

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra pedologie a ochrany půd



Sorpce léčiv v půdách aplikovaných jednotlivě a ve směsi

Diplomová práce

Jakub Švehla

Technologie zpracování a využití odpadů

Vedoucí práce prof. Ing. Radka Kodešová, CSc.

© 2019 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci "Sorpce léčiv v půdách aplikovaných jednotlivě a ve směsi" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 12.4.2019

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval prof. Ing. Radce Kodešové, CSc., za její ochotu při vedení této práce, poskytnutá data, za její vstřícnost, konzultace a za připomínky k textu diplomové práce a celkovou pomoc s dokončením práce. Dále bych také rád poděkoval Ing. Zuzaně Schmidtové a ostatním, kteří mi s touto prací jakkoliv pomáhali.

Sorpce léčiv v půdách aplikovaných jednotlivě a ve směsi

Souhrn

Půdy mohou být kontaminovány lidskými nebo veterinárními léčivy. Jejich chování v půdním prostředí je do značné míry řízeno sorpcí těchto sloučenin obsažených v půdním roztoku na půdní složky. Byla zkoumána sorpce 4 léčiv (samostatně a v páru), která mohou existovat ve 4 různých formách v závislosti na pH roztoku (clindamycin v kationtovém a neutrálním, fexofenadin v kationtovém, zwitteriontovém a aniontovém, irbesartan v kationtovém, neutrálním a aniontovém, a sulfametoxazol v neutrálním a aniontovém) v sedmi různých půdách (černice modální (CCm), černoze modální (Cem), šedoze modální (Sem), hnědoze modální (NHm), regoze arenická (RGr)), kambizem modální (KAm) a kambizem dystrická (Kad). Naměřené sorpční izotermy byly popsány Freundlichovými rovnicemi a sorpční koeficienty K_F byly vztaženy k vlastnostem. Mezi půdní vlastnosti patřily: pH_{H_2O} , pH_{KCl} , pH_{CaCl_2} obsah organického uhlíku C_{ox} (%), salinita v H_2O a etanolu, kationtová výměnná kapacita CEC ($mmol^+ kg^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($mmol^+ kg^{-1}$), výměnná acidita EA ($mmol^+ kg^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($mmol^+ kg^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_s ($g cm^{-3}$), obsah jílu, prachu a písku (%). Nejvyšší sorpce byla zjištěna pro fexofenadin, následována sorpcí clindamycinu, irbesartanu a sulfametoxazolu. Chování fexofenadinu a irbesartanu vykazovalo určitou shodu. Chování clindamycinu a sulfametoxazolu se odlišovalo od ostatních léčiv i vzájemně. Koeficienty K_F pro fexofenadin a irbesartan negativně korelovaly se všemi pH a stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS). Koeficient K_F pro clindamycin pozitivně koreloval s nasyceností bazickými kationty (BCS). Koeficient K_F pro sulfametoxazol pozitivně koreloval s hydrolytickou aciditou (HA). Sorpce clindamycinu byla ve všech případech negativně ovlivněna přítomností druhého léčiva v roztoku. V případě ostatních léčiv byly sorpce ovlivněny buď negativně nebo pozitivně. Záleželo na tom, o jakou kombinaci látek se jednalo, tj. zda docházelo ke kompetici o stejná sorpční místa nebo synergii.

Klíčová slova: půda; léčiva; sorpce; kompetice; synergie

Sorption of pharmaceuticals in soils applied as a single or multiple solute solution

Summary

Soils may be contaminated with human or veterinary drugs. Their behavior in the soil environment is largely controlled by the sorption of various compounds in the soil solution to soil components. The sorption of 4 pharmaceuticals (alone and in pairs), which may exist in 4 different forms depending on the pH of the solution (clindamycin in cationic and neutral, fexofenadine in cationic, zwitterionic and anionic, irbesartan in cationic, neutral and anionic, and sulfamethoxazole in and anionic) in seven different soils (Stagnic Chernozem Siltic (CCm), Haplic Chernozem (Cem), Greyic Phaeozem (Sem), Haplic Luvisol (NHm), Arenosol Epieutric (RGr), Haplic Cambisol (KAm) and Dystric Cambisol (Kad). The measured sorption isotherms were described by the Freundlich equations and the sorption coefficients K_F were related to the soil properties. Soil properties included: pH_{H_2O} , pH_{KCl} , pH_{CaCl_2} , organic carbon content, C_{ox} (%), salinity in H_2O and ethanol, cation exchange capacity, CEC ($mmol^+ kg^{-1}$), hydrolytic acidity HA, ($mmol^+ kg^{-1}$), exchange acidity EA, ($mmol^+ kg^{-1}$), basic cations saturation, BCS ($mmol^+ kg^{-1}$), sorption complex saturation by basic cations, SCS (%), density of particles, ρ_s ($g\ cm^{-3}$), content of clay, silt and sand (%). The largest sorption was obtained for fexofenadine, followed by clindamycin, irbesartan and sulfamethoxazole. The behavior of fexofenadine and irbesartan was similar. The behavior of clindamycin and sulfamethoxazole differed from that of other pharmaceuticals and from each other. The coefficients K_F for fexofenadine and irbesartan negatively correlated with pH and the sorption complex saturation by basic cations (SCS). The coefficients K_F for clindamycin positively correlated with the basic cations saturation (BCS). The coefficients K_F for sulfamethoxazole positively correlated with the hydrolytic acidity (HA). Sorption of clindamycin was in all cases negatively influenced by the second pharmaceutical in solution. In case of other pharmaceuticals, sorption was affected either negatively or positively. Depending on the compound combination, compounds competed for the same sorption sites or sorbed synergistically.

Keywords: soil; pharmaceuticals; sorption; competition; synergy

Obsah

1	Úvod	7
2	Cíl práce.....	8
3	Literární rešerše.....	9
3.1	Klasifikace léčiv, která mohou kontaminovat životní prostředí.....	9
3.2	Výskyt léčiv v prostředí	9
3.3	Zdroje léčiv v prostředí	11
3.4	Nejčastější zástupci léčiv ve vodě.....	12
3.5	Nejčastější zástupci léčiv v půdě.....	16
3.6	Maximální přípustná hranice výskytu léčiv v životním prostředí.....	19
3.7	Sorpční schopnost půdy	20
4	Metodika	27
4.1	Vybraná léčiva	27
4.2	Vybrané půdní typy	30
4.3	Sorpce léčiv ve vybraných půdních typech	32
4.4	Statistická analýza.....	32
5	Výsledky.....	34
5.1	Vztahy mezi vlastnostmi zkoumaných půd.....	34
5.2	Clindamycin.....	35
5.2.1	Sorpční izotermy	35
5.2.2	Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi	37
5.2.3	Vliv ostatních léčiv na sorpci clindamycinu.....	38
5.3	Fexofenadin.....	39
5.3.1	Sorpční izotermy	39
5.3.2	Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi.....	41
5.3.3	Vliv ostatních léčiv na sorpci fexofenadinu	42
5.4	Irbesartan.....	43
5.4.1	Sorpční izotermy	43
5.4.2	Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi	45
5.4.3	Vliv ostatních léčiv na sorpci irbesartanu.....	46
5.5	Sulfametoxazol.....	47
5.5.1	Sorpční izotermy	47
5.5.2	Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi	49
5.5.3	Vliv ostatních léčiv na sorpci sulfametoxazolu	50
6	Diskuze	51
7	Závěr	54
8	Literatura.....	55

1 Úvod

V současné době se přítomnost léčiv v životním prostředí stává studovanou oblastí, která zahrnuje mnoho vlivů na životní prostředí (Cleuvers 2003). Léčiva a produkty osobní péče (PPCPs – pharmaceuticals and personal care products, kosmetika, doplňky stravy atd.), změkčovadla, povrchově aktivní látky nebo herbicidy (Matamoros et al. 2012) se široce používají pro lékařské, zemědělské, veterinární, domácí a průmyslové účely (Osachoff et al. 2014). Všechny tyto organické sloučeniny antropogenního původu jsou produkovány, spotřebovávány a vylučovány lidmi nebo zvířaty. Hlavní problém tkví v nepředvídatelnosti jejich důsledků na necílové organismy. Běžné čistírny odpadních vod nejsou přizpůsobeny k úplnému odstranění těchto látek a produktů jejich transformace a mnoho z nich se proto nachází v povrchových vodách. Jedná se o pseudoperzistentní látky, tzn. látky s neustálým vstupem do prostředí (Vystavna et al. 2012).

Obavy z možných rizik pro životní prostředí z nepřetržité expozice vody humánními (a veterinárními – bývají často podobná) léčivy vedly k výzkumu odbourávání těchto látek účinných a zároveň šetrným způsobem. Vzhledem k tomu, že i stopové koncentrace léčiv mohou mít dopad na ekosystém, je třeba se touto problematikou zabývat (Zhang et al. 2014). V současné době jsou k dispozici ekotoxikologické údaje u méně než 10 % předepisovaných léčiv. Je znepokojující, že pouze minimum léčiv bylo podrobena hodnocení ekologických rizik (Brausch et al. 2012).

2 Cíl práce

Cílem této práce bylo ověřit následující hypotézy:

- 1) Parametry popisující sorpci léčiv v půdě je možné odhadnout na základě znalosti půdních vlastností.
- 2) Sorpce léčiv aplikovaných ve směsi se bude odlišovat od sorpce léčiv aplikovaných jednotlivě.

Sorpce léčiv (vybraných pro tuto práci), které byly do zkoumaných půd aplikovány jednotlivě byly dříve vyhodnoceny Kodešovou et al. (2015) a Klementem et al. (2018). V obou případech byly vyhodnoceny vztahy Freundlichových sorpčních koeficientů k půdním vlastnostem.

Cílem této práce bylo tedy:

- 1) Zkoumat sorpci (adsorbční izotermy) pro jednotlivá léčiva a ověřit získané výsledky
- 2) Zkoumat sorpční izotermy jednotlivých léčiv aplikovaných v párech a zjistit tak jak molekuly v různých formách ovlivní sorpci.
- 3) Vyhodnotit vztahy Freundlicových sorpčních koeficientů k půdním vlastnostem.
- 4) Vyhodnotit vliv půdních typů na změnu sorpce léčiv aplikovaných v párech.

3 Literární rešerše

3.1 Klasifikace léčiv, která mohou kontaminovat životní prostředí

Mezi potenciální kontaminanty patří především tyto třídy léčiv (Santos et al. 2010).

- nesteroidní protizánětlivé léky,
- hypolipidemika – látky snižující obsah lipidů v krvi prostřednictvím fibrátů a statinů,
- antibiotika,
- pohlavní hormony – extrémně aktivní biologické sloučeniny,
- antiepileptika,
- beta-blokátory,
- antidepresiva,
- antineoplastika,
- kontrastní látky

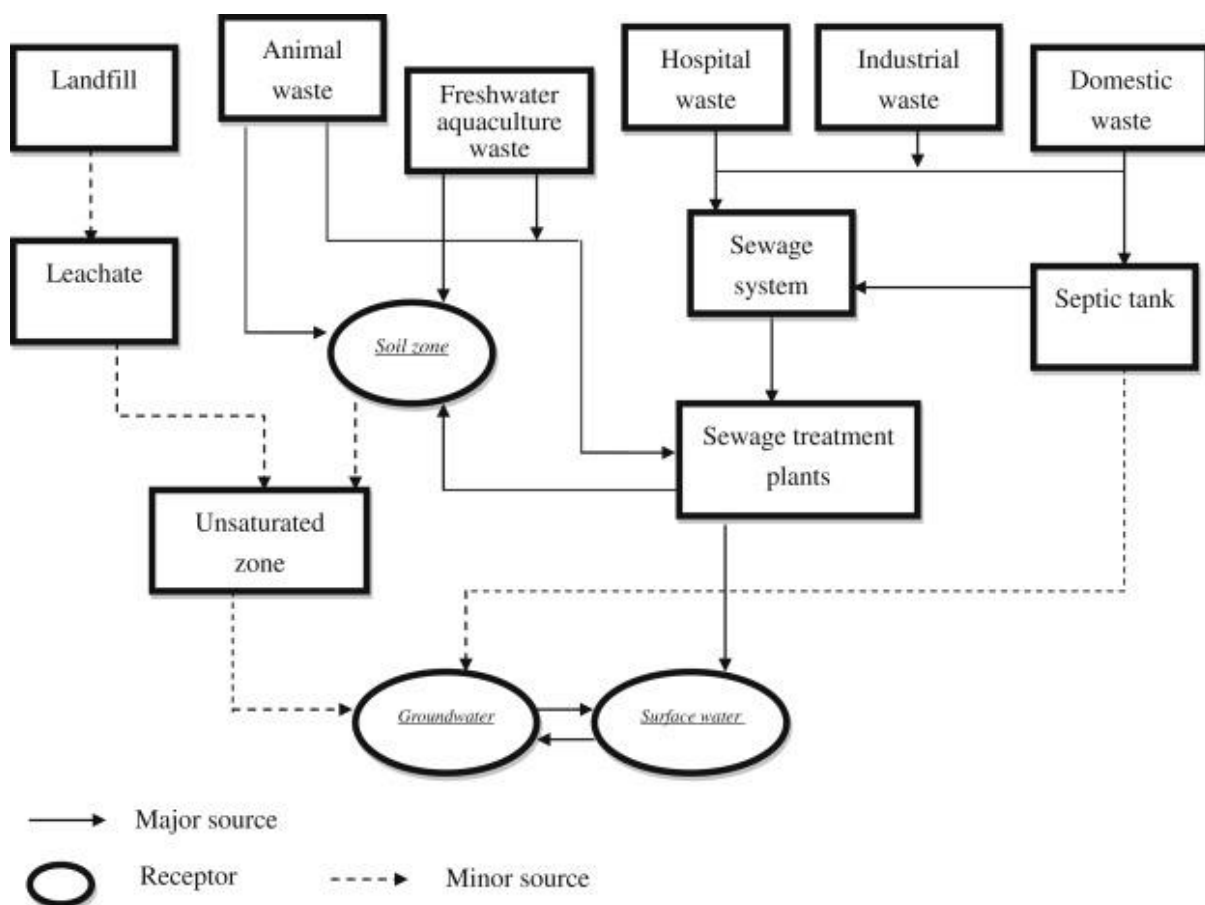
3.2 Výskyt léčiv v prostředí

Farmaceutika a výrobky osobní péče (PPCP) zahrnují řadu chemických molekul s různými funkcemi a fyzikálně-chemickými a biologickými vlastnostmi, většinou jsou polárního charakteru. Farmaceutické přípravky se používají především k prevenci nebo léčbě onemocnění lidí a zvířat, zatímco výrobky osobní péče se používají ke zlepšení kvality každodenního života a zahrnují produkty jako zvlhčovače, rtěnky, šampony, barvy vlasů, deodoranty a zubní pasty. PPCP pro lidské použití se obecně vylučují a vypouštějí do kanalizace po použití, sloučeniny se pak mohou uvolňovat do povrchových vod nebo vstoupit do suchozemských systémů, pokud se kaly používají při využití v kompostech, rekultivacích nebo jako hnojivo pro zemědělskou půdu (Ternes et al. 2004; Kinney et al. 2006). Veterinární léčivé přípravky se uvolňují do životního prostředí buď přímo, aplikací přímo do organismů, nebo nepřímo během použití hnoje a kalů ze zařízení na živočišnou výrobu (Boxall et al. 2003). PPCP mohou být také uvolňovány do prostředí během průmyslové výroby (Fick et al. 2009). PPCP byly detekovány v přírodním prostředí po celém světě (Ramirez et al. 2009). Těmto sloučeninám se v současné době věnuje značná pozornost při detekování v přírodě. Kromě účinných látek obsahují léčivé prostředky pomocné látky a v některých případech pigmenty. Často mají menší význam pro životní prostředí (Kummerer 2009).

Existují další cesty expozice, včetně emisí z výrobních závodů (Fick et al. 2009), likvidace nepoužívaných léčiv v podobě odvozů na skládky, odtoky veterinárních léčiv a

přípravků z nepropustných povrchů na farmách, zavlažování odpadními vodami, únik emisí z odpadů a likvidace jatečně upravených těl zvířata (Boxal et al. 2012).

Z níže uvedeného obrázku 1, který ukazuje cesty, jak se léčiva vypouštějí do prostředí a pak se přenášejí na receptory. Existuje šest významných zdrojů: skládkování, živočišný odpad, sladkovodní akvakulturní odpad, nemocniční odpad, průmyslové odpady a domácí odpad. Receptory léčiv mohou být rozděleny do tří hlavních oblastí v přírodním prostředí, například do půdní zóny, do podzemních a povrchových vod (Lapworth et al. 2012).



Obrázek 1: Potenciální zdroje a způsoby znečištění léčivých látek v půdě a ve vodě (Li 2014).

Po uvolnění do prostředí podléhají biologickým, chemickým a fyzikálním degradačním procesům v čistírnách odpadních vod, během těchto procesů vznikají úplně nebo částečně odbourané metabolity nebo sloučeniny v nezměněné podobě. Většina čistíren odpadních vod (ČOV) nedisponuje zařízením na odbourávání komplexních léčiv, jelikož se při jejich budování a upravování kladl důraz na snadné a šetrné odstranění biologicky rozložitelných sloučenin uhlíku, dusíku, fosforu a také mikroorganismů (Le Minh et al. 2010; Ziyilan & Ince 2011). Vzhledem k tomu, že léčiva nejsou zcela degradována, jsou součástí kalu, případně jsou

vypouštěna do povrchových vod. Tato situace je velice znepokojivá, protože bylo prokázáno, že kvůli jejich toxicitě jsou biologicky dostupné pro živé organismy, v případě vstupu do potravního a potravinového řetězce vystavují organismy dalším rizikům (Ratola et al. 2012). Léčiva, která jsou primárně navržena tak, aby byla biologicky aktivní, mají v této souvislosti vliv i na necílové organismy. Dalším negativním důsledkem používání je zvyšování odolnosti bakterií, což vede k výskytu rezistentních bakterií vůči antibiotikům (Garcia-Rodríguez et al. 2014).

Dříve se nebralo v potaz, že by léčiva a produkty mohly mít ekotoxikologický dopad na životní prostředí. Současné studie jsou zaměřeny na detekci léčiv a produktů jejich transformace v prostředí (kvantita a kvalita). Tyto metody zahrnují například: kapalinovou chromatografii s tandemovou hmotnostní spektrometrií, která umožňuje detekci i stopového množství organických polárních polutantů (Kummerer 2010). Použitím výše zmíněných technologií bylo prokázáno v různých zemích, že léčiva a produkty jejich transformace se ve velké míře vyskytují ve vodách, které prošly procesem čištění a následně také v povrchových vodách. Bohužel až v posledních několika letech byly vydány podrobné pokyny k hodnocení případných nežádoucích účinků na životní prostředí. V souladu se směrnicí Evropské unie musí projít každé léčivo před registrací ekotoxikologickým testováním. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (anglicky: Food and Drug Administration, FDA) zveřejnil v roce 1998 pokyny pro posuzování humánních léčiv. Některé z těchto organických látek byly následně navrženy do regulačních seznamů. Posléze bylo prokázáno, že se výskyt těchto látek liší jak v jednotlivých zemích, tak i v průběhu doby sledování. K tomuto faktu přispívá také neustále stárnoucí populace a větší nároky na zkvalitnění úrovně života a spotřeba léčiv, následný obsah v prostředí bude mít tedy zvyšující se tendenci (Verlicchi et al. 2012).

3.3 Zdroje léčiv v prostředí

Spotřeba a používání léčiv má rozdílnou hodnotu ve všech zemích, ale obecně lze konstatovat, že je velmi vysoká. V rámci předních zemí Evropy se využívá okolo 3000 různých léčiv, jako jsou analgetika, antibiotika, hormony a mnoho dalších, dalším významným přispěvatelem je také obor veterinární medicíny, objem těchto spotřebovaných léčiv sahá do milionů tun ročně. Významným problémem je také výdej bez předpisu nebo nahrazování léčivy s podobným účinkem (Boxall et al. 2012).

Následný zdroj expozice léčiv může být rozdělen na dva způsoby – bodové znečištění a difúzní znečištění. Bodové znečištění je prvním identifikovatelným zdrojem, který pochází z oddělených míst, mezi nejvýznamnější zástupce patří průmyslový odpad, čistírna odpadních

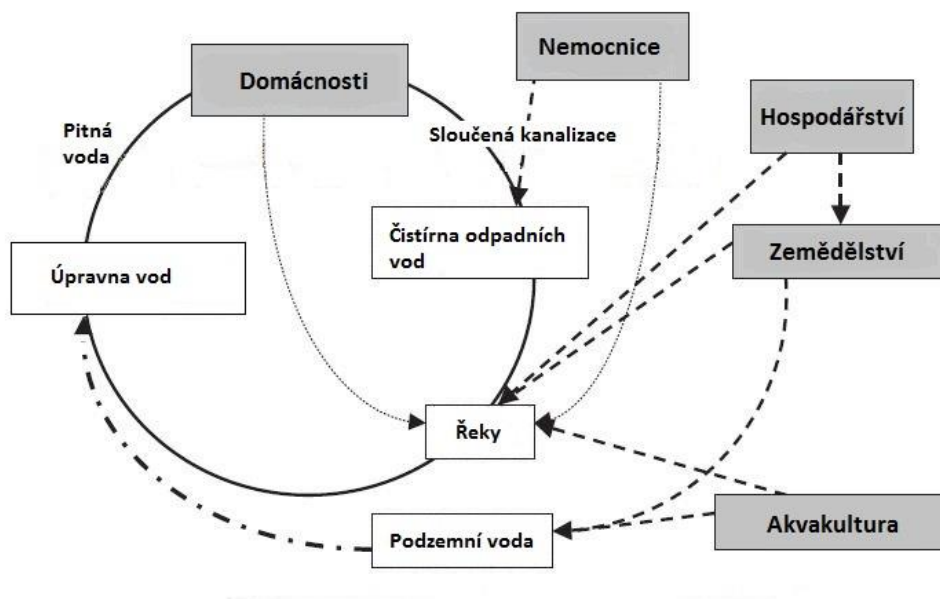
vod, jakož i septik jsou hlavním bodovým zdrojem půdní zóny a vodních zdrojů. Původ znečištění je charakteristický vysokou intenzitou na malou jednotku plochy. Naopak pro difúzní znečištění je charakteristické rozsáhlé plošné působení, s nižší intenzitou oproti bodovým zdrojům (Lapworth et al. 2012). Jedním z příkladů jsou odtoky zahrnující zemědělské kaly ze živočišného odpadu a hnoje, městské odtoky z domácností a úniky ze systémů a zařízení na zpracování odpadů (Bueno et al. 2012).

3.4 Nejčastější zástupci léčiv ve vodě

Jelikož se léčiva do prostředí nedostávají v takovém množství z výroby a zpracování, jedná se o zanedbatelný zdroj, hlavní podíl nesou odpadní vody z individuálního použití v domácnostech. Zanedbat v tomto hledisku nelze ani veterinární léčiva používaná v zemědělství, která nepodléhají degradačním procesům v ČOV a jsou vypouštěny přímo do prostředí (viz obrázek 2). Léčivé látky jsou vylučovány močí nebo stolicí, daleko větší význam mají nadbytečná nebo prošlá léčiva, která prakticky ve všech případech putují do odpadu a shromažďují se na skládkách komunálního odpadu (Ellis 2006), ty jsou zdrojem široké škály sloučenin s environmentálními, přírodními a lidskými zdroji (Eggen et al. 2012). Odpad uložený na skládce může obsahovat složky, které mohou nepříznivě ovlivnit úroveň životního prostředí. Kromě toho mohou skládky komunálního odpadu vytvářet výluhy, které obsahují významné množství rozpuštěné organické hmoty, těžkých kovů a dalších nečistot (Li et al. 2009). Jedná se o odpadní vodu, která je infiltrační vodou interagující s tekutinami, pevnými látkami a plyny, které vznikají v místech zakopaného odpadu (Buszka et al. 2009). Podle studie Buszky et al. (2009) se zjistilo, že v pozorovacích vrtech, které se nacházejí a svahu skládky, existuje několik druhů kontaminantů, jako jsou hormony, léčiva a retardéry hoření. Další výzkum od Barnes et al. (2004) v USA má podobné zjištění, že dobře uzavřená skládka má vysokou koncentraci léčiv v podzemní vodě, protože na skládce se vytváří organická odpadní voda a výluh, který proniká do podzemních vod a je vypouštěn do povrchové vody.

Skládky komunálních odpadů jsou považovány za jeden z nejvýznamnějších zdrojů léčiv ve vodním prostředí (Glassmeyer et al. 2005). Existuje mnoho studií provedených v různých zemích, jako je Velká Británie, Austrálie, USA a Španělsko, které uvádějí, že na většině těchto míst je možné s jistotou nalézt množství v rozmezí 16 až 54 a více druhů léčivých látek v odpadních vodách (Petrovic et al. 2006). Většina odpadních vod je vypouštěna do čistírny odpadních vod prostřednictvím kanalizace a některé z nich vstupují do životního prostředí přímo uvolněním léčivých přípravků z léčivých a osobních prostředků (PPCP) během koupání (Daughton & Ternes 1999). Podle studie Gómeze et al. (2006), který prováděl studii

zbytků vybraných 16 velice frakventovaných léčiv (např. antiepileptického karbamazepinu, sedmi analgetik / protizánětlivých léčiv, kyselina mefenamová, indomethacin, ibuprofen, naproxen, diklofenak, ketorolak a acetaminofen, analgetický opiátový kodein, dva antidepresiva fluoxetin a paroxetin, beta-blokátory atenolol a propranolol, antibiotikum trimetoprim, metronidazol a erythromycin a poslední lék na vředy ranitidin v konečném počtu měl každý lék pravděpodobnost nálezu vyšší než 75 %, až na jedinou výjimku, kterou byl ranitidin s pravděpodobností nálezu 45 %. Některé studie zkoumaly výskyt léčiv v odpadních vodách a přítoku čistíren odpadních vod a zjistili, že odstranění léčivých přípravků je neúplné (Vieno et al. 2007; Snyder 2008; Bueno et al. 2012). Například podle studie Gao et al. (2012 b), některé antibiotika nemohou být zcela odstraněna v čistírnách odpadních vod, hodnota účinnosti odstraňování se pohybuje od 34 % do 72 %.



Obrázek 2: Zdroje odpadů v městském systému vodních zdrojů a odpadních vod (Ellis 2006).

Po dokončení procesu čištění jsou zbytky odpadních látek ředěny v povrchové vodě. Z důvodu nedostatečně efektivních čistících procesů, které se využívají v čistírnách odpadních vod, bylo by vhodné vystavit přečištěnou vodu další oxidaci, přefiltrování přes aktivní uhlí nebo membránové filtry. Tímto způsobem by bylo možné dosáhnout úplného odstranění léčiv a jejich produktů transformace, při membránové filtraci by bylo takto možné odstranit až 99 %

zbytkových látek (Ternes et al. 2002). Podle studie, která se zabývala například obsahem karbamazepinu v podzemních vodách, je schopný zůstat v nezměněné podobě 8 až 10 let (Drewes 2009).

Mimo vody, které putují do čistíren odpadních vod, je možné využívat alternativu v podobě nádrže septiků, které jsou také důležitým zdrojem léčiv vstupujících do vodního prostředí a do půdy. Tyto nádrže fungují podobně jako malá čistírna odpadních vod, která převážně sbírá odpad z domácností, případně z nemocnic a jiných míst, kde dochází ke vzniku odpadu. Podle studie, kterou provedli Godfrey et al. (2007) zkoumal výskyt a přetrvávání 22 cílových léčiv v odpadních vodách septiků a dvou mělkých, hrubozrnných vodonosných vrstvách v západní Montaně. Dvanáct sloučenin (acetaminofen, kofein, kodein, karbamazepin, kotinin, erythromycin-18, nikotin, paraxanthin, ranitidin, sulfamethoxazol, trimethoprim a warfarin) bylo zjištěno ve výtoku ze septiků vysoké školy. Tři z dvanácti sloučenin, karbamazepin, sulfamethoxazol a nikotin, byly zjištěny v podkladovém písku a štěrkovém vrstvě po průniku odpadních vod přes zónu s mocností dvou metrů písku. Zmíněná studie, následována dalšími studiemi (Godfrey et al. 2007; Carrara et al. 2008; Conn et al. 2010), rovněž zjistily, že septický systém v USA obsahuje podobné druhy léčiv včetně ibuprofenu, paracetamolu, kyseliny salicylové a triclosanu, to znamená potenciální nebezpečí pro zdroj podzemní vody, především v místech, kde nejsou zdroje podzemní vody v takové hloubce a vodonosé vrstvy mají vysokou průchodnost (Lapworth et al. 2012). Existuje také riziko, že únikem septického systému dojde ke znečištění půdy a vodních zdrojů (Li 2014). Z tohoto důvodu je potřeba rozšíření geochemických výzkumů systémů podzemních vod s dopadem na splaškové odpady tak, aby zahrnovaly odběr vzorků pro vybraná léčiva.

V rozhraní povrchové vody podzemní vody, které je znázorněno na obrázku 1, je nepřímou cestou výměny povrchové a podzemní vody odtokem a migrací směrem dolů v důsledku útlumového mechanismu půdy a nenasycené zóny (Lapworth et al. 2012). Podle průzkumu, který provedl Pal et al. (2010) zjistil, že ve vzorcích vody z říčních toků existují různé druhy farmaceutických sloučenin s vysokou koncentrací. Proto mohou být voda i znečišťující látky z povrchu vyměňovány a převáděny do podzemní vody přirozenou i umělou výměnou přes boční a vertikální hydraulickou výměnu. V důsledku toho mohou být podzemní vody kontaminovány povrchovou vodou a naopak (Drewes 2009).

Z hlediska výskytu látek v povrchové vodě, se ve velkém množství vyskytují mimo léčiv také látky jako steroidní léčiva, repelenty proti hmyzu, parfémy, hormony a další léčiva bez lékařského předpisu i tyto látky představují velké nebezpečí, malá koncentrace dokáže být velmi nebezpečná pro vybrané druhy organismů (Ternes 1998). Mimo vody na povrchu je

v rámci zlepšování kvality vodních zdrojů také monitorována kvalita podzemních vod. Současným trendem je zvyšování počtu regulovaných sloučenin, podle norem pro pitnou vodu, jedná se o evropské směrnice 2000/60/EC a 2006/118/EC stanovují environmentální cíle pro ochranu podzemních vod a na nich závislých ekosystémů. Hlavní body jsou například stanovení povolených hodnot koncentrací v povrchových / podzemních vodách u většího počtu léčiv a snaha snížit koncentrace detekovaných léčiv v prostředí pod tyto normy (Lapworth et al. 2012).

Výskyt léčiv v povrchových vodách, ČOV a podzemních vodách byl shrnut a uveden v tabulce 1, která je získána z několika studií shrnutých Li et al. (2014), farmaceutické prostředky zde uvedené, jsou léčiva detekována s vysokou četností v odtoku odpadní, povrchové a podzemní vody, obecně dochází ke snížení koncentrací léčiv v ČOV, a proto je hodnota na odtoku z čistíren odpadních vod do podzemních a sladkovodních zdrojů výrazně nižší. Je pravděpodobné, že může dojít k poklesu vlivem působení přirozeného procesu, např. biotransformací, fotolýzou, sorpcí, výparů a disperzí, díky těmto procesům může být hodnota koncentrace léčiv v povrchové vodě menší (Gurr a Reinhard 2006).

Tabulka 1: Výskyt a koncentrace léků nacházejících se v odpadních vodách, sladkých i podzemních vodách z Ameriky, Evropy a Asie (Li 2014).

Sources	Range of concentration (ng/l)									Lowest PNEC (ng/l)
	America			Europe			Asia			
	Effluent, WWTP/STP	Freshwater – rivers, canals	Groundwater	Effluent, WWTP/STP	Freshwater – rivers, canals	Groundwater	Effluent, WWTP/STP	Freshwater – rivers, canals	Groundwater	
Location	New Mexico, Balkan	New Jersey, Canada	California, Canada	Spain, Italy	Spain	Pan-European	Taiwan, Korea	Taiwan, Vietnam		
Compounds										
<i>Antibiotics</i>										
Trimethoprim	2550	145	18	39	59.9		2000	1808		1000
Ciprofloxacin		77	0.28	499	n.d ^a		2050		40	20
Sulfamethoxazole	310	170	458	185	33	38	397	4330	3	20,000
<i>Analgesics</i>										
Naproxen	1550	555			80.5					37,000
Ibuprofen	11900	203	3.97	8000	468	395	1600	30		5000
Acetaminophen			1890		40					9200
Ketoprofen		16		940	293	2886	128	620		15.6 × 10 ⁶
Diclofenac	4200			740	794	24	1760	62		10000
Salicylic acid				3170	184					11200
<i>Antiepileptic</i>										
Carbamazepine	1550	735	420	150	366	3600	21000	120		25000
<i>Stimulants</i>										
Caffeine			290	300	568	4500	3180			
Reference	Brown et al., 2006	Gibs et al., 2013	Van Stempvoort et al., 2013	Martín et al., 2012	Calderón-Preciado et al., 2011	Loos et al., 2010	Sim et al., 2011	Chang et al., 2008		
	Terzic et al., 2008	Kleywegt et al., 2011	Fram and Belitz, 2011	Al Aukidy et al., 2012	López-Serna et al., 2012		Fang et al., 2012	Hoa et al., 2011		

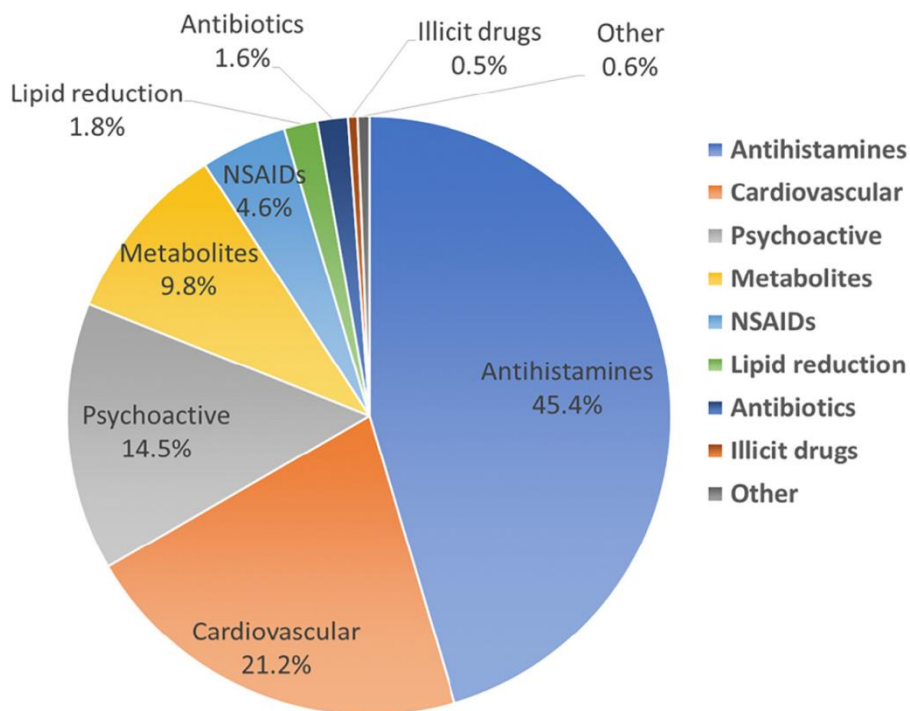
V Asii jsou koncentrace léků, jako je trimetoprim a sulfamethoxazol, vysoké jak v odpadních vodách, tak v čisté vodě. Studie, kterou provedl Phan et al. (2011) zjistila, že vysoká koncentrace antibiotik vyskytujících se v odtoku odpadních a také povrchových vod, může být způsobena vysokým využíváním těchto léků a lidé v mnoha zemích, zejména v Číně, na ně nepotřebují lékařský předpis (Martín et al. 2012). Kromě toho je sloučenina karbamazepin kontinuálně detekována v odpadní, povrchové a podzemní vodě. Je to především proto, že

čistírny odpadních vod dostatečně neodstraní zbytky léčiv z odpadní vody a také vysoké odolnosti vůči biologickému rozkladu (Ternes et al. 2002). Výzkum od Zhang et al. (2013) ukazuje, že odstranit karbamazepin se daří pouze z asi 2-3 %, což pravděpodobně vysvětluje přetrvávající výskyt v životním prostředí.

3.5 Nejčastější zástupci léčiv v půdě

Cesty, jakými se léčiva dostávají do půdního prostředí, jsou zejména aplikací stabilizovaných čistírenských kalů, který je jedním z primárních zdrojů, dále pak zavlažování přečištěnou vodou z čistíren odpadních vod a aplikací biologických hnojiv, která neprošla žádnými procesy čištění, tyto činnosti můžeme označit nejvýznamnějším difúzním zdrojem léčiv, která se dostávají do půdy a do sladkovodních zdrojů (Harrison et al. 2006). Čistírenský kal je zbytkem zpracování odpadních vod. Některé z kontaminantů jsou však v čistírnách odpadních vod nezměněny nebo neúplně odstraněny. Pokud jde o studii Kinney (2008), nejvyšší koncentrace léků nalezených v čistírenském kalu je thiabendazol (asi 5000 µg / kg) a další druhy léčiv, jako je kofein a karbamazepin.

Některé nedávné studie zjistily, že využití odpadních vod pro zavlažování vede k výskytu některých léků a dalších nečistot v zavlažovaných půdách, zejména v rozvojových státech jako Čína a Tunisko (Wu et al. 2010; Gibson et al. 2010; Chen et al. 2011; Fenet et al. 2012; Durán-Álvarez et al. 2012). Odpadní voda je aplikována na půdu a následně proniká do podzemní vody, což negativně ovlivňuje i kvalitu podzemních vod. Pokud bychom, jsme se zaměřili oblast bývalého Československa, tak například podle Mackul'aka et al. (2016), který testoval odpadní vodu ve vybraných nemocničních zařízeních a zaměřoval se na detekci 29 nejvyužívanějších druhů léčiv. Bylo zjištěno, že prakticky všechny látky se v daných vzorcích nacházejí v menších či větších koncentracích, k těm nejkoncentrovanějším sloučeninám patří tramadol (max 1570 ng / dm³) a cotinin (1980 ng / dm³). Koncentrace vyšší než 100 ng / dm³ ve vypouštěné odpadní vodě byla dosažena také u léčiv, jako jsou kodein, oxazepam, oxykodon a venlafaxin. Přičemž nejvyšší výskyt 93 léčiv, nelegálních drog a jejich metabolitů byl zkoumán ve stabilizovaném čistírenském kalu z pěti městských čistíren odpadních vod na Slovensku. Nejvyšší zjištěné hodnoty měl fexofenadin (110 kg / rok), verapamil (28 kg / rok) a citalopramu (20 kg / rok). Dané vzorky dále obsahovaly celkem 52 zástupců napříč skupinami léčiv, zastoupení daných skupin léčiv zobrazeno v obrázku 3 (Ivanova et al. 2018).



Obrázek 3: Profil léčiv a příbuzných sloučenin v čistírenském kalu, z daných 5 čistíren odpadních vod zkoumaných na Slovensku (Ivanova et al. 2018).

Popřípadě je samotným znečišťovatelem půdy i chované zvíře, do kterého jsou v průběhu života aplikované různé látky. Mezi dominantní skupinu léčiv, které se dostávají do prostředí kvůli zemědělství a živočišné výrobě, jsou především antibiotika, která se ve velkém množství využívají v chovu prasat a drůbeže (Sim et al. 2011).

Následnému působení těchto látek a jejich reziduí, jsou vystaveny rostliny, což může ovlivňovat jejich vývoj. Přímým působením mohou být vyvolány negativní účinky, mimo jiné tyto látky působí také na půdní mikroorganismy a tím narušují její symbiózu. Narušením funkce těchto mikroorganismů vede k nedostatku dostupných živin pro další organismy což má vliv na průběh procesy v půdě, jakými je například pomalejšímu rozkladu organické hmoty nebo pomalejší denitrifikaci, čímž jsou živiny pomaleji rozkládány a recyklovány. Vlivem přítomnosti antibiotik v půdě může docházet k eliminaci či změně druhové zastoupení mikrobiálních společenstev nebo se mohou selektovat rezistentní druhy. Dále bylo zjištěno, že nízké koncentrace léčiv mohou po určitou dobu ovlivňovat růst a vývoj rostlin (Grassi et al. 2013). Dostupnost léčiv je také ovlivňovaná půdními charakteristikami, které zde hrají také svoji roli, jako je například obsah organického uhlíku nebo sorpční kapacita půdy (Matamoros et al. 2009).

Koncentrace léčiv kolísají během roku a jejich hodnota je odlišná i v různých hloubkách půdy. Jejich obsah v půdě závisí na vypařování, množství a typu vegetace, chemické a

biologické degradaci, sorpci a přijatém množství rostlinami. Hlavním faktorem v půdním prostředí je právě zmiňovaná sorpce, která mobilitu organických sloučenin včetně daných léčiv, naopak vypařování a degradace jsou procesy, které napomáhají k odstraňování těchto sloučenin (Xu et al. 2009). O mobilitě a odolnosti vůči degradačním faktorům napovídá i fakt, kdy je možné tyto látky nalézt i v hloubce půdy okolo 70 cm (Monteiro & Boxall 2009).

Nejčastěji identifikovaná léčiva v půdě můžeme vidět v tabulce 2 (Li 2014). Jedná se o antibiotika (trimethoprim, sulfadiazin), analgetika (ibuprofen a diclofenac), protibakteriální látky (triclosan) a antiepileptikum (karbamazepin). Nejčastěji uváděným léčivem je antiepileptikum karbamazepin, které má nejvyšší zjištěnou koncentraci, přičemž nejvyšší koncentrace (asi 60 µg / kg) zaznamenaná v Sungai Pelek v Malajsii. Karbamazepin je nejčastějšími léčivem zjištěným v půdě v pěti studiích (Kinney 2008; Gibson et al. 2010; Wu et al. 2010; Chen et al. 2011; Ho et al. 2012), do půdy může vstupovat různými způsoby. Podle studií Gibson et al. (2010) a Chen et al. (2011) vstupuje do půdy prostřednictvím odpadní vody a aplikace kalů na půdu v údolí Tula, Mexiko a Hebei v Číně. Tyto dvě místa trpí vážným nedostatkem vody a nerovnoměrným rozdělením vody, což vede k opětovnému využití odpadní vody pro zavlažování v zemědělství (Siemens et al. 2010). Proto se odpadní voda včetně léčiv vypouští do půdní zóny. Jeden z hlavních důvodů, proč karbamazepin zůstává v odpadní vodě i v půdě s vysokou četností, je, že je odolný vůči degradaci a pak potenciálu akumulace koncentrace v čase (Gibson et al. 2010).

Cesta veterinárních antibiotik může být více různorodá na rozdíl od léčiv pro člověka. Nejde pouze o přímou aplikaci v akvakultuře, ale také o aplikaci kalu a hnoje (Ho et al. 2012). Podle výzkumu Zhang et al. (2006), má Čína nejvyšší úroveň odolnosti proti antibiotikům, po níž následuje Kuvajt a Amerika, podle průzkumu provedeného Bi et al. (2000), využívá antibiotika v Číně až 59,4 % domácností a míra zneužívání těchto látek byla 35,7 %. Díky tomu je možné vysvětlit, že frekvence léků zjištěných v půdě je vyšší než u jiných zemí. Existuje však pouze omezená studie o výskytu léčiv v půdě kvůli nedostatku vhodných přístrojů a metod, které umožňují přesné měření léků s nízkou koncentrací v komplexních maticích (Zhang et al. 2006)

Tabulka 2: Koncentrace léků nalezených v půdě v různých zemích (Li 2014).

Country/region	Range of concentration (µg/kg)	Number of samples	Reference
Carbamazepine			
Mexico	2.6–7.5	4	Gibson et al., 2010
Hebei, China	0.02–0.06	18	Chen et al., 2011
USA (a)	n.d ^a	3	Kinney, 2008
USA (b)	0.7–1.4	1	Wu et al., 2010
Trimethoprim			
USA (a)	n.d– 0.64	3	Kinney, 2008
Hebei, China	0.64–2.15	18	Chen et al., 2011
Malaysia	3.1–60.1	10	Ho et al., 2012
Ibuprofen			
Mexico	n.d – 0.1	4	Gibson et al., 2010
Hebei, China	1.51–5.03	18	Chen et al., 2011
Diclofenac			
Mexico	n.d	4	Gibson et al., 2010
Hebei, China	0.35–1.16	18	Chen et al., 2011
Sulfadiazine			
Hebei, China	1.15–3.82	18	Chen et al., 2011
Malaysia	n.d	10	Ho et al., 2012
Triclosan			
USA (b)	n.d	1	Wu et al., 2010
Mexico	n.d – 16.7	4	Gibson et al., 2010

^a n.d = Concentration not detected.

3.6 Maximální přípustná hranice výskytu léčiv v životním prostředí

Nejnižší předpokládaná hladina bez účinků (PNEC) je uvedena v tabulce 3 (Li 2014). Je to standard, stanoven koncentrací bez pozorovaných účinků u nejcitlivějších druhů, především toxicita na rybách, dafniích nebo řasách. Obvykle se odvozuje od nejnižší dostupné akutní smrtelné koncentrace 50 % (LC50), koncentrace 50 % účinku (EC50) nebo koncentrace 50 % inhibice (IC50) dělené hodnotícím faktorem 1000. Obecně platí, farmaceutické koncentrace na celém světě jsou pod úrovní PNEC. Některé léky jako trimetoprim, ciprofloxacin a ibuprofen překračují hladinu PNEC ve vodě, která pochází z čistíren odpadních vod, tyto údaje jsou jasným argumentem pro zlepšení v postupech a technologiích v čistírnách odpadních vod. Například koncentrace ibuprofenu a trimetoprimu v Americe a Asii jsou zhruba dvakrát vyšší než úroveň PNEC ve srovnání s koncentracemi v čerstvé vodě (Pal et al. 2010).

Tabulka 3: Hodnota PNEC a daných hormonů v konkrétních státech (Li 2014).

Compound/Location	Maximum concentration (ng/l)						
	Estriol	Estrone	17 β -estradiol	17 α -estradiol	17 α -ethinylestradiol	Testosterone	Androstenedione
Effluent, WWTP/STP							
USA	590	n.d ^a	n.d	180			
Sweden		70	9.2		n.d		
South Korea	25	36	<1.0		1.3	1.1	3.5
Freshwater – rivers, canals							
Austria	1.9	4.6	1.2	0.31	0.33		
France		0.3		n.d	n.d	3.4	1.8
South Korea	n.d	5.0	n.d		n.d	n.d	2.6
Groundwater							
France		3.5		1.6	3	6	2.6
Austria	0.16	1.6	0.79	0.21	0.94		
Lowest PNEC	1520	100	10		30		

^a n.d = Concentration not detected.

3.7 Sorpční schopnost půdy

Molekuly různých látek, ionty a části sloučenin poté co se dostanou do půdního prostředí, váží na půdní částice. Předpokladem je velký vnější, popř. vnitřní měrný povrch částic malých až koloidních rozměrů. Nositel této vlastnosti je tedy jíl spolu s koloidní organickou složkou. Poutání látek probíhá podle více mechanismů:

- a) mechanická sorpce:** částice se zadržují v jemných, zúžených nebo slepě končících pórech.
- b) fyzikální sorpce** se děje na fázovém rozhraní díky povrchovým jevům na tuhé fázi, přičemž dochází ke zvýšení koncentrace molekul látek na povrchu a k jejímu poklesu v roztoku. Současně se snižuje volná povrchová energie. Adsorpce neutrálních molekul zpravidla není spojena s desorpcí jiných molekul.
- c) fyzikálně chemická sorpce** je děj, při kterém dochází k výměně především kationtů mezi tuhou fází a roztokem v ekvivalentním poměru.
- d) chemická sorpce** vytváří ionty za daných podmínek (prostředí) málo rozpustné sloučeniny zadržované v pórech, a to tím snáze, čím je nižší jejich produkt rozpustnosti.
- e) biologická sorpce** je důsledkem životní činnosti organismů. Váže CO₂, vodu a živiny do organických látek, z nichž se uvolňují až po odumření a mineralizaci rovnováha (Němeček et al. 1990).

V případě sorpce organických polutantů, jako jsou léčiva, lze obecně odlišit typem přitažlivých sil upravujících sorpční rovnováhu. Dva hlavní sorpční procesy a) hydrofobní sorpce na nenabitá místa organické hmoty a b) iontovou (elektrostatickou) sorpcí na variabilně nebo trvale nabitě povrchy minerálních fází nebo oxidů kovů (Schaffer & Licha 2015).

Hydrofobní sorpce je proces řízený entropií, kdy sorpce neutrálních (neionizovaných) sorbatů na hydrofobních površích je často vysvětlena výskytem nescifických interakcí van der Waalsových sil (interakce dipólu nebo indukovaného dipólu) (Goss & Schwarzenbach

2001; Worch 2004). Naproti tomu nehydrofobní sorpce může být přisuzována zejména elektrostatickým sorpčním mechanismům, kde hraje klíčovou roli coulombova síla, jako je iontová výměna, povrchová komplexace, mechanismy donoru a akceptoru elektronů (např. vodíkové vazby), výměna ligandu a kationtovými můstky (Senesi 1992; Tolls 2001; Kah a Brown 2007; MacKay a Vasudevan 2012).

Sorpce je dynamický proces nicméně míra sorpce dané látky na sorbent, tj. například na půdní částice se zpravidla popisuje pomocí adsorpčních izoterem, které vyjadřují rovnovážný stav mezi koncentrací látky rozpuštěné v půdní vodě (C , $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) a koncentrací látky nasorbované na půdní částice (S , $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$). Tento vztah může být popsán řadou rovnic, například:

$$\text{lineární: } S = K_d * C \quad (1)$$

$$\text{Freundlichovou: } S = K_F * C^{1/n} \quad (2)$$

$$\text{Langmuirovou: } S = S_{\max} * K_L C / (1 + K_L C) \quad (3)$$

kde K_d je distribuční koeficient ($\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$), K_F je Freundlichův sorpční koeficient ($\text{cm}^{3/n}\cdot\mu\text{g}^{1-1/n}\cdot\text{g}^{-1}$), n je Freundlichův exponent (-), S_{\max} je sorpční maximum ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) a K_L je Langmuirova konstanta ($\text{cm}^3\cdot\mu\text{g}^{-1}$).

Sorpční léčiv se zabývala již řada studií. Léčiva jsou organické látky, které se na rozdíl například od pesticidů, vyskytují v prostředí nejen v neutrální formě, ale i ve formě kationtů, aniontů nebo také ve formě obojetných (zwitter) iontů. Jejich sorpce je pak řízena různými mechanismy (Schaffer & Licha 2015). Sorpce neiontových molekul je převážně tvořena hydrofobním rozdělením na půdní organickou hmotu prostřednictvím slabých van der Waalových a elektron donor-akceptorových interakcí. Iontové sloučeniny jsou sorbovány na nabitý povrch sorbentu, díky silnějším elektrostatickým mechanismům, jako jsou výměna kationtů, kationtové můstky a komplexace (Carmosini & Lee 2009). Sorpce kationtových molekul je řízena hlavně přitažlivostí k negativním nábojům na pevném povrchu jílových minerálů, organické hmoty. Aniontové molekuly jsou nakonec sorbovány na kladně nabitým povrchu půdních složek, případně kationtovými můstky na záporném náboji (Kočárek et al. 2016). Distribuce nábojů obojetné molekuly by měla umožnit orientaci, která umožňuje optimální interakci se sorpčními místy sorbentu. Sorpční afinity různě nabitých molekul léčiv jsou tak ovlivněny různými vlastnostmi půdy. To znamená, že sorpce není dominantně ovlivněna pouze organickou hmotou půdy, jak se často předpokládá u neutrálně nabitých organických sloučenin (např. pesticidů).

Sorpční léčiv v různých formách se ve svěstudii zabývala např. Kodešová et al. (2015). V této studii Freundlichovy koeficienty léčiv v kationtové formě (clindamycin, claritromycin, atenolol a metoprolol) pozitivně koreloval s nasyceností bazickými kationty, tj. zvyšovala se s počtem negativně nabitých sorpčních míst. Na druhou stranu K_F sulfametoxazolu, který se v půdách nacházel buď v neutrální, nebo aniontové formě, pozitivně koreloval s hydrolytickou aciditou a negativně se stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (tabulka 4). V tomto případě tyto korelace nezcela vysvětlují mechanismy sorpce. V případě sorpce v půdách s nízkým pH (tj. s vyšší hydrolytickou aciditou) byly molekuly v neutrální formě a proto byly více sorbovány díky interakci s organickou hmotou. V půdách s vyšším pH byly molekuly v aniontové formě, proto byly částečně odpuzovány od převážně negativně nabitého povrchu půdních částic. Sorpce byla dále dána interakcí s organickou hmotou, malá část mohla být sorbována kladně nabitými částicemi.

Tabulka 4: Korelační koeficienty popisující vztah mezi hodnotami K_F ($\text{cm}^{3/n} \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) pro studovaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , obsah organického uhlíku C_{ox} (%), obsah CaCO_3 (%), kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), slanost ($\mu\text{S cm}^{-1}$), hustota částic ρ_s (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%) (Kodešová et al. 2015).

Soil property	Freundlich adsorption coefficients, K_F , for						
	Trimethoprim	Sulfamethoxazole	Clindamycin	Clarithromycin	Atenolol	Metoprolol	Carbamazepine
$\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$	-0.199	-0.831***	0.684**	0.702**	0.363	0.255	-0.223
pH_{KCl}	-0.200	-0.753**	0.600*	0.632*	0.296	0.176	-0.204
C_{ox}	0.718**	0.409	0.150	-0.152	0.641*	0.624*	0.948***
CaCO_3	-0.072	-0.416	0.725**	0.800***	0.392	0.466	0.042
CEC	0.696**	-0.016	0.682**	0.467	0.897***	0.915***	0.748**
HA	0.141	0.987***	-0.690**	-0.661*	-0.296	-0.225	0.391
EA	-0.077	0.787**	-0.623*	-0.553*	-0.289	-0.288	0.116
BCS	0.630*	-0.251	0.815***	0.603*	0.926***	0.926***	0.619*
SCS	0.126	-0.764**	0.795**	0.724**	0.514	0.489	-0.022
Salinity	0.397	-0.199	0.565*	0.374	0.667*	0.673**	0.456
ρ_s	-0.743**	0.089	-0.586*	-0.276	-0.911***	-0.861***	-0.772**
Clay	0.415	-0.194	0.729**	0.562*	0.642*	0.758**	0.349
Silt	0.673*	0.153	0.426	0.266	0.585*	0.692**	0.537
Sand	-0.691**	-0.117	-0.503	-0.329	-0.641*	-0.757**	-0.555*

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

Studie Klementa et al. (2018) se zabývala sorpcí 3 léčiv, jmenovitě irbesartanu, fexofenadinu a citalopramu (tabulka 5). V případě fexofenadinu hodnota K_F pozitivně korelovala s hydrolytickou aciditou, což je podobné chování sulfametoxazolu (Kodešová et al. 2015) a negativně korelovala s obsahem jílovitých částic. K_F Irbesartanu koreloval pozitivně s výměnnou aciditou a negativně nasyceností bazickými kationty a stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty, tj. s rostoucím počtem negativně nabitých sorpčních míst. V případě posledního léčiva, citalopramu byla nalezena pozitivní korelace mezi K_F a

nasyceností bazickými kationty, podobně jako pro další pozitivně nabitě molekuly léčiv například clindamycinu nebo claritomycinu (Kodešová et al. 2015).

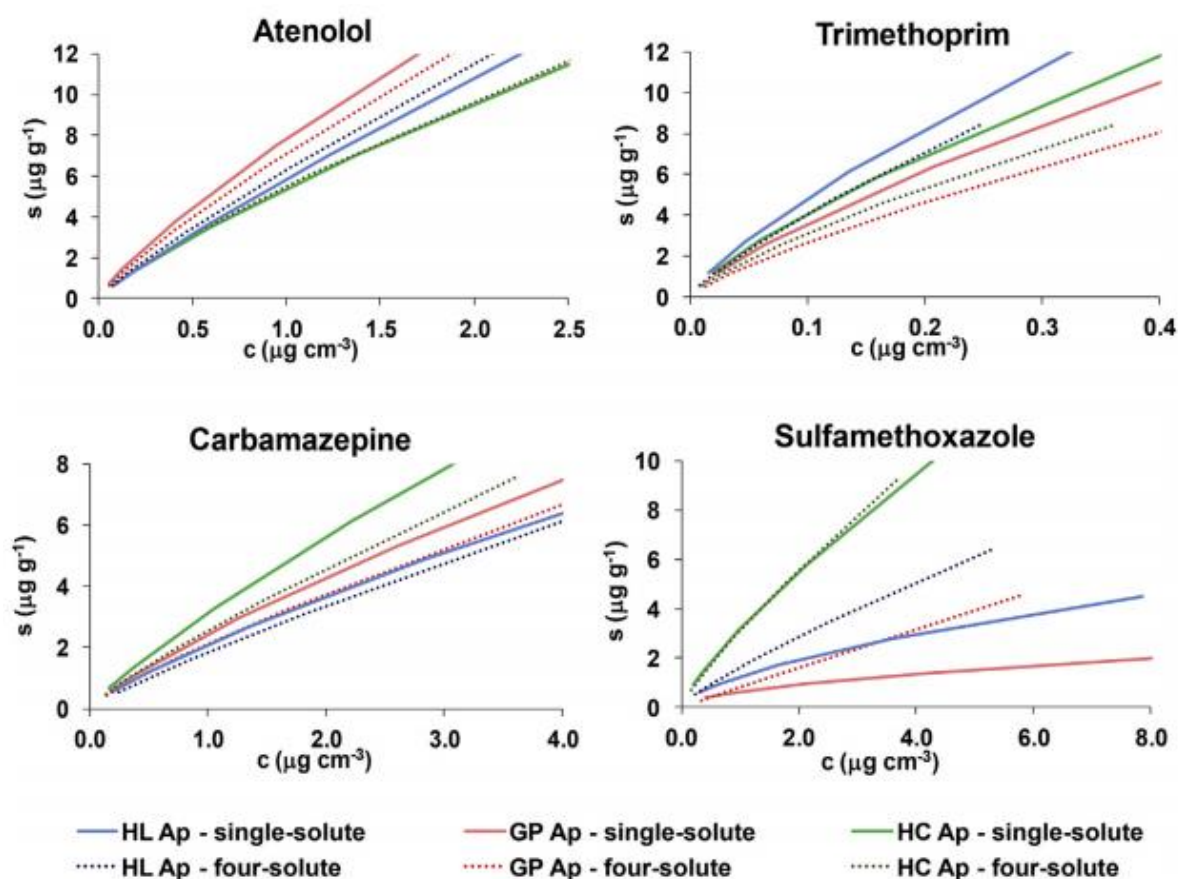
Tabulka 5: Korelační koeficienty popisující vztah mezi K_F ($\text{cm}^3/n \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) pro studovaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , obsah organického uhlíku Cox (%), obsah CaCO_3 (%), kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), slanost ($\mu\text{S cm}^{-1}$), hustota částic ρ_s (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%) (Klement et al. 2018).

	Citalopram	Irbesartan	Fexofenadine
Cox	0.453	-0.364	-0.076
CaCO_3	0.477	-0.355	-0.306
$\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$	0.974***	-0.872*	-0.759*
pH_{KCl}	0.967***	-0.891**	-0.769*
EA	-0.713	0.880**	0.599
CEC	0.714	-0.673	-0.409
HA	-0.831*	0.677	0.771*
BCS	0.854*	-0.779*	-0.564
SCS	0.869*	-0.946**	-0.748
Salinity	0.920**	-0.794*	-0.741
Clay	0.738	-0.882**	-0.799*
Silt	0.657	-0.779*	-0.471
Sand	-0.733	0.872*	0.613

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Léčiva se však v prostředí nacházejí ve směsích. Jejich sorpce tak může být ovlivněna jejich interakcí, tj. například zmírnění sorpcí díky jejich kompetici o stejné sorpční místo nebo naopak zvýšení sorpce díky jejich synergii. Například ve studii Kočárek et al. (2016), můžeme pozorovat rozdílné sorpce léčiv, pokud se sorbují samostatně nebo naopak ve směsi. Obrázek 4 znázorňuje sorpci 4 léčiv (atenolol, trimethoprim, carbamazepin, sulfametoxazol) ve třech půdách hnědozemi modální, šedozezi modální a kambizezi modální. V případě atenololu, jehož sloučenina měla nejvyšší frakci molekul v kationtové formě, je patrné, že může být sorpce ovlivněna kladně, pozitivně nebo může být nezměněna záleží především na typu půdy a daném pH. Sorpce trimetoprimu ve směsi se snížila, díky kompetici s ostatními léčivy, tj. sorpci atenololu na částice jílu, sulfamethoxazolu a karbamazepinu na organickou hmotu půdy. V případě karbamazepinu se ve všech třech půdách jeho sorpce v přítomnosti dalších léčiv snížila. Tyto rozdíly lze přičíst konkurenci mezi léčivy. Karbamazepin se vyskytoval v neutrální formě, proto jeho sorpce byla převážně kontrolována obsahem organických látek v půdě, což mimo jiné dokumentuje Navon et al. (2011). Posledním léčivem je sulfamethoxazol, kterému

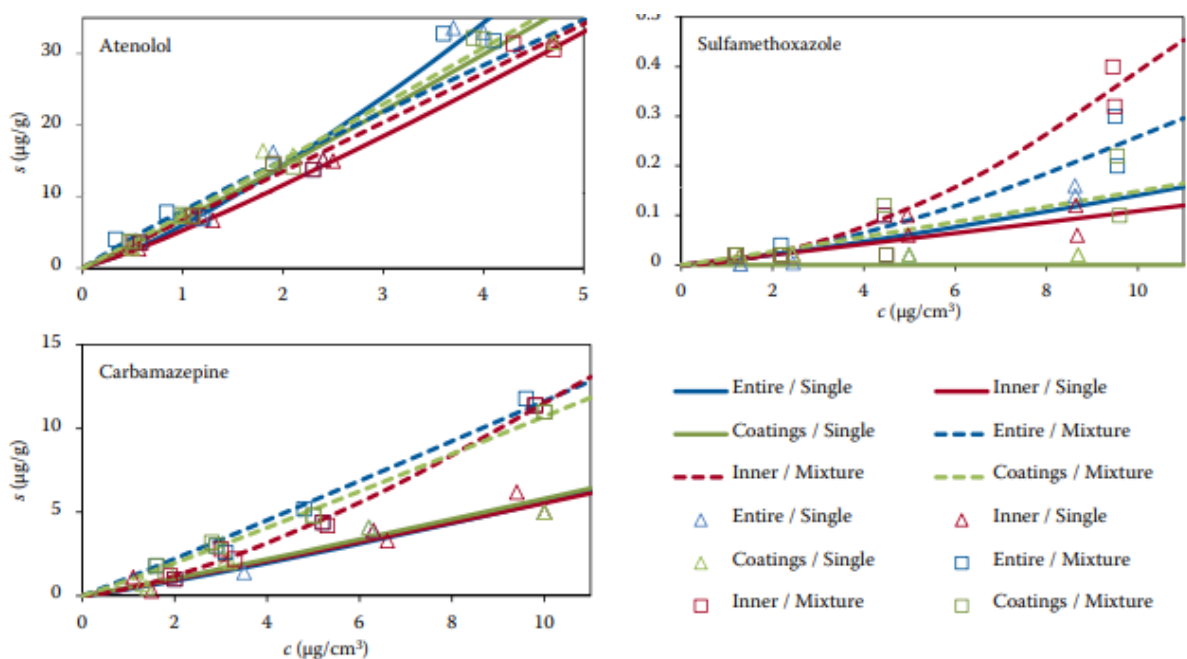
naopak společná sorpce pomohla a ve všech půdních typech se daná sorpce tohoto léčiva zvýšila. Dané zlepšení lze vysvětlit chybějícím odpuzivými silami mezi záporně nabitými molekulami a povrchy částic. Molekuly by tedy mohly být adsorbovány jinými sorpčními mechanismy. Můžeme také předpokládat, že sorpce byla také řízena přemostěním pomocí kationtových můstků. Trimethoprim a atenolol vytěsnilly kationty z půdního sorpčního komplexu a tyto kationty byly použity jako kationové můstky mezi záporně nabitou půdní organickou hmotou a sulfamethoxazolem (Picó & Andreu 2007; Carrasquillo et al. 2008).



Obrázek 4: Sorpční izotermy vyhodnocené pro půdní vzorky odebrané ze svrchních horizontů 3 půdních typů HL Ap hnědozemě modální, GP Ap šedozemě modální a HC Ap kambizemě modální plná čára znamená samostatně sorbované léčivo, přerušovaná čára jsou léčiva sorbována ve skupině, c je rovnovážná koncentrace sloučeniny v roztoku, s je rovnovážná koncentrace sloučeniny sorbované na půdní částice (Kočárek et al. 2016).

Studie Fér et al. (2018) se zabývala sorpcí 3 léčiv (atenolol, sulfamethoxazol, karbamazepin) aplikovaných samostatně a ve směsi na půdní vzorky odebrané z různých částí agregátu z Bt horizontu hnědozemě modální. I v tomto případě (obrázek 5) můžeme vidět, že sorpce atenololu byla podobná u obou aplikací, sorpce sulfamethoxazolu vzrostla při aplikaci v roztoku s dalšími dvěma sloučeninami ve srovnání s jeho zanedbatelnou sorpcí měřenou pro roztok jediné sloučeniny. To lze opět přičíst sorpci kladně nabitých molekul atenololu na

negativně nabitý povrch půdních složek a snížení odpuzování mezi složkami půdy a záporně nabitými molekulami sulfamethoxazolu. Dalším důvodem pro zvýšenou sorpci sulfamethoxazolu by mohly být kationtové můstky. Negativní elektrostatická interakce mezi molekulami sulfamethoxazolu a povrchem sorbentu pravděpodobně klesala s rostoucí koncentrací atenololu v roztoku, což mělo za následek konkávní tvary sorpčních izoterm. Zajímavé bylo také zvýšení sorpce karbamazepinu, oproti předchozí studii Kočárek et al. (2016), kde byl do roztoku zařazen také trimetoprim. Zvýšená sorpce karbamazepinu může být možná vysvětlena ionizací molekul v důsledku dipólem indukované dipólové interakce mezi nepolárními a polárními molekulami v roztoku. Je třeba poznamenat, že Zhang et al. (2017) také pozoroval mírně vyšší absorpci ibuprofenu a větší desorpční afinitu ibuprofenu (IBF), naproxenu (NPX), keprofenu (KTF) a diklofenaku (DCF) při aplikaci ve směsi na půdu (pH 6,1), navzdory tomu, že molekuly všech čtyř chemikálií byly záporně nabitý (kyselina pKa: 4,91 - IBF, 4,15 - NPX, 4,45 - KTF a 4,15 - DCF). Usoudil, že pomocí vícevrstvé kooperativní adsorpce byl DCF chemicky adsorbován na omezená vazebná místa na povrchu půdy, zatímco IBF, NPX a KTF nasorbovaly synergicky na relativně slabších vazebných místech na první vrstvě povrchu půdy a vytvořily absorbovatelné vrstvy, které pojaly více molekul (Fér et al. 2018).



Obrázek 5: Sorpční izotermy hodnocené pro půdní agregáty z Bt horizontu hnědozemě modální. Entire označuje celý agregát, inner – vnitřní část agregátu, coatings – povlaky půdních agregátů. Single – roztok jednoho léčiva, mixture – sloučenina aplikovaná společně s dalšími dvěma sloučeninami (Fér et al. 2018).

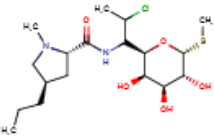
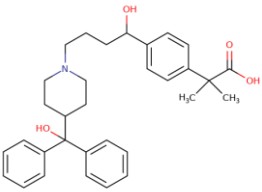
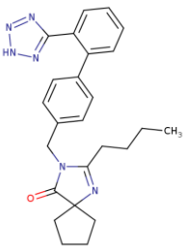
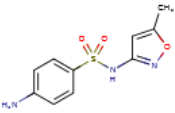
Z uvedeného vyplývá, že vliv společné aplikace léčiv na jejich sorpci v půdách je nejednoznačný. Navíc tyto studie byly zaměřeny jen na některé formy organických molekul. Proto byly pro tuto studii vybrány 4 léčiva, která se v prostředí vyskytují v odlišných formách.

4 Metodika

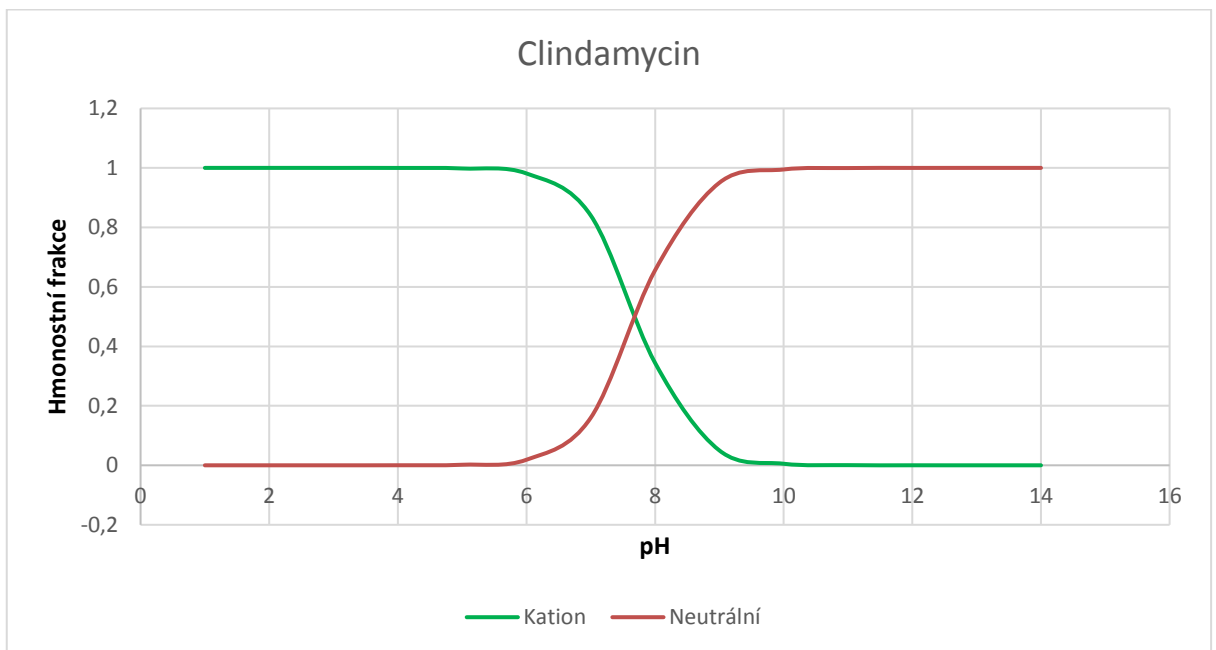
4.1 Vybraná léčiva

Byla vybrána léčiva (tabulka 6), vyskytující se běžně v odpadních vodách (clindamycin, fexofenadin, irbesartan, sulfametaxazol), které se vyskytují v půdním prostředí v různých formách.

Tabulka 6: Vybraná léčiva a jejich vlastnosti (<http://www.drugbank.ca>).

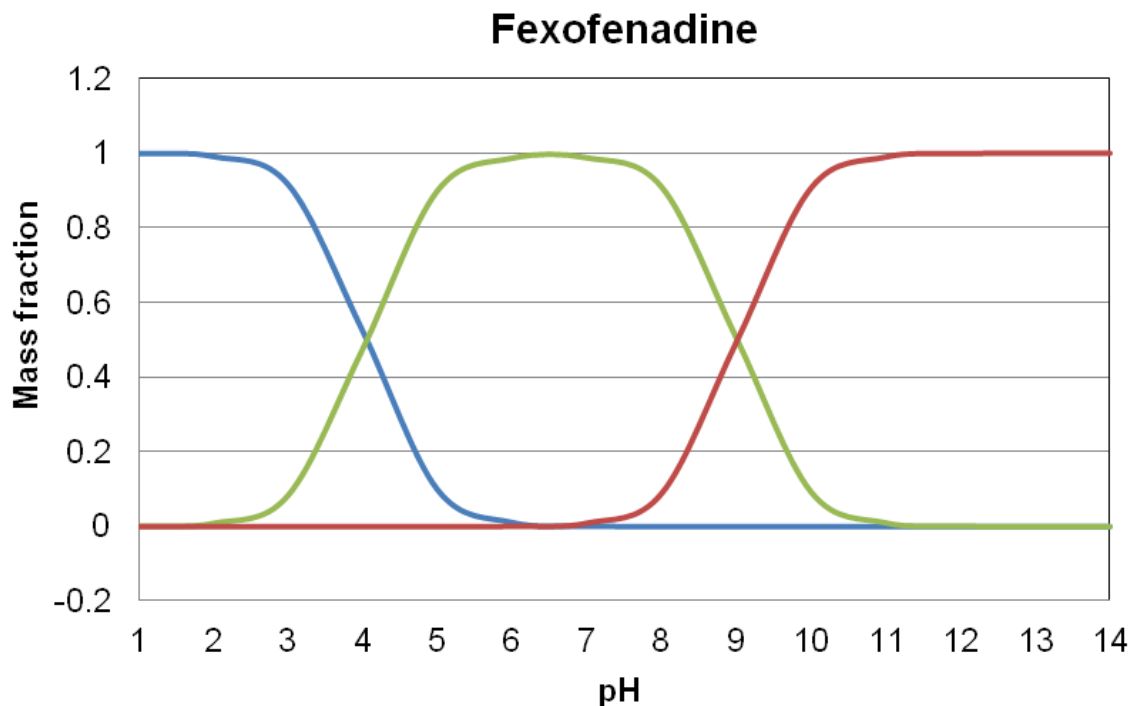
Léčivo	CAS	pKa	Molekulová hmotnost (g mol ⁻¹)	Strukturní vzorec
Clindamycin (CLI)	21462-39-5	7,72 (báze)	461,44	
Fexofenadine (FEX)	153439-40-8	pKa ₁ = 4.04 (kyselina), pKa ₂ = 9.01 (báze)	538.1	
Irbesartan (IRB)	138402-11-6	pKa ₁ = 4.12 (báze), pKa ₂ = 7.4 (kyselina)	428.5	
Sulfamethoxazol (SUL)	723-46-6	pKa ₁ = 1.7 (kyselina), pKa ₂ = 5.6 (báze)	253,3	

a) **Clindamycin** se používá primárně k léčbě anaerobních infekcí způsobených citlivými anaerobními bakteriemi, včetně zubních infekcí a infekcí dýchacích cest, kůže a měkkých tkání a peritonitidy. U lidí s přecitlivělostí na peniciliny lze clindamycin použít také k léčbě infekcí způsobených citlivými aerobními bakteriemi. Používá se také k léčbě infekcí kostí a kloubů, zejména infekcí způsobených *Staphylococcus aureus*. Lokální aplikace clindamycinu může být použita k léčbě mírného až středně závažného akné (Feldman et al. 2004). Z následujícího obrázku 6 je patrný výskyt clindamycinu v půdě ve dvou formách, a to kationové a neutrální.



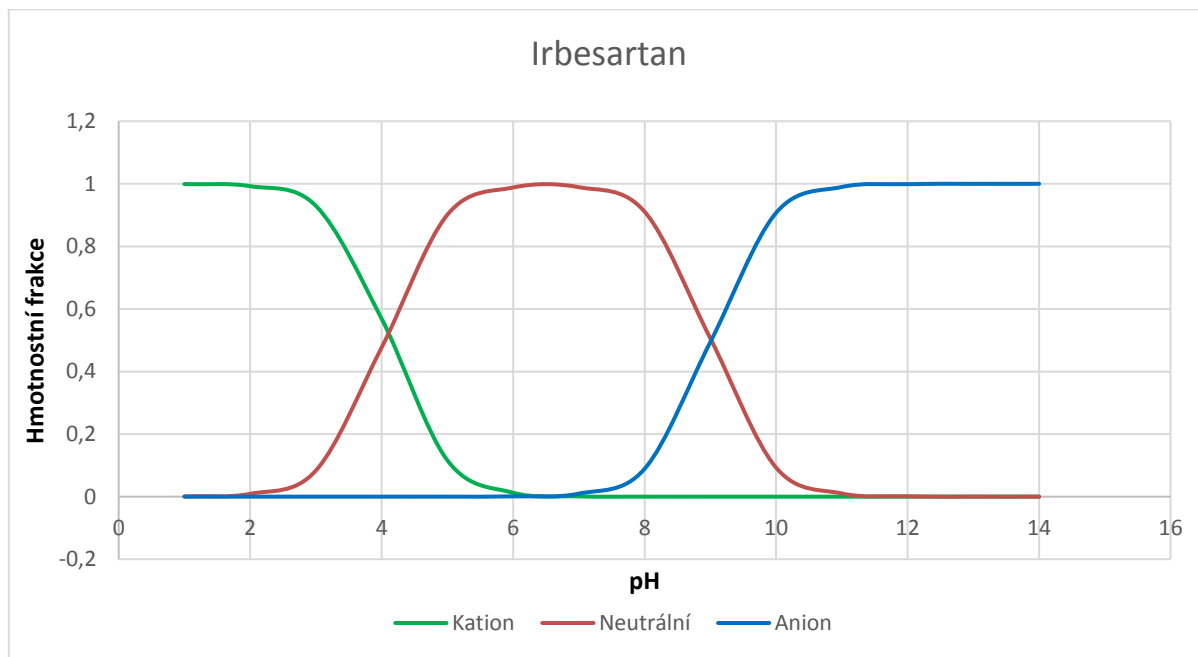
Obrázek 6: Hmotnostní frakce kationových a neutrálních molekul clindamycinu v závislosti na pH půdy.

b) **Fexofenadin** se používá k úlevě od fyzických symptomů spojených se sezónní alergickou rýmou a pro léčbu chronické kopřivky. Nevyléčí jí, nýbrž brání zhoršení alergické rýmy a chronické idiopatické urtikárie a snižuje závažnost symptomů spojených s těmito stavy, což poskytuje úlevu od opakovaného kýchání, rýmy, svědění očí nebo kůže a celkové únavy těla (Compalati et al. 2011). Z následujícího obrázku 7 můžeme pozorovat rozdíl oproti clindamycinu. Fexofenadin se vyskytuje ve třech formách kationové (blue), obojetné (green) and aniontové (red).



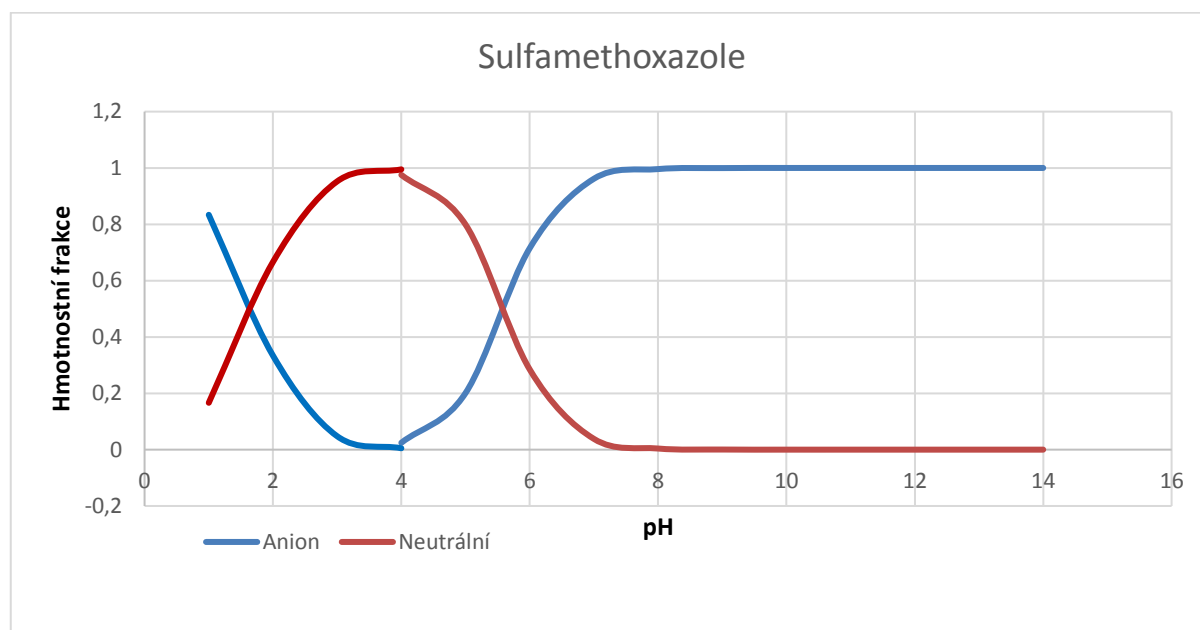
Obrázek 7: Hmotnostní frakce aniontových, obojetných a kationtových molekul fexofenadinu v závislosti na pH půdy.

c) **Irbesartan** prodáváný pod obchodním názvem Avapro, je lék používaný k léčbě vysokého krevního tlaku, srdečního selhání a onemocnění diabetických ledvin (Ihm et al. 2019). Podobně jako fexofenadin se vyskytuje ve třech formách kationtové, neutrální a aniontové (obrázek 8).



Obrázek 8: Hmotnostní frakce aniontových, neutrálního a kationtových molekul irbesartanu v závislosti na pH půdy.

d) Sulfametoxazol je antibiotikum. Používá se pro bakteriální infekce, jako jsou infekce močových cest, bronchitida a prostatitida, a je účinný proti jak gram negativním, tak pozitivním bakteriím, jako jsou *Listeria monocytogenes* a *E. coli* (Wulf & Matuszewski 2013). Poslední zkoumné léčivo se vyskytuje v neutrální a aniontové formě (obrázek 9).



Obrázek 9: Hmotnostní frakce aniontových, neutrálního a kationtových molekul sulfametoxazolu v závislosti na pH půdy.

4.2 Vybrané půdní typy

Vybrané půdní typy a velká variabilita půdních vlastností a odpovídající mikrobiální podmínky mohou ovlivnit chování léčiv v půdním prostředí. Vzorky byly odebrány ze svrchních horizontů. Na půdních vzorcích byly stanoveny základní fyzikální a chemické vlastnosti podle standardních laboratorních postupů při konstantní laboratorní teplotě 20°C. Byla stanovena aktivní a výměnná půdní reakce (pH_{H_2O} , pH_{KCl} , pH_{CaCl_2}) (ISO 10390:1994), celkový obsah uhlíku (Skjemstad & Baldock 2008), výměnná acidita (Hendershot et al. 1993), hydrolitická acidita (Klute 1996), kationtová výměnná kapacita (Bower & Hatcher 1966), nasycenost bazickými kationty jako rozdíl mezi kationtovou výměnnou kapacitou a hydrolytickou aciditou, stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty, salinita (H_2O , etanol) (Rhoades 1996), specifická hmotnost půdních částic (Flint & Flint 2002) a zrnitostní rozbor (Gee & Or 2002).

Tabulka 7: Základní charakteristika vybraných půdních typů s jejich vlastností: lokalita, půdotvorný substrát, pH_{H_2O} , pH_{KCl} , pH_{CaCl_2} obsah organického uhlíku C_{ox} (%), slanost H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($mmol^+ kg^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($mmol^+ kg^{-1}$), výměnná acidita EA ($mmol^+ kg^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($mmol^+ kg^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_s ($g\ cm^{-3}$), obsah jílu, prachu a písku (%).

Lokalita	Milčice (X)	Praha Suchdol (D)	Čáslav (C)	Hněvčeves (S)	Humpolec (H)	Vysoké nad Jizerou (W)	Semice (E)
Půdotvorný substrát	slínovec	spraš	spraš	spraš	pararula	orthorula	písek
Půdní typ	Černice modální (CCm)	Černozem modální (Cem)	Šedozem modální (Sem)	Hnědozem modální (NHm)	Kambizem modální (KAm)	Kambizem districká (Kad)	Regozem arenická (RGr)
pH_{H_2O}	8,06	8,08	7,45	7,29	5,84	5,77	5,41
pH_{KCl}	7,18	7,04	6,92	5,74	4,58	4,68	3,96
pH_{CaCl_2}	7,41	7,35	7,14	6,29	5,36	5,26	4,35
Cox (%)	2,89	1,75	1,36	1,06	1,85	2,23	0,55
Salinita H₂O ($\mu S/cm$)	210,00	97,17	168,97	56,97	57,33	54,30	15,87
Salinita ethanol ($\mu S/cm$)	33,07	9,13	37,30	10,83	14,50	11,87	2,30
EA ($mmol^+/kg$)	80,60	80,77	74,52	72,92	58,40	57,69	54,06
CEC ($mmol^+ /kg$)	273,00	235,00	165,00	118,00	183,00	196,00	38,00
HA ($mmol^+/kg$)	3,61	4,21	6,61	16,82	51,67	61,29	30,94
BCS ($mmol^+ /kg$)	269,40	230,79	158,39	101,18	131,33	134,72	7,06
SCS (%)	98,68	98,21	95,99	85,74	71,76	68,73	18,57
ρ_z (g/cm^3)	2,48	2,53	2,54	2,59	2,55	2,49	2,61
Clay (%)	20,65	36,50	17,03	12,41	18,30	19,43	7,57
Silt (%)	52,15	58,11	66,50	72,90	41,28	57,70	7,03
Sand (%)	27,20	5,39	16,47	14,69	40,42	22,87	85,40

4.3 Sorpce léčiv ve vybraných půdních typech

Sorpční izotermy byly měřeny za použití standardní metody (OECD 2000). Ve třech opakováních byla každá půda smíchána s roztoky léčiv o různých koncentracích (0,5, 1, 2,5, 5 a 10 $\mu\text{g cm}^{-3}$ v 0,01 M CaCl_2). Koncentrace byly nastaveny tak, aby pokryly nelineární tvar sorpčních izoterm. Deset gramů suché půdy bylo umístěno přímo do plastové centrifugační zkumavky a bylo přidáno 20 ml roztoku dané koncentrace. Zkumavka byla třepána při teplotě 20 ° C po dobu 24 hodin. Suspenze byla centrifugována po dobu 10 minut při 6000 ot. /min a filtrována přes regenerovaný celulóznový injekční filtr (0,45 μm).

Skutečné počáteční $C_{\text{poč}}$ ($\mu\text{g cm}^{-3}$) a konečné C_{kon} ($\mu\text{g cm}^{-3}$) rovnovážné koncentrace láčiv byly měřeny pomocí kapalinové chromatografie – tandemové hmotnostní spektrometrie (LC-MS / MS). Analýzy byly provedeny v laboratořích Fakulty rybářství a ochrany vod Jihočeské Univerzity v Českých Budějovicích. Na základě těchto koncentrací byly vypočteny koncentrace léčiv nasorbované na půdních částicích S ($\mu\text{g g}^{-1}$) následujícím způsobem:

$$S = (V C_{\text{poč}} - V C_{\text{kon}}) / m = (20 C_{\text{poč}} - 20 C_{\text{kon}}) / 10 \quad (4)$$

kde V (cm^3) je objem aplikovaného roztoku a m (g) je hmotnost vysušené půdy. Body adsorpčních izoterm pak byly dány rovnovážnou koncentrací ve vodě ($C=C_{\text{kon}}$) a hodnotou S . Body byly proloženy Freundlichovou rovnicí (2). Pro výpočet neznámých empirických koeficientů byly použity lineární transformace rovnic a laboratorních dat (Jorgensen & Bendorichio 2001) spolu s metodou nejmenších čtverců. Aby bylo možné provést následující statistickou analýzu vyjadřující korelace mezi hodnotami K_F (které byly závislé na n) a dalšími vlastnostmi půdy, byla dále pro každou látku vypočítána průměrná hodnota koeficientu n ($n_{\text{prům}}$). Měřené body sorpčních izoterm byly proloženy Freundlichovou rovnicí při zafixované hodnotě exponentu $n=n_{\text{prům}}$ (Kodešová et al. 2015).

4.4. Statistická analýza

Byly vyhodnoceny vzájemné vztahy mezi půdními vlastnostmi (tabulka 8) a dále vztahy mezi K_F vybraných léčiv a jednotlivými půdními vlastnostmi (tabulka 10, 12, 14 a 16). Jednoduché korelace mezi Freundlichovými sorpčními koeficienty K_F a každou z měřených fyzikálních a chemických půdních vlastností byly vyhodnoceny pomocí korelačního koeficientu a statistická významnost odhadovaných korelací byla hodnocena jako p -hodnota. Pro studium podobnosti (nebo nepodobnosti) chování různých léčiv za stejných půdních

podmínek byly hodnoceny korelace mezi hodnotami K_F pro různé sloučeniny. Hodnota p byla také použita ke stanovení statistické významnosti všech zahrnutých nezávislých proměnných. Analýzy byly provedeny pomocí STAGRAPHICS Centurion XV verze 15. 2. 06.

5 Výsledky

5.1 Vztahy mezi vlastnostmi zkoumaných půd

Tabulka 8: Korelační koeficienty popisující vztah mezi vlastnostmi půdy: pH_{H_2O} , pH_{KCl} , pH_{CaCl_2} obsah organického uhlíku C_{ox} (%), salinita H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($mmol^+ kg^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($mmol^+ kg^{-1}$), výměnná acidita EA ($mmol^+ kg^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($mmol^+ kg^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_z ($g cm^{-3}$), obsah jílu, prachu a písku (%).

	pH_{H_2O}	pH_{KCl}	pH_{CaCl_2}	C_{ox}	Salinita H_2O	Salinita ethanol	EA	CEC	HA	BCS	SCS	ρ_z	Clay	Silt	Sand
pH_{H_2O}	1														
pH_{KCl}	0.974 ***	1													
pH_{CaCl_2}	0.974 ***	0.992** *	1												
C_{ox}	0.369	0.433	0.470	1											
Salinita H_2O	0.762 4	0.857*	0.838*	0.616	1										
Salinita ethanol	0.544	0.681	0.670	0.491	0.918**	1									
EA	- 0.836 *	-0.828*	-0.874*	-0.532	-0.657	-0.563	1								
CEC	0.621	0.675	0.717	0.921* *	0.693	0.517	-0.710	1							
HA	- 0.870 *	-0.838	-0.793*	0.013	-0.654	-0.456	0.501	-0.231	1						
BCS	0.798 *	0.838*	0.863*	0.825*	0.804*	0.593	-0.777*	0.963** *	- 0.48 4	1					
SCS	0.852 *	0.873*	0.922* *	0.583	0.732	0.641	- 0.963** *	0.795*	- 0.52 3	0.860 *	1				
ρ_z	-0.367	-0.475	-0.494	- 0.947* *	-0.632	-0.533	0.550	-0.898**	- 0.00 7	- 0.806 *	-0.589	1			
Clay	0.587	0.600	0.630	0.504	0.329	0.081	-0.534	0.760*	- 0.29 8	0.766 *	0.636	- 0.55 4	1		
Silt	0.638	0.637	0.696	0.349	0.441	0.458	-0.937**	0.518	- 0.29 6	0.548	0.867 *	- 0.41 0	0.39 2	1	
Sand	-0.720	-0.724	-0.781*	-0.455	-0.471	-0.401	0.946**	-0.680	0.34 2	-0.706	- 0.924 *	- 0.52 2	- 0.65 9	- 0.950* *	1

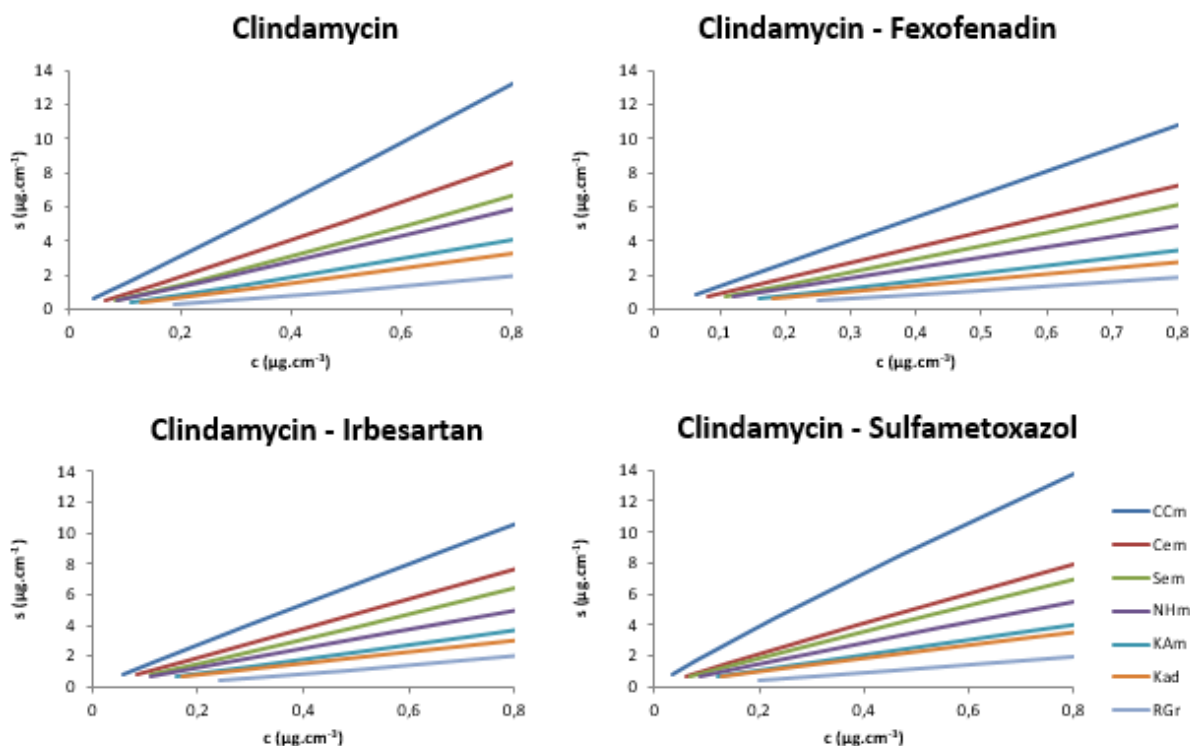
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

5.2 Clindamycin

5.2.1 Sorpční izotermy

Tabulka 9: Parametry K_F ($\text{cm}^3 / \text{n} \mu\text{g}^{1-1/\text{n}} \text{g}^{-1}$) a n (-) Freundlichových sorpčních izoterm a koeficienty determinace R^2 pro clindamycin.

		Černice modální (CCm)	Černozem modální (Cem)	Šedoze modální (Sem)	Hnědozem modální (NHm)	Kambize modální (KAm)	Kambize districká (Kad)	Regozem arenická (RGr)
CLI	n	0,95	0,93	0,89	0,93	0,90	0,92	0,82
	K_F	16,73	10,87	8,52	7,45	5,26	4,19	2,51
	R^2	0,97	0,97	0,94	0,97	0,97	0,97	0,96
	K_F (průměrné)	19,28	12,13	10,12	8,39	6,09	4,61	3,44
	R^2 (průměrné)	0,97	0,97	0,93	0,97	0,96	0,97	0,93
	n (průměrné)	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
CLI-FEX	n	1,00	1,00	0,93	0,98	0,94	0,98	0,87
	K_F	13,46	9,08	7,75	6,08	4,34	3,41	2,31
	R^2	0,96	0,98	0,97	0,98	0,98	0,99	0,98
	K_F (průměrné)	15,18	10,04	8,82	6,75	4,90	3,70	2,96
	R^2 (průměrné)	0,96	0,98	0,96	0,97	0,97	0,98	0,95
	n (průměrné)	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
CLI-IRB	n	1,03	0,98	0,94	1,03	0,95	1,00	0,82
	K_F	13,18	9,58	8,11	6,21	4,66	3,72	2,68
	R^2	0,99	1,00	0,99	0,94	0,99	1,00	1,00
	K_F (průměrné)	13,24	9,75	8,54	6,29	4,93	3,62	3,31
	R^2 (průměrné)	0,99	1,00	0,99	0,95	0,98	1,00	0,99
	n (průměrné)	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
CLI-SUL	n	1,10	1,07	1,04	1,05	1,03	1,06	0,94
	K_F	16,99	9,80	8,60	6,80	4,96	4,32	2,51
	R^2	1,00	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00
	K_F (průměrné)	17,73	10,13	9,15	7,08	5,08	4,28	2,91
	R^2 (průměrné)	1,00	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	0,99
	n (průměrné)	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04



Obrázek 10: Freundlichovy sorpční izotermy (parametry K_F a n v tabulce 9) vyhodnoceny pro léčivo clindamycin a jeho dvojice pro každou půdu.

Z průběhu sorpčních izoterm na obrázku 10, můžeme pozorovat nejvyšší sorpci (hodnoty K_F , tabulka 9) clindamycinu jak samostatně, tak i v párech v černici a černozemi modální, tyto půdy mají vysoké hodnoty BCS (nasycenost bazickými kationty, tabulka 7) a CEC (kationtovou výměnnou kapacita), naopak v kambizemích a regozemi s nízkými BCS a vysokým HA (půdní hydrolytická kyselost) je sorpce tohoto léčiva nízká.

5.2.2 Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi

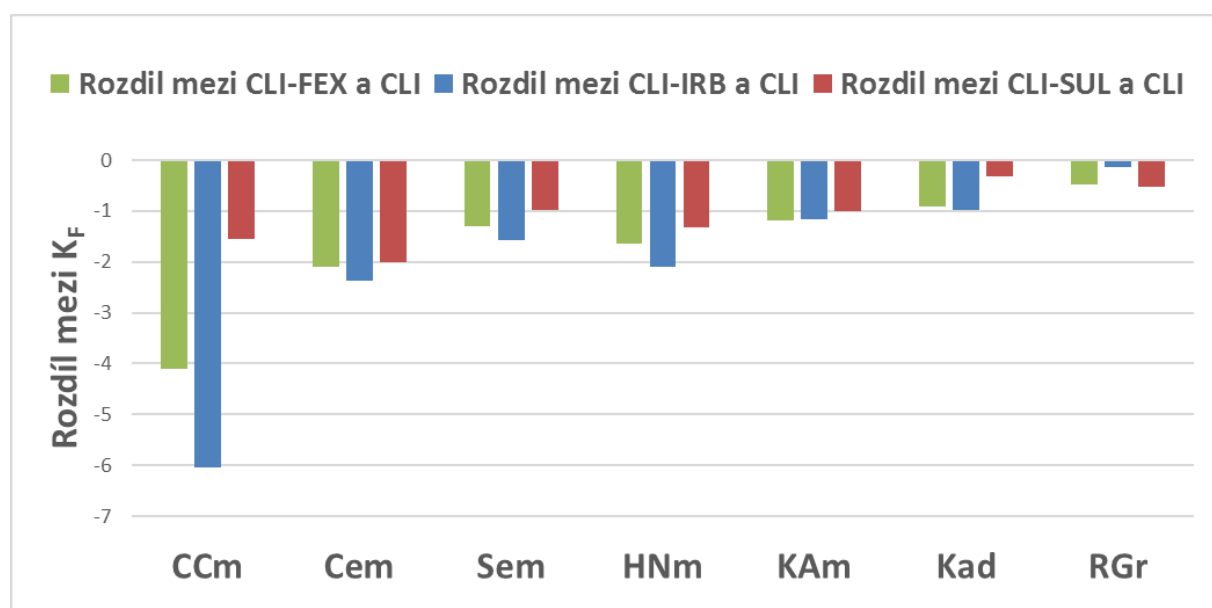
Tabulka 10: Korelační koeficienty popisující vztah mezi hodnotami K_F ($\text{cm}^3 / \text{n } \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) pro zkoumaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , $\text{pH}_{\text{CaCl}_2}$ obsah organického uhlíku Cox (%), slanost H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_z (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%).

	CLI	CLI-FEX	CLI-IRB	CLI-SUL
CLI				
CLI-FEX	0.998***			
CLI-IRB	0.989***	0.996***		
CLI-SUL	0.997***	0.993***	0.981***	
pH_{H2O}	0.876**	0.895**	0.914**	0.849*
pH_{KCl}	0.8756	0.903**	0.925**	0.859*
pH_{CaCl2}	0.869*	0.893**	0.913**	0.849*
Cox (%)	0.642	0.613	0.577	0.664
Salinita H2O ($\mu\text{S/cm}$)	0.890**	0.905**	0.901**	0.909**
Salinita ethanol ($\mu\text{S/cm}$)	0.659	0.681	0.675	0.691
EA ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	-0.689	-0.697	-0.695	-0.674
CEC ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	0.745	0.735	0.728	0.743
HA ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	-0.743	-0.774*	-0.804*	-0.718
BCS ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	0.875**	0.875**	0.877**	0.866*
SCS (%)	0.738	0.752	0.762*	0.719
ρ_z (g/cm^3)	-0.567	-0.553	-0.529	-0.595
Clay (%)	0.471	0.484	0.524	0.430
Silt (%)	0.399	0.413	0.413	0.386
Sand (%)	-0.485	-0.501	-0.514	-0.460

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Sorpční koeficient K_F clindamycinu pozitivně koreluje s BCS, salinitou H_2O a všemi typy pH a v případě dvou kombinací (CLI-FEX a CLI-IRB) negativně koreluje s HA (tabulka 10). Tyto výsledky by mohly být způsobeny kombinací dvou faktorů (tj. pH prostředí a počtem sorpčních míst). Když pH půdního roztoku bylo nižší než pK_a , dominovaly kationtové formy molekul clindamycinu (obrázek 6) a sorpce sloučeniny byla převážně řízena vazbou na negativně nabitě částice půdního povrchu (minerály, jíl, i organická hmota). Vzhledem k tomu, že protonovaná forma molekul se adsorbovala lépe než molekuly v neutrální formě, byla získána silná korelace mezi K_F a BCS.

5.2.3 Vliv ostatních léčiv na sorpci clindamycinu



Obrázek 11: Rozdíl mezi koeficienty K_F clindamycinu ovlivněnými a neovlivněnými ostatními léčivy.

Z obrázku 11 je patrné, že byla sorpce clindamycinu ve všech případech snížena. Nejvíce byla sorpce ovlivněna přidáním irbesartanu. Pokud byl (obrázek 8) v kladné formě, tak při sorpci hlavně konkuroval na negativně nabitě půdní částice, v neutrální formě obsazoval potencionální volná místa spojená s organickou půdní složkou a v záporné formě, ovlivňoval sorpci nejméně, protože se negativní forma molekuly mohla odpuzovala od negativně nabitých částí. Nicméně se však díky uvolněným kationtům z půdního povrchu mohl na půdu také sorbovat pomocí kationtových můstků. V případě fexofenadinu to bylo podobné, ten se mohl nacházet (obrázek 7) v kladné formě a opět konkurovat při vazbě na negativně nabitě půdní částice anebo v obojetné formě, kde podle převahy náboje se mohl vázat anebo odpuzovat od povrchu. Sulfametoxazol oproti dvěma zmíněným léčivům, ovlivňoval sorpci clindamycinu nejméně, pokud byl (obrázek 9) v záporně nabitě formě tak se od negativně nabitých částic také

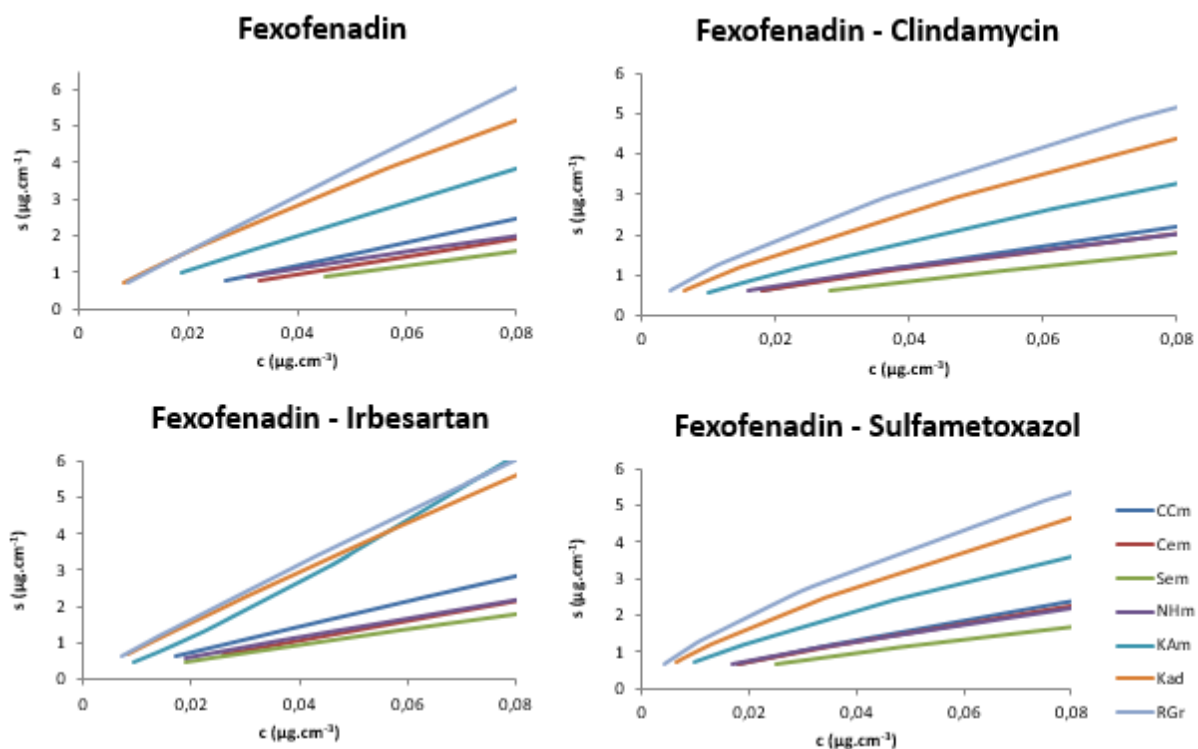
odpuzoval, nebo mohl také využít uvolněné kationty z půdního povrchu pro sorpci pomocí kationtových mstků.

5.3 Fexofenadin

5.3.1 Sorpční izotermy

Tabulka 11: Parametry K_F ($\text{cm}^3 / \text{n} \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) a n (-) Freundlichových sorpčních izoterm a koeficienty determinace R^2 pro fexofenadin.

		Černice modální (CCm)	Černozem modální (Cem)	Šedozem modální (Sem)	Hnědozem modální (NHm)	Kambizem modální (KAm)	Kambizem districká (Kad)	Regozem arenická (RGr)
FEX	n	0,94	0,98	0,98	1,16	1,05	1,16	1,04
	K_F	35,62	25,13	20,79	17,86	41,95	45,77	69,08
	R^2	0,91	0,91	0,93	0,90	0,94	0,94	0,94
	K_F (průměrné)	29,26	22,49	18,05	18,37	39,96	54,30	65,73
	R^2 (průměrné)	0,91	0,91	0,93	0,82	0,92	0,89	0,93
	n (průměrné)	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05
FEX-CLI	n	1,18	1,26	1,13	1,34	1,20	1,32	1,37
	K_F	19,12	15,35	14,78	13,56	26,87	29,76	32,77
	R^2	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,98	0,99
	K_F (průměrné)	17,53	15,37	13,27	14,43	24,93	32,04	38,30
	R^2 (průměrné)	0,99	0,99	0,99	0,97	0,99	0,98	0,99
	n (průměrné)	1,26	1,26	1,26	1,26	1,26	1,26	1,26
FEX-IRB	n	1,03	0,97	1,11	1,11	0,82	1,07	1,07
	K_F	33,21	28,66	17,66	21,32	134,78	59,60	63,93
	R^2	0,91	0,97	0,98	0,97	0,84	0,96	0,83
	K_F (průměrné)	31,11	24,98	20,13	22,60	73,44	61,43	74,37
	R^2 (průměrné)	0,89	0,97	0,97	0,94	0,81	0,94	0,82
	n (průměrné)	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
FEX-SUL	n	1,20	1,22	1,23	1,33	1,27	1,34	1,41
	K_F	19,72	17,87	13,37	14,95	26,54	30,75	32,17
	R^2	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,97	0,99
	K_F (průměrné)	17,73	16,55	12,70	14,96	25,35	31,36	37,65
	R^2 (průměrné)	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,96	0,99
	n (průměrné)	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28



Obrázek 12: Freundlichovy sorpční izotermny (parametry K_F a n v tabulce 11) vyhodnoceny pro léčivo fexofenadin a jeho dvojice pro každou půdu.

V případě fexofenadinu, byla sorpce v půdách vyvinutých na spraších a slínu podstatně nižší než ve zbývajících půdách (obrázek 12). Nejvyšší sorpce (hodnoty K_F , tabulka 11) fexofenadinu byly zjištěny v půdách s nízkým pH, a to konkrétně v regozemi arenické, v kambizemi modální a dystrické. S výjimkou dvojice fexofenadin – irbesartan byla největší sorpce v regozemi, u této dvojice to bylo velmi vyrovnané a je možné pozorovat mírně vyšší sorpci v kambizemi modální.

5.3.2 Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi

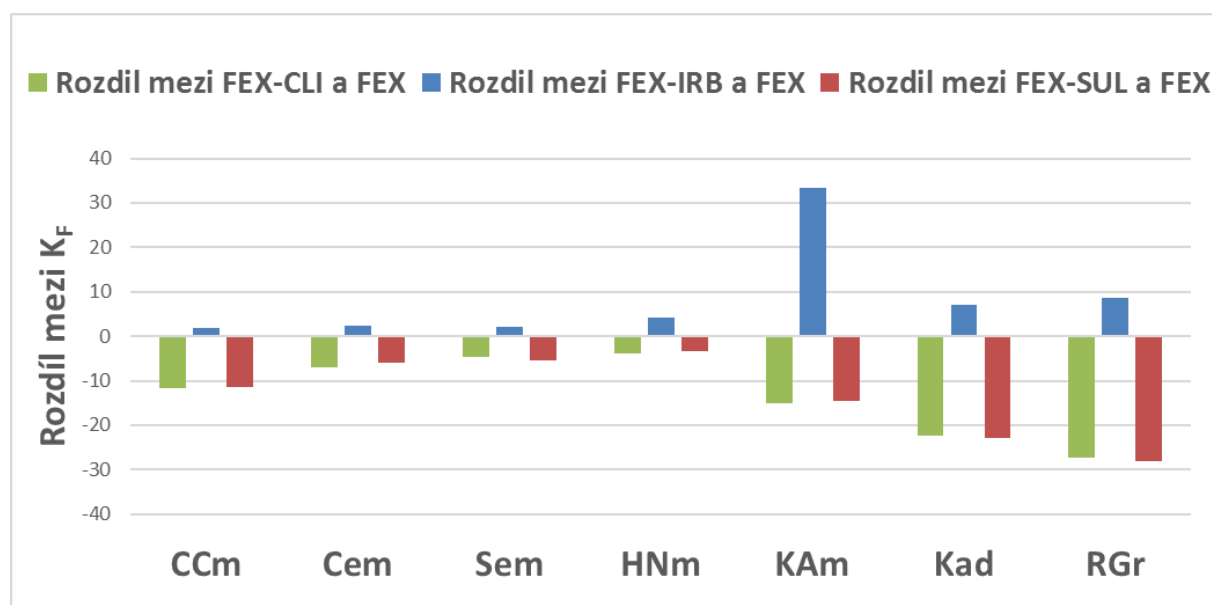
Tabulka 12: Korelační koeficienty popisující vztah mezi hodnotami K_F ($\text{cm}^3 / \text{n } \mu\text{g}^{1-1} / \text{n } \text{g}^{-1}$) pro zkoumaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , $\text{pH}_{\text{CaCl}_2}$ obsah organického uhlíku Cox (%), salinita H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ps (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%).

	FEX	FEX-CLI	FEX-IRB	FEX-SUL
FEX				
FEX-CLI	0.997***			
FEX-IRB	0.898**	0.905**		
FEX-SUL	0.995***	0.998***	0.913**	
pH_{H2O}	-0.861*	-0.890**	-0.919**	-0.883**
pH_{KCl}	-0.834*	-0.871*	-0.898**	-0.873*
pH_{CaCl2}	-0.874*	-0.907**	-0.894**	-0.906**
Cox (%)	-0.178	-0.239	-0.142	-0.234
Salinita H2O ($\mu\text{S/cm}$)	-0.600	-0.656	-0.646	-0.677
Salinita ethanol ($\mu\text{S/cm}$)	-0.547	-0.588	-0.528	-0.624
EA (mmol^+/kg)	0.867*	0.882**	0.855*	0.884**
CEC ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	-0.457	-0.511	-0.397	-0.499
HA (mmol^+/kg)	0.696	0.718	0.822*	0.718
BCS ($\text{mmol}^+ / \text{kg}$)	-0.603	-0.658	-0.584	-0.647
SCS (%)	-0.889**	-0.911**	-0.806*	-0.909**
ρ_z (g/cm^3)	0.162	0.222	0.209	0.230
Clay (%)	-0.426	-0.454	-0.395	-0.423
Silt (%)	-0.817*	-0.809*	-0.775*	-0.817*
Sand (%)	0.812*	0.815*	0.768*	0.811*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Rozdíl v sorpci clindamycinu a fexofenadinu je patrný i ve vztahu mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi (tabulka 12). K_F fexofenadinu negativně koreluje se všemi druhy pH, stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS) a prachem (Silt), který se v půdě nachází. Kladný vztah lze pozorovat jen s výměnnou aciditou (EA) a pískem (Sand) a v případě směsi fexofenadin – irbesartan existuje také kladný vztah s hydrolytickou aciditou, což dokazuje vyšší sorpci v kyselých půdách.

5.3.3 Vliv ostatních léčiv na dorpci fexofenadinu



Obrázek 13: Rozdíl mezi koeficienty K_F fexofenadinu ovlivněnými a neovlivněnými ostatními léčivy.

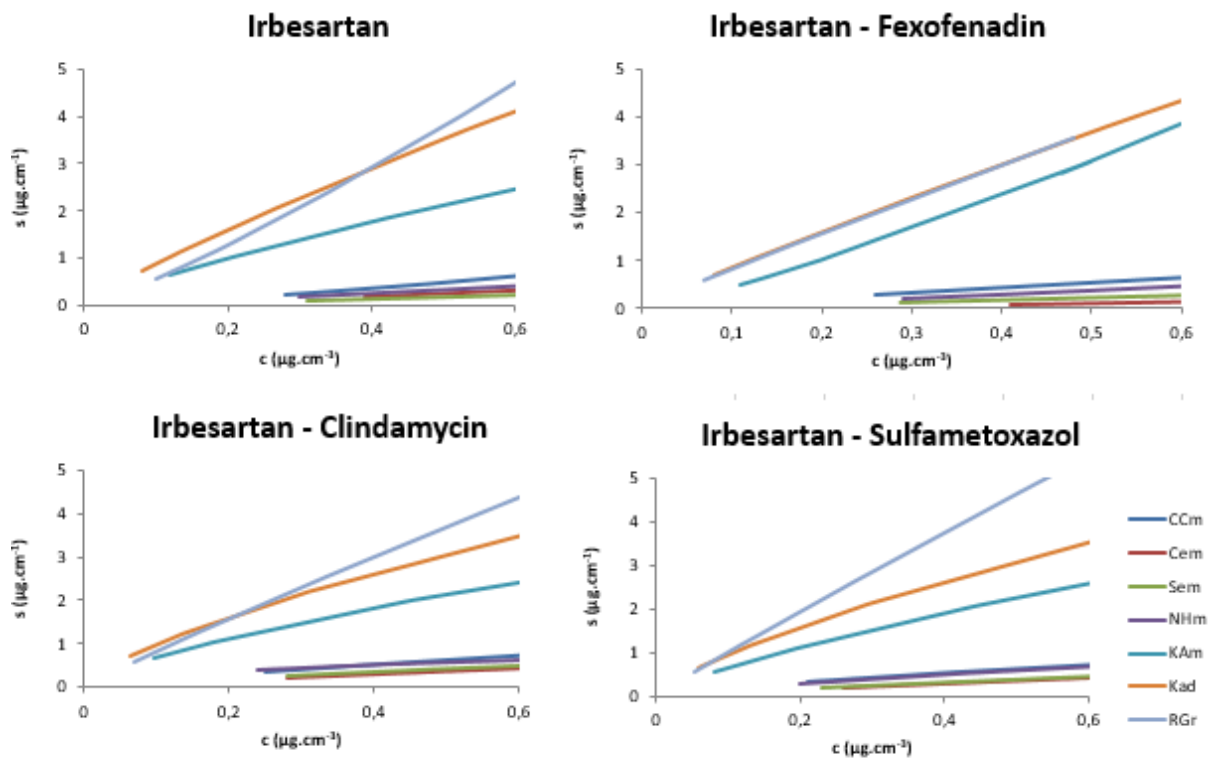
Sorpce fexofenadinu (obrázek 13) byla negativně ovlivněna v případě směsi s clindamycinem nebo sulfametaxazolem. Což dokazuje jeho kompetici o stejná sorpční místa spojená s organickou hmotou. Jediným léčivem, které vylepšuje sorpci fexofenadinu je irbesartan, který je závislý na podobných půdních vlastnostech. V tomto případě zřejmě dochází k vzájemnému navázání molekul díky jeho mnohočetným vazbám.

5.4 Irbesartan

5.4.1 Sorpční izotermy

Tabulka 13: Parametry K_F ($\text{cm}^3 / \text{n} \mu\text{g}^{1-1/\text{n}} \text{g}^{-1}$) a n (-) Freundlichových sorpčních izoterm a koeficienty determinace R^2 pro irbesartan.

		Černice modální (CCm)	Černozem modální (Cem)	Šedozem modální (Sem)	Hnědozem modální (NHm)	Kambizem modální (KAm)	Kambizem distriční (Kad)	Regozem arenická (RGr)
IRB	n	0,77	0,77	0,77	0,89	1,21	1,17	0,84
	K_F	1,19	0,60	0,41	0,73	3,79	6,36	8,67
	R^2	0,59	0,52	0,78	0,65	0,88	0,91	0,96
	K_F (průměrné)	1,50	0,75	0,58	0,87	3,32	6,08	8,97
	R^2 (průměrné)	0,87	0,65	0,80	0,83	0,73	0,79	0,94
	n (průměrné)	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92	0,92
IRB-FEX	n	1,02	0,54	0,82	0,88	0,82	1,09	7,36
	K_F	1,06	0,31	0,47	0,81	7,10	6,95	1,68
	R^2	0,73	0,83	0,87	0,86	0,62	0,96	0,32
	K_F (průměrné)	1,47	0,94	1,03	1,35	5,50	5,95	4,31
	R^2 (průměrné)	0,67	0,61	0,62	0,68	0,46	0,87	0,43
	n (průměrné)	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79	1,79
IRB-CLI	n	1,13	1,15	1,25	1,95	1,40	1,40	1,09
	K_F	1,12	0,70	0,77	0,83	3,50	5,05	6,99
	R^2	0,97	0,96	0,97	0,85	0,96	0,98	0,98
	K_F (průměrné)	1,14	0,74	0,71	0,64	3,36	4,91	6,64
	R^2 (průměrné)	0,97	0,95	0,98	0,54	0,95	0,97	0,96
	n (průměrné)	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34
IRB-SUL	n	1,35	1,02	1,13	1,34	1,29	1,36	1,05
	K_F	1,07	0,69	0,70	1,03	3,87	5,16	8,96
	R^2	0,87	0,99	0,90	0,19	1,00	0,96	0,99
	K_F (průměrné)	0,96	0,78	0,77	1,00	3,99	4,93	8,38
	R^2 (průměrné)	0,81	0,96	0,90	0,99	1,00	0,93	0,98
	n (průměrné)	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34



Obrázek 14: Freundlichovy sorpční izotermy (parametry K_F a n v tabulce 13) vyhodnoceny pro léčivo irbesartan a jeho dvojice pro každou půdu.

Podobně jako fexofenadin se irbesartan také nejvíce sorbuje v kyselých půdách (obrázek 14). Nejvíce se sorboval v regozemi arenické s výjimkou páru irbesartan – fexofenadin, kde byla sorpce shodná s kambizemí dystričnou. V půdách s vyšším pH opět sorpce nedosahovaly takových hodnot (tabulka 13).

5.4.2 Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi

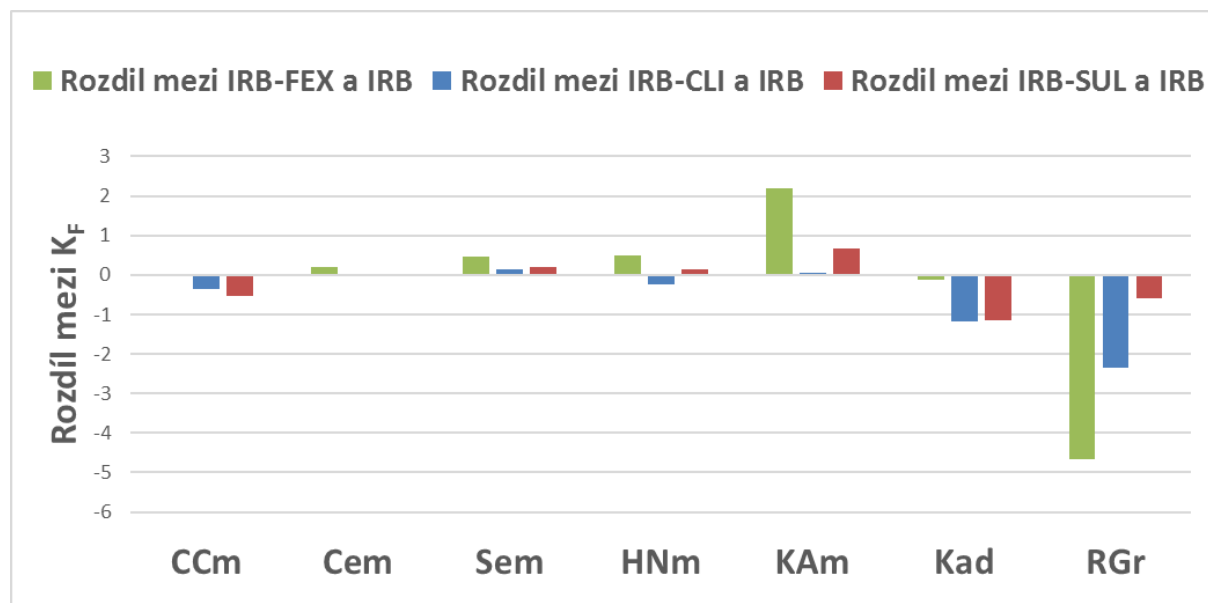
Tabulka 14: Korelační koeficienty popisující vztah mezi hodnotami K_F ($\text{cm}^3 / \text{n } \mu\text{g}^{1-1/n} \text{ g}^{-1}$) pro zkoumaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , $\text{pH}_{\text{CaCl}_2}$ obsah organického uhlíku Cox (%), slanost H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{ kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{ kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{ kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{ kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_s (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%).

	IRB	IRB-FEX	IRB-CLI	IRB-SUL
IRB				
IRB-FEX	0.762*			
IRB-CLI	0.991***	0.834*		
IRB-SUL	0.985***	0.779*	0.988***	
pH_{H2O}	-0.868*	-0.912**	-0.913**	-0.910**
pH_{KCl}	-0.852*	-0.868*	-0.886**	-0.899**
pH_{CaCl2}	-0.901**	-0.841*	-0.923**	-0.940**
Cox (%)	-0.326	0.021	-0.289	-0.407
Salinita H2O ($\mu\text{S/cm}$)	-0.650	-0.620	-0.668	-0.705
Salinita ethanol ($\mu\text{S/cm}$)	-0.581	-0.452	-0.572	-0.608
EA (mmol⁺/kg)	0.898**	0.647	0.903**	0.952***
CEC (mmol⁺ /kg)	-0.591	-0.250	-0.555	-0.652
HA (mmol⁺/kg)	0.645	0.969***	0.724	0.662
BCS (mmol⁺ /kg)	-0.709	-0.492	-0.698	-0.769*
SCS (%)	-0.942**	-0.638	-0.925**	-0.970***
ρ_z (g/cm³)	0.294	0.000	0.263	0.398
Clay (%)	-0.514	-0.327	-0.488	-0.542
Silt (%)	-0.821*	-0.500	-0.810*	-0.860*
Sand (%)	0.845*	0.519	0.828*	0.886**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Podobnost s fexofenadinem je patrná i ve vztazích koeficientů K_F k půdním vlastnostem. K_F negativně koreluje se všemi druhy pH, stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS) a prachem (Silt), pozitivní korelace je ukázána opět s pískem (Sand) a výměnnou aciditou (EA) s výjimkou páru irbesartan – fexofenadin. V tomto případě K_F pozitivně koreluje s hydrolytickou aciditou (HA) (tabulka 14).

5.4.3 Vliv ostatních léčiv na sorpci irbesartanu



Obrázek 15: Rozdíl mezi koeficienty K_F irbesartanu ovlivněnými a neovlivněnými ostatními léčivy.

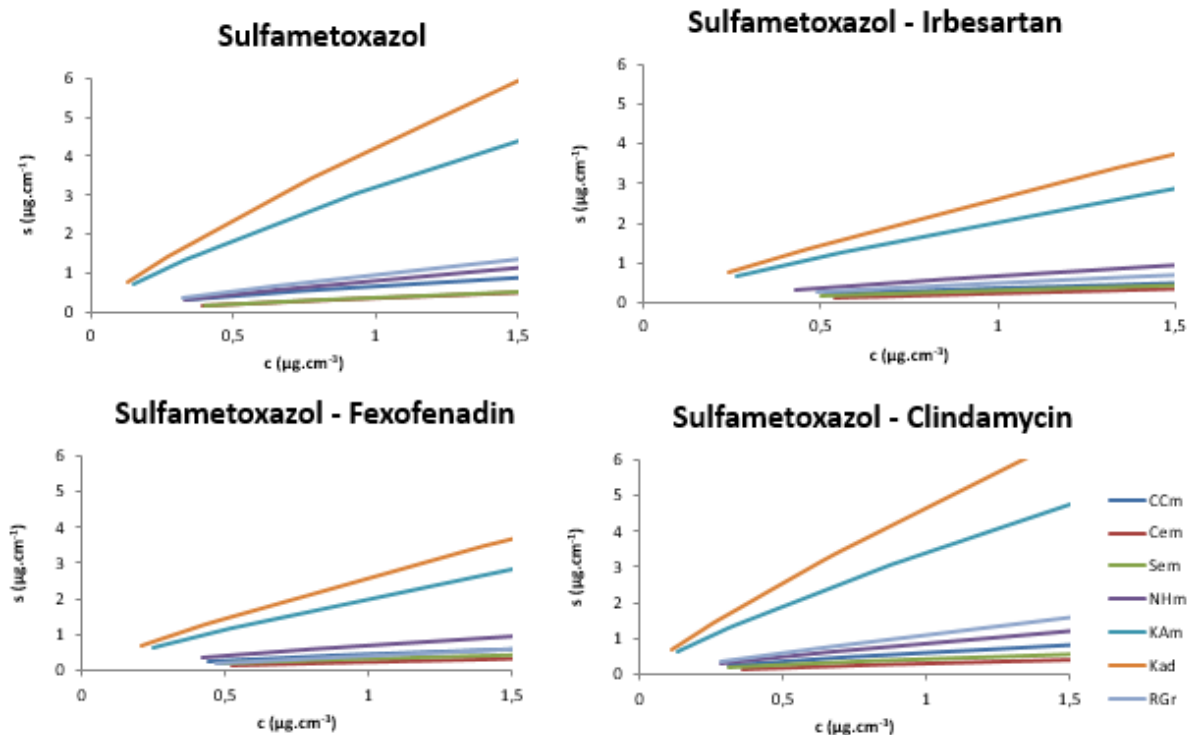
Znatelnější ovlivnění sorpce můžeme vidět především u kambizemí a regozemí (obrázek 15). U kambizemě dystrické a regozemě byla zaznamenána nižší sorpce ve směsi, než když byl irbesartan aplikován samostatně. Fexofenadin zde může svou kladnou formou vytvářet konkurenci, to samé platí i o clindamycinu a sulfametoxazol může zabírat sorpční místa pro neutrální částice irbesartanu. Na druhou stranu opačný vliv fexofenadinu a sulfametoxazolu byl zaznamenán v kambizemi modální.

5.5 Sulfametoxazol

5.5.1 Sorpční izotermy

Tabulka 15: Parametry K_F ($\text{cm}^3 / \text{n} \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) a n (-) Freundlichových sorpčních izoterm a koeficienty determinace R^2 pro sulfametoxazol

		Černice modální (CCm)	Černoze modální (Cem)	Šedoze modální (Sem)	Hnědoze modální (NHm)	Kambize modální (KAm)	Kambize distriční (Kad)	Regoze arenická (RGr)
SUL	n	1,38	1,20	1,26	1,23	1,26	1,20	1,22
	K_F	0,65	0,37	0,39	0,84	3,21	4,24	0,99
	R^2	0,92	0,41	0,05	0,97	1,00	0,99	0,97
	K_F (průměrné)	0,57	0,37	0,37	0,80	3,13	4,17	0,98
	R^2 (průměrné)	0,91	0,91	0,76	0,96	1,00	0,99	0,97
	n (průměrné)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
SUL-FEX	n	1,48	1,18	1,43	1,26	1,23	1,20	1,14
	K_F	0,48	0,23	0,34	0,70	2,05	2,63	0,44
	R^2	0,80	0,97	0,79	0,95	0,99	1,00	0,99
	K_F (průměrné)	0,33	0,25	0,27	0,69	2,06	2,81	0,51
	R^2 (průměrné)	0,66	0,97	0,71	0,95	0,99	1,00	0,99
	n (průměrné)	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28
SUL-IRB	n	1,24	1,06	1,09	1,20	1,22	1,15	1,10
	K_F	0,35	0,25	0,29	0,69	2,07	2,63	0,48
	R^2	0,89	0,91	0,93	0,88	0,99	0,99	0,93
	K_F (průměrné)	0,33	0,30	0,34	0,65	1,89	2,59	0,52
	R^2 (průměrné)	0,89	0,90	0,92	0,86	0,99	0,99	0,93
	n (průměrné)	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
IRB-CLI	n	1,39	1,51	1,49	1,26	1,21	1,16	1,12
	K_F	0,64	0,34	0,44	0,90	3,42	4,68	1,11
	R^2	0,94	0,86	0,98	0,98	0,99	1,00	0,98
	K_F (průměrné)	0,57	0,27	0,37	0,92	3,54	5,02	1,30
	R^2 (průměrné)	0,92	0,81	0,97	0,98	0,99	1,00	0,98
	n (průměrné)	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31	1,31



Obrázek 16: Freundlichovy sorpční izotermny (parametry K_F a n v tabulce 8) vyhodnoceny pro léčivo sulfametroxazol a jeho dvojice pro každou půdu.

Sulfametroxazol je jediné léčivo, které má vyšší sorpci pouze v kambizemích (obrázek 16). Největších hodnot dosahuje toto léčivo v páru společně s clindamycinem, případně v samostatné aplikaci. Nejnižší hodnoty má shodně v kooperaci s irbesartanem a fexofenadinem. Je to především díky tomu, že se v těchto půdách nachází v neutrální podobě a je tak poutáno především na organickou hmotu. V ostatních půdách se nachází v negativní formě, a proto je jeho sorpce velmi nízká.

5.5.2 Vztahy mezi koeficienty K_F a půdními vlastnostmi

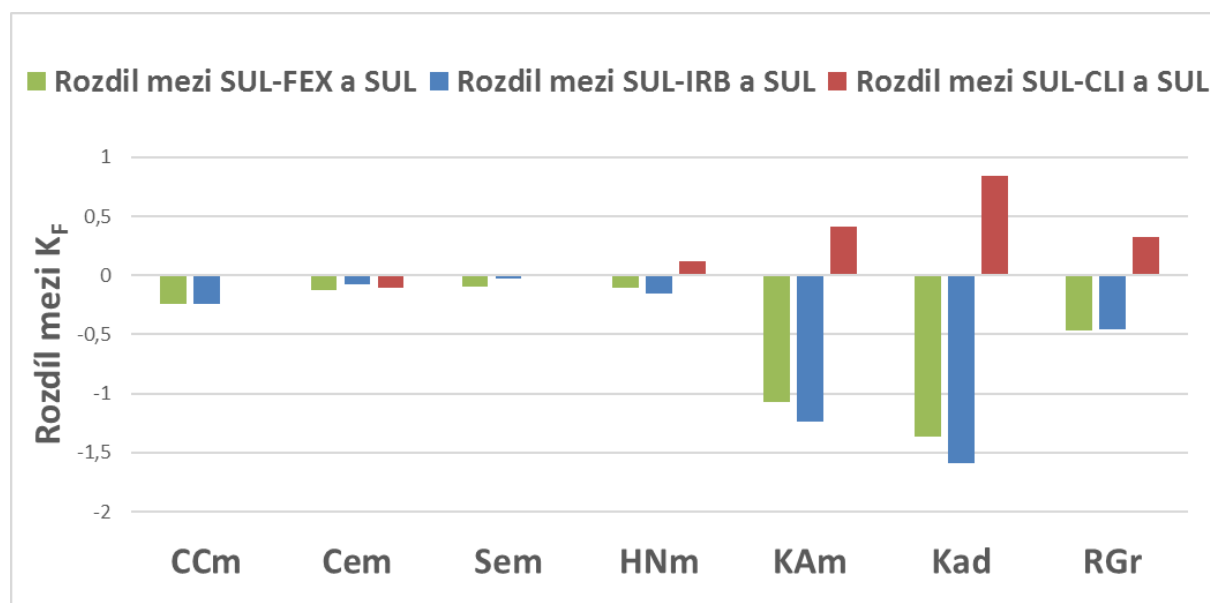
Tabulka 16: Korelační koeficienty popisující vztah mezi hodnotami K_F ($\text{cm}^3 / \text{n } \mu\text{g}^{1-1/n} \text{g}^{-1}$) pro zkoumaná léčiva a půdní vlastnosti: $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$, pH_{KCl} , $\text{pH}_{\text{CaCl}_2}$ obsah organického uhlíku Cox (%), slanost H_2O a etanol, kationtová výměnná kapacita CEC ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), hydrolytická acidita HA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), výměnná acidita EA ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), nasycenost bazickými kationty BCS ($\text{mmol}^+ \text{kg}^{-1}$), stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty SCS (%), hustota částic ρ_s (g cm^{-3}), obsah jílu, prachu a písku (%).

	SUL	SUL-FEX	SUL-IRB	SUL-CLI
SUL				
SUL-FEX	0.996***			
SUL-IRB	0.996***	0.999***		
SUL-CLI	0.998***	0.993***	0.993***	
pH_{H2O}	-0.698	-0.663	-0.664	-0.727
pH_{KCl}	-0.646	-0.618	-0.615	-0.676
pH_{CaCl2}	-0.587	-0.554	-0.551	-0.623
Cox (%)	0.272	0.271	0.267	0.239
Salinita H2O ($\mu\text{S/cm}$)	-0.461	-0.457	-0.454	-0.484
Salinita ethanol ($\mu\text{S/cm}$)	-0.293	-0.283	-0.277	-0.312
EA (mmol⁺/kg)	0.260	0.195	0.197	0.29
CEC (mmol⁺ /kg)	0.0460	0.056	0.056	0.000
HA (mmol⁺/kg)	0.957***	0.943**	0.943**	0.966***
BCS (mmol⁺ /kg)	-0.222	-0.210	-0.209	-0.266
SCS (%)	-0.276	-0.224	-0.223	-0.321
ρ_z (g/cm³)	-0.277	-0.278	-0.281	-0.252
Clay (%)	-0.104	-0.097	-0.088	-0.147
Silt (%)	-0.085	-0.007	-0.006	-0.114
Sand (%)	0.104	0.038	0.034	0.142

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

V tomto případě nebyla nalezena žádná negativní korelace s půdními vlastnostmi. Pozitivní korelace pak byla nalezena s půdní hydrolytickou kyselostí (HA) (tabulka 16). S největší pravděpodobností se tedy aniontová i neutrální forma molekuly obtížně sorbuje a sorpce je úzce vázána na půdní pH a výskyt organického materiálu na který by se aniontová, popřípadě neutrální forma mohla navázat.

5.5.3 Vliv ostatních léčiv na sorpci sulfametoxazolu



Obrázek 17: Rozdíl mezi koeficienty K_F sulfametoxazolu ovlivněnými a neovlivněnými ostatními léčivými.

Z obrázku 17 je patrná pozitivní spolupráce pouze s clindamycinem. Clindamycin může napomoci sorpci sulfametoxazolu interakcí svých kladně nabitých vazeb s negativně nabitým povrchem půdních částic a tím snížit odpuzování sulfametoxazolu, nebo může díky jeho sorpci dojít k uvolnění kationtů z povrchu půdních komponentů, které pak mohou vytvořit kationtové můstky. Naopak fexofenadin a irbesartan mají negativní vliv na sorpci sulfametoxazolu, protože konkurují sulfametoxazolu na stejných sorpčních místech.

6 Diskuze

Na zvyšujícím se stupni antropogenního znečištění životního prostředí mají v současné době výrazný podíl i léčiva a produkty jejich transformace, a to zejména v souvislosti se stárnutím populace a zvyšujícími se nároky na kvalitu života a snadnou zneužitelnost systému, ve kterém je získání léků bez lékařského předpisu velmi snadné. Léčiva, která v čistírnách odpadních vod nejsou zcela degradována, obohacují odpadní kaly a vody. Ty jsou v zemědělství využívány jako hnojiva nebo závlaha půd. Ke kontaminaci půd přispívají nemalou měrou i léčiva aplikovaná při léčbě hospodářských zvířat. Chronická kontaminace životního prostředí díky nekontrolovatelné sorpci těchto přípravků může být dlouhodobým rizikem nejen pro vodní, ale i suchozemské organismy a celou naši planetu.

Šíření léčiv v prostředí po jejich zachycení v půdě ovlivňuje jejich sorpce v tomto prostředí. Z této studie vyplývá, že nejvyšší sorpci v daných půdách měl clindamycin (tabulka 9), následován fexofenadinem (tabulka 11) a irbesartanem (tabulka 13) na posledním místě byl sulfametoxazol (tabulka 15). V případě clindamycinu sorpci kladně ovlivnilo pH a nasycenost bazickými kationty. V tomto ohledu došlo ke shodě s předchozí studií Kodešová et al. (2015), výsledek potvrdil fakt, že clindamycin se sorbuje především výměnou kationtů. Nepotvrdil se však vliv druhého faktoru, kterým byl stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS). Vyhodnocený vztah nebyl statisticky významný (tj. nesplňoval kritérium hladiny významnosti 95 %). Rozdíl mezi studiemi, může být způsoben počtem opakování, popřípadě jinými vnějšími faktory. Nebyla rovněž zaznamenána negativní korelace s výměnou aciditou. Výsledné vztahy pro fexofenadin, dopadly zcela odlišně než ve studii Klementa et al. (2018). Zatímco v této studii sorpční koeficienty negativně korelovaly s nasyceností sorpčního komplexu bazickými kationty, ve studii Klementa et al. (2018) sorpční koeficienty kladně korelovaly s hydrolytickou aciditou (HA). Na druhou stranu výsledky pro irbesartan (který se choval podobně) výsledky předchozí studie potvrdily. Shodu můžeme pozorovat v pozitivní korelaci sorpčního koeficientu s výměnnou aciditou (EA) nebo frakcí písku (Sand), a negativní korelaci sorpčního koeficientu s pH, stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS) a s frakcí prachu (Silt). Lze předpokládat, že pro pH blíže k první disociační konstantě (pK_{a1}) sorpce obou sloučenin byla řízena kationtovou výměnou a pro vyšší hodnoty pH vodíkovými vazbami, kationtovými můstkami a komplexací (Carrasquillo et al. 2008; Vasudevan et al. 2009). Sorpce však byla rovněž snížena odpuzováním negativních nábojů sloučenin a půdních povrchů (převážně jílových částic). Chování sloučenin v půdě může být také silně ovlivněno strukturou obsahu jílových částic (Styszko et al. 2015). Pokud by například

zkoumané půdy obsahovaly více % obsahu organického uhlíku (Cox) mohlo by to mít za následek příspěvek van der Waalových a elektron donor-akceptorových interakcí a vodíkových vazeb, ale také snížení odpuzování mezi záporně nabitými sloučeninami a složkami půdy. Posledním léčivem je sulfametoxazol, u kterého shoda s předchozími studiemi (Kodešová et al. 2015; Kočárek et al. 2016) byla nalezena pozitivní korelace sorpčních koeficientů s hydrolytickou aciditou (HA). Důvodem pro odlišné chování je pravděpodobně rostoucí vliv odpuzování mezi aniontovými druhy sulfamethoxazolu a záporně nabitým půdním povrchem.

Pokud ze samostatné aplikace přejdeme na aplikaci léčiv v párech, je patrné, že každá sorpce byla ovlivněna ať už kladně nebo záporně oproti samostatné aplikaci. To potvrzuje výsledky ze studie (Fér et al. 2018), kde byly také patrné rozdíly v aplikacích léčiv ve směsi a samostatně. Z výsledků můžeme pozorovat, snížení sorpce v případě clindamycinu, kdy všechna léčiva měla negativní vliv na zhoršení sorpce tohoto léčiva. To bylo způsobeno kompeticí na stejných sorpčních místech podobně jako v případě trimetoprimu ve studii Kočárka et al. (2016). V případě sulfametoxazolu bylo potvrzeno, že jeho sorpce se zvýší, když je aplikován společně s léčivem v kationtové formě (Kočárek et al. 2016; Fér et al. 2018), tj. s clindamycinem, který je opačného náboje a pomáhá tak zpřístupnit sorpční místa pro záporně nabitě částice sulfametoxazolu, které se v ostatních případech zpravidla odrážejí od negativně nabitých půdních částic a při absenci kladně nabitě organické hmoty se nemají kde sorbovat. V případě fexofenadinu a irbesartanu výsledky ukazují, že chování těchto léčiv může být velice podobné. Pokud jsou pak sorbována v páru, může dojít k pozitivnímu vlivu na společnou sorpci, to především u fexofenadinu.

Z hlediska půd tak sorpci každého typu léčiva umocňuje určitý typ půd. Lze očekávat, že léčiva podobná clindamycinu (claritromycin, atenolol a metoprolol, tj. převážně kladně nabitě látky) se budou více sorbovat v půdách, které mají vyšší hodnotu pH, nasycenosti bazickými kationty (BCS) a stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS), a naopak disponují nižší hodnotou hydrolytické acidity (HA). Pro vyšší sorpci fexofenadinu a irbesartanu jsou naopak vhodnější půdy s nižším pH, nasyceností bazickými kationty (BCS) a stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty (SCS). Sulfametoxazol ten jako jediný nejvíce sorboval v kambizemích, ostatní půdy nebyli pro sorpci tohoto léčiva příznivé.

Výsledky prezentované v této práci přispívají k objasnění vztahu sorpce léčiv a půdních vlastností vybraných půd. Například v případě společného působení, kdy například sorpce irbesartanu a sulfamotoxazolu je poměrně nízká, a můžeme tak předpokládat, že bude vysoce mobilní v podzemní vodě, zejména v substrátech s velkým nasacením bazickými kationty.

Naopak sorpce fexofenadinu a clindamycinu jsou vysoké, tyto sloučeniny by neměly z velké části migrovat v podzemních vodách. Pokud dojde ke vzájemnému působení může jedna látka vylepšit (například sulfametoxazol a clindamycin) anebo naopak zhoršit (clindamycin a fexofenadin, irbesartan nebo sulfametoxazol) a látky se pak mohou mnohem lépe dostávat do podzemní vody, což by mělo za následek kontaminaci půdní složky a rostlin zde pěstovaných.

7 Závěr

Byla hodnocena sorpce 4 léčiv v 7 různých půdách a byla vztažena k půdním vlastnostem. Největší sorpce byla získána pro clindamycin, následovaný fexofenadinem a irbesartanem, nejnižší sorpci měl sulfametoxazol. Sorpce clindamycinu, který byl v kationtové formě, byla velmi silná v důsledku elektrostatického spojení kationtů na negativně nabitém povrchu sorbentu. Chování fexofenadinu a irbesartanu bylo podobné, i když se lišily ve formách jejich molekul (fexofenadin byl většinou v jeho zwitteriontové formě a irbesartan byl pod testovanými půdními hodnotami hlavně v neutrálních a anionických formách). Korelace mezi Freundlichovými sorpčními koeficienty a konkrétními vlastnostmi půdy potvrdily, že pouze obsah organického uhlíku není vhodnou vlastností pro odhad sorpce ionizovatelných sloučenin v půdách. Významné korelace byly pozorovány jinými půdními vlastnostmi, jako je pH, nasycení bazickými kationty, stupeň nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty, hydrolytická acidita, výměnná acidita, obsah prachu nebo písku, salinita. Zatímco hodnota K_F pro clindamycin byla pozitivně vztažena k pH, nasycenosti bazickými kationty a negativně korelovala s hydrolitickou aciditou, hodnoty K_F pro fexofenadin a irbesartan pozitivně korelovaly s výměnnou aciditou, obsahu písku a také s hydrolitickou aciditou, negativně korelovaly s pH, stupněm nasycení sorpčního komplexu bazickými kationty a s obsahem prachu. Koeficient K_F pro sulfametoxazol pozitivně korelovalo pouze s hydrolitickou aciditou a negativní korelace s půdními vlastnostmi nebyla nalezena.

Pokud bylo léčivo ve směsi tak sorpce clindamycinu byla vždy snížena, nejvíce se na tom podílel irbesartan. Sorpce směsi fexofenadinu byla snižována působením clindamycinu a sulfametoxazolu a jediný kdo sorpci dokázal vylepšit byl irbesartan. Irbesartan na tom byl podobně jeho sorpci vylepšila pouze směs s fexofenadinem, a to jen u některých půd. V regozemi a kambizemi dystrické byla snižována jeho sorpce každým léčivem. Nakonec pro sulfametoxazol byla pozitivní spolupráce pouze s clindamycinem, fexofenadin i irbesartan měly na jeho sorpci negativní vliv.

8 Literatura

- Barnes KK, Christenson SC, Kolpin DW, Focazio MJ, Furlong ET, Zaugg SD, Meyer MT, Barber LB. 2004. Pharmaceuticals and other organic waste water contaminants within a leachate plume down gradient of a municipal landfill. *Ground Water Monitoring and Remediation* **24**:119-126.
- Bi P, Tong S, Parton KA. 2000. Family self-medication and antibiotics abuse for children and juveniles in a Chinese city. *Social Science & Medicine* **50**:1445-1450.
- Bower CA, Hatcher JT. 1966. Simultaneous determination of surface area and cation exchange capacity. *Soil Science Society of America Proceedings* **30**:525-527.
- Boxall ABA, Kolpin D, Halling-Sørensen B, Tolls J. 2003. Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ Science & Technology* **37**:286A–294A.
- Boxall ABA, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S. 2012. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environmental Health Perspectives* **120**:1221–1229.
- Brausch JM, Connors KA, Brooks BW, Rand GM. 2012. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review of recent toxicological studies and considerations for toxicity testing. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* **218**:1-99.
- Bueno MJM, Gomez MJ, Herrera S, Hernando MD, Agüera A, Fernández-Alba AR. 2012. Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: two years pilot survey monitoring. *Environmental Pollution* **164**:267-273.
- Buszka PM, Yeskis DJ, Kolpin DW, Furlong ET, Zaugg SD, Meyer MT. 2009. Waste-indicator and pharmaceutical compounds in landfill-leachate-affected ground water near Elkhart, Indiana, 2000–2002 *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **82**:653-659.
- Carmosini N, Lee LS. 2009. Ciprofloxacin sorption by dissolved organic carbon from reference and bio-waste materials. *Chemosphere* **77**:813-820.
- Carrara C, Ptacek CJ, Robertson WD, Blowes DW, Moncur MC, Sverko E, Backus S. 2008. Fate of pharmaceutical and trace organic compounds in three septic system plumes, Ontario, Canada. *Environmental Science & Technology* **42**:2805-2811.
- Carrasquillo AJ, Bruland GL, Mackay AA, Vasudevan D. 2008. Sorption of ciprofloxacin and oxytetracycline zwitterions to soils and soil minerals: influence of compound structure. *Environmental Science & Technology* **42**:7634-7642.

- Cleuvers M. 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Letters* **142**:185-194.
- Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braidó F, Gómez RM, Canonica GW, Baena-Cagnani CE. 2011. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *International Archives of Allergy and Immunology* **156**:1–15.
- Conn KE, Lowe KS, Drewes JE, Hoppe-Jones C, Tucholke MB. 2010. Occurrence of pharmaceuticals and consumer product chemical in raw wastewater and septic tank effluent from single-family homes. *Environmental Engineering Science* **27**:347-356.
- Daughton CG, Ternes TA. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* **107**:907-938.
- Drewes JE. 2009. Ground Water Replenishment with Recycled Water-Water Quality Improvements during Managed Aquifer Recharge. *Ground Water* **47**:502-505.
- Durán-Álvarez JC, Prado-Pano B, Jiménez-Cisneros B. 2012. Sorption and desorption of carbamazepine, naproxen and triclosan in a soil irrigated with raw wastewater: estimation of the sorption parameters by considering the initial mass of the compounds in the soil. *Chemosphere* **88**:84-90.
- Eggen T., Moeder M., Arukwe A. 2012. Municipal landfill leachates: a significant source for new and emerging pollutants. *Science of the Total Environment* **408**:5147-5157.
- Ellis JB. 2006. Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters. *Environmental Pollution* **144**:184-189.
- Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. 2004. Diagnosis and treatment of acne. *American Family Physician* **69**:2123-2130.
- Fenet H, Mathieu O, Mahjoub O, Li Z, Hillaire-Buys D, Casellas C, Gomez E. Carbamazepine, carbamazepine epoxide and dihydroxycarbamazepine sorption to soil and occurrence in a wastewater reuse site in Tunisia. *Chemosphere* **88**:49-54.
- Fer M, Kodesova R, Golovko O, Schmidtova Z, Klement A, Nikodem A, Kocarek M, Grabic R. 2018. Sorption of Atenolol, Sulfamethoxazole and Carbamazepine onto Soil Aggregates from the Illuvial Horizon of the Haplic Luvisol on Loess. *Soil and Water Research* **13**:177-183.
- Fick J, Söderstrom H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DGJ. 2009. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**:2522–2527.

- Flint AL, Flint LE. 2002. Particle density. In: Dane, JH, Topp GC (Eds.), *Methods of Soil Analysis. Part 4. Physical Methods*. Soil Science Society of America **5.4**:229–240.
- Gao P, Ding Y, Li H, Xagorarakis I. 2012. Occurrence of pharmaceuticals in a municipal wastewater treatment plant: mass balance and removal processes. *Chemosphere* **88**:17-24.
- García-Rodríguez A, Matamoros V, Fontàs C, Salvadó V. 2014. The ability of biologically based wastewater treatment systems to remove emerging organic contaminants—a review. *Environmental Science and Pollution Research* **21**:11708–11728.
- Gee GW, Or D. 2002. Particle-size analysis. In: Dane JH, Topp GC (Eds.), *Methods of Soil Analysis. Part 4. Physical Methods*. Soil Science Society of America **5.4**:255–294.
- Gibson R, Durán-Álvarez JC, Estrada KL, Chávez A, Jiménez-Cisneros B. 2010. Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere* **81**:1437-1445.
- Glassmeyer ST, Furlong ET, Kolpin DW, Cahill JD, Zaugg SD, Werner SL, Meyer MT, Kryak DD. 2005. Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental Science & Technology* **39**:5157-5169.
- Godfrey E, Woessner WW, Benotti MJ. 2007. Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, western Montana. *Ground Water* **45**:263-271.
- Goss KU, Schwarzenbach RP. 2001. Linear free energy relationships used to evaluate equilibrium partitioning of organic compounds. *Environmental Science & Technology* **35**:1-9.
- Gómez MJ, Petrović M, Fernández-Alba AR, Barceló D. 2006. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *Journal of Chromatography A* **1114**:224-233.
- Grassi M, Rizzo L, Farina A. 2013. Endocrine disruptors compounds, pharmaceuticals and personal care products in urban wastewater: implications for agricultural reuse and their removal by adsorption process. *Environmental Science and Pollution Research* **20**:3616–3628.
- Gurr CJ, Reinhard M. 2006. Harnessing natural attenuation of pharmaceuticals and hormones in rivers. *Environmental Science & Technology* **40**:2872-2876.

- Harrison EZ, Oakes SR, Hysell M, Hay A. 2006. Organic chemicals in sewage sludges. *Science of the Total Environment* **367**:481-497.
- Hendershot WH, Lalonde H, Duquette M. 1993. Soil reaction and exchangeable acidity. In: Carter MR (Ed.), *Soil Sampling and Method of Analysis*. Canadian Society of Soil Science, Lewis Publisher **6**:141–185.
- Ho YB, Zakaria MP, Latif PA, Saari N. 2012. Simultaneous determination of veterinary antibiotics and hormone in broiler manure, soil and manure compost by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1262**:160-168.
- Chen F, Ying GG, Kong LX, Wang L, Zhao JL, Zhou LJ, Zhang LJ. 2011. Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. *Environmental Pollution* **159**:1490-1498.
- Ihm SH, Shin J, Park CG, Kim CH. 2019. Efficacy of a fixed dose combination of irbesartan and atorvastatin (Rovelito (R)) in Korean adults with hypertension and hypercholesterolemia. *Drug Design Development and Therapy* **13**:633-645.
- Ivanova L, Mackulak T, Grabic R, Golovko O, Koba O, Stanova AV, Szabova P, Grencikova A, Bodik I. 2018. Pharmaceuticals and illicit drugs – A new threat to the application of sewage sludge in agriculture. *Science of The Total Environment* **634**:606-615.
- Jorgensen, S.E., Bendorichio, G., 2001. *Fundamentals of Ecological Modeling*. Elsevier Science Ltd., Oxford.
- Kah M, Brown CD. 2007. Prediction of the adsorption of ionizable pesticides in soils. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **55**:2312-2322.
- Kinney CA, Furlong ET, Werner SL, Cahill JD. 2006. Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water. *Environmental Toxicology and Chemistry* **25**:317–326.
- Kinney CA. 2008. Bioaccumulation of pharmaceuticals and other anthropogenic waste indicators in earthworms from agricultural soil amended with biosolid or swine manure. *Environmental Science & Technology* **42**:1863-1870.
- Klement A, Kodesova R, Bauerova M, Golovko O, Kocarek M, Fer M, Koba O, Nikodem A, Grabic R. 2018. Sorption of citalopram, irbesartan and fexofenadine in soils: Estimation of sorption coefficients from soil properties. *Chemosphere* **195**:615-623.
- Klute, M., 1996. *Methods of soil analysis*. Agron. Monogr. 9.

- Kočárek M, Kodesova R, Vondrackova L, Golovko O, Fer M, Klement A, Nikodem A, Jaksik O, Grabic R. 2016. Simultaneous sorption of four ionizable pharmaceuticals in different horizons of three soil types. *Environmental Pollution* **218**:563-573.
- Kodešová R., Grabic R., Kočárek M., Klement A., Golovko O., Fér M., Nikodem A., Jakšík O. 2015. Pharmaceuticals' sorptions relative to properties of thirteen different soils. *Science of the Total Environment* **511**:435-443.
- Kummerer K. 2009. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of the Environmental Management* **90**:2354-2366.
- Kummerer K. 2010. Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources* **35**:57.
- Lapworth DJ, Baran N, Stuart ME, Ward RS. 2012. Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* **163**:287-303.
- Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz RM. 2010. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water Research* **44**:4295-4323.
- Li HS, Zhou SQ, Sun YB, Feng P, Li JD. 2009. Advanced treatment of landfill leachate by a new combination process in a full-scale plant. *Journal of Hazardous Material* **172**:408-415.
- Li WC. 2014. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution* **187**:193-201.
- MacKay AA, Vasudevan D. 2012. Polyfunctional ionogenic compound sorption: challenges and new approaches to advance predictive models. *Environmental Science & Technology* **46**:9209-9223.
- Mackul'ak T, Vojs M, Grabic R, Golovko O, Vojs Staňová A, BirošováL, Medved'ová A, Híveš J, Gál M, Kromka A, Hanusová A. 2016. Occurrence of pharmaceuticals, illicit drugs, and resistant types of bacteria in hospital effluent and their effective degradation by boron-doped diamond electrodes. *Monatshefte fur Chemie* **147**:97-103.
- Martín J, Camacho-Muñoz D, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of Hazardous Materials* **239**:40-47.

- Matamoros V, Duhec A, Albaigés J, Bayona JM. 2009. Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen, and 17 α -ethinylestradiol in Fresh and Seawater. *Water Air and Soil Pollution* **196**:161–168.
- Matamoros V, Nguyen LX, Arias C A, Salvadó V, Brix H. 2012. Evaluation of aquatic plants for removing polar microcontaminants: A microcosm experiment. *Chemosphere*. **88**:1257-1264.
- Monteiro SC, Boxall ABA. 2009. Factors affecting the degradation of pharmaceuticals in agricultural soils. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**:2546–2554.
- Navon R, Hernandez-Ruiz S, Chorover J, Chefetz B. 2011. Interactions of carbamazepine in soil: Effects of dissolved organic matter. *Journal of Environmental Quality* **40**:942–948.
- Němeček J, Smolíková L, Kutílek M. 1990. *Pedologie a paleopedologie*. Academia, Praha.
- OECD. 2000. Adsorption - desorption using a batch equilibrium method OECD Guidel. Test. Chem. pp. 1-44, DOI: 10.1787/9789264069602-en.
- Osachoff LH, Mohammadali M, Skirrow CR, Hall RE, Brown LYL, van Aggelen GC, Kennedy JCh, Helbing CC. 2014. Evaluating the treatment of a synthetic wastewater containing a pharmaceutical and personal care product chemical cocktail: Compound removal efficiency and effects on juvenile rainbow trout. *Water research* **62**:271-280.
- Pal A, Gin KY, Lin AY, Reinhard M. 2010. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment* **408**:6062-6069.
- Petrovic M, Gros M, Barcelo D. 2006. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography–quadrupole–time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1124**:68-81.
- Phan TPH, Managaki S, Nakada N, Takada H, Shimizu A, Anh DH, Viet PH, Suzuki S. 2011. Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam. *Science of the Total Environment* **409**:2894-2901.
- Picó Y, Andreu V. 2007. Fluoroquinolones in soil-risks and challenges. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **387**:1287-1299.
- Ramirez AJ, Brain RA, Usenko S, Mottaleb MA, O'Donnell JG, Stahl LL. 2009. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in fish tissues: results of a national pilot study in the United States. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**:2587–2597.

- Ratola N, Cincinelli A, Alvares A, Katsoyiannisa A. 2012. Occurrence of organic microcontaminants in the wastewater treatment process. A mini review. *Journal of Hazardous Materials* **239**:1-18.
- Rhoades JD. 1996. Salinity: electrical conductivity and total dissolved solids. In: Sparks DL, Page A, Helmke PA, Loeppert RH, Soltanpour PN, Tabatabai MA et al. (Eds.), *Methods of Soil Analysis. Part 3. Chemical Methods*. Soil Science Society of America, Inc., Madison, WI, USA **5.4**:417-435.
- Santos LHMLM, Araujo AN, Fachini A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro M. 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* **175**:45-95.
- Senesi N. 1992. Binding mechanisms of pesticides to soil humic substances. *Science of the Total Environment* **123**:63-76.
- Schaffer M, Licha T. 2015. A framework for assessing the retardation of organic molecules in groundwater: Implications of the species distribution for the sorption-influenced transport. *Science of the Total Environment* **524**:187-194.
- Skjemstad JO, Baldock JA. 2008. Total and organic carbon. In: Carter MR, Gregorich EG (Eds.), *Soil Sampling and Method of Analysis*. Taylor and Francis Group, USA **6**:225-237.
- Siemens J, Huscsek G, Siebe C, Kaupenjohann M. 2010 Concentrations and mobility of human pharmaceuticals in the world's largest wastewater irrigation system, Mexico City-Mezquital Valley. *Water Research* **42**:2124-2134.
- Sim WJ, Lee JW, Lee ES, Shin SK, Hwang SR, Oh JE. 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*. **82**:179-186.
- Snyder SA. 2008. Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water. *Ozone-Science & Engineering* **30**:65-69.
- Styszko K, Nosek K, Motak M, Bester K. 2015. Preliminary selection of clay minerals for the removal of pharmaceuticals, bisphenol A and triclosan in acidic and neutral aqueous solutions. *Comptes Rendus Chimie* **18**:1134-1142.
- Ternes TA. 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* **32**:3245-3260.
- Ternes TA, Meisenheimer M, McDowell D, Sacher F, Brauch H, Haist-Gulde B, Preuss G, Wilme U, Zulei-Seibert N. 2002. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environmental Science & Technology* **36**:3855-3863.

- Ternes TA, Joss A, Siegrist H. 2004. Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environmental Science & Technology* **38**:392A-399A.
- Tolls J. 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science & Technology* **35**:3397-3406.
- Vasudevan D, Bruland GL, Torrance BS, Upchurch VG, MacKay AA. 2009. pH-dependent ciprofloxacin sorption to soils: Interaction mechanisms and soil factors influencing sorption. *Geoderma* **151**:68-76.
- Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - A review. *Science of the Total Environment* **429**:123–155.
- Vieno NM, Härkki H, Tuhkanen T, Kronberg L. 2007. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environmental Science & Technology* **41**:5077-5084.
- Vystavna Y, Le Coustumer P, Huneau F. 2012. Monitoring of trace metals and pharmaceuticals as anthropogenic and socio-economic indicators of urban and industrial impact on surface waters. *Environmental Monitoring and Assessment* **185**:3581–3601.
- Worch E. 2004. Modelling the solute transport under nonequilibrium conditions on the basis of mass transfer equations. *Journal of Contaminant Hydrology* **68**:97-120.
- Wu CX, Spongberg AL, Witter JD, Fang M, Czajkowski KP. 2010. Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soils applied with biosolids and irrigated with contaminated water. *Environmental Science & Technology* **44**:6157-6161.
- Wulf NR, Matuszewski KA. 2013. Sulfonamide cross-reactivity: Is there evidence to support broad cross-allergenicity? *American journal of health-system pharmacy* **70**:1483-1494.
- Xu J, Chen W, Wu L, Green R, Chang AC. 2009. Leachability of some emerging contaminants in reclaimed municipal wastewater-irrigated turf grass fields. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**:1842-1850.
- Ziylan A, Ince NH. 2011. The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non conventional processes. *Journal of Hazardous Materials* **187**:24-37.
- Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. 2006. Antibiotic resistance as a global threat: evidence from China, Kuwait and the United States. *Globalization and Health* **2**:6.

- Zhang DQ, Hua T, Gersberg RM, Zhu J, Ng WJ, Tan SK. 2013. Carbamazepine and naproxen: fate in wetland mesocosms planted with *Scirpus validus*. *Chemosphere* **91**:14-21.
- Zhang D, Gersberg RM, Ng WJ, Tan SK. 2014. Removal of pharmaceuticals and personal care products in aquatic plant-based systems: A review. *Environmental Pollution* **184**:620-639.
- Zhang Y, Price GW, Jamieson R, Burton D, Khosravi K. 2017. Sorption and desorption of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in an agricultural loam-textured soil. *Chemosphere* **174**:62.