

ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE  
FAKULTA ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ



DIPLOMOVÁ PRÁCE

ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE  
FAKULTA ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ  
KATEDRA VODNÍHO HOSPODÁŘSTVÍ A ENVIRONMENTÁLNÍHO MODELOVÁNÍ

OSUD HUMÁNNÍCH HORMONÁLNÍCH LÁTEK V ODPADNÍCH VODÁCH  
Z FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU

FATE OF HUMAN HORMONAL SUBSTANCES IN WASTE WATER FROM  
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce: Ing. Petra Sychová, Ph.D.

Diplomant: Blanka Hodková

2020

Prohlašuji, že jsem diplomovou/závěrečnou práci pod vedením Ing. Petry Sychové, Ph.D. na téma: Osud humánních hormonálních látek v odpadních vodách z farmaceutického průmyslu vypracoval/a samostatně a citoval/a jsem všechny informační zdroje, které jsem v práci použil/a a které jsem rovněž uvedl/a na konci práce v seznamu použitých informačních zdrojů.

Jsem si vědom/a, že na moji diplomovou/závěrečnou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů, především ustanovení § 35 odst. 3 tohoto zákona, tj. o užití tohoto díla.

Jsem si vědom/a, že odevzdáním diplomové/závěrečné práce souhlasím s jejím zveřejněním podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a to i bez ohledu na výsledek její obhajoby.

Svým podpisem rovněž prohlašuji, že elektronická verze práce je totožná s verzí tištěnou a že s údaji uvedenými v práci bylo nakládáno v souvislosti s GDPR.

V Praze 30.3.2020

.....

## Poděkování

Ráda bych poděkovala Ing. Petře Sychové, Ph.D. za odborné vedení při zpracování této práce, připomínky a čas, který mi věnovala. Mé poděkování patří též společnosti Zentiva, k. s. za spolupráci při získávání údajů bez kterých by tato práce nevznikla.

V Praze 30. 3. 2020

.....

## Abstrakt

Předmětem diplomové práce je charakteristika procesu vypouštění a odbourávání hormonálních látek, které vznikají při výrobě hormonálních vysoce účinných léčiv s ohledem na nevhodnější/nejefektivnější způsob odstranění těchto látek z odpadních vod z výroby, v souladu s požadavky platné legislativy. Teoretická část práce zahrnuje základní/komplexní charakteristiku hormonálních léčiv a jejich produktů, legislativní rámec dotčené problematiky i charakter odpadních vod vznikajících ve farmaceutickém průmyslu. Práce popisuje nakládání a odbourávání hormonálních léčiv a celý proces vypouštění odpadních vod do recipientu či stokového systému. Praktická část práce obsahuje vyhodnocení dat konkrétní farmaceutické odpadní vody z části výroby vysoce účinných látek. Součástí textu jsou zkoušky odbouratelnosti, dle kterých se nastavuje odpovídající/vhodná technologie předčisticího zařízení, včetně celkového zhodnocení účinnosti technologie/procesu odstraňování a čištění odpadních vod s obsahem zbytků hormonů.

**Klíčová slova:** hormonální látky, odbourávání hormonálních léčiv v odpadních vodách, vysoce účinná léčiva, farmaceutický průmysl, odpadní voda

## Abstract

The subject of this thesis is the characterization of discharge and degradation of hormonal substances that are created during the manufacture of high potency hormonal products, taking into account the most suitable/ most effective method of elimination of these substances from the manufacturing effluent in line with the current legislation. Theoretical part of the work includes basic/ comprehensive properties of hormonal substances and their products, legal framework of the concerned subject and also the character of effluents produced by the pharmaceutical industry. The work describes treatment and degradation process of hormonal substances and the overall process of the effluent discharge into a recipient or sewerage system. Practical part of the work contains the evaluation of data from specific pharmaceutical effluents produced by the manufacture of high potency hormonal products.

The corresponding/ suitable pre-treatment process is selected based on the degradation tests that form part of this work, including the overall assessment of the effectiveness of the technology used for removal and cleaning of effluent containing hormonal residues.

Keywords: hormonal substances, degradation process of hormonal substances in waste water, high potency hormonal products, pharmaceutical industry, wastewater

# 1. Obsah

2. Úvod.....	1
2.2. Cíl práce.....	7
3. Rešerše.....	9
3.1. Porovnání legislativy u nás a ve světě.....	9
3.2. Charakter odpadní vody z farmaceutického průmyslu.....	13
3.3. Množství vypouštěné a způsob nakládání s odpadní vodou z farmaceutického průmyslu.....	13
3.4. Limity odpadní vody pro farmaceutický průmysl.....	14
3.5. Obecná analýza čištění odpadní vody ve farmaceutické společnosti.....	16
3.6. Proces čištění farmaceutických odpadních vod.....	18
3.7. Naměřené výsledky odpadní vody.....	22
4. Vlastní práce.....	24
4.1. Představení farmaceutické společnosti.....	24
4.2. Všeobecná charakteristika pavilonu HPD.....	24
4.3. Chemické látky používané v pavilonu HPD.....	26
5. Charakteristika způsobu nakládání s OV z výroby.....	28
5.1. Popis předčištění odpadních vod z výroby HPD.....	28
5.2. Analytické metody.....	32
5.3. Studie odbouratelnosti.....	34
6. Výsledky.....	40
6.1. Výsledky analýz.....	40
6.2. Analýza nákladů.....	44
7. Diskuse.....	45
8. Závěr a přínos práce.....	46
9. Přehled literatury a použitých zdrojů.....	47
10. Přílohy.....	52

## Seznam použitých zkratk

- SOP – standardní operační postup
- HSE – Health, Safety, Environment
- HPD – výroba pevných lékových forem s obsahem vysoce účinné látky
- CP – Chirální léčiva
- PLF – pevné lékové formy
- HV – hotový výrobek
- OOPP – osobní ochranné pracovní pomůcky
- PEL – přípustný expoziční limit
- OEB - occupational exposure band (pracovní expoziční pásmo)
- OEL – occupational exposure limit (pracovní expoziční limit)
- OL – operační list
- CMR – karcinogeny, mutageny, látky toxické pro reprodukci
- Sk – specifické riziko pro kůži, vysoké vstřebávání kůží, nebezpečí senzibilizace
- G1 – riziko pro těhotné ženy, expozice pro OEL je přijatelná
- G2 – riziko pro těhotné ženy a pro ženy ve fertilním věku, ani expozice pod OEL není přijatelná
- Sr – riziko senzibilizace dýchacími cestami, závažné potenciální následky (anafylaktický šok)
- Cor – žíravá sloučenina, významné riziko pro kůži a oči
- ČOV – čistírna odpadních vod
- API – Active Pharmaceutical Ingredient (aktivní léčivá látka)
- GAC – Green Analytical Chemistry („zelená analytická chemie“)
- SVP – správná výrobní praxe
- CLP GHS – (European Union system of classification, labelling and packaging chemical substances and mixtures to the Globally Harmonised System) globální harmonizovaný systém pro značení chemických látek a směsí
- OV – odpadní voda
- PVK – Pražské vodovody a kanalizace
- BSK<sub>5</sub> - biochemická spotřeba kyslíku
- CHSK<sub>Cr</sub> - chemická spotřeba kyslíku
- pH - reakce vody
- RL - rozpuštěné látky
- NL - nerozpuštěné látky
- VL - veškeré látky
- RL550 - rozpuštěné látky - ztráta žíháním
- RAS - rozpuštěné anorganické soli
- SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> - sírany
- Cl - chloridy
- KNK<sub>4,5</sub> - kyselinová neutralizační konstanta
- ZNK<sub>8,3</sub> - zásadová neutralizační konstanta
- NEL - nepolární extrahovatelné látky (ropné látky)
- EL - extrahovatelné látky (tuky)
- AOX - adsorbovatelné organicky vázané halogeny
- PCDD/F - polychlorované dibenzodioxiny/furany



- Hg - rtuť
- Cd - kadmium
- Pb - olovo
- As - arsen
- Cu - měď
- Cr - chrom
- Zn - zinek
- Tl - thalium
- Ni - nikel

## 2. Úvod

Vývoj vypouštění odpadní vody je velkou měrou ovlivněno rostoucím počtem obyvatel, tím i vzrůstajícím množstvím vypouštěné odpadní vody a hlavně stále se nově objevujícími látkami v návaznosti na změnu životního stylu obyvatelstva.

Jedním z příkladů jsou nová léčiva s obsahem hormonů. Hormonálně aktivní látky, které nyní znečišťují odpadní a dále i povrchové vody jsou v posledních 10ti letech diskutovány odborníky, ale i širokou veřejností. Nastal rozpor mezi názory odborníků a zaváděním praktických opatření k omezení tohoto typu znečišťování vod. Odborníci mají tuto oblast celkem dobře probádanou a publikují mnoho odborných článků v té praktické části zůstávají tyto problémy neřešené nebo jejich řešení má dlouhou dobu implementace (Jánišová M., 2013). Jedním z příkladů by mohla být legislativa v ČR, týkající se ochrany vod. Tyto látky se do odpadních vod dostávají z různých zdrojů. Jedna z mnoha cest je antikoncepce a další léčiva, kosmetické přípravky nebo z průmyslové výroby (prof. Jiří Wanner, ústav technologie vody a prostředí VŠCHT).

### 2.1.1. Chirální léčiva

Ve skupině hormonálních léčiv jsou i tzv. Chirální léčiva (CP) jsou široce používána v různých oblastech lidského života, proto jsou často detekována v různých ekosystémech. Než se však CP dostanou do životního prostředí, jsou odpadní vody podrobeny různým procesům čištění, aby byly odstraněny. Tyto procesy však mohou ovlivnit chiralitu CP, proto je velmi důležité sledovat hladiny CP během čištění odpadních vod.

Chirální látky mají stejnou strukturu molekuly, ale liší se ve tvorbě svých atomů v prostoru. Slovo chiral pochází z řeckého slova *ceír* (ruka), takže chirální molekuly jsou známé tím, že jsou praváky a leváky. Páry optických izomerů ve vztahu k chirálnímu centru se nazývají enantiomery. Nejobecnější definice enantiomerů je, že se jedná o látky se stejnými chemickými strukturami, které se nepřekrývají se zrcadlovým obrazem samým o sobě. Atom obsahující stereocentrum (asymetrické centrum) může být stereoisomer se změnou jakýchkoli dvou skupin kolem něj. Myšlenka oddělení chirálních izomerů byla realizována v roce 1848. Chiralita hraje důležitou roli v životních činnostech, protože aminokyseliny, enzymy, nukleové kyseliny, tuky, uhlohydráty, metabolické meziprodukty a mnoho dalších biomolekul jsou chirální. Kromě biologických systémů má chiralita v důsledku různých biologických vlastností enantiomerů významné místo v mnoha oblastech, jako je farmaceutický průmysl, chemický průmysl, petrochemický průmysl, agrochemikálie a potravinářský průmysl. Je to zvláště důležité v lékařské praxi. Přibližně 56% v současnosti používaných léčiv je chirálních a 88% z nich je podáváno v racemických poměrech, zatímco jednotlivé enantiomerní formulace některých léčivých přípravků uváděných na trh vykazovaly zvýšenou účinnost jednoho stereoizomeru oproti jiným. Ačkoli má stejnou chemickou strukturu, většina enantiomerů v racemických léčivech má odlišné farmakokinetické, farmakodynamické, biologické a toxické účinky. Odborníci amerického úřadu pro potraviny a léčiva (FDA) zdůrazňují, že účinek každého enantiomeru na organismus racemických léků by měl být vysvětlen jeden po druhém a je také zdůrazněno, že nové chirální sloučeniny by měly být vyvinuty jako jednotlivé enantiomery. Některé z

enantiomerů tvořících aktivní farmaceutické složky (API) mohou být účinnější nebo odlišné než jejich izomery.

Například S-enantiomer thalidomidu měl teratogenní účinek a R-enantiomer měl sedativní účinek. V dalším příkladu je R-enantiomer verapamilu používán jako regulátor více léků v chemoterapii rakoviny, zatímco S-enantiomer je používán jako blokátor vápníkového kanálu. Je také známo, že R-enantiomer verapamilu má kardiotoxický účinek. Povědomí v takových případech vedlo vědecké týmy hodnotit molekuly léčiva z hlediska chirálních molekul a pokud možno dodávat jednotlivé produkty na bázi enantiomerů.

Léčiva mohou vstoupit do systémů odpadních vod buď přímo od člověka, nebo nepřímo deštěm ze zvířecí exkrementů veterinárních léčiv. Přírodní podmínky a roční období přímo souvisí s vypouštěným množstvím. Předchozí studie prokázaly, že z vodních systémů na celém světě lze odstranit pouze část farmaceutických kontaminantů. Zbytek drog zůstává v odpadních vodách nebo je transportován do vodního prostředí, odkud se může znovu dostat k lidem. I když studie ukazují, že množství ve vzorcích pitné vody nepřekročila příslušné limity, jejich akumulace u lidí v důsledku cirkulace ve vodě nebyla zcela vysvětlena. K určení typu a osudu farmaceutického znečištění je třeba získat více údajů. Při screeningu by se nemělo brát v úvahu pouze mateřská sloučenina, ale také metabolity a produkty rozkladu. Pozorování prováděná pouze pro rodičovskou molekulu by nestačila k definování celkového dopadu na životní prostředí.

Analytická chemie se podílí na základech čištění odpadních vod a několika environmentálních průzkumech. Nálezy analýzy odpadních vod se zlepšily, jak se vyvíjely moderní dělené techniky a volby chirálních kolon. Analýzy odpadních vod z hlediska léčiv, nelegálních drog, průmyslových chemikálií, živin a biologických markerů si získávají pozornost mezi vědeckými a regulačními společnostmi. Ve skutečnosti je několik přehledových zpráv zaměřeno na CP a jejich stanovení v životním prostředí i v odpadních vodách. Obvykle však odkazují na konkrétní a úzký problém. Proto v tomto přehledu budou stručně diskutovány chirální aktivní léčiva používaná pro epidemiologii založenou na odpadních vodách, způsoby jejich stanovení a problémy s tím spojené. Dále jsou představeny budoucí trendy ve využívání enantioselektivních analýz v environmentální vědě.

Navzdory skutečnosti, že analytičtí chemici se již mnoho let zaměřují na stanovení léčiv v odpadních vodách, s touto otázkou stále existuje několik problémů a výzev.

Jedním z nejzákladnějších problémů při analýze vzorků odpadních vod je nízký limit detekce a kvantifikace. Léčiva, buď ve formě mateřské molekuly nebo jejich metabolitů, se vylučují na mnohem nižší úrovni než je množství příjmu. Hmotné spektrometry, které mají obvykle lepší citlivost než konvenční detekční systémy a které umožňují analýzu nižších hladin analytů, mají v tomto poli velký přínos. Pro analýzu molekul léčiv ve vzorcích odpadních vod bylo vyvinuto mnoho metodik. Většina z nich byla prováděna kapalinovou chromatografií spojenou s tandemovou hmotnostní spektrometrií a několik z nich bylo prováděno pomocí přístrojů GC-MS pro molekuly léků v odpadních vodách. Stopové prvky, jako jsou nelegální drogy a drogy pro vzácná onemocnění, vyžadují selektivnější a citlivější metody analýzy.

Kromě toho je třeba vzít v úvahu obsah léčiv ve vodní vrstvě a zbytky ve vrstvě kalu, aby se zobecnily výsledky pro jeden původ. Hydrofilita a lipofilita CP mají tedy zvláštní význam. Analytické výsledky získané z analýzy odpadních vod z čistíren odpadních vod nebo zařízení, které napodobují čistírny odpadních vod, se vztahují hlavně ke kroku odběru vzorků. Čím lepší vzorek představuje celek, tím spolehlivější je výsledek

CP hrají důležitou roli v životě zvířat, včetně lidí. V dnešní době však představují velkou hrozbu pro životní prostředí. Jejich enantiomery mohou vykazovat toxické účinky v různých prostředích prostředí kvůli různým farmakokinetickým vlastnostem. Nechirální sloučeniny se mohou tvořit i když jsou chirální léčivé látky degradovány nebo naopak. Kromě toho mnoho metabolitů nechirálních znečišťujících látek může také vykazovat chirální vlastnosti a některé metabolity mohou být toxicitější než chirální sloučeniny. O procesech, kterým jsou CP vystaveny v životním prostředí, toho však není mnoho neznámo.

Odpadní voda je hlavním zdrojem CP v životním prostředí. Použití chirálních sloučenin jako biomarkerů WBE by umožnilo odhadnout zdravotní stav populace. Jejich detekce v sloučeninách tak složitých jako odpadní voda je však problematická. Protože CPs a jejich chirální metabolity v nižších koncentracích jsou znečišťující látky, jejichž analýza vyžaduje nové metody, které jsou stále předmětem výzkumu.

Nedostatek standardizace sběru, skladování, postupu přípravy vzorků, kroků analýzy a identifikace jsou některé z problémů, kterým dnešní analytici čelí. I když existují určité postupy používané při analýze léčiv ve vzorcích životního prostředí, které se také používají pro stanovení chirálních sloučenin, nezohledňují možnost výskytu chirálních procesů během analytického postupu. Zjištění, identifikace a stanovení CP v odpadních vodách je náročné. Efektivnější řešení v analýze CP by měla být v příštích letech předmětem vědeckého zájmu.

Navzdory skutečnosti, že znalosti o CP v odpadních vodách jsou na poměrně dobré úrovni, stále existuje mnoho otázek, které by měly být zváženy v budoucnosti. Pokud jde o analytickou chemii a environmentální vědu, je stále co dělat. Nejprve by měly být vyvinuty a zavedeny nové postupy pro online zpracování vzorků a analýzu odpadních vod a zavedeny do rutinní analýzy. Takový postup usnadní sledování osudu léčiv z hlediska environmentálního a lidského zdraví. Je proto zásadní, aby tyto nové přístupy mohly být použity pro současnou detekci nových CP, které se vyskytují v životním prostředí, jejich metabolitů a produktů transformace, jakož i pro hodnocení toxicity specifické pro enantiomery pro vodní organismy. Kromě toho by to přispělo k dalšímu rozvoji výzkumů v „neznámých“ oblastech. Stále existuje jen málo informací o environmentálních procesech a dopadech CP a dalších znečišťujících látek na ekosystémy.

Prioritu nejčastěji detekovaných léčiv lze statisticky vyhodnotit z hlediska ročního období, populace a jejich charakteristik a dalších klíčových ovlivňujících faktorů. Informace získané z analýzy odpadních vod o léčivech lze shrnout jako národní data trendu užívání léčiv.

Při analytickém sledování toxikologické cesty je třeba mít na paměti vliv člověka na vodní prostředí. Je třeba si uvědomit, že množství reziduí léčiv v pitné vodě souvisí s úspěchem v čištění odpadních vod.

Současné zprávy mohou fungovat jako výchozí bod pro budoucí problémy s kontaminací. Změna některých léčiv může vést k tomu, že národní zdravotnické ústavy přijmou opatření ohledně typu a dávkování léků na předpis.

Environmentální i analytické metodologie, které se v současnosti používají, by měly být prováděny v „zeleném“ rámci. Cílem Zelené analytické chemie (GAC) je snížit dopad analytických postupů na životní prostředí. Nejběžnější režim aplikace je miniaturizace zařízení a snížení extrakcí v krocích přípravy vzorku. Druhým, méně často používaným přístupem je přeskočení kroků přípravy vzorku a použití metod přímé analýzy.

Ve vícenásobné srovnávací analýze používá GAC mnoho experimentálních testů, výpočtových modelů a nástrojů k posouzení ekologických rizik spojených s lidským zdravím a stresovými faktory v životním prostředí a účinků léčebných a zmírňovacích strategií na snižování rizik. Při tomto modelování se předpokládá, že nejvhodnějším přístupem bude mechanismus analytické separace a kroky přípravy vzorku.

Nový postup optimalizace umožní zařazení konceptu GAC do výběru optimálních parametrů kapalinové chromatografické separace. Multikriteriální rozhodovací analýza, která umožňuje rozhodování převedením mnoha proměnných procesu do jediného skóre (Aysegul Dogan et al. 2019)

Odbourávání všech těchto škodlivých látek je velmi specifické, finančně náročné a u nás není nikde jasný postup nebo metoda jakým způsobem tyto látky z odpadních vod odstraňovat. A i přesto, že se jedná o téma, které je v posledních letech tak často skloňováno, není nikde v legislativě uveden žádný limit. Na tuto skutečnost upozorňují i vědečtí pracovníci z Výzkumného ústavu vodohospodářského TGM, že provozovatelé čistí jen to na co mají legislativou stanovený limit (Rosendorf P., 2019).

ČOV jsou řízené rozhodnutím Vodoprávního úřadu, který stanovuje limity pro všeobecné ukazatele, ale nikde není zmíněn limit pro hormonální a jim podobné látky. V roce 2002 bylo zjištěno, že do hlavní čistírny odpadních vod v Praze vtéká 466 nanogramů na litr estrogenů (Wanner J., 2017). U třech výpusti se pak jednalo o hodnoty mezi 70 až 100 nanogramů na litr, v závislosti na naředění. Část těchto látek ulpí v čistírenském kalu, ale část odteče dále do recipientu (Pačes T., 2013). V recipientu dojde k velkému naředění a navíc estrogen má tu „výhodu“, že se rychle rozkládá.

Dalším důležitým problémem je, že zbytky hormonálních látek, které odtékají kanalizací na čistírnu odpadních vod unikají do podzemních vod kanalizací, které často netěsní (Pačes T., 2007).

### **2.1.2. Skupina estrogenů**

Problém není dopad hormonálních látek na člověka nýbrž na vodní živočichy, u kterých dochází ke změně pohlavních znaků. Významnou skupinou hormonálních látek je skupina estrogenů, kterou můžeme zjednodušeně rozdělit na dva hlavní

receptory estradiol a ethinylestradiol (Kulajová H., 2007). Estrogeny vedou ke vzniku ženských pohlavních znaků u samců, což bylo již prokázáno u vodních obratlovců (Šíbllová D., Biela R., 2019).

Velké množství studií na celém světě prokázalo, že aktivní farmaceutické složky (API) vstupují do vodního prostředí převážně prostřednictvím odpadních vod z čistíren odpadních vod. Ačkoli jsou koncentrace v životním prostředí obvykle nízké, bylo zjištěno, že některé API, jako je například hormonální látka ethinylestradiol, způsobují narušení endokrinní činnosti při hladinách pouhých  $0,1 \text{ ng/l}^{-1}$ . Nedávno byl hlášen výskyt sloučenin, které narušují činnost štítné žlázy a estrogenu, u vlivů několika ČOV. Zvýšené biologické účinky byly také pozorovány, pokud byly testované organismy vystaveny směsím API namísto jednotlivých sloučeninám. Protože je vysoce nepravděpodobné, že API dosáhnou koncentrací v prostředí, ve kterém mohou představovat akutní toxickou hrozbu pro organismy, hlavní obavy vyjádřené přes API se týkají potenciálních nebezpečných účinků způsobených chronickou expozicí některým konkrétním sloučeninám nebo vícesložkové směsi. Existuje tedy zjevná potřeba sledovat jejich výskyt v životním prostředí, což vyžaduje vývoj analytických metod, a posoudit osud a potenciální ekologická rizika těchto látek.

Hormony štítné žlázy, které se vyskytují u všech strunatců, mají důležitou roli v mnoha fyziologických procesech, např. embryonální vývoj, buněčná diferenciaci, metabolismus a regulace buněčné proliferace.

Tyroxin je hlavní hormon štítné žlázy vylučovaný z štítné žlázy. Lidé trpící hypotyreózou mají předepisovány léčiva T4, aby se udržela normální koncentrace v plazmě. Syntetická forma T4 (levotyroxin) má stejnou stereochemickou konfiguraci jako přirozený hormon, tj. obě přijímají S-konfiguraci na asymetrickém uhlíku. Odhadovaný normální denní metabolický obrat T4 je přibližně  $90 \mu\text{g}$ , z čehož je asi 80% přeměněno na T3 a ~ 20% vylučováno žlučí, zejména jako konjugáty sulfátů a glukuronidů.

Přes poměrně nízkou předpovězenou koncentraci v životním prostředí (PEC = 19 ppt) byl T4 uznán jako potenciální kontaminant odpadních vod, který má značný dopad na životní prostředí. Vysokou účinnost T4 lze ilustrovat porovnáním terapeutické dávky (definovaná denní dávka, DDD) běžného protizánětlivého činidla, jako je ibuprofen (DDD = 1,2 g), a T4 (DDD = 0,15 mg). V důsledku toho je důležité uznat, že úroveň koncentrace v životním prostředí se mohou mezi API výrazně lišit v závislosti na biologické aktivitě léčiv.

Cílem této studie bylo vyvinout metodu pro identifikaci a kvantifikaci tyreoidálních hormonů T4, T3, r-T3, 3,5-T2 a 3,3'-T2 v přítocích a odpadních vodách z ČOV, povrchových vodách a kohoutkové vodě. Metoda je založena na extrakci na pevné fázi (SPE) a kapalinové chromatografii - tandemové hmotnostní spektrometrii (LC – MS / MS) pro separaci a detekci. Nedávno byla úspěšně prokázána použitelnost SPE a LC – MS / MS na analýzu hormonů štítné žlázy, avšak podle našich nejlepších znalostí je to první metoda pro simultánní kvantitativní stanovení těchto sloučenin v různých vodních maticích.

Z cílových analytů mohl být detekován a kvantifikován pouze T4 v surové a upravené odpadní vodě. Naměřená koncentrace odpadních vod T4 může být považována za nízkou, ale sloučenina může mít přesto význam pro životní prostředí kvůli své mimořádně vysoké biologické aktivitě a díky stálému výskytu v odpadních vodách. Proto je třeba posoudit potenciální nebezpečí pro vodní organismy a osud T4 v životním prostředí (Svanfelt J. et al. 2010).

### **2.1.3. Výskyt a osud hormonálních steroidů v životním prostředí**

Hormonální steroidy jsou skupinou endokrinních disruptorů, které jsou vylučovány lidmi a zvířaty. Současné poznatky o osudu těchto steroidů v životním prostředí. Přírodní estrogenní steroidy estron (E1), 17h-estradiol (E2) a estriol (E3) mají rozpustnost přibližně 13 mg/l, zatímco syntetické steroidy 17a-ethynylestradiol (EE2) a mestranol (MeEE2) mají rozpustnost 4,8 a 0,3 mg/l. Tyto steroidy se mírně vážou na sedimentech a je popsáno, že se rychle degradují v půdě a vodě. Estrogenní steroidy byly detekovány v odpadních vodách z čistíren odpadních vod v různých zemích v koncentracích v rozsahu do 70 ng/l pro E1, 64 ng/l pro E2, 18 ng/l pro E3 a 42 ng/l pro EE2. Koncentrace E2 v říčních vodách z Japonska, Německa, Itálie a Nizozemska se pohybovala až do 27 ng/l. Kromě toho byly koncentrace E2 v rozmezí od 6 do 66 ng/l také měřeny v krasových kolektorech na severozápadě Arkansasu. Tato kontaminace podzemní vody byla spojena s odpady z drůbežního hnoje a hnojiv používanými na půdu. Ačkoli byly hormonální steroidy detekovány na mnoha zdrojích po celém světě, v současné době existují omezené údaje o environmentálním chování a osudu těchto hormonálních steroidů v různých prostředích životního prostředí. V důsledku toho není expozice a riziko spojené s těmito chemikáliemi dostatečně pochopeno.

Steroidní hormony jsou skupinou biologicky aktivních sloučenin, které jsou syntetizovány z cholesterolu a mají obvykle cyklopentan-o-perhydrofenanthrenový kruh. Přírodní steroidy jsou vylučovány kůrou nadledvin, varlat, vaječnicků a placenty u lidí a zvířat a zahrnují progestogeny, glukokortikoidy, mineralokortikoidy, androgeny a estrogeny. Estrogeny (estradiol, estron a estriol) jsou převážně ženské hormony, které jsou důležité pro udržení zdraví reprodukčních tkání, prsou, kůže a mozku. Progestogeny (progesteron) lze považovat za hormonální balancer, zejména estrogeny. Androgeny (testosteron, dehydroepiandrosteron a androstenedion) hrají důležitou roli při regeneraci tkání, zejména kůže, kosti a svaly. Glukokortikoidy (kortizol) jsou produkovány nadledvinami v reakci na stresory, jako je emoční otřes, cvičení, chirurgický zákrok, nemoc nebo hladovění. Všechny steroidní hormony uplatňují svůj účinek průchodem plazmatickou membránou a vazbou na intracelulární receptory. Kromě toho existují jako antikoncepční prostředky některé syntetické steroidy, jako je ethynylestradiol (EE2) a mestranol (MeEE2).

Všichni lidé i zvířata mohou ze svých těl vylučovat hormonální steroidy, které končí v životním prostředí vypouštěním odpadních vod a likvidací zvířecího odpadu. Tyto steroidy byly detekovány v odpadních vodách z čistíren odpadních vod a povrchové vody. Mohou narušovat normální fungování endokrinních systémů, a tím ovlivňovat reprodukci a vývoj volně žijících živočichů. Steroidy, které jsou předmětem zájmu vodního prostředí z důvodu jejich endokrinního disruptivního potenciálu, jsou hlavně

estrogeny a antikoncepční prostředky, které zahrnují 17 $\beta$ -estradiol (E2), estron (E1), estriol (E3), 17 $\alpha$ -etinyloestradiol (EE2) a mestranol (MeEE2).

Kromě estrogenních steroidů existuje také obava z použití steroidních léčiv používaných jako růstových stimulátorů u hospodářských zvířat. Nicméně byl proveden jen malý výzkum osudu těchto steroidů vylučovaných zvířaty a jejich vlivu na volně žijící zvířata a lidské zdraví.

Hormonální steroidy vylučované lidmi a zvířaty vstupují do životního prostředí vypouštěním odpadních vod z domácností a odstraňováním živočišného odpadu. Tyto sloučeniny by mohly ovlivnit volně žijící zvířata a lidské zdraví narušením jejich normálního endokrinního systému. Hormonální steroidy byly detekovány v odpadních vodách a povrchových vodách i v podzemních vodách na různých úrovních. Chování a osud těchto hormonálních steroidů v životním prostředí závisí na jejich fyziologických vlastnostech a na prostředí prostředí.

Přírodní estrogenní steroidy (E1, E2 a E3) mají vyšší rozpustnost než syntetické steroidy 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) a mestranol (MeEE2). Omezené studie naznačily, že všichni mají mírnou sorpci na sedimentech a krátký poločas rozpadu v půdě a vodě. Tyto přírodní a syntetické steroidy procházejí rychlými transformacemi v čistírnách odpadních vod. Jejich rychlost odstraňování v ČOV závisí na konstrukci zařízení a zatížení odpadu.

O výskytu hormonálních steroidů v životním prostředí bylo hlášeno jen omezené množství údajů. Podrobné průzkumy jsou nezbytné k pochopení distribuce hormonálních steroidů v životním prostředí, zejména v odpadních vodách, půdách, povrchových vodách a podzemních vodách. Živočišný odpad a biosolids, jakož i recyklované odpadní vody se stále častěji používají na zemědělské půdě; proto je nezbytné odhadnout vstup steroidů a jejich možný pohyb do povrchové a podzemní vody odtokem a vyluhováním. Existuje také nedostatek údajů o denním vylučování steroidů z různých domácích zvířat, které by bylo možné použít pro výpočet zatížení steroidy na zemědělské půdě.

Ačkoli bylo hlášeno, že se estrogenní steroidy v laboratorních inkubacích rychle degradují v půdě a vodě, je třeba více výzkumu, aby se prozkoumalo rozptýlení a cesty těchto steroidů v různých médiích, jako je říční voda, mořská voda a podzemní voda, jakož i v sedimentech a půdách. Faktory (biotické a abiotické) ovlivňující jejich degradaci je třeba dále zkoumat. Většina studií v literatuře se navíc zaměřila na estrogenní steroidy; u androgenů byl proveden malý výzkum. Steroidní růstové stimulatory se v některých zemích široce používají u hospodářských zvířat a staly se v poslední době veřejným zájmem. Přetrvávání těchto steroidních léčiv v životním prostředí a jejich možné účinky na volně žijící zvířata a lidské zdraví jsou stále nejasné (Ying G. Et al. 2002).

## 2.2. Cíl práce

Zaměření této diplomové práce a tedy jejím hlavním cílem je zhodnotit a analyzovat na základě případové studie z konkrétního farmaceutického závodu („case study“) odpadní vodu vypouštěnou z výroby hormonálních léčiv. Vycházím z osobní zkušenosti plynoucí z mého 18-letého působení v této farmaceutické společnosti,



kterou osobně považuji za jednoho z největších původců tohoto typu odpadních vod. Pracuji v této společnosti v oddělení hygieny, životního prostředí a bezpečnosti a dlouhá léta jsem pracovala v laboratoři životního prostředí, která analyzovala mimo jiného i odpadní vody

### **2.2.1. Praktická část vlastní práce**

Praktická část je zaměřená na konkrétní odpadní vodu z výroby hormonálních vysoce účinných léčiv

- Představení farmaceutické společnosti
- Metodiku
  - a) popis předčištění odpadních vod (základní údaje a způsob čištění)
  - b) studie odbouratelnosti
- Naměřené výsledky

V závěru dojde k ověření hypotézy, zda čištění uvedeným způsobem je účinné a zhodnocení ekonomického i ekologického směru.

### 3. Rešerše

#### 3.1. Porovnání legislativy u nás a ve světě

V rámci toho jak se mění charakter odpadních, podzemních i povrchových vod u nás i ve světě vznikl tzv. seznam nových látek poškozující odpadní vodu nazývaný jako „emerging pollutants“ což v českém jazyce znamená „nově se objevující znečištění odpadních vod“. Jedná se o látky (syntetické i přirozeně se vyskytující), které nejsou běžně monitorovány, které však mají potenciál vstupovat do životního prostředí s předpokládaným škodlivým účinkem pro ekosystémy či zdraví člověka. Česká legislativa vycházející z evropských směrnic na toto zatím reaguje velmi pozvolně. Tzv. „emerging pollutants“ jsou do legislativy postupně doplňovány, příkladem může být Nařízení vlády č. 401/2015 Sb., o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, ve kterém oproti předchozímu znění (Nařízení vlády č. 61/2003 Sb. ve znění posledních předpisů) byly do seznamu látek, pro které jsou stanoveny tzv. normy environmentální kvality (přípustný stupeň znečištění povrchových vod), začleněny některé „nové“ herbicidní a insekticidní látky (např. aclonifen, bifenox a další). Zatím se to bohužel netýká látek vznikajících ve farmaceutickém průmyslu (látky API – aktivní farmaceutické ingredience), nicméně i v jejich případě se dá očekávat, že alespoň některé z nich budou postupně v legislativě doplněny. Např. připravovaná novelizace evropské směrnice Water Framework Directive 2000/60/EC zahrnuje vedle ostatních tzv. „emerging pollutants“ i tři farmaceutické aktivní látky 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol, 17 $\beta$ -estradiol a diclofenac. Další doplnění o farmaceutické látky erythomycin a trichlorfon je navrženo rovněž ve zprávě EU Joint Research Centre (JRC; Loos et al., 2018) z dubna 2018.

Podobná situace jako v Evropské unii, resp. v České republice, tj. absence limitních koncentrací v odpadních případně i přírodních vodách pro aktivní farmaceutické ingredience v příslušné národní legislativě bohužel platí i v ostatních vyspělých státech světa včetně USA (Cantwell et al., 2018).

Naopak aktivním příkladem může být Švýcarsko, které do zákona o vodách implementovalo opatření na období 2016 – 2040, že 100 největších ČOV v zemi musí být vybaveno technologií na odstraňování minimálně 80% účinností pro 12 vybraných látek z tohoto seznamu „emerging pollutants“. Nutno dodat i fakt, že Švýcarská vláda vyčlenila finanční rezervu na podporu této aktivity (Wanner J., 2017).

##### **3.1.1. Platný právní rámec vodního hospodářství v oblasti farmaceutického průmyslu**

Níže je uveden výčet platných právních předpisů v oblasti nakládání s odpadními vodami včetně místně příslušných předpisů pro hodnocenou farmaceutickou společnost.

Zákon č. 254/2001 Sb., o vodách a změně některých zákonů (vodní zákon). Jedná se o základní zákon pro nakládání s vodami, který upravuje právní vztah k povrchovým a podzemním vodám

Zákon č. 150/2010 Sb., změna zákona o vodách. Novela zákona o vodách

Zákon č. 274/2001 Sb., o vodovodech a kanalizacích pro veřejnou potřebu a o změně některých zákonů (zákon o vodovodech a kanalizacích). Upravuje právní vztah výstavbě a provozu vodovodů a kanalizací a samozřejmě přípojek na ně navazující tedy i farmaceutického průmyslu

Vyhláška č. 216/2011 Sb., o náležitostech manipulačních řádů a provozních řádů vodních děl. Jasně udává co je náležitostí manipulačních a provozních řádů

Nařízení vlády č. 401/2015 Sb., o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech. Stanovuje ukazatele a přípustné limity jednotlivých ukazatelů znečištění. V příloze lze nalézt seznam zvláště nebezpečných látek

Vyhláška č. 450/2005 Sb., o náležitostech nakládání se závadnými látkami a náležitostech havarijního plánu, způsobu a rozsahu hlášení havárií, jejich zneškodňování a odstraňování jejich škodlivých následků. Popisuje jak si počínat při nakládání se závadnými látkami, ale i co musí obsahovat havarijní plán. Stanovení odborně způsobilé osoby a jak si počínat pokud k havárii dojde

Vyhláška č. 428/2001 Sb., kterou se provádí zákon o vodovodech a kanalizacích. Stanovuje stanovení plánu rozvoje, evidenci vodovodů a kanalizací, formát žádosti o povolení, náhrady ztrát, náležitosti kanalizačního řádu

Vyhláška č. 175/2011 Sb., o náležitostech nakládání se závadnými látkami a náležitostech havarijního plánu, způsobu a rozsahu hlášení havárií, jejich zneškodňování a odstraňování jejich následků. Vyhláška, která mění vyhlášku č. 450/2005 Sb.

Vyhláška č. 431/2001 Sb., o obsahu vodní bilance, způsobu jejich sestavení a o údajích pro vodní bilanci. Způsoby sestavení hydrologické bilance, množství průtoku a jakost povrchových a podzemních vod

Vyhláška č. 7/2003 Sb., o vodoprávní evidenci. Stanovuje, jakým způsobem musí být vedena vodoprávní evidence

Vyhláška č. 590/2002 Sb., o technických požadavcích pro vodní díla. Jedná se hlavně o technické požadavky na veškeré vodní díla

Nařízení vlády č. 401/2015 Sb., Nařízení vlády o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech. Obsahuje náležitosti k vypouštění odpadních vod, nejlepší dostupné technologie, emisní limity, ale i ukládá povinnost měření objemu vypouštění odpadních vod do kanalizace a jejich množství znečištění

Zákon č. 100/2001 Sb., o posuzování vlivů na životní prostředí a o změně některých souvisejících zákonů. Tento zákon je v souladu s Evropským nařízením a posuzuje vliv znečištění na zdraví lidí, ekosystémy nebo biologickou rozmanitost. Tento odborný podklad slouží pro vydání rozhodnutí

Rozhodnutí Městské části Praha 15. Rozhodnutí, kterým se uděluje povolení k vypouštění odpadních vod do veřejné kanalizace

SOP- Standardní operační postupy a směrnice. Interní dokumentace, platná pro společnost, která je řízená v systému eDMS

### **3.1.2. Definice a vymezení základních pojmů (se zaměřením na nakládání s odpadními vodami ve farmaceutickém průmyslu) dle § 2 zákona č. 254/2011 Sb.**

Povrchové vody – vody přirozeně se vyskytující na zemském povrchu; tento charakter neztrácejí, protékají-li přechodně zakrytými úseky, přirozenými dutinami pod zemským povrchem nebo v nadzemních vedeních.

Vodní díla – stavby, které slouží ke vzdouvání a zadržování vod, umělému usměrňování odtokového režimu povrchových vod, k ochraně a užívání vod, k nakládání s vodami, ochraně před škodlivými účinky vod, k úpravě vodních poměrů nebo k jiným účelům. Jedná se např. o stavby vodovodních řadů a vodárenských objektů včetně úpraven vody, kanalizačních stok a kanalizačních objektů včetně čistíren odpadních vod, jakož i stavby k čištění odpadních vod před jejich vypouštěním do kanalizací, stavby sloužící k pozorování stavu povrchových nebo podzemních vod, studny. Za vodní díla se nepovažují průzkumné hydrogeologické vrty a další zařízení realizovaná v rámci geologických prací. V pochybnostech o tom, zda jde o vodní dílo, rozhodne místně příslušný vodoprávní úřad.

Podzemní vody – vody přirozeně se vyskytující pod zemským povrchem v pásmu nasycení v přímém styku s horninami; za podzemní vody se považují též vody protékající drenážními systémy a vody ve studních

Vodní zdroj – vodní útvar povrchové nebo podzemní vody, kterou lze použít pro uspokojení potřeb člověka

Nakládání s vodami – jejich vzdouvání pomocí vodních děl, využívání jejich energetického potenciálu, jejich využívání k plavbě nebo plavení dřeva, k chovu ryb nebo vodní drůbeže, jejich odběr, vypouštění odpadních vod do nich a další způsoby, jimiž lze využívat jejich vlastnosti nebo ovlivňovat jejich množství, průtok, výskyt nebo jakost

Odpadní vody – vody použité v obytných, průmyslových, zemědělských, zdravotnických a jiných stavbách, zařízeních nebo dopravních prostředcích, pokud mají po použití změněnou jakost (složení nebo teplotu), jakož i jiné vody z nich odtékající, pokud mohou ohrozit jakost povrchových nebo podzemních vod. Odpadní vody jsou i průsakové vody z odkališť nebo skládek odpadu.

Průmyslové odpadní vody – odpadní vody vypouštěné z výrobních nebo jim obdobných zařízení

Závadné látky – látky, které nejsou odpadními nebo důlními vodami a které mohou ohrozit jakost povrchových nebo podzemních vod

Uživatel závadných látek – každý, kdo s těmito látkami zachází

Nakládání se závadnými látkami – jejich těžba, výroba, zpracování, skladování, zachycování, doprava, použití, zneškodňování, distribuce, prodej nebo jiné zacházení s nimi

Zacházení se závadnými látkami ve větším rozsahu – zacházení se závadnými látkami právníčkou nebo podnikající fyzickou osobou

Limit znečištění odpadních vod vypouštěných do kanalizace – nejvyšší povolená koncentrační a bilanční hodnota znečištění pro vypouštění odpadních vod do kanalizace pro veřejnou potřebu. Vztahuje se na znečištění a množství odpadních vod v kanalizační přípojce producenta před napojením do kanalizace

Havárie – mimořádné závažné zhoršení nebo mimořádné závažné ohrožení jakosti povrchových nebo podzemních vod, případy technických poruch a závad zařízení k zachycování, skladování, dopravě a odkládání ropných a zvláště nebezpečných látek pokud předcházejí vniknutí do povrchových nebo podzemních vod

Havarijní plán – písemný dokument, vypracovaný podle požadavků vodního zákona uživatelem závadných látek zacházejícím s nimi ve větším rozsahu

Prostý vzorek – získá se jednorázovým odběrem v určitém místě a době

Směsný vzorek – získá se smísením více odebraných vzorků způsobem popsáním v Kanalizačním řádu PVS

Kontrola vod – soubor činností zahrnujících měření objemů (průtoků) a zjišťování jakosti vod včetně hodnocení získaných dat

Vodovod – provozně samostatný soubor staveb a zařízení zahrnující vodovodní řady a vodárenské objekty, jimiž jsou zejména stavby pro jímání a odběr povrchové nebo podzemní vody, její úpravu a shromažďování. Vodovod je vodním dílem

Kanalizace – provozně samostatný soubor staveb a zařízení zahrnujících kanalizační stoky k odvádění odpadních vod a srážkových vod, kanalizační objekty včetně čistíren odpadních vod, jakož i stavby k čištění odpadních vod před jejich vypouštěním do kanalizace. Kanalizace je vodním dílem.

Provozovatel – osoba, která provozuje vodovod nebo kanalizaci a krajský úřad jí vydal příslušné povolení (PVK a.s.)

Odběratel – vlastník pozemku nebo stavby připojené na vodovod nebo kanalizaci

Vodovodní přípojka – samostatná stavba tvořená úsekem potrubí od odbočení z vodovodního řadu k vodoměru, a není-li vodoměr, pak k vnitřnímu uzávěru připojeného pozemku nebo stavby. Odbočení s uzávěrem je součástí vodovodu. Vodovodní přípojka není vodním dílem.

Kanalizační přípojka – samostatná stavba tvořená úsekem potrubí od vyústění vnitřní kanalizace stavby nebo odvodnění pozemku k zaústění do stokové sítě. Kanalizační přípojka není vodním dílem.

Vodné a stočné - výše úplat spojená s dodáváním vody z vodovodů (vodné) a s odváděním odpadních vod kanalizací (stočné)

Čistírna odpadních vod – objekty a zařízení sloužící k čištění odpadních vod s mechanickým, biologickým, popřípadě dalším stupněm čištění; za čistírny se nepovažují zařízení pro hrubé předčištění odpadních vod, septiky, žumpy a jednoduchá zařízení s mechanickou funkcí, která nejsou pravidelně sledována a obsluhována. Čistírna odpadních vod je vodním dílem.

Zdroj znečišťování – území obce, popřípadě její územně oddělená a samostatně odkanalizovaná část, území vojenského újezdu nebo areál průmyslového podniku či jiného objektu, pokud se z nich vypouštějí samostatně odpadní vody.

Provozní řád vodního díla – soubor zásad, pokynů a dokumentace pro obsluhu a údržbu objektů a zařízení vodního díla

### 3.2. Charakter odpadní vody z farmaceutického průmyslu

Čištění průmyslové odpadní vody může probíhat dvojím způsobem, chemicky nebo biologicky. Charakterem těchto vod je anorganické i organické znečištění. Pokud by se jednalo čistě o farmaceutickou výrobu, přichází v úvahu obvykle možnost využití biologického čištění. Vlastní farmaceutická výroba je často spojena také s vývojovým centrem, laboratořemi či chemickou výrobou. Charakter odpadní vody z těchto „doplňkových“ provozů je velmi proměnlivý s převahou anorganického znečištění, pro který biologický způsob čištění není efektivní. Důvodem je, že při přítoku anorganického znečištění na vstup čistírny odpadních vod, může charakter znečištění způsobovat zničení biologického stupně čištění. Proto na výpusti odpadních vod s farmaceutickým charakterem jsou často vybudovány chemické čistírny odpadních vod. ( Pitter P.,2015)

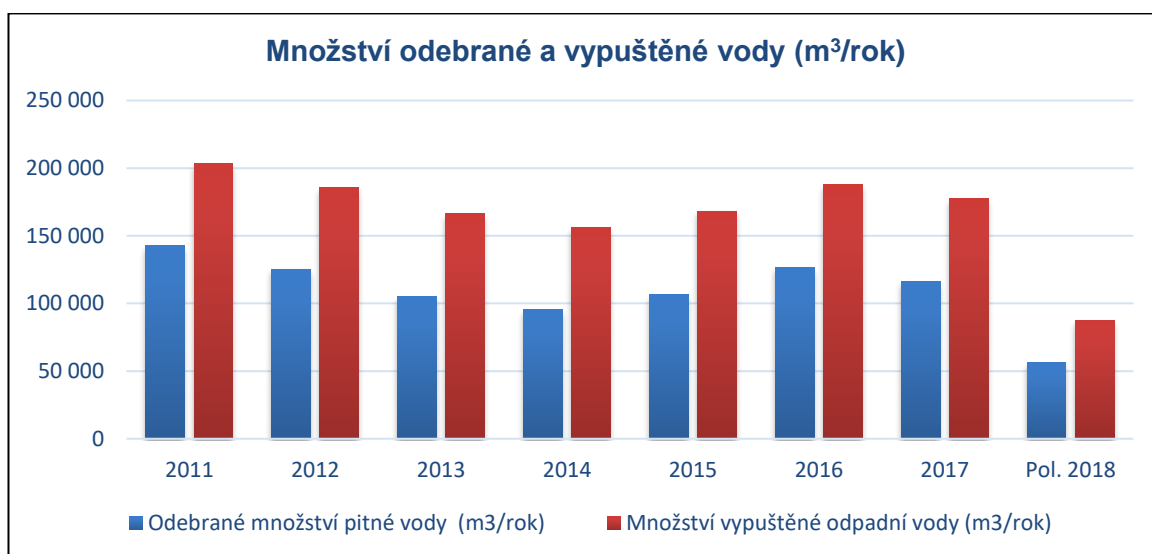
### 3.3. Množství vypuštěné a způsob nakládání s odpadní vodou z farmaceutického průmyslu

Dodávky pitné vody a odvádění odpadních vod v Praze jsou zajištěny smluvně s Pražskými vodovody a kanalizacemi (PVK a.s.). Představou pro předpokládané množství dodávané vody je u jedné konkrétní farmaceutické společnosti je v průměru 109 346 m<sup>3</sup>/rok a množství odváděné vody v průměru 166 634 m<sup>3</sup>/rok. Množství odebrané pitné vody v letech 2011 až polovina roku 2018 udává tabulka č. 1 a obrázek č. 1.

Tabulka 1: Množství odebrané pitné vody a vypuštěné odpadní vody (Vlastní zdroj)

Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Pol. 2018
Odebrané množství pitné vody (m <sup>3</sup> /rok)	142 906	125 320	105 347	95 396	106 393	126 580	116 449	56 373
Množství vypuštěné odpadní vody (m <sup>3</sup> /rok)	203 514	185 644	166 279	155 912	168 296	187 987	177 778	87 663

Obrázek 1: Množství odebrané pitné vody a vypuštěné odpadní vody (Vlastní zdroj)



Vypuštěné množství odpadní vody je tvořeno odebranou vodou a vodou srážkovou. Vychází to z průměrného úhrnu srážek vztahované k ploše na kterou déšť dopadá což je v tomto případě 11,4 ha.

Množství recyklované nebo znovu použité odpadní vody je důležitým ekologickým a ekonomickým ukazatelem. Snahou je v maximální míře snižovat spotřebu vody a vzniklé odpadní vody opakovaně využívat. V konkrétním případě došlo k ukončení provozu spalovny nebezpečného odpadu v lednu 2013, které vedlo ke snížení procenta recyklovaných a znovu použitých odpadních vod, nicméně s dalším nárůstem produkce došlo v dalších letech k opětovnému nárůstu množství odebíraných i odpadních vod.

Ke zvyšování množství recyklované vody nepřispívá ani nastavení striktních pravidel správné výrobní praxe, kdy do všech výrobních procesů jde pouze čištěná voda. Recyklace vody je tak ve velmi malém procentu oproti množství vypuštěné odpadní vody. Procento recyklované nebo znovu použité vody je v průměru 7% z celkového množství vypuštěné odpadní vody. Recyklace v praxi je možná například u odpadní vody z reverzních osmóz a chladicí vody. Recyklovaná odpadní voda se opětovně využívá k chlazení vakuových vývěv, chlazení vývěv na autoklávech, chlazení kondenzátu, v etanolových kolonách (Farmablok, HPD) a na WC.

### 3.4. Limity odpadní vody pro farmaceutický průmysl

Parametry vypouštění odpadních vod se řídí vydaným povolením příslušného úřadu. V Praze je to Kanalizační řád pro hlavní město Prahu v kombinaci s platnou smlouvou PVK, a.s. pro odvádění odpadních vod.

Všeobecně farmaceutický průmysl patří mezi významné znečišťovatele a proto jsou pro ně u některých ukazatelů stanoveny individuální limity (Kanalizační řád pro veřejnou potřebu v Povodí).

Kvalita a objem vypouštěných odpadních vod se monitorují tak, aby byly k dispozici potřebné údaje o množství těchto vod a o vypouštěném znečištění v ukazatelích

stanovených rozhodnutím vodohospodářského orgánu a Kanalizačního řádu hl. m. Prahy.

Na základě a v souladu s těmito rozhodnutími se provádí pravidelný monitoring.

**Obrázek 2: Pohled na odběrové místo na ČOV (Vlastní zdroj)**



**Obrázek 3: Kontinuální měření odpadní vody pH, CHSK<sub>Cr</sub> (Vlastní zdroj)**



Pro farmaceutický průmysl jsou vybranými sledovanými ukazateli znečištění podle tohoto řádu pH, BSK<sub>5</sub>, CHSK<sub>Cr</sub>, NL, RL, RAS, RL 550, AOX, C10-C40, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

Pro odpadní vody z ČOV pro konkrétní farmaceutickou společnost, která se značí, jako přípojka č. 4 jsou sledované ukazatele znečištění:

- a) pH, BSK<sub>5</sub>, CHSK<sub>Cr</sub>, NL, RL, RAS, AOX, Cl<sup>-</sup>, AOX, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, TOC, C10-C40 – četnost stanovení je 4x za měsíc v souladu s provozním řádem ČOV
- b) pH, BSK<sub>5</sub>, CHSK<sub>Cr</sub>, NL, RL, RAS, AOX, Cl<sup>-</sup>, AOX, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, TOC, C10-C40, Cu, Pb, Cd, Ni, As, Zn, Hg, Cr, Tl – četnost stanovení je 1x ročně



Tabulka 2: Limity jednotlivých ukazatelů pro odpadní vody (Kanalizační řád, smlouva PVK)

Ukazatel	Limity obecné	Limity individuální
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mg/l)	200	200
CHSK <sub>Cr</sub> (mg/l)	1200	3000
BSK <sub>5</sub> (mg/l)	400	1500
RL (mg/l)	1000	2000
RAS	500	1500
NL (mg/l)	500	500
AOX (mg/l)	0,2	0,4/0,6

Tabulka uvádí vybrané limity jednotlivých ukazatelů u kterých je stanoven limit individuální. Ostatní limity neuvedené v tabulce se řídí limitem obecným stanoveným v kanalizačním řádu.

### 3.5. Obecná analýza čištění odpadní vody ve farmaceutické společnosti

Odpadní vody do ČOV přicházejí z výroby mastí a čípků, pevných lékových forem, laboratoří z vývoje chemických substancí, výroby HPD, injekčních ampulí a drenážní vody. Kapacita čistírny odpadních vod:

- Průtok: 25 m<sup>3</sup>/hod, 408 m<sup>3</sup>/den, 150 000 m<sup>3</sup>/rok
- Maximální průtok: 40 m<sup>3</sup>/hod
- Výkon kalolisu: 2,4 t/den

(Provozní řád ČOV, 2015)

ČOV je podle §55 odst. c) vodního zákona vodním dílem (Zákon č.254/2001 Sb. o vodách).

Technologické zařízení čistírny je umístěno v suterénu a přízemí objektu č. 952. Kalolis je umístěn v objektu č. 952. Pro lepší orientaci je níže na obrázku č. 4 mapu areálu se zaznačením obou budov ČOV (červený kroužek).

Obrázek 4: Mapa areálu (Mapa společnosti)



ČOV je opatřena jímací jímkou o objemu 40 m<sup>3</sup>, třemi reakčními jímkami s kontinuálním měřením pH, lamelovým usazovákem, mikrosítovými filtry, stripovací věží, zařízení kalosisu. Vedle ČOV je umístěno silo na vápno s příslušenstvím a chemické hospodářství potřebné pro provoz. Technologické jímky a nádrže jsou zakryty víky a odsávány technologickou odsávací vzduchotechnikou do asanátoru. Ostatní prostory jsou vedeny do okolní atmosféry.

Obrázek 5: Pohled na ČOV v areálu (Vlastní zdroj)



Obrázek 6: Pohled na ČOV z druhé strany (Vlastní zdroj)



### 3.6. Proces čištění farmaceutických odpadních vod

Odpadní vody z výroby jsou svedeny do chemické kanalizace oddělené od splaškové a přitékají do sběrné jímky, odkud jsou přečerpávány do akumulární nádrže. Na hladině akumulární nádrže se odlučují látky lehčí než voda, které jsou na hladině odděleny pomocí sorpčních hydrofobních koberců. Použité sorpční koberce se regenerují pomocí ždímání. Dále voda odtéká na první reakční jímku čerpadlem, které je řízené na základě průtoku do vstupní jímky. Následně probíhá proces akumulace a homogenizace. V první reakční jímce dochází k úpravě pH pomocí 10% roztoku vápenného hydrátu nebo 33% roztokem kyseliny sírové na požadované pH. Tento krok je nutný k optimální reakci vhodného koagulantu.

Obrázek 7: Hlavní strojovna na ČOV (Vlastní zdroj)



Pro snížení obsahu chlorovaných látek (AOX) je do první reakční jímky dávkován sorbent (aktivní uhlí) ve formě vodní suspenze, která se čerpá ze zásobní nádrže.

Průměrná dávka sorbentu činí  $5-200\text{g/m}^3$  OV. Dávka sorbentu se upravuje podle kvality a množství odpadních vod závisících na výrobním programu. Aby se zamezilo tvorbě drobné tříště a úniku kalů do veřejné kanalizace a tím zhoršení parametrů odpadních vod je do reakční jímky dávkováno koagulační činidlo. Průměrná dávka koagulačního činidla je cca  $4\text{ml/m}^3$ .

**Obrázek 8: První kalová nádrž (Vlastní zdroj)**



V druhém stupni čištění probíhá další úprava pH za pomocí stejných roztoků jako výše uvedené pro úpravu pH a to z důvodu optimální reakci polyflokulantu. Odpadní vody odtékají přepadem do třetí reakční jímky.

**Obrázek 9: Jímka na přípravu flokulantu (Vlastní zdroj)**



Ta zajišťuje optimální promíchávání a je dávkován roztok polyflokulantu. Přidaný polyflokulant je činidlo kopolymer akrylamidu a akrylátu sodného, který slouží k vytvoření velkých aglomerátů vloček s vysokou sedimentační schopností a podporuje tak schopnost koagulace. Dávka polyflokulantu  $0,1 - 0,8$  litrů/ $\text{m}^3$ .



Vody s vyvločkovanými kaly, odtékají z třetího stupně čištění do lamelového usazováku.

**Obrázek 10: Vrchní část lamelového usazováku (Vlastní zdroj)**



**Obrázek 11: Spodní část lamelového usazováku (Vlastní zdroj)**



Vyvločkované kaly v prvním kroku gravitačně sedimentují a usazují se na dně. Kaly ze dne jsou periodicky odsávány pomocí čerpadel. Nad přívodem vody jsou usazeny lamely a svodné žlaby pro odvod odsedimentované vody. Kaly jsou odváděny do dvou

gravitačních zahušťováků, kde dochází ke zahuštění kalu. Zahuštěný kal je přečerpáván do kaolisu.

**Obrázek 12: Kalolis (Vlastní zdroj)**



Dočištění odpadních vod probíhá pomocí mikrofiltrační jednotky s mikrosítý o velikosti ok 15 $\mu$ m, kde je odstraněn velmi jemný kal. Tímto opatřením se zabráňuje nežádoucímu účinku nerozpuštěných látek do jednotné kanalizace a také významném snížení hodnot AOX. Předupravená odpadní voda k dočištění do stripovací věže a odtéká do kontrolní nádrže, kde je kontrolována kvalita vypouštěné odpadní vody před jejím vypuštěním do veřejné kanalizace.

**Obrázek 13: Stripovací kolona (Vlastní zdroj)**



Kontrolní nádrže je o obsahu 0,5 m<sup>3</sup> je i kontrolním výstupním bodem, kde je kontinuálně měřena a zaznamenávána teplota, pH, NL. (Provozní řád ČOV, 2015)

### 3.7. Naměřené výsledky odpadní vody

Následující tabulka č. 3 ukazuje celkové množství znečištění odpadních vod přepočítaných na tuny za rok.

Vypočet pomocí vzorce:

Průměrná hodnota znečištění \* množství OV z ČOV (m<sup>3</sup>)

1000 000

Tabulka 3: Celkové znečištění odpadních vod za jednotlivé roky (Zpráva o stavu ŽP)

Rok	CHSK <sub>CR</sub>	NL	RL	RAS	AOX	C <sub>10-C<sub>40</sub></sub>	SO <sub>4</sub>
	tO <sub>2</sub> /rok	t/rok	t/rok	t/rok	t/rok	t/rok	t/rok
2014	54,54	0,8	10,93	37,24	0,01	0,01	12,4
2015	33,43	0,54	24,36	12,57	0,025	0,011	5,94
2016	43,2	0,85	33,2	23,5	0,012	0,022	4,3
2017	55,39	1,17	45,05	32,44	0,0112	0,021	5,85
První 1/2 2018	41,04	1,17	25,07	17,01	0,0093	0,013	2,49

Následující tabulka č. 4 ukazuje na jednotlivé znečištění za daný rok. Z důvodu objemu dat, ale i vzhledem k tomu, že zaměření diplomové práce je na odpadní vodu s obsahem hormonálních léčiv jsou zvoleny průměry hodnot z analýz za daný rok nikoliv výsledky jednotlivých odběrů.

Tabulka obsahuje limity pro odpadní vodu kromě chloridů, kteří mají limit pouze pro pitnou vodu (důležité z hlediska chuti vody). TOC je ukazatelem, který také nemá limit. Je stanovitelný i lze ho spočítat, ale jedná se spíše o srovnávací ukazatel vůči např. CHSK<sub>Cr</sub>, BSK<sub>5</sub>, které jsou zavedené a mají stanovený limit. Dichlormethan má stanoven limit v nařízení vlády č. 401/2015 Sb., o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech, je pro povrchové vody uveden limit 20 µg/l.

Tabulka 4: Průměrná hodnota znečištění ukazatelů odpadních vod za jednotlivé roky (Vlastní zdroj)

Ukazatel	2014	2015	2016	2017	2018	Limit (mg/l)
Cl <sup>-</sup> (mg/l)	122,10	131,6	172,50	216,00	208,17	-----
pH	6,94	6,86	7,06	7,09	7,08	<b>6-10</b>
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mg/l)	134,08	92,94	120,64	132,81	104,82	<b>200</b>
Celk. N (mg/l)	9,00	11,20	19,83	24,17	22,50	<b>50</b>
CHSK <sub>Cr</sub> (mg/l)	559,76	379,00	1212,78	1257,14	1618,33	<b>3000</b>
BSK <sub>5</sub> (mg/l)	273,57	189,34	695,33	828,50	1013,17	<b>1500</b>
RL (mg/l)	534,33	559,60	931,78	1022,57	1058,67	<b>2000</b>
RAS	316,29	425,20	660,22	736,29	713,67	<b>1500</b>
NL (mg/l)	8,95	30,38	23,86	26,56	53,45	<b>500</b>
As (mg/l)	0,03	0,03	0,02	0,04	0,10	<b>0,1</b>
Celk. P (mg/l)	1,79	1,75	2,20	2,25	2,71	<b>9</b>
Zn (mg/l)	0,15	0,29	0,04	0,09	0,03	<b>4</b>
AOX (mg/l)	0,45	0,10	0,34	0,25	0,37	<b>0,4/0,6</b>
TOC (mg/l)	94,14	93,72	303,33	341,83	412,17	-----
Uhlovodíky C <sub>10</sub> -C <sub>40</sub>	0,49	0,62	0,63	0,47	0,50	<b>3</b>
Benzen (ug/l)	<0,001	0,30	0,20	0,36	0,57	<b>0,5</b>
Toluen (ug/l)	0,76	4,10	1,48	2,43	1,63	<b>0,5</b>
Ethylebenzen (ug/l)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,20	<b>0,01</b>
Xyleny (ug/l)	0	0,27	0,50	<0,001	2,10	<b>0,5</b>
Dichlormethan (ug/l)	3,25	11,03	21,28	10,02	46,58	-----

U ukazatelů Cu, Cr, Cd, Pb, Ni, Hg, Tl jsou hodnoty za posledních 5 let pod hranici měřitelnosti.

Z tabulky č. 4 je patrné, že u většiny sledovaných parametrů nevykazují průměrné roční koncentrace v období od roku 2014 významnější trend, tj. zůstávají v rámci určitého kolísání více méně nezměněné. U některých (chloridy, CHSK, BSK, RL, RAS a TOC) je patrný rostoucí trend. Nicméně i zvýšené hodnoty v letech 2017 a 2018 zcela vyhovují předepsaným limitům dle kanalizačního řádu. Důvodem nárůstu koncentrací je především zhoršená kvalita odpadních vod na vstupu ČOV daná specifickými výrobními procesy průmyslového podniku.



## 4. Vlastní práce

Analýza studované společnosti, popis produkce hormonálních léčiv, charakteristika pavilonu HPD a popis stávajícího stavu.

### 4.1. Představení farmaceutické společnosti

Společnost dlouhá léta vyráběla antibiotické přípravky, ale po nástupu nového vlastníka v roce 2009 byl vybudován samostatný pavilon, který vyrábí hormonální látky. Tyto léky se řadí mezi těžko vyrobitelná léčiva. Také s velkými náklady na výrobu, ale zároveň jsou ze skupin nejvíce profitujících vyráběných léčivých přípravků pro vlastníka. Samotná výroba je za velmi přísných hygienických podmínek jakým je například kompletně uzavřená technologie tzv. kontejnmentovém provedení. V tomto má tato farmaceutická společnost prvenství.

Aby společnost byla na trhu konkurenceschopná, ale i s nárůstem objemů výroby je jedním z hlavních zohledňovaných bodů výroby dopad a neustálé zlepšování životního prostředí. Vývoj objemu výroby i vývoj počtu balení je uveden v příloze kapitola 10.2..

Jedním z posuzovaných hledisek při zavádění jakékoliv nové výroby a technologií je používání látek a materiálů, které mají nižší negativní dopad na životní prostředí při jejich odstraňování. V případě výroby pevných lékových forem s vysoce účinnými hormonálními látky to není zcela proveditelné. Důvodem je, že pokud vyrábíme hormonální léčivo, tak účinnou látkou musí být hormon. Proto je nezbytné zajistit technické opatření, které dokáže tyto látky ve vodách odstranit nebo alespoň minimalizovat jejich množství a následný dopad na životní prostředí.

Farmaceutická výroba se skládá ze dvou základní procesů. Výroba API, tedy účinné látky a následně výrobou produktu vhodného k distribuci, kdy je nazýván léčivý přípravek. Forma je různá od tablet, kapslí, roztoků, suspenzí, gelů, čípku, kapek až po injekční roztoky. Vzhledem k tomu, že diplomová práce je zaměřená na hormonální léčivo probíhá výroba pouze v pevné lékové formě tedy tablet.

Farmaceutický průmysl se vyznačuje tím, že je velmi specifický v nastavení procesů výroby, ale i vznik meziproduktů a vedlejší produktů, odpadů, vypouštění emisí či odpadních vod. Jedním z důvodů je správná výrobní praxe i vysoký obsah nebezpečných látek v podobě zbytku z vysoce účinných látek a pomocných substancí, které obsahují většinou více nebezpečných vlastností. Rizikem jsou opět chemické látky používané ve výrobním procesu a možnost, že dojde ke křížové kontaminaci. Většina výrobních částí jsou oddělené sekce a tyto sekce jsou dále odděleny boxy, kterými je dosaženo, že mohou být různé léčivé přípravky obsahující odlišné účinné látky vyráběny současně. Toto pravidlo však neplatí pro pavilon výroby hormonálních léčiv. Pokud se v této samostatné budově vyrábí jeden přípravek, tak se nevyrábí současně s tímto výrobkem nic dalšího.

### 4.2. Všeobecná charakteristika pavilonu HPD

Pro pochopení čištění odpadních vod s obsahem hormonálních léčiv je nutné si nejdříve ukázat, jakým způsobem tato odpadní voda vzniká, za jakých podmínek, jaké jsou procesy a opatření v pavilonu, který je dedikován/vyhrazen jen a pouze pro výrobu léčiv s vysoce účinnou hormonální látkou

Objekt byl zrekonstruován na výrobu pevných lékových forem s obsahem vysoce účinných látek - HPD (High Potent Drugs). Prvovýroba probíhá v kampaních jednotlivých přípravků, přičemž adjustační linka může zároveň zpracovávat jiný přípravek. Prostor adjustační linky je rozdělen příčkou na dvě zóny s odlišnou třídou čistoty. Výrobní prostory jsou konstruovány dle zásad SVP, prostory jsou snadno čistitelné, odolné vůči desinfekčním prostředkům a dekontaminovatelné. Zonálnímu členění odpovídají barvy podlah. Stroje a zařízení jsou konstruovány tak, aby ani člověk ani stroje nebyly zdrojem kontaminace produktu. Vzduchotechnický systém je centrální a čerstvovzdušný s kompletním monitoringem průběhu, který umožňuje sledovat tlakové kaskády, tlakovou ztrátu na vstupních HEPA filtrech a tlakovou ztrátu na odtahových filtrech.

#### **4.2.1. Prvovýroba**

Prvovýroba provozu HPD je prostorově členěna do technologických celků - vzorkování + navažování účinné látky HPD, kompletace surovin, síťování + trituration, fluidní granulace + přípravná pojiv, granulace, homogenizace, tabletování, kapslování, potahování + přípravná suspenzí, laboratoří a adjustace otevřené lékové formy (blistrování). V rámci kampaně je v prvovýrobě vyráběn pouze jeden přípravek.

Technologické celky jsou buď společné pro všechny přípravky nebo technologicky příslušné pro konkrétní přípravek. Navažování pomocných látek je realizováno v centrálních navažovnách PLF, odkud jsou navážky přepravovány v uzavřených označených transportních uzavřených paletách do objektu HPD. V propusti příjmu surovin jsou pomocné suroviny přeloženy do interní transportní uzavřené palety. Dále jsou buď naskladněny ve skladu HPD nebo přímo převezeny do propusti kompletace surovin. Zkompletované suroviny na výrobní šarži jsou následně doplněny o navážku účinné látky. Účinné látky jsou do objektu HPD dopravovány přímo od dodavatele a navažovány pouze na izolátorovém pracovišti. Veškeré operace probíhají v místnostech, které jsou vzduchotechnicky ošetřeny a jsou v kaskádovém přetlaku.

Po výrobní kampani následuje sanitace všech technologických celků provozu systémem CIP, mimo vzorkování a navažování, kde je mytí izolátorového pracoviště prováděno ručně. Pro mytí kontejnerů je instalována mycí stolice a myčka kontejnerů, výrobní pomůcky a formátové díly jsou umývány ručně v umývárkách provozu veškeré výše zmíněné odpadní vody jsou vypouštěny na předčisticí zařízení pavilonu HPD, kterému je věnována následující kapitole.

#### **4.2.2. Adjustace**

Na prvovýrobu HPD navazuje technologický celek – adjustace otevřené lékové formy-blistrování (tablety, kapsle), které je ve stejné třídě čistoty jako celky prvovýroby. Po adjustaci blistrů do skládačky společně s příbalovou informací, následuje adjustace skládaček do kartonů a označení příslušnými štítky pro hotovou výrobu. Kartony jsou skládány na interní hliníkovou paletu. Hotová výroba je dočasně naskladněna ve skladu surovin a hotových výrobků v provozu. V průběhu kampaně nebo po jejím ukončení jsou jednotlivé šarže přeloženy na transportní

Euro palety v materiálové propusti příjmu surovin a převezeny do skladu hotových výrobků pro celou společnost. Tento krok překládání z hliníkových na dřevěné palety

je z důvodu přísných pravidel SVP. Ve výrobní čisti nelze manipulovat s materiálem, který není dobře čistitelný.

#### **4.2.3. Čištěná voda**

Výroba čištěné vody pro přípravu poživ, přípravnou suspenzí, laboratoře QC, mytí a oplachy je ve stejném objektu. Zde je upravována pitná voda na čištěnou vodu (AQUA PURIFICATA) filtrační předúpravou, změkčovačem a reverzní osmózou o kapacitě 400l/hod. Reverzní osmóza produkuje vodu do zásobní nádrže o objemu 2000 litrů. Cirkulační okruh objektu je veden k jednotlivým odběrným místům a zpět do nádrže. Na cirkulaci je instalován chladič pro udržování teploty chladicí vody v rozpětí 20-25 st. Celsia.

Upravená voda před vstupem do reverzní osmózy slouží také jako zdroj pro výrobu čisté páry. Tato pára je využívána pro vlhčení vzduchu v rámci systému VZT a pro propařování cirkulačního okruhu a rozvodu čištěné vody.

### **4.3. Chemické látky používané v pavilonu HPD**

Celý výrobní proces, jak již bylo zmíněno, je za velmi přísných podmínek. Jedním z dalších specifik je, že v objektu jsou instalována výrobní zařízení a technologické celky v tzv. kontejmentovém provedení tedy pracovníci nepřijdou do styku s API.

V pavilonu se pracuje a vyrábí cca 14 přípravků. Tedy 14 molekul ze kterých sice finálním produktem je léčivo, které pomáhá pacientům, ale z pohledu životního prostředí i vzniká OV s obsahem odpadních hormonů. Na každou z těchto molekul musí být nastaveno předčistící zařízení, nastaveno dávkování peroxidu vodíku, nastavení teploty a času potřebného pro rozklad dle dané studie proveditelnosti.

#### **4.3.1. Zásady pro nakládání s chemickými látkami a směsmi v HPD**

Fyzické osoby, které nakládají s nebezpečnými chemickými látkami nebo směsmi zařazenými do tříd Akutní toxicita kategorie 1 nebo 2 (označené H větami 300, 310, 330), Akutní toxicita kategorie 3 nebo toxicita pro specifické cílové orgány po jednorázové nebo opakované expozici kategorie 1 (označené H větami 301, 311, 331, 370, 372), Žíravost kategorie 1 pro kůži (označené H větou 314), Mutagenita kategorie 1A nebo 1B (označené H větami 340, 341), Karcinogenita kategorie 1A nebo 1B (označené H větami 350, 351), musí být prokazatelně seznámeny s nebezpečnými vlastnostmi chemických látek a směsí, se kterými nakládají dle § 44 odst.6 zákona č. 258/2000 Sb..

Na pracovištích HPD se zpracovávají API, které podléhají hodnocení rizikových faktorů a je jim přiřazeno pásmo OEB 1 – 5. Potenciálně nebezpečné látky nebo směsi klasifikované jako OEB 4, 5, tedy laicky řečeno nejvíce rizikové jak je patrné i z následující tabulky č. 10, která ukazuje na horní a dolní mez hodnoty účinné látky v pracovním prostředí a limitem expozice při práci (OEL), v rozmezí mikrogramů až miligramů /m<sup>3</sup> s ohledem na charakter dané chemické látky či substance.

**Tabulka 5: Charakteristika vlastností API a rozpětí OEL (Interní předpis)**

OEB 1	Může být škodlivá nebo dráždit nebo mít nízkou farmakologickou aktivitu	$> 1 \text{ mg/m}^3$
OEB 2	Škodlivá, může být dráždivá nebo mít střední farmakologickou aktivitu	$0,1 - 1 \text{ mg/m}^3$
OEB 3	Velmi škodlivá, možná toxická nebo může mít vysokou farmakologickou aktivitu	$10 - 100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$
OEB 4	Toxická, velmi toxická, může být korozivní nebo genotoxická nebo mít velmi vysokou farmakologickou aktivitu	$1 - 10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$
OEB 5	Extrémně toxická, může být korozivní nebo genotoxická nebo mít extrémně vysokou farmakologickou aktivitu	$< 1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$

Při výrobních operacích, kde se manipuluje s nebezpečnou chemickou látkou nebo směsí, jsou pracovníci povinni používat předepsané OOPP. Jedná se zejména celoobličejovou masku s nuceným přívodem filtrovaného vzduchu, jednorázový oděv s kapucí, návleky, vhodné ochranné rukavice, .....atd. Toto jen dokládá, s jak účinnými látkami se v pavilonu pracuje.

## 5. Charakteristika způsobu nakládání s OV z výroby

### 5.1. Popis předčištění odpadních vod z výroby HPD

Kapitola popisuje praktickou část diplomové práce. Předčisticí zařízení je umístěno ve stejném pavilonu jako výroba HPD viz obrázek.

Obrázek 14: Mapa areálu se značením pavilonu HPD, kde je umístěno i předčisticí zařízení (Mapa společnosti)

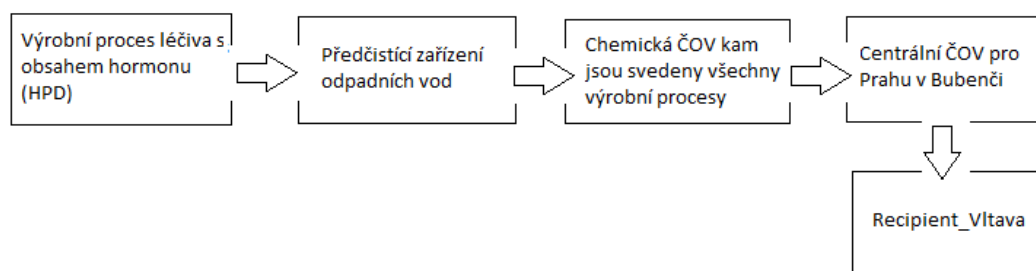


Obrázek 15: Pohled na předčisticí zařízení, zelená část budovy je výrobní část pavilonu HPD (Vlastní zdroj)



Níže obrázek č.16 uvádí jednoduchý diagram procesu vzniku a čištění odpadní vody z pavilonu HPD.

**Obrázek 16: Vznik odpadní vody (Vlastní zdroj)**



Odpadní vody přicházejí do prostor předčištění HPD z výroby léčivých přípravků s vysoce aktivními látkami.

### **5.1.1. Základní údaje**

Množství vypouštěných odpadních vod 1312 m<sup>3</sup> za rok, 9 m<sup>3</sup> za den. Odpadní vody vznikají při výrobě přípravků s obsahem vysoce účinných látek a základním principem odstraňování těchto látek je rozkladem peroxidu vodíku.

Odpadní vody jsou díky používaným sanitačním prostředkům silně alkalické a obsahují biologicky snadno odbouratelné organické látky. Kromě účinných látek (hormonů) vody neobsahují látky škodlivé vodám. Provoz předčistícího zařízení je plně automatizován.

**Obrázek 17: Předčistící zařízení (Vlastní zdroj)**





Obrázek 18: Ovládací panel pro nastavení postupů čištění (Vlastní zdroj)



### 5.1.2. Způsob čištění odpadních vod

Účelem technologie je rozložení účinných látek – hormonů. Postup spočívá v oxidaci pomocí peroxidu vodíku v alkalickém až slabě kyselém prostředí při zvýšené teplotě v rozmezí 60 - 80°C.

Obrázek 19: Pohled na dva reaktory, kde dochází k rozkladu hormonálních látek (Vlastní zdroj)



Tento postup byl zvolen na základě laboratorních zkoušek s modelovými vodami. Laboratorní studie odbouratelnosti se dělá vždy před zavedením nového produktu na pavilonu HPD. Ovšem neplatí to pro všechny přípravky, u některých se studie neprováděla, soudilo se podle podobnosti látky a podmínky se zvolily dle jiného přípravku.

Mezi první molekuly, na kterých to bylo odzkoušeno a nastaveno, jsou nejčastěji vyráběné hormonální léčiva a tvoří více jak 1/3 všech vyráběných hormonálních přípravků. Jedná se léčiva Tibolon, Finasterid, Norethisteron.

- Dávka pro Tibolon je stanovena na 1 - 2 l/m<sup>3</sup> peroxidu vodíku. Doba reakce 3 hodiny při 60°C
- Dávka pro Finasterid je 5 - 10 l/m<sup>3</sup> peroxidu vodíku. Doba reakce 4 hodiny při 80°C
- Dávka pro Norethisteron je 5 – 10 l/m<sup>3</sup> peroxidu vodíku. Doba reakce 3,5 hodiny při 70°C

Úprava hodnot pH je prováděna 35% kyselinou sírovou.

**Obrázek 20: Dávkovací nádrže pro kyselinu a louh (Vlastní zdroj)**



Podrobný postup studie odbouratelnosti u konkrétních přípravků je podrobněji popsána v kapitole 5.2.

Průměrný časový harmonogram čištění odpadní vody s obsahem hormonů ukazuje následující tabulka 6.



Tabulka 6: Časový harmonogram čištění odpadní vody z HPD (Provozní řád)

Plnění reakční nádrže přes výměník tepla	50 min
Promíchání, kontrola teploty	5 min
Úprava pH, dávkování roztoků	5 min
Ohřev na požadovanou teplotu	30 min
Reakční doba	240 min
Přečerpávání vody do čerpací nádrže	30 min
Rezerva	30 min
<b>Celkem</b>	<b>390 min</b>

## 5.2. Analytické metody

Zaměření environmentální analýzy a stanovení chemických látek v životním prostředí bylo nedávno rozšířeno z klasických znečišťujících látek na nové kategorie znečišťujících látek včetně léčiv. Toto je přičítáno hlavně vývoji nových analytických technik včetně kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS2) a plynové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (GC-MS), které umožňují stanovení těchto sloučenin. Tento článek shrnuje nejnovější vývoj a aplikace těchto metod ve vodních a odpadních vodách.

Farmaceutické prvky byly detekovány v mnoha prostředích po celém světě (např. ve vodách, odpadních vodách, sedimentech a kalech). Tyto sloučeniny v závislosti na hydrofilnosti mohou vstoupit do vodního prostředí nebo zůstat adsorbovány na pevných částicích. Nejdůležitějšími zdroji těchto sloučenin v životním prostředí jsou domácnosti, čistírny odpadních vod, nemocnice, průmyslové jednotky a intenzivní chov zvířat. Doposud nejdůležitějším negativním dopadem této činnosti je to, že neustálé subletální hladina reziduí antibiotik a hormonálních látek ve vodním prostředí vedly ke vzniku bakteriálně rezistentních kmenů bakterií.

Různé studie, které byly provedeny v posledních letech pro stanovení různých kategorií léčiv poukazují na typický postup, který byl doposud používán pro analýzu léčiv ve vodách.

Typická analytická metoda pro stanovení léčiv v odpadní vodě zahrnuje použití nosičů oktadecylsiliky, polymerních nebo hydrofilních lipofilních nosičů (HBL) pro on-line SPE (=solid phase extraction) vzorků vody, buď s disky, nebo nejčastěji náplněmi s nízkou hodnotou pH (obvykle pH = 2).

Výběr vhodné pevné fáze je obtížný úkol, protože výtěžky získané pro některé sloučeniny mohou být nízké. Tento problém je patrnější v případě metod, které současně určují několik tříd léčiv, protože v těchto případech musí existovat kompromis mezi pevnými fázemi poskytující nejlepší výtěžky pro každou třídu sloučenin.

V posledních letech bylo vyvinuto a optimalizováno několik pokročilých analytických metod pro matrice vody a odpadních vod, jejichž cílem je dosáhnout lepší přesnosti a citlivosti, aby bylo možné přesně kvantifikovat léky přítomné ve stopových koncentracích ve vodním prostředí. Byly zkoumány různé alternativní metody a materiály extrakce, derivatizace a čištění, aby se minimalizovaly účinky směsi během následující analýzy GC-MS, GC-MS2, LC-MS nebo LC-MS2. Současně jsou cílem

nově navrhovaných metod minimalizovat čas a náklady na přípravu vzorků, jakož i minimalizovat množství a nakládání s toxickými činidly.

V současné době je SPE nejoblíbenější, zavedenou technikou přípravy vzorků, díky níž je dosaženo nejlepší citlivosti. Alternativní techniky (např. SPME a LPME) byly použity v poslední době kvůli několika výhodám, které mají oproti SPE, pokud jde o rychlost, snadnost manipulace se vzorkem a minimalizaci použití rozpouštědla. Získané přesnosti však byly nižší, což naznačuje, že je třeba tyto techniky dále optimalizovat.

Navzdory současné dostupnosti pokročilých detekčních přístrojů, rychlé, přesné a snad současné stanovení velkého počtu farmaceutických přípravků ve složitých směsích v životním prostředí, stále představuje hlavní a fascinující výzvu pro výzkumné pracovníky nejen kvůli rozmanitosti chemických vlastností farmaceutických sloučenin, ale také kvůli obecně nízkým koncentracím (obvykle hladinám ppb nebo ppt) a složitosti matric.

Aby se snížilo LOD, jsou zapotřebí další vylepšení. K posouzení dopadu léčiv je kromě toho zapotřebí stále intenzivnější a intenzivnější vědecký výzkum, aby bylo možné stanovit limity pro jejich přítomnost ve vypouštění odpadních vod nebo pitné vodě. Současné znalosti o jejich dopadech na životní prostředí se vztahují na informace o jednotlivých sloučeninách, což je třeba rozšířit i na složitější ekologické směsi s pomocí vylepšených analytických metod. Technologický pokrok v analytických schopnostech nám umožní dozvědět se více o přítomnosti, osudu a biologické dostupnosti farmaceutických sloučenin ve vodním cyklu a v půdních matricích (Fatta D. et al. 2007).

### **5.2.1. Popis metody analýzy**

Každá analýza pro každou účinnou látku (molekulu) má nastavené svoje vlastní rozhraní a nastavení přesných hodnot. To je k jednotlivým přípravkům popsáno v řízené interní dokumentaci.

V obecném principu se jedná o rozklad účinné látky v odpadní vodě působením peroxidu vodíku, mycího prostředku a zvýšené teploty. Stanovují se zbytkové účinné hormonální látky bez úpravy vzorku.

Přístroj: vysoce účinný kapalinový chromatograf s UV (DAD) detektorem, termostatem kolony, autosamplerem a data-stanicí

Kolona:

- rozměry: 250 x 4 mm
- náplň: silicagel oktysilylovaný pro chromatografii R (5 µm), např. Lichrospher 60RP Select B, C8
- Teplota kolony: 30 °C
- Vlnová délka detekce: UV; 210 - 300 nm
- Nástřik: 100 µl
- Průtok: 1,0 – 1,5 ml/min
- Čas analýzy 6-12 min.

Mobilní fáze:

- Složka A: vodný roztok kyseliny fosforečné (2,5 ml kyseliny do 1000 ml)
- Složka B: acetonitril

Chemikálie:

- Acetonitril R1 (pro HPLC)
- Voda pro HPLC
- Methanol pro HPLC.

Rozpouštědlo, zásobní roztok, referenční roztok i kalibrační přímka jsou stanoveny a nastaveny dle toho, jakou účinnou látku stanovujeme.

Provádí se test způsobilosti

a) Opakovatelnost nástřiků: referenční roztok se nastříkuje zpravidla 5x. Relativní směrodatná odchylka jednotlivých ploch v chromatogramu nesmí být větší než 3 -5%

b) Faktor symetrie píku musí být menší než 0,8 -1,5

c) Počet teoretických pater píku nesmí být menší než 7000 – 10000

### 5.3. Studie odbouratelnosti

Studie odbouratelnosti se prováděly na přípravku

1. Surgeston tablety s účinnou látkou Promegeston
2. Dectancy tablety s účinnou látkou Dexamethazon
3. Clomid tablety s účinnou látkou Clomifen
4. Přípravky Chloe a Bonadea Plus s účinnou látkou Cyproteronacetátu a Dienogestu

### 5.3.1. Vývoj procesu odbourávání Promegestenu z odpadních vod (při výrobě přípravku Surgerston)

Odpadní voda Promegestonu nebyla v době vývoje k dispozici. Jako modelová směs byla použita nejvyšší koncentrační hladina z validace obsahu Promegestonu v odpadní vodě o koncentraci 15 µg/ml s přídatkem 1% detergentu COSA CIP 92. Hladina na začátku zátěže byla položena 100 %.

Pro reakční směsi byly vybrány podmínky, které mohou být na ČOV technologicky dodrženy. Degradací pokusy byly provedeny s 50 ml vodného roztoku Promegestonu o koncentraci 15 µg/ml, degradace byla testována za přítomnosti peroxidu vodíku (1 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), směsi peroxidu vodíku a kyseliny chlorovodíkové (1 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 1 ml 6M HCl) a směsi peroxidu vodíku a hydroxidu sodného (1 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 2 ml 12,5 % NaOH). Tyto modelové směsi byly vystaveny teplotě 80°C a v časových intervalech 2 a 3 hodiny byly odebrány alikvotní podíly pro analýzy.

Tabulka 7: Výsledky odbourávání Promegestonu (Vlastní zdroj)

Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku	Čas zátěže	Koncentrace vyjádřené v % vzhledem k počáteční hodnotě
0,60 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2 hodiny	85 %
	3 hodiny	77 %
0,60 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 0,12 M HCl	2 hodiny	<1 %
	3 hodiny	<1 %
0,60 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 0,5 % NaOH	2 hodiny	87 %
	3 hodiny	92 %

### 5.3.2. Vývoj procesu odbourávání Dexamethazonu acetátu z odpadních vod (při výrobě přípravku Dectancyl)

Odpadní voda Dectancylu nebyla v době vývoje k dispozici. Jako modelová směs byla použita modelová odpadní voda o koncentraci 1,25 µg/ml dexamethazonu acetátu. Pro reakční směsi byly vybrány podmínky, které mohou být na ČOV technologicky dodrženy. Degradční pokusy byly provedeny se 100 ml vodného roztoku dexamethazonu acetátu o koncentraci 1,25 µg/ml. Degradace byla testována za přítomnosti peroxidu vodíku (1,7 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hydroxidu sodného (4 ml 10 % NaOH), kyseliny chlorovodíkové (1,7 ml 6M HCl), směsi peroxidu vodíku a kyseliny chlorovodíkové (1,7 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 1,7 ml 6M HCl za zvýšené teploty 80 °C) a směsi peroxidu vodíku a hydroxidu sodného (1,7 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 4 ml 10 % NaOH za zvýšené teploty 80 °C). V časových intervalech 0,5; 2; 3 a 4 hodiny byly odebrány alikvotní podíly modelových vzorků a následně analyzovány.

Tabulka 8: Výsledky odbourávání Dexamethazonu (Vlastní zdroj)

Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku	Doba zátěže (hod)	Koncentrace vyjádřená v % vzhledem k počáteční hodnotě
0,5 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,5 hodiny	-
	2 hodiny	93,8 %
	3 hodiny	94,3 %
	4 hodiny	86,1 %
0,1 M NaOH	0,5 hodiny	-
	2 hodiny	28,9 %
	3 hodiny	15,8 %
	4 hodiny	9,2 %
0,1 M HCl	0,5 hodiny	-
	2 hodiny	98,6 %
	3 hodiny	97,4 %
	4 hodiny	93,2 %
0,5 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 0,1 M HCl, teplota 80 °C	0,5 hodiny	-
	2 hodiny	52,5 %
	3 hodiny	50,5 %
	4 hodiny	41,4 %
0,5 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + 0,1 M NaOH, teplota 80 °C	0,5 hodiny	6,0 %
	2 hodiny	2,5 %
	3 hodiny	1,4 %
	4 hodiny	<1 %

### 5.3.3. Vývoj procesu odbourávání Clomifenu z odpadních vod (při výrobě přípravku Clomid)

Odpadní voda po výrobě lékové formy s účinnou látkou Clomifen citrát nebyla v době vývoje k dispozici. Jako modelová směs byl použit vodný roztok o koncentraci Clomifenu udané zadavatelem, tedy 60 µg/ml. Pro stanovení koncentrací při odbourávání byla použita nově vyvinutá metoda. Při vývoji metody na stanovení byla měřena pouze linearita v rozsahu 0,5 % - 100 %, LOQ bylo stanoveno pomocí úrovně šumu v blanku. Hladina na začátku zátěže byla 100 % -ní (~ 60 µg/ml) a sledována do hodnoty okolo 1 %.

Pro reakční směsi byly vybrány podmínky, které jsou na ČOV obvykle používány. Degradací pokusy byly provedeny se 100 ml vodného roztoku clomifenu o koncentraci 60 µg/ml. Degradace byla testována za přítomnosti peroxidu vodíku (2 ml 34% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), směsi peroxidu vodíku a kyseliny chlorovodíkové (2 ml 34% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 2 ml 6M HCl) a směsi peroxidu vodíku a hydroxidu sodného (2 ml 34% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 4 ml 12,5 % NaOH). Tyto modelové směsi byly vystaveny teplotě 80 °C a v časových intervalech 4, 5 a 20 hodin byly odebírány alikvotní podíly pro analýzy.

Tabulka 9: Výsledky odbourávání Clomifenu (Vlastní zdroj)

Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku	Doba zátěže (hod)	Koncentrace vyjádřené v % vzhledem k počáteční hodnotě
2 ml 34% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , teplota 80 °C	4 hodiny	99%
	5 hodin	92%
	20 hodin	85%
2 ml 34% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a 2 ml 6M HCl), teplota 80 °C	4 hodiny	95%
	5 hodin	92%
	20 hodin	34%
2 ml 34% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a 4 ml 12,5 % NaOH, teplota 80 °C	4 hodiny	99%
	5 hodin	103%
	20 hodin	91%

Tedy obvyklé odbourávání při 80 °C, pomocí směsi peroxidu vodíku a kyseliny chlorovodíkové, nedosáhlo ani po 20 hodinách kýžené koncentrační hladiny okolo 1 % výchozí koncentrace. Z tohoto důvodu bylo zkoušeno nové činidlo. Pro odbourávání bylo testováno použití produktu firmy Bochemie s.r.o. s názvem Savo Prim. Ke 100 ml vody bylo přidáno 500, 200 a 100 µl Sava Prim. Tyto přídavky

představují konečnou koncentraci ve výši 0,5 %, 0,2 % a 0,1 % Sava ve vodě. Výsledky dvouhodinového testu jsou shrnuty v tabulce č. 15. Výrobce v pokynech pro použití Sava za účelem dezinfekce v institucích doporučuje připravit 3 % koncentraci Sava s dobou působení 60 minut.

**Tabulka 10: Výsledky testů za použití roztokem Sava (Vlastní zdroj)**

<b>Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku – objem přídatku Sava</b>	<b>Doba zátěže (hod)</b>	<b>Koncentrace vyjádřené v % vzhledem k počáteční hodnotě - % ze startu</b>
0,5 ml	Okamžitě po smíchání	0,30
	0,5 hodiny	0,30
	1 hodiny	0,30
	1,5 hodiny	0,35
	2 hodiny	0,20
0,2 ml	Okamžitě po smíchání	2,35
	0,5 hodiny	2,20
	1 hodiny	2,10
	1,5 hodiny	1,70
	2 hodiny	1,40
0,1 ml	Okamžitě po smíchání	2,45
	0,5 hodiny	2,35
	1 hodiny	2,10
	1,5 hodiny	1,80
	2 hodiny	1,35

### 5.3.4. Vývoj procesu odbourávání Cyproteronacetátu a Dienogestu z odpadních vod (při výrobě přípravku Chloe a Bonadea Plus)

Odpadní voda Chloe byla uměle připravena ředěním 5 ml směšného standardu pro obsah API v Chloe do vody (umělá odpadní voda Chloe - Cyproteronacetátu asi 5 µg/ml).

Tabulka 11: Výsledky odbourávání Cyproteronacetátu (Vlastní zdroj)

Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku	Doba zátěže (hod) při 70°C	Koncentrace API (Cyproteronacetátu) v µg/ml
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%)	3 hodiny	4,6 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 2 ml/100 ml NaOH (20%),	3 hodiny	4,9 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml 1M HCl	3 hodiny	3,9 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml NaOH (0,2%)	3 hodiny	<0,05 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml 1M HCl	5 hodin	0,88 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml NaOH (0,2%)	5 hodin	0,78 µg/l

Odpadní voda Bonadea Plus využít reálný vzorek č. 147 před reakcí, ověřovaná koncentrace Dienogestu .

Tabulka 12: Výsledky odbourávání Dienogestu (Vlastní zdroj)

Zátěže, koncentrace v testovaném vzorku	Doba zátěže (hod) při 70°C	Koncentrace API (Dienogestu) v µg/ml
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%)	3 hodiny	1,46 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 2 ml/100 ml NaOH (20%),	3 hodiny	0,83 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml 1M HCl	3 hodiny	<0,01 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml NaOH (0,2%)	3 hodiny	<0,01 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml 1M HCl	5 hodin	<0,01 µg/l
2 ml/100 ml H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (34%) + 5 ml NaOH (0,2%)	5 hodin	<0,01 µg/l



## 6. Výsledky

### 6.1. Výsledky analýz

V této kapitole je popsána metodika a výsledky analýz vybraných účinných látek v odpadních vodách jako nezbytného kroku pro posuzování úspěšnosti zkoušek odbouratelnosti těchto látek z odpadních vod.

Výsledky analýz jsou uvedeny v tabulkách a rozděleny dle vyráběných přípravků. V tabulce je uvedeno označení vzorku to je z důvodu evidence, datum stanovení, název přípravku a jeho účinná látka. Výsledky stanovení před reakcí a po reakci vždy v jednotkách  $\mu\text{g/ml}$  a LOQ (limit of quantification) je mez stanovitelnosti, kterou odpovídá nejnižší koncentrace analytu, kterou lze kvantitativně vyhodnotit. Stanovení tohoto limitu probíhá pomocí vzorce a u meze stanovitelnosti je to desetinásobek šumu základní linie (Univerzita Karlova, 2017). Sloupec po reakci je označen barevně, zelená barva splněn limit, červená barva limit nebyl dodržen. U každé tabulky je vysvětleno jaký limit je pro daný přípravek nastaven.

Tabulka 13: Výsledky analýz u přípravku Artizia (vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí ( $\mu\text{g/ml}$ )	Po reakci ( $\mu\text{g/ml}$ )	LOQ (limit stanovení) ( $\mu\text{g/ml}$ )
568 - 569	18.04.2018	Artizia	Ethinylestradiol	0,026	0,019	0,01
			Gestoden	0,072	0,045	0,01
590 - 591	16.07.2018	Artizia	Ethinylestradiol	0,306	0,009	0,01
			Gestoden	0,016	<0,01	0,01

Interní požadavek je mít hormony pod mezí kvantifikace, která byla stanovena na 0,01  $\mu\text{g/ml}$ . Odpadní vody z pavilonu HPD budou ředěny v poměru 1/20. Obsah Ethinylestradiolu i Gestodenu musí obsahovat méně než 0,2  $\mu\text{g/ml}$ .

Tabulka 14: Výsledky analýz u přípravku Bonadea (Vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí ( $\mu\text{g/ml}$ )	Po reakci ( $\mu\text{g/ml}$ )	LOQ (limit stanovení) ( $\mu\text{g/ml}$ )
592 - 593	18.07.2018	Bonadea	Ethinylestradiol	7,4	<2	2
			Dienogestu	0,85	<0,1	0,1
598 - 599	03.09.2018	Bonadea	Ethinylestradiol	19,5	<2	2
			Dienogest	0,66	<0,1	0,1
606 - 607	03.09.2018	Bonadea	Ethinylestradiol	14	<2	2
			Dienogest	0,96	<0,1	0,1
646 - 647	03.04.2019	Bonadea	Ethinylestradiol	14,9	7,8	2
			Dienogest	0,74	<0,1	0,1

Interní požadavek je mít hormony pod mezí kvantifikace, která byla stanovena na 1 ng/ml EE a 0,1  $\mu\text{g/ml}$  DG. Odpadní vody z pavilonu HPD budou na ČOV ředěny v poměru 1/20, tj. limit přijatelnosti je 20 ng/ml pro EE a 2 $\mu\text{g/ml}$  pro DG.

Tabulka 15: Výsledky analýz u přípravku Clomid (Vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
554 - 555	20.02.2018	Clomid	Clomifene citrate	27,7	20,37	0,5
564 - 565	23.03.2018	Clomid	Clomifene citrate	55,27	5,38	0,5
624 - 625	18.12.2018	Clomid	Clomifene citrate	2,5	<0,5	0,5
634 - 635	18.12.2018	Clomid	Clomifene citrate	7,4	<0,5	0,5

Interní požadavek je mít hormony pod mezí kvantifikace, která byla stanovena na 0,5 µg/ml. Odpadní vody z pavilonu HPD budou na ČOV ředěny v poměru 1/20, tj. limit přijatelnosti je 10 µg/ml pro Clomifene citrate.

Tabulka 16: Výsledky analýz u přípravku Danazol (Vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
548 - 549	20.01.2018	Danazol	Danazol	12,43	4,08	0,5
552 - 553	05.02.2018	Danazol	Danazol	2,34	1,57	0,5
570 - 571	16.04.2018	Danazol	Danazol	1,99	1,87	0,5
586 - 587	04.07.2018	Danazol	Danazol	9,03	4,98	0,5
608 - 609	31.10.2018	Danazol	Danazol	3,48	2,57	0,5
638 - 649	27.03.2019	Danazol	Danazol	2,7	1,74	0,5

Obsah Danazolu je počítán z kalibrační přímky plochy příslušného píku. Vyhovující vzorky by měly obsahovat méně než 5 µg/ml Danazolu vzhledem k jejich ředění na čistírně v poměru 1/20.

Tabulka 17: Výsledky analýz u přípravku Dectacyl (Vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
652 - 653	01.04.2019	Dectacyl	Dexametazon acetát	<0,1	<0,1	<0,1

Interní požadavek je mít Dexametazon acetát ve vypouštěných vodách pod limitem kvantifikace tedy <0,1 µg/ml.

Tabulka 18: Výsledky analýz u přípravku Ladybon (Vlastní zdroj)

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
556 - 557	09.03.2018	Ladybon	Tibolon	10,09	2,32	0,1
574 - 575	21.05.2018	Ladybon	Tibolon	5,1	0,8	0,1
584 - 585	26.06.2018	Ladybon	Tibolon	5,87	1,03	0,1
614 - 615	31.10.2018	Ladybon	Tibolon	43,23	4,29	0,1
600 - 601	31.10.2018	Ladybon	Tibolon	0,3	<0,1	0,1
622 - 623	02.01.2019	Ladybon	Tibolon	3,3	1,12	0,1
632 - 633	02.01.2019	Ladybon	Tibolon	0,93	<0,1	0,1

650 - 651	27.03.2019	Ladybon	Tibolon	6,73	0,52	0,1
660 - 661	13.05.2019	Ladybon	Tibolon	3,17	0,99	0,1

Obsah tibolonu ve vzorcích odpadních vod před dekontaminačním procesem a po dekontaminačním procesu je počítán z kalibrační přímky (plocha píků). Limit pro obsah hormonů v odpadních vodách není zákonem dosud stanoven. Interní požadavek je mít Tibolon ve vypouštěných vodách pod limitem kvantifikace. Jelikož limit kvantifikace dané metody byl experimentálně stanoven jakožto 0,07 µg/ml a zároveň odpadní vody z pavilonu HPD, které jsou vzorkovány, budou ještě dále v ČOV ředěny v poměru 1:20, je navrhovaný limit přijatelnosti roven 1,4 µg/ml.

**Tabulka 19: Výsledky analýz u přípravku Luteran (Vlastní zdroj)**

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
546 - 547	19.01.2018	Luteran	Chlormadinon acetate	1,04	0,07	1,6
580 - 581	27.06.2018	Luteran	Chlormadinon acetate	1,31	0,78	1,6
612 - 613	19.11.2018	Luteran	Chlormadinon acetate	0,43	0,16	1,6
630 - 631	31.01.2019	Luteran	Chlormadinon acetate	0,98	0,69	1,6
460 - 461	03.04.2019	Luteran	Chlormadinon acetate	0,72	0,42	1,6
664 - 665	22.05.2019	Luteran	Chlormadinon acetate	2,58	0,45	1,6

Obsah Chlormadinon acetátu je počítán z kalibrační přímky plochy příslušného píku. Vyhovující vzorky by měly obsahovat méně než 4 µg/ml Chlormadinon acetátu vzhledem k jejich ředění na čistírně v poměru 1/20.

**Tabulka 20: Výsledky analýz u přípravku Norethisteron (Vlastní zdroj)**

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
566 - 567	28.03.2018	Norethisteron	Norethisteron acetate	1,91	0,72	0,5
582 - 583	29.06.2018	Norethisteron	Norethisteron acetate	2,7	0,16	0,5
620 - 621	22.11.2018	Norethisteron	Norethisteron acetate	<0,5	<0,5	0,5
654 - 655	23.04.2019	Norethisteron	Norethisteron acetate	<0,5	<0,5	0,5

Z analytického hlediska je limit stanovení Norethisteronu acetate v odpadních vodách 0,5 µg/ml (LOQ), tyto vody z HPD jsou na ČOV ředěny v poměru 1:20. Na základě těchto údajů a monitorovaných hodnot je limit přijatelnosti obsahu Norethisteronu acetate v odpadních vodách navrhován v úrovni 10 µg/ml.

**Tabulka 21: Výsledky analýz u přípravku Penester (Vlastní zdroj)**

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
560 - 561	09.03.2018	Penester	Finasterid	7,88	2,13	0,5
578 - 579	18.06.2018	Penester	Finasterid	1,52	0,77	0,5
596 - 597	10.09.2018	Penester	Finasterid	0,887	0,649	0,5
604 - 605	10.09.2018	Penester	Finasterid	1,883	1,123	0,5
618 - 619	12.11.2018	Penester	Finasterid	2,95	1,33	0,5
610 - 611	04.10.2018	Penester	Finasterid	4,94	4,85	0,5
628- 629	21.12.2018	Penester	Finasterid	0,864	0,706	0,5
636 - 637	21.01.2019	Penester	Finasterid	1,974	0,728	0,5
656 - 657	28.03.2019	Penester	Finasterid	<0,5	<0,5	0,5
662 - 663	06.05.2019	Penester	Finasterid	0,85	0,61	0,5

Z analytického hlediska je limit stanovení finasteridu v odpadních vodách 0,5 µg/ml (LOQ), tyto vody z HPD jsou na ČOV ředěny v poměru 1:20. Na základě těchto údajů a monitorovaných hodnot je limit přijatelnosti obsahu Finasteridu v odpadních vodách navrhován v úrovni 10 µg/ml.

**Tabulka 22: Výsledky analýz u přípravku Provames (Vlastní zdroj)**

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
558 - 559	09.03.2018	Provames	Estradiol hemihydrate	0,59	0,07	0,5
594 - 595	24.09.2018	Provames	Estradiol hemihydrate	<0,5	<0,5	<0,5
626 - 627	23.11.2018	Provames	Estradiol hemihydrate	<0,5	<0,5	0,5
644 - 645	02.04.2019	Provames	Estradiol hemihydrate	<0,49	<0,49	0,49

Obsah Estradiolu je počítán z kalibrační přímky plochy příslušného píku. LOD 0,15 µg/ml Estradiolu , LOQ 0,49 µg/ml Estradiolu. Vyhovující vzorky by měly obsahovat méně než 20 µg/ml Estradiolu vzhledem k jejich ředění na čistírně v poměru 1/20.

**Tabulka 23: Výsledky analýz u přípravku Surgeston (Vlastní zdroj)**

Označení vzorku	Datum stanovení	Název přípravku	Účinná látka (API)	Před reakcí (µg/ml)	Po reakci (µg/ml)	LOQ (limit stanovení) (µg/ml)
544 - 545	02.01.2018	Surgeston	Promegeston	<0,15	<0,15	0,15
550 - 551	14.02.2018	Surgeston	Promegeston	0,15	<0,15	0,15
562 - 563	23.03.2018	Surgeston	Promegeston	0,455	<0,15	0,15
572 - 573	19.04.2018	Surgeston	Promegeston	0,52	0,5	0,15
588 - 589	10.07.2018	Surgeston	Promegeston	0,98	0,47	0,15
602 - 603	05.11.2018	Surgeston	Promegeston	0,77	0,56	0,15
616 - 617	05.11.2018	Surgeston	Promegeston	0,69	0,58	0,15
642 - 643	10.04.2019	Surgeston	Promegeston	1,71	<0,15	0,15

Obsah Promegestonu je počítán z kalibrační přímky plochy příslušného píku. Vyhovující vzorky by měly obsahovat méně než 3 µg/ml účinné látky vzhledem k jejich ředění na čistírně v poměru 1/20.

## 6.2. Analýza nákladů

Roční náklady předčisticího zařízení se dají vyčíslit z nákupu chemikálií ( $H_2O_2$ ,  $H_2SO_4$ , NaOH, disiřičitan sodný), které za rok činní 283 000 Kč a personální náklady které, činní 60 000 Kč. Personální náklady jsou spočítané dle smlouvy a práce, která se odhaduje na 1 hodinu denně. Celkové náklady předčisticího zařízení na rok činní 343 000 Kč. Do nákladů by se dala započítat i položka s provozními náklady například na rozbité zařízení, ale jedná se o relativně novou technologii a zatím nebylo nutné do zařízení více investovat.

## 7. Diskuse

Z uvedené studie odbouratelnosti přípravku Surgeston je zřejmé, že odbourávání peroxidem vodíku v neutrálním a alkalickém prostředí je málo účinné. Naopak odbourávání v kyselém prostředí pomocí kyseliny chlorovodíkové a peroxidu vodíku s dávkováním 20 ml/l kys. chlorovodíkové o konc. 6 mol/l a 20 ml/l H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o konc. 30%, při teplotě 80°C a době reakce minimálně 2 hodiny vede k velmi účinné degradaci Promegestonu.

Z uvedené studie odbouratelnosti pro přípravek Dectanyl je zřejmé, že účinná degradace probíhá jen v alkalickém prostředí. V kyselém a neutrálním prostředí je degradace méně účinná. Doporučená doba reakce minimálně 4 hodiny za podmínek 0,5 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 0,1 M NaOH při teplotě 80 °C vede k účinné degradaci dexamethazon acetátu.

Závěrem z uvedené studie odbouratelnosti pro přípravek Clomid vyplývá, že v případě clomifenu citrátu dosud užívané způsoby odbourávání nevedou k požadovaným cílovým koncentracím pro odpadní vody. Použití prostředku Savo Prim způsobí dostatečné odbourání, prakticky okamžitě po smíchání (nutno udržet neutrální nebo zásadité pH, v kyselém prostředí dochází k uvolňování chloru). Během vývoje byly testovány i vyšší koncentrace Sava Prim, ale koncentrace 0,5 % se zdá být dostatečná. Byl testován i přídatek peroxidu vodíku, ten bohužel vedl k bouřlivé reakci za uvolnění kyslíku s tím, že samotné odbourávání Clomifenu bylo menší v důsledku spotřeby chlornanu na reakci s peroxidem vodíku. Z uvedeného vyplývá, že i neúčinnější odbourávání obvyklými prostředky (HCl + peroxid vodíku) je méně účinné ve srovnání s oxidačním odbouráváním pomocí Sava. K více než stonásobnému snížení koncentrace Clomifenu v odpadních vodách po výrobě lékové formy vede použití 5 l přípravku Savo Prim na 1 m<sup>3</sup> odpadní vody, doporučená doba působení za současného promíchávání je cca 1 hodina.

Závěrem z uvedené studie odbouratelnosti pro přípravek Chloe a Bonadea, že použití kyselého odbourávání je pro Cyproteronacetát neúčinné, ale dobře pomáhá alkalické odbourávání, min koncentrace 0,5% NaOH, dávkování 20 ml/l NaOH, dávkování 20 ml/l peroxidu vodíku 34%, teplota 70°C, doba reakce min 3 hod.

Na druhé straně odbourávání Dienogestu bylo účinné jak v kyselém, tak v alkalickém prostředí, možná by se dal využít program pro Penester (resp. Finasterid).

Jak je již uvedeno v úvodu jedná se o těžko vyrobitelné léky, které žádá farmaceutická společnost v ČR nevyrábí. Dalším důležitým faktorem je, že se jedná o velmi citlivá data jednotlivých společností. Lze dohledat podobné studie, které popisují odstraňování těchto látek až v ČOV za použití např. fytoenzymů (Chee Mei Lee at all. 2017) nejedná se však o čištění v předčisticím zařízení, ale až na koncové výpusti centrální ČOV. Většina těchto ČOV je biologického charakteru.

Náklady předčisticího zařízení se odvíjí a jsou přímou úměrou od náročnosti a množství výroby protože s tím souvisí i spotřeba chemikálií.

## 8. Závěr a přínos práce

To, že je voda nedílnou součástí každodenního života víme již dlouho, ale v posledních letech se ukazuje, že v rámci vývoje klimatických změn se stává jednou z nedostatkových komodit. To představuje jednu z největších světových hrozeb. Jednou z možností jak udržet více vody je důkladné vyčištění a možnost opakovaného použití bez dalších nežádoucích následků. Proto moje diplomová práce je zaměřená na hormonální látky v odpadních vodách se zaměřením na konkrétního producenta.

V rámci diplomové práce došlo k zhodnocení celkem 58 analýz v období od začátku roku 2018 až do poloviny roku 2019. Zhodnocení výsledků probíhalo celkem 1,5 roku. Samozřejmě analýzy dále pokračují. Celkem byli provedeny 4 studie odbouratelnosti a to vždy před zavedením nového léku do výroby. Netýkalo se to, všech přípravků u některých se vycházelo z modelových studií dle podobnosti látky.

Při komplexním zhodnocení efektivity studie proveditelnosti je zřejmé, že pro odbourávání jednotlivých účinných látek z odpadní vody neplatí jednotný postup. Každá z účinných látek z důvodu svých specifických chemických vlastností je optimálně rozkládána za odlišných podmínek (některé za použití peroxidu vodíku v alkalickém prostředí, jiné naopak v kyselém a u některých je třeba zcela změnit oxidační látku z peroxidu na látky na bázi aktivního chlóru). Tato specifika naznačují náročnost procesu likvidace odpadních vod v podmínkách průmyslového farmaceutického podniku z důvodu nutnosti operativnosti a flexibility v nastavování předčisticích procedur dle jednotlivých právě vyráběných šarží farmaceutických výrobků.

Proces předčištění je obecně postaven na použití peroxidu vodíku, nicméně, jak ukázaly zkoušky odbouratelnosti, ne všude je účinný a je třeba tomu proces přizpůsobovat, respektive mít ho pod neustálou kontrolou. Tím je dosaženo pomocí odběrů vzorku odpadní vody před reakcí a po reakci v předčisticím zařízení. Jak je patrné z výsledků nastavené procedury čištění pro jednotlivé účinné látky dochází k odbourávání těchto látek.

Obsah účinné látky ve vzorcích odpadních vod před dekontaminačním procesem a po dekontaminačním procesu je počítán z kalibrační přímky (plocha píků). Některé reálné vzorky musí být vynásobeny zředovacím faktorem, který je pro každou účinnou látku určen prováděcím předpisem.

Limit pro obsah hormonů v odpadních vodách není zákonem v České republice dosud stanoven. Což je základním stěžejním problémem. Interní požadavek společnosti je mít účinnou látku ve vypouštěných vodách pod limitem kvantifikace. Zároveň se zohlednil důležitý faktor, že odpadní voda z pavilonu HPD, které jsou vzorkovány, budou ještě dále v ČOV ředěny v poměru 1:20. V případě přijetí příslušné legislativy ČR bude tento limit upraven. Je nutné zdůraznit příkladný přístup společnosti kdy vzhledem k absenci limitů nastavila na nejstříktnější možnost tj. detekční limit.

## 9. Přehled literatury a použitých zdrojů

### Odborné publikace

- BINDZAR J., 2009: Základy úpravy a čištění vod. Vyd. 1. VŠCHT: 251 s. ISBN 978-80-7080-729-3.
- Cantwell M.G., Katz D.R., Sullivan J.C., Shapley D., Lipscomb J., Epstein J., Juhl A.R., Knudson C. a O'Mullan G.D. (2018): Spatial patterns of pharmaceuticals and wastewater tracers in the Hudson River Estuary. *Water Research* (2018), doi: 10.1016/j.waters.2017.12.044.
- Dogan A., Płotka-Wasyłka J., Kempinska-Kupczyk D., Namiesnik J., Kot-Wasik A. (2019): Detection, identification and determination of chiral pharmaceutical residues in wastewater: Problems and challenges, *Trends in Analytical Chemistry* 122, listopad 2019
- Fatta D., Nikolaou A., Achilleos A., Meric S. (2007): Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater, *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 26, červen 2007
- Guang-Guo Yinga,, Rai S. Kookanaa, Ying-Jun Rub., (2002): Occurrence and fate of hormone steroids in the environment, *Environment International* 28 (2002) 545– 551, září 2002
- Jánišová M., 2013: Hormonální látky ve vodách: 6-9
- Kulajová H., Sýkora V., Pitter P., 2007: Látky s estrogením účinkem ve vodách. *Chemické listy* 101: 706- 712
- Kuráň P., Nováková J., Janoš P., 2010: Možnosti stanovení uhlovodíků C<sub>10</sub>- C<sub>40</sub> metodou plynová chromatografie, *Chem. Listy* 105, 133-137, únor 2011
- Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D. a Lettieri T. (2018): Review of the 1st Watch List under Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. Joint Research Center EC, duben 2018.
- Pitter P., 2015: *Hydrochemie*, 5. aktualizované vydání, VŠCHT, Praha 476-480
- Svanfelt J., Eriksson J, Kronberg L., (2010): Analysis of thyroid hormones in raw and treated waste water, *Journal of Chromatography A* 6469–6474, srpen 2010

### Legislativní zdroje

- Lokální norma 04392, 2018 Pro nakládání s vodami, monitorování podzemního znečištění a pro posuzování vlivů na Životní prostředí
- Lokální norma 04618, 2019 Monitorování kvality odpadních vod
- Lokální norma 04987 pro nakládání s chemickými látkami a směsmi
- PVS, 2015 Kanalizační řád pro ústřední veřejnou potřebu v povodí Ústřední čistírny odpadních vod Praha, 30-35
- Zákon č. 254/ 2001 Sb. o vodách, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 258/ 2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví



- Zentiva, 2015: Provozní řád ČOV
- Zentiva, 2015: Havarijní plán ČOV
- Zentiva, 2015: Havarijní plán předčisticího zařízení HPD
- Zpráva o stavu pracovního a životního prostředí v Zentiva, k.s., 2018

### Internetové zdroje

- Chee Mei Lee, Puganeshwary Palaniandy, Irvan Dahlan, 2017: Pharmaceutical residues in aquatic environment and water remediation by TiO<sub>2</sub> heterogeneous photocatalysis

Dostupný z WWW: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12665-017-6924-y>>

- Kuraň P., Nováková J., Janoš P., 2011: Determination of Hydrocarbon Index of C10-C40 in Composts and Sludges by GC-FID with Traditional Split/Splitless Injector

Dostupný z WWW: <[http://www.chemickelisty.cz/docs/full/2011\\_02\\_133-137.pdf](http://www.chemickelisty.cz/docs/full/2011_02_133-137.pdf)>.

- Pačes T., 2007: Ženské hormony v povrchových vodách, čističkách a pitné vodě v Praze, oddělení geochemie životního prostředí, Česká geologická služba, Praha

Dostupný z WWW: <<http://www.kontroly-vody.cz/clanky/Zenske%20hormony%20v%20povrchovych%20vodach,%20cističkach%20a%20pitné%20vodě%20v%20Praze.pdf>>

- Rosendorf P., 2019: Odpadní vodu umíme vyčistit mnohem lépe

Dostupný z WWW: <<https://ekolist.cz/cz/publicistika/rozhovory/odpadni-vodu-umime-vycistit-mnohem-lepe.ale-nemusime-a-tak-to-nedelame-rika-hydrobiolog-pavel-rosendorf>>

- Šíbllová D., Biela R., 2019: Odstraňování farmak ze zdrojů pitné vody

Dostupný z WWW: <<http://www.vodovod.info/index.php/clanky/421-odstranovani#.XZ9-21UzblU>>

- Univerzita Karlova, Katedra analytické chemie, 2017: Pokročilé praktikum z analytické chemie

Dostupný z WWW: <[https://web.natur.cuni.cz/~suchan/N%C3%A1vody\\_NANALD\\_2017.pdf](https://web.natur.cuni.cz/~suchan/N%C3%A1vody_NANALD_2017.pdf)>

- Wanner J., 2017: Čištění odpadních vod v ČR, vývoj a současná situace

Dostupný z WWW: <<http://vodnihospodarstvi.cz/cistení-odpadních-vod-cr/>>

- Wanner J., 2017: Čistírny vod propouštějí hormony, Ústav technologie vody prostředí na Vysoké škole chemicko – technologické v Praze pro Lidové noviny z 6.9.2017

Dostupný z WWW: < <https://tvp.vscht.cz/zivot-na-ustavu/ustav-v-mediich> >

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Množství odebrané pitné vody a vypuštěné odpadní vody (Vlastní zdroj) .....	14
Obrázek 2: Pohled na odběrové místo na ČOV (Vlastní zdroj).....	15
Obrázek 3: Kontinuální měření odpadní vody pH, CHSK <sub>Cr</sub> (Vlastní zdroj).....	15
Obrázek 4: Mapa areálu (Mapa společnosti).....	17
Obrázek 5: Pohled na ČOV v areálu (Vlastní zdroj) .....	17
Obrázek 6: Pohled na ČOV z druhé strany (Vlastní zdroj) .....	18
Obrázek 7: Hlavní strojovna na ČOV (Vlastní zdroj) .....	18
Obrázek 8: První kalová nádrž (Vlastní zdroj).....	19
Obrázek 9: Jímka na přípravu flokulantu (Vlastní zdroj).....	19
Obrázek 10: Vrchní část lamelového usazováku (Vlastní zdroj).....	20
Obrázek 11: Spodní část lamelového usazováku (Vlastní zdroj).....	20
Obrázek 12: Kalolis (Vlastní zdroj).....	21
Obrázek 13: Stripovací kolona (Vlastní zdroj) .....	21
Obrázek 14: Mapa areálu se značením pavilonu HPD, kde je umístěno i předčisticí zařízení (Mapa společnosti).....	28
Obrázek 15: Pohled na předčisticí zařízení, zelená část budovy je výrobní část pavilonu HPD (Vlastní zdroj).....	28
Obrázek 16: Vznik odpadní vody (Vlastní zdroj) .....	29
Obrázek 17: Předčisticí zařízení (Vlastní zdroj) .....	29
Obrázek 18: Ovládací panel pro nastavení postupů čištění (Vlastní zdroj).....	30
Obrázek 19: Pohled na dva reaktory, kde dochází k rozkladu hormonálních látek (Vlastní zdroj) .....	30
Obrázek 20: Dávkovací nádrže pro kyselinu a louh (Vlastní zdroj).....	31
Obrázek 21: Vývoj znečištění v letech u ukazatele CHSK <sub>Cr</sub> (Vlastní zdroj)....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 22: Vývoj znečištění v letech u ukazatele NL (Vlastní zdroj)	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 23: Vývoj znečištění v letech u ukazatele RL (Vlastní zdroj)	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 24: Vývoj znečištění v letech u ukazatele RAS (Vlastní zdroj) .....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 25: Vývoj znečištění v letech u ukazatele AOX (Vlastní zdroj) .....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 26: Vývoj znečištění v letech u ukazatele C10 - C40 (Vlastní zdroj).	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 27: Vývoj znečištění v letech u ukazatele SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (Vlastní zdroj) .....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 28: Celkově očekávaný vývoj objemů balení hormonálních léků (Vlastní zdroj) .....	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>
Obrázek 29: Objem balení ve výrobní části HPD (Vlastní zdroj)	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Množství odebrané pitné vody a vypuštěné odpadní vody (Vlastní zdroj)	13
Tabulka 2: Limity jednotlivých ukazatelů pro odpadní vody (Kanalizační řád, smlouva PVK)	16
Tabulka 3: Celkové znečištění odpadních vod za jednotlivé roky (Zpráva o stavu ŽP)	22
Tabulka 4: Průměrná hodnota znečištění ukazatelů odpadních vod za jednotlivé roky (Vlastní zdroj)	23
Tabulka 5: Charakteristika vlastností API a rozpětí OEL (Interní předpis)	27
Tabulka 6: Časový harmonogram čištění odpadní vody z HPD (Provozní řád)	32
Tabulka 7: Výsledky odbourávání Promegestonu (Vlastní zdroj)	35
Tabulka 8: Výsledky odbourávání Dexamethazonu (Vlastní zdroj)	36
Tabulka 9: Výsledky odbourávání Clomifenu (Vlastní zdroj)	37
Tabulka 10: Výsledky testů za použití roztokem Sava (Vlastní zdroj)	38
Tabulka 11: Výsledky odbourávání Cyproteronacetátu (Vlastní zdroj)	39
Tabulka 12: Výsledky odbourávání Dienogestu (Vlastní zdroj)	39
Tabulka 13: Výsledky analýz u přípravku Artizia (vlastní zdroj)	40
Tabulka 14: Výsledky analýz u přípravku Bonadea (Vlastní zdroj)	40
Tabulka 15: Výsledky analýz u přípravku Clomid (Vlastní zdroj)	41
Tabulka 16: Výsledky analýz u přípravku Danazol (Vlastní zdroj)	41
Tabulka 17: Výsledky analýz u přípravku Dectancyl (Vlastní zdroj)	41
Tabulka 18: Výsledky analýz u přípravku Ladybon (Vlastní zdroj)	41
Tabulka 19: Výsledky analýz u přípravku Luteran (Vlastní zdroj)	42
Tabulka 20: Výsledky analýz u přípravku Norethisteron (Vlastní zdroj)	42
Tabulka 21: Výsledky analýz u přípravku Penester (Vlastní zdroj)	43
Tabulka 22: Výsledky analýz u přípravku Provames (Vlastní zdroj)	43
Tabulka 23: Výsledky analýz u přípravku Surgeston (Vlastní zdroj)	43
Tabulka 24: Vývoj počtu balení v pavilonu HPD v roce 2018 (Vlastní zdroj)... <b>Chyba! Záložka není definována.</b>	
Tabulka 25: Vývoj počtu balení v pavilonu HPD za 1/2 roku 2019 (Vlastní zdroj)	
	<b>Chyba! Záložka není definována.</b>

## **10. Přílohy**

1. Vývoj znečištění u jednotlivých ukazatelů znečištění
2. Vývoj objemu výroby i vývoj počtu balení hormonálních léčiv
3. Seznam API používaných v HPD