

Biološke karakteristike virusa, prenamijenjeni lijekovi te strategija uklanjanja farmaceutskih rezidua iz okoliša

B. Preksavec Prišlin,^{a*} B. Babić Visković^b i D. Ašperger^b

^aSelvita d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 29, 10 000 Zagreb

^bSveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



Sažetak

Virusi (lat. *virus* – otrov) predstavljaju iznimno raznoliku skupinu bioloških entiteta s brojnom morfološkom i funkcionalnom raznolikošću. Nalaze se u gotovo svim ekosustavima na Zemlji – vodama tekućicama i stajaćicama (jezerima, morima, rijekama), ispod površine Zemlje, u bilo kojoj vrsti tla, u pustinjama i u svemu što nas okružuje. Virusi predstavljaju jednu od najuspješnijih vrsta parazita na svijetu i izolirani su iz predstavnika svih poznatih skupina organizama od najmanje jednostanične bakterije do najvećeg sisavca.

Dana 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je globalnu pandemiju bolesti uzrokovanu korona virusom (COVID-19) otkrivenim u prosincu 2019. u Wuhanu, Kina. COVID-19 treća je zoonotska epidemija 21. stoljeća.

Na početku pandemije nije bilo dostupnog cjepiva ili specifičnih terapijskih lijekova, a koristili su se “prenamijenjeni” lijekovi, koji su se prethodno rabili za liječenje sličnih virusnih oboljenja. Štoviše, tijekom pandemije COVID-19 porasla je upotreba lijekova poput antibiotika, analgetika, anti-karcinogenih lijekova, antidepresiva, antipiretika, antivirusnih lijekova itd. Kao rezultat pandemije i povećane upotrebe lijekova, zabilježene su povišene koncentracije farmaceutskih rezidua, posebice u otpadnim vodama koje se klasificiraju kao onečišćivala.

Trenutačno postojeći sustavi odnosno postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda nisu u mogućnosti u potpunosti ukloniti farmaceutske rezidue, uključujući mikrobiološke kontaminante, patogene i viruse. Sustavi za uklanjanje farmaceutika dijele se na fizikalne, kemijske i biološke procese obrade otpadnih voda. Da bi sustavi bili učinkoviti, potrebna je njihova nadogradnja. U literaturi postoji niz prijedloga za nadogradnju sustava za obradu otpadnih voda, međutim, niti jedan od naprednih procesa ne rješava stopostotno uklanjanje svih onečišćivala.

Ključne riječi

Virus, prenamijenjeni lijekovi, voda, okoliš, onečišćivala, obrada otpadnih voda

1. Čista voda je gutljaj koji život znači!

Život na Zemlji započeo je u vodi, što objašnjava i razlog zašto je potrebna svim živim organizmima na planetu Zemlji, koji se ne zove bez razloga “Plavi planet”. Da bismo očuvali kvalitetu vode i time osigurali zdrav okoliš za buduću generaciju, a posljedično i čist okoliš, nužno je promijeniti pristup upravljanju vodnim resursima i unaprijediti prakse uporabe vode. Voda je stanište milijuna vrsta od najsitnijih organizama do onih najvećih poput plavih kitova. Budući da je voda najzastupljenija tvar u građi svih živih bića, s pravom se može tvrditi: “voda je život”. Ne postoji ništa što je može zamijeniti, i upravo zato su Ujedinjeni narodi 22. ožujka 1993. godine proglasili *Svjetskim danom voda*.^{1,2}

1.1. Što su virusi?

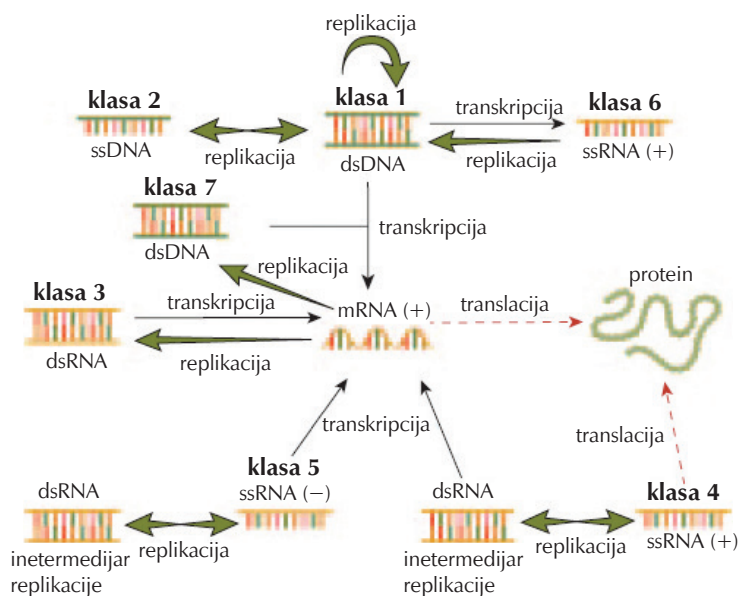
Virusi (lat. *virus* – otrov) predstavljaju raznoliku skupinu bioloških entiteta, čime njihova različitost u obliku i ponašanju zapanjuje. Trenutačne procjene pokazuju da ukupan broj virusnih čestica u našoj biosferi doseže $\approx 10^{32}$,

premašujući za jedan red veličine ukupni broj svih stanica na Zemlji. Nalaze se u vodama tekućica i stajaćica (jezerima, morima, rijekama), ispod površine Zemlje, u bilo kojoj vrsti tla, u pustinjama i u svemu što nas okružuje. Dosad je otkriven i proučen tek ograničen broj virusa, uglavnom onih povezanih s bolestima, dok su visokoučinkoviti postupci za njihovo otkrivanje i selekciju postali dostupni tek nedavno.³

Virusi su obligatorni unutarstanični paraziti submikroskopske građe (promjera između 20 i 300 nm). Većina ih je presitna da bi bila vidljiva optičkim mikroskopima. Ono što ih čini jedinstvenima jest činjenica da se mogu replicirati isključivo unutar stanica domaćina. Iako jednostavna, ta definicija nije u potpunosti adekvatna.⁴

Virusi predstavljaju jednu od najuspješnijih vrsta parazita na svijetu i izolirani su iz predstavnika svih poznatih skupina organizama od najmanje jednostanične bakterije do najvećeg sisavca. Dok je u većini slučajeva virus specifičan za vrstu domaćina u kojoj je identificiran, neki virusi mogu zaraziti vrste iz različitih grupa. Broj poznatih virusa sad doseže više od 5000 te se novi virusi kontinuirano otkrivaju. Da bi se olakšalo proučavanje virusa i uveo red u tu privednu raznolikost, viruse klasificiramo na različite načine, a najčešća klasifikacija koja se primjenjuje je klasifikacija temeljena na virusnim nukleinskim kiselinama.⁵

* Autorica za dopisivanje: Barbara Preksavec Prišlin, mag. appl. chem.
E-pošta: barbara.prislin@selvita.com

Slika 1 – Sedam “Baltimorovih klasa” virusa⁵Fig. 1 – Seven Baltimore classes of viruses⁵

DNK, tj. deoksiribonukleinska kiselina virusa sadrži sve informacije potrebne za umnožavanje. Neke od tih informacija primjenjuju se izravno za stvaranje komponenata viriona, a neke za stvaranje pomoćnih proteina ili za pružanje signala koji virusu omogućuju da “potkopa” biosintetske stanice i preusmjeri ih prema proizvodnji virusa. Dok je standardni oblik genetskog materijala u živim sustavima dvolančani DNK, virusi sadrže raznolik niz oblika i sastava nukleinskih kiselina. Nukleinska kiselina u virusu je osnova za klasifikaciju. Ključni aspekt te klasifikacijske sheme je da razmatra prirodu genoma virusa u smislu mehanizama koji se rabe za replikaciju nukleinske kiseline i translaciju proteina koji su kodirani pomoću mRNK dobiveni transkripcijom dsDNK. Virusi imaju četiri moguće vrste virusne nukleinske kiseline: jednolančani DNK, jednolančani RNK te dvolančane DNK i RNK. Prije pedeset godina Nobelovac Davide Baltimore predložio je klasifikacijsku shemu koja obuhvaća sve viruse na temelju njihova genoma, načina replikacije i ekspresije gena (slika 1). Šest “Baltimorovih klasa” virusa te naknadno dodana sedma klasa postali su temelj razvoja virologije tijekom zadnjih pet desetljeća. Zaključeno je da “Baltimorova klasifikacija” s relativno malim dodatcima doista pokriva raznolikost virusa (tablica 1).⁵

2. Prevencija i terapija virusne infekcije

Dva su aspekta odgovora na opasnost od virusnih bolesti. Prvi je prevencija infekcije, a drugi je liječenje bolesti. Prva se strategija oslanja na dva pristupa, a to su javna i osobna higijena, koji možda igraju glavnu ulogu u sprječavanju virusne infekcije. Drugi pristup je antivirusna terapija, cijepljenjem, koja se koristi imunološkim sustavom za borbu protiv virusnih infekcija. Većina oštećenja stanica tijekom virusne infekcije događa se vrlo rano, često prije pojave kliničkih simptoma bolesti. To čini liječenje virusne infekcije vrlo teškim.⁴

Tablica 1 – Sedam “Baltimorovih klasa” virusa^{5,6}Table 1 – Seven Baltimore classes of viruses^{5,6}

Klasa	Nukleinska kiselina	Primjeri prema klasi
I	Dvolančana (ds) DNK; dsDNK	<i>Herpesviridae</i> , <i>Adenoviridae</i> , <i>Papoviridae</i>
II	Jednolančana (ss) DNK; ssDNK	<i>Anelloviridae</i> , <i>Circoviridae</i> , <i>Parvoviridae</i>
III	Dvolančana (ds) RNK; dsRNK	<i>Rheoviridae</i> , <i>Birnaviridae</i>
IV	Jednolančana (ss) RNK pozitivna; (+)RNK	<i>Coronaviridae</i> , <i>Flaviviridae</i> , <i>Astroviridae</i> , <i>Picornaviridae</i>
V	Jednolančana (ss) RNK negativna; (–) RNK	<i>Orthomyxoviridae</i> , <i>Paramyxoviridae</i> , <i>Rhabdoviridae</i>
VI	Jednolančana (ss) RNK pozitivna s reverznom transkripcijom koja se replicira preko DNK intramedijera; RNK-RT	HIV, <i>Metaviridae</i> , <i>Pseudoviridae</i>
VII	Dvolančana (ds) DNK koja se replicira preko ssRNK; DNK-RT	Hepatitis B

Da bi cjepivo bilo učinkovito, važno je razumjeti i imunološki odgovor na virusnu infekciju te stimulirati što više tjelesnih obrambenih mehanizama. Cjepiva mogu biti kemijski sintetizirani peptidi, dok se rekombinirana cjepiva proizvode genetskim inženjeringom i imaju tendenciju poticanja imunološkog odgovora. DNK cjepiva najnoviji su tip cjepiva i sastoje se samo od DNK molekule koja kodira antigen(e) od interesa i, moguće, kostimulatorne molekule kao što su citokini. Teorijski gledano, ta se cjepiva mogu

brzo proizvesti te bi trebala učinkovito potaknuti razvoj humoralnog i staničnog imuniteta. Kliničke studije vezane uz tehnologiju DNK cjepiva nalaze se još uvijek u ranoj fazi razvoja te će proći određeno vrijeme prije šire primjene.⁴

Alternativa cjepivu je pokušaj liječenja virusnih infekcija lijekovima koji blokiraju replikaciju virusa. Ključ uspjeha svakog antivirusnog lijeka leži u njegovoj specifičnosti, odnosno gotovo svaki stadij replikacije virusa može biti meta lijeka, ali lijek mora biti otrovniji za virus nego za domaćina (npr. čovjeka). Koji stupanj toksičnosti je "prihvatljiv" uvelike se razlikuje od npr. lijeka za prehladu i lijeka koji se upotrebljava za liječenje infekcije AIDS-om. Stupanj toksičnosti je mjeran kemoterapeutskim indeksom, koji se računa prema jedn. (1):⁴

$$\text{toksičnost} = \frac{\text{doza lijeka koja inhibira replikaciju virusa}}{\text{doza lijeka koja je toksična za domaćina}} \quad (1)$$

2.1. Procjene rizika farmaceutski aktivnih spojeva kao potencijal za tendenciju nakupljanja u vodenim vrstama

Potencijal bioakumulacije kod organskih tvari u pravilu se određuje pomoću razdjelnog koeficijenta oktanol/voda, koji se obično navodi kao $\log K_{ow}$ (tablica 2). Odnos između $\log K_{ow}$ organske tvari i njezine biokoncentracije, izmjeren uz pomoć faktora biokoncentracije (engl. *bio-concentration factors*, BCF) kod riba. Gornja granična vrijednost $\log K_{ow} \geq 4$ predstavlja potencijal bioakumulacije, ali je ipak pokusom utvrđen BCF, koji je bolje mjerilo i treba mu dati prednost ako je raspoloživ. Za potrebe razvrstavanja, $BCF \geq 500$ kod riba smatra se pokazateljem potencijala biokoncentracije.⁸

Tablica 2 – Fizikalno kemijska svojstva farmaceutika

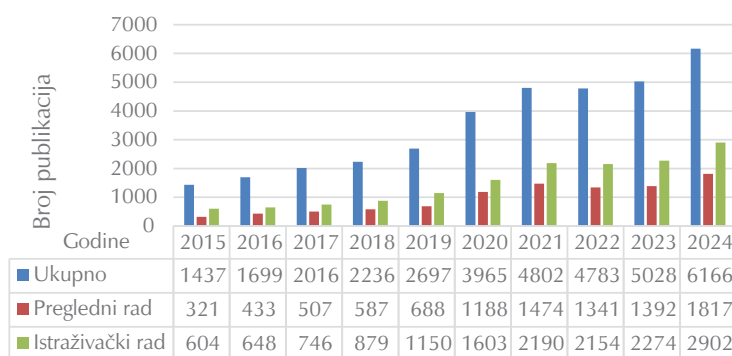
Table 2 – Physicochemical properties of pharmaceuticals

Farmaceutik	Kemijska formula	Molekularna masa / g mol ⁻¹	$\log K_{ow}$ *
Azitromicin	C ₃₈ H ₇₂ N ₂ O ₁₂	749,12	4,02
Baricitinib	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	371,42	1,42
Ivermektin	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄	875,10	3,20

* Safety data sheet/ Epi suite

2.2. Prenamijenjeni lijekovi kroz godine

Prenamjena lijekova predstavlja strategiju identifikacije novih terapijskih indikacija za već odobrene lijekove. Takav pristup omogućuje znatnu uštedu vremena i troškova jer su mnogi aspekti sigurnosti, farmakokinetike i toksičnosti tih lijekova već prethodno ispitani. Ta strategija nije nova, ali postala je važna zbog i tijekom COVID-19 pandemije. Neki lijekovi pokazali su određenu učinkovitost, dok su odobrenja za druge opozvana (tablica 3). U prilog je tad išla činjenica o povremenoj uspješnoj prenamjeni lijekova kroz povijest, kao što su: aspirin, eritromicin, sildenafil, talidomid i imatinib.^{7–16} Koliko je prenamjena lijeka postala zanimljiva u ukupnom istraživačkom području, jasno je prikazano dijagramom na slici 2. Istraživanje je napravljeno pretragom baze "ScienceDirect" za razdoblje od 2015. do 2024. godine unosom sljedećih ključnih riječi: "drug repurposing" i "drug repositioning".



Slika 2 – Broj publikacija povezanih s prenamjenom lijekova u posljednjem desetljeću

Fig. 2 – Number of publications related to drug repurposing in the last decade

Tablica 3 – Prenamijenjeni lijekovi za COVID-19

Table 3 – Drug repurposed for COVID-19

Lijek	Izvorna namjena	Mehanizam djelovanja	Ishod u COVID-19 terapiji	Lit. Ref.
Azitromicin	Antibiotik (makrolid)	Antibakterijsko, protuupalno	Nije dokazana učinkovitost	11, 15
Baricitinib	Reumatoidni artritis	Inhibitor JAK	Odobren – učinkovit	12
Ivermektin	Antiparazitik	Inhibira virusnu replikaciju (<i>in vitro</i>)	Neurotoksičnost	14

3. Procesi obrade voda, što kažu znanstveni radovi?

Sustavi za uklanjanje onečišćivala dijele se na fizikalne, kemijske i biološke procese obrade otpadnih voda.¹⁹ U ovom preglednom radu naglasak je na kemijske procese obrade voda.

3.1. Kemijski procesi obrade voda

Kemijski procesi koji se primjenjuju za uklanjanje onečišćivala uglavnom uključuju napredne oksidacijske procese, kao što su elektrooksidacija, Fentonovi i Fentonu slični procesi, fotoliza i fotokatalitički procesi te ozonizacija. Napredni oksidacijski procesi (engl. *advanced oxidation processes*, AOP) procesi su obrade koji se temelje na reakcijama stvaranja hidroksilnih radikala ($\text{HO}\cdot$) koji su visoko reaktivni da bi se onečišćivala nepotpuno ili potpuno mineralizirala.¹⁹ Kod naprednih oksidacijskih procesa $\text{HO}\cdot$ reagira s otopljenim spojevima brzinom u rasponu $10^8 - 10^{10} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, pri čemu se odvija niz oksidacijskih reakcija, a spojevi se mogu potpuno mineralizirati u CO_2 , H_2O i anorganske ione. Ta se metoda smatra ekološki prihvatljivim procesom, vrlo učinkovitom te može oksidirati širok spektar spojeva. AOP-ovi uključuju sonokemijsku oksidaciju, elektrokemijsku oksidaciju, ozon (O_3), Fentonov reagens ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$) i fotokatalizu, a mogu se kombinirati s ultraljubičastim (UV) ili sunčevim zračenjem, toplinom ili mikrovalovima. Stvoreni slobodni radikali, kao što su hidroksilni radikali ($\text{HO}\cdot$), superoksidni ion ($\text{O}_2^-\cdot$), sulfatni ion ($\text{SO}_4^-\cdot$) i fotoinducirane "šupljine" (h^+), igraju važnu ulogu u razgradnji onečišćujućih farmaceutika.²²

3.1.1. Elektrooksidacijski proces

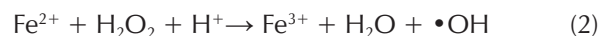
U procesu elektrooksidacije (EO), odnosno anodne oksidacije, onečišćivala moraju dospjeti do površine elektrode, gdje se odvijaju reakcije oksidacije, najčešće nakon njihove adsorpcije. Posljedično, priroda anodnog materijala ima ključan utjecaj na selektivnost i učinkovitost procesa. U anodne materijale koji se upotrebljavaju u elektrooksidaciji ubrajaju se: dimenzionalno stabilne anode (DSA), grafit, borom dopirane dijamantne elektrode (BDD), PbO_2 , Pt, IrO_2 , RuO_2 , SnO_2 , dok se titan (Ti) najčešće upotrebljava kao nosivi supstrat za anodne prevlake.²²

Elektrode se prema mehanizmu oksidacije dijele na aktivne i neaktivne. Aktivne elektrode omogućuju blažu oksidaciju onečišćivala, pri čemu često dolazi do stvaranja polimernih produkata te stabilnih i teško razgradivih (vatrostalnih) međuprodukata. Tijekom procesa hidroksilni radikali ($\text{HO}\cdot$) snažno su vezani uz površinu elektrode, a oksidacija se odvija ponajprije izravnim prijenosom elektrona s elektrodne površine, a ne slobodnim djelovanjem $\text{HO}\cdot$ radikala u otopini. Nedostatci tih elektroda uključuju nižu učinkovitost mineralizacije te mogućnost stvaranja pasivnih oksidnih slojeva na površini elektrode. Neaktivne elektrode, poput SnO_2 , PbO_2 i BDD, odlikuju se visokom oksidacijskom sposobnošću, pri čemu dolazi do učinkovite mineralizacije organskih spojeva, uz izbjegavanje stvaranja polimernih produkata i uz niske koncentracije vatrostalnih

međuprodukata. U tom slučaju hidroksilni radikali djeluju kao slabo vezane, vrlo reaktivne vrste koje izravno napadaju organske spojeve u blizini površine elektrode. Zbog toga se taj mehanizam često opisuje kao neizravni elektrokemijski proces posredovan hidroksilnim radikalima. Na kemijsku aktivnost nastalih oksidansa dodatno utječu pH-vrijednost, temperatura i prisutnost UV zračenja. Svjetlosno zračenje može povećati učinkovitost oksidansa nastalih na površini elektrode, čime se proces nadograđuje u fotoelektrooksidaciju (PEO).²²

3.1.2. Fentonovi procesi

Fentonov proces prvi je opisao H. J. H. Fenton 1894. godine, a temelji se na reakciji između željeznih iona i vodikova peroksida u kiselim uvjetima, pri čemu nastaju visoko reaktivni hidroksilni radikali ($\cdot\text{OH}$) (jedn. 2). Riječ je o relativno jednostavnoj i ekonomičnoj metodi oksidacije koja se ubraja u napredne oksidacijske procese. Fentonov proces odvija se prema složenom reakcijskom mehanizmu koji uključuje više od dvadeset međusobno povezanih kemijskih reakcija, čije je razmatranje nužno za potpuno razumijevanje učinkovitosti procesa. Učinkovitost Fentonova procesa ovisi o nizu parametara, među kojima su pH-vrijednost, koncentracija Fentonova reagensa te početna koncentracija ciljanih onečišćivala, poput farmaceutika. pH-vrijednost smatra se ključnim parametrom, pri čemu je optimalno područje za učinkovitu proizvodnju hidroksilnih radikala i stabilnost Fe^{2+} iona u otopini u rasponu 2,0 – 3,5.²²



Fentonovi i Fentonu slični procesi ubrajaju se među najčešće primjenjivane napredne oksidacijske procese. U tim sustavima Fe^{2+} ioni djeluje kao katalizator, dok vodikov peroksid (H_2O_2) ima ulogu oksidansa. Mehanizam Fentonovih i Fentonu sličnih procesa temelji se na katalitičkoj razgradnji H_2O_2 , čime se osigurava kontinuirana proizvodnja hidroksilnih radikala ($\cdot\text{OH}$) izrazito visoke oksidacijske sposobnosti.²²

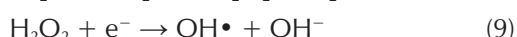
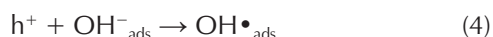
3.1.3. Fotoliza i fotokataliza

Fotoliza je jedan od naprednih oksidacijskih procesa koji uzrokuje razgradnju kemijskog spoja (onečišćivala) izlaganjem umjetnom ili prirodnom svjetlu. Fotokataliza je proces ubrzanja fotokemijske reakcije uz prisutnost fotokatalizatora. Postoje dvije klase fotolize: direktna i indirektna. Direktna fotoliza uzrokovana je UV apsorpcijom, odnosno ciljani farmaceutski spoj apsorbira Sunčevo zračenje, što dovodi do razgradnje molekule. Indirektna fotoliza nastaje kad organski spoj stupa u interakciju s fotosenzibilizatorima kao što su kisik i hidroksilni ili peroksi radikali, takav spoj ne može apsorbirati Sunčevu svjetlost.²³

Na učinkovitost fotolize može utjecati pH-vrijednost, koncentracija (lijeka, fotosenzibilizatora ili koncentracija drugih organskih i anorganskih tvari u vodi), kemijska svojstva vode odnosno otpadne vode i izvor svjetlosti. Zbog pK_a vrijednosti svakog antivirusnog lijeka pH-vrijednost ključan je

segment u procesu otapanja i razgradnje. Utjecaj pH-vrijednosti na razgradnju farmaceutika potvrđen je radom iz 2019. godine na primjeru aciklovira, gdje je povećanjem pH-vrijednosti s 5 na 9 ubrzana fotorazgradnja aktivne tvari. Dodatno, čimbenik koji utječe na fotokatalitičku razgradnju je temperatura. Za najveću učinkovitost razgradnje organskih onečišćivača fotokatalizatorom optimalna temperatura nalazi se u rasponu 20 – 80 °C.^{24,25}

Fotokatalitički proces temelji se na upotrebi poluvodičkog materijala kao katalizatora koji se aktivira pod utjecajem energije zračenja ($h\nu$). Elektronsku strukturu poluvodiča čine popunjena i prazna vodljiva vrpca. Vrpce su odvojene valentnim pojasom, u kojem se ne nalaze elektroni, i nazivaju se zabranjenom zonom (E_g). Za učinkovitu fotokatalizu energija zabranjene zone trebala bi biti manja od 3 eV da bi se apsorpcija svjetla proširila u vidljivom područje te da bi učinkovito iskoristila solarnu energiju. Osim zahtjeva za maksimalnu energiju E_g , minimalni E_g poluvodičkog fotokatalizatora za cijepanje vode trebao bi biti 1,23 eV, a pokazalo se da je najveća učinkovitost fotokatalizatora kod E_g većeg od 2 eV. Uslijed osvijetljavanja površine poluvodičkog katalizatora fotonima, čija je energija jednaka ili veća od energije zabranjene zone katalizatora ($h\nu \geq E_g$), dolazi do pobuđivanja elektrona i prelaska iz valentne u vodljivu vrpcu, dok u valentnoj vrpici zaostaje prazno mjesto, tzv. šupljina (h^+). Razdvajanje električnog naboja te nastanak parova elektron/šupljina (e^-/h^+) u poluvodičkom materijalu osnovni su preduvjet fotokatalitičkih reakcija. Nastali parovi elektron/šupljina zbog svojeg naboja pokreću redoks-reakcije na površini katalizatora s adsorbiranim molekulama vode i O_2 , pri čemu dolazi do nastajanja hidroksilnih radikala ($HO\bullet$) i superoksidnih iona ($O_2\bullet^-$) (slika 3).^{26,27}

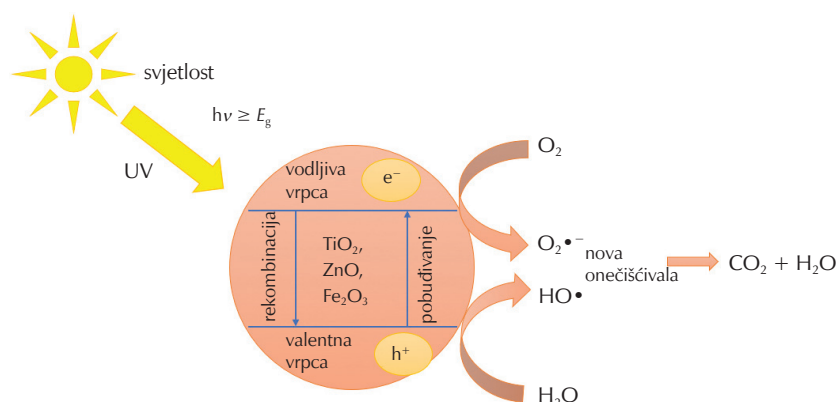


Jedn. (3)–(9) prikazan je mehanizam fotokatalize, koji podrazumijeva kompleksan slijed reakcija. U prvom koraku dolazi do prijenosa reaktanata (onečišćivala) iz mase fluida kroz granični sloj na površinu katalizatora, slijedi adsorpcija onečišćivala na površinu katalizatora te reakcija oksidacije na aktivnom mjestu. Nastali produkt desorbira se s površine fotokatalizatora i otpušta se u masu fluida.^{26,27}

Mogući katalizatori su ZnO , Fe_2O_3 , SnO_2 , ZnS , WO_3 , CeO_2 , CdS i TiO_2 . Navedeni katalizatori aktivni su u UV svjetlosnom dijelu spektra, oko valne duljine od 370 nm (UV-A). Postoje i fotokatalizatori na bazi TiO_2 u kombinaciji s ugljikom (C), dušikom (N), volframom (W), željezom (Fe), srebrom (Ag), bakrom (Cu) ili manganom (Mn), koji su aktivni u vidljivom dijelu spektra iznad 400 nm. Tijekom proteklih nekoliko desetljeća postignut je značajan napredak u razvoju fotokatalitičkih materijala, pogotovo u razvoju heterogenih fotokatalizatora. Od mnogih poluvodičkih heterogenih fotokatalizatora, titanijev dioksid (TiO_2) je kandidat koji se zbog svoje fotostabilnosti, intrinzičnih, elektroničkih, površinskih svojstava, netoksičnosti, isplativosti i zaštite okoliša najčešće upotrebljava.²⁸

Prema temeljnim načelima poluvodičke fotokatalize, rekombinacija elektrona i šupljina je odlučujući faktor. Stoga je od najveće važnosti poboljšati sposobnost TiO_2 i fotogenerirano odvajanje parova elektron-šupljina – prijenos naboja preko površine trebao bi biti brz da bi se inhibirala rekombinacija. Jedan od najčešće primjenjivanih pristupa je modificiranje površine TiO_2 grafenom, gdje se parovi elektron/šupljina generiraju unutar poluvodiča nakon djelovanja svjetlosti. Fotogenerirani elektroni imaju tendenciju prijenosa na grafenske listove, a zatim reagiraju s otopljenim kisikom olakšavajući odvajanje elektron/šupljina. U međuvremenu, šupljine koje su u valentnom pojasu (VB) poluvodiča mogu reagirati s adsorbiranom vodom te formirati hidroksilne radikale ili izravno oksidirati različite organske spojeve.^{28,29}

Grafen, sp^2 -hibridizirani materijal koji se sastoji isključivo od atoma ugljika smještenih u heksagonalnu dvodimenzionalnu kristalnu rešetku, privukao je znatnu pozornost zbog svoje prepoznatljive dvodimenzionalne rešetkaste strukture saća kojoj su dodijeljena izvanredna fizikalna i kemijska



Slika 3 – Mehanizam fotokatalitičke reakcije
Fig. 3 – Mechanism of photocatalysis reaction

Tablica 5 – Kemijske metode uklanjanja azitromicina^{38,39}Table 5 – Chemical methods for the removal of azithromycin^{38,39}

Lijek	Kemijska metoda	Učinkovitost uklanjanja/ razgradnje / %	Optimalni uvjeti temeljeni znanstvenim radom
Azitromicin	O ₃ g-C ₃ N ₄ Fe-MCM-48	~ 100	Uz simuliranu sunčevu svjetlost s g-C ₃ N ₄ /Fe-MCM-48 i O ₃ , vrijeme 11 min, pH = 9, 5 % udjela željeza u katalizatoru.
	NaClO FeSO ₄	99	[NaClO] = 200 μM, [AZI] = 35.37 mg l ⁻¹ , [FeSO ₄] = 3,5 mg l ⁻¹ , pH = 2,51.

svojstva. Jake kemijske veze između atoma ugljika osiguravaju mu termodinamičku stabilnost, na zraku je otporan na oksidaciju i pri temperaturi od 200 °C, visoke je vodljivosti, vrhunske pokretljivosti elektrona i iznimno velike specifične površine.²⁹

U novije vrijeme predložen je i grafitni ugljikov nitrid (g-C₃N₄) kao fotokatalizator u vidljivom dijelu spektra za uklanjanje organskih zagađivala iz vode.³⁰

3.1.4. Proces ozonizacije

Jedan od vrlo učinkovitih naprednih oksidacijskih procesa je proces ozonizacije. Taj proces obuhvaća izravnu ozonizaciju, koja uključuje reakciju između farmaceutika i molekule ozona te neizravnu ozonizaciju, u kojoj oksidaciju posreduju hidroksilni radikali (•OH).³¹

Ozon (O₃) je toksičan i kemijski nestabilan plin koji se u vodenom mediju relativno brzo razgrađuje u kisik (O₂). Zbog toga se u postupcima samostalne ozonizacije, kao i u drugim procesima ozonizacijskog uklanjanja farmaceutika iz vode i otpadnih voda, ozon mora kontinuirano proizvoditi *in situ* pomoću generatora ozona (ozonatora), najčešće iz zraka ili čistog kisika. U ozonatoru se molekule O₂ pod djelovanjem električnog pražnjenja pretvaraju u O₃, koji se potom izravno uvodi u vodu namijenjenu pročišćavanju.³²

3.2. Uklanjanje azitromicina, baricitiniba i ivermektina iz okoliša

Posljednjih godina raste zanimanje za primjenu naprednih oksidacijskih procesa koji mogu razgraditi lijekove kao što su azitromicin, baricitinib i ivermektin. Međutim, podatci o uklanjanju baricitiniba iz vode trenutačno su vrlo ograničeni, budući da se radi o relativno novo odobrenom lijeku. S obzirom na njegovu kemijsku strukturu, može se očekivati otpornost na klasične procese obrade otpadnih voda. Trenutačno se može samo pretpostaviti kako bi napredni oksidacijski procesi bili najprikladniji za njegovo uklanjanje. U tablicama 5 i 6 nalaze se optimalni uvjeti za razgradnju i uklanjanje azitromicina i ivermektina.^{38,42}

Ivermektin, izvorno odobren kao antiparazitik, posljednjih godina privlači sve veće zanimanje zbog mogućnosti njegove prenamjene. Pretklinička istraživanja pokazala su

Tablica 6 – Test akutne toksičnosti s *D. similis* za UV/TiO₂ i UV/TiO₂/H₂O₂ postupak^{41,42}Table 6 – Acute toxicity test with *D. similis* for the UV/TiO₂ and UV/TiO₂/H₂O₂ processes^{41,42}

Lijek	Kemijska metoda	Vrijeme / s	Smanjenje toksičnosti / %	Učinkovitost razgradnje / %
Ivermektin	UV/TiO ₂ 0,12 mmol l ⁻¹	0	0	0,0
		10	38 +/- 14	52,0
		60	55 +/- 10	71,6
		600	99	99,7
	UV/TiO ₂ /H ₂ O ₂ 0,12/0,01 mmol l ⁻¹	0	0	0,0
		10	34 +/- 11	45,2
		60	73 +/- 2	70,5
		600	99	98,0

njegov potencijal kao antivirusnog lijeka; međutim prema referenciji 14, dokazana je i njegova neurotoksičnost. Posljednično tome zabilježen je porast koncentracije ivermektina u okolišu, pri čemu je utvrđeno, među ostalim, da se radi o ekotoksičnom farmaceutiku. Unatoč tome, znanstveni radovi koji se bave strategijama sanacije ivermektina iz okoliša relativno su rijetki. Najčešće primjenjiva tehnika uklanjanja ivermektina iz okoliša jest adsorpcija, pri čemu se upotrebljavaju različiti adsorbensi poput gline, kompozita biochar-glina, amino- funkcionaliziranog Santa Barbara amorfnog materijala. Budući da je u ovom radu fokus stavljen na napredne oksidacijske procese, u tablici 6 prikazani su uvjeti fotokatalitičke razgradnje ivermektina.^{41,42}

3.3. Dezinfekcija vode

Dezinfekcija je zadnji korak u provođenju kondicioniranja vode sa svrhom eliminacije, tj. uklanjanja i smanjivanja broja patogenih i drugih mikroorganizama s ciljem postizanja zdravstvene ispravnosti vode za ljudsku potrošnju. Za kemijsku dezinfekciju najčešće se upotrebljavaju klor, klor dioksid ili ozon.³³

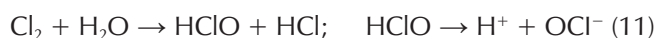
Metoda kloriranja je kemijska metoda dezinfekcije koja se koristi raznim vrstama klora ili tvarima koje sadrže klor za oksidaciju i dezinfekciju pitke vode. Klor je prvi put otkriven u Švedskoj 1744. Tek 1890. utvrđena je učinkovitost klora za dezinfekciju vode.³⁴

Na primjenu klora utjecala je lakoća nabave, mogućnost duljeg skladištenja i transporta, jednostavnost rukovanja i doziranja te mjerenje koncentracije. Potreba za klorom definira se (jedin. (10)) kao količina klora izražena u miligramima po litri (mg l^{-1}) koju je potrebno dodati vodi da bi došlo do pojave rezidualnog klora. Rezidualni klor predstavlja količinu klora, također u miligramima po litri (mg l^{-1}), koja zaostaje u vodi kao višak nakon provedenog postupka dezinfekcije. Prisutnost rezidualnog klora štiti od naknadne kontaminacije, a isto tako je i dokaz da je dezinfekcija vode uspješno izvršena. Dopusštena koncentracija rezidualnog klora u vodi je propisana zakonom i iznosi maksimalno $0,5 \text{ mg l}^{-1}$.³⁴

$$\text{doza klora} = \text{potreba za klorom} + \text{rezidualni klor} \quad (10)$$

Kemijska sredstva koja se najčešće upotrebljavaju za dezinfekciju su sredstva na bazi klora (plinoviti klor (Cl_2); natrijev hipoklorit (NaOCl) i kalcijev hipoklorit ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$); kalijev permanganat (KMnO_4); vodikov peroksid (H_2O_2) i klorov dioksid (ClO_2). Nakon provedene dezinfekcije kemijskim sredstvima provodi se njihova neutralizacija da bi im koncentracija pala ispod razine dopuštene za ljudsku potrošnju (tablica 7).^{33,34}

Plin klora zelenkasto je žute boje i vrlo je toksičan. Nastaje elektrolizom NaCl (nastaje NaOH i Cl_2). Teži je od zraka i zato će se spustiti na tlo ako se ispusti iz spremnika. Toksični učinak plina klora čini ga dobrim dezinficijensom. Međutim, osim što je toksičan za vodene patogene, može predstavljati ozbiljan rizik i za ljudsko zdravlje. Količina plinovitog klora potrebna za pročišćavanje vode je $1 - 16 \text{ mg l}^{-1}$ vode, ovisno o vrsti i stupnju onečišćenja vode. Važno je naglasiti da se plinoviti klor pri otapanju u vodi kemijski pretvara u hipoklorastu (hipokloritnu) kiselinu (HOCl), koja potom djelomično disocira na hipokloritne ione (OCl^-) i vodikove ione (H^+) (jedin. (11)).³⁴



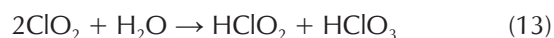
Hipoklorasta kiselina učinkovitije je dezinfekcijsko sredstvo od hipokloritnih iona, zbog čega je za optimalnu dezinfek-

ciju poželjno održavati nižu pH-vrijednost. U pH-rasponu između 6,5 i 8,5 u vodi su prisutni i hipoklorasta kiselina i hipokloritni ioni, pri čemu ravnoteža između tih dvaju oblika ovisi o konkretnoj pH-vrijednosti.³⁴

Natrijev hipoklorit (NaOCl) sastoji se od natrijevih soli hipokloraste kiseline. Nastaje kad se plin klora otopi u otopini natrijeva hidroksida. U tekućem je obliku, bistre svjetlo žute boje i ima jak miris klora, jako je korozivan i mora se čuvati na hladnom, tamnom i suhom mjestu. Količina natrijeva hipoklorita potrebna za pročišćavanje vode je $0,2 - 2 \text{ mg NaOCl/l}$ vode.³⁴

Kalcijev hipoklorit ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$) je sol hipokloraste kiseline i sastoji se od hipokloritnih iona i kalcijevih iona. Dobiva se reakcijom plinovitog klora (Cl_2) s vapnom, odnosno vodenom otopinom kalcijeva hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$). Kalcijev hipoklorit je bijela, nagrizajuća krutina koja dolazi u obliku tableta ili u obliku granuliranog praha, vrlo je stabilan, potrebno ga je čuvati na suhom i držati podalje od organskih materijala. Kemikalija je vrlo nagrizajuća i stoga zahtijeva pravilno rukovanje tijekom obrade vode. Ne smije se čuvati u blizini drva, tkanine, jer kombinacija kalcijeva hipoklorita i organskog materijala može stvoriti toplinu dovoljnu za eksploziju. Također se mora čuvati podalje od vlage jer tablete/granulirani prah lako adsorbiraju vlagu i kao rezultat toga stvorit će (otrovni) plinoviti klor. Pri obradi vode potrebno je samo $0,5 - 5 \text{ mg l}^{-1}$ kalcijeva hipoklorita.³⁴

Klorov dioksid (ClO_2) smatra se jednim od najučinkovitijih klorinih dezinfekcijskih sredstava za pročišćavanje vode. Radi svoje otrovnosti i nestabilnosti, obično se proizvodi na mjestu primjene u obliku otopine koncentracije oko 2 %. Za sintezu klorova dioksida upotrebljavaju se klorovodična kiselina (HCl) i natrijev klorit (NaClO_2) kao bazne kemikalije (jedin. (12) i (13)).



Tablica 7 – Maksimalne koncentracije dezinfekcijskih sredstava u vodi za piće³⁴

Table 7 – Maximum concentrations of disinfectants in drinking water³⁴

Dezinficijens u otopini	Maksimalna koncentracija/ mg l^{-1}	Neutralizirajući tvar	MDK
Plinoviti klor – Cl_2	50 (kao Cl)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)	$0,5 \text{ Cl}_2 \text{ mg l}^{-1}$
Natrijev hipoklorit – NaOCl	50 (kao Cl)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)	$0,5 \text{ Cl}_2 \text{ mg l}^{-1}$
Kalcijev hipoklorit – $\text{Ca}(\text{ClO})_2$	50 (kao Cl)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)	$0,5 \text{ Cl}_2 \text{ mg l}^{-1}$
Kalijev permanganat (KMnO_4)	50 (kao KMnO_4)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) Željezov(II) sulfat (FeSO_4)	utrošak KMnO_4 $5,0 \text{ O}_2 \text{ mg l}^{-1}$
Vodikov peroksid (H_2O_2)	150 (kao H_2O_2)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) Kalcijev sulfit (CaSO_3)	NA
Klorov dioksid (ClO_2)	50 (kao Cl)	Sumporov dioksid (SO_2) Natrijev tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)	$0,5 \text{ Cl}_2 \text{ mg l}^{-1}$

Klorov dioksid je nestabilan plin koji se ne može transportirati niti skladištiti, 2,5 puta je jači oksidans od klora, a količina koja se dodaje u vodu je 0,1 – 0,4 mg ClO_2/l vode.³⁶

Permanganat (Mn(VII)/MnO_4^-) je kemijski oksidans koji se upotrebljava u pročišćavanju vode za piće i otpadnih voda, gdje se obično rabi kao otopina kalijeva permanganata (KMnO_4) karakteristične ljubičaste boje pri visokim koncentracijama. Kalijev permanganat rabi se i za tretiranje neugodnih mirisa, uklanjanje pesticida i antibiotika te ostalih onečišćivala, ali i za uklanjanje algi te toksina. Permanganat je opisan kao “zeleni oksidans” zbog svojeg redukcijskog produkta netopljivog manganova dioksida koji nije štetan.³⁷

4. Zaključak

Bioakumulacijom novih onečišćivala u vodenim organizmima mogu nastati toksični učinci tijekom duljih razdoblja, čak i kad su stvarne koncentracije u vodi niske. Klorokin i hidroksiklorokin identificirani su kao spojevi koji uzrokuju onečišćenje vode, sedimenta, tla i zraka. Dugotrajna izloženost deksametazonu nepovoljno utječe na rast slatkovodnih rakova, što je posljedica fotokemijskih reakcija u vodi. Nasuprot tome, rizici za okoliš povezani s remdesivrom, baricitinibom i drugim novim onečišćivalima još uvijek nisu u potpunosti poznati.

Postojeći sustavi za pročišćavanje otpadnih voda nisu u mogućnosti potpuno ukloniti i/ili razgraditi onečišćivala, te je potrebno razvijati nove metode. Stoga su daljnja istraživanja od ključne važnosti za razumijevanje mehanizama razgradnje lijekova te procesa koji se odvijaju bilo u samom virusu i/ili okolišu, kao i za procjenu dugoročnih učinaka razgradnih produkata na ekosustave, osobito za prenamijenjene lijekove koji će sve više dospijevati u okoliš.

ZAHVALA

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was funded by the NATO Science for Peace and Security Programme under grant id. G6087



Popis kratica

List of abbreviations

AIDS	– sindrom stečene imunodeficiencije – acquired immunodeficiency syndrome
AOP	– napredni oksidacijski procesi – advanced oxidation processes
BCF	– faktor biokoncentracije – bioconcentration factors
COVID-19	– Korona virusna bolest 2019 – Coronavirus disease 2019

DNK	– deoksiribonukleinska kiselina – deoxyribonucleic acid
dsDNK	– dvolančana deoksiribonukleinska kiselina – double-stranded deoxyribonucleic acid
ssDNK	– jednolančana deoksiribonukleinska kiselina – single-stranded deoxyribonucleic acid
EO	– elektrooksidacija – electrooxidation
EU	– Europska unija – European Union
HIV	– virus humane imunodeficiencije – human immunodeficiency virus
HSV	– Herpes simpleks virus – Herpes simplex
MDK	– maksimalna dopuštena koncentracija – maximum allowable concentration
NNRTI	– inhibitori nenukleozidne reverzne transkripcije – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
RNK	– ribonukleinska kiselina – ribonucleic acid
dsRNK	– dvolančana ribonukleinska kiselina – double-stranded ribonucleic acid
mRNK	– glasnička ribonukleinska kiselina – messenger ribonucleic acid
ssRNK	– jednolančana ribonukleinska kiselina – single-stranded ribonucleic acid
RT	– reverzna transkriptaza – reverse transcriptase
SARS-CoV-2	– Koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 – severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2
UF	– ultrafiltracija – ultrafiltration
WHO	– Svjetska zdravstvena organizacija – World Health Organisation

Literatura

References

1. H. Bruyninckx, Voda je Život; Europska agencija za okoliš; EEA Signali 2018 URL: <https://www.eea.europa.eu/hr/signals/eea-signali-2018-voda-je-zivot> (2. 5. 2025.)
2. S. Tolić, Značaj vode i vodnih resursa za opstanak planete Zemlje; URL: http://zdravljezasve.hr/html/zdravlje3_ekologija.html (2. 5. 2025.)
3. E. Domingo, Virus as Populations; Composition, Complexity, Quasispecies, Dynamics, and Biological Implications, Pogl. 1 – Introduction to virus origins and their role in biological evolution, 2. izd., Elsevier, 2020., str. 1–33. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816331-3.00001-5>.
4. A. J. Cann, u: J. Leonard (ur.), Principles of Molecular Virology, 6 izd., Elsevier, Leicester, UK, 2015., str. 1–220.
5. N. J. Dimmock, A. J. Easton, K. N. Leppard, Introduction to Modern Virology, 6 izd., Blackwell Publishing Ltd., University of Warwick, UK, 2007., str. 3–189.
6. E. V. Koonin, M. Krupovic, V. I. Agolc, The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution?, Microbiol. Mol. Biol. Rev. **85** (3) (2021)

- e00053-21, doi: <https://doi.org/10.1128/membr.00053-21>.
7. L. Cai, J. Chu, J. Xu, Y. Meng, C. Lu, X. Tang, G. Wang, G. Tian, J. Yang, Machine learning for drug repositioning: Recent advances and challenges, *CRCHBI* **3** (2023) 100042, doi: <https://doi.org/10.1016/j.crchbi.2023.100042>
 8. A. Sezer, M. Halilović-Alihodžić, A. R. Vanwieren, A. Smajkan, A. Karić, H. Djedović, J. Šutković, A review on drug repurposing in COVID-19: from antiviral drugs to herbal alternatives, *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **20** (2022) 78, doi: <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00353-0>.
 9. V. Gielen, S. L. Johnston, M. R. Edwards, Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells, *Eur. Respir. J.* **36** (2010) 646–654, doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>.
 10. P. K. Raghav, Z. Mann, S. K. Ahluwalia, R. Rajalingam, Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions, *J. Pharmacol. Sci.* **152** (2023) 1–21, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2023.02.004>.
 11. M. Angel Martinez, Efficacy of repurposed antiviral drugs: Lessons from COVID-19, *Drug Discov. Today*, **27** (2022) 1954–1960, doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.02.012>.
 12. M. E. Palmer, R. M. Belcher, A. Engeleit, E. Wenzler, Z. P. Bulman, S. T. Benken, Pharmacokinetics and dialytic clearance of baricitinib during *in vivo* continuous venovenous haemodialysis in a patient with COVID-19, *Int. J. Antimicrob. Agents* **62** (2023) 106920, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106920>.
 13. T. Izumo, N. Kuse, N. Awano, M. Tone, K. Sakamoto, K. Takada, Y. Muto, K. Fujimoto, A. Saiki, Y. Ito, H. Matsumoto, M. Inomata, Clinical impact of combination therapy with baricitinib, remdesivir, and dexamethasone in patients with severe COVID-19, *Respir. Investig.* **59** (2021) 799–803, doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.07.004>.
 14. S. Porubcina, A. Rovnakova, O. Zahornackya, P. Jarcuska, Intravenous veterinary ivermectin in a COVID-19 patient causing neurotoxicity, *IDCases* **27** (2022) e01446, doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01446>
 15. EMA objavila podsjednik na rizik od ozbiljnih nuspojava do kojih može doći primjenom klorokina i hidroksiklorokina u liječenju bolesti COVID-19; <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/EMA-objavila-podsjednik-na-rizik-od-ozbiljnih-nuspojava-do-kojih-moze-doci-primjenom-klorokina-i-hidroksiklorokina-u-lijecenju-bolesti-COVID-19/2354> (13. 5. 2025.)
 16. L. M. Almskog, A. Sjoström, J. Sunden-Cullberg, A. Taxiarchis, A. Ågren, S. Freyland, M. Borjesson, A. Wikman, C. M. Wahlgren, M. Wanecek, J. van der Linden, J. Antovic, J. Lampa, M. Magnusson, Tocilizumab reduces hypercoagulation in COVID-19 – Perspectives from the coagulation and immunomodulation Covid assessment (Coag-ImmCovA) clinical trial, *Thromb. Res.* **243** (2024) 109135, doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109135>.
 17. N. A. Zulhafiz, T.-C. Teoh, A.-V. Chin, S.-W. Chang, Drug repurposing using artificial intelligence, molecular docking, and hybrid approaches: A comprehensive review in general diseases vs Alzheimer's disease, *Comput. Methods Programs Biomed.* **261** (2025) 108604, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2025.108604>.
 18. N. G. Kmet, M. Lucovnik, M. Jereb, K. Nadrah, Successful use of tocilizumab and casirivimab/imdevimab in a twin pregnancy with critical COVID-19 – A case report, *Heliyon* **10** (2024) e31737, doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31737>.
 19. S. H. Safaei, S. Young, Z. Samimi, F. Parvizi, A. Shokrollahi, M. Baniamer, Technology Development for the Removal of Covid-19 Pharmaceutical Active Compounds from Water and Wastewater: A Review, *J. Environ. Inform.* **40** (2022) 141–156, doi: <https://doi.org/10.3808/jei.202200480>.
 20. Pravilnik o razvrstavanju, označavanju, obilježavanju i pakiranju opasnih kemikalija NN 64/2011, https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_06_64_1423.html (13. 5. 2025.)
 21. T. G. Kebede, M. B. Seroto, R. C. Chokwe, S. Dube, M. M. Nindi, Adsorption of antiretroviral (ARVs) and related drugs from environmental wastewaters using nanofibers, *J. Environ. Chem. Eng.* **8** (2020) 104049, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104049>.
 22. M. Castañeda-Juárez, I. Linares-Hernández, V. Martínez-Miranda, E. A. Teutli-Sequeira, L. A. Castillo-Suárez, A. G. Sierra-Sánchez, SARS-CoV-2 pharmaceutical drugs: a critical review on the environmental impacts, chemical characteristics, and behavior of advanced oxidation processes in water, *Environ. Sci. Pollut. R.* **29** (2022) 67604–67640, doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22234-2>.
 23. B. Eryildiz, B. Yavuzturk Gul, I. Koyuncu, A sustainable approach for the removal methods and analytical determination methods of antiviral drugs from water/wastewater: A review, *J. Water Process Eng.* **49** (2022) 103036, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2022.103036>.
 24. T. C. Jia, J. T. Guo, Z. Wang, X. S. Zhu, Q. X. Zhang, P. Chen, K. Yao, W. Y. Lv, G. G. Liu, Photodegradation mechanisms of acyclovir in water and the toxicity of photoproducts, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **320** (2019) 823–830, doi: <https://doi.org/10.1007/s10967-019-06543-4>.
 25. U. Hubner, S. Spahr, H. Lutze, A. Wieland, S. Ruting, W. Gernjak, J. Wenk, Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment- Guidance for systematic future research, *Heliyon* **10** (2024) e30402, doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30402>.
 26. L. M. Peter, U. J. Schneider, D. Bahnmann, J. Ye, G. Li Puma, D. D. Dionysiou, Photocatalysis: Fundamentals and Perspectives, Pogl. 1 – Fundamental Aspects of Photocatalysis, Royal Society of Chemistry, UK, 2016, str. 1–28, doi: <https://doi.org/10.1039/9781782622338>.
 27. E. M. Samsudin, S. N. Goh, T. Y. Wu, T. T. Ling, S. B. Abd. Hamid, J. C. Juan, Evaluation on the Photocatalytic Degradation Activity of Reactive Blue 4 using Pure Anatase Nano-TiO₂, *Sains Malays.* **44** (2015) 1011–1019, doi: <https://doi.org/10.17576/jsm-2015-4407-13>.
 28. N. T. Padmanabhan, N. Thomas, J. Louis, D. T. Mathew, P. Ganguly, H. John, S. C. Pillai, Graphene coupled TiO₂ photocatalysts for environmental applications: A review, *Chemosphere* **217** (2021) 129506, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129506>.
 29. H. Wang, L. Zhang, Z. Chen, J. Hu, S. Li, Z. Wang, J. Liu, X. Wang; Semiconductor heterojunction photocatalysts: design, construction, and photocatalytic, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 5234–5244, doi: <https://doi.org/10.1039/c4cs00126e>.
 30. Y. Liu, C. Bian, Y. Li, P. Sun, Y. Xiao, X. Xiao, W. Wang, X. Dong, Aminobenzaldehyde covalently modified graphitic carbon nitride photocatalyst through Schiff base reaction: Regulating electronic structure and improving visible-light-driven photocatalytic activity for moxifloxacin degradation, *J. Colloid Interface Sci.* **630** (2023) 867–878, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.10.073>.
 31. B. Mathon, M. Coquery, Z. Liu, Y. Penru, A. Guillon, M. Esperanza, C. Miegé; J.-M. Choubert, Ozonation of 47 organic micropollutants in secondary treated municipal effluents: Direct and indirect kinetic reaction rates and modelling, *Chemosphere* **262** (2021) 127969, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127969>.
 32. J. M. Peralta-Hernández, E. Brillás; A critical review over

- the removal of paracetamol (acetaminophen) from synthetic waters and real wastewaters by direct, hybrid catalytic, and sequential ozonation processes, *Chemosphere* **313** (2023) 137411, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137411>.
33. A. Cerić, M. Đuroković, Hrvatske vode; Opći tehnički uvjeti za radove u gospodarstvu; 34. Poglavlje Dezinfekcija, Zagreb lipanj 2022. URL: <https://www.voda.hr/sites/default/files/2023-02/Poglavlje%2034.%20Dezinfekcija.pdf> (20. 5. 2025.)
 34. N. Omerdić, Kloriranje Vode, Hrvatske vode **29** (2021) 133–138, URL: <https://hrcak.srce.hr/261248>.
 35. Kako se obavlja dezinfekcija vode? <https://stampar.hr/hr/dezinfekcija-vode-kloriranje-i-hiperkloriranje> (20. 5. 2025.)
 36. S. Sorlini, F. Gialdini, M. Biasibetti, C. Collivignarelli, Influence of drinking water treatments on chlorine dioxide consumption and chlorite/chlorate formation, *Water Res.* **54** (2014) 44–52, doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.01.038>.
 37. S. T. McBeath, D. P. Wilkinson, N. J. D. Graham, Analytical quantification of aqueous permanganate: Direct and indirect spectrophotometric determination for water treatment processes; *Chemosphere* **251** (2020) 126626, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126626>.
 38. Y. Ling, H. Liu, B. Li, B. Zhang, Y. Wu, H. Hu, D. Yu, S. Huang, Efficient photocatalytic ozonation of azithromycin by three-dimensional g-C₃N₄ nanosheet loaded magnet-ic Fe-MCM-48 under simulated solar light, *Appl. Catal. B* **324** (2023) 122208, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2022.122208>.
 39. Y. Kadmi, M. Imene Ousaadi, D. Lakhdari, N. Bachiri, I. Bou-ta, S. Bouizzar, Sang-Woo Joo, Y. Vasseghian, N. Lakhdari, M. Berkani, Optimization of azithromycin degradation: Integrating ANN-PSO modeling, intermediates analysis, identification, and microbiological assessment, *J. Taiwan Inst. Chem. E.* **166** (2025) 105086, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2023.105086>.
 40. L. L. Albornoz, V. D. Soroka, M. C. A. Silva, Photo-mediated and advanced oxidative processes applied for the treatment of effluents with drugs used for the treatment of early COVID-19: Review, *Environ. Adv.* **6** (2021) 100140, doi: <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2021.100140>.
 41. A. Timothy Adeleye, K. Igenepo John, B. Helmreich, M. O. Omorogie, Recent strategies for the remediation of Ivermectin from the environment: A critical review; *J. Water Process Eng.* **56** (2023) 104334, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2023.104334>.
 42. S. Rath, L. A. Pereira, S. M. D. Bosco, M. G. Maniero, A. H. Fostier, J. R. Guimaraes, Fate of ivermectin in the terrestrial and aquatic environment: mobility, degradation, and toxicity towards *Daphnia similis*, *Environ. Sci. Pollut. R.* **23** (2016) 5654–5666, doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5787-6>.

SUMMARY

Biological Characteristics of Viruses, Repurposed Drugs, and Strategies for the Removal of Pharmaceutical Residues from the Environment

Barbara Preksavec Prišlin,^{a*} Bruna Babić Visković,^b and Danijela Ašperger^b

Viruses (lat. *virus* – poison) represent an extremely diverse group of biological entities with numerous morphological and functional variability. They are found in virtually all ecosystems on Earth – from flowing and stagnant waters (lakes, seas, rivers), beneath the Earth's surface, in all types of soil, deserts, and in everything that surrounds us. Viruses are among the most successful types of parasites and have been isolated from representatives of all known forms of life, ranging from the smallest single-celled bacteria to the largest mammal.

On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared a global pandemic caused by the coronavirus disease (COVID-19), first identified in December 2019 in Wuhan, China. COVID-19 represents the third zoonotic epidemic of the twenty-first century.

At the beginning of the pandemic, no vaccines or specific therapeutic agents were available; therefore, “repurposed” drugs, previously used to treat similar viral diseases, were employed. Additionally, the use of medications such as antibiotics, analgesics, anticancer drugs, antidepressants, antipyretics, antiviral agents, increased during the COVID-19 pandemic. As a consequence, these substances have been detected in higher concentrations in the environment, particularly in wastewater, where they are regarded as new contaminants.

Existing systems, particularly wastewater treatment facilities, are currently unable to completely remove pharmaceutical residues. Technologies for the removal of pharmaceuticals are classified into three groups: physical, chemical, and biological wastewater treatment processes. To improve their efficiency, these facilities require further upgrading. Numerous approaches for upgrading wastewater treatment systems have been proposed in the literature. However, none of the advanced processes achieves 100 % removal of all contaminants.

Keywords

Viruses, repurposed drugs, water, environment, new contaminants, wastewater treatment

^a Selvita d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 29, 10 000 Zagreb, Croatia

^b University of Zagreb Faculty of Chemical Engineering and Technology, Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb, Croatia

Review
Received October 23, 2025
Accepted January 19, 2026