2020, **146**(11), 04020121. ISSN 1943-7870. Dostupné z: doi:10.1061/(ASCE)EE.1943-7870.0001777

[94] PUBCHEM. *Sulfamethoxazole* [online]. [vid. 2024-04-26]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5329>

[95] PUBCHEM. *Trimethoprim* [online]. [vid. 2024-04-26]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5578>

[96] *Most Common Outpatient Antibiotics Prescribed in the U.S.* [online]. [vid. 2024-03-18]. Dostupné z: <https://www.definitivehc.com/resources/healthcare-insights/most-prescribed-antibiotics>

[97] MÖLSTAD, Sigvard, Cecilia Stålsby LUNDBORG, Anna-Karin KARLSSON a Otto CARS. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [online]. 2002, **34**(5), 366–371. ISSN 0036-5548. Dostupné z: doi:10.1080/00365540110080034

[98] DUAN, Weiyang, Hongwu CUI, Xinyu JIA a Xiao HUANG. Occurrence and ecotoxicity of sulfonamides in the aquatic environment: A review. *Science of The Total Environment* [online]. 2022, **820**, 153178. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2022.153178

- [99] TISEO, Katie, Laura HUBER, Marius GILBERT, Timothy P. ROBINSON a Thomas P. VAN BOECKEL. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics* [online]. 2020, **9**(12), 918. ISSN 2079-6382. Dostupné z: doi:10.3390/antibiotics9120918
- [100] HRUSKA, K. a M. FRANEK. Sulfonamides in the environment: a review and a case report. *Veterinární medicína* [online]. 2012, **57**(1), 1–35. ISSN 03758427, 18059392. Dostupné z: doi:10.17221/4969-VETMED
- [101] BARAN, Wojciech, Ewa ADAMEK, Justyna ZIEMIAŃSKA a Andrzej SOBCZAK. Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2011, **196**, 1–15. ISSN 0304-3894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2011.08.082
- [102] HERNÁNDEZ-PÉREZ, Ariadne, Chadanat NOONIN, Kenneth SÖDERHÄLL a Irene SÖDERHÄLL. Environmental concentrations of sulfamethoxazole increase crayfish *Pacifastacus leniusculus* susceptibility to White Spot Syndrome Virus. *Fish & Shellfish Immunology* [online]. 2020, **102**, 177–184. ISSN 1050-4648. Dostupné z: doi:10.1016/j.fsi.2020.04.022
- [103] HU, Fengxiao, Feilong DONG, Li YIN, et al. Effects of sulfamethoxazole on the growth, oxidative stress and inflammatory response in the liver of juvenile Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture* [online]. 2021, **543**, 736935. ISSN 0044-8486. Dostupné z: doi:10.1016/j.aquaculture.2021.736935
- [104] *Occurrences and ecological risks of roxithromycin, trimethoprim, and chloramphenicol in the Han River, Korea - Choi - 2008 - Environmental Toxicology and Chemistry - Wiley Online Library* [online]. [vid. 2024-03-21]. Dostupné z: <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1897/07-143.1>
- [105] HALLING-SØRENSEN, B., H.-C. Holten LÜTZHØFT, H. R. ANDERSEN a F. INGERSLEV. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2000, **46**(suppl_1), 53–58. ISSN 0305-7453. Dostupné z: doi:10.1093/jac/46.suppl_1.53
- [106] DE LIGUORO, Marco, Vincenzo DI LEVA, Mirco DALLA BONA, et al. Sublethal effects of trimethoprim on four freshwater organisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2012, **82**, 114–121. ISSN 0147-6513. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2012.05.016

- [107] DUAN, Weiyang, Bo SU, Pengfei FENG, et al. Toxicity of trimethoprim towards marine microalgae: implication for environmental risk assessment. *Marine and Freshwater Research* [online]. 2023, **74**(13), 1145–1153. ISSN 1323-1650, 1448-6059. Dostupné z: doi:10.1071/MF23035
- [108] GOLOVKO, Oksana, Vimal KUMAR, Ganna FEDOROVA, Tomas RANDAK a Roman GRABIC. Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant. *Chemosphere* [online]. 2014, **111**, 418–426. ISSN 0045-6535. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2014.03.132
- [109] BHANDARI, Alok, Larry I. CLOSE, Wongee KIM, et al. Occurrence of Ciprofloxacin, Sulfamethoxazole, and Azithromycin in Municipal Wastewater Treatment Plants. *Practice Periodical of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste Management* [online]. 2008, **12**(4), 275–281. ISSN 1090-025X, 1944-8376. Dostupné z: doi:10.1061/(ASCE)1090-025X(2008)12:4(275)
- [110] LARCHER, Simone a Viviane YARGEAU. Biodegradation of sulfamethoxazole: current knowledge and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology* [online]. 2012, **96**(2), 309–318. ISSN 1432-0614. Dostupné z: doi:10.1007/s00253-012-4326-3
- [111] NAS, Bilgehan, Taylan DOLU a Serdar KOYUNCU. Behavior and Removal of Ciprofloxacin and Sulfamethoxazole Antibiotics in Three Different Types of Full-Scale Wastewater Treatment Plants: A Comparative Study. *Water, Air, & Soil Pollution* [online]. 2021, **232**(4), 127. ISSN 1573-2932. Dostupné z: doi:10.1007/s11270-021-05067-6
- [112] GÖBEL, Anke, Christa S. MCARDELL, Adriano JOSS, Hansruedi SIEGRIST a Walter GIGER. Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *Science of The Total Environment* [online]. 2007, **372**(2), 361–371. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2006.07.039
- [113] SUN, Yue, Jumeng BIAN a Qi ZHU. Sulfamethoxazole removal of adsorption by carbon – Doped boron nitride in water. *Journal of Molecular Liquids* [online]. 2022, **349**, 118216. ISSN 0167-7322. Dostupné z: doi:10.1016/j.molliq.2021.118216
- [114] CHEN, Hao, Bin GAO a Hui LI. Removal of sulfamethoxazole and ciprofloxacin from aqueous solutions by graphene oxide. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2015, **282**, Advances in Analysis, Treatment Technologies, and Environmental Fate of Emerging Contaminants, 201–207. ISSN 0304-3894. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2014.03.063

- [115] CHIANESE, Simeone, Angelo FENTI, Jens BLOTEVOGEL, Dino MUSMARRA a Pasquale IOVINO. Trimethoprim removal from wastewater: Adsorption and electro-oxidation comparative case study. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* [online]. 2023, **8**, 100433. ISSN 2666-0164. Dostupné z: doi:10.1016/j.cscee.2023.100433
- [116] BERGES, Javier, Samuel MOLES, María P. ORMAD, Rosa MOSTEO a Jairo GÓMEZ. Antibiotics removal from aquatic environments: adsorption of enrofloxacin, trimethoprim, sulfadiazine, and amoxicillin on vegetal powdered activated carbon. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. 2021, **28**(7), 8442–8452. ISSN 1614-7499. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-020-10972-0
- [117] PRASANNAMEDHA, G. a P. Senthil KUMAR. A review on contamination and removal of sulfamethoxazole from aqueous solution using cleaner techniques: Present and future perspective. *Journal of Cleaner Production* [online]. 2020, **250**, 119553. ISSN 09596526. Dostupné z: doi:10.1016/j.jclepro.2019.119553
- [118] WANG, Qi, Wenjing PANG, Yingdan MAO, et al. Study of the Degradation of Trimethoprim Using Photo-Fenton Oxidation Technology. *Water* [online]. 2019, **11**(2), 207. ISSN 2073-4441. Dostupné z: doi:10.3390/w11020207
- [119] MARTINI, Jéssica, Carla A. ORGE, Joaquim L. FARIA, M. Fernando R. PEREIRA a O. Salomé G. P. SOARES. Sulfamethoxazole degradation by combination of advanced oxidation processes. *Journal of Environmental Chemical Engineering* [online]. 2018, **6**(4), 4054–4060. ISSN 2213-3437. Dostupné z: doi:10.1016/j.jece.2018.05.047
- [120] GORITO, Ana M., Ana R. Lado RIBEIRO, Pedro RODRIGUES, et al. Antibiotics removal from aquaculture effluents by ozonation: chemical and toxicity descriptors. *Water Research* [online]. 2022, **218**, 118497. ISSN 0043-1354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2022.118497
- [121] YUAN, Rongfang, Yudan ZHU, Beihai ZHOU a Jiangyong HU. Photocatalytic oxidation of sulfamethoxazole in the presence of TiO₂: Effect of matrix in aqueous solution on decomposition mechanisms. *Chemical Engineering Journal* [online]. 2019, **359**, 1527–1536. ISSN 1385-8947. Dostupné z: doi:10.1016/j.cej.2018.11.019
- [122] SAMY, Mahmoud, Mona G. IBRAHIM, Mohamed GAR ALALM, et al. Photocatalytic degradation of trimethoprim using S-TiO₂ and Ru/WO₃/ZrO₂ immobilized on reusable fixed

plates. *Journal of Water Process Engineering* [online]. 2020, **33**, 101023. ISSN 2214-7144. Dostupné z: doi:10.1016/j.jwpe.2019.101023

[123] WU, Su-hua, Hua-qiang CHU, Bing-zhi DONG, Jun-ru ZHOU a Yu HUANG. Removal of sulfamethoxazole by nanofiltration membrane. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE A* [online]. 2010, **11**(11), 868–878. ISSN 1862-1775. Dostupné z: doi:10.1631/jzus.A0900606

[124] GOMES, Daniela, Mafalda CARDOSO, Rui C. MARTINS, Rosa M. QUINTA-FERREIRA a Lícínio M. GANDO-FERREIRA. Removal of a mixture of pharmaceuticals sulfamethoxazole and diclofenac from water streams by a polyamide nanofiltration membrane. *Water Science and Technology* [online]. 2020, **81**(4), 732–743. ISSN 0273-1223, 1996-9732. Dostupné z: doi:10.2166/wst.2020.166

[125] XU, Rui, Wei QIN, Zeshen TIAN, et al. Enhanced micropollutants removal by nanofiltration and their environmental risks in wastewater reclamation: A pilot-scale study. *Science of The Total Environment* [online]. 2020, **744**, 140954. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140954

[126] GARCIA-IVARS, Jorge, Lucia MARTELLA, Manuele MASSELLA, et al. Nanofiltration as tertiary treatment method for removing trace pharmaceutically active compounds in wastewater from wastewater treatment plants. *Water Research* [online]. 2017, **125**, 360–373. ISSN 0043-1354. Dostupné z: doi:10.1016/j.watres.2017.08.070

[127] DOLAR, Davor, Ana VUKOVIĆ, Danijela AŠPERGER a Krešimir KOŠUTIĆ. Effect of water matrices on removal of veterinary pharmaceuticals by nanofiltration and reverse osmosis membranes. *Journal of Environmental Sciences* [online]. 2011, **23**(8), 1299–1307. ISSN 1001-0742. Dostupné z: doi:10.1016/S1001-0742(10)60545-1

[128] SONG, Yuefei, Xiaomei CHEN, Yajuan LI, et al. Synchronous Removal of Small-Sized Antibiotics by a Bifunctional Photocatalytic Nanofiltration Membrane in a Continuous Flow-Through Process under Multiple Influent Matrices. *ACS ES&T Water* [online]. 2022, **2**(12), 2567–2578. Dostupné z: doi:10.1021/acsestwater.2c00359

[129] *Metformin hydrochloride* | *DrugBank Online* [online]. [vid. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000114>

[130] DESAI, Divyakant, Benjamin WONG, Yande HUANG, et al. Surfactant-Mediated Dissolution of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity.

Journal of Pharmaceutical Sciences [online]. 2014, **103**(3), 920–926. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.23852

[131] MORAL-RODRÍGUEZ, A. I., R. LEYVA-RAMOS, R. OCAMPO-PÉREZ, et al. Removal of ronidazole and sulfamethoxazole from water solutions by adsorption on granular activated carbon: equilibrium and intraparticle diffusion mechanisms. *Adsorption* [online]. 2016, **22**(1), 89–103. ISSN 0929-5607, 1572-8757. Dostupné z: doi:10.1007/s10450-016-9758-0

[132] DI CAGNO, Massimiliano Pio, Fabrizio CLARELLI, Jon VÅBENØ, et al. Experimental Determination of Drug Diffusion Coefficients in Unstirred Aqueous Environments by Temporally Resolved Concentration Measurements. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2018, **15**(4), 1488–1494. ISSN 1543-8384, 1543-8392. Dostupné z: doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b01053

[133] SHAH, Amisha D., Ching-Hua HUANG a Jae-Hong KIM. Mechanisms of antibiotic removal by nanofiltration membranes: Model development and application. *Journal of Membrane Science* [online]. 2012, **389**, 234–244. ISSN 0376-7388. Dostupné z: doi:10.1016/j.memsci.2011.10.034

[134] DOLAR, D., A. VUKOVIĆ, D. AŠPERGER a K. KOŠUTIĆ. Efficiency of RO/NF membranes at the removal of veterinary antibiotics. *Water Science and Technology* [online]. 2012, **65**(2), 317–323. ISSN 0273-1223, 1996-9732. Dostupné z: doi:10.2166/wst.2012.855

[135] BIZI, Mohamed a Fatima-Ezzahra EL BACHRA. Transport of Carbamazepine, Ciprofloxacin and Sulfamethoxazole in Activated Carbon: Solubility and Relationships between Structure and Diffusional Parameters. *Molecules* [online]. 2021, **26**(23), 7318. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules26237318

[136] ELKADY, Marwa, Kamal E. DIAB a Hassan SHOKRY. Trimethoprim Antibiotic Adsorption from Aqueous Solution onto Eco-Friendly Zr-Metal Organic Framework Material. *Materials* [online]. 2021, **14**(24), 7545. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma14247545

[137] KAR, Mousumi a P. K. CHOUDHURY. HPLC Method for Estimation of Metformin Hydrochloride in Formulated Microspheres and Tablet Dosage Form. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2009, **71**(3), 318–320. ISSN 0250-474X. Dostupné z: doi:10.4103/0250-474X.56031

- [138] SAYAR, Esin, Selma SAHIN, Semsettin CEVHEROGLU a A. Atilla HINCAL. Development and validation of an HPLC method for simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in human plasma. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2010, **35**(1–2), 41–46. ISSN 0378-7966. Dostupné z: doi:10.1007/s13318-010-0006-9
- [139] OTERO-FERNÁNDEZ, A., P. DÍAZ, J.A. OTERO, et al. Morphological, chemical and electrical characterization of a family of commercial nanofiltration polyvinyl alcohol coated polypiperazineamide membranes. *European Polymer Journal* [online]. 2020, **126**, 109544. ISSN 00143057. Dostupné z: doi:10.1016/j.eurpolymj.2020.109544
- [140] CUHORKA, Jiří, Edwin WALLACE a Petr MIKULÁŠEK. Removal of micropollutants from water by commercially available nanofiltration membranes. *Science of The Total Environment* [online]. 2020, **720**, 137474. ISSN 0048-9697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.137474
- [141] Data Sheets. *PCI Membranes* [online]. [vid. 2024-05-06]. Dostupné z: <https://www.pcimembranes.com/wp-content/uploads/2019/10/Membrane-Data-Sheet-AFC30AFC40.pdf>
- [142] *FilmTec™ NF270-2540* [online]. [vid. 2024-05-06]. Dostupné z: <https://www.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/water-solutions/public/documents/en/NF-FilmTec-NF270-PDS-45-D01529-en.pdf>

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha A: Odstranění různých léčiv na tradiční ČOV

PŘÍLOHA A: Odstranění různých léčiv na tradiční ČOV, část 1

Léčivo	Skupina léčiv	Odpadní voda před čištěním (14 vzorků)				Finální výtok z ČOV (14 vzorků)			
		% pozitivních náleží	průměrná koncentrace (µg/l)	Minimální-maximální koncentrace (µg/l)	LOQ (µg/l)	% pozitivních náleží	průměrná koncentrace (µg/l)	Minimální-maximální koncentrace (µg/l)	LOQ (µg/l)
Acetaminophen	Analgetika	100	55,1	18,2-134	0,19	0	n.d.	n.d.	0,09
4-Aminoantipyrine		100	2,3	0,90-3,20	0,03	100	0,74	0,56-0,95	0,02
Diclofenac		36	0,53	<LOQ-0,74	0,14	100	0,34	0,21-0,62	0,05
Ibuprofen		100	14,6	6,1-19,1	0,73	0	n.d.	n.d.	0,15
Ketoprofen		100	0,37	0,25-0,41	0,14	100	0,33	0,12-0,42	0,05
Naproxen		100	1,32	0,87-2,24	0,08	100	0,13	0,09-0,28	0,02
Salicylic acid		100	38,1	10,9-63,7	0,24	0	n.d.	n.d.	0,08
Atorvastatin	Statiny - léky na snížení cholesterolu	100	0,22	0,11-0,33	0,01	93	0,02	0,01-0,04	0,004
Pravastatin		50	<LOQ	<LOQ-0,25	0,2	0	n.d.	n.d.	0,03
Bezafibrate		100	0,08	<LOQ-0,10	0,03	100	0,06	0,04-0,08	0,01
Gemfibrozil		100	0,21	0,10-0,54	0,07	100	0,49	0,34-0,91	0,004
Simvastatin		0	n.d.	n.d.	0,13	0	n.d.	n.d.	0,02
Paroxetine	Antidepressiva	0	n.d.	n.d.	0,27	0	n.d.	n.d.	0,17
Venlafaxine		100	0,87	0,78-0,98	0,05	100	0,29	0,20-0,55	0,007
Omeprazole	Léky proti žaludečním vředům	0	n.d.	n.d.	0,06	0	n.d.	n.d.	0,02
Pantoprazole		0	n.d.	n.d.	0,06	100	0,01	0,01-0,02	0,004
Olanzapine	Psychofarmaka	0	n.d.	n.d.	0,17	0	n.d.	n.d.	0,05
Risperidone		0	n.d.	n.d.	0,03	0	n.d.	n.d.	0,003
Alprazolam	Anxiolytika	0	n.d.	n.d.	0,03	100	0,01	0,01-0,01	0,004
Lorazepam		0	n.d.	n.d.	0,15	100	0,14	0,10-0,16	0,05
Enalapril	Kardiovaskulární	100	0,15	0,09-0,20	0,02	0	n.d.	n.d.	0,006
Erithromycin	Makrolidová antibiotika	0	n.d.	n.d.	0,02	100	0,08	0,05-0,12	0,008
Clarithromycin		100	0,23	0,13-0,62	0,01	100	0,02	0,01-0,06	0,003
Tylosin		0	n.d.	n.d.	0,01	0	n.d.	n.d.	0,002
Roxithromycin		0	n.d.	n.d.	0,03	50	<LOQ	<LOQ	0,02

PŘÍLOHA A: Odstranění různých léčiv na tradiční ČOV, část 2

Léčivo	Skupina léčiv	Odpadní voda před čištěním (14 vzorků)				Finální výtok z ČOV (14 vzorků)			
		% pozitivních náleží	průměrná koncentrace (µg/l)	Minimální–maximální koncentrace (µg/l)	LOQ (µg/l)	% pozitivních náleží	průměrná koncentrace (µg/l)	Minimální–maximální koncentrace (µg/l)	LOQ (µg/l)
Moxifloxacin	Chinolinová antibiotika	0	n.d.	n.d.	0,33	100	0,16	0,12–0,18	0,11
Norfloxacin		100	0,4	0,29–1,07	0,16	100	0,13	0,09–0,15	0,03
Pefloxacin		0	n.d.	n.d.	0,08	0	n.d.	n.d.	0,05
Ofloxacin		100	0,76	0,29–0,96	0,01	100	0,44	0,33–0,50	0,01
Marbofloxacin		0	n.d.	n.d.	0,12	0	n.d.	n.d.	0,11
Ciprofloxacin		100	2,45	1,21–3,85	0,32	100	0,7	0,52–1,08	0,05
Enrofloxacin		0	n.d.	n.d.	0,04	0	n.d.	n.d.	0,02
Sarafloxacin		0	n.d.	n.d.	0,04	0	n.d.	n.d.	0,03
Flumequine		0	n.d.	n.d.	0,06	0	n.d.	n.d.	0,01
Oxolinic acid		0	n.d.	n.d.	0,02	0	n.d.	n.d.	0,01
Nalidixic acid		0	n.d.	n.d.	0,02	0	n.d.	n.d.	0,006
Pipemidic acid		100	0,28	<LOQ-0,54	0,21	100	0,1	<LOQ-0,12	0,09
Sulfamethoxazole	Sulfonamidová antibiotika	100	0,45	0,22–0,64	0,02	100	0,05	0,04–0,06	0,01
Sulfamethazine		0	n.d.	n.d.	0,003	0	n.d.	n.d.	0,001
Sulfadiazine		0	n.d.	n.d.	0,08	0	n.d.	n.d.	0,05
Sulfathiazole	Linkosamidová antibiotika	29	0,06	0,06–0,07	0,04	0	n.d.	n.d.	0,01
Lincomycin		14	0,49	0,10–0,88	0,01	79	0,01	0,01–0,16	0,002
Clindamycin		0	n.d.	n.d.	0,04	100	0,02	0,01–0,02	0,006
Furaltadone	Jiná antibiotika	0	n.d.	n.d.	0,01	0	n.d.	n.d.	0,005
Furazolidone		0	n.d.	n.d.	0,02	0	n.d.	n.d.	0,02
Trimethoprim		100	0,1	0,06–0,16	0,04	100	0,09	0,06–0,10	0,01
Chloramphenicol		0	n.d.	n.d.	0,03	0	n.d.	n.d.	0,02