



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ФАКУЛТЕТ ЗАШТИТЕ НА РАДУ У НИШУ



Слађан Д. Христов

**РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ СИСТЕМА УПРАВЉАЊА
ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Текст ове докторске дисертације ставља се на увид јавности,
у складу са чланом 30., став 8. Закона о високом образовању
("Сл. гласник РС", бр. 76/2005, 100/2007 – аутентично тумачење, 97/2008, 44/2010, 93/2012,
89/2013 и 99/2014)

НАПОМЕНА О АУТОРСКИМ ПРАВИМА:

Овај текст сматра се рукописом и само се саопштава јавности (члан 7. Закона о ауторским и
сродним правима, "Сл. гласник РС", бр. 104/2009, 99/2011 и 119/2012).

**Ниједан део ове докторске дисертације не сме се користити ни у какве сврхе,
осим за упознавање са њеним садржајем пре одбране дисертације.**

Ниш, 2018



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF OCCUPATIONAL SAFETY IN NIŠ



Sladan D. Hristov

THE DEVELOPMENT OF A REGIONAL SYSTEM OF
PHARMACEUTICAL WASTE MANAGEMENT

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2018

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

др Горан Ристић, ванредни професор.
Универзитет у Нишу, Факултет заштите на раду у Нишу

Наслов:

Развој регионалног система управљања фармацеутским отпадом

Резиме:

Фармацеутски отпад, посебно компоненте које се сматрају опасним отпадом, а које због својих карактеристика као што су инфективност, запаљивост, екотоксичност, радиоактивност итд. могу изузетно угрозити здравље људи и квалитет животне средине, у случајевима када се са њим неадекватно поступа представљају значај аспект у ширем процесу управљања медицинским отпадом. Најзначајније количине медицинског отпада генеришу болнице које у великом броју случајева настали отпад сматрају инфективним, што није случај код фармацеутског отпада где се домаћинства јављају као доминантни извори. На другом, месту у смислу генерисаних количина су здравствене установе секундарног и терцијарног карактера, стоматолошке клинике, ветеринарске станице, развојне лабораторије итд. Управо због спречавања неадекватног третмана и коначне диспозиције овакве врсте отпада, развијене земље су одавно почеле да регулишу ову област, тако да је већ осамдесетих година 20. века US EPA развила детаљне протоколе о праћењу кретања фармацеутског отпада и на тај начин формирала добре основе за даље предузимање адекватних мера у тој области. Присуство и перманентно генерисање ризика и опасности у систему управљања фармацеутским отпадом потврђује становиште да се ради о сложенom и комплексном проблему који се мора више проучавати. Претходне деценије обележене су константним растом количина генерисаног фармацеутског отпада у готово свим друштвеним заједницама и на различитим континентима, као и недовољним познавањем његових карактеристика и негативних последица по људско здравље и животну средину. Поред тога низак

степен развоја различитих опција за његов третман, довели су до закључка да је одлагање фармацеутског отпада на депонијама најједноставније, а уједно економски најприхватљивије решење. У овој докторској дисертацији је указано да се последице таквог приступа и праксе, осећају и данас, јер имамо на стотине и хиљаде контаминираних одлагалишта са загађеним земљиштем, подземном и површинском водом, широм света, који изискују предузимање хитних мера ремедијације у нади да ће се њихов квалитет подићи на жељени ниво. У животном циклусу фармацеутског отпада као прва фаза, јавља се његова производња, односно, настајање или генерисање, која подразумева човекове многобројне производне активности, развој модерних технологија и примену нових материјала, па самим тим и касније коришћење готових производа. Генератори фармацеутског отпада су многобројни, па се управо из тог разлога у овој фази управљања отпадом мора извршити њихово препознавање, лоцирање и праћење, уз регистровање података о генерисаним количинама у одређеним временским периодима. Фармацеутски отпад може потицати из индустрије, клиничко-болничких центара и домаћинства, односно, могу га генерисати произвођачи многобројних производа за свакодневну употребу, специјализовани произвођачи, универзитети, државне установе, комерцијални сектор и појединци, односно домаћинства. Циљ истраживања заснован је на развоју регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, уз поштовање постојећих позитивних искустава у развоју модела управљања медицинским отпадом, са посебним разматрањем свих значајних аспеката квалитета животне средине.

Имајући у виду комплексност истраживања, у овој докторској дисертацији коришћен је системски приступ у анализи постојећих модела управљања фармацеутским отпадом. Системска анализа регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, усклађеног са квалитетом животне средине реализована је кроз: прикупљање података о категоријама фармацеутског отпада и анализи постојећег стања, тј. карактеристика постојећих техника и технологија управљања

фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине; анализу постојећих модела управљања фармацеутским отпадом; дефинисање регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, утврђивање могућности и услова за практичну примену регионалног модела управљања фармацеутским отпадом и дефинисање смерница за практичну примену развијеног регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.

Дефинисани метод истраживања базиран је на проучавању постојећих модела управљања фармацеутским отпадом, организационих поступака и организационих средстава и анализи прикупљених података. Израда овог докторског рада укључила је и анализу доступне литературе која се овом проблематиком бави, као и индиректно анализирање перформанси организација који се јављају као непосредни спроводиоци политике одрживог управљања фармацеутским отпадом и заштитом животне средине.

Научна
област:

Инжењерство заштите животне средине и заштите на раду

Научна
дисциплина:

Управљање квалитетом радне и животне средине

Кључне речи:

животна средина, фармацеутски отпад, регионални систем, анализа животног циклуса, управљање, АТС класификација, методе третмана

УДК:

332.14:628.4.046:504.06

CERIF
класификација:

T 270, Технологија животне средине, контрола загађивања

Тип лиценце
креативне
заједнице:

Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

Датум одбране докторске дисертације: _____

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	PhD Goran Ristić, associate professor. University of Niš, Faculty of Occupational Safety in Niš
Title:	The development of a regional system of pharmaceutical waste management
Abstract:	Pharmaceutical waste, and especially components considered to be hazardous waste, (and which due to their characteristics such as infectivity, inflammation, ecotoxicity, radioactivity etc.) can be extremely harmful to human health and the quality of the environment, in cases it is inadequately treated. The most significant quantities of medical waste are generated by hospitals that in a large number of cases this generated waste consider to be infectious, which is not the case with pharmaceutical waste where households appear as dominant sources. Then follow other institutions which have the same or related activities, such as health centers, dental offices, veterinary stations, research laboratories, etc. And it is just because of inadequate waste prevention and the final disposal of this kind of waste, developed countries started to regulate this issue a long time ago, so during 1980s of the 20th century, US EPA developed detailed protocols on monitoring the movement of pharmaceutical waste and in that way formed good bases for further taking adequate measures in this area. The presence of the permanent generating risks and dangers in the management of pharmaceutical waste confirms the view that it is a complicated and complex issue that needs to be studied more. The past decades have been marked by a constant increase in the amount of generated pharmaceutical waste in almost all societies and on different continents, as well as insufficient knowledge of its characteristics and negative consequences for human health and the environment. In addition, the low level of development of different options for its treatment, led to the conclusion that the disposal of pharmaceutical waste in landfills is the simplest but also the most economically advantageous solution. In this

doctoral thesis, it can be seen that the consequences of this approach and practice are felt today, because we have hundreds of thousands of contaminated landfill sites with contaminated soil, groundwater and surface water around the world, which require urgent remediation measures in the hope that it will raise their quality to a desired level.

In the life cycle of pharmaceutical waste, there is its production as the first phase, ie., generation, which includes many of man's productive activities, the development of modern technologies and the application of new materials, and thus the later use of the finished products. Pharmaceutical waste generators are numerous, and for that reason, at this stage of waste management their identification must be carried out, locating and monitoring as well, with the registration of data on generated quantities at regular intervals. Pharmaceutical waste can come from industry or households, respectively, can be generated by the manufacturers of many products for everyday use, specialized manufacturers, hospitals, universities, government agencies, the commercial sector and individuals, ie., households.

The aim of the research is based on the development of a regional model of pharmaceutical waste management, while respecting the existing positive experience in the development model of medical waste management, with special consideration of all relevant aspects of environmental quality.

Taking into account the complexity of research in this doctoral thesis a systematic approach was used in the study. System analysis of regional model of pharmaceutical waste management, harmonized with the quality of the environment is realized through: the collection of data on categories of pharmaceutical waste and analysis of the current situation, ie. characteristics of existing techniques and technologies of pharmaceutical waste management and environmental quality; analysis of existing models of pharmaceutical waste management; defining a regional model of pharmaceutical waste management, identifying opportunities and conditions for the practical application of the regional model of pharmaceutical waste management and definition of practical guidelines for proposed regional model of pharmaceutical waste management.

The defined method of the research is based on the study of existing models of pharmaceutical waste management, organizational procedures and organizational resources and analysis of the data collected. The development of this doctoral work included the analysis of available literature that deals with this issue, as well as indirectly analyzing the performance of organizations that can occur as direct implementers of sustainable management of pharmaceutical waste management and environmental protection.

Scientific field: Environmental and Occupational Safety Engineering

Scientific discipline: Working and living environment quality management

Key words: environment, pharmaceutical waste, regional system, life cycle analysis, management, ATC classification, methods of treatment.

UDC: 332.14:628.4.046:504.06

CERIF classification: T270 Environmental technology, pollution control

Creative Commons License type: (CC BY-NC-ND)

Doctoral dissertation defence date:_____

Захвалност

Овом приликом захваљујем се свим сарадницима који су ми пружали несебичну помоћ током израде докторске дисертације. Посебно се захваљујем ментору и члановима комисије на корисним сугестијама, као и својој породици и пријатељима који су ме подржавали током израде докторске дисертације.

Садржај:

1. РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ МОДЕЛА УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ – ОСНОВЕ ИСТРАЖИВАЊА	1
1.1 Проблем истраживања.....	2
1.2 Циљеви истраживања	5
1.3 Хипотезе.....	6
1.4 Методологија истраживања	6
1.5 Програм истраживања	8
1.6 Научни допринос истраживања	10
1.7 Научна и друштвена оправданост истраживања	11
2. УВОДНА РАЗМАТРАЊА	13
3. ФАРМАЦЕУТСКИ ПРОИЗВОДИ И ФАРМАЦЕУТСКИ ОТПАД	19
3.1 Фармацеутски производи у животној средини.....	20
3.1.1 Метаболити и производи трансформације.....	22
3.1.2 Коришћење и потрошња фармацеутских производа	25
3.1.3 Животни циклус фармацеутских производа	27
3.1.4 Ефекти на животну средину	33
3.1.5 Процена и управљање ризиком	35
3.2 Фармацеутски отпад - ризици по здравље и животну средину	36
3.2.1 Идентификација ризика	37
3.2.2 Ризици у производњи и одлагању фармацеутског отпада.....	42
3.3 Загађење животне средине из фармацеутске индустрије.....	43
3.4 Антибиотици у животној средини	47
3.4.1 Извори	51
3.4.2 Антибиотици у елементима животне средине.....	57
3.4.3 Уклањање антибиотика сорпцијом	59
3.4.4 Уклањање антибиотика фотолизом, хидролизом и термолизом.....	60
3.4.5 Биодеградација	62
4. МЕТОДЕ ТРЕТМАНА ФАРМАЦЕУТСКОГ ОТПАДА.....	64
4.1 Термички третман фармацеутског отпада.....	65
4.1.1 Инсинерација.....	66
4.1.2 Аутоклавирање.....	72
4.2 Физички третман фармацеутског отпада.....	73

4.3 Хемијски третман фармацеутског отпада.....	76
4.4 Биолошки третман фармацеутског отпада	79
4.5 Ремедијација	80
4.6 Коначно одлагање фармацеутског отпада	83
4.7 Методе третмана фармацеутског отпада у односу на количину отпада	84
4.8 Избор метода третмана.....	97
4.9 Управљање квалитетом животне средине	99
5. ПРОЦЕНА И УПРАВЉАЊЕ РИЗИКОМ ОД ФАРМАЦЕУТСКИХ ПРОИЗВОДА У ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ.....	113
5.1 Методолошки аспекти процене ризика по животну средину	114
5.1.1 Модел процене ризика	117
5.1.2 Ризик и квалитет животне средине.....	124
5.2 Методе процене изложености елемената животне средине.....	127
5.2.1 Процена ризика у воденим екосистемима.....	130
5.2.2 Процена ризика у чврстом остатку (муљу)	141
5.3 Моделирање дистрибуције и животни циклус фармацеутских производа	144
5.3.1 Евалуација података.....	145
5.3.2 Генерички модел	147
5.3.3 Регионални модел	152
5.3.4 Специфични модели	156
5.4 Моделирање изложености елемената животне средине	157
5.4.1 Моделирање експозиције.....	160
5.4.2 Еколошки модели базирани на сливу.....	164
5.4.3 Интеграција моделирања и мониторинга.....	171
5.5 Поређење ризика фармацеутских производа на животну средину.....	173
5.6 Стратегије за смањење уноса лекова у животну средину	180
5.6.1 Напредни третман прераде отпадних вода	180
5.6.2 Обука, образовање и информисање.....	184
5.6.3 Зелена и одржива фармација	185
6. РЕГИОНАЛНИ МОДЕЛ УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ – ИСТРАЖИВАЧКИ ДЕО	187
6.1 Методологија истраживања	188
6.1.1 Фармацеутски отпад у домаћинствима	190
6.1.2 Фармацеутски отпад у установама секундарног и терцијалног здравства	191

6.2 Приказ и анализа истраживачких резултата.....	191
6.3 Модел управљања фармацеутским отпадом	212
6.3.1 Региони за управљањем фармацеутским отпадом.....	215
7. ПРАВИЦИ ДАЉИХ ИСТРАЖИВАЊА И ЗАВРШНА РАЗМАТРАЊА.....	228
П Р И Л О З И	257
Прилог 1. Фармацеутски отпад у Северној Европи – студија случаја	258
1. Основни појмови.....	259
2. Квантификација фармацеутских производа у узорцима воде.....	261
3. Еколошки нивои фармацеутских производа у животној средини	262
Стопе деградације.....	267
Трансформација у хладним условима животне средине	269
Прилог 2. Лекови са протеклим роком трајања у Републици Србији изражени бројем паковања и процентима у домаћинствима	273
БИОГРАФИЈА АУТОРА	304
ИЗЈАВЕ АУТОРА	306

СПИСАК СЛИКА

Слика 2-1. Стратегије еколошког менаџмента раних седамдесетих година.....	15
Слика 2-2. Примена еколошких модела у еколошком менаџменту	16
Слика 3-1. Хемијске промене условљене променом рН вредности	22
Слика 3-2. Метаболити и производи трансформације	24
Слика 3-3. Путања улаза и дистрибуције лекова у животну средину	28
Слика 3-4. Пример етикетирања хемикалија (до 2015. године)	41
Слика 3-5. Пример етикетирања хемикалија.....	43
Слика 3-6. Хемијска структура еколошких загађивача и антибиотика.....	50
Слика 3-7. Потрошња антибиотика у Кензингену у односу на Немачку.....	54
Слика 3-8. Употреба антибиотика у болницама у односу на ординације опште практике	55
Слика 3-9. Употреба цефалоспорина у болницама у Немачкој	58
Слика 4-1. Принцип рада De Montfort инсинератора.....	67
Слика 4-2. Инсинератор са контролисаним ваздухом	71
Слика 5-1. Основни модел управљања ризиком	119
Слика 5-2. Поређење PEC и MEC за ивермектин у животној средини	129
Слика 5-3. Дистрибуција MEC вредности за ибупрофен у површинским водама у Европи.....	137
Слика 5-4. GREAT-ER симулације атенолола у односу на MEC у сливу „Glatt River“	141
Слика 5-5. Измерени и симулирани подаци за карбамазепин, котинин и родамин.....	144
Слика 5-6. Модел животног циклуса фармацеутских производа у животној средини..	146
Слика 5-7. Симулације 1 нивоа циклофосфамида, диазепама и ивермектина.....	150
Слика 5-8. Симулације 2 нивоа циклофосфамида, диазепама и ивермектина.....	151
Слика 5-9. Симулације 3 нивоа циклофосфамида: емисија у води и емисија у земљи	153
Слика 5-10. Симулације 3 нивоа диазепама: емисија у води и емисија у земљи.....	154
Слика 5-11. Симулације 3 нивоа ивермектина: емисија у води и емисија у земљи	155
Слика 5-12. Појаве фармацеутских остатака у воденој средини	161
Слика 5-13. PhATE™ графички излаз	166
Слика 5-14. Слив „White river“	167
Слика 5-15. GREAT-ER карта излаза.....	169

Слика 5-16. Композитни GREAT-ER излаз.....	170
Слика 5-17. Дистрибуција концентрације карбамазепина (CBZ) у 11 слива у северноамеричким површинским водама.....	172
Слика 5-18. Дистрибуција концентрације карбамазепина (CBZ) у 10 слива у европским површинским водама.....	173
Слика 5-19. Стратегије за смањење уноса хемијских супстанци у животну средину ...	181
Слика 6-1. Ставови испитаника о поступању са лековима са протеклим роком трајања	193
Слика 1 (Прилог 1). Концентрације фармацеутских производа у отпадним водама са психијатријског одељења и универзитетске болнице.....	266

СПИСАК ТАБЕЛА

Табела 3-1. Фармакологија и еко-фармакологија.....	23
Табела 3-2. Инфекције које може да изазове опасан медицински отпад	38
Табела 3-3. Време опстанка различитих патогена	39
Табела 3-4. Антибиотици у воденој средини	49
Табела 4-1. Предности и недостаци инсинерације.....	69
Табела 4-2. Предности и недостаци дезинфекције паром.....	73
Табела 4-3. Предности и недостаци екстракције или уништавања игала	75
Табела 4-4. Предности и недостаци резача	76
Табела 4-5. Предности и недостаци хемијске дезинфекције	78
Табела 4-6. Предности и недостаци одлагања закопавањем	83
Табела 4-7. Дозвољене границе на снази у Швајцарској	92
Табела 4-8. Предности и недостаци енкапсулације	95
Табела 4-9. Технике третмана према врсти отпада	98
Табела 4-10. Емисиони фактори за NO _x , CO, SO ₂ , укупне честице, Pb, TOC, HCl, PCBs, Al, Sb, As, Ba, Be, Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Hg, Ni, Ag, Tl, SO ₃ , HBr, HF и Cl за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом.....	105
Табела 4-11. Емисиони фактори хлорисаног дибензо-п-диоксина за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом.....	106
Табела 4-12. Емисиони фактори хлорисаног дибензо-п-диоксина за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом.....	107
Табела 4-13. Емисиони фактори хлорисаних дибензофурана за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом.....	108
Табела 4-14. Емисиони фактори хлорисаних дибензофурана за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом.....	109
Табела 4-15. Дистрибуција величина честица за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом - емисија честица	110
Табела 4-16. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи - емисиони фактори за загађујуће супстанце и киселе гасове	110
Табела 4-17. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи - емисиони фактори за метале.....	111
Табела 4-18. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи - емисиони фактори за диоксине и фуране	112

Табела 5-1. PEC лекова за људску употребу у површинским водама из WWTP.....	130
Табела 5-2. Поређења PEC и MEC фармацеутских производа у отпадним водама у WWTP	132
Табела 5-3. Стопе елиминације β -блокатора у два WWTP, упоређена са PEC из експеримената са муљем из WWTP.....	141
Табела 5-4. Симулација EQS моделом циклофосамида, диазепам и ивермектина...	148
Табела 5-5. Физичко-хемијске особине фармацеутских производа.....	177
Табела 5-6. PEC_{sw} и MEC_{sw} у немачким површинским водама	177
Табела 5-7. Перспективни ERA (pro-ERA) и карактеризација ризика PEC/PNEC	178
Табела 5-8. Ретроспективна ERA (Re-ERA) и поређење AA-EQS са MEC.....	179
Табела 5-9. Ретроспективна ERA (re-ERA) и поређење MAC-EQS са MEC_{max}	179
Табела 5-10. Смањење уноса фармацеутских производа у животну средину	183
Табела 6-1. Број чланова и старосна структура домаћинстава на истраживаном подручју	192
Табела 6-2. Просторија и место чувања лекова у домаћинству.....	192
Табела 6-3. Количине лекова у домаћинствима, по АТС групама	194
Табела 6-4. Учешће лекова са протеклим роком трајања у укупној количини лекова у домаћинствима (%).....	194
Табела 6-5. Најзаступљеније АТС групе лекова у домаћинствима на истраживаном подручју	195
Табела 6-6. Доминантне АТС групе лекова са протеклим роком трајања на истраживаном подручју	195
Табела 6-7. Начин набавке лека и начин коришћења по АТС групама у процентима ..	196
Табела 6-8. Пројекција броја паковања лекова са протеклим роком у домаћинствима у Републици Србији	197
Табела 6-9. Пројекција количине паковања лекова са протеклим роком трајања у Републици Србији изражена у процентима.....	199
Табела 6-10. Клиничко болнички центар Ниш.....	201
Табела 6-11. Клинички центар Ниш 2013. година	202
Табела 6-12. Клинички центар Ниш 2014. година	202
Табела 6-13. Клинички центар Ниш 2015. година	202
Табела 6-14. Војна болница Ниш 2012. година.....	204
Табела 6-15. Војномедицинска академија 2014. година	204
Табела 6-16. Војномедицинска академија 2015. година	204

Табела 6-17. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2013. години.....	206
Табела 6-18. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2014. години.....	208
Табела 6-19. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2015. години.....	210
Табела 1 (Прилог 1). Методологија квантификације фармацеутских супстанци у воденим срединама у Шведској, Финској и Норвешкој	263
Табела 2 (Прилог 1). Мониторинг фармацеутских остатака у воденим срединама	268

КОРИШЋЕНЕ СКРАЋЕНИЦЕ

Скраћеница	Оригинални назив	Назив на српском језику
AA-EQs	Annual average environmental quality standards	Годишњи просек стандарда квалитета животне средине
AEB	Accidental exposure to blood	Случајна излагања крви
ANI	Animal health institute	Институт за заштиту здравља животиња
APCD	Air pollution control devices	Уређај за контролу загађивања ваздуха
API	Active Pharmaceutical Ingredients	Активни фармацеутски састојци
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	Анатомско терапеутско хемијски систем класификације
AWW	Amount of wastewater	Процене количина отпадних вода
BAT/BEP	Best available technique/Best environmental practice	Најбоља расположива технологија/Најбоља пракса по животну средину
CMR	Carcinogenic, mutagenic or reproductive compounds	Канцерогени, мутагени или репродуктивна једињења
DDD	Defined daily dose	Дефинисана дневна доза
DDT	Dichloro-diphenyl-trichloroethane	Дихлор-дифенил-трихлоретан
DOC	Dissolved organic carbon	Растворени органски угљеник
DOM	Dissolved organic matter	Растворене органске материје
DSI	Dry sorbent injection	Суве сорбентне ињекције
EC	European Commission	Европска комисија
ECETOC	European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals	Европски центар за екотоксикологију и токсикологију хемикалија
EDS	Endocrine disrupting substances	Ендокрини дисруптиори
EEA	European Environment Agency	Европска агенција за животну средину

EEC	Expected environmental concentration	Очекиване концентрације у животној средини
EIC	Expected introduction concentration	Очекиване концентрација излучивања
EMAS	Environmental Management and Audit Scheme	Систем управљања и провере животне средине
EMEA	European medicines agency	Европска Агенција за лекове
EQC	Equilibrium criterion model	Модел равнотежног критеријума
EQS	Environmental Quality Standards	Стандарди квалитета животне средине
ERA	Environmental risk assessment	Процене ризика по животну средину
ESP	Electrostatic precipitators	Електростатички преципитатори
EU	European Union	Европска унија
FAO	Food and agriculture organization of the United Nations	Организација Уједињених нација за храну и пољопривреду
FDA	Food and drug administration	Агенција за храну и лекове (USA)
FEDESA	European Federation of Animal Health	Европска Федерација за здравље животиња
FF	Fabric filters	Филтери од тканине
FQs	Fluoroquinolones	Флуорохинолони
GC	Gas chromatography	Гасна хроматографија
GC/MS-MS	Gas chromatography - tandem mass spectrometry	Гасна хроматографија - масена спектрометрија
GHS	Globally harmonized system	Глобално усаглашен систем
GIS	Geografic Information System	Географски информациони систем
GIS	Geographic information system	Географски информациони систем
GMP	Global manufacturing practice	Глобална производна пракса
GMP	Good manufacturing practice	Добра производна пракса

GREAT-ER	Geo-referenced regional exposure assessment tool for european rivers	Гео-регионални алат за процену изложености у европским рекама
IS	Internal Standard	Интерни стандард
ISO	International Organization for Standardisation	Међународна организација за стандардизацију
K _{ow}	Octanol/water partition coefficient	Коефицијент расподеле октанол/вода
LCA	Life Cycle Assessment	Анализа животног циклуса
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry	Течна хроматографија - масена спектрометрија
LOD	Limit of detection	Лимит детекције
LPME	Liquid phase microextraction	Микроекстракција у течној фази
LOQ	Limit of quantification	Граница квантификације
MAC	Maximum acceptable concentration	Максимална прихватљива концентрација
MEC	Measured environmental concentrations	Измерене концентрације у животној средини
MIST	Metabolites in safety testing	Метаболити у сигурносном испитивању
MOA	Mode of action	Начин деловања
MRSA	Methicillin-resistant staphylococcus aureus	Стафилокока отпорна на метицилин
MS	Mass selective detection	Масовна селективна детекција
MSDS	Material safety data sheet	Листа података о сигурности материјала
MWI	Medical waste incinerator	Инсинератор медицинског отпада
OTC	Over-the-counter	Продаја без рецепта
PAH	Polynuclear aromatic hydrocarbons	Полинуклеарни ароматични угљоводоници
PBT	Persistence, bioaccumulation and toxicity	Перзистентност, биоакумулација и токсичност
PCB	Polychlorinated biphenyls	Полихлоровани бифенили

PEC	Predicted exposure concentrations	Предвиђене концентрације изложености
PhATE™	Pharmaceutical assessment and transport evaluation	Фармацеутска процена и евалуација транспорта
PIC	Products of incomplete combustion	Производи непотпуног сагоревања
PNEC	Predicted no-effect concentration	Предвиђене концентрације без ефекта
POP	Persistent organic pollutants	Дуготрајне органске загађујуће супстанце
POPs	Persistent organic pollutants	Трајни органски загађивачи
PVC	Polyvinyl chloride	Поливинил хлорид
QMS	Quality Management System	Систем управљања квалитетом
QSPR	Quantitative structure-property relationships	Квантитативни однос структуре и особина
QSAR	Quantitative structure-activity relationship models	Модел квантитативног односа структуре и активности
QWASI	Quantitative water, air and sediment interaction	Квантитативна интеракција воденог дела, ваздуха и седимената
SCP	Scientific committee on plants	Научни одбор за биљке у Европској унији
SD	Spray dryer	Спреј за сушење
SPE	Solid phase extraction	Екстракција чврсте фазе
SRT	Solid's retention time	Време задржавања муља
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors	Селективна поновна употреба инхибитора серотонина
SMX	Sulfamethoxazole	Сулфаметазол
SOM	Soil organic matter	Органске материје тла
TGD	Technical guidance document	Техничко упутство
USEPA	U.S. Environmental protection agency	Америчка Агенција за заштиту животне средине
USGS	U.S. Geological survey	Амерички Геолошки институт

VICH	Veterinary international conference on harmonization	Ветеринарска међународна конференција о хармонизацији
WFD	Water framework directive	Оквирне директиве о водама
WHO	World Health Organization	Светска здравствена организација
WWTP	Wastewater treatment plants	Постројења за пречишћавање отпадних вода

**1. РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ МОДЕЛА УПРАВЉАЊА
ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ – ОСНОВЕ ИСТРАЖИВАЊА**

1.1 Проблем истраживања

Отпад представља један од најзначајнијих аспеката квалитета животне средине, који на непосредан начин деградира све медијуме животне средине, али и здравље човека и остале билошке форме. Република Србија још увек нема системски решено питање управљања фармацеутским отпадом, и он се за сада извози у земље Европске уније, најчешће у Аустрију. Обзиром да савремени стил живота, односно изражени потрошачки менталитет становништва доводи до повећања укупно генерисаног отпада, потребно је дефинисати одговарајући приступ односно модел управљања свим врстама отпада, уз уважавање принципа предострожности, односно што мањег штетног утицаја на животну средину. Такав модел је посебно значајан приликом изналажења решења за управљање фармацеутским отпадом, чије неконтролисано одлагање у животну средину доноси изузетно негативне и дугорочне последице.

Обзиром да потрошачки менталитет, односно конзумеризам доводи до повећања укупног протока материје и енергије, што је заправо резултат повећаних, а често неоправданих захтева појединаца, односно друштва у целини, дошло се до ситуације у којој се генеришу огромне количине свих врста отпада, где нарочит проблем представљају такозвани „савремени материјали“, за које не постоје искуства у смислу адекватног третмана пре депоновања. Аналогно томе, проналажење нових лекова, суплемената и осталих комплементарних супстанци у фармацеутској индустрији, довело је до настанка релативно нове врсте отпада - фармацеутског отпада, чије екотоксиколошко дејство значајно утиче на здравље људи, флору и фауну али и на медијуме животне средине. Имајући претходно наведено у виду, неопходно је интегративно анализирати проблематику управљања фармацеутским отпадом, тј. извршити његову карактеризацију, моделовати кретање у животној средини (пре свега због ране праксе неконтролисаног одлагања), дефинисати категорије, али и сагледати људске активности које доводе до његовог настанка.

Прва систематизована истраживања у овој области спроведена су у развијеним, технолошко напредним државама, које су се међу првима сусреле са проблемом управљања фармацеутским отпадом. Резултати тих истраживања су довели до формулисања адекватних законских решења, која детаљно уређују све фазе животног циклуса фармацеутског отпада, почев од фазе настанка до фазе депоновања. Ради ефикасне минимизације утицаја фармацеутског отпада на животну средину али и здравље људи, потребно је и даље унапређивати законска решења, као и методе њихове

имплементације у пракси. На овај начин се континуирано редукује степен изложености штетним утицајима фармацеутског отпада.

Фармацеутски отпад, а посебно компоненте које се сматрају опасним отпадом, које због својих карактеристика као што су инфективност, запаљивост, екотоксичност, радиоактивност итд. могу имати значајан утицај на људско здравље и процесе у животној средини, захтевају адекватан третман. Ово је нарочито изражено у ситуацијама када се са фармацеутским отпадом не поступа у складу са провереним процедурама које минимизирају утицај на животну средину. У односу на количине, највећи генератори медицинског отпада у ширем смислу су клиничко-болнички центри, што није случај код фармацеутског отпада где се домаћинства јављају као доминантни извори. На другом, месту у смислу генерисаних количина су здравствене установе секундарног и терцијарног карактера, стоматолошке клинике, ветеринарске станице, развојне лабораторије итд. Имајући у виду да поред количина, највећи значај у смислу редукције негативног утицаја имају и методе третмана фармацеутског отпада, развијене државе су благовремено уредиле ову област у законодавном смислу, па је тако осамдесетих година двадесетог века Америчка агенција за заштиту животне средине US EPA (енгл. EPA - **United States Environmental Protection Agency**) дефинисала процесе и процедуре намењене мониторингу токова фармацеутског отпада, ради имплементације одговарајућих мера у овој области.

Последње декаде двадесетог као и почетак двадесетпрвог века одликује перманентни раст укупно генерисаног фармацеутског отпада у готово свим сегментима друштва, односно државама, са недовољним сагледавањем утицаја деградирајућих особина овакве врсте отпада на квалитет животне средине и здравље људи. Додатни проблем представља и недостатак адекватних техничко-технолошких решења за третман фармацеутског отпада, које би поред ефикасности у смислу третмана биле и финансијски прихватљиве за дату друштвену заједницу која генерише фармацеутски отпад. Управо је и финансијски аспект најчешће доводио до тога, да се као најнеадекватнија метода третмана фармацеутског отпада фаворизује депоновање, што јесте финансијски најприхватљивије решење, али са погубним последицама по квалитет животне средине у дугорочном смислу. Резултат овакве праксе је огромна количина тзв. историјског фармацеутског отпада који се налази или депонован у кругу клиничко-болничких центара или помешан са комуналним чврстим отпадом на депонијама, где у оба случаја постоји обавеза или додатног третмана или ремедијације медијума животне

средине који су контаминирани дериватима неконтролисаног распада фармацеутског отпада.

Са друге стране, земље у транзицији, као што је и Република Србија, немају изграђено и дефинисано системско решење за ефикасно управљање фармацеутским отпадом па је тако у претходном временском интервалу дошло до гомилања значајних количина незбринутог или неадекватно збринутог фармацеутског отпада. Не мање важна је и чињеница, да земље у транзицији готово да немају развијену свест о потреби третмана фармацеутског отпада, нити изграђену одговарајући техничку инфраструктуру. У датом контексту, тешко је било мотивисати друштво односно појединце да проблематику третмана фармацеутског отпада сагледају на одговарајући начин. Тек са имплементацијом европског законодавства односно праћењем глобалних тенденција, стекли су се услови за имплементацију одређених измена у постојећем систему управљања фармацеутским отпадом, а све ради формирања и ефикасног функционисања ефективног модела управљања свим категоријама фармацеутског отпада у Републици Србији.

На нивоу Европске уније, проблематика која се тиче одабира локације, санитарног уређења депонија као и избора методе третмана чврстог отпада регулисана је Директивом савета 1999/31/ЕС која дефинише и начин издавања одобрења за њихов оперативни рад. Овом директивом дефинисане су категорије фармацеутског отпада које могу да се депонују заједно са комуналним отпадом, као и економски издаци и услови мониторинга у свим фазама рада депоније. Актуелна законска решења дефинишу и услове припреме фармацеутског отпада за депоновање, што доводи до редукције ризика од штетног утицаја на медијуме животне средине, али и здравље људи.

Неопходно је добро познавање сваког сегмента животног циклуса фармацеутског отпада, односно успостављање система управљања који у пракси подразумева мониторинг фармацеутског отпада у свим фазама (почев од фазе настанка, преко сакупљања и привременог складиштења, транспорта, обраде до фазе коначног одлагања, као последње фазе у интегралном систему управљања). У овом контексту, важно је и јачање институционалних, законодавних и организационих капацитета за управљање фармацеутским отпадом у свим поменутих фазама животног циклуса.

Прва фаза животног циклуса фармацеутског отпада је у суштинском смислу фаза одбацивања, у којој одређени фармацеутски производ губи своју употребну вредност (као што су лекови са протеклим роком употребе или нуспроизводи у процесу производње). У овој фази се, између осталих, као генератори фармацеутског отпада

јављају појединци, односно домаћинства али и установе примарног, секундарног и терцијарног здравства, те се управо из тог разлога у овој фази управљања фармацеутским отпадом, мора реализовати адекватно категорисање, мапирање и праћење, уз евиденцију о насталим количинама у посматраном временском интервалу. Не мање значајни извори фармацеутског отпада су и специјализовани произвођачи, истраживачко-развојни институти, као и мреже апотекарских установа. Фармацеутски отпад из домаћинства је најчешће изузет из система мониторинга генерисаних количина, што онемогућава увид у категорије и прецизне количине овако насталог фармацеутског отпада.

У фази настанка фармацеутског отпада, најзначајнија активност се односи на његово препознавање, тј. дефинисање у легислативном смислу. Ово подразумева дефинисање критеријума за карактеризацију и категоризацију, евидентирање значајних извора фармацеутског отпада као што су клиничко-болнички центри, уз мониторинг створених количина у просторном и временском смислу.

1.2 Циљеви истраживања

Полазећи од предмета истраживања, остварен је *општи циљ истраживања* кроз развој регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, уз поштовање постојећих позитивних искустава у развоју модела управљања медицинским отпадом, са посебним разматрањем свих значајних аспеката квалитета животне средине.

Остварени су и *посебни циљеви истраживања*:

- Утврђене су карактеристике постојећих методологија управљања медицинским и фармацеутским отпадом;
- Урађена је анализа постојећих мера заштите ресурса животне средине и научних метода за одређивање адекватног модела управљања медицинским и фармацеутским отпадом и утицајима на животну средину;
- Дефинисан је критеријум за развој и имплементацију регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, усклађен са квалитетом животне средине;
- Ефикасности и ефективности менаџмента и развој добре праксе управљања фармацеутским отпадом на регионалном и локалном нивоу и
- Унапређење методологије управљања фармацеутским отпадом усклађене са квалитетом животне средине.

Реализација циљева истраживања пратила је процес потврђивања основне и посебних хипотеза.

1.3 Хипотезе

Потврђена је *основна хипотеза истраживања*: ефикасност и ефективност система управљања фармацеутским отпадом, са аспекта очувања квалитета животне средине, постигнуте су на основу анализе података о количинама и категоријама фармацеутског отпада, на локалном и регионалном нивоу и технолошких карактеристика метода третмана фармацеутског отпада, са аспекта квалитета животне средине. Процес управљања значајно је унапређен применом одговарајућег регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.

Садржај истраживања одредио је потребу за дефинисањем посебних хипотеза које су потврђене у раду:

1. Карактеристике појединих група фармацеутских производа, према АТС класификационом систему (енгл: АТС - *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) представљају основу за избор технологије третмана фармацеутског отпада.
2. Анализа количина, састава и карактеристика фармацеутског отпада и карактеристика технолошких поступака су комплементарни подаци за формирање регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.
3. Примена регионалног модела управљања фармацеутским отпадом значајно доприноси ефикасности и ефективности система управљања и квалитету животне средине на регионалном и националном нивоу.

1.4 Методологија истраживања

У раду је коришћен системски приступ у истраживању. Системска анализа регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, усклађена са квалитетом животне средине реализована је у следећим фазама:

- Прикупљени су подаци о категоријама фармацеутског отпада и анализи постојећег стања, тј. карактеристикама постојећих техника и технологија управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине;

- Урађена је анализа постојећих модела управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине;
- Дефинисан је регионални модел управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине, у складу са постављеним циљевима и хипотезама истраживања;
- Утврђене су могућности и услови за практичну примену регионалног модела управљања фармацеутским отпадом и
- Дефинисане су смернице за практичну примену регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.

Принципи операционих истраживања коришћени су за утврђивање оптималних решења, када су сви битни елементи регионалног модела управљања фармацеутским отпадом детерминисани, односно када је могуће формирање добро структурираних статистичких модела. Комплексна аналитичка метода првенствено је намењена аналитичком оцењивању регионалног модела управљања фармацеутским отпадом. Приликом сагледавања оптималног решења регионалног модела управљања фармацеутским отпадом није увек могуће укључити све битне елементе у кохерентан скуп. Применом системске анализе анализирани су сви елементи који утичу на понашање модела. Дефинисаним методом истраживања, такође, проучени су постојећи модели управљања фармацеутским отпадом, организациони поступци, средства и анализа прикупљених података. Израда овог докторског рада укључила је и анализу доступне литературе која се овом проблематиком бави, као и индиректно анализирање перформанси организација које се јављају као непосредни спроводиоци политике одрживог управљања фармацеутским отпадом и заштитом животне средине.

Основни извор података за реализацију истраживања представљали су подаци прикупљени непосредним истраживањем на репрезентативном узорку домаћинстава у Србији и подаци институција здравственог система. Поред тога, изворе података за истраживање представљали су савремена научно-стручна литература и међународна и домаћа легислатива у овој области. Од компетентних формалних субјеката заштите животне средине коришћени су ставови и искази о предмету истраживања. Значајан обим информација и података прикупљен је анализом научних публикација, извештаја ресорних министарстава и извештаја о раду организација (пре свега оних које имају имплементирани и сертифициране системе менаџмента квалитетом и заштитом животне средине).

1.5 Програм истраживања

Програм истраживања заснован је на подацима о количинама фармацеутског отпада (у домаћинствима и здравственим установама) у Републици Србији, капацитетима и карактеристикама примене савремених метода третмана фармацеутског отпада. Основу за избор методе третмана представљале су: физичке, хемијске, биолошке, фармаколошке, токсиколошке и еколошке особине појединих категорија фармацеутских производа категорисаних према међународној АТС класификацији.

Физичким третманом фармацеутског отпада редукују се опасни састојци применом више врста сепарационих техника као што су: јонска измена, адсорпција, реверсна осмоза, кристализација, таложење, дестилација, филтрација, екстракција, евапорација и друге. Одстрањени опасни састојци најчешће захтевају додатан третман ради уклањања или смањења потенцијално опасних карактеристика.

Хемијски третман фармацеутског отпада подразумева примену метода које се користе ради потпуне трансформације или модификације фармацеутског отпада у мање нетоксичне компоненте, у циљу модификације хемијских карактеристика фармацеутског отпада. Хемијски третман се састоји од примене једне или више метода третмана, најчешће повезаних, било да је у питању течна или чврста фаза фармацеутског отпада.

Биолошки третман фармацеутског отпада подразумева примену различитих врста живих микроорганизама, који у аеробним или анаеробним условима могу извршити разлагање односно декомпозицију фармацеутског отпада користећи га као супстрат. Осим примене одговарајућих микроорганизама, за сам процес биодеградације фармацеутског отпада од суштинског значаја су карактеристике окружења у којима се процес одвија, као што су: концентрација раствореног кисеоника, оксидо-редукциони потенцијал, влага, температура, рН вредност, салинитет и слично.

Поред физичког, хемијског и биолошког третмана, обрада фармацеутског отпада, било да је у течном или чврстом стању, може се извршити и применом термичког третмана фармацеутског отпада. Термички третман подразумева обраду на високим температурама, уз додавање катализатора, којим се постиже комплетна трансформација органске компоненте фармацеутског отпада. У току процеса трансформације органских компоненти, оне се преводе у неорганске компоненте као што су угљен-диоксид и водена пара, уз ослобађање одређене количине топлоте.

Предности термичког третмана фармацеутског отпада огледају се у:

- смањењу количине фармацеутског отпада,
- потпуној трансформацији органских компоненти и
- делимичној замени за фосилна горива.

Приликом избора оптималне методе за третман фармацеутског отпада, разматране су:

- карактеристике фармацеутског отпада пре и након третмана,
- техничко-технолошке детерминанте,
- трошковна ефикасност и
- еколошки учинак.

Након разматрања метода обраде фармацеутског отпада значајна пажња је посвећена анализи процеса ремедијације која може да се сматра посебном методом третмана, али не генерисаног и прикупљеног фармацеутског отпада, већ локалитета контаминираних различитим врстама опасних супстанци које најчешће потичу од мешања фармацеутског са комуналним отпадом. Под процесом ремедијације у ужем смислу сматра се скуп поступака, чија примена доводи до смањења односно елиминације различитих врста загађујућих супстанци из различитих медијума животне средине.

У хијерархији управљања фармацеутским отпадом, коначно одлагање, односно депоновање фармацеутског отпада, сматра се најмање пожељном методом у оквиру система управљања фармацеутским отпадом, која не представља добро оцењену опцију решавања проблема фармацеутског отпада. Међутим, према доступним подацима депоновање и даље представља релативно водећу опцију у систему управљања фармацеутским отпадом. Депоновање подразумева финално одлагање фармацеутског отпада на локалитетима који су намењени за ту врсту активности, али само присуство нетретираног фармацеутског отпада представља озбиљну претњу квалитету животне средине, обзиром да различити физичко-хемијски процеси који се дешавају у телу депоније могу довести до миграције дела фармацеутског отпада у медијуме животне средине који се налазе у непосредном окружењу.

Генерално гледано, ризици повезани са депоновањем фармацеутског отпада могу се поделити у две основне категорије.

Прва група ризика подразумева могућност појаве експлозија, пожара или испуштања токсичних гасова због неадекватног управљања фармацеутским отпадом који поседује различите врсте опасних екотоксиколошких карактеристика. Овакве појаве се могу предупредити адекватним стручним поступањем на самој депонији, што подразумева

анализу допремљеног отпада и контролу одлагања. Друга група ризика повезана је са контаминацијом земљишта, површинских и подземних вода, што се може у одређеној мери контролисати и редуковати поштовањем правила струке на самој депонији и перманентним мониторингом медијума животне средине у непосредном окружењу.

Како је потпуно јасно да се опција депоновања не може никако избећи, обзиром да применом било које методе третмана није могућа потпуна елиминација, веома је важно у фази депоновања избећи угрожавање људског здравља и квалитета животне средине. Ово се постиже прописивањем и применом законских одредби које уређују област одабира локације депоније, пројектовања и изградње, функционисања, затварања и праћења стања и након затварања, чиме се на један интегративан начин омогућава достизање основних принципа заштите животне средине.

Програм истраживања је реализован у три фазе: *Прва фаза* - Теоретска истраживања о количинама и методама третмана фармацеутског отпада и утицају фармацеутског отпада и примењених метода третмана на квалитет животне средине. *Друга фаза* - Креирање регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, заснованог на избору оптималне методе третмана са аспекта квалитета животне средине, као и теоријска и практична провера модела у односу на циљеве истраживања. *Трећа фаза* - Имплементација регионалног модела и верификација резултата истраживања.

1.6 Научни допринос истраживања

Научни допринос истраживања ове докторске дисертације састоји се у научном прегледу, систематизацији и анализи постојећих начина управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине. Применом системског приступа и искустава добре праксе у заштити животне средине дефинисан је нови модел управљања фармацеутским отпадом, који је практично применљив (моделован на примерима региона за управљање и појединим категоријама фармацеутског отпада) и представља квалитетну основу за развој и даља истраживања. Научни допринос дисертације огледа се и у научној дескрипцији, са елементима експликације системског приступа управљању фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине. Истраживање је имало верификаторни и хеуристички карактер, који се огледају у потврђивању или одбацивању постојеће методологије управљања фармацеутским отпадом и у изналажењу адекватних метода и критеријума, у циљу побољшања ефикасности функционисања система заштите животне средине. Предложена методологија и модел

управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине унапредили су постојећу праксу управљања фармацеутским отпадом и допринели ефикасности и ефективности у функционисању субјеката система управљања фармацеутским отпадом и заштитом животне средине. Практични допринос истраживања представљају дефинисани референтни критеријуми и индикатори интегралног одрживог система управљања фармацеутским отпадом на националном и регионалном нивоу.

1.7 Научна и друштвена оправданост истраживања

Различити приступи у управљању фармацеутским отпадом, законска регулатива, као и однос друштва према овом проблему у великом броју земаља довели су до различитог схватања и уређења ове области, која се последњих деценија интензивно мења и унапређује што понекад доводи до делимичне неусаглашености усвојених модела управљања фармацеутским отпадом. Ово, са друге стране, креира значајан проблем у формирању јединственог система за обраду података о генерисаним количинама фармацеутског отпада, било на нивоу Европске уније или шире. Највећи број држава у Европи је дефинисао базичне нормативе, односно типологију фармацеутског отпада, као и карактеризацију примарних ризика по животну средину нетретираног фармацеутског отпада. У последње две деценије интензивно се развија приступ који подразумева третман укупног фармацеутског отпада на еколошки прихватљив начин. Овај процес је довео и до нових приступа у систему управљања, чијом применом се не уважава само премиса заштите животне средине и здравља људи, већ и ефикаснији, ефективнији и економски прихватљивији третман. У том смислу, савремена хијерархија управљања фармацеутским отпадом подразумева, пре свега, превенцију настанка на извору, односно минимизацију генерисаних количина, а тек након тога третман односно депоновање. Овако дефинисана хијерархија уважава концепт превенције загађења животне средине, односно принцип предострожности. Не мање важно је имати на уму да превенција настанка фармацеутског отпада на месту извора подразумева далеко најмање финансијске издатке у односу на еколошки учинак.

Финансирање збрињавања више десетина тона фармацеутског отпада који годишње настане у домаћинствима Србије, требало би да се реши променом Закона о управљању отпадом. Измене закона ће уредити ову област и смањити штетан утицај по здравље и околину због неправилног руковања фармацеутским отпадом. Правилником о прикупљању медицинског отпада апотеке су биле дужне да до краја 2010. године

сакупљају фармацеутски отпад од грађана како би се касније безбедно уништавао, али тај систем није заживео, јер није било прецизирано ко ће сносити трошкове збрињавања. Влада мора да одреди модел финансирања збрињавања лекова са протеклим роком трајања који се прикупљају од грађана. Постоје два приступа и то да трошкове сnose фармацеутске компаније у зависности од процента удела на тржишту Републике Србије, или да се збрињавање фармацеутског отпада уведе као нова ставка на рачунима за комуналне услуге грађана. Пројектовање и изградња регионалних и централизованих постројења за третман медицинског, односно фармацеутског отпада значиће и уштеду за Републику Србију, јер је тренутна цена третмана појединих категорија фармацеутског отпада у иностранству од 1,5 до 5 евра по килограму.

Научни допринос реализованог истраживања садржи се у научном опису, систематизацији и анализи постојећих приступа управљања фармацеутским отпадом као основе за примену и развој регионалном модела управљања, као и даља истраживања. Примењена истраживачка методологија и развијени регионални модел управљања фармацеутским отпадом унапређују постојећу праксу у ширем контексту управљања отпадом. У методолошком погледу, истраживање може допринети креирању сличних методолошких приступа.

Истраживање реализовано у оквирима докторске дисертације је и друштвено оправдано, јер су се кроз дефинисање новог, регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, стварили предуслови за предузимање конкретних радњи у циљу имплементације дефинисаног регионалног модела. Стечена знања могу значајно унапредити постојећи, недовољно развијени систем управљања фармацеутским отпадом, уз двојакe користи: повећање еколошког учинка уз рационалан утрошак ограничених финансијских средстава.

2. УВОДНА РАЗМАТРАЊА

Појавом зеленог таласа средином прошлог века, сматрало се да је проблем загађења могуће решити. Као проблем били су препознати углавном тачкасти извори загађења¹, а била је и доступна „end of the pipe“² технологија (зелена или еколошка технологија). У САД се мислило да би се до 1985. године, могло постићи оно што се назива „нула отпада“³.

Наравно, када је постало јасно да би остваривање нуле отпада било прескупо (већ 1970-их), требало се ослонити на способност екосистема да сам себе пречисти. Пре преласка на реализацију ове идеје, потребно је било развити више модела заштите животне средине који би проценили капацитет екосистема за самопречишћавањем, као и стварање емисионих стандарда, имајући у виду однос између утицаја и последица у екосистемима. Модел којим се представљају последице емисије по екосистем и његове саставне делове, приказан је на слици 2-1. Однос је успостављен да би се одабрало добро решење за проблем животне средине уз коришћење технологије⁴ за њено очување.

На пример, када је откривено да можемо уклонити тешке метале из отпадних вода, али да не знамо како бисмо се „отарасили“ токсичног муља који садржи тешке метале у отпадним водама, видело се да је проблем заштите животне средине много комплекснији него што се мислило. Правилним управљањем ресурсима пажња је усмерена ка рециклажи уместо на уклањању. Нови претећи проблеми заштити животне средине, крајем седамдесетих постали су нетачкасти (расути, дифузни) извори токсичних супстанци и хранљивих материја, који потичу из пољопривреде, док су растућој сложености проблема заштите животне средине, допринели и глобални проблеми: ефекат стаклене баште и пропадање озонског омотача. Када је откривено да користимо више десетина хиљада хемикалија, које због својих штетних ефеката по биљке, животиње, људе и екосистеме у целости могу угрозити животну средину, у развијеним државама уведени су врло прецизни закони о заштити животне средине, како би се регулисао широки спектар извора загађења.

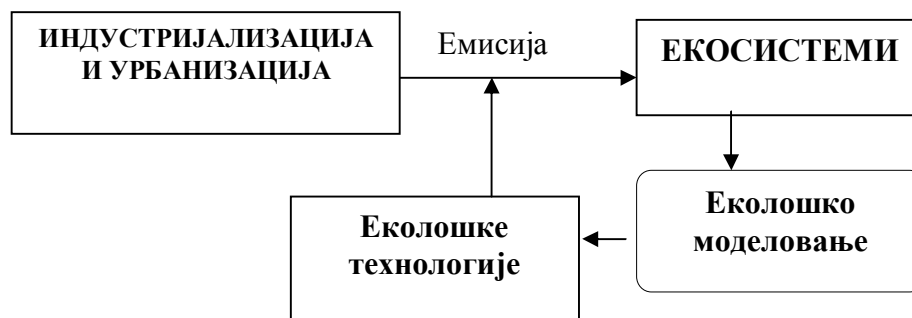
Иако је у смањење загађења (на глобалном нивоу) уложено милијарде долара, после сваког решеног проблема јављало се неколико нових. Изгледало је да тадашње друштво није било усредсређено на решавање проблема заштите животне средине.

¹Усамљени извори загађења, често имају занемарљив опсег деловања и могу се лоцирати.

²Технологија третмана „на крају процеса“.

³Концепт „нула отпада“ подразумева специфично управљање отпадом на еколошки прихватљив начин који смањује максимално количину генерисаног отпада, а затим га максимално рециклира.

⁴Еколошке технологије или технологије за очување животне средине.



Слика 2-1. Стратегије еколошког менаџмента раних седамдесетих година
(S.E. Jorgansen, 2001)

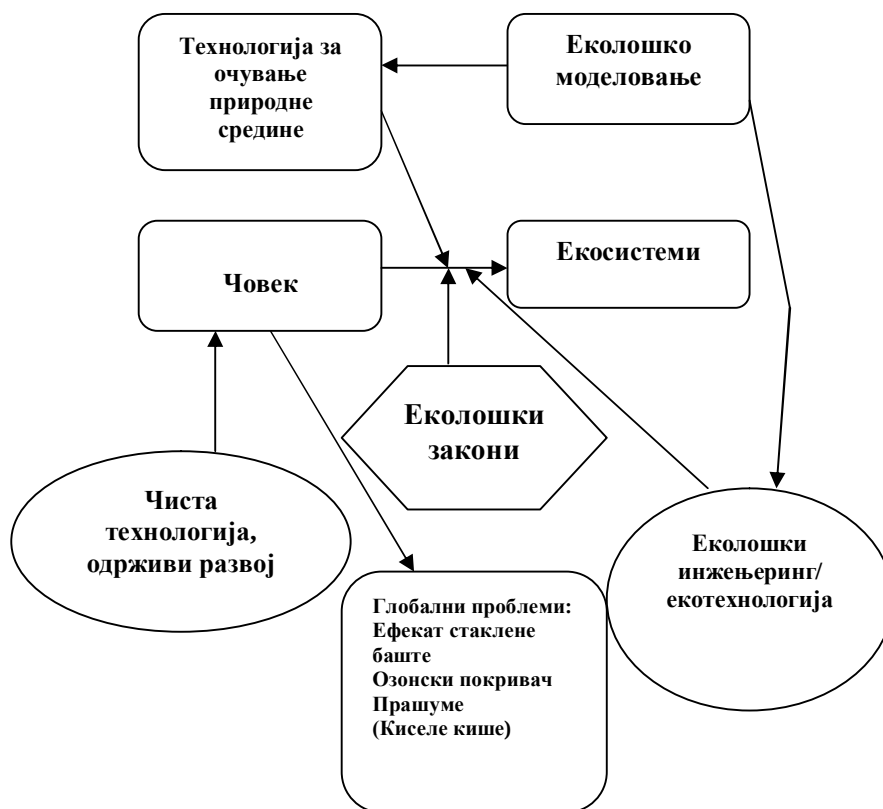
Стандарди заштите животне средине у индустрији, као и зелено рачуноводство су скоро уведени, међутим, данас, најшире прихваћени стандарди у индустријском управљању заштите животне средине су стандарди ISO (енг. ISO - International Organization for Standardization) 14001. Све ове иницијативе, анализирају системе производње и покушавају да пронађу нове начине и методе за еколошки прихватљивију производњу у складу са ефективним међународним стандардима управљања заштитом животне средине.

Употреба еколошких модела у еколошком менаџменту, који је у данашње време изузетно сложен, изискује употребу екотехнологије, чисте технологије и технологије за очување животне средине. Модели се користе да би се одабрала одговарајућа стратегија у еколошком менаџменту. Поред тога, све битнију улогу у свему овом имају глобални еколошки проблеми који такође изискују употребу модела као синтетизујућих алата. Колико је управљање заштитом животне средине сложен процес и зашто је истовремена употреба технологије за очување животне средине, чисте технологије, екотехнологије и закона о заштити животне средине, потребна у управљању заштитом животне средине, приказано је на слици 2-2. Широки спектар метода којим се могу уклонити загађујуће супстанце из воде, ваздуха и земљишта је део технологија за очување животне средине. Ове методе се нарочито примењују код тачкастих извора загађења.

Чиста технологија је метод којим се мења цела технологија производње у циљу смањења емисије, уз могућности рециклаже нуспроизвода или крајњих отпадних производа. Овај метод се највећим делом заснива на процени ризика по животну средину, процени животног циклуса и ревизије заштите животне средине, иако покушава да одговори на питање, да ли је могуће произвести фармацеутске производе користећи прихватљиве методе по заштиту животне средине.

Технике за смањење ризика и стандарди серије ISO 14001 су једне од најважнијих алата у примени чисте технологије. Процена ризика по животну средину фармацеутских производа је у овом контексту веома битна, будући да доводи до квантификације ризика.

За решавање проблема загађења, екотехнологија укључује употребу, као и стварање вештачких екосистема. Екотехнологија укључује различите технологије и технике за обнову загађених и оштећених екосистема. Ова технологије укључују широк спектар метода. На пример, постоје технолошке методе заштите животне средине за решавање проблема отпадних вода. Међутим, да би се одабрала права метода или најчешће исправна комбинација метода, потребно је добро познавање карактеристика и процеса у екосистему где се јавља емисија, као и познавање примењивости метода које ће се користити.



Слика 2-2. Примена еколошких модела у еколошком менаџменту
(S.E. Jorgansen, 2001)

Закон о заштити животне средине, као и еколошке таксе, могу се у принципу користити као додатак свим овим технологијама, посебно као регулишући алати у сваком кораку процеса производње: од сирових материјала и енергије до коначног одлагања/збрињавања отпада употребљеног производа.

У 20. веку се појавило још неколико десетина хиљада хемијских супстанци које се користе у свакодневном животу, домаћинствима, фабрикама или земљорадњи. Оне су „слепо“ прихваћене, без предходног испитивања или било какве провере њиховог утицаја на животну средину и, директно или индиректно, на здравље људи. Још седамдесетих година прошлог века у Европској унији се почело са израдом списка свих штетних хемијских супстанци, а од половине осамдесетих је било обавезно урадити процену ризика по животну средину за све нове хемијске супстанце. У међувремену, указала се потреба за израдом процене ризика по животну средину и за све хемијске супстанце које су у употреби, али овај процес се реализује веома споро. Стварањем боље и присније сарадње између агенција за заштиту животне средине и хемијске индустрије, требало би убрзати евалуацију хемијских супстанци које се тренутно користе, а све у циљу добијања реалистичне слике процене ризика по животну средину, повезане са многим хемијским супстанцама које тренутно користимо.

Фармацеутски производи нису укључени у обавезну процену ризика по животну средину, која је обавезна за све нове хемијске супстанце, што је веома чудно будући да имају различита својства која могу негативно утицати на животну средину: Фармацеутски производи су:

- биолошки активни,
- често покретни, јер је растворљивост у води висока у односу на молекулску масу (важи за метаболите лекова који се могу наћи у урину, а самим тим и у отпадним водама) и
- нису лако биоразградиви.

Фармацеутски производи имају доста карактеристика због којих би могли да утичу негативно на животну средину. У данашње време, процена утицаја по животну средину је обавезна за све нове фармацеутске производе која се користе у ветеринарске сврхе, а очекује се да ће иста процена, у блиској будућности бити обавезна и за фармацеутске производе који се користе у лечењу људи.

У уводном делу рада, тежиште је исказано на разумевању појаве, животног циклуса и утицаја више хиљада хемијских једињења која се налазе у фармацеутским производима које користимо. Велико је питање које основно знање о лековима поседујемо и како помоћу њега можемо да направимо процену утицаја на животну средину за фармацеутске производе.

Испред свих научника и научних истраживања поставља се заједнички задатак, односно циљ, који треба да помогне да:

1. Схватимо еколошку појаву и процесе везане за лекове;
2. Квантификујемо њихове утицаје и ризике;
3. Правилно умањимо проблем загађења који је везан за лекове тако што ћемо покушати да одговоримо на два битна питања:
 - *Која хемијска једињења треба избацити и заменити другим једињењима?*
 - *Можемо ли решити неке од проблема користећи технологију за очување животне средине или чисту технологију, и на који начин?*

Како бисмо могли да сагледамо све проблеме који су везани за животну средину и за хемијска једињења/фармацеутске производе који се испуштају у животну средину и загађују је, проћи ће више година или деценија. Тада ћемо, можда, као крајњи резултат исцрпно урађене процене ризика по животну средину ERA (енгл. ERA - Environmental risk assessment), еколошки најштетнија хемијска једињења заменити другим.

Циљ процене је поседовање реалног знања о ризицима који се јављају при употреби фармацеутских производа, како бисмо могли успешно уклонити најризичнија једињења. Овај процес је већ почео, полако али сигурно, јер је фармацеутска индустрија забринута за судбину и утицај антибиотика, као и за препоруке које антибиотике треба користити (са гледишта заштите животне средине), а које се могу добити и данас.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ПРОИЗВОДИ И ФАРМАЦЕУТСКИ ОТПАД

3.1 Фармацеутски производи у животној средини

Фармацеутски производи су осим по другим карактеристикама, класификовани и према својој намени: антибиотици, аналгетици, антинеопластици, анти-инфламаторне супстанце, антихистамини, рендгентска контрастна средства, површинска дезинфекциона средства и друга.

Фармацеутски активна једињења или активни фармацеутски састојци API (енгл. API - Active pharmaceutical ingredients), су комплексни молекули са различитим физичко-хемијским и биолошким особинама и функцијама који се развијају и користе због њихове специфичне биолошке активности. Најпрепознатљивији су због своје јонске природе, а молекулска маса њихових хемијских молекула углавном се креће у распону од 200 до 1000 далтона (Da). Такви активни фармацеутски састојци називају се мали молекули и они су управо ти, који су у новије време истраживани и откривени у животној средини.

Лекове који садрже молекуле на бази протеина називамо биофармацеутским производима⁵. Релевантност њихове животне средине није још увек дефинисана и они нису тежиште истраживања животне средине и управљања ризиком. Они нису значајни и због уске повезаности са природним производима, због чега се брзо биоразграђују, денатурирани су или неактивни у природном окружењу. С друге стране, природна једињења нису увек лако биоразградива, док су модификована природна једињења још мање. Пример за то су прионски⁶ протеини, који су веома стабилна једињења.

Формулације поред активних супстанци, могу инкорпорирати помоћна средства, и у неким случајевима, пигменте и боје, који су често од мањег значаја за животну средину. Класификација малих молекула активних фармацеутских састојака, према хемијском саставу, углавном се користи за лекове који садрже ендокрино разграђене хемикалије као помоћна средства за активне супстанце у оквиру подгрупа лекова (група

⁵Биофармацеутски производи су медицински лекови произведени уз помоћ биотехнологије или неким другим средствима осим директне екстракције из природног (нпр. не-инжењерингом) биолошког извора. Примери су протеини (укључујући антитела) и нуклеинске киселине. Први и добро познат пример је рекомбинантни хумани инсулин. Лекови на бази малих молекула обично се не сматрају биофармацеутским производима од стране фармацеутске индустрије.

⁶Прион (протеинска инфективна честица) је инфективни агенс које се састоји само од протеина. Изазива низ болести код животиња и Кројцфелд-Јакобову болест код људи. Верује се да се приони инфицирају и преносе преко абнормалног пресапијања у структури која је у стању да конвертује нормалне молекуле протеина у абнормални структурни облик. Ове измењене структуре их чине веома отпорним на денатурацију хемијским третманима и физичким агенсима (протеаза, топлота, радијација и формалин), што одлагање и сузбијање ширења тих честица чини тешким. Приони могу бити денатурирани њиховим подвргавањем температури од 134 °C у компримованој парној аутоклави (видети <http://en.wikipedia.org/wiki/Prion>).

антибиотика или подгрупе у оквиру антибиотика), као што су: бета (β)-лактами, цефалоспорини, пеницилини или хинолони. У тим случајевима једињења се могу третирали као групе у погледу хемијског понашања. Остале класификације се односе на начин деловања МОА (енгл. MOA - **M**ode of **a**ction), на пример, у оквиру групе цитоксина/антинеопластика, алкилирајућих агенса или антимабола или њихових ефеката. Једињења се не могу посматрати као група у вези са проблемом заштите животне средине, зато што приликом класификације према начину деловања, хемијске структуре молекула из исте групе могу бити значајно различите, а самим тим и њихов еколошки животни циклус варира.

Уско повезана хемијска структура може бити праћена идентичним или сличним начином деловања, што се види на примеру β -лактамских антибиотика. Пример антинеопластика показује да начини деловања могу бити веома различити, док инхибитори (алкилирајући, антимаболички и миотички), или интеркалирајуће супстанце могу, али и не морају обавезно припадати различитим хемијским групама. Фармацеутска активна једињења у односу на већину расутих хемијских супстанци су често сложени молекули са посебним особинама, на пример, зависност коефицијента расподеле октанол/вода израженог као $\log K_{ow}$ (енгл. K_{ow} - **o**ctanol/**w**ater partition coefficient) од рН (слика 3-1.). У различитим условима животне средине, молекули могу бити неутрални, катјонски, анијонски или цвтерјонски (диполарни јон), док су активни фармацеутски састојци обично базне или киселе природе. Друга једињења су унутрашње соли које могу формирати цвтерјоне (слика 3-1.). Све ове њихове карактеристике чине њихово понашање у животној средини још комплекснијим.

Различити фармацеутски производи су од посебног значаја не сами по себи, већ и због разлика у њиховој појави, животном циклусу и утицају на људе или на друге циљне организме, као што су бактерије или паразити, као и на организме који нису предмет интересовања у животној средини. Упоредивањем фармакологије и еко-фармакологије (табела 3-1.), најбоље можемо показати горе наведено (*Kümmerer и Velo, 2006*).

Еко-фармакологија се бави свим аспектима фармацеутских производа у животној средини и наглашава да су фармацеутски производи у животној средини проблем за лекаре и фармацеуте. Овај концепт је много шири него фармацеутска екологија, која је настала у новије време (*Rhman и други, 2007*).

Према томе, под термином „метаболит“, подразумевају се молекули који произилазе из промене хемијске структуре унутар људског тела. Производи настали из промене молекуларне структуре након излучивања у животну средину, називају се „производи трансформације“, укључујући биотичке и небиотичке процесе у постројењима за прераду пијаће воде и прераду отпадних вода. Такви процеси могу бити дефинисани као производи фото-трансформације или производи трансформације, као резултат хидролизе или оксидације (слика 3-2.).

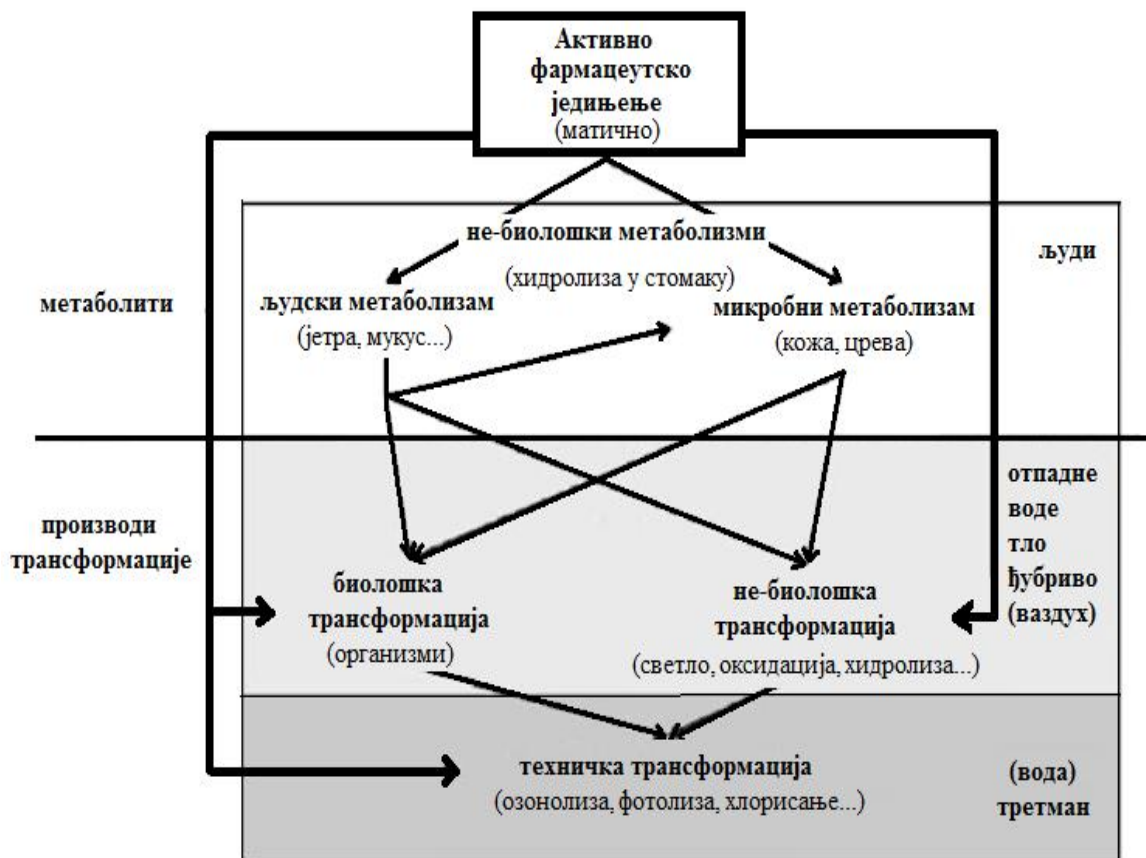
Фармацеутски производи пролазе кроз структуралне промене у органима људи и животиња, а као резултат тог процеса настају метаболити. То се углавном дешава због утицаја микроорганизама у цревима или ензимима у људском метаболизму. Неки лекови се углавном метаболишу пре њиховог излучивања, неки само умерено или слабо, а други, опет, као што су рендгентска контрастна средства, излучују се потпуно неоштећени (Golan и други, 2007; Lienert и други, 2007). Добијени метаболити се разликују према фармаколошким и токсиколошким особинама у поређењу са њиховим основним лековима.

Табела 3-1. Фармакологија и еко-фармакологија
(Kümmerer и Velo, 2006)

	Фармакологија (људи)	Еко-фармакологија (животна средина)
Број администрираних једињења	Једно или само неколико једињења у исто време	Непознати коктел различитих једињења
Пожељне физичко- хемијске особине	Стабилно	Лако (био) разградив
Администрација	Циљане, на захтев, контролисане	Дифузна, тј. емисије из медицинских установа и општина
Жељени ефекти/ нуспојаве	Активни, жељени ефекти, нуспојаве	Жељени ефекти у циљном организму често су најважније нуспојаве у животној средини
Метаболизам/ биотрансформација/ погођени организми	Један тип организма	Различити типови организама различитих трофичких нивоа

У зависности од медицинских околности и самог једињења, фармацеутски производи се могу узимати орално или интравенозно. Начин узимања утиче на њихов метаболизам, као њихову структурну промену у оквиру циљног организма (нпр. код

људи у случајевима давања фармацеутских производа). Метаболизам, иако може да успори активност и/или побољша растворљивост у води, често је непотпун.



Слика 3-2. Метаболити и производи трансформације
(Kümmerer, 2008b)

Након излучивања основних једињења и метаболита у животну средину, формира се још молекула. Процеси трансформације, могу бити хидролиза и фото или биотичка оксидација, док као резултат енфлуентског третмана могу да се јаве структурне промене (Ravina и други, 2002; Schröder, 2002; Ternes и други, 2003; Zuehlke и други, 2004; Li и други, 2007; Trautwein и други, 2008). Већина фармацеутских производа биолошки се трансформишу под утицајем организама као што су бактерије и гљивице у животној средини (Haib и Kümmerer, 2006; Gröning и други, 2007). Биотрансформацијом, биодеградацијом, и небиотичком трансформацијом мења се хемијска структура активних молекула, која као и у процесу метаболизма често резултира променама њихових физичко-хемијских и фармацеутских особина. Иако се претпоставља да метаболизам активних фармацеутских састојака доводи до смањења токсичности, у неким случајевима, он доводи до настајања више активних једињења

(нпр. у случајевима про-лекова). Биотрансформација и други процеси трансформације могу смањити активност или побољшати растворљивост у води. Производи трансформације су примећени приликом тестирања разградљивости у животној средини.

3.1.2 Коришћење и потрошња фармацеутских производа

Подаци који се тичу укупног коришћења фармацеутских производа, не постоје. Њихова потрошња и примена знатно се разликују од државе до државе (*Verbrugh u de Neeling, 2003; Goossens u други, 2005, 2007*). У случају законских промена здравственог система, долази до тога да се нека једињења користе мање, а нека друга добијају на значају, врло често из економских разлога. Према Светској здравственој организацији WHO (енгл. WHO - **World health organization**), контрацептивне пилуле које садрже етинил естрадиол као главну активну супстанцу узима 0,4 % жена у репродуктивном добу у Јапану, у поређењу са 16 % у Северној Америци. Исти лекови се у некој држави продају без рецепта, док су у другим доступни само уз рецепт. Док се неки антибиотици користе у пчеларству, стрептомицин (антибиотик), се углавном користи у воћарству. Претерана употреба стрептомицина у воћарству у САД, сматра се могућим разлогом високе отпорности патогених бактерија на ова једињења. У Немачкој је употреба ових антибиотика у ту сврху забрањена. Углавном, ситуација није иста и варира од државе до државе.

Када су у питању животиње, најчешће коришћени лекови су антимикробни лекови (*Boxall u други, 2003 a, b; Sarmah u други, 2006*). Они се користе за поспешивање раста, нарочито код великог узгоја животиња, или у сточарству у ветеринарске сврхе.

У Немачкој је 2001. године било регистровано око 50 000 различитих лекова (*Greiner u Rönnefahrt, 2003*), од којих 2700 чини 90 % укупне потрошње. Они садрже око 900 различитих активних супстанци или 38 000 t активних једињења. Потенцијални еколошки проблем у Немачкој је количина између 6000–7000 t активних супстанци, то је приближно 0,45 kg по становнику годишње. Подаци везани за Аустралију су слични, у количинама већим од 5 t годишње, користе се 110 једињења, што је у корелацији са специфичном потрошњом од 0,06 kg по становнику у Немачкој (*Ongerth u Khan, 2004*).

Због поштовања прописа добре производне праксе GMP (енгл. GMP - **Good manufacturing practice**), потребних за производњу фармацеутских производа, висока вредност емисије активних супстанци током производње врло често је сматрана

занемарљивом. Такве емисије су заиста ниске у Европи и Северној Америци. Међутим, откривено је да се у енфлуентима за појединачна једињења у азијским земљама, могу наћи концентрације до неколико mg/l (*Larsson и други, 2007; Li и други, 2008*). О емисији током транспорта и складиштења, нема доступних података.

Болнице као локализовани извори, су од мањег значаја (*Kümmerer и Henninger, 2003; Heberer и Feldmann, 2005; Bayerisches Landesamt für Umwelt, 2005; Hädrich 2006; Heinzmann и други, 2006; Kümmerer и други, 2008 а*), па се самим тим поставља питање да ли је посебан третман отпадних енфлуената из болнице валидни еколошки и економски циљ.

Лекови са протеклим роком трајања или њихови остаци се понекад одлажу, односно испуштају у канализацију. У складу са законодавством у ЕУ, одлагање неискоришћених лекова у отпаду из домаћинства је дозвољено од 1994. године (EG 1993). Око једна трећина укупне количине лекова продатих у Немачкој (*Greiner и Rönnefahrt, 2003; Rönnefahrt, 2005*), и око 25 % од укупне количине продатих у Аустрији (*Sattelberger, 1999*), одлагано је заједно са отпадом из домаћинства или у канализацију. У спроведеној анкети утврђено је да 17,7 % становништва преостале лекове и лекове са протеклим роком трајања баца у тоалет, док 20 % испитаника ради исту ствар са течним фармацеутским производима (*Götz и Keil, 2007; www.start-project.de*). Анкета спроведена у југоисточној Енглеској, истраживала је како чланови 400 домаћинстава одлажу неискоришћене и лекове са протеклим роком трајања. Анкета је била основа за дефинисање концептуалног модела за процену одлагања лекова из домаћинства у животну средину. Модел је показао да је одлагање у отпаду из домаћинства или тоалету најчешћи начин одлагања неискоришћених и лекова са протеклим роком трајања, и да захтева много већу пажњу (*Bound и Voulvoulis, 2005*). У студији спроведеној у САД, више од 50 % анкетираних пацијената, пријавило је чување неискоришћених и лекова са протеклим роком трајања у својим домовима, а више од половине их је бацило у тоалет. Само 22,9 % је одговорило да враћају лекове у апотеку ради даљег одлагања отпада, док је мање од 20 % изјавило да никада није добило савет о одлагању лекова од стране здравствених радника (*Seehusen и Edwards, 2006*). У студији спроведеној у Кувајту (*Abahussain и други, 2006*), скоро половина испитаника (45,4 %) је добило лекове на рецепт више од три пута годишње, а скоро сви су имали лекове са протеклим роком трајања у кући. Разлози поседовања неискоришћених лекова углавном су: промена терапије од стране лекара (48,9 %) или самоиницијативни прекид узимања лекова (25,8 %). Њихов најчешћи метод одлагање лекова био је бацање

у смеће (76,5 %) или у канализацију (11,2 %). Резултати ових истраживања указују да треба да постоји едукација пацијената о правилном одлагању неискоришћених и лекова са протеклим роком трајања у свим државама.

Одлагање фармацеутског отпада на депонијама је лоше решење, јер представља само одлагање проблема, а активни фармацеутски састојци ће се појавити након неколико година у ефлуентима депоније. Америчка агенција за храну и лекове FDA (енгл. FDA - **Food and drug administration**), саветује без додатног објашњења да се неки лекови баце у тоалет уместо да се баце у смеће, што је веома изненађујуће, јер ће активни фармацеутски састојци директно завршити у постројењима за пречишћавање отпадних вода WWTP (енгл. WWTP - **Wastewater treatment plants**). Ако се фармацеутска једињења одлажу заједно са отпадом из домаћинства, она завршавају на депонијама где могу да дођу у контакт са отпадним водама (Metzger, 2004).

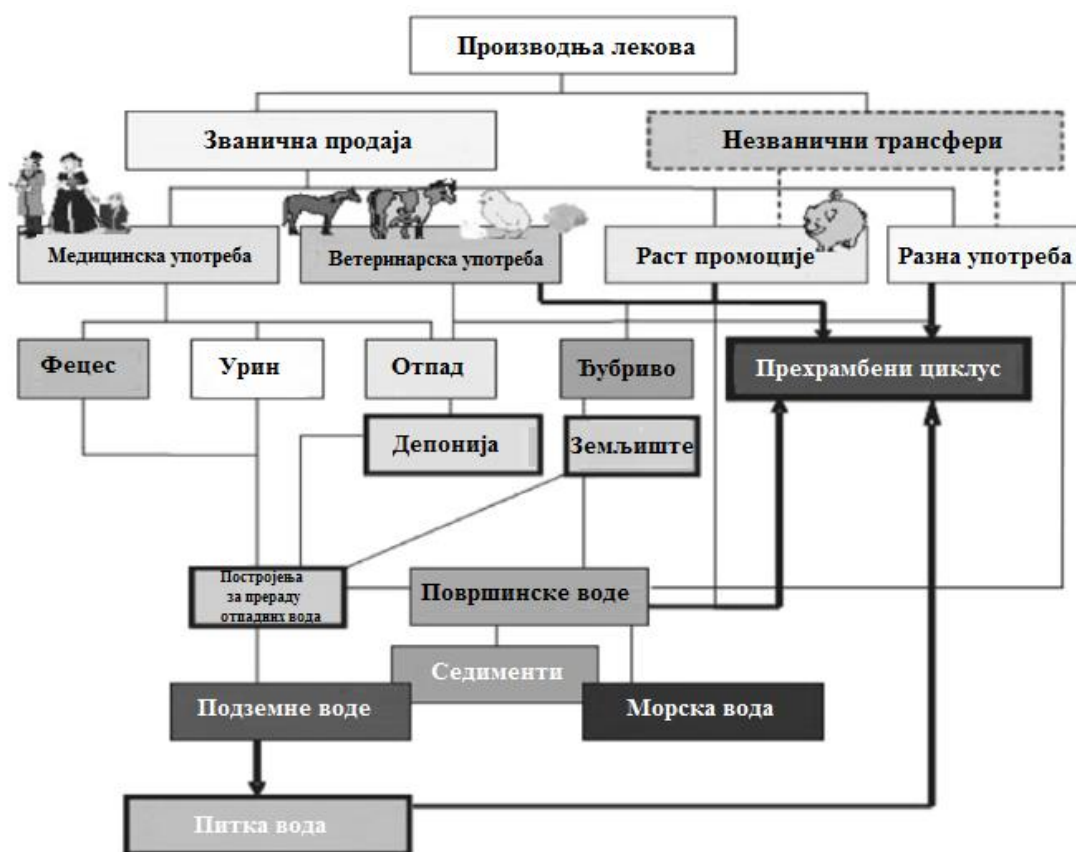
Ветеринарски лекови и њихови метаболити, углавном се одлажу заједно са ђубривом, а имајући у виду да пољопривредници користе стајњак и канализациони муљ ради ђубрења поља, евидентно је како остаци лекова доспевају у земљу. Ветеринарски лекови могу доспети у површинске воде и услед отицања из земље после јаке кише (Kreuzig и други, 2005), док производи испирања из топикалних третмана могу директно ући у земљу или воду. Примена лекова у аквакултури резултира директним уносом у воду и седименте.

3.1.3 Животни циклус фармацеутских производа

Након употребе фармацеутских производа, унос отпада у животну средину је нормалан след догађаја, они су важан део хемијских једињења, присутних у малим концентрацијама у животној средини (Schwarzenbach и други, 2007). Ако лекови, њихови метаболити и производи трансформације нису уклоњени путем отпадних вода, они могу доспети у водену средину и евентуално до воде за пиће (слика 3-3.). На тај начин активне супстанце могу доспети у животну средину преко неколико различитих не-тачкастих извора као што су ефлуенти из постројења за пречишћавање отпадних вода (WWTP), отпада, ефлуената са депоније или третмана животиња (слика 3-3.).

Фармацеутски производи у животној средини - прецизније хормони, први пут су постали занимљиви научној јавности седамдесетих година прошлог века (Tabak и други, 1970; Norpoth и други, 1973). Најчешћи закључак истраживања је био да хормони нису лако биоразградљиви. Ипак, иако није постојало интересовање везано за ову тему,

нека истраживања која би доказала постојање лекова у ефлуентима постројења за пречишћавање отпадних вода (WWTP) спроведена су средином осамдесетих година, углавном у Великој Британији (Richardson и Bowron, 1985; Aherne и други, 1990). Остале хемијске супстанце од значаја за заштиту животне средине, као што су тешки метали, полициклични ароматични угљоводоници или хлорисани диоксини и фурани, као и пестициди и детерџенти били су предмет опсежних истраживања током овог периода. Средином деведесетих година, значајно је развијена свест о утицају фармацеутских производа на животну средину.



Слика 3-3. Путања улаза и дистрибуције лекова у животну средину
(Schwarzenbach и други, 2007)

Истовремено, започела је дискусија о ендокриним дисрупторима EDS (енгл. EDS - **Endocrine disrupting substances**), односно, о ендокрино модулационим супстанцама и нехормонским фармацеутским производима, као што су агенси за снижавање липида (нпр. фибрати), лекови против болова и друге супстанце (Stan и Linkerhägner, 1992). Подизање свести и истраживање питања лекова почело је у САД и Европи. Ови извештаји изазвали су детаљнија истраживања о појави, животном циклусу и утицају лекова на животну средину у Европи, САД и Канади. У међувремену, свест код људи

широм света по питању ове теме је значајно порасла. Неки од ендокриних дисруптора су коришћени као маркери за антропогени утицај на воду од стране хидролога (*Elbaz-Poulichet и други, 2002; Verplank и други, 2005; Buerge и други, 2006*).

Анализа лекова у животној средини (*Fatta и други, 2007; Perez и Barcelo, 2007*), данас се углавном врши путем течне хроматографије - масене спектрометрије LC-MS/MS (енгл. LC - MS/MS - **L**iquid **c**hromatography - tandem **m**ass spectrometry), а неке путем гасне хроматографије - масене спектрометрије GC/MS-MS (енгл. GC/MS-MS - **G**as chromatography - tandem **m**ass spectrometry). Већина студија спроведених до сада описују појаву фармацеутских једињења у неким сегментима животне средине. Фармацеутске супстанце измерене су у ефлуентима из одељења медицинске заштите и канализације, као и у ефлуентима из постројења за пречишћавање отпадних вода, у површинским и подземним водама и пијаћој води. Сезонске варијације су истраживане у канализацији и отпадним водама (*Loraine и Pettigrove, 2006; Alexy и други, 2006*). Фармацеутски производи су такође откривени у ефлуентима из депонија (*Holm и други, 1995; Metzger*), а као други извор наведена је прашина.

Систематска проучавања појаве фармацеутских производа у животној средини доступна су за неколико држава. У међувремену, дошло се до доказа о појави 160 различитих лекова у ефлуентима из постројења за пречишћавање отпадних вода (WWTP), површинској и подземној води. Активни фармацеутски састојци су откривени у води за пиће и на северном полу (арктичко окружење). Анализа активних фармацеутских састојака у земљишту, чврстим материјалима и отпадном муљу је сложена, упркос чињеници да су информације о фармацеутским производима неопходне за правилно разумевање животног циклуса и процену ризика (*Jones-Lepp и Stevens, 2007*).

Концентрације у површинским водама и ефлуентима из постројења за пречишћавање отпадних вода (WWTP) су у опсегу од ng/l до µg/l (*Sacher и други, 2001*).

Лекови који се примењују у ветеринарству, сточарству и аквакултури у терапеутске сврхе, профилакси и превенцији, и као поспешивачи раста анализирани су у стајњацима и земљишту. Ветеринарски лекови се уносе у животну средину кроз ђубриво, којим се третирају пољопривредне културе. Ако нису деградирани, ови антибиотици могу завршити у земљи или подземним водама, док отицањем, могу доспети и до површинских вода. Присуство различитих активних супстанци је доказано у течном ђубриву и земљишту. Примена канализационог муља и чврстог остатка у агрикултури је конкретна веза између употребе људских лекова и животне средине.

О активност метаболита, појави и животном циклусу се мало зна. Једно од важних питања које треба размотрити је да ли су глукорониди, метилати, глицинати, ацетилати и сулфати још увек активни, и да ли могу бити одвојени од бактерија у животној средини и током прераде отпадних вода. Одвајање би довело до поновног ослобађања активних једињења. У Немачкој се 31 % од 2429 милиона тона сувог активног муља користи у пољопривреди. Овај податак варира од земље до земље. Битно је истаћи да ако нису апсорбована и биоразградива, фармацеутска једињења могу да продру кроз земљу и дођу до подземних вода. Након ђубрења земљишта, отицање услед кише је важан фактор доспевања ветеринарских лекова у површинске воде. Ограничени број студија се експлицитно бави значајем различитих извора (*Kümmerer u Henninger, 2003; Kümmerer u други, 2008 a*).

Елиминација адсорпцијом

Нестајање хемијских супстанци не указује на биолошку или фотохемијску деградацију, већ на сорпцију фармацеутских производа, као значајном начину елиминације. Она зависи од количине присутних неутралних и јонских врста и карактеристика циљних честица. Исто тако, сорпција утиче на ширење и биодоступност лекова у животној средини и њихово уклањање током третмана отпадних вода. Сорпције (нпр. тетрациклини и хинолони) и (био) деградације су најзначајнији процеси животног циклуса за фармацеутске производе у различитим сегментима животне средине. Фотодеградација (нпр. хинолони и сулфонамиди) и хидролиза (нпр. за неке β -лактаме), такође могу бити значајне.

Неки антибиотици (тетрациклини), имају тенденцију везивања за честице тла или формирања комплекса са присутним јонима (*Rabølle u Spliid, 2000; Tolls, 2001; Boxall, 2002; Thiele-Bruhn, 2003; Laak u други, 2006 a, b*).

На сорпцију антибиотика (*Thiele-Bruhn, 2003*) посебно утиче: количина и природа слободних и суспендованих честица у воденој фази, органске материје тла SOM (енгл. SOM - **S**oil **o**rganic **m**atter), минерали у земљишту и дистрибуциони коефицијент K_d (енгл. K_d - **d**istribution **c**oefficient). Везивање за честице или формирање комплекса може довести до губитка детектабилности и антибактеријске активности.

Тетрациклини могу формирати комплексе са дуплим катјонима, као што су калцијум или магнезијум. Ово откриће није интересно само због деградације, већ и због наглашавања проблематичне природе примене таквих потенцијално неактивних антибиотика у аквакултури, а посебно када је у питању гајење морских риба, јер јасно

показује неопходност коришћења знатно више антибиотика за лечење риба у морској води. За процену сорпције и дистрибуције понашања антибиотика није довољан $\log K_{ow}$. Уопште гледано, сорпционо понашање антибиотика у великој мери зависи од хемијске структуре једињења. Антибиотици су комплексни хемијски молекули, за разлику од јако липофилних, „класичних“ еколошких загађивача као што су полихлоровани бифенили PCB (енгл. PCB - **P**olychlorinated **b**iphenyls) или хлорисани пестициди, попут алдрина, диелдрина или DDT (енгл. DDT - **D**ichloro-**d**iphenyl-**t**richloroethane), који нису јонизациони. Они могу садржати киселе и базне групе унутар истог молекула (Cunningham, 2008). Као могући механизми сорпције, јављају се јонске интеракције. Дакле, од рН зависе сорпција или дистрибуција између две фазе као што су вода и муљ или вода и земљиште ($\log K_D$). Ово је илустровано на примеру за цефтазидим (слика 3-1.). Растворљивост, хидрофобност, дистрибуција и сорпција ципрофлоксацина су рН зависне, тако да неки антибиотици садрже планарне ароматичне структуре, које су повољне за интеркалацију, на пример, у неким слојевима глинених минерала. Због тога, сорпција таквих једињења не зависи само од $\log K_{ow}$, што је липофилност сорбованих молекула, већ и од рН, редокс-потенцијала, стерео-хемијске структуре и хемијске природе како сорбентних тако и сорбованих молекула. У односу на већину расутих хемикалија и неке од класичних загађивача животне средине, као што су полихлоровани бифенили, ово је у основи нови аспект. Киселе константе ципрофлоксацина су 6,16 и 8,63. При рН вредности од 7,04 (изо-електрична тачка ципрофлоксацина), молекули носе и позитивно и негативно наелектрисање, односно неутрални су као ентитет. То значи да је молекул високо растворљив у води, а само мали део треба поделити у седиментима или муљу. Супротно ономе што би се очекивало од $\log K_{ow}$, утврђено је да је сорпција ципрофлоксацина добра у муљу или седиментима (Wiethan и други, 2000; Golet и други, 2002). Најчешће се ово очекује од једињења са $\log K_{ow}$ изнад 3 или 4. Нека једињења као што су хинолони или тетрациклини, елиминисани су више од 50 % путем сорпције у муљу. Антибиотици могу дифузovati у биофилмове, присутним у канализационим цевима, или камењу у рекама и језерима. То може довести до необјективне процене ризика, јер концентрација у таквим „резервоарима“ може бити много већа него у води. Понашање антибиотика и ефекти у чврстим остацима са високом бактеријском густином нису још увек истражени. Није познато колико је снажна сорпција антибиотика у муљу, честицама и чврстим остацима као што су отпад и седименти, и под којим околностима су они (био)

доступни и активни након сорпције. Мало се зна и о коњугатима и другим метаболитима у овом погледу.

Елиминација биодеградацијом

Важан аспект процене животног циклуса фармацеутских производа је опасност коју они представљају по животну средину и њихова могућност да претрпе биотрансформацију. Хемијске супстанце које доспевају у животну средину, могу да претрпе различите промене, као резултат делимичне или потпуне трансформације и/или деградације (минерализације уколико је деградација угљен-диоксида, сулфата, нитрата и других неорганских једињења комплетна) основног једињења. Као што је наведено, неколико различитих небиотичких фактора могу довести до уклањања хемикалија из канализације, површинских и подземних вода и земљишта. До делимичне или потпуне трансформације или потпуне минерализације хемикалија у воденој средини могу довести биолошки процеси (биотрансформације).

Микроорганизми користе органска једињења као градивне материје за свој раст и добијање енергије. Нека једињења су биоразградива без имало енергије, и њих биодеградација снабдева неопходном количином енергије, под условом да је друго једињење доступно. Понекад не долази до тоталне деградације и процес се зауставља пре него што је минерализација завршена. Ово доказује да производи биотрансформације могу бити стабилнији од основних једињења. Њихова токсичност се такође разликује и они имају потенцијал за акумулацију у поређењу са основним једињењем. Групе организама која имају најбољу способност деградације органских једињења су бактерије и гљивице. Гљивице у воденој средини нису значајне, док су у земљишту од посебне важности. У постројењима за третман отпадних вода, у површинским и подземним водама, претпоставља се да су бактерије одговорне за већину процеса биодеградације.

Лабораторијска испитивања биоразградње се врше из више разлога, а најбитнији су добијање резултата у прихватљивом периоду и смањење трошкова у евалуацији биоразградљивости хемикалија. На резултат теста класификације хемикалија, преадаптација и аклиматизација бактерија имају значајан утицај. Преадаптиране бактерије углавном имају боље резултате биодеградације. Посебно значајно за тестирање биоразградљивости је да су антибиотици синтетизовани да буду активни против бактерија. У циљу избегавања лажних негативних резултата, посматрање бактеријске токсичности пре тестирања биодеградације је од суштинске важности.

Веома често се поставља питање какав тест и који параметри требају бити коришћени за процену токсичности. Ако је фармацеутско једињење токсично у односу на неке бактерије, избор одређене бактерије може се одвијати у тестовима токсичности и биодеградације. Различитост промена унутар и између бактеријских популација у систему теста, најчешће зависи од врсте активности тестираног једињења. Таква промена дешава се у временском опсегу који је повезан са временом стварања бактерија, иако је процес селекције различит за сваку бактеријску врсту. У зависности од периода тестирања и тестираног фармацеутског једињења, стандардизовани тест респирационе инхибиције није успео за неке антибиотике (*Kümmerer и други, 2004*). Коришћење сложеног инокулума у тестирању нитрификационе инхибиције резултирало је доза-ефекат кривама које се не могу тумачити. У неким случајевима, дошло је до побољшања нитрификације, у неким није било никаквог ефекта, док је у другима процес инхибиран. Тестирање са једном врстом, резултирало је уобичајеним доза-ефектом и кривама s-облика. Праћење таквих промена било је могуће само бројањем колонија формираних јединица, контролом токсичности или средствима као што је хемотаксономија (*Kümmerer и други, 2008 b*). За сваки метод помоћу којих су посматране различите групе бактерија или различите активности, коришћени су другачији параметри, па се према томе, не може говорити о бактеријској токсичности једињења. Токсични ефекти се морају одредити у односу на метод и експеримент који се користе за њихово мерење.

Због мање бактеријске густине и смањене различитости, претпоставља се да ће микробна деградација бити спорија у површинској води него у канализацији. У истраживањима је пронађено више од двадесет једињења која који нису лако биоразградљива, а која представљају најважније групе антибиотика (*Kümmerer и други, 2000; Alexu и други, 2004*).

3.1.4 Ефекти на животну средину

Појединачна једињења и смесе

Активни састојци фармацеутских производа су одређени у односу на њихов утицај на организме. Акутни ефекти на водене организме су мало вероватни за већину анализираних лекова за људску употребу, иако су испитивани на рибама.

Особине које су од пресудног значаја за утицај на животну средину су:

- Дејство на бактерије;
- Дејство на гљивице;
- Дејство на специфичне сложеније организме и
- Перзистентност.

Иако информација о ефектима активних супстанци на организме у воденом и копненом окружењу има све више, оне још увек нису довољне (*Fent и други, 2006*). Високе концентрације неких једињења (грам по литру), доводе до акутних ефеката на организме у животној средини. Утицај на алге и бактерије је у међувремену демонстриран коришћењем ниских концентрација у тестовима, док се већина ових студија односи на антибиотике (*Halling-Sørensen 2000 a; Kümmerer и други, 2000; Vohall и други, 2004*). За испитиване лекове, хронично најниже примећени ефекти концентрације LOEC (енгл. LOEC - **L**owest **o**bserved **e**ffect **c**oncentrations), у стандардним лабораторијским организмима су око два пута већи од максималне концентрације у ефлуентима постројења отпадних вода (*Fent и други, 2006*). За диклофенак, најниже примећени ефекат концентрације (LOEC), за токсичност риба је у опсегу концентрације отпадних вода (*Schwaiger и други, 2004; Triebkorn и други, 2004; Triebkorn и други, 2005; Hoeger и други, 2007*), док су најниже примећени ефекти концентрације пропранолола и флуоксетина за зоопланктоне и бентоске организме били близу максимално измереној концентрацији ефлуената у постројењима отпадних вода (*Fent и други, 2006*). У површинским водама, концентрације су мање, па је мања и опасност по животну средину. Међутим, недостају циљане екотоксиколошке студије, због потребе за истраживањем суптилних утицаја на животну средину (*Fent и други, 2006*).

Све процене ризика се заснивају на појединачним једињењима. Међутим, откривено је да смесе могу да покажу различите ефекте у односу на појединачна једињења (*Silva и други, 2002; Potati и други, 2007*). Ова нова област екотоксикологије је тек у зачетку и много тога треба открити у будућим истраживањима. Поред тога, откривено је да стандардизовани тестови могу потценити ефекте (*Kümmerer и други, 2004*).

Индиректни ефекти

До штетних, индиректних ефеката може доћи у случају преноса фармацеутског једињења у оквиру ланца исхране: између 2000. и 2003. године, висока смртност

одраслих јединки (5–86 %) оријенталног белог орла и резултирајуће опадање популације (34–95 %), било је повезано са бубрежном инсуфицијенцијом и висцеларним гихтом. Том приликом је откривена директна корелација остатака антиинфламаторног лека диклофенака са инсуфицијенцијом бубрега. Остаци диклофенака и болести бубрега су експериментално репродуковани у код оријенталног белог орла путем исхране и директним оралним уносом (*Oaks и други, 2004*).

Докази из ове студије о једној врсти снажно указују на смртност изазваном ингестијом (уносом у организам) остатака ветеринарских нестероидних лекова и антиинфламаторног лека диклофенака, као главног узрока опадања популације. Остали резултати показују да је употреба диклофенака у ветеринарске сврхе главни узрок опадања популације лешинара широм потконтинента (*Swan и други, 2006; Taggart и други, 2007*).

3.1.5 Процена и управљање ризиком

Ризик од негативних ефеката на људе кроз узимање лекова који се налазе у пијаћој води је занемарљив, тако да се ризици по људе из фармацеутских производа углавном односе на негативан утицај на животну средину, а не на токсикологију и фармакологију. Максимални могући унос током животног века (2 l воде за пиће дневно у периоду од 70 година) је далеко испод дозе која се користи у терапијама (*Kümmerer и Al-Ahmad, 2001*). Међутим, ова констатација се ослања на следеће претпоставке:

- Да су ефекти и нежељена дејства у терапијске сврхе (краткорочно узимање, висока доза), исти по квалитету и квантитету као и током доживотне ингестије (дугорочно узимање, мале дозе);
- Да су ефекти исти за фетусе, бебе, децу, здраве одрасле и старије особе и
- Да је ризик од једног једињења упоредив са оним од стране мешавине једињења.

Што се тиче последњег дела, утврђено је да старији људи који узимају неколико различитих лекова у исто време, пате чешће од нежељених дејства лекова у току терапије. Ингестија, тј. узимање лекова преко пијаће воде је још увек нерешено питање у токсикологији и екотоксикологији. Могући ефекти су до сада додатно истраживани за само неколико фармацеутских једињења. Подаци омогућавају солидну процену метаболита и производа трансформације који недостају. Поред тога, процене ризика су вршене за појединачне супстанце, али не и за смесе.

Неки од активних фармацеутских састојака имају канцерогене, мутагене или репродуктивне токсичне ефекте CMR (енгл. CMR - **C**arcinogenic, **m**utagenic or **r**eproductive compounds). Поред токсичности, перзистентност је од посебног значаја за процену утицаја супстанци на животну средину.

Трајни органски загађивачи POPs⁷ (енгл. POPs - **P**ersistent **o**rganic **p**ollutants), повећавају потенцијал за дугорочне и различите ефекте и што је дужа изложеност, већи је ризик вишеструке контаминације екосистема. Стандардни тестови се често користе за процену и тестирање биодеградације, које је развијено за расуте хемикалије, док је за добијање поузданих резултата, нејасно је у којој мери системи тестова морају бити модификовани (*Киммерер и други, 2004*).

Фармацеутски производи су присутни у води и земљишту и могу произвести суптилне штетне последице на водене организме, као и на људско здравље. Ризици од фармацеутских производа или фармацеутских активних једињења и даље нису довољно истражени. Свест о присуству лекова у екосистему, заједно са доказима о њиховим ефектима, указује на предострожност и на радње које треба предузети како би се смањило загађивање екосистема. Комбинације стратегије управљања ризиком биће најефикасније у ублажавању ризика од стране фармацеутских производа. У истраживању о обиму проблема и могућностима стратегије управљања, 27 испитаника је изнело своје ставове о стратегијама управљања. Они верују да негативни утицај лекова на екосистем могу смањити: технологија побољшања третмана отпадних вода, едукација од стране здравствених радника (заједно са јавним образовањем) и захтеви да сви градови имају минимум секундарни третман отпадних вода (*Doerr-MacEwen и Haight, 2006*).

3.2 Фармацеутски отпад - ризици по здравље и животну средину

Неправилно, неадекватно и недовољно уређена област управљања отпадом, пре свега, представља опасност за особе које могу доћи, или су у контакту са опасним

⁷ Стокхолмска Конвенција је глобални споразум за заштиту здравља људи и животне средине од трајних органских загађивача (POPs). POPs су хемикалије које остају нетакнуте у окружењу дуже време, географски су широко распрострањене, акумулирају се у масном ткиву живих организама и токсични су за људе и живи свет. POPs циркулише глобално и може довести свуда до оштећења. У спровођењу Конвенције, Владе ће предузети мере за отклањање или смањивање ослобађања POPs у животну средину (<http://www.pops.int/>).

фармацеутским отпадом, што може довести до значајне изложености различитим здравственим ризицима. Потенцијално су изложене следеће групе људи:

- У здравственим установама: особље (лекари, медицинске сестре, техничари, фармацеути, лабораторијски техничари), техничко и логистичко особље (лица задужена за управљање отпадом, чистачи, радници у вешерају, носачи, сервисери), пацијенти, чланови породица и посетиоци.
- Изван здравствених установа: особље задужено за транспорт отпада изван објекта, запослени у инфраструктури за обраду и одлагање отпада, општа популација (укључујући одрасле и децу који прикупљају предмете нађене у близини болнице или на отвореним депонијама).

Најчешће су то особе које прикупљају отпад, особе које су задужене за његово складиштење, као и особе изван здравствених установа, које могу бити у контакту са опасним отпадом или његовим нуспроизводима.

3.2.1 Идентификација ризика

Ризици, повезани са опасним медицинским и фармацеутским отпадом, здравственог су карактера и деле се у пет категорија:

- Ризик од повреда;
- Ризик од инфекције;
- Хемијски ризик;
- Ризик од пожара и/или експлозије и
- Ризик од радиоактивности.

Овим категоријама је потребно додати посебну категорију ризика: ризик од загађења животне средине.

У односу на опасан фармацеутски отпад, медицински отпад из здравствених установа је извор потенцијално опасних микроорганизама који могу на неколико начина да инфицирају више категорија људи (пацијенте, болничко особље и ширу популацију): путем повређивања (посекотине или убоди), контакта са кожом или слузокожом, удисањем или гутањем итд.

Табела 3-2. Инфекције које може да изазове опасан медицински отпад
(A. Pruss, E. Giroult и P. Rushbrook, *Safe management of wastes from health-care activities*, WHO, 1999.)

Тип (врста) инфекције	Узрочник	Преносилац
Гастроинтестиналне инфекције	Ентеробактерије (<i>Salmonella</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Shigella</i> , и др)	Фецес, избљувак
Респираторне инфекције	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i> , вирус SARS, вирус малих богиња	Удисање секрета, пљувачка
Инфекција ока	вирус Herpes	Секреција ока
Инфекција коже	<i>Streptococcus</i>	Гној
Антракс	<i>Bacillus anthracis</i>	Кожне секреције
Менингитис	<i>Neisseria meningitidis</i>	Цереброспинална течност
AIDS	Вирус хумане имунодефицијенције (HIV)	Крв, секреција при сексуалном односу, остале телесне излучевине
Хеморагична грозница	Ласа, Ебола, Марбург и Јунин вируси	Крв и секреција
Вирусни хепатитис А	вирус Хепатитиса А	Фецес
Вирусни хепатитис В и С	вирус Хепатитиса В и С	Крв и остале биолошке течности
Птичији грип	вирус H5N1	Крв, фецес

Случајна излагања крви АЕВ (енгл. АЕВ - **A**ccidental **e**xposure to **b**lood), или другим телесним течностима су примери изложености опасном фармацеутском отпаду.

Имајући у виду да оштри предмети и патогене културе спадају у једне од најопаснијих врста медицинског, односно фармацеутског отпада, медицинске сестре су у највећој опасности од контаминације вирусним инфекцијама (AIDS, хепатитис В и С) путем контаминираних игала.

У прилог томе иде процена Светске Здравствене Организације WHO (енгл. WHO - **W**orld **h**ealth **o**rganisation), да су на светском нивоу, повреде изазване оштрим предметима у 66 000 случајева довеле до инфекције вирусом хепатитиса В, у 16 000 случајева до инфекције вирусом хепатитиса С, и у 200 до 5000 случајева до HIV инфекције код особља здравствених установа.

Ризик по животну средину или здравље људи, не носе увек све врсте медицинског отпада. Анатомијски отпад, на пример, као посебна врста медицинског отпада, иако не доноси посебан ризик по животну средину, мора се третирати посебно, из етичких, односно, културолошких разлога.

Опстанак микроорганизама у животној средини зависи од сваког патогеног микроорганизма и од услова животне средине (температура, влажност, сунчево зрачење, доступност органске подлоге, присутност дезинфицијената итд.). Они имају ограничену способност опстанка у окружењу. Бактерије су мање отпорне од вируса, док се још увек мало зна о опстанку приона и изазивачима дегенеративних неуролошких обољења (као што је Кројцфелд-Јакобова болест, Куру итд.), који су отпорнији од вируса.

Ако изузмемо патогене лабораторијске културе и излучевине инфицираних пацијената, концентрација микроорганизама у медицинском отпаду, уопштено, није већа него у отпаду из домаћинства. Битно је напоменути да је дужина опстанка микроорганизама присутних у медицинском отпаду кратка (вероватно зато што садржи дезинфицијенсе), као и то да медицински отпад садржи шири спектар микроорганизама.

Приликом процењивања дужине опстанка микроорганизама у животној средини, преносиоце, попут пацова и инсеката, треба такође узети у обзир. Имајући у виду да су они пасивни преносиоци патогена, потребно је спроводити одређене мере заштите, у циљу контролисања њиховог размножавања.

Табела 3-3. Време опстанка различитих патогена
(Thomson и други, 2003, WHO 2010, Public Health Agency of Canada 2001.)

Патогени микро-организми	Уочена дужина опстанка
Вирус хепатитиса В	- Неколико недеља на површини на сувом ваздуху - Једна недеља на површини на 25 °C - Неколико недеља у осушеној крви - 10 сати на 60 °C - Преживљава у 70 % етанолу
Инфективне дозе вируса хепатитиса В и С	- Једна недеља у капи крви у поткожној ињекцији
Хепатитис С	- 7 дана у крви на 4 °C
HIV	- 3 до 7 дана на ваздуху - Инактивиран на 56 °C - 15 минута у 70 % етанолу - 21 дан у 2 µl крви на спољној температури - Сушењем се смањује концентрација вируса за 90-99 % у наредних неколико сати

У развијеним земљама, код запослених у обради отпада из домаћинства, у поређењу са осталом популацијом, ризици су већи: од инфекција 6 пута; од алергијских плућних обољења 2,6 пута; од хроничног бронхитиса 2,5 пута и од хепатитиса 1,2 пута. Болести, као што су плућна обољења и бронхитис проузроковане су изложеношћу био-распршивачима којих има у ваздуху на местима на којима се отпад одлаже, складишти или обрађује.

Приликом доласка у контакт са хемијским супстанцама и фармацеутским производима који се користе у здравственим установама, због своје токсичности, канцерогености, мутагености, штетности приликом удисања, иритантности, корозивности, експлозивности, запаљивости и другим штетним особинама, постоји велики ризик по здравље људи. На више начина особа може доћи у контакт са овим супстанцама, од којих су најчешћи: удисање гасова, испарења или честица, контакт са кожом или слузокожом и гутање. Ризик по здравље постоји и када неке хемијске супстанце које су некомпатибилне (на пример: хлор и киселине), дођу у контакт, самим тим, као производ међусобног мешања долази до хемијске реакције са токсичним гасовима.

Етикетирањем (симболи, упозорења или обавештења о опасности), најлакше можемо извршити идентификацију потенцијалних опасности које изазивају одређене супстанце или хемијски препарати. Детаљније информације наведене су у листи података о сигурности материјала MSDS (енгл. MSDS - **M**aterial **s**afety **d**ata **s**heet).

Примери европских и међународних етикета - глобално усаглашен систем GHS (енгл. GHS - **G**lobally **h**armonized **s**ystem), приказани су на сликама 3-4. и 3-5.

Карактеристични примери опасних хемијских супстанци које се у великим количинама користе у болницама су дезинфекциона средства и производи за чишћење. Она имају корозивно својство, већина њих изазива иритације, а нека средства за дезинфекцију, као што је формалдехид, могу да буду сензитивна и токсична.

Жива, као сребрнобели, тешки метал у течном стању (на собној температури и притиску), веома је густа (1 l живе тежак је 13,5 kg), лако испарава и може да остане у атмосфери и до годину дана. Акумулира се најчешће у седиментима, где се конвертује у токсичнији органски дериват, метил живу. Најчешћу примену има у производњи термометара, манометара, денталним легурама, неким врстама батерија, електронским компонентама и компактним флуоросцентним неонским сијалицама.

 F-високо запаљиво	АЦЕТОН	Обавештења о ризицима (R - обавештења)
	R11 Високо запаљиво	
	R36 Иритира очи	
	R66 Поновљено излагање може да изазове сувоћу и пцање коже	
	R67 Испарења могу да изазову поспаност и вртоглавицу	
 Xi - иритира	S9 Паковање држати у добро проветреној просторији	Обавештења о мерама предострожности (S - обавештења)
	S16 Држати даље од извора паљења – Забрањено пушење	
	S26 У случају контакта са очима одмах испрати великом количином воде и потражити медицинску помоћ	
	S46 У случају гутања одмах потражити медицинску помоћ и показати паковање и етикету.	
Назив, адреса и телефонски број одговорне компаније.		

Слика 3-4. Пример етикетирања хемикалија (до 2015. године)
(European Chemicals Agency, 2015)

За загађење површинских вода живом, као и за испуштање живе у атмосферу (због спаљивања фармацеутског - медицинског отпада), одговорне су здравствене установе. Због своје високе токсичности, не постоји праг испод кога она не даје ни један нежељени ефекат.

Осим што је штетна ако дође у контакт са кожом (кроз кожную адсорпцију), непожељно утиче и на трудноћу, а ако се удахне, може да изазове тровање са смртним исходом.

Осим живе, сребро је још један токсичан елемент који се може наћи у болницама (развијачи фотографија). Сребро има бактерицидно својство, а битно је напоменути, да је доказано да је бактерија која развије отпорност на сребро, такође отпорна и на антибиотике.

Ако се правилно не управља лековима са протеклим роком трајања, они могу као опасан фармацеутски отпад представљати велики ризик по људско здравље и животну средину.

3.2.2 Ризици у производњи и одлагању фармацеутског отпада

Приликом спаљивања отпада на ниским температурама (нижим од 800 °C), или пластике која садржи поливинил хлорид PVC (енгл. PVC - **P**oly**v**inyl **c**hloride), формирају се једињења као што су хлороводонична киселина HCL (која изазива киселе кише), диоксини, фурани и разни други токсични загађивачи ваздуха. Они се не налазе само у емисији, већ и у производима спаљивања, пепелу, ваздуху и отпадним гасовима који се испуштају кроз димњаке пећи за спаљивање. Изложеност диоксинима, фуранима и другим копланарним полихлорираним бифенилима PCB (енгл. PCB - **P**oly**c**hlorinated **b**iphenyl), веома негативно утиче на здравље људи и животну средину. Ове хемијске супстанце су отпорне, акумулирају се у ланцу исхране, а молекули се не разлажу у животној средини. Већи део људске изложености диоксинима, фуранима и копланарним полихлорираним бифенилима манифестује се уношењем хране у организам.

Чак и кад се инсинерација врши на високим температурама (изнад 800 °C), постоје хладни џебови на почетку или на крају процеса спаљивања, где диоксини и фурани могу да се формирају. Оптимизацијом процеса смањује се формирање ових супстанци, само ако се инсинерација врши на температурама изнад 800 °C, и ако се спречи испуштање гасова сагоревања на температурама од 200 °C до 400 °C.

Спаљивањем самих метала или материјала са високим садржајем метала, посебно олова, живе и кадмијума, може доћи до испуштања метала у животну средину.

Поред горе наведених ризика и насумично одлагање отпада на неконтролисаним локацијама може имати директан утицај на животну средину у погледу загађења тла и воде. До контаминације воде и земљишта патогенима или токсичним хемијским супстанцама, најчешће долази због лошег управљања отпадним водама и канализационим муљем.

Неконтролисано испуштање фармацеутског отпада у одвод може да погорша функционисање постројења за третман отпадних вода или септичких јама и да доведе до загађивања екосистема и извора воде. Због фармацеутских производа, најчешће антибиотика и других метаболита који излучивањем путем урина пацијената завршавају у канализацији, болничка канализација садржи 2 до 10 пута више бактерија, отпорних на антибиотике од отпадних вода из домаћинства. То је појава која позитивно утиче на размножавању патогена као што је на пример, стафилокока отпорна на метицилин MRSA (енгл. MRSA - **M**ethicillin-**r**esistant **s**taphylococcus **a**ureus).

АЦЕТОН		
	H225	Високо запаљива течност и испарења
	H319	Изазива озбиљно оштећење ока
	H335	Може да изазове поспаност и вртоглавицу
	EUHD55	Поновљено излагање може да доведе до сувоће и пуцања коже
	P210	Држати даље од топлоте/искри/отворене ватре/топлих површина – Забрањено пушење
	P361	Избежавати удисање испарења
	P403/333	Чувати на добро проветреном месту. Паковање држати добро затворено
	P305/351/338	Ако се нађе у оку, испирати пажљиво водом неколико минута. У случају да постоје, извадити контактна сочива и наставити са испирањем
	Назив, адреса и телефонски број одговорне компаније.	

Обавештења о опасностима (H - обавештења)
 Обавештења о мерама предострожности (P - обавештења)

Слика 3-5. Пример етикетирања хемикалија
(European Chemicals Agency, 2015)

3.3 Загађење животне средине из фармацеутске индустрије

Иако је до пре десет година објављено више од двеста студија о пронађеним остацима лекова у животној средини (Williams и Cook, 2007), није јасно одговорено, да ли су произвођачи лекова значајан извор фармацеутских производа у животној средини. Уверење да директан утицај постројења за производњу лекова није од суштинске важности за присуство фармацеутских производа у животној средини, разлог је недостатка иницијативе за обављање тих студија.

Да би се дошло до готовог фармацеутског производа, често је укључено више различитих компанија. Такође, током производње, потребно је реализовати велики број активности, на неколико производних локација. Може се рећи да производња фармацеутских производа почиње када су сировине (уља, минерали и др.) прикупљене и транспортоване. Производни капацитети за ове сировине и полупроизводе одвојени су од места на коме се одвија стварна производња активних фармацеутских састојака API (енгл. API - Active pharmaceutical ingredients). Заједнички градивни елементи у синтези репроматеријала и коначно активних састојака добијају се кроз синтезу малих

неорганских или органских молекула, који могу бити у таблетама у посебним постројењима, док се паковање одвија на другим локацијама. Приликом производње хемијских супстанци, у свакој фази процеса постоји ризик да хемијски отпад доспе у животну средину. Предузимање свих одговарајућих мера заштите се препоручује у свакој фази производње фармацеутских производа.

Иако је потребно да сви капацитети у току производње фармацеутских производа поштују стандарде заштите животне средине, само ослобађање активних фармацеутских састојака није регулисано. У којој су мери емисије регулисане, варира од локације и од државе до државе. Границе усаглашености за директно испуштање третираних отпадних вода у површинске воде или индиректно испуштање до градских постројења за третман отпадних вода, у већини случајева регулишу концентрације органских растварача и параметри квалитета воде. То су углавном органски угљеник, нитрати, фосфати, рН, биолошка и хемијска потражња кисеоника, одређени тешки метали, суспендоване материје, као и мера акутне токсичности (www.eper.cec.eu.int; www.epa.ie).

Овај ниво контроле је у супротности са веома јаким фокусом на животни циклус у животној средини и токсичне ефекте активних фармацеутских састојака након њихове употребе (EMA, 2006).

Регионални аспекти

Европа и САД су на врху светског тржишта продаје фармацеутских производа, а самим тим ови региони, преко градских канализационих отпадних вода, имају највише емисије фармацеутских производа у животну средину. Из тог разлога, већина анализа о фармацеутским остацима у животној средини је извршена на узорцима из Европе и Северне Америке. Усавршен третман отпадних вода у тим земљама, у знатној мере ублажава негативан утицај велике количине употребљених лекова на животну средину, нарочито кроз третман отпадних вода. У односу на регионе Европе и Северне Америке, у регионима Азије, Африке и Јужне Америке, због недоступности података о активним фармацеутским састојцима, скоро је немогуће проценити емисије фармацеутских производа у канализацији и пловним путевима.

Ситуација је знатно другачија када разматрамо производњу лекова. Индија и Кина чине 42,4 % светске генеричке производње активних фармацеутских састојака (CPA, 2006). Производња је 2005. године порасла на 44,6 %, а 2010. године достигла је 60 % (CPA, 2006). За то време у 2004. години, региони Азије, Африке и Аустралије чинили су само

8 % глобалног фармацеутског тржишта (Green, 2006). Иако су Италија и Шпанија највећи произвођачи активних фармацеутских састојака у Европи, битно је напоменути да се њихов удео у светској производњи веома брзо смањује (CPA, 2006). Ако су производни погони, заиста извори фармацеутских производа у животној средини, можемо рећи да су Индија и Кина највише изложене ризику. Међутим, када је у питању емисија фармацеутских састојака из производних објеката, због веома оскудних података којима располажемо, не можемо искључити ниједну земљу.

Врло је значајно одговорити на питање како је економски изводљиво да се тако велике количине лекова излучују преко одвода. Као добар пример можемо поменути, да цена за један литар најчешће коришћених лекова који се добијају током 24 часа као финални производи, у шведским апотекама износи више од 100 000 еура. Међутим, у односу на производњу комплетног-финалног фармацеутског производа, што се види из наредног примера на леку ципрофлоксацину, трошкови производње активних фармацеутских састојака су знатно мањи (Larsson и други, 2007). Развој цене извоза ципрофлоксацина из Индије, најраспрострањенијег лека у отпадним водама, се кретао на следећи начин: цена извоза у октобру 2004. године кореспондира са само 1,5 % генеричке продајне цене финалног производа у Шведској (www.lfn.se); граница профита за произвођача активних фармацеутских састојака је укључена у 1,5 %, па су стварни трошкови производње мањи од 1,5 %, од финалне-продајне цене за потрошаче. Битно је знати да трошкови за производњу лекова више нису укључени у производну цену, јер је патент за ципрофлоксацин, истекао. Однос између трошкова производње активних фармацеутских састојака и продајне цене финалног производа може значајно варирати, најчешће због различитих активних фармацеутских супстанци и другачијих производа и тржишта.

Узимајући у обзир евентуалне инвестиције које су неопходне за прераду отпадних вода, и доступне податке о ципрофлоксацину, садашњи економски подстицаји нису довољни за спречавање емисије активних фармацеутских састојака у отпадним водама.

Рад о спектрофотометријској методи за детекцију фенола и салицилне киселине у ефлуентима из фармацеутске индустрије, објављен је пре двадест пет година (Bisarya и Patil, 1993). Аутори су у Индији, пријавили количину од $2,27 \text{ g l}^{-1}$ салицилне киселине у ефлуенту из производног постројења за ацетилсалицилну киселину (аспирин). Иако је салицилна киселина у овом случају нуспроизвод ацетилсалицилне киселине, она је сама по себи антипиретик, која је претходник сада много чешће ацетилсалицилне киселине.

Битно је напоменути да је ова студија до данас остала незапажена у области фармације у животној средини.

Студија о ослобађању естрогена из кинеске производње биљних контрацептива (*Cui и други, 2006*), даје податке о просечној концентрацији етинилестрадиола, одређена помоћу LC-MS/MS (енгл. LC-MS/MS - Liquid chromatography - tandem Mass spectrometry) и која је износила 51 ng l⁻¹. Иако је овај ниво много нижи од откривених концентрација других фармацеутских производа у ефлуентима из постројења за пречишћавање отпадних вода, тако високи нивои етинилестрадиола су новост у овим постројењима. Ова истраживања су значајна и због карактеристике етинилестрадиола да може негативно да делује на водене кичмењаке. Доказано је да је десети део ове концентрације довољан да наруши рибљу популацију (*Kidd и други, 2007*). Концентрација етинилестрадиола испод 1 ng по литру, феминизује мужјаке риба, смањује стопе фертилизације јајашца и мења хепатичку експресију гена (*Orn и други, 2003; Parrot и Blunt, 2005; Gunnarsson и други, 2007*).

Иако резултати истраживања о потенцијалним испуштањима фармацеутских производа из европских и америчких производних постројења још увек нису доступни јавности, постоји све већи број података о нивоима фармацеутских остатака у површинским водама ових региона. Осим у једном случају код испитивања реке Рајне, сазнања у корист те претпоставке нису представљена. Програм мониторинга квалитета воде у Швајцарској, открио је неочекивано високе концентрације антидепресива (венлафаксина). Ако пратимо извор испуштања, он нас је узводно довео до фармацеутске фабрике, која је касније предузела мере по питању смањења испуштања наведеног депресива (*AUE, 2004*).

Неке европске и америчке фармацеутске компаније су кроз научне скупове и медије истакле, да су количине ослобођених активних фармацеутских састојака из њихових постројења занемарљиве у односу на случај пријављен у Индији. За стварање боље слике о укупној ситуацији, било би значајно да су аналитички подаци и методе јавно доступни.

Због последице брзог економског развоја, Кина се бори са многим питањима заштите животне средине. Уколико не спроведу одређене мере заштите животне средине, а због озбиљних проблема загађења, кинеске власти су запретиле да ће затворити 117 фармацеутских производних погона (*China Daily, 2007*). Ово упозорење је важило и за највећу кинеску фабрику пеницилина. Треба истаћи да постоје много начина на које фабрике загађују животну средину, а не само кроз испуштање активних фармацеутских

састојака. Није доказано да загађења из 117 фармацеутских производних погона укључују и ослобађање активних фармацеутских састојака у животну средину.

Управљање ризиком од фармацеутске производње

Сазнање да нека постројења за производњу фармацеутских производа, значајно негативно утичу на животну средину, доводи нас до тога на који начин можемо управљати ризиком фармацеутских производа по животну средину. У шведском систему класификације, производи се класификују на основу еколошких својства активних фармацеутских састојака, који они садрже, као и предвиђеном утицају на водене организме на основу тренутне употребе у Шведској (www.fass.se). Међутим, ако нека постројења за производњу фармацеутских производа загађују животну средину више од других, последица је да су једни производи мање еколошки прихватљиви од других, иако садрже исту количину активних фармацеутских састојака. У сваком систему класификације, узимање у обзир утицаја производње фармацеутских производа на животну средину представља велики изазов у будућности.

У свим земљама, независно од степена развоја, скоро је немогуће да пацијент или лекар који прописује лек донесе одлуку који ће лек користити, односно прописати, а на основу утицаја на животну средину тог фармацеутског производа. Произвођачи фармацеутских производа неће преузимати одговорност за заштиту животне средине током читавог ланца производње, све док информације не буду транспарентне, у смислу доступности података о потенцијалном ослобађању активних фармацеутских састојака из производних погона и њиховог утицаја на животну средину.

Истраживање могућности промене глобалне производне праксе GMP (енгл. GMP - **G**lobal **m**anufacturing **p**ractice), покренуло је Удружење фармацеутске индустрије из Шведске. Циљ евентуалне промене је увођење границе загађења животне средине за производњу активних фармацеутских састојака (*Stenberg, 2007*), као и примена других ефикасних мера за управљањем-контролом испуштања активних фармацеутских састојака из постројења за производњу фармацеутских производа у животну средину.

3.4 Антибиотици у животној средини

Антибиотици, као једне од најважнијих група фармацеутских производа, можемо дефинисати као природне продукте раста различитих врста гљивица, плесни и бактерија које у ниским концентрацијама изазивају смрт (бактерицидно дејство), или

инхибирају раст (бактериостатичко дејство) микроорганизама. Антибиотици и хемиотерапеутици (хемиотерапијска средства) или једним именом антимикробни лекови, су супстанце које после апсорпције у организму људи или животиња убијају бактерије и друге штетне микроорганизме, односно спречавају њихово размножавање, а да при томе не делују токсично на организам домаћина. У ужем смислу, антибиотици су биолошки продукти гљива, ређе бактерија, док хемиотерапеутици настају хемијском синтезом. Када делују на ћелије бактерија називају се и антибактеријски лекови. Антимикробни лекови могу се користити и за превенцију бактеријских и гљивичних обољења. У данашње време се често име антимикробни лекови користи као синоним за антибиотике. Антибиотици који су нетоксични за домаћина коришћени су као хемотерапеутски агенси у лечењу инфективних болести људи, животиња и биљака.

Антибиотици су груписани на основу хемијске структуре или механизма инхибиције микроорганизама. Користе се интензивно у медицини, ветеринарству, пољопривреди и аквакултури за превенцију и лечење болести. Њихова употреба у превентивне и терапеутске сврхе, када су у питању животиње, углавном се приписује модерном узгоју и методама и условима товљења животиња. Неки антибиотици се могу осим у медицини и ветеринарству, користити и у воћарству и другим гранама пољопривреде, опет, ситуација се разликује од државе до државе.

Међународно упоредиви подаци о потрошњи антибиотика су веома хетерогени и оскудни. Специфична потрошња за групе антибиотика се одређује као број дефинисаних дневних доза DDD (енгл. DDD - **D**efined **d**aily **d**ose).

Коришћени обрасци су различити у зависности од државе (табела 3-4.), док релативна важност коришћења различитих образаца није позната, што можемо видети на примеру употребе стрептомицина. У САД је употреба овог лека распрострањена у воћарству, док је у те сврхе, забрањена у Немачкој.

Након употребе, антибиотици се испуштају у животну средину и само су делимично елиминисани у постројењима за третман отпадних вода, док преостала количина врло често може доспети у седименте, површинске и подземне воде. Иако се већ неколико деценија користе у великим количинама, све до недавно, њиховом присуству у животној средини није придавана велика пажња. Последњих година развијено је више истраживања о процени ризика антибиотика по животну средину, а самим тим доступно је много више података о њиховом присуству. Међутим, упркос бројним истраживањима, још увек је присутно недовољно разумевање и знање о антибиотцима у животној средини.

Табела 3-4. Антибиотици у воденој средини
(Kümmerer, 2008)

Регија/ земља	Укупни волумен коришћен у медицини (тона по години)	Волумен коришћен у медицини (грам по становнику)	Од тога у болницама (%)	Некори- шћени лекови	Мерења у канали- зацији	Мерења на површини воде	Референце
Широм света	100 000 - 200 000	?	?	?	?	?	Wise (2002);
EU+CH	8637	22,4	?	?	?	?	FEDESA (2001);
USA	4860 ?	17 ?	70	?	1,9 ?	0,73	Унија научника (2001); Kolpin и други (2002);
CDN	?	?	?	?	?	0.87 ^a	Miao и други (2004);
CH	34,2	4,75	20-40 ?	?	0,57	0,2	Alder и други (2008);
D	411	4,95	25	20-40 ?	6	1,7	Kummerer и Henninger (2003); Ronefahrt (2005);
DK	40	7,4	? ^b	?	5 ? ^u	?	Gurdbassl и Daalsgard (2001); Bager и Emborg (2000);
A	38	4,7	?	20-30 ?	?	?	Sattelberger (1999);
NL	40,9	3,9	20	?	4,4	0,11-0,85	Sacher и Stocks (2003); Verurgh и de Neeling (2003);
I	283	4,88	?	?	0,85	0,25	Castiglioni и други (2004 a, b); Calamari и други (2003); Zuccato и други (2000);

^a неразблажен

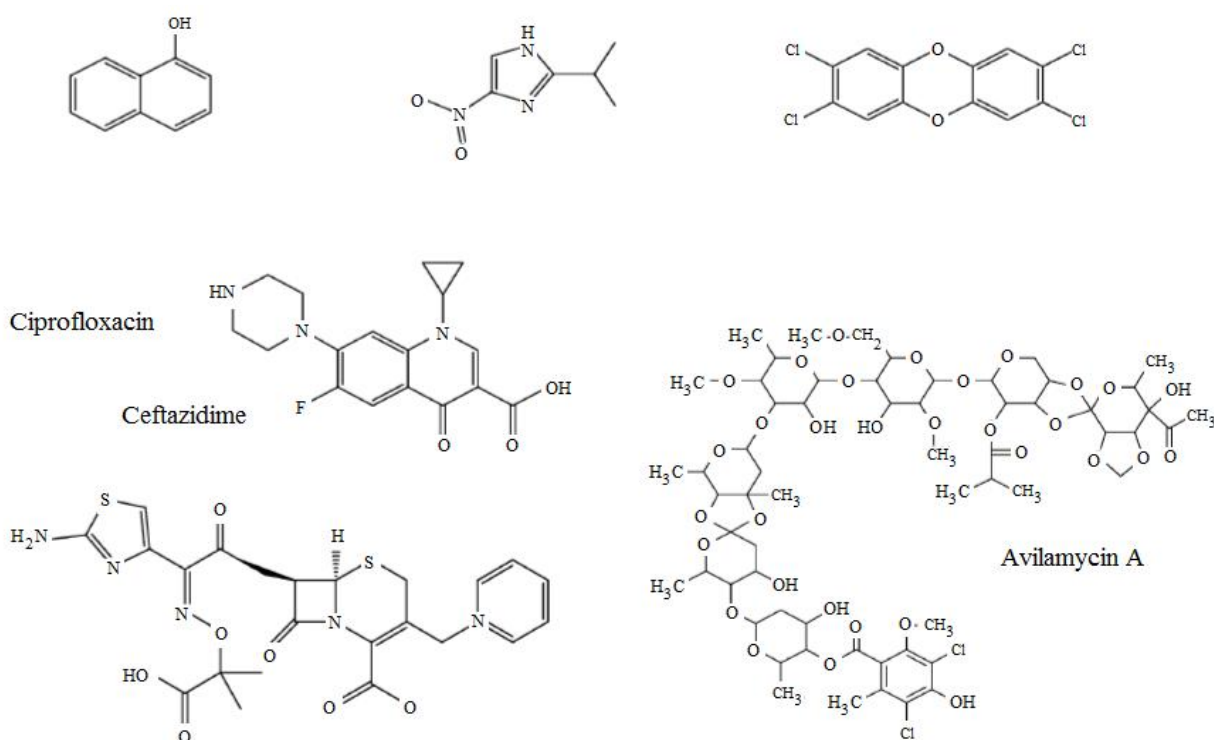
^b подаци доступни само као дневна дефинисана доза

^u само сулфаметизол и пеницилин V који нису мерени или детектовани у другим
студијама

? подаци нису доступни или квалитет/значај није јасан

Насупрот жељеним својствима и ефектима терапеутске примене антибиотика, та иста својства су управо неповољна за организме у животној средини.

Антибиотике, као групу фармацеутских производа, можемо поделити у подгрупе као што су: β -лактами, хинолони, тетрациклини, макролиди, сулфонамиди и друге. Активна једињења антибиотика, као комплексни молекули, могу имати различите функционалне карактеристике. У условима животне средине, ови молекули могу бити неутрални, катјонски, анјонски или цвистерјонски (слика 3-6.). Због различитих функционалности у оквиру једног молекула, њихове физичко-хемијске и биолошке карактеристике могу се мењати променом рН нивоа.



Слика 3-6. Хемијска структура еколошких загађивача и антибиотика
(Kümmerer, 2008)

Растворљивост, хидрофобност и хидрофилност зависе од рН вредности. У поређењу са већином индустријских хемикалија и загађивача животне средине, фармацеутски активна једињења - посебно антибиотици, често су сложени молекули са посебним карактеристикама, нпр. зависни од $\log C_{ow}$ или $\log K_D$ у односу на рН.

Како би боље разумели понашање антибиотика у животној средини, као и ризик повезан са њиховом појавом, потребно је више знања о анализи улаза, појави, животном циклусу и ефектима антибиотика на животну средину.

Након кише, активне супстанце из течног ђубрива могу такође нестати са површине тла. Повећању укупне концентрације антибиотика у канализацији и површинским водама могу допринети директна испуштања, посебно из производног процеса прераде живине и меса, аквакултуре и од кућних љубимаца (нпр. акваријуми).

3.4.1 Извори

Концентрација антибиотика у природи

Концентрација антибиотика у природи је веома важна за процену ризика, јер је више различитих врста антибиотика, као што су лактами, стрептомицини, аминогликозиди произведено из земљишних бактерија. Група актиномицета укључује многе земљишне бактерије као што су Стрептомицете (*Streptomyces*), које производе антибиотике. Да би се дошло до активности антибиотика који производе зоне инхибиције, потребно је анализирати више локалних узорака земљишта. Тетрациклин није нађен у земљишту које није фертилизовано ђубривом које садржи тетрациклин, тако да је приликом проучавања улаза и животног циклуса тетрациклина у земљишту, концентрација увек била испод границе детекције у контролном, нетретираном земљишту. Ситуација је другачија код тропског земљишта, јер у таквим врстама земљишта, природно, бактерије које производе тетрациклин имају већу густину.

У воденој средини, густина бактерија је много мања него у канализационом муљу или земљишту, тако да не можемо очекивати мерљиве концентрације антибиотика природног порекла. Седименти имају сличну структуру као и земљиште и представљају чврст медијум са аеробним и анаеробним одељцима. Због самог састава, бактерије су мање мобилне у земљишту и у седиментима, него у воденој средини, а њихова густина је већа. На основу изнетих података, закључак се не може добити без резултата о природној појави антибиотика у седиментима и њиховој концентрацији.

Емисије из производних постројења су од мањег значаја. У азијским земљама су за појединачна једињења у отпадним водама тек недавно утврђене концентрације до неколико mg l^{-1} (Larsson и други, 2007; Li и други, 2008).

Хумана медицина

У медицини и ветеринарству у Немачкој се користе око 250 различитих антибиотика и антимикотичких супстанци (Kummerer и Henninger, 2003), док број антибиотика који се добијају на рецепт, варира значајно од државе до државе (Molstad и други, 2002).

Главни извор антибиотика у отпадним водама нису болнице, иако се то могло очекивати, већ домаћинства. У Великој Британији употреба антибиотика у домаћинствима износи 70 %, а 75 % у САД (Wise, 2002). У Немачкој, у домаћинствима се користи око 75 % антибиотика, док у болницама 25 % (Kummerer и Henninger, 2003). У Норвешкој (Осло) је мање од 10 % анализираних антибиотика било из болница (Thomas и други, 2007). Чест је случај да се појединачна једињења употребљавају на различите начине. На пример, док се ванкомицин у САД интензивно користи, у Немачкој се употребљава као крајње решење, односно, када се друга једињења покажу неефикасним. Процењује се да је потрошња антибиотика у целом свету негде између 100 000 и 200 000 тона годишње (Wise, 2002). Према подацима од стране Европске Федерације за здравље животиња FEDESA (енгл. FEDESA - European federation of animal health) из 1999. године, у Швајцарској је употребљено 13 216 тона антибиотика, од чега око 65 % у људске сврхе. У Европској унији, употреба у медицини за последицу има укупну потрошњу од 22 g по становнику годишње. На основу расположивих података, коришћење антибиотика за људску употребу у САД, резултира са укупно 17 g по становнику годишње.

Подаци о употреби антибиотика у различитим државама, доступни су углавном као дефинисана дневна доза DDD (енгл. DDD - **D**aily **d**efined **d**ose).

Аналитички подаци употребе антибиотика се обично односе на национални и не обухватају локални ниво. Подаци о продаји антибиотика (без болница), добијени од петнаест чланица ЕУ (1997. године), који су анализирани у складу са Анатомско терапеутском хемијском АТС (енгл. АТС - **A**natomic **t**herapeutic **c**hemical) класификацијом, изражени као дефинисана дневна доза на 1000 људи дневно (Cars и други, 2001), варирају више него четвороструко: на врху су по продаји антибиотика, Француска (36,5), Шпанија (32,4), Португал (28,8) и Белгија (26,7), док је најмања продаја у Холандији (8,9), Данској (11,3), Шведској (13,5), Немачкој (13,6) и Аустрији (12,4).

Такође, постоје велике разлике у коришћењу различитих врста антибиотика. У другој студији (Vaccheri и други, 2002), резултати су показали да је потрошња антибиотика износила 16,5 DDD/1000 становника/дневно у Италији (Равена) и 10,4 DDD/1000 становника/дневно у Данској (Фунен). Из ове студије произилази да су деца у Италији конзумирала већу количину антибиотика, од деце у Данској.

У Италији, антибиотици у виду ињекција (цефалоспорини или аминогликозиди треће генерације), чине 4 % укупне DDD. У Данској (Фунен), употреба антибиотика у виду

инјекција је занемарљива. Већина прописаних рецепата у Данској, око 90 % од укупне дефинисане дневне дозе је састављена од 8 (од 38) различитих антибиотика, углавном су то пеницилини и макролиди уског спектра (1.:*fenoksimetilpenicilin*), док су у Италији од 18 (од 74) антибиотика, углавном заступљени пеницилини, макролиди, флуорохинолони и цефалоспорини широког спектра. На нивоу ових примера можемо закључити да општи подаци о потрошњи антибиотика могу бити веома различити и да је за процену токова антибиотика, неопходна евалуација од случаја до случаја (*case-by-case*).

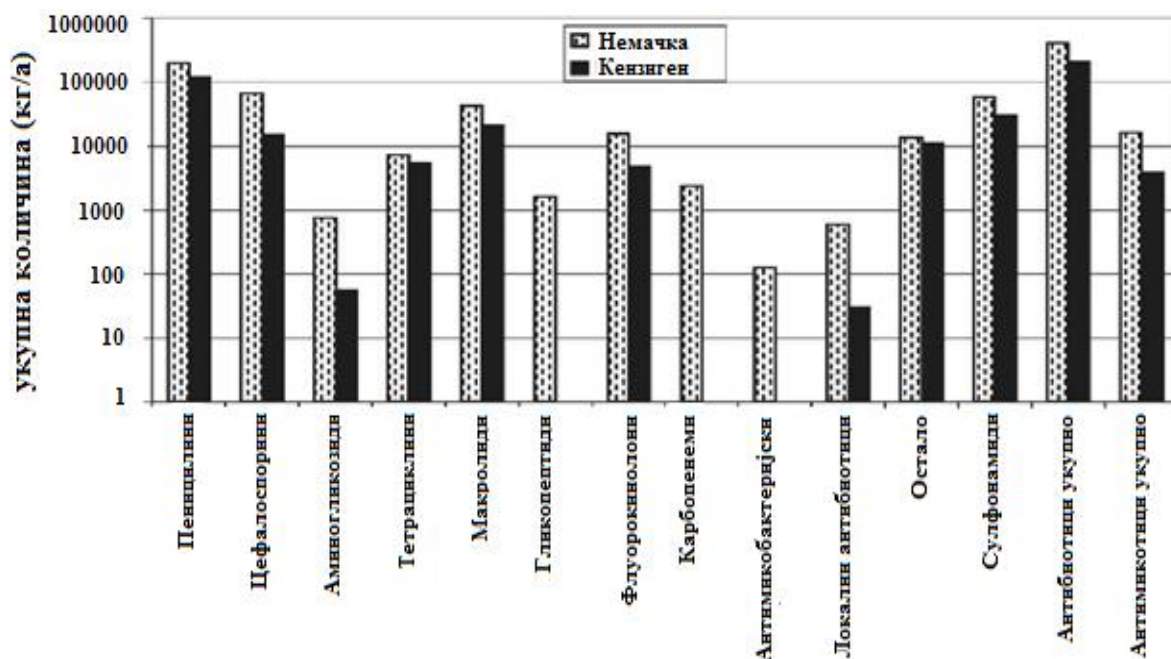
Када се антибиотици продају без рецепта ОТС (енгл. ОТС - **O**ver-**t**he-**c**ounter), њихова употреба сигурно постаје већа. Подаци о потрошњи по глави становника постоје само за неколико земаља, док су подаци о укупној употреби и начинима употребе антибиотика поуздани, и у складу су са одговарајућим законима који дефинишу употребу антибиотика. У већини земаља, β -лактами укључујући подгрупе пеницилина, цефалоспорина и карбапенема чине највећи део потрошње антибиотика, односно, око 50-70 % укупне потрошње.

У већини земаља, сулфонамиди, макролиди и флуорохинолони се све мање користе (http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=1063).

У Немачкој, у хуманој медицини, према доступним подацима потрошња антибиотика је била између 3 и 5 g по глави становника годишње. Да су подаци о употреби антибиотика веома различити (*Alexu и други, 2006*), доказује и податак, да је 1998. године, у малој општини у Немачкој (9000 становника), локални промет износио 2,6 g по глави становника, у поређењу са 4,95 g по становнику на националном нивоу у Немачкој (слика 3-7.).

Екскреционе стопе (стопе излучивања) за непромењена активна једињења покривају широк распон (10-90 %, нпр. цефтазидим мање од 10 %). Збир укупне количине употребљених антибиотика и специфичне стопе излучивања једињења, показује да се три четвртине употребљене количине, непромењен излучује у отпадне воде (*Kummerer и Henninger, 2003*). У просеку, ако је сабран обим укупно коришћених антибиотика, метаболичка стопа износи 30 % (*Kummerer и Henninger, 2003*).

За већину држава подаци о потрошњи антибиотика у болницама нису доступни. На основу DDD, утврђено је да употреба антибиотика у болницама у Немачкој чини 5-20 % укупне употребе у болницама у Европи (*de Wirth и други, 2004*). У Европи, употреба антибиотика (изражена као DDD дневно по становнику) се креће од 8,6 до 36 (http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=1066l).



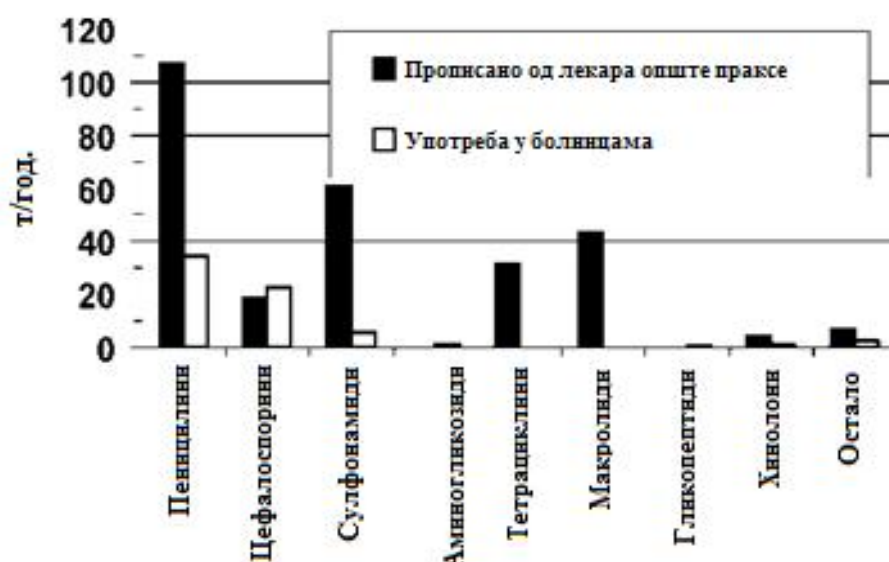
Слика 3-7. Потрошња антибиотика у Кензингену у односу на Немачку
(Alexu и други, 2006)

У Немачкој, на националном нивоу, регионално потрошња се такође разликује и износи 9,6-17,3 DDD по становнику дневно (*de Wirth и други, 2004*). Разлике на локалном нивоу су примећене у националним просецима у Немачкој (*Alexu и други, 2006*). Ако додамо просечну употребу у болницама, добијамо износ од 3,85 g по становнику годишње. Ови подаци показују да треба да постоји потенцијал за смањење употребе антибиотика без негативних последица по здравље људи. Битно је напоменути, да се већина антибиотика користи ван болница (слика 3-8.). Од укупно 412 тона антибиотика употребљених у Немачкој, ако укључимо и специфичне метаболичке стопе једињења, 305 тона је емитовано у отпадним водама, од чега 92 тона из болница (*Kummerer и Henninger, 2003*). За разлику од Немачке, у истраживању које је урађено у Норвешкој (Осло), утврђено је да се само 10 % антибиотика налази у инфлуентима постројења за третман отпадних вода из болница (*Thomas и други, 2007*). Болнице су главни извор само за групу антибиотика - цефалоспорини (слика 3-9.). Ови груби подаци су добијени из болница које нуде велики спектар услуга, у којима су заступљени антибиотици треће и четврте генерације од којих су цефалоспорини највише заступљени.

Ветеринарство и сточарство

Најчешће коришћена фармацеутска једињења за животиње су антибиотици (*Boxall и други, 2003 a, b*). Они се највише примењују у сточарству, ветерини и као поспешивачи

раста (за узгој животиња и интензивно лечење стоке). Сама примена антибиотика у сточарству доводи до великог присуства ових једињења у шталама (*Hamscher и Hartwig, 2008*). Рецензија ветеринарске употребе лекова, укључујући антибиотике на глобалном нивоу је тек недавно извршена (*Sarmah и други, 2006*).



Слика 3-8. Употреба антибиотика у болницама у односу на ординације опште праксе
(Куммерер и Хеннингер, 2003)

У Европи је употребљено око 10 200 тона антибиотика, од чега око 50 % у ветеринарству и као поспешивачи раста, док је у Европској унији, у ветерини употребљено 29 %, а само 6 % као поспешивачи раста (*FEDESA, 2001*). Имајући у виду да је забрана коришћења поспешивача раста у Европској унији на снази од 2006. године, количине које се користе у сточарству опадају (у Шведској, Данској и Швајцарској), али се терапијска употреба повећава (у Швајцарској). Светска здравствена организација је такође против њиховог коришћења у те сврхе (*Ferber, 2003*).

Подаци из САД показују да је око 50-70 % утروшених антибиотика употребљено за лечење животиња, а да се више од 50 % антибиотика, у одсуству болести (*Union of Concerned Scientists, 2001*), користи за исхрану животиња (кокошке, свиње и говеда).

Продаја антибиотика који се користе за лечење, превенцију и контролу болести порасла је у Сједињеним Америчким Државама за 7,5 % (од 2003. до 2004. године), (www.ahi.org/mediaCenter/documents/Antibioticuse2004.pdf). Подаци су добијени из анкете чланова Института за заштиту здравља животиња АНН (енгл. АНН - **A**nimal **h**ealth **i**nstitute).

За коришћење на фармама и за кућне љубимце у 2004. години, продато је 9,8 милиона метричких тона антибиотика, што је повећање у односу на 9,16 милиона тона продатих у 2002. години. Већина продатих врста антибиотика су: ионофори/арсеник – 4,28 милиона тона; тетрациклини – 2 милиона тона; цефалоспорини, макролиди, линкозамиди, полипептиди, стрептограмини и друге мање врсте антибиотика – 1,95 милиона тона; сулфонамиди и пеницилини – 0,54 милиона тона.

Аквакултура и агрикултура воћа

Према Организацији Уједињених нација за храну и пољопривреду FAO (енгл. FAO - Food and agriculture organization of the United Nations), дефиниција аквакултуре је „узгајање водених организама укључујући рибе, мекушце, ракове и водене биљке“. Узгајање подразумева неку врсту интервенције у том процесу за побољшање производње као што су заштита од предатора, редовне залихе и исхрана. Антибиотици се у аквакултури најчешће користе као профилактички агенси и у терапеутске сврхе. Антибиотици дозвољени за употребу у аквакултури су окситетрациклини, хлорамфеникол, премикс, сарафлоксацин, еритромицин, сулфонамиди појачани триметопримом или орметопримом (Serrano, 2005).

За контролу неких бактеријских болести воћа, поврћа и украсних биљака употреба антибиотика датира још од 1950. године. Уз употребу одређених окситетрациклина, најчешће коришћени антибиотик за третирање биљака у данашње време је стрептомицин. Примарно се користе за третирање јабука, крушака и сродних украсних врста за контролу пламењаче проузроковане од стране бактерије *Erwinia amylovora*. Антибиотици који се користе за заштиту биљака чине мање од 0,5 % укупне употребе антибиотика у САД (McManus и други, 2002), где је употребљено 13 835 тона стрептомицина (<http://www.apsnet.org/online/feature/Antibiotics>).

Како би могли да контролишу болести, антибиотици морају да имају следеће карактеристике: да су активни на/или унутар биљке и да толеришу оксидацију, УВ зрачење, падавине и високе температуре. Подаци о концентрацији стрептомицина из воћа у земљишту не постоје, због различитих прописа, ситуација се разликује од државе до државе (у Немачкој је потребна посебна дозвола за употребу стрептомицина у агрикултури воћа).

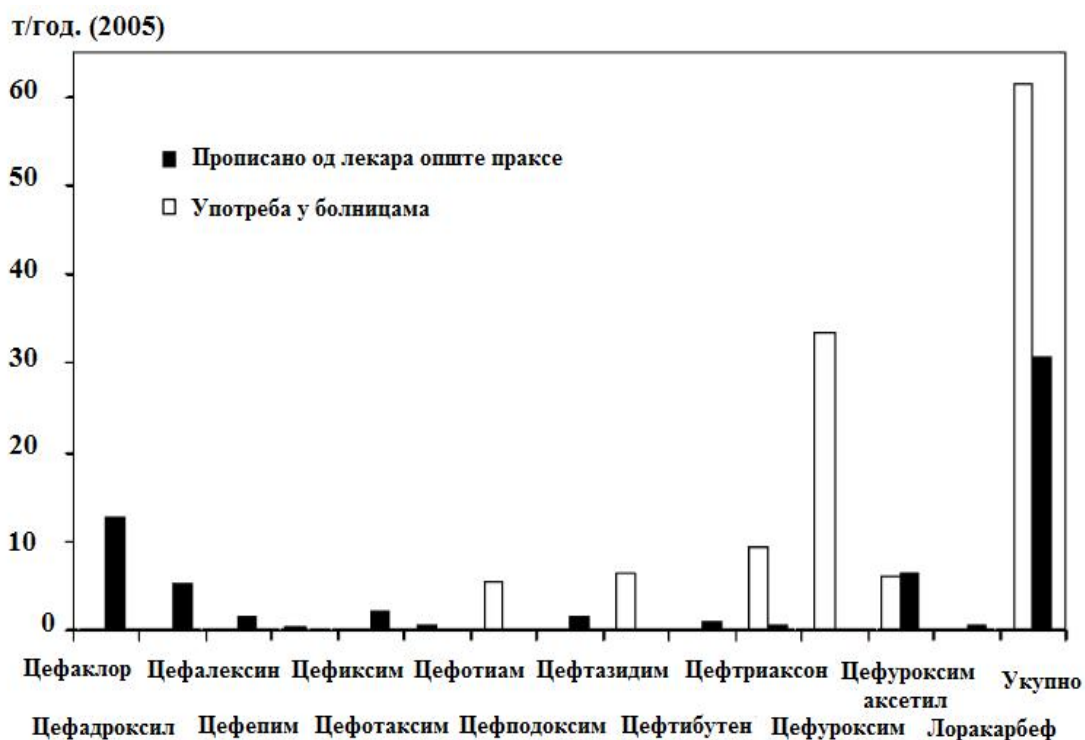
3.4.2 Антибиотици у елементима животне средине

Антибиотици намењени људима или њихови продукти метаболизма се након употребе излучују путем отпадних вода и кроз постројења за њихово пречишћавање WWTP (енгл. WWTP - **W**astewater **t**reatment **p**lants). Ако нису елиминисани током процеса пречишћавања, антибиотици пролазе кроз канализациони систем и завршавају у животну средину (углавном у воденим срединама). Постоје два начина како антибиотици доспевају до животне средине: антибиотици намењени људима завршавају у воденој средини, док антибиотици који се користе у ветеринарству или као поспешивачи раста излучују животиње и доспевају у животну средину кроз стајско ђубриво. Концентрације антибиотика у воденим срединама су углавном у истом опсегу.

Отпадне, подземне и површинске воде, пијаћа и морска вода

Присуство антибиотика у животној средини је врло интензивно проучавано (*Alexu и Kummerer, 2006*). Концентрације антибиотика измерене у различитим земљама, у истом су опсегу као концентрације измерене у различитим деловима животне средине (*Batt и други, 2005; Botisi и други, 2007; Hernandez и други, 2007*). У отпадним водама из болница, концентрације су биле у вишем $\mu\text{g/l}$ опсегу, у отпадним водама из градова/домаћинства у nižем $\mu\text{g/l}$ опсегу, а у површинским и подземним водама и морској води у лукама, у вишем и nižем $\mu\text{g/l}$ опсегу - када се утврди њихово постојање (*Хи и други, 2007*).

Једињења која су до сада испитивана покривају ограничени број различитих, важних врста антибиотика. То су углавном макролиди (*кларитромицин, еритромицин, рокситромицин*), аминогликозиди (*амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин*, од којих је само *гентамицин* испитиван), тетрациклини (настају природно: *тетрациклини, хлортетрациклини, окситетрациклини, демеклоциклин* - није анализиран; полусинтетички: *доксициклин*), сулфонамиди (*сулфадиметоксин* - није испитиван), сулфаниламиди (само неколико испитивано, *сулфаметоксазол, сулфасалазин*), и хинолони (прва генерација: *налидиксинска киселина* - ретко испитивана; друга генерација: *ципрофлоксацин, ломефлоксацин* - није испитиван, *норфлоксацин, офлоксацин*; трећа генерација: *левофлоксацин, спарфлоксацин* - није испитиван, *тосуфлоксацин* - није испитиван; четврта генерација - није испитивана: *клинафлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, ситафлоксацин*).



Слика 3-9. Употреба цефалоспорина у болницама у Немачкој
(Извештај КБЦ Фрајбург, 2006)

У отпадним водама из болница су откривени и други фармацеутски производи у ниском $\mu\text{g/l}$ опсегу, а најчешће је анализиран ципрофлоксацин (Lindberg и други, 2004; Turiel и други, 2005 а; Brown и други, 2006; Thomas и други, 2007; Martins и други, 2008). За остале врсте антибиотика до сада није описана ниједна аналитичка метода за откривање у животној средини. Иако β -лактами чине највећи део потрошње, њихова појава у животној средини (укључујући пеницилин, цефалоспорин, монобактаме и инхибиторе β -лактамазе) није често анализирана (Farber, 2002; Christian и други, 2003; Kummerer и Henninger, 2003; Goossens и други, 2005; http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=10661).

У отпадним водама из болница и притокама из постројања за третман отпадних вода у градовима, β -лактами су откривени у нижем $\mu\text{g/l}$ опсегу (Christian и други, 2003). У односу на њихову широку примену, концентрације β -лактама су веома ниске (откривена је мала концентрација од неколико $\mu\text{g/l}$, уместо очекиваних 20–30 $\mu\text{g l}^{-1}$). Разлог њиховог одсуства у воденој средини може да буде: евентуално цепање прстена β -лактама, одређени аналитички недостатак или чињеница да нису анализирани. Антибиотици су такође откривени и у води за пиће (Ye и други, 2007).

Седименти, ђубриво и земљиште

Антибиотици који се користе за људску употребу, и у ветеринарске сврхе налазе се и у седиментима, доказ за то су откривени тетрациклини, сулфонамиди и макролиди (*Kim и Carlson, 2007*). У интензивном узгоју риба, инфекције се лече убацивањем антимикробних агенаса директно у воду. Супстанце које се користе за узгој риба могу dospети у седименте директно из воде, без претходног процеса пречишћавања, што је директан разлог високих концентрација антибиотика у води и седиментима.

Антибиотици су откривени у земљишту у концентрацијама реда величина mg/kg (*Hamscher и други, 2002; Rab0lle и Spliid, 2000; Thiele Bruhn, 2003; Jacobsen и други, 2004; Sarmah и други, 2006; Martinez Carballo и други, 2007*), док су тетрациклини и сулфонамиди присутни у течном ђубриву у концентрацијама до 20 и 40 mg l⁻¹ (*Hamscher и други, 2000; Thiele-Bruhn, 2003*). Биодеградација једињења у земљишту, из различитих група антибиотика (virгиниамицин, сарафлосацин, тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и циклоспорин А) је спора, тилозин, на пример, нестаје непоредно након примене ђубрива. Тетрациклин и хлортетрациклин су откривени у 10, од 12 узоракa земљишта (*Hamscher и други, 2002*). Највећа просечна концентрација тетрациклина је 86,2 µg kg⁻¹ (0-10 cm), 198,7 µg kg⁻¹ (10-20 cm), 171,7 µg kg⁻¹ (20-30 cm) и хлортетрациклина 4,6-7,3 µg kg⁻¹, у сва три подслоја.

На основу испитивања дошло се до закључка да тетрациклини доспевају у земљиште у значајним концентрацијама преко течног ђубрива, граде перзистентне остатке и акумулирају се у земљишту. Такође је откривена и висока постојаност тетрациклина у животној средини (*Simon и други, 2003*). Земљиште, третирано течним ђубретом, садржало је у себи сулфадимидин, чак седам месеци након примене (*Christian и други, 2003*).

3.4.3 Уклањање антибиотика сорпцијом

Елиминација антибиотика је од велике важности, имајући у виду да њихово присуство у животној средини може имати озбиљне последице на водени и копнени екосистем. Морамо напоменути да резултати био - или фотодеградационих студија, директно зависе од услова – температуре, састава матрице итд.

Формирање комплекса, као и везивање за честице може довести до губитка антибактеријске активности и лоше детектабилности. Губитак антибактеријске активности је за антимикробе демонстриран у морској води, због формирања комплекса

са природним магнезијумом и калцијумом присутним у морској води. Комплексе са дуплим катјонима могу формирати тетрациклини, калцијум и магнезијум (*Christian и други, 2003*). Потврђена је хипотеза да флуорохинолони FQs (енгл. FQs - *Fluoroquinolones*) постају високо обогаћени у канализационом муљу (концентрације у распону од 1,4 до 2,42 mg kg⁻¹ суве материје). Утврђено је, такође, да хинолони врше сорпциони процес у седиментима (*Golet и други, 2002; Giger и други, 2003*). Антибиотици који се примењују у лечењу људи (флуорохинолони, макролиди и други) могу доспети у земљиште са канализационим муљем, а доказана је и постојаност остатака флуорохинолона неколико месеци након њихове примене. Како би се дошло до података, да ли уопште, и како, антибиотици који се користе за лечење људи доспевају у животну средину, морају постојати стратегије управљања канализационим муљем. На примеру сулфадиазина и других сулфонамида утврђено је да елиминација путем сорпције у земљиште представља значајан процес (*Tolls, 2001; Kreuzig и Holtge, 2005; Heise и други, 2006; Schmidt и други, 2008*). Због своје карактеристике, да има јак сорпциони карактер, еколошки релевантна концентрација тетрациклина искључује било какве негативне ефекте микробне биоценозе.

3.4.4 Уклањање антибиотика фотолизом, хидролизом и термолизом

У доступној литератури могу се пронаћи уопштени подаци о нестабилности антибиотика. Процедуре регистрације лека могу дати смернице о фармацеутским једињењима, где се може очекивати деградација, док је ефикасност процеса деплеције другачија у условима животне средине, као што су рН или тврдоћа воде (*Werner и други, 2006*) и може бити под утицајем средине, локације и годишњих доба.

Неки антибиотици, као што су хинолони и тетрациклини, осетљиви су на светлост, што може бити значајан додатни начин елиминације у површинским водама. Значај и обим директне и индиректне фотолизе антибиотика у воденој средини су непознати, међутим, непотпуна фототрансформација и фотодеградација може довести до токсичних једињења, али не нужно (*Coqgor и други, 2006; Arslan-Alaton и Caglayan, 2006; Gonzales и други, 2007; Iksender и други, 2007*). Од интензитета и фреквенције светлости зависи делотворност процеса (*Hu и Coats, 2007*). Фреквенција светлости се односи на апсорпциони спектар једињења, па самим тим, долазимо до закључка да фототрансформација варира у зависности од годишњег доба и географске ширине

(Kallenborn и други, 2004), и да се неће јавити када су једињења присутна у мутној води, или ако су поток, река или језеро у сенци дрвећа.

Фотодекомпозиција може бити од великог значаја у процесу елиминације, ако су супстанце осетљиве на светлост. Она се одвија углавном на површинским водама, јер земљиште и седименти спречавају да супстанца, услед недостатака светлости прође кроз фотохемијску деградацију. Фотодеградацији су подложни тетрациклини и аминогликозиди, док је карактеристика флуорохинолона да су неосетљиви на хидролизу и повишену температуру, али се деградирају УВ светлом (Viola и други, 2004; Turiel и други, 2005 b; Thiele-Bruhn, 2003). Друга једињења нису фоторазградљива (Turiel и други, 2005 b). Фотолиза може играти велику улогу у површинским водама (Vasconcelos и други, 2008) за хинолоне (Vasconcelos и други; Boree и други, 2004) и сулфонамиде. За сулфанилну киселину је утврђено да је производ разградње, која је заједничка за већину лекова на бази сулфонамида.

Фоторазградљивост ових лекова у природним узорцима воде је искључиво резултат директне фотолизе. Истраживања се базирају на индиректној фотолизи и интеракцији са раствореним органским материјама DOM (енгл. DOM - **D**issolved **o**rganic **m**atter), као што је хумин, док су фулво киселине ретке (Sukul и други, 2008).

У циљу бољег разумевања животног циклуса антибиотика у површинским водама, наведени подаци могу бити од велике помоћи. Нека истраживања су описала фотолизу и фото деактивацију тилозина (Hu и Coats, 2007; Вернер и други, 2007) и нитрофурана (Edlund и други, 2006) у земљишту и површинским водама.

Хидролиза је друга врста абиотичке елиминације супстанце, док је за неке антибиотике демонстрирана нестабилност у води (Halling-Sorensen, 2000). Међутим, хидролизом се не елиминишу сулфонамиди и хинолони. За окситетрациклине, као и за β -лактаме, стопе хидролизе се повећавају са повећањем температуре и одступањем рН од рН 7. Лабораторијско испитивање биоразградљивости са отпадним муљем, доказало је да су β -лактами хидролизоване, што доводи до прекида антибиотичке активности (Langin и други, 2008). Следећи корак је декарбоксилација, која показује да се степен хидролизе и декарбоксилације и учешће микробиолошке активности разликују у овим процесима, иако су структуре једињења уско повезане (Langin и други, 2008). Ово практично значи да се многи од најчешће примењених пеницилина не могу открити у животној средини у очекиваној концентрацији. Прстен β -лактама из β -лактамских антибиотика, нпр. пеницилина, може се отворити β -лактамазом (ензимом у бактеријама).

Друга студија је доказала термичко разлагање пеницилина G, у третману ефлуента у производном погону (*Li и други, 2008*).

3.4.5 Биодеградација

Већина антибиотика која је до сада испитивана није биоразградљива (*Wiethan и други, 2000; Kummerer и други, 2000; Ingerslev и други, 2001; Ingerslev и Halling-Sorensen, 2001; Thiele-Bruhn, 2003; Alexy и други, 2003; Alexy и други, 2004*). За већину једињења која су до сада испитивана у лабораторијским тестовима - чак и за неке β -лактаме, биоразградљивост је веома лоша. У комбинованом тесту (комбинација два теста OECD 302B и OECD 301B), од 16 тестираних антибиотика, само је бензил пеницилин (penicilin G) био потпуно минерализован (*Gartiser и други, 2007 a*). Тестирање са радиоактивним једињењима, у односу на комбиновани тест, показује да је око 25 % бензил пеницилина минерализовано у року од 21 дана, док цефтриаксон и триметоприм нису били минерализовани (*Junker и други, 2006*). У подељеном биолошком реактору, откривено је да је биоразградљивост линкосамина била лошија у комуналним него у индустријским отпадним водама (*Carucci и други, 2006*). Откривено је још и да је сорпција главни механизам уклањања тетрациклина у активном муљу, као и да тестом није доказана његова биоразградљивост (*Kim и други, 2005*).

Антибиотици који се јављају у земљишту и седиментима, иако немају добру биоразградљивост у анаеробним условима, показали су се постојаним у лабораторијским испитивањима и истраживањима на терену (*Alexy и други, 2006; Gartiser и други, 2007 b; Schmidt и Rombke, 2008*). Енрофлоксацин је у лабораторијским тестовима био разграђен гљивицом „бела трулеж“, која, иако је нема у канализацији и отпадном муљу, може бити присутна у земљишту. Међутим, у односу на друге антибиотке, тилозин је лако биоразградљив (*Hu и Coats, 2007*). У више истраживања је доказано да супстанце које се интензивно примењују у узгајању риба имају дуге полуживоте у тлу и седиментима, међутим, само неке од њих су делимично разградиве (*Thiele-Bruhn, 2003*).

Проучавањем разградљивости седам антибиотика који се излучују фекалним путем у земљиште, утврђено је да пет антибиотика нестаје након инкубације на 30 °C, док су само два елиминисана када су узорци инкубирани на 4 °C. Приликом проучавања аеробне биоразградљивости виргиниамицина у шест различитих типова земљишта у лабораторијским условима, приказан је утицај састава земљишта на елиминацију и

полуживоте. Том приликом је доказано да се супстанца разграђује у сваком типу земљишта, док полуживоти варирају у опсегу од 87 до 173 дана. Енрофлоксацин, као и ципрофлоксацин трансформисани су од стране гљивица (*Parshikov и други, 2000; Karl и други, 2006*).

Неке врсте биљних култура, као што су поврће и кукуруз апсорбују антибиотике (*Kumar и други, 2005; Grote и други, 2007*). Тест узорци кукуруза (*Zea mays* L.), лука (*Allium cepa* L.) и купуса (*Brassica oleracea* L., *Capitata group*), апсорбују хлортетрациклин, али не и тилозин (*Kumar и други, 2005*). Концентрације хлортетрациклина у ткивима биљака су мале ($2\text{--}17\text{ }\mu\text{g kg}^{-1}$ свежe масе), али се појачавају са повећањем количине антибиотика присутних у стајском ђубриву. Експеримент у стакленику, који је трајао 45 дана (*Dolliver и други, 2007*), показао је да је сулфаметазин којим су третиране биљне културе, апсорбован у њиховом ткиву, са концентрацијама у распону од 0,1 до $1,2\text{ mg kg}^{-1}$ суве материје. Са одговарајућим повећањем сулфаметазина у стајском ђубриву, његове концентрације у ткиву биљака се повећавају. Највише концентрације имали су кукуруз и зелена салата, а затим кромпир. Након 45 дана раста, укупна акумулација сулфаметазина у ткиву биљака, била је мања од 0,1 % износа који се примењује на земљишту у стајском ђубриву.

Ови резултати изазивају све већу забринутост када је у питању људско здравље.

4. МЕТОДЕ ТРЕТМАНА ФАРМАЦЕУТСКОГ ОТПАДА

Опасан фармацеутски отпад представља мали проценат укупно генерисаних количина фармацеутског отпада, међутим, он својим карактеристикама може значајно угрозити људско здравље и животну средину. Под третманом опасног фармацеутског отпада подразумевају се различите методе, технике или процеси који мењају његов састав, односно физичке, хемијске или биолошке карактеристике, те је погоднији за транспорт, складиштење или коначно одлагање. Временом су се развили различити типови третмана опасног фармацеутског отпада, који су довели до развијања ефективних и економичних процеса за прераду или уништавање, у односу на опцију финалног одлагања на депонијама. Из тог разлога је успостављена хијерархија која се креће од најпожељније опције смањења отпада на извору, преко процеса третмана до најнепожељније опције коначног одлагања на депонијама (*Панић, 2010*).

Третмани опасног фармацеутског отпада су груписани у следеће категорије:

- термички третмани;
- физички третмани;
- хемијски третмани и
- биолошки третмани.

Њихова учесталост коришћења у пракси зависи од много фактора. Најбезбеднији и најприменљивији начин данас је термички третман, док су остали условљени количином, врстом и карактеристикама фармацеутског отпада, као и условима и економским могућностима за реализацију третмана (*LaGrega, 2010*).

4.1 Термички третман фармацеутског отпада

Проблем обраде и уништавања фармацеутског отпада, ефикасно се решава применом методе термичког третмана. На високим температурама, уз додавање оксидирајућих агенаса, лако се уништавају органске компоненте фармацеутског отпада, остављајући нетоксичне гасове који се ослобађају у атмосферу, неоргански талог, најчешће у облику пепела или муља који се касније депонује. У току процеса уништавања органских компоненти, оне се трансформишу у продукте сагоревања, уз ослобађање топлоте. У зависности од састава самог отпада, могу се јавити и мање количине других гасова, као што су угљен-моноксид, азотови оксиди, хлороводоник и други. Од изузетне је важности да се поменути процес спроведе у потпуности, јер у супротном, долази до емитовања продуката непотпуног сагоревања који могу бити изузетно штетни, па је

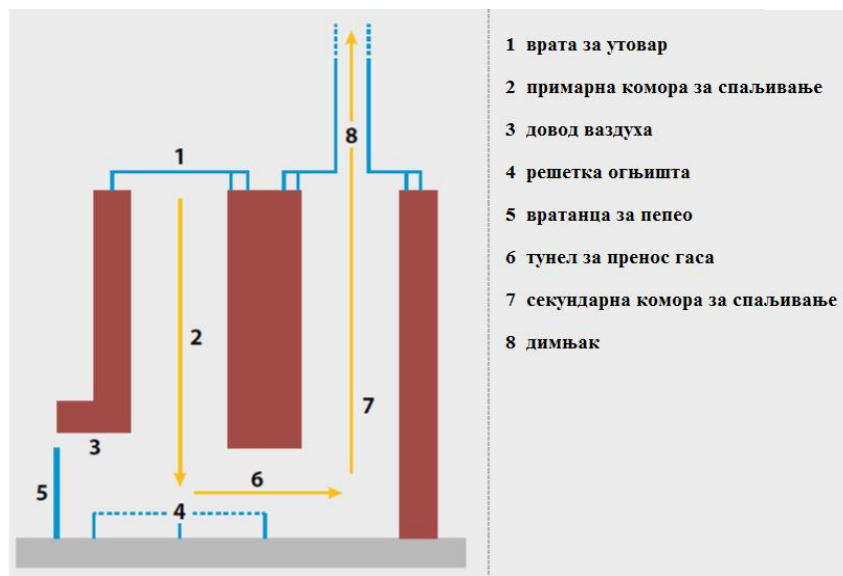
неопходно спровођење адекватне контроле и праћења одвијања термичких процеса. Предности спаљивања фармацеутског отпада огледају се у следећем: смањење количине отпада која треба да се одлаже, уништавање органских компоненти и делимична замена за фосилна горива. Наведене предности ове врсте третмана фармацеутског отпада довеле су до развоја различитих система за термичку обраду. Под тим се подразумевају различити типови инсинерације (према врсти уређаја који се користи) и процес пиролизе (*Панић, 2010*).

4.1.1 Инсинерација

Једна од технологија којом се могу успешно третирати све врсте фармацеутског отпада је контролисана инсинерација на високим температурама (преко 1000 °C), чија је предност значајно смањење количине и тежине третираног отпада. Међутим, велике пећи за спаљивање на високим температурама нису добро решење за здравствене установе, оне су дизајниране углавном за централизоване мреже и за регионални ниво. Друга могућност је коришћење постројења за спаљивање отпада из домаћинства, која углавном функционишу на температури од 850 °C. Једно од прихватљивих решења могу бити цементне пећи за спаљивање или високе пећи које се користе у металној индустрији, иако се обично не препоручују за спаљивање фармацеутског отпада (због необезбеђеног система утовара отпада и не третирања емисије гасова).

Постоје и једноставнији модели пећи за спаљивање које се могу користити за третирање малих количина фармацеутског отпада. Неке су доступне на тржишту, док остале треба изградити од локалних материјала, близу места настајања отпада по релативно једноставном плану. Пећи се састоје од једне или две коморе за спаљивање (примарна и секундарна) и димњака за испуштање гасова. Спаљивање и систем контроле емисије штетних гасова су једноставни, а у неким случајевима и не постоје.

Постоје још два модела, која се израђују од локалних материјала којих има у области где настаје отпад, а које је могуће користити за болнице: 12 kg/h за болнице са мање од 300 кревета или за ургентне центре. Ове мале пећи за спаљивање састоје се од две коморе. Температура од 800 °C се достиже у секундарној комори. На слици 4-1. је приказан принцип рада пећи за спаљивање.



Слика 4-1. Принцип рада De Montfort инсинератора
 (Pr. D.J. Picken)

У циљу смањења емисије загађивача, треба се придржавати следећих примера добре праксе:

- смањивање произведеног отпада и сортирање на месту настанка;
- добар дизајн пећи за сагоревање како би се обезбедили оптимални услови за инсинерацију: продужавање димњака (ако се висина димњака дуплира од 3 на 6 метара, концентрација загађивача у ваздуху је 5 до 13 пута мања);
- инсталирање пећи за сагоревање далеко од насељених и обрадивих површина;
- адекватно покретање процеса, хлађење, брига да се постигне довољно висока температура пре него се отпад убаци у пећ, придржавање тачне количине отпада и горива, редовно уклањање пепела;
- након 30 минута од потпаљивања пећи, мале количине отпада убацивати у редовним интервалима (5 до 10 минута), влажан отпад мора да се меша са сувим отпадом. Контејнере са оштрим предметима треба убацивати један по један, док пећ за спаљивање мора да ради најмање два сата;
- при руковању отпадом обавезно је ношење заштитних одела, као и респиратора приликом уклањања пепела;
- не сагоревати PVC пластику или други отпад који садржи хлор;
- редовно планско одржавање и замена неисправних делова;
- редовна обука радника, приручник за руковање;

- контрола гасова: емисија не сме да пређе вредност националног лимита и мора да буде у оквирима BAT/BET (енгл. BAT/BET - **B**est **a**vailable **t**echnique/**B**est **e**nvironmental **p**ractice) препорука прописаних Стокхолмском конвенцијом.

На крају, неконтролисано спаљивање опасног фармацеутског отпада у бурадима или на депонијама, мора се увек избегавати због ризика за особље, због емисије токсичних гасова, као и чињенице да фармацеутски отпад не сагори увек до краја. Напомињемо да Анекс С, Стокхолмске конвенције одбацује технике неконтролизованог спаљивања у бурадима, на депонијама или у пећима са једном комором.

Врсте инсинератора

По дефиницији, инсинератор је *сваки затворени уређај који контролисаном количином топлоте, односно, процесом спаљивања преводи опасне материје у неопасне гасове и друге чврсте продукте који се касније даље обрађују или одлажу*. Поред тога што им је примарна улога да униште токсичне материје опасног отпада, могу имати и велики значај за добијање енергије и других материјала који се даље могу користити.

Најчешћи типови инсинератора су: сагореваач Аугер; каталитички инсинератор; цементна пећ; циклонски инсинератор; спаљивање у флуидизованом слоју; инфрацрвени; велики индустријски котлови; течно ињектирање; вишекоморни; растопљене соли; са повећаним садржајем кисеоника; рецикулациони у флуидизованом слоју; ротациона пећ и двостепени (*Јакишић, Илић, 2001*).

Постоје три главне врсте инсинератора:

- Инсинератори са контролисаним ваздухом;
- Инсинератори са вишком ваздуха и
- Ротационе пећи.

Од наведених, већина (> 95 %) су инсинератори са контролисаним ваздухом. Мањи проценат (< 2 %) су инсинератори са вишком ваздуха. Ротационе пећи чине мање од 1 % коришћених, оне су веће, и обично садрже уређај за контролу загађења ваздуха.

Инсинерација са контролисаним ваздухом је најраспрострањенији метод за спаљивање медицинског MWI (енг. MWI - **M**edical **w**aste **i**ncinerator), односно фармацеутског отпада.

Ова технологија доминира на тржишту, у болницама и сличним медицинским установама, а позната је и као модуларно или двостепено спаљивање. На слици 4-2. представљен је инсинератор са контролисаним ваздухом.

Табела 4-1. Предности и недостаци инсинерације
(International Committee of the Red Cross, 2011)

Спаљивање	Предности	Недостаци
Висока температура спаљивања (> 1000 °C); Ротациона пећ;	Отпад је потпуно уништен; Отпад је непрепознатљив; Волумен и тежина отпада су знатно умањени; Могу се третирати велике количине отпада; Токсичне емисије су смањене; Погодна је за све врсте отпада;	Велики трошкови конструкције (25 000 до 100 000 CHF или 300 000 CHF у случају ротационе пећи); Релативно високи оперативни и трошкови одржавања, што је софистициранији систем контроле емисије гасова, већи су трошкови; Захтева електричну струју, добро обучено особље и гориво; Производи се pepeo који садржи лужене метале, диоксине и фуране;
Пећи за спаљивање са две коморе (800 °C - 900 °C); Постројења за спаљивање кућног отпада;	Микро-организми су потпуно уништени; Волумен и тежина отпада значајно је смањена (> 95 %); Све врсте органског отпада (течни и чврсти) су уништене; Могуће је третирати велике количине отпада;	Релативно високи трошкови инвестирања (15 000 CHF); Потребно је гориво; Неопходно обучено особље и перманентно надгледање; Емисија токсичних димних гасова (укључујући диоксине и фуране); Производи се pepeo који садржи лужене (растворене) метале, диоксине и фуране;
Пећи за спаљивање са две коморе (300 °C - 400 °C)	Релативно ефикасна дезинфекција; Волумен и тежина су значајно смањени; Једноставно и јефтино (1000 CHF);	Потребно је гориво; Отпад је само делимично спаљен. Ризик од непотпуне стерилизације; Висок ниво емисије загађивача у атмосфери; Чађ треба периодично одстрањивати; Није ефикасан за уништавање хемикалија отпорних на топлоту или фармацеутских производа; Оштри предмети нису уништени; Производи се pepeo који садржи лужене (растворене) метале, диоксине и фуране;

Сагоревање отпада у инсинераторима са контролисаним ваздухом се дешава у две фазе. У првој фази инсинерације, отпад се одлаже у основну или доњу комору за сагоревање, која функционише са мањом количином стехиометријског ваздуха потребног за сагоревање. Сагорени ваздух долази до примарне коморе испод ложишта инсинератора. Овај ваздух се такође назива и примарни ваздух. У примарној комори, низак однос ваздух-гориво, суши и олакшава испаравање отпада, као и већину преосталог угљеника

у пепелу. У таквим условима, температуре гаса за сагоревање су релативно ниске и крећу се од 760 °C до 980 °C.

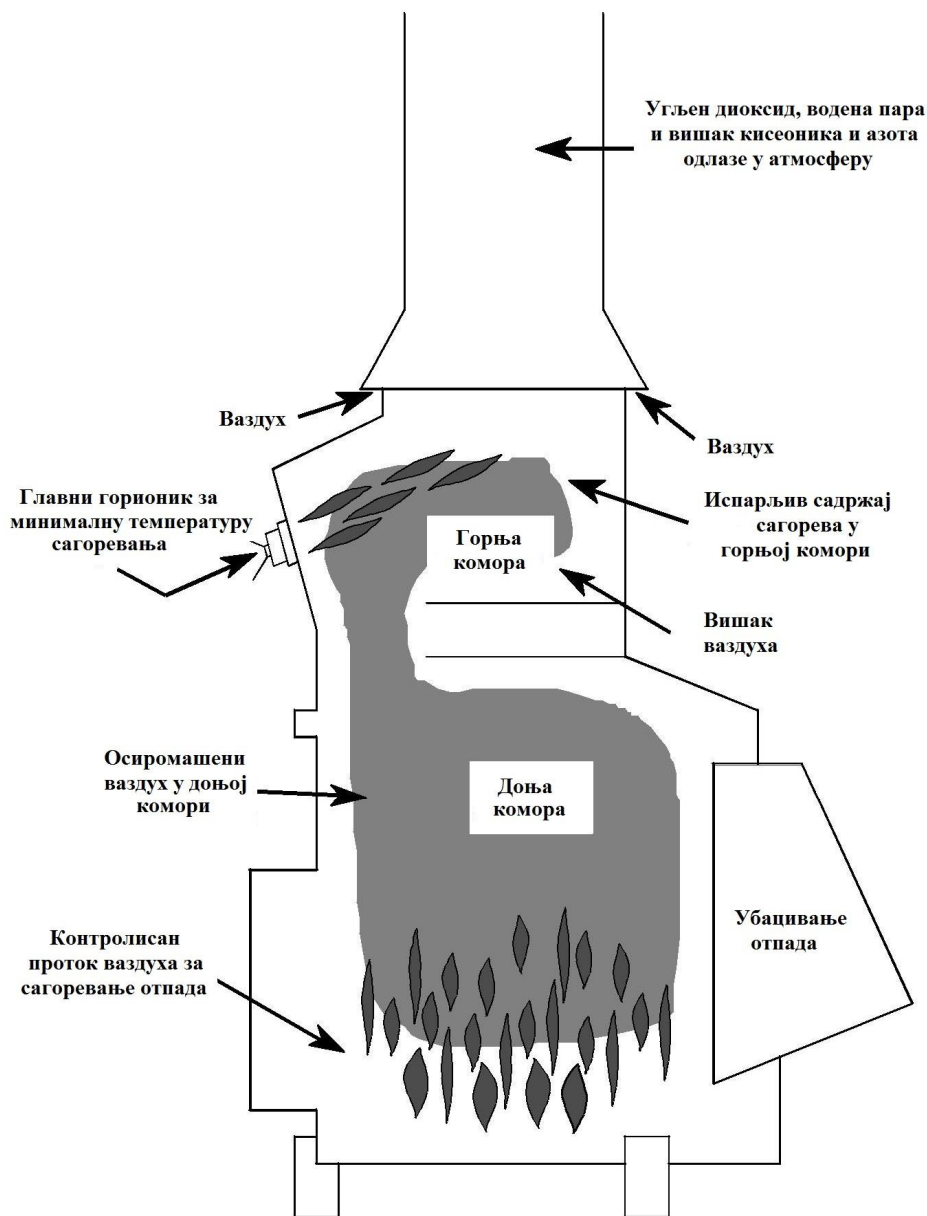
У другој фази, вишак ваздуха се додаје нестабилним гасовима насталим у примарној комори, како би се сагоревање завршило. Секундарне температуре коморе су више у односу на температуре примарне коморе – обично 980 °C до 1095 °C. Како би се одржала жељена температура, у зависности од грејне вредности и влажног садржаја отпада, потребна је додатна топлота. Она се може омогућити помоћним горионцима, који се налазе на улазу друге (горње) коморе.

Капацитет инсинератора са контролисаним ваздухом, креће се у распону су од 0,6 до 50 kg/min (при претпостављеним грејним вредностима од 19 700 kJ/kg). У зависности од величине и опција инсинератора, уклањање пепела, може бити ручно или аутоматски. Пропусна моћ капацитета за отпаде са нижим грејним вредностима може бити већа, јер су капацитети ограничени стопом ослобађања топлоте примарне коморе. Стопе ослобађања топлоте за инсинераторе са контролисаним ваздухом су углавном у распону од 430 000 до 710 000 kJ/h-m³.

Због ниских додатних стопа ваздуха у примарној комори и одговарајућим ниским гасним брзинама (и турбуленције), количина чврстих материја која се налази у гасовима који напуштају примарну комору, веома је мала. Због тога, већина инсинератора са контролисаним ваздухом нема филтере за пречишћавање гасова.

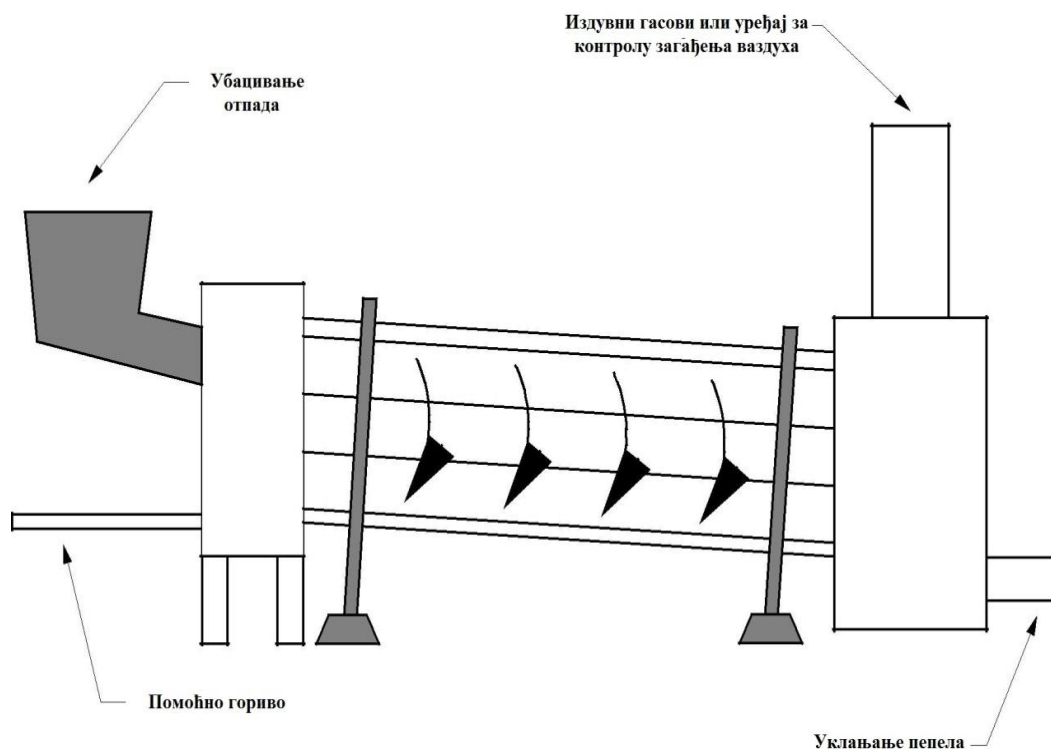
Инсинератори са вишком ваздуха су обично мале модуларне јединице, а називају се и серијски инсинератори, инсинератори са више комора или „реторт“ инсинератори. Инсинератори са вишком ваздуха су обично компактне коцке са низом унутрашњих комора и преграда. Иако могу непрекидно да раде, обично раде у серијском режиму.

Инсинератори са ротационом пећи се састоје од примарне (где се отпад загрева и испарава) и секундарне коморе, у којој се завршава сагоревање испарљивих фракција (слика 4-3.). Стопа пропусне моћи отпада се контролише подешавањем брзине ротационе пећи и угла инклинације, док сагорени ваздух доспева до примарне коморе кроз отвор. Део инсинератора са ротацијском пећи је помоћни горионик, чија је намена покретање и одржавање жељене температуре сагоревања, док су примарна и секундарна комора обложене киселински отпорном ватросталном опеком.



Слика 4-2. Инсинератор са контролисаним ваздухом
(Emission Factor documentation for MWI, U.S. Environmental Protection Agency)

Испарљиве материје и сагорени гасови пролазе од примарне до секундарне коморе, која ради по принципу вишка ваздуха и у њој се завршава сагоревање испарљивих материја. Због турбулентног кретања отпада у примарној комори, стопе сагоревања чврстих материја и улазак честица у димном гасу су више код инсинератора са ротационом пећи, у односу на друге инсинераторе. Из тог разлога, инсинератори са ротационом пећи обично имају додатне уређаје за пречишћавање гасова.



Слика 4-3. Инсинератор са ротационом пећи
(Emission Factor documentation for MWI, U.S. Environmental Protection Agency)

4.1.2 Аутоклавирање

Аутоклавирање је термички процес на ниским температурама где се фармацевтски отпад подвргава третману засићеном паром под притиском, довољно дуго да би био дезинфикован (60 минута на 121 °C и 1 бар). Када су присутни приони (изазивају Кроцфелд-Јакубову болест), препоручује се циклус од 60 минута на 134 °C, због њихове изузетне отпорности. Аутоклавирање је безбедно за животну средину, али у већини случајева захтева посебне услове, који се односе на редовно спровођење биолошких или термичких тестова ефикасности пре сваког рада, због чега у неким регионима није увек погодан начин за третирање отпада. Углавном се мали аутоклави често користе само за стерилисање медицинске опреме, док су модели који се користе за третирање фармацевтског отпада релативно комплексна и скупа постројења (са унутрашњим системом мешања, сецкања и сушења). Она захтевају добар дизајн, одговарајуће сортирање и висок ниво оперативне подршке и одржавања. Велики аутоклави имају котао који генерише неколико врста емисије, које, као и испуштање отпадних вода, морају бити под сталним надзором и контролом. Када је отпад обрађен и аутоклавиран, он више није инфективан и може се депоновати заједно са комуналним отпадом.

Табела 4-2. Предности и недостаци дезинфекције паром
(International Committee of the Red Cross, 2011)

Предности	Недостаци
Аутоклавирањем отпад постаје безбедан отпад из домаћинства; Здравствене установе су упознате са овом методом обраде; Еколошки безбедна технологија; Олакшава рециклирање пластике;	Средњи до високих трошкова инсталирања (500-100 000 CHF); Захтева електричну струју; Производи контаминирани отпадне воде које треба посебно третирати; У неким случајевима неопходан је парни котао са контролом емисије; Неодговарајући за хемијски и фармацеутски отпад; Изглед отпада се не мења; Сецање је неопходно да би се спречила поновна употреба; Тежина отпада се не мења; Непријатни мириси; Присуство хемикалија које могу да створе токсичну пару; Спор и дуготрајан процес;

Аутоклавирање се често користи као предтретман за високо инфективни отпад, пре него што се транспортује изван здравствене установе.

4.2 Физички третман фармацеутског отпада

Физичким третманом опасног фармацеутског отпада одстрањују се опасни конституенти применом различитих типова сепарационих техника. Одстрањени опасни конституенти обично захтевају додатну обраду другим врстама третмана ради уклањања или умањења потенцијално опасних карактеристика. Иако постоји више десетина различитих типова физичког третмана фармацеутског отпада, само неколико процеса је потпуно развијено и има практичну примену, а разлози су пре свега велики економски трошак, слаб потенцијал за будућу примену или компликована примена. Приликом избора најприхватљивије методе, разматрају се различити фактори: карактеристике фармацеутског отпада који се спрема за обраду и жељене карактеристике након примене истог; технички услови изводљивости самог процеса и економски, еколошки и енергетски захтеви (Панић, 2010).

Адсорпција на активном угљу

Овим процесом се паре и хемикалије из раствора опасног отпада везују за чврсту супстанцу помоћу молекулских сила. Веома су применљиве и постојане, те се користе дуже од двадесет година.

Дестилација

Дестилацијом се врши одвајање лакше испарљиве материје од слабо испарљиве, тако што се подвргавају процесима упаравања и кондензације.

Реверсна осмоза

Код овог процеса, растварач се одваја од раствора коришћењем притиска, који је виши од осмотског, те усмерава кретање растварача кроз делимично пропусну мембрану. Процес је погодан за обраду и органских и неорганских врста опасног отпада.

Солидификација/стабилизација

Солидификација и стабилизација су процеси који се користе за третирање опасног отпада, посебно од када су законске одредбе о финалном одлагању постале строже и рестриктивније. Ови процеси омогућавају лакше руковање отпадом или унапређењем њихових физичких особина, смањују угроженост околног тла потенцијалним ослобађањем загађујућих супстанци, ограничавају растворљивост или смањују токсичност опасних конституената. Солидификација је процес обраде опасног фармацеутског отпада додавањем других материјала, што изазива њихово везивање и формирање монолитног материјала са добро интегрисаном структуром, али не мора изазвати хемијску везу између токсичног конституента и адитива (Панић, 2010).

Стабилизацијом се фармацеутски отпад трансформише у хемијски стабилнију форму, умањујући растворљивост или токсичност опасних састојака. Како је основа ових процеса везивање опасних компонената са неким везивним материјама, изузетно је битно издвојити те материјале и препознати њихове главне карактеристике. Као материјали, најчешће се користе цемент и креч, који се мешају са пепелом или муљем и водом, након чега долази до њиховог очвршћавања. Сагледавајући токове функционисања оба процеса и искуства у њиховој практичној примени, издвојене су како њихове предности, тако и њихове мане, од којих треба посебно издвојити изузетно ниске економске трошкове и лакоћу примене (предности), али и значајно увећање запремине отпада (мане), који се спрема за финално одлагање (Панић, 2010).

Екстракција или уништавање игле

Из безбедносних разлога се не препоручује екстракција или уништавање игала, иако се ова пракса примењује у одређеним приликама. Игле можемо одстранити са шприцева

одмах након употребе, уз помоћ малих ручних уређаја. Након тога оне се бацају у јаме за оштре предмете. Пластични шприцеви се морају прво дезинфиковати, а затим одложити у отпад из домаћинства или рециклирати.

Табела 4-3. Предности и недостаци екстракције или уништавања игала
(*International Committee of the Red Cross, 2011*)

	Предности	Недостаци
Екстрактор игле	Спречава поновну употребу шприцева и игала; Доступни су релативно јефтини модели (2 до 80 CHF) и производе се локално; Запремина оштрих предмета је смањена; Пластика од шприцева се може рециклирати и исецкати; Лако се користи;	Ризик од прскања телесних течности; Неки модели раде на електричну струју; Игле и шприцеви остају контаминирани; Ризик од слома уништивача; Игле често испадају из спремишта; Безбедност процеса није утврђена;
Уништивач игле	Потпуно уништава иглу; Пластика од шприца се може рециклирати након дезинфекције и сецкања;	Цена (100 до 600 CHF). Треба да постоји по један у сваком болничком одељењу; Захтева електричну струју; Стерилни део игле остаје прикачен за шприц;

Резачи

Резачи сецкају отпад на мале комаде. Ова техника третирања фармацеутског отпада захтева компетентно особље за управљање апаратом, као и за његово одржавање, јер су неки од ротирајућих апарата индустријски модели. Они су често уграђени у хемијске или термичке дезинфекционе системе. Сецкање, као врсту начина за рециклирање пластике и игала, у оквиру централизованог система прикупљања и транспорта отпада из различитих постројења, треба применити кад год постоји велика количина игала и шприцева.

Табела 4-4. Предности и недостаци резача
(International Committee of the Red Cross, 2011)

Предности	Недостаци
Отпад постаје непрепознатљив; Спречава се поновна употреба игала и шприцева; Олакшава се рециклирање пластике; Повећава се ефикасност хемијског или термичког третмана у затвореним и интегрисаним системима;	Захтева електричну струју; Нека постројења су веома скупа; Резач се може оштетити великим комадима метала; Отпад није дезинфикован; Особље је изложено патогенима у ваздуху приликом резања отпада; Захтева обучено особље и перманентно надгледање;

4.3 Хемијски третман фармацеутског отпада

Хемијски третман подразумева методе које се користе ради комплетне трансформације опасних компоненти, или чешће, ради модификовања хемијских карактеристика фармацеутског отпада, на пример, путем редукције растворљивости или неутрализације киселости или алкалности. Третман се састоји од једне или више хемијских реакција, које се надовезују једна на другу, уз широку могућност примене. Најчешће се примењује непосредно пре транспорта, инсинерације или финалног одлагања. Приликом примене хемијског третмана, треба знати да многи реагенси, који се користе у току процеса могу бити веома опасни, тако да се након коришћења не смеју ослобађати, јер могу имати негативни утицај на животну средину. У оквиру хемијског третмана, могу се користити различити процеси и методе, чији избор, пре свега, зависи од врсте фармацеутског отпада који треба да се обради, а потом и од других фактора од којих су најзначајнији: брзина и економски трошкови процеса и количина загађујућих материја које остају након обраде. Најчешће методе су неутрализација, таложење и оксидација/редукција (Панић, 2010).

Неутрализација

Неутрализација је процес који се користи за неутрализацију киселих и базних карактеристика отпада, ради редукције његових корозивних особина, којом се тежи постизање неутралнијег нивоа рН вредности. За неутрализацију базних раствора обично се додају сумпорна или хлороводонична киселина, док се за киселе растворе најчешће користе натријум хидроксид или гашени креч. Том приликом се у циљу

заштите животне средине тежи довођењу рН вредности на ниво између 2-12,5, односно 6-8 (Панић, 2010).

Таложење

Током третмана помоћу хемијског таложења, опасан фармацеутски отпад може се одстранити из раствора додавањем одговарајућег реагенса, који представља нерастворљиво једињење које се везује са опасним конституентима. Талог се потом одстрањује, коришћењем сепарационих техника седиментације или филтрације, које се могу додатно поспешити додавањем коагуланата. Ова реакција резултира добијањем муља, који садржи највећи део опасних, загађујућих материја из раствора и по својој запремини би требало да буде далеко мањи од почетне запремине обрађеног раствора. Због садржаја воде у муљу, пре одлагања, неопходно је воду одстранити, а остатак карактерисати као опасан отпад на основу индустријског процеса из кога је отпад потекао. Таква врста отпада захтева даљу обраду пре финалног одлагања на депонији (Pichtel, 2005).

Оксидација и редукција

Оксидација и редукција су промене валенце елемената, додавањем или одузимањем електрона. Оксидација повећава валенцу јона услед одстрањивања електрона, док редукција као процес смањује валенцу јона због додавања електрона (Pichtel 2005). Приликом спровођења поменутих процеса, потребно је користити различите врсте агенаса који омогућавају њихов максимални учинак.

Најчешће употребљавани агенси за процес оксидације су кисеоник, озон, хлор и сумпорна киселина. Од наведених оксидационих агенаса, највећу примену има хлор у процесу названом алкална хлоринација, за који су неопходни базни услови чиме се спречава стварање гаса цијановодоника. Озон је такође, веома често у употреби као оксидирајући агенс, јер лакше постиже оксидирајуће стање у реакцијама, уз одговарајуће рН вредности које важе и за реакције са хлором. Процес оксидације озоном и влажним ваздухом сматра се добрим предтретманом за биолошке процесе. Најчешће употребљивани агенси за процес редукције су магнезијум, алуминијум, цинк и натријум.

Хемијска дезинфекција

Хемијска дезинфекција, која се обично користи за неутралисање микроорганизама на медицинској опреми у здравственим установама, проширена је и на фармацеутски - медицински отпад. Третирање се састоји од додавања хемикалија отпаду, како би се

уништили или инхибирали патогени. Међутим, саме хемијске супстанце које се користе носе ризик по животну средину и здравље људи који њима рукују (табела 4-3.).

Табела 4-5. Предности и недостаци хемијске дезинфекције
(*International Committee of the Red Cross, 2011*)

Предности	Недостаци
Једноставност; Релативно је јефтина; Средства за дезинфекцију су широко доступна;	Хемикалије које се користе су саме по себи опасне супстанце, којима се мора опрезно руковати; За добру дезинфекцију мора се поштовати прописано време контакта и концентрације; Волумен отпада се не смањује; Отпад мора да буде исецкан/мешан пре третмана хемикалијама; Метод коначног депоновања мора бити исти као за нетретирани медицински-фармацеутски отпад; У процесу настају опасне отпадне воде; Мешање хлора/хипохлорита са органским материјама или амонијаком ствара токсичне супстанце;

Ова врста третмана је погоднија за третирање медицинског инфективног отпада (инфективних течности као што је крв, урин, фецес или болничка канализација). Углавном се користи 1 % избељивач (натријум хипохлорит- NaOCl), или разблажен раствор активног хлора (0,5 %). Ако се ради о течности са високим садржајем протеина, као што је крв, неопходно је користити неразблажен раствор избељивача, а време контакта треба да буде дуже од 12 сати. Мере опреза су неопходне када се избељивач помеша са урином, јер се формирају токсични гасови (комбинација хлора и амонијака). Течни отпад који је дезинфикован хлором не сме бити испражњен у септичке јаме.

Друга хемијска средства за дезинфекцију која се користе су: креч, озон, амонијачке соли и персирћетна киселина ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_3$). Због своје токсичности формалдехид, глутаралдехид и етилен оксид не смеју више да буду у употреби. Сва јака средства за дезинфекцију иритирају кожу, очи и респираторни систем, морају се правилно чувати, и у раду са њима је обавезно носити заштитну опрему.

Чврст фармацеутски отпад може се хемијски дезинфиковати, али пре тога мора бити исецкан. Ова пракса носи са собом низ безбедносних проблема и отпад се само дезинфикује површински. Термичка дезинфекција мора имати предност над хемијском из разлога заштите животне средине, као и због ефикасности.

4.4 Биолошки третман фармацеутског отпада

Присуство биолошких процеса и бенефиције које су људи имали њиховим коришћењем, посебно за добијање различитих врста хране и пића, где микроорганизми и њихове реакције представљају носиоце процеса, лако је уочљиво. Временом, људи су приметили да слични процеси могу да се примене и на отпад, прво у ограниченом обиму, а данас далеко шире и успешније. Биолошки третман фармацеутског отпада, подразумева коришћење различитих врста живих микроорганизама, који у аеробним или анаеробним условима могу уклонити, трансформисати или преобратити органска у неорганска једињења (*Blackman, 2001*).

Међутим, за савремене људске активности постало је карактеристично све учесталије коришћење синтетичких, односно, вештачких материјала, коју су отпорни на биодеградацију, јер микроорганизми нису у стању да развију ензиме који их могу комплетно минерализовати. За успешну биодеградацију опасних материја неопходно је испунити одређене услове (*Jilani, 2004*):

- Постојање микробиолошких ензима способних да утичу на промену њихових молекула;
- Доступност организама који поседују овакве ензиме и
- Адекватни услови у окружењу који погодују развоју микроорганизама.

Осим коришћења одговарајућих микроорганизама, за сам процес биодеградације веома је битна интеракција са факторима животне средине: раствореним кисеоником, оксидо-редукционионим потенцијалима, влагом, температуром, рН, расположивим другим једињењима, салинитетом, концентрацијом организама и једињења и слично. Често физичке и хемијске карактеристике једињења утичу на њихову расположивост у раствору, па се дешава да она која нису растворљива у води, нису подложна деловању микроорганизама приликом процеса деградације. За успешну биодеградацију, односно испуњавање сва три претходно издвојена услова, неопходно је извршити комбиновање више метаболичких процеса различитих микроорганизама (*Jilani, 2004*). Том приликом, резултати почетне трансформације од стране једног организма, даље се мењају под утицајем других организама, док се не формира једињење које може учествовати у нормалним метаболичким процесима.

Истраживања у области микроорганизама који су способни за биодеградацију вештачких једињења (синтетичких хемикалија) су значајно напредовала, дајући

могућност деградације не само једноставних једињења (бензен, феноли, тоулен и др.), већ и комплекснијих (PCB, DDT и др.). Приликом третмана опасног отпада најчешће се користе конвенционални процеси биолошког третмана, ту спадају процес са активним муљем, биофилтери, лагуне за аерацију, језера за оксидацију и слично (*Blackman, 2001*).

4.5 Ремедијација

Приликом избора оптималне методе за третман фармацеутског отпада, разматране су карактеристике отпада пре третмана и жељене карактеристике отпада након третмана, као и економски, еколошки и енергетски захтеви изводљивости процеса.

Након разматрања начина обраде фармацеутског отпада, који су мање или више заступљени у пракси, неопходно је са посебном пажњом приступити анализи процеса ремедијације, која се такође сматра посебним сегментом третмана, али не конкретног отпада, већ контаминираних делова животне средине, загађених различитим врстама опасних материја које најчешће потичу од њиховог неадекватног одлагања.

Под процесом ремедијације подразумевају се разноврсне активности, чија примена доводи до пречишћавања и елиминације различитих врста загађујућих супстанци из земљишта, подземних и површинских вода. Основна потреба за развојем и применом ових технологија произлази из чињенице да се у претходним деценијама мало пажње полагало на адекватно и контролисано кретање, односно, одлагање фармацеутског отпада. Резултат тога је изузетно велики број постојећих дивљих одлагашта и значајно контаминираних локација, које су се у великом броју случајева негативно одразиле и на здравље људи у окружењу (*Панић, 2010*).

Применом технологија ремедијације тежи се остварењу основног циља, који подразумева уклањање контаминираног земљишта, опоравак целокупне локације и могућност поновног коришћења за неку другу намену.

Процес ремедијације постојећих локација загађених опасним фармацеутским отпадом, састоји се од обавезних корака, који омогућавају нормалан ток доношења одлука и избор адекватних технологије ремедијације. То подразумева детаљну карактеризацију локације и процену ризика на одређеној локацији, након чега следи анализа могућих активности ремедијације која ће се даље примењивати у процесу чишћења.

Под *карактеризацијом одређене локације*, подразумева се квалитативна и квантитативна анализа и дескрипција услова који владају на/или испод површине земље, што подразумева коришћење знања многих научних дисциплина: геологије,

хидрологије, хидрогеологије, хемије, биологије и геотехнике, на основу чега се упознаје целокупни састав и карактеристике постојеће средине, па самим тим бира и најбоља технологија ремедијације. У случају да дође до погрешне карактеризације контаминираних локација, ремедијација ће бити неефикасна, а пројектовање и постављање нових објеката на том месту, посебно ако служе за неки од сегмената система управљања опасним фармацеутским отпадом, може бити неадекватно и опасно (Панић, 2010).

Наредни корак у процесу доношења одлуке о ремедијацији контаминираних локација јесте спровођење *процене ризика*. Ризик по људско здравље се процењује са аспекта могућег развоја канцерогених болести услед изложености загађујућим супстанцама, док се ризик по животну средину сагледава кроз угроженост осталог живог света на локацији или у окружењу. Спровођење процене ризика по људско здравље представља комплексан систем који се састоји од четири корака (Панић, 2010):

- идентификација опасности - подразумева детектовање неке од опасних хемикалија на контаминираној локацији, њихову концентрацију и предвиђање њеног даљег кретања кроз различите медијуме животне средине и угрожавање здравља људи у окружењу;
- процена изложености - подразумева изложеност и угроженост локалне популације опасним хемикалијама. Ту је битно сагледати карактеристике свих медијума животне средине, карактеристике опасних хемикалија и могућност њиховог кретања и демографске карактеристике становништва у окружењу;
- процена токсичности - представља део процене ризика који треба да дефинише степен токсичности (однос јачине дозе и реакције) за сваки фармацеутски производ која се узима у разматрање;
- карактеризација ризика - је финални део процеса процене ризика, који треба да покаже реални ниво ризика, узимајући у обзир и канцерогене и неканцерогене ризике за жива бића, као и за сва постављена сценарија и будућих дешавања.

Други део анализе подразумева процену ризика по животну средину, која се сматра подједнако битном као и процена ризика по људско здравље. Продирање опасних фармацеутских производа у екосистем може изазвати директно угрожавање живих организама или њихових репродуктивних карактеристика, чиме се нарушава нормално функционисање екосистема и његових компоненти.

Процена ризика по животну средину се састоји од следећих корака (Панић, 2010):

- Карактеризација еколошке основе и идентификација потенцијално угрожених врста - подразумева праћење и евалуацију екосистема и његових компоненти на угроженој локацији;
- Еколошка анализа токсичности - представља квалитативну и квантитативну оцену потенцијалних негативних ефеката дејстава проучаваних хемикалија на организме;
- Препознавање ризика - последња фаза у којој се користе добијене информације из претходних сегмената, дајући квалитативну и квантитативну процену ризика.

Након упознавања са карактеристикама локације и резултата процене ризика по људско здравље и животну средину услед контаминације фармацеутским отпадом, следећи корак је одабир одговарајуће технологије ремедијације, која ће се применити. Третмани који се спроводе, међусобно се разликују у зависности од технологија које се користе. На основу приступа и начина спровођења, технологије ремедијације се могу груписати у две основне категорије (Панић, 2010):

- Технологије типа *in-situ* - подразумевају примену технологија пречишћавања на самој контаминираној локацији, односно у њиховом природном окружењу, искључујући могућност преноса или померања. Обично се користе када су у питању велике површине контаминираног земљишта, воде или блажи облици контаминације.
- Технологије типа *ex-situ* - подразумевају уклањање контаминираног медијума односно, издвајање из природног окружења, због спровођења одређене технологије ремедијације и касније поновно враћање на почетну локацију или одлагање на неку другу.

Такође, за ове две групе технологија које се најчешће примењују у процесу ремедијације, издвојене су објективне и субјективне предности и мане, које подразумевају да су технологије типа *ex-situ* много скупље, захтевају више радне снаге и веће трошкове процеса обраде, али дају боље резултате, подложне су темељнијој контроли, па су мале шансе за даље продирање загађујућих супстанци у дубље слојеве који нису загађени. За технологије типа *in-situ* везан је проблем могућег распрострањавања загађивача у друге делове животне средине, али су оне боље прихваћене од стране научних и експертских кругова, због могућности добијања енергије, мањег обима радне снаге и минималног поремећаја саме локације.

Када се прикупе неопходни подаци за сегменте процене нивоа загађености саме локације, врсте загађујућих супстанци као и степена угрожености живог света у окружењу, на основу карактеристика постојећих технологија, врши се избор најприхватљивије опције. Избор се врши са становишта еколошки најпожељнијих резултата и становишта економије, политике и социјалног аспекта једне заједнице. Међутим, иако је цена технологије изузетно значајна у процесу одлучивања, не може се сматрати примарном, јер су последице неадекватно извршене ремедијације дуготрајне и значајних размера (Панић, 2010).

4.6 Коначно одлагање фармацеутског отпада

Финално одлагање, односно депоновање фармацеутског отпада, сматра се последњим сегментом система управљања отпадом, који поред своје велике (ако не и највеће) заступљености, са једне, не представља добро оцењењу опцију решавања проблема отпада, са друге стране. Међутим, досадашње искуство је показало да без разлике на степен развијености и заступљености нових, модерних опција за третман и поновно коришћење фармацеутског отпада, оне ипак остављају продукте који се на крају морају одлагати (Панић, 2010).

Табела 4-6. Предности и недостаци одлагања закопавањем
(International Committee of the Red Cross, 2011)

	Предности	Недостаци
Санитарна депонија; Метода рова;	Једноставно и са малим оперативним трошковима; Може се извести користећи постојећи комунални систем депоновања смећа; Сакупљачи смећа немају приступ фармацеутском- медицинском отпаду ако се депонијом добро управља;	Фармацеутски-медицински отпад није третиран и остаје опасан; Депонија мора бити обезбеђена, ограђена и са чуварима; Сакупљачи отпада и животиње треба држати под контролом; Потребан је висок ниво координације између радника који сакупљају и довозе отпад и оператера на депонији; Транспорт до депоније може бити дуг и скуп; Ризик од загађења вода;
Одвојена јама на локацији болнице;	Једноставно и јефтино за израду и управљање; Опасне супстанце се не транспортују изван болнице; Олакшана контрола;	Фармацеутски-медицински отпад се не третира и остаје опасан; Ризик од загађења вода; Проблем ширења непријатног мириса; Инсекте и глодаре држати под контролом; Потребан је простор око болнице;

4.7 Методе третмана фармацеутског отпада у односу на количину отпада

Количине фармацеутског отпада генерисаног током одређеног времена и у одређеном простору, представљају један од основних улазних података (пored процене утицаја фармацеутског отпада на животну средину) који се сагледавају приликом одабира најпогодније методе третмана.

У том смислу, препоручене методе за **мале количине фармацеутског отпада су:**

Пиролитички инсинератори

Инсинерација - спаљивање је најбољи начин уништавања фармацеутског отпада. Најпоузданији и најчешће коришћен третман фармацеутског отпада је пиролитичко спаљивање, које се назива и контролисано ваздушно сагоревање или двокоморно спаљивање. Отпад би пре спаљивања требало мешати са његовом картонском амбалажом, као и са другим запаљивим материјалом и инфективним отпадом, како би се обезбедили оптимални услови за сагоревање. Међутим, на ниским температурама спаљивања (мање од 800 °C), фармацеутски отпад само делимично сагорева, што није препоручљиво, осим ако је праћено сагоревањем у другој комори, на температурама од око 1000 °C, како би се спалили и потенцијално токсични гасови који могу настати. У идеалном случају, веће количине фармацеутског отпада треба третирати у инсинераторима, дизајнираним за индустријски отпад (укључујући ротационе пећи), које могу да раде на високим температурама (> 1200 °C). У многим земљама цементаре користе фармацеутски отпад као алтернативно гориво, чиме се смањују трошкови горива. Ипак, не препоручује се више од 5 % фармацеутског отпада у пећи у било ком тренутку.

Пиролитички инсинератори са коморама за додатно сагоревање се углавном употребљавају код мањих постројења, која обично раде у различитим режимима. За потребе рада ових постројења, фармацеутски отпад се одлаже у бурадима или врећама, док већа постројења треба да буду опремљена аутоматским уређајима за пуњење. У процесима сушења, дегазација и гасификација одвијају се у реактору пре сагоревања.

Фармацеутски отпад се код пиролитичких инсинератора испрекидано уводи у дестилациону комору која се загрева до температуре која је довољна за пречишћавање отпада. Гасови који напуштају дестилациону комору су помешани са ваздухом у комори за сагоревање на температури од око 900 °C у комбинацији са природним гасом. Запаљиви гасови који напуштају комору након паљења се хладе у доњем делу

котла за топлу воду и усмеравају ка системском чишћењу димних гасова. Како би пепео сагорео у довољној мери, он се пали гориоником пре него што напусти дестилациону комору. У малим постројењима осцилације протока и нехомогеност код сагоревања фармацеутског отпада се компензују помоћним горивом.

Пиролитички инсинератори су:

Адекватни за следеће категорије отпада:

- Фармацеутски отпад - изазива распад већине остатака. Међутим, само мале количине (нпр. 5 % од укупног отпада) овог отпада треба спалити у овом процесу.
- Инфективни отпад (укључујући и оштре предмете) и патолошки отпад - ефикасан третман за уклањање свих патогена.

Вредност загревања отпада треба да буде већа од 14 650 kJ/kg.

Неадекватни за следеће категорије отпада:

- Неризичан здравствени отпад сличан комуналном отпаду - пиролитичким спаљивањем би се трошили ресурси.
- Генотоксични отпад - третман вероватно није ефикасан.
- Радиоактивни отпад - третман не утиче на радиоактивне особине и може дисперзовати зрачење.

Отпад који не би требало спалити:

- Контејнери под притиском - могу да експлодирају током спаљивања и да доведу до оштећења опреме.
- Халогенисана пластика као што је PVC - издувни гасови могу да садрже хлороводоничне киселине и диоксине.
- Отпад са високим садржајем тешких метала - спаљивање ће изазвати емисије токсичних метала (нпр олово, кадмијум, жива) у атмосферу.

Капацитети инсинератора су у распону од 200 kg/dan до 10 t/dan, док је температура спаљивања 800–900 °C. Неке болнице су обично опремљене инсинераторима са капацитетом мањим од 1 t/dan.

Велики пиролитички инсинератори (капацитета 1-8 t/dan) су пројектовани да функционишу потпуно аутоматски, укључујући утовар, уклањања пепела и унутрашње кретање отпада приликом спаљивања. Адекватно одржавање и управљање пиролитичким инсинераторима који се користе у болницама, не захтевају опрему за чишћење издувних гасова. Њихов пепео ће садржати мање од 1 % несагорелог

материјала, који може да се одлаже на депонији. Међутим, да би се избегла продукција диоксида, не треба користити једињења хлора. Пластичне кесе у себи садрже једињење хлора па их стога, не треба користити за паковање отпада пре спаљивања. Велики пиролитички инсинератори садрже пиролитичку комору и комору за накнадно сагоревање и функционишу на следећи начин:

- У пиролитичкој комори, отпад се кроз процес са мањком кисеоника средње температуре сагоревања (800 - 900 °C) термички разлаже, производећи чврст пепео и гасове. Пиролитичка комора користи горионик за покретање процеса. Отпад се пуни у одговарајуће кесе за отпад или контејнере.
- Гасови произведени на овај начин, спаљени су на високој температури (900 - 1200 °C) у комори за накнадно сагоревање, користећи вишак ваздуха и минимизирајући дим и мирисе.

Оптимални услови сагоревања су од суштинског значаја за потпуно уништење отпада без генерисања значајних количина штетних чврстих, течних или гасовитих материја (нпр. диоксини, фурани). Температура паљења, време боравка отпада у пећима, гасне турбуленције и величина протока ваздуха улаза су зато критични, па спаљивање треба да испуни следеће критеријуме:

- Температура у комори за пост-сагоревање треба да достигне најмање 900 °C, и време боравка гаса треба да буде најмање 2 секунде; потребно је осигурати прилив ваздуха високе турбуленције са 100 % вишка кисеоника.
- У пиролитичкој комори треба да буду довољне количине отпада како би се омогућило време боравка отпада од 1 сата. Комора треба да садржи преграде или амортизере да би се повећало мешање отпада са приливом ваздуха.
- Пиролитичке коморе или коморе након сагоревања, треба да буду од челика са унутрашње стране обложене ватросталном опеком, отпорне на корозиван отпад или гас и термички шок.
- Отвор би требало да буде довољно велики како би се омогућио утовар упакованог отпада. Величина отвора за уклањање пепела треба да одговара очекиваном проценту несагоривог отпада.

Компјутеризовани објекат за програмирање аутоматског рада је веома користан, али не и неопходан за одржавање добрих оперативних услова, посебно када вредност загревања варира, што може бити случај код фармацеутског отпада.

Пиролитичким инсинераторима треба да управљају добро обучена лица који могу да обезбеде потребне услове и у случају потребе, ручно контролишу систем. Правилан рад је од суштинског значаја, како би се повећала ефикасност и минимизирао негативни утицај емисије на животну средину, као и смањење трошкова одржавања и продужетак животног века опреме. Оперативни биланс треба да се одржава између две коморе за сагоревање, у супротном, могуће су следеће последице:

- Пребрзо сагоревање отпада ће повећати доток гаса и смањити време боравка испод минималног жељеног периода од 2 секунде. То може довести до делимичног, а не комплетног сагоревања гасова и повећања произведене чађи и шљаке, која може запушити систем и довести до великих проблема у одржавању.
- Ако је пиролитичко сагоревање отпада сувише споро, брзина протока гасова у комори након сагоревања биће смањена. Ово може смањити загађење ваздуха, али ће довести до мањег капацитета за спаљивање и већу потрошњу горива.
- Потрошња горива у пиролитичким спалионицама је између 0,03 и 0,08 kg лож уља по килограму отпада или између 0,04 и 0,1 m³ гасног горива по килограму отпада.

Периодично одржавање обухвата чишћење коморе за сагоревање и одводе ваздуха у горионицима. Оператери који су задужени за утовар отпада и уклањање пепела би требало да носе заштитну опрему: маске, рукавице, заштитне наочаре, комбинезоне и сигурносне ципеле.

Инсинератори мањег обима користе се у болницама, капацитета 200-1000 kg/dan. Они се ручно пуне неколико пута дневно или сваких 2-3 дана, док се за уклањање пепела користи лопата или усисивач. Процес сагоревања је под аутоматском контролом и стога су услуге оператора потребне само одређеним делом радног дана (нпр. 2 сата).

Спаљивање на централизованом локацији имало би велике капацитете спаљивања (1-8 t/dan), одвијало би се непрекидно, а инсинератори би били опремљени уређајима са аутоматским пуњењем и избацивањем пепела. Инсинератори ове величине би били корисни за енергетски опоравак система. На пример, за загревање отпада који се спаљује и чишћење издувних гасова објеката, док се пара може користити за производњу струје. Рад и одржавање великог, централизованог, пиролитичког инсинератора капацитета 4-8 t/dan захтеваће пуно радно време стручних лица која су задужена за услуге одлагање отпада и одржавања самог инсинератора. У идеалном случају, велике спалионице треба да се налазе у индустријским областима посебно

одређеним за постројења те врсте. Ове области треба имају добар приступ путевима, струји и води. У сваком случају, инсинератори се морају налазити на минималној удаљености 500 метара од сваког насељеног места.

Сигурно одлагање у здравственим установама

У здравственим центрима који користе програме за минимално управљање фармацеутским отпадом, посебно на удаљеним локацијама, или у неразвијеним областима, безбедно одлагање отпада у болницама може бити једина доступна опција.

Међутим, постоје неке основне мере заштите које је неопходно успоставити:

- Приступ одлагалишту-депонији треба ограничити само овлашћеном особљу.
- Место одлагања треба да буде обложено материјалом ниске пропустљивости, као што је глина, како би се спречило загађење плитких подземних вода које касније могу доћи у контакт са водом за пиће (из бунара и др.).
- Нови бунари не би требало да се ископавају у близини јаме.
- Треба одлагати само опасни фармацеутски отпад (због рационалне попуне простора за одлагање).
- Велике количине (> 1 kg) фармацеутског отпада не би требало да буду одлагане истовремено.

Одлагањем мањих количина фармацеутског отпада избегавају се озбиљнији проблеми загађења животне средине. Њима треба управљати као са депонијама, сваки слој отпада покрива се слојем земље како би се спречили непријатни мириси, као и приступ глодарима и инсектима. Након изградње јаме, сигурно закопавање отпада зависи од особља. На овоме мора да се инсистира, а руководиоци здравствених установа морају да схвате своју одговорност за доношење одлука у вези са организованим системом одлагања. Мере безбедности одлагања отпада зависи од рационалне оперативне праксе. Дно јаме треба да буде најмање 1,5 метара изнад нивоа подземних вода.

Сигурно одлагање могуће је само за релативно ограничено време (тј. 1-2 године), и за релативно мале количине отпада (на пример: укупно 5-10 тона). Када се достигну ови услови, дугорочно решење укључује одлагање на санитарној депонији, удаљеној од здравствених центара.

Одлагање на санитарне депоније

Ако град или здравствени центри немају средстава за третман отпада пре одлагања, употреба депоније мора се сматрати прихватљивим решењем. У одсуству санитарних депонија, свако место са контролисаним одлагањем могло би да прихвати фармацеутски отпад у малим количинама и избегне повећање ризика инфекције.

Минимални захтеви су:

- успостављен систем за рационално и организовано одлагање који се може користити за одлагање фармацеутског отпада;
- техничка припрема места због ефикаснијег третирање отпада;
- брзо уништавање фармацеутског отпада, да би се избегао контакт са људима или животињама колико је год могуће.

Даље се препоручује да се фармацеутски отпад депонује на један од два следећа начина:

- У плитким јамама у зрелом комуналном отпаду које се покривају са 2 m слоја свежег комуналног отпада. Испуштање гасова у овом делу мора бити спречено. Исти метод се користи код опасног чврстог индустријског отпада; ово је посебно битно због спречавања контакта животиња и птица са фармацеутским отпадом.
- У дубљим јамама (1-2 m) које се ископавају у зрелом комуналном отпаду (нпр. отпад покривен најмање 3 месеца раније). Јама је затим поново пуни зрелим комуналним отпадом који је уклоњен. Интегрисање гасова мора бити спречено.

Алтернативно, мале јама би могле да приме само фармацеутски отпад. Јама би требала бити 2 m дубока и испуњена до дубине од 1 до 1,5 m. Након сваког пуњења, отпад треба бити покривен слојем земље 10-15 cm дебљине. У случају избијања заразних инфекција, може се покрити кречом и земљом. Приступ овом подручју за одлагање треба бити ограничен, а надзор стручног особља прилико употребе јама би спречио испуштање гасова.

Елементи за пројектовање и рад санитарних депонија су:

- Омогућен приступ возилима до станице и радног простора за испоруку отпада;
- Присутност особља за свакодневну контролу на депонији;
- Подела места по фазама за руковање отпадом у процесу пре одлагања отпада;
- Правилан рад како би се смањило кретања отпадних вода;
- Одговарајући механизми за прикупљање отпадних вода и средства за прочишћавање у случају потребе;

- Организовано депоновање отпада у малом простору и дневно покривање;
- Површина за скупљање воде у рововима око депоније;
- Изградња завршног покривача како би се смањила кишна инфилтрација када је свака фаза одлагања завршена.
- Начин за модернизацију депоније:
 1. Од отвореног бацања до „контролисаног одлагања“, што подразумева смањење радног простора депоније на више подручја (2 хектара за град средње величине).
 2. Од пројектовања до „санитарне депоније“, што подразумева сталну дораду, са унапређењем дизајна и техничке конструкције саме депоније. Осим тога, требало би предузети мере за контролу гаса, мониторинг животне средине (мониторинг ваздуха и квалитет подземних вода), ангажовање високо организоване и квалификоване радне снаге, вођење детаљне евиденције, у неким случајевима и третман отпадних вода.

У свим системима управљања отпадом, уклањање преосталог фармацеутског отпадног материјала након минимизирања или третирања захтеваће приступ земљишту за коначно одлагање. У мање развијеним подручјима, где општине и здравствени центри немају средства за третман отпада пре одлагања, директно одлагање ће бити решење за већи део материјала. Алтернатива је често акумулација фармацеутског отпада у медицинским установама где се отворено спаљује или неселективно шири око објекта. Ово представља далеко већи ризик од преноса инфекције, него контролисано одлагање у земљу, чак и ако одлагање не испуњава стандарде.

Постоје два различита типа одлагања:

- **Неконтролисано одлагање** се карактерише разбацаним, неконтролисаним бацањем отпада. То је пракса која готово увек доводи до проблема загађења, пожара, великог ризика преноса болести и отворен приступ људима и животињама. Фармацеутски отпад не би требало да буде остављен на или око дивљих депонија. Ризик да људи и животиње дођу у додир са опасним материјалима је очигледан, уз додатну опасност од каснијег преноса болести директним контактом, преко рана, удисањем или гутањем, као и индиректно кроз ланац хране или патогених врста домаћина.
- **Контролисано одлагање** представља различите врсте одлагања и карактерише се бољим коришћењем и пројектовањем како би се смањили штетни утицаји на

здравље људи и животну средину. Први корак за побољшање је „контролисано бацање“, где мала побољшања могу ограничити негативне последице на животну средину и физички приступ отпаду. Након тога следи „одлагање“, уз поштовање стандарда за побољшање геолошке изолације и дневног покривања отпада. Добро пројектована депонија је дизајнирана да може да минимизира загађење земљишта, површинске и подземне воде, ограничи испуштање непријатних мириса, штеточинама блокира приступ отпаду и спречи контакт са људима. Санитарна депонија може да заживи само у друштву где се поштују високи стандарди, где су доступни ресурси, као и обучено и мотивисано особље са специјализованом опремом.

Пепео од спаљивања може се сматрати опасним на основу тога што може да садржи тешке метале, диоксине и фуране. Пепео треба да буде одложен на посебно одређеним местима намењеним опасном отпаду, на пример, упакован и одложен у специјалне станице.

Развој „санитарних депонија“ за одлагање отпада, представља алтернативу дивљем депоновању. Пројектовање и оперативне процедуре су се развијале како би се повећале мере заштите против цурења и загађења земљишта. Депоније су представљале две врсте проблема. Прва од пожара, експлозије, производњу отровних гасова и сличне проблеме везане за неправилно управљање запаљивим, реактивним и некомпатибилним врстама отпада. Власници или оператери на депонијама су дужни да анализирају отпад како би пружили довољно информација за правилно управљање. Они морају контролисати мешање некомпатибилног отпада на депонији и одлагати запаљиви и реактивни отпад тек кад испуни све законске услове и када постане незапаљив и нереактиван. Друга врста проблема односи се на загађење површинских и подземних вода, због чега депоније са фармацеутским отпадом морају имати двоструке линије, детектор процедурних вода и средства за уклањање LDRS (енгл. LDRS - **Leachate detection and removal system**) којим се мери стопа процедурних вода ALR (енгл. ALR - **Action leakage rate**). Контејнери смештени на депонији морају бити најмање 90 % пуни. Праћење подземних вода је веома значајно, као што је и прикупљање кишнице и свих других активности на депонији. Потребна је и сегрегација отпада, због киселине које могу да се мобилишу, растворе или отопе преостали отпад. Ефикасан мониторинг и инспекцијски надзор је веома битан, како током активног живота депоније, тако и након њеног затварања.

Испуштање у канализацију

Мале количине течних или полутечних фармацеутских производа, као што су витамини, сирупи за кашаљ, интравенске ињекције, капи за очи и други, могу бити разблажени у великим количинама воде и испуштени у канализацију. Међутим, иако то није прихватљиво, мале количине фармацеутског отпада се често испуштају у споро текућим или стајаћим водама.

Генерално, систем градске канализације не треба користити за одлагање хемикалија. Стриктно је забрањено разблаживати отпадне воде тако да концентрација у њима падне до дозвољеног прага у некој земљи. Научни и законодавни подаци о прагу изузећа су ретки. У табели 4-7. приказани су примери прага изузећа који су на снази у Швајцарској.

Када се користи септичка јама, количину дезинфекционих средстава или биоцида (избелјивач, сребро итд.) треба смањити, пошто ове супстанце могу да поремете биолошку разградњу отпада. Јединице крви са истеклим роком не смеју се празнити у сливнике. Оне се морају спалити на високој температури (преко 1000 °C) или аутоклавирати. Ако не постоје адекватна постројења за то, морају се одложити у јаму за закопавање отпада.

Табела 4-7. Дозвољене границе на снази у Швајцарској
(*International Committee of the Red Cross, 2011*)

Хемикалије	Дозвољене границе	Практично одлагање
Киселине - Базе	pH између 6,5 и 9	Изузеци су дозвољени ако се хемикалије помешају са довољном количином осталих канализационих отпадних вода.
Сребро	50 mg/l	Ако се произведе мање од 1000 l годишње.
Укупно угљоводоника; Органски растварачи;	20 mg/l	Толеранција дозвољена за биоразградиве производе и оне који се одлажу у малим количинама, под условом да немају значајан утицај на здравље или животну средину.
Испарљиви халогеновани угљоводоници; Испарљиви халогеновани растварачи;	0,1 mg/l хлора	Не толерише се.

Препоручене методе за **велике количине** су:

Ротационе пећи

Најчешћи метод која се користи за третман великих количина фармацеутског отпада је метод третмана у ротационим пећима. Сагоревање фармацеутског отпада може се обавити у малим ротационим пећима (нпр. у болници), или, још чешће, у већим постројењима за сагоревање неколико фракција опасног отпада.

Фармацеутски отпад се испоручује помоћу дизалице из складишта, преко отвора која се налази испред коморе за спаљивање. У више случајева одвод је интегрисан унутар отвора, тако да се може директно транспортовати у ротациону пећ. Отпад са високим вискозитетом, као и течни отпад се може убацити кроз предњи зид ротационе пећи. Као резултат нагиба ротационе пећи, отпад се транспортује и циркулише, што доводи до интензивног контакта са примарним гасом који тече кроз ротациону пећ. За разлику од решетке за спаљивање, ротационе пећи су затворени системи, у којима могу сагоревати врло вискозни течни материјали. Издувни гасови који долазе из ротационе пећи третирају се накнадно у комори после сагоревања. Како би се осигурале високе температуре потребне за потпуно уништавање органских материја (850 °C - 1200 °C, зависно од врсте отпада), коморе за накнадно спаљивање су опремљене горионцима који се аутоматски покрећу када температура падне испод задане вредности. На излазу ротационе пећи, као производ се добија синтеровани или растопљени материјал. Испуштањем отпада у воду из дестилационе јединице стварају се грануле. Када је шљака синтерована онда је овај део постројења сличан систему спаљивања решетком. Ротационе пећи и коморе за накнадно сагоревање су у већини случајева конструисане као адијабатски процеси сагоревања, керамички повезани у комору за сагоревање. Након коморе за сагоревање димни гасови пролазе у празну зону до температуре од 700 °C. Отпадна топлота котлова и системи за снабдевање енергијом су исти као код система за спаљивање решетком. Спалионице за спаљивање фармацеутског отпада су капацитета 0,5 до 3 t/h.

Спалионице на принципу ротационе пећи се користе за градска и велика индустријска постројења и имају две коморе: примарну и секундарну. Примарна комора у ротационој пећи за спаљивање, састоји се од нагнуте ватросталне цилиндричне цеви, а унутрашња ватростална облога служи као осигуравајући слој како би се заштитила структура пећи. Овај слој је потребно променити после неког времена. Кретања цилиндра око своје осе

олакшава кретање отпада. У примарној комори се налази смеша чврсте фракције и гасова, док је секундарна комора потребна како би довршила реакције сагоревања.

Ротациона пећ се састоји од ротационе пећи и коморе за накнадно сагоревање. Оне могу бити посебно дизајниране да би се спалио фармацеутски отпад, а могу бити погодне као велике регионалне спалионице фармацеутског отпада, ако се користе одговарајуће температуре. Главне карактеристике ротационих пећи су:

- температура спаљивања је између 900 °C и 1200 °C;
- спалионице су капацитета до 10 тона по сату;
- додатна опрема и рад;
- високи трошкови због велике потрошње енергије;
- систем захтева добро оспособљене раднике.

Оса ротационе пећи, нагнута је под углом (3-5 %) у односу на хоризонталну, док се пећ окреће 2-5 пута у минути. Пепео се потом избацује на доњем крају. Настали гасови у пећи се загревају на високим температурама због спаљивања свих штетних честица гасова у комори за накнадно сагоревање, са временом задржавања од две или више секунди.

Ротационе пећи могу радити у континуитету, прилагодљиве су за широк распон уређаја за утоваривање и у великој мери се користе због своје способности да обрађују широк избор фармацеутског отпада. Просечни капацитет је 25 000 - 50 000 тона годишње, на температури од око 1200 °C. Отпад може бити у чврстом, течном стању или у бурадима. Чврсти отпад у бурадима понекад треба исећи пре третирања, док се течни отпад убризгава кроз млазницу. Из секундарне коморе врући гасови преносе топлоту на котлове који производе пару. Прашина се у пећи задржава око 30 минута јер температура у чврстој подлози није јединствена. Мокри или суви филтери се користе за третирање димних гасова, са свим течностима из процеса испирања третираног гаса. Муљ се шаље на седиментацију и дехидратацију, а понекад се користи и филтрирање активним угљем. Годишње, 50 000 t отпада може имати око 10 000 t прашине, 1000 t пепела и 150 t муља.

Недостаци ротационе пећи су високи трошкови изградње, руковање и одржавање и потреба за обученим оператерима.

Енкапсулација

Енкапсулација укључује имобилизацију фармацеутских производа у чврстом облику у пластичне или челичне контејнере, који не би требало да садрже експлозивне или

опасне материје. Они се могу напунити чврстим и получврстим фармацеутским производима, до 65 % капацитета, док је преостали простор испуњен материјалима као што су цементни малтер, креч, пластична пена, глинени материјал или битуменски песак.

Када су контејнери попуњени са 65 % капацитета, мешавини креча, цемента и воде је у пропорцији 15:15:5 (тежински). Већом количином воде може да се постигне задовољавајућа течна конзистенција. Челични поклопац контејнера треба да буде савијен уназад и запечаћен, што је идеално за порубљивање и заваривање. Запечаћене контејнере треба поставити на дну депоније и прекрити свежим комуналним чврстим отпадом. Ради лакшег кретања, они могу бити постављени на палетама које се могу преносити виљушкарком. Енкапсулација антинеопластичних лекова захтева мало другачију технику.

Овај метод је релативно јефтин, сигуран и нарочито погодан за одлагање оштрих предмета и фармацеутских остатака. Енкапсулација се не препоручује за неоштри инфективни отпад, али се може користити у комбинацији са паљењем оваквог отпада.

Основна предност процеса је да је веома ефикасан у смањењу ризика.

Табела 4-8. Предности и недостаци енкапсулације
(*International Committee of the Red Cross, 2011*)

Предности	Недостаци
Једноставно, јефтино и безбедно; Решење које се може узети у обзир када су оштри предмети и фармацеутски отпад у питању; Ризик од сакупљача отпада је умањен;	Сматра се привременим решењем; Количине третираног отпада су мале; Тежина и волумен отпада се повећавају;

Инертизација

Процес „инертизације“ подразумева мешање отпада са цементом и другим супстанцама пре одлагања, како би се смањио ризик да токсичне материје садржане у отпаду дођу до површинских, односно подземних вода. Ова метода је посебно погодна за фармацеутски отпад. Пре инертизације фармацеутског отпада, треба уклонити паковање од лекова, и додати мешавину воде, креча и цемента. Хомогена маса се формира у коцкама (нпр. од 1 m³), или гранулама на лицу места, а затим се може транспортовати на одговарајућу локацију за складиштење. Алтернативно, хомогена

смеша се може транспортовати у течном стању на депонију и сипати у комунални отпад. Потребно је да запослени користе заштитну опрему због опасности од прашине. Ова мешавина се транспортује у течном стању, бетонском мешалицом до депоније, па се затим испушта у неопасни комунални отпад и поставља као чврста маса распршена у комунални чврсти отпад. Процес инертизације је јефтин и може да се изведе са незахтевном опремом. Главни захтеви су ваљак за млевење лекова, миксер за бетон и прибор за цемент креч и воду.

Приближна вредност односа по тежини:

- фармацеутски отпад: 65 %
- креч: 15 %
- цемент: 15 %
- вода: 5 % или више.

Процес третмана инертисаног отпада укључује очвршћавање и стабилизацију. Стабилизација је процес који се користи за смањење потенцијалне опасности отпада конвертовањем загађивача у њихово најмање растворљиво, стабилно или бар најмање токсично стање. Код очвршћавања, отпад се физички везује или се окружује чврстим структурним материјалима. Такав начин се може користити код прашкова, течности или гасова.

Враћање лекова са протеклим роком трајања добављачу

Кад год постоји могућност за безбедно враћање неупотребљених фармацеутских производа произвођачу, требало би је искористити, посебно за фармацеутске производе које представљају проблем за одлагање, као што су антинеопластици.

Једна од опција за одлагање опасних фармацеутских производа је враћање добављачу, који треба да буде опремљен за њихово безбедно чување. Када је предвиђен такав аранжман, одговарајуће одредбе треба да буду укључене у оригинални купопродајни уговор. Овакав фармацеутски отпад се до коначног решења одлаже у објектима за безбедно чување опасног отпада. Коришћење одређених производа у немедицинске сврхе може се сматрати често прихватљивим, као на пример, употреба застарелих средства за дезинфекцију.

Уговори са добављачима представљају још један начин за управљање фармацеутским производима, како би се избегло да они постану фармацеутски отпад. Здравствене установе могу да дефинишу, у уговорима са својим добављачима, да ће се производи

којима је значајно смањен рок трајања вратити добављачу, у замену за производе са дужим роком трајања. Уобичајен је договор на основу којег здравствене установе могу да врате производе којима је остало месец дана у замену за производе којима је остало најмање шест месеци до истека рока трајања. Такође, при набавци лекова, уговори са добављачима треба да прецизирају минималан рок трајања лекова који ће бити достављени здравственим установама, односно апотекама. Уобичајено је да се захтева да рок трајања у тренутку доставе не буде краћи од шест месеци и да не буде мањи од 60 % рока трајања у тренутку производње (која год од тих вредности даје дужи рок трајања). Такође, апотеке или здравствени установе би требало да набављају мању количину лекова него што очекује да ће издати у току преосталог рока трајања. Чешће наручивање мањих количина доводи до мање количине лекова којима истиче рок трајања док су у апотеци. То би могло да доведе до повећања цена, али се то повећање углавном може избећи уговарањем више поновљених достава лекова у једном уговору.

4.8 Избор метода третмана

Избор технике третмана и одлагања зависи од великог броја параметара: количине и врсте произведеног отпада, локације за третман отпада у близини болнице, културалног прихватања методе третирања, доступности поузданих видова транспорта, простора око болнице за одлагање отпада, доступности финансијских, материјалних и људских ресурса, постојаност националног законодавства везаног за питање отпада, климе, нивоа подземних вода итд.

Циљ одабирања методе је минимизирање негативног утицаја на здравље и животну средину. Не постоји универзално решење за третирање отпада, изабрана опција може само да представља компромисно решење које углавном зависи од локалних услова. У местима где не постоји адекватна инфраструктура за третирање отпада, обавеза је здравствене установе да на лицу места третира или припреми за третман свој отпад. Адекватном припремом за третман избегавају се компликације које се јављају при транспорту опасних хемијских супстанци.

За третман опасног фармацеутског-медицинског отпада у зависности од околности и врсте, могу се користити следеће технике:

- Дезинфекција
 - *Хемијска*: додавање средстава за дезинфекцију (хлор диоксид, натријум хипохлорит, персирћетна киселина, озон, алкалне хидролизе и др.);

- *Термална:*
 - ниске температуре (од 100 °C до 180 °C), испарење (аутоклав, микро таласи) или врући ваздух (конвекција, сагоревање, инфрацрвена топлота);
 - високе температуре (од 200 °C до преко 1000 °C), инсинератори (сагоревање, пиролиза, и/или гасификација);
- *Ирадијациона:* УВ зраци, сноп електрона;
- *Биолошка:* ензими.
- Механички процеси: сецкање (процес који не деконтаминира отпад);
- Енкапсулација (солидификација) оштрих предмета;
- Закопавање: санитарне депоније, ровови, јаме.

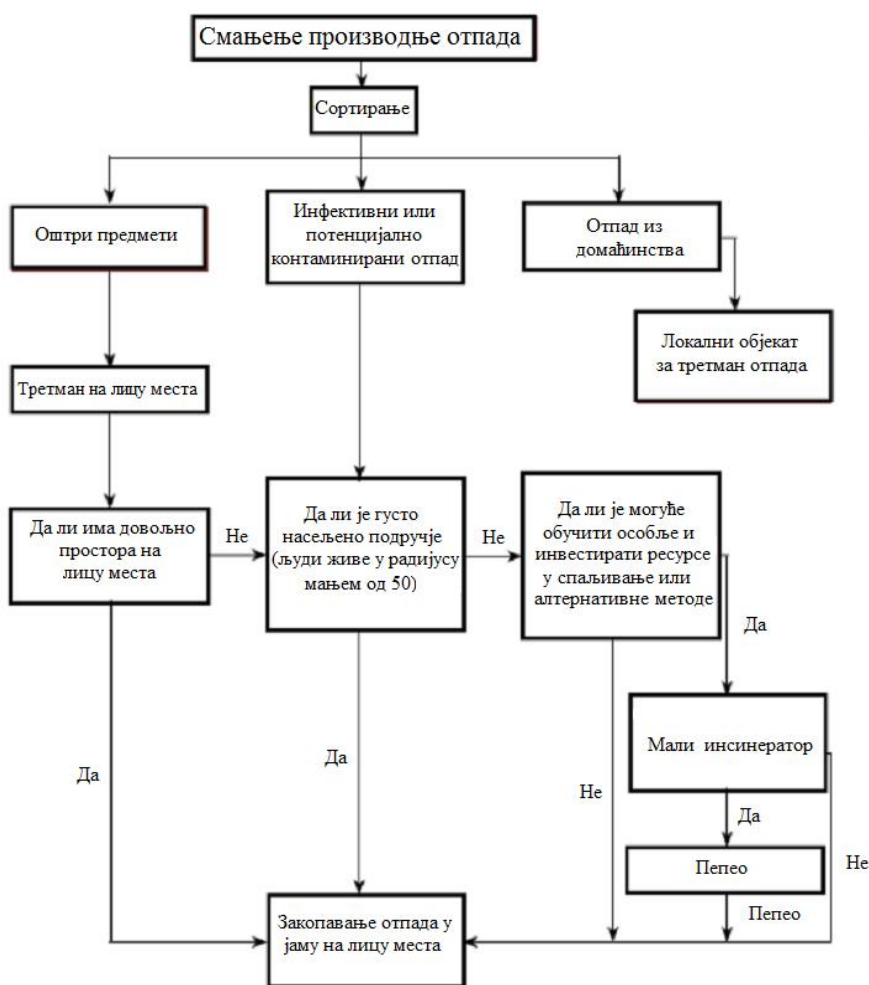
Третмани и технике одлагања различите врсте отпада приказане су у табели 4-9.

Табела 4-9. Технике третмана према врсти отпада

(извор. Међународни комитет Црвеног крста ICRC)

Тип отпада / техника	Оштри предмети	Отпад који за собом повлачи ризик од контаминације	Анатомски отпад	Инфективни отпад	Медицински отпад	Хемијски отпад
Ротациона пећ 900 – 1200 °C	да	да	да	да	да	да
Пиролитичка или двокоморна пећ > 800 °C	да	да	да	да	не	не
Једнокоморна пећ 300 – 400 °C	да са опрезом	да са опрезом	да са опрезом	да са опрезом	не	не
Хемијска дезинфекција	да	да	не	да	не	не
Аутоклав	да	да	не	да	не	не
Енкапсулација	да	не	не	не	да	да мале количине
Закопавање на лицу места	да	да	да	да после деконтаминације	да мале количине	не
Закопавање игли	да	не	не	не	да мале количине	не
Санитарна депонија, ван места настанка	да мале количине коришћењем енкапсулације	да са опрезом	не	да после деконтаминације	не	не

У случају недостатка одговарајуће инфраструктуре за третман фармацеутског отпада потребно је размотрити алтернативе које су представљене на слици 4-4.



Слика 4-4. Методе третирања отпада у недостатку одговарајуће инфраструктуре
(*Medical Waste Management, ICRC, 2011*)

У односу на предложене методе третирања отпада у недостатку одговарајуће инфраструктуре, најмање је пожељна опција изградње локалног објекта за третман отпада из разлога, пре свега, екотоксиколошких утицаја који том приликом могу да се јаве.

4.9 Управљање квалитетом животне средине

Инсинератори могу да емитују значајне количине загађујућих супстанци у атмосферу, које обухватају: 1) честице, 2) метале, 3) киселе гасове, 4) оксиде азота, 5) угљен моноксид 6) органске материје и 7) разне друге материје присутне у овој врсти отпада.

Честице се емитују као резултат непотпуног сагоревања органских материја, као што је нпр. чађ, као и због увлачења у издувну цев незапаљивог пепела због турбулентног кретања запаљивих гасова. Оне могу садржати тешке метале, киселине и органске трагове, и могу се емитовати у чврстом стању или као аеросоли. У зависности од врсте инсинератора и састава отпада, неконтролисане стопе емисије честица варирају. Увлачење честица у издувну цев инсинератора је првенствено функција брзине гаса у комори за сагоревање, која садржи чврсти фармацевтски отпад. Инсинератори са контролисаним ваздухом, имају најниже турбуленције, и самим тим најниже емисије честица, док инсинератори са ротационом пећи имају веома турбулентно сагоревање, а самим тим највише емисије честица.

Врста и количина **метала** у димним гасовима је директно повезана са металима у отпаду. Емисије метала су под утицајем нивоа контроле честица и температуре димног гаса. Већина метала (осим живе) показују обогаћивање са финим честицама и уклањање се повећањем количине малих честица. Жива, због високог притиска паре, не показује значајно обогаћивање честицама, и уклањање није у функцији скупа малих честица при температурама већим од 150 °C.

Кисело гасне концентрације хлоро-водоника (HCl) и сумпор-диоксида (SO₂) у димним гасовима инсинератора су у директној вези са хлором и сумпором који се налазе у отпаду. Већи део хлора, који је у облику поливинилхлорида PVC (енг. PVC - **P**oly**v**inyl **c**hloride), хемијски везан за отпад, као и друга једињења хлора, претвориће се у хлоро-водоник (HCl). Сумпор је такође хемијски везан за фармацевтски отпад, при сагоревању он оксидира, а као резултат јавља се сумпор-диоксид (SO₂).

Оксиди азота (NO_x) представљају мешавину углавном азот оксида (NO) и азот-диоксида (NO₂). Формирају се током сагоревања путем оксидације хемијски везаног азота у отпаду и реакције између молекуларног азота и кисеоника у сагореном ваздуху. Формирање оксида азота (NO_x) зависи од температуре, односа ваздух-гориво и од количине једињења азота везаног за гас.

Производ непотпуног сагоревања је **угљен моноксид**. Његово присуство повезујемо са недостатком кисеоника, временом сагоревања, температуром и турбуленцијом (мешање горива и ваздуха) у зони сагоревања.

Неуспех постизања потпуног сагоревања **органских материја** из фармацевтског отпада може резултирати емисијом различитих органских једињења. Производи непотпуног сагоревања PIC (енгл. PIC - **P**roducts of **i**ncomplete **c**ombustion) су у распону

од ниске молекулске тежине угљоводоника (метан или етан), до једињења са високом молекулском масом (полохлорисани дибензо-п-диоксини/CDD и дибензофурани/CDF). Услови потребни приликом сагоревања за контролу CO, као што су кисеоник, температура, време задржавања и турбуленција, значајно ће смањити емисију већине органских материја.

Емисије CDD и CDF из инсинератора, могу се јавити у виду паре или финих честица. Тренутно постоје више теорија у вези формирања ових једињења. Највише подржаване теорије укључују четири механизма формирања ових једињења.

Прва теорија указује да се трагови CDD и CDF присутни у отпаду преносе, несагорени, до издувне цеви. Друга теорија укључује CDD и CDF из хлорираних прекурсора са сличним структурама. Конверзија материјала прекурсора у CDD и CDF може се десити или у комбустору при релативно високим температурама, или, при ниским температурама у системима за уклањање честица у виду течних капљица. Трећа теорија укључује синтезу једињења CDD и CDF из разних органских и хлорираних донора. Четврти механизам укључује катализовану реакцију честица пепела при ниским температурама.

Већина инсинератора за фармацевтски отпад је функционисала без уређаја за контролу загађивања ваздуха APCD (енгл. APCD - **Air pollution control devices**), док само мали проценат (око 2 %) користи исти. Најчешће коришћени контролни уређаји су мокри филтери и филтери од тканине (енгл. FF - **Fabric filters**), који углавном обезбеђују контролу честица. Друге технологије за контролу честица укључују вентури филтере и електростатичке преципитаторе ESP (енгл. ESP - **Electrostatic precipitators**). Поред мокрих филтера, суве сорбентне ињекције DSI (енгл. DSI - **Dry sorbent injection**) за контролу киселих гасова, коришћени су и апсорбери спреја за сушење SD (енгл. SD - **Spray dryer**).

За пренос загађивачких супстанци из гасовитог у течно стање мокри филтери користе гасно-течну апсорбцију. Ефикасност уклањања загађивачких супстанци одређује дизајн филтера и врста течног раствора. Ако се кисели гасови уклањају обичном водом, ефикасност уклањања може бити до 70 % за HCl и 30 % за CO₂. Додавање алкалног реагенса у филтер за течност за неутрализацију киселине, може да резултује ефикасношћу уклањања од 93 % до 96 %.

Мокри филтери се генерално класификују у складу са енергијом која је потребна да се превазиђе пад притиска у систему. За контролу киселих гасова првенствено се користе филтери ниске енергије, који су обично циркуларни у попречном пресеку, док су

кисели гасови неутралисани филтерима за течност. Филтери ниске енергије обично уклањају честице веће од 5-10 микрометара (μm) у пречнику.

За честице и/или контролу киселих гасова могу се користити средње-енергетски филтери. Средње-енергетски уређаји се углавном ослањају на компресију како би се олакшало уклањање честица, на пример, путем преградних плоча.

Вентури филтери су високо енергетски системи који се користе примарно за контролу честица. Уобичајени вентури филтер се састоји од секције за конвергенцију и дивергенцију које су повезане са грленим делом. Течност (обично вода) се уводи у проток гаса узводно од грленог дела. У секцији за конвергенцију, димни гас се судара са течним делом, и како пролази кроз грло, атомизује течност у ситне капљице. Након тога, гас успорава кроз секцију дивергенције, доводећи до даљег контакта између честица и течних капљица. Капљице се затим уклањају из гасног протока циклонским, хидратанским или вртложним лопатицама.

Систем филтера од тканине се састоји од низа елемената за филтрирање заједно са системом за чишћење врећа, садржан у главне структуре силоса за прашину. Гас са честицама пролази кроз вреће тако да се честице задржавају на узводној страни тканине, тако чистећи гас. Филтер од тканине је обично подељен на неколико одељака или секција. У њему се и ефикасност прикупљања и пад притиска преко површине врећа повећавају, како се слој површине на врећи повећава. С обзиром да систем не може да настави да ради са повећаним падом притиска, вреће се периодично чисте.

Процес чишћења укључује обрнути проток ваздуха, пулс-џет (pulse-jet) чишћење и механичко мешање. Када се користе обрнути проток и механичко мешање, честице се сакупљају на унутрашњој страни вреће, док се честице сакупљају на спољашњој страни вреће када су у питању млазни системи за чишћење (pulse-jet).

Уопштено гледајући, обрнути проток филтера од тканине ради са нижим гасним протоком по јединици области површине врећа у односу на pulse-jet систем, и зато је већи и скупљи за дату стопу протока гаса. Филтери од тканине могу да постигну веома високу ефикасност отклањања честица ($> 99,9\%$). Ови системи су такође веома ефикасни за контролу финих честица, што резултира добром контролом метала и органских материја захваћених финим честицама.

Колекција честица у електростатичким преципитаторима ESP (енгл. ESP - **E**lectrostatic **p**recipitators), јавља се у три корака:

- 1) суспендоване честице дају електрични набој;
- 2) наелектрисане честице мигрирају до електроде супротног поларитета и

3) прикупљене честице се избацују из електрода и прикупљају у силосима за одлагање. Јони произведени у високонапонским коронама изазивају пуњење честица. Електрична поља и короне, осим што су неопходне за пуњење честица обезбеђују и конверзију наизменичне у једносмерну струју, коришћењем високонапонских трансформатора и исправљача. Механичким ударцима или вибрацијом електродних тањира постиже се уклањање прикупљених честица. Електростатички преципитатор се често користи због високе поузданости и ефикасности приликом контроле тоталне емисије честица. Још један ефикасан начин за контролу гасова киселе реакције је сува сорбентна ињекција (DSI). У процесу DSI, суве алкалне материје се убризгавају у димни гас у сувом вентури филтеру, унутар цевног система, или у самој цеви испред контролног уређаја за честице. Алкални материјал реагује са киселинама у димном гасу и неутралише их. Филтери од тканине се налазе низводно од DSI и:

- 1) контролишу честице генерисане инсинератором,
- 2) хватају производе реакције DSI и неизреаговани део сорбента и
- 3) повећавају контактено време сорбент/кисели гас, и тиме повећавајући ефикасност уклањања киселих гасова и искоришћеност сорбента.

Филтери од тканине се обично користе са DSI јер обезбеђују високи сорбент/кисели гас контакт. Мање су осетљиви на промене у односу на друге контролне уређаје честица, јер раде са константном ефикасношћу. Потенцијални недостатак ESP у коњујкцији са DSI је тај, да сорбент повећава електричну отпорност прикупљања честица. Овај феномен доводи до тога да се честице теже пуне, и самим тим и сакупљају. Високи отпор може то надокнадити повећањем површине и величине ESP или кондиционирањем димних гасова.

Главни фактори који утичу на DSI перформансе су температура димног гаса, температура кондензације киселог гаса, и однос сорбент-кисели гас. Перформансе DSI се побољшавају, како се разлика између димног гаса и температуре кондензације киселог гаса смањују, а однос између сорбента и киселог гаса се повећава. Ефикасност уклањања киселог гаса са DSI, такође зависи од типа сорбента и обима мешања сорбента са димним гасом. Сорбенти који су успешно примењени укључују хидратисани креч ($\text{Ca}[\text{OH}]_2$), натријум хидроксид (NaOH) и натријум бикарбонат (NaHCO_3). За хидратисани креч, DSI може постићи 80 % - 95 % уклањања HCl и 40 % - 70 % уклањања SO_2 , у одговарајућим условима рада.

Основна предност суве сорбентне ињекције у поређењу са мокрим филтерима је релативна једноставност припреме сорбента, руковање, систем убризгавања, као и

лакше руковање и одлагање сувог отпада. Основни недостаци су нижа стопа искоришћености сорбента и одговарајуће веће стопе сорбента и одлагања отпада.

У процесу сушења спреј техником, густе раствор креча се убризгава у спреј за сушење (SD), кроз ротациони атомизер или двоструким млазницама. Вода у раствору испарава приликом хлађења димног гаса, а креч реагује са киселим гасовима како би се формирале калцијумове соли, које се могу уклонити контролним уређајем за честице.

Спреј за сушење је дизајниран да обезбеди одговарајући контакт и време задржавања како би се произвео суви производ пре напуштања SD адсорберског суда. Време задржавања у суду је углавном, 10-15 секунди. Честице које напуштају SD (пепео, калцијумове соли, и неизреаговани хидратисани креч) се прикупљају путем филтера од тканине или електростатичких преципитатора.

Емисиони фактори и оцене емисионих фактора за инсинераторе са контролисаним ваздухом су приказани у табели 4-10. Емисиони фактори хлорисаног дибензо-п-диоксида за инсинераторе са контролисаним ваздухом и оценама за сваки фактор приказани су у табелама 4-11 и 4-12, док су емисиони фактори хлорисаних дибензофурана за инсинераторе са контролисаним ваздухом приказани у табелама 4-13 и 4-14. За емисију контролисану мокрим филтерима, емисиони фактори су приказани одвојено за ниске, средње, и високо енергетске мокре филтере. Подаци дистрибуције величина честица за инсинераторе са контролисаним ваздухом, за неконтролисане и контролисане емисије пратећи средње енергетски мокри филтер/филтер од тканине и ниско енергетски мокри филтер приказани су у табели 4-15. Емисиони фактори и оцене емисионих фактора за загађујуће супстанце и киселе гасове, метале, диоксине и фуране, за инсинераторе са ротационом пећи су приказани у табелама 4-16, 4-17 и 4-18. Емисиони подаци нису доступни за патогене, јер не постоји прихваћена методологија за мерење ових емисија.

Табела 4-10. Емисиони фактори за NO_x, CO, SO₂, укупне честице, Pb, TOC, HCl, PCBs, Al, Sb, As, Ba, Be, Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Hg, Ni, Ag, Tl, SO₃, HBr, HF и Cl за инсинераторе медицинског отпада са контролираним ваздухом
Оцена (А-Е) за сваки фактор

ВРСТА ФИЛТЕРА	ЕМИСИОНИ ФАКТОР																											
	NO _x	CO	SO ₂	Ук. чест ице	Pb	TOC	HCl	PCBs	Al	Sb	As	Ba	Be	Cd	Cr	Cu	Fe	Mn	Hg	Ni	Ag	Tl	SO ₃	HBr	HF	Cl		
Неконтролисани	A	A	B	B	B	B	C	E	E	D	B	D	D	B	B	E	C	C	C	B	D	D		D	D	E		
Ниско-енергетски филтери/филтер од тканине				E			E																					
Средње-енергетски филтери/ филтер од тканине				E	E		E			E	E	E		E	E				E	E	E			E				
Филтер од тканине			E	E	E	E	E				E				E													
Ниско-енергетски филтери			E	E	E	E	E				E			E	E		E	E	E	E								
Високо енергетски филтери			E	E	E	E	E			E	E			E	E			E	E	E	E							
Сува сорбентна ињекција / филтер од тканине			E	E	E	E	D		E	E	E	E		E	E	E			E	E	E							
Сува сорбентна ињекција /Карбонска ињекција/ филтер од тканине			E	E	E		E		E	E	E	E	E	E	E	E			E	E	E			E	E			
Сува сорбентна ињекција / филтер од тканине			E	E	E		E							E	E				E				E					
Сува сорбентна ињекција / Електростатички преципитатор			E	E	E		E				E			E	E				E	E								

Табела 4-11. Емисии фактори хлорисаног дибензо-п-диоксина за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом

Оцена (А-Е) за сваки фактор^а

Сродна класа ^б	Неконтролисани			Филтер од тканине			Мокри филтер			DSI/FF ^с		
	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНО Г ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА
TCDD												
2,3,7,8-	5,47 E-08	2,73 E-08	E	6,72 E-09	3,36 E-09	E	1,29 E-10	6,45 E-11	E	5,61 E-10	2,81 E-10	E
Total	1,00 E-06	5,01 E-07	B	1,23 E-07	6,17 E-08	E	2,67 E-08	1,34 E-08	E	6,50 E-09	3,25 E-09	E
PeCDD												
1,2,3,7,8-							6,08 E-10	3,04 E-10	E			
Total							5,53 E-10	2,77 E-10	E			
HxCDD												
1,2,3,6,7,8-	3,78 E-10	1,89 E-10	E				1,84 E-09	9,05 E-10	E			
1,2,3,7,8,9-	1,21 E-09	6,07 E-10	E				2,28 E-09	1,14 E-09	E			
1,2,3,4,7,8-							9,22 E-10	4,61 E-10	E			
Total							5,77 E-10	2,89 E-10	E			
HpCDD												
1,2,3,4,6, 7,8-	5,23 E-09	2,62 E-09	E				6,94 E-09	3,47 E-09	E			
Total							1,98 E-09	9,91 E-10	E			
OCDD - Total	2,21 E-08	1,11 E-08	E									
Total CDD	2,13 E-05	1,07 E-05	B	2,68 E-06	1,34 E-06	E	1,84 E-06	9,18 E-07	E	3,44 E-07	1,72 E-07	E

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података

^бОпасне загађујуће материје

^сFF = Филтер од тканина

DSI = Сува сорбентна ињекција

Табела 4-12. Емисиони фактори хлорисаног дибензо-п-диоксида за инсинераторе медицинског отпада са контролираним ваздухом
Оцена (А-Е) за сваки фактор^а

Сродна класа ^б	DSI/Угљеник ињекција/FF ^с			DSI/ESP ^д		
	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА
ТЦЦД 2,3,7,8- Тотал	8,23 E-10	4,11 E-10	E	1,73 E-10	8,65 E-11	E
ПеЦЦД 1,2,3,7,8- Тотал						
ХхЦЦД 1,2,3,6,7,8- 1,2,3,7,8,9- 1,2,3,4,7,8- Тотал						
ХпЦЦД 2,3,4,6,7,8- 1,2,3,4,6,7,8- Тотал						
ОЦЦД - Тотал						
Тотал ЦЦД	5,38 E-08	2,69 E-08	E			

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података

^бОпасне загађујуће материје

^сFF = Филтер од тканине

DSI = Сува сорбентна ињекција

^дESP = Електростатички преципитатор

Табела 4-13. Емисиони фактори хлорисаних дибензофурана за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом
Оцена (А-Е) за сваки фактор^а

Сродна класа ^б	Неконтролисани			Филтер од тканине			Влажни филтер			DSI/FF ^с		
	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА
TCDF												
2,3,7,8-	2,40 E-07	1,20 E-07	E	3,85 E-08	1,97 E-08	E	1,26 E-08	6,30 E-09	E	4,93 E-09	2,47 E-09	E
Total	7,21 E-06	3,61 E-06	B	1,28 E-06	6,39 E-07	E	4,45 E-07	2,22 E-07	E	1,39 E-07	6,96 E-08	E
PeCDF												
1,2,3,7,8-	7,56 E-10	3,78 E-10	E				1,04 E-09	5,22 E-10	E			
2,3,4,7,8-	2,07 E-09	1,04 E-09	E				3,07 E-09	1,53 E-09	E			
Total							6,18 E-09	3,09 E-09	E			
HxCDF												
1,2,3,4,7,8-	7,55 E-09	3,77 E-09	E				8,96 E-09	4,48 E-09	E			
1,2,3,6,7,8-	2,53 E-09	1,26 E-09	E				3,53 E-09	1,76 E-09	E			
2,3,4,6,7,8-	7,18 E-09	3,59 E-09	E				9,59 E-09	4,80 E-09	E			
1,2,3,7,8,9-							3,51 E-10	1,76 E-10	E			
Total							5,10 E-09	2,55 E-09	E			
HpCDF												
1,2,3,4,6,7,8-	1,76 E-08	8,78 E-09	E				1,79 E-08	8,97 E-09	E			
1,2,3,4,7,8,9-	2,72 E-09	1,36 E-09	E				3,50 E-09	1,75 E-09	E			
Total							1,91 E-09	9,56 E-10	E			
OCDF - Укупно	7,42 E-08	3,71 E-08	E				4,91 E-10	2,45 E-10	E			
Укупни CDF	7,15 E-05	3,58 E-05	B	8,50 E-06	4,25 E-06	E	4,92 E-06	2,46 E-06	E	1,47 E-06	7,37 E-07	E

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података

^бОпасне загађујуће материје

^сFF = Филтер од тканине

DSI = Сува сорбентна ињекција

Табела 4-14. Емисиони фактори хлорисаних дибензофурана за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом
Оцена (А-Е) за сваки фактор^а

Сродна класа ^б	DSI/Угљеник ињекција/FF ^с			DSI/ESP ^д		
	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА	lb/ton	kg/Mg	ОЦЕНА ЕМИСИОНОГ ФАКТОРА
TCDF						
2,3,7,8-	7,31 E-10	3,65 E-10	E	1,73 E-09	8,66 E-10	E
Total	1,01 E-08	5,07 E-09	E			
PCDF						
1,2,3,7,8-						
2,3,4,7,8-						
Total						
HxCDF						
1,2,3,4,7,8-						
1,2,3,6,7,8-						
2,3,4,6,7,8-						
1,2,3,7,8,9-						
Total						
HpCDF						
1,2,3,4,6,7,8-						
1,2,3,4,7,8,9-						
Total						
OCDF - Total						
Total CDF	9,47 E-08	4,74 E-08	E			

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података.

^бОпасне загађујуће материје

^сFF = Филтер од тканине

DSI = Сува сорбентна ињекција

^дESP = Електростатички преципитатор

Табела 4-15. Дистрибуција величина честица за инсинераторе медицинског отпада са контролисаним ваздухом- емисија честица
Оцена емисионог фактора^а: Е

		Филтер
Пречник	Неконтролисана кумулативна маса	Кумулативна маса % мања од
(µm)	% мања од одређене величине	одређене величине
0,625	31,1	0,1
1,0	35,4	0,2
2,5	43,3	2,7
5,0	52,0	28,1
10,0	65,0	71,9

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05

Табела 4-16. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи емисиони фактори за загађујуће супстанце и киселе гасове
Оцена емисионог фактора: Е

Загађивач	Неконтролисани		SD/ Филтер од тканине ^б		SD/Угљеник ињекција/FF ^с		Високо енергетски филтер	
	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg
Угљен моноксид	3,82 E-01	1,91 E-01	3,89 E-02	1,94E-02	4,99 E-02	2,50 E-02	5,99 E-02	3,00 E-02
Азотни оксиди	4,63 E+00	2,31 E+00	5,25 E+00	2,63E+00	4,91 E+00	2,45 E+00	4,08 E+00	2,04 E+00
Сумпор-диоксид	1,09 E+00	5,43 E-01	6,47 E-01	3,24E-01	3,00 E-01	1,50 E-01		
PM	3,45 E+01	1,73 E+01	3,09 E-01	1,54E-01	7,56 E-02	3,78 E-02	8,53 E-01	4,27 E-01
TOC	6,66 E-02	3,33 E-02	4,11 E-02	2,05E-02	5,05 E-02	2,53 E-02	2,17 E-02	1,08 E-02
HCl ^д	4,42 E+01	2,21 E+01	2,68 E-01	1,34E-01	3,57 E-01	1,79 E-01	2,94 E+01	1,47 E+01
HF ^д	9,31 E-02	4,65 E-02	2,99 E-02	1,50E-02				
HBr	1,05 E+00	5,25 E-01	6,01 E-02	3,00E-02	1,90 E-02	9,48 E-03		
H ₂ SO ₄							2,98 E+00	1,49 E+00

^аРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података.

^бSD = Сушилица у спреју

^сFF = Филтер од тканине

^дОпасне загађујуће материје

Табела 4-17. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи емисиони фактори за метале^a

Оцена емисионог фактора: Е

Загађивач	Неконтролисани		SD/Филтер од тканине ^b		SD/Угљеник ињекција/FF ^c	
	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg
Алуминијум	6,13 E-01	3,06 E-01	4,18 E-03	2,09 E-03	2,62 E-03	1,31 E-03
Антимон ^d	1,99 E-02	9,96 E-03	2,13 E-04	1,15 E-04	1,41 E-04	7,04 E-05
Арсеник ^d	3,32 E-04	1,66 E-04				
Баријум	8,93 E-02	4,46 E-02	2,71 E-04	1,35 E-04	1,25 E-04	6,25 E-05
Берилијум ^d	4,81 E-05	2,41 E-05	5,81 E-06	2,91 E-06		
Кадмијум ^d	1,51 E-02	7,53 E-03	5,36 E-05	2,68 E-05	2,42 E-05	1,21 E-05
Хром ^d	4,43 E-03	2,21 E-03	9,85 E-05	4,92 E-05	7,73 E-05	3,86 E-05
Бакар	1,95 E-01	9,77 E-02	6,23 E-04	3,12 E-04	4,11 E-04	2,06 E-04
Олово ^d	1,24 E-01	6,19 E-02	1,89 E-04	9,47 E-05	7,38 E-05	3,69 E-05
Жива ^d	8,68 E-02	4,34 E-02	6,65 E-02	3,33 E-02	7,86 E-03	3,93 E-03
Никл ^d	3,53 E-03	1,77 E-03	8,69 E-05	4,34 E-05	3,58 E-05	1,79 E-05
Сребро	1,30 E-04	6,51 E-05	9,23 E-05	4,61 E-05	8,05 E-05	4,03 E-05
Талијум	7,58 E-04	3,79 E-04				

^aРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података

^bSD = Сушилица у спреју

^cFF = Филтер од тканине

^dОпасне загађујуће материје

Табела 4-18. Инсинератор за медицински отпад са ротационом пећи емисиони фактори за диоксине и фуране
Оцена емисионог фактора: Е

Сродна класа ^d	Неконтролисани		SD/Филтер од тканине ^b		SD/Угљеник ињекција/FF ^c	
	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg	lb/ton	kg/Mg
2,3,7,8-TCDD	6,61 E-10	3,30 E-10	4,52 E-10	2,26 E-10	6,42 E-11	3,21 E-11
Укупни TCDD	7,23 E-09	3,61 E-09	4,16 E-09	2,08 E-09	1,55 E-10	7,77 E-11
Укупни CDD	7,49 E-07	3,75 E-07	5,79 E-08	2,90 E-08	2,01 E-08	1,01 E-08
2,3,7,8-TCDF	1,67 E-08	8,37 E-09	1,68 E-08	8,42 E-09	4,96 E-10	2,48 E-10
Укупни TCDF	2,55 E-07	1,27 E-07	1,92 E-07	9,58 E-08	1,15 E-08	5,74 E-09
Укупни CDF	5,20 E-06	2,60 E-06	7,91 E-07	3,96 E-07	7,57 E-08	3,78 E-08

^aРеференце 7-43. Извор класификационих кодова 5-01-005-05, 5-02-005-05. Празна поља указују да нема података.

^bSD = Сушилица у спреју

^cFF = Филтер од тканине

^dОпасне загађујуће материје

5. ПРОЦЕНА И УПРАВЉАЊЕ РИЗИКОМ ОД ФАРМАЦЕУТСКИХ ПРОИЗВОДА У ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ

5.1 Методолошки аспекти процене ризика по животну средину

Фармацеутски производи у животној средини проучавају се већ неколико деценија. Ипак, најстарија истраживања која се тичу њиховог животног циклуса и понашања у животној средини датирају још из средине прошлог века (*Zondek и Sulman, 1943; Soulides и други, 1962; Tabak и Bunch, 1970*), док су се нешто касније, појавила и прва истраживања о њиховим ефектима (*Berland и Maestrin, 1969; Manten, 1971; Blume и други, 1976; Rurainski и други, 1977; Patten и други, 1980*). Од 1980. године, па до сада, објављено је више истраживања о употреби, емисији, животном циклусу, појави и ефектима фармацеутских производа.

Процена ризика фармацеутских производа по животну средину се налази у агенди националних и наднационалних регулаторних нивоа. Суштинске, фармаколошке особине лекова заиста оправдавају њихову процену ризика приликом регистрације, што се види на следећим карактеристичним примерима:

1. Алармантни пад популације лешинара (95 %) у Пакистану 1990-их, због употреба анти-инфламаторног лека диклофенака код говеда (*Оакс и други, 2004*), што опет доводи у питање регулацију пестицида;
2. Популација птица грабљивица је значајно опала (до 91 %) у Европи 1960-их, што је приписано инсектицидима, средствима за третман семена и мамцима за глодаре, који су примењивани у пољопривреди ради заштите биља (*Crampr, 1963; Koeman и други, 1972; Mendenhall и Pank, 1980; Hill и Fleming, 1982*).

Дефинисање постојећег правног и регулаторног оквира у односу на ове конкретне резултате истраживања, укључивало је између осталог, забрану више врста пестицида. Међутим, при првим појавама опадања популације птица у Европи, супстанце које су биле укључене нису биле пестициди, али су примењиване у ветеринарству, као лекови или храна за стоку (*Ludke и Locke, 1976; Hill и Mendenhall, 1980; Henny и други, 1985*).

После ових сазнања, намеће се закључак да су регулаторне мере предузете за заштиту биљака у односу на заштиту животну средину, такође неопходне и за фармацеутске производе. Мере које се предузимају, не треба ограничити само на питање секундарног тровања. Третман риба је као резултат имао високе концентрације окситетрациклина у површинским водама (*Staeb и други, 2004*), док је употреба етинил-естрадиола као контрацептивног средства допринела појави естрогенских ефеката код риба (*Vethaak и други, 2002*).

Пестициди и фармацеутски производи су веома сличне хемијске супстанце, посебно са биолошке и хемијске перспективе. Два добра примера су варфарин и парацетамол. Терапеутска употреба варфарина спречава болест тромбоемболизам, док исто једињење када се користи као родентицид, веома ефикасно убија мишеве и пацове. Парацетамол је широко познат као лек за ублажавање бола, који такође ефикасно контролише „Brown Tree” змије када се угради у мамцима (Johnston и други, 2002). Стрептомицин и антибиотски окситетрациклин се користе као лекови и као пестициди за третирање усева (EC, 2006).

Дефинисање лекова за људску и ветеринарску употребу је битан предуслов за озбиљнију и опширнију анализу о утицају фармацеутских производа на животну средину. У директивама ЕУ 2001/79/ЕС, 2001/82/ЕС и 2001/83/ЕС за добијање дозволе за адитиве и лекове дата је следећа дефиниција: *„Било која супстанца или комбинација супстанци за лечење или спречавање болести код животиња је ветеринарски лек, такође и ако се примењује са циљем доношења медицинске дијагнозе, обнављања, исправљања или модификације физиолошких функција“*. Супстанце које се додају храни за животиње ради повећања производње, без спречавања било какве болести, укључене су у адитиве хране. Супстанце које се користе за лечење, дијагностику или спречавање болести, али и обнављање, исправљање и модификацију физиолошких функција човека, класификују се као лекови за људску употребу. Синоними који су у употреби, када су у питању лекови су фармацеутски производи, хемикалије, једињења и материје. Треба знати да се сам процес регистрације тиче искључиво: лекова за људску и ветеринарску употребу, оних који садрже активне састојке (супстанце) и помоћних материја. У односу на процес регистрације, политика квалитета животне средине се бави супстанцама у деловима, као и активностима правних лица које се баве емисијом тих супстанци. Приликом регистрације, лек је производ са одређеном наменом, док је лек за политику квалитета животне средине супстанца (било да је сложено једињење, про-лек, метаболит итд.), емитована или присутна у животној средини.

Тежиште у овом делу рада је на истраживању управљања утицајем који фармацеутски производи имају на животну средину, као и процени ризика лекова за људску употребу, у циљу добијања одређене полазне тачке за упоређивање процене ризика лекова за људску употребу. Истраживањем је показано који су циљеви заштите животне средине и како генерално функционише процена ризика.

Управљање ризиком

Примарни циљ било које процене ризика фармацеутских производа по животну средину треба да буде смањење утицаја и правилно управљање ризиком. Процена се мора урадити, са циљем смањења или прихватања ризика за фармацеутске производе (лекове) и њихове активности (нпр. емисија остатака лекова). Употреба фармацеутских производа у Европској унији је регулисана посебним законима и прописима, док су активности у вези са квалитетом животне средине регулисане општим законима. Сви законски прописи су повезани да објашњавају који закон је „старији“, ако дође до одређених преклапања.

У циљу заштите здравља потрошача, животиња, професионалних корисника, као и унутрашњег тржишта, коришћење фармацеутских производа је регулисано посебним прописима. Оквир регистрационе процедуре и процене ризика се састоји од Европске комисије, директиве Савета и прописа о регистрацији, европске политике, судске праксе и глобалних трговинских споразума. Приликом регистрације, у складу са принципом да загађивач животне средине сноси трошкове (плаћа), обавеза доказивања је на подносиоцу пријаве. Процес доношења одлуке и моделе ризика треба оптимизовати, тј. смањити трошкове за друштво, смањењем негативног утицаја на животну средину (због лажних резултата, што за последицу има регистрацију штетних производа), и смањењем економске штете (због погрешних резултата, које доводе до одбијања безопасних производа). Такође, сам процес процене не треба да омета правовремено реаговање за уклањање опасности, као ни развој самог фармацеутског производа.

Управљање квалитетом животне средине и активностима које се тичу загађивача, предмет је великог броја директива и прописа о квалитету воде, ваздуха и земљишта. Сви ови прописи функционишу на основу претпоставке да су забрањене све радње које могу довести до загађења, осим ако немају дозволу од надлежног органа. Самим тим, у циљу емисије остатка лекова, потребно је имати дозволу која мора прописивањем одређених техника, регулисати емисију као и максималну дозвољену концентрацију супстанце у животној средини. Надлежни органи треба да дефинишу стандарде квалитета за све супстанце које могу негативно да утичу на животну средину, и да развију акциони план управљања ресурсима на локалу (*Van Rijswijk, 2001*).

Управљање животном средином и дозволе коју производ мора да има, два су главна дела политике ефикасног управљања ризиком фармацеутских производа. Процена

ризика је кључни процес, у коме и доносиоци одлука и научници утврђују коначни резултат. Лица која управљају ризиком морају да јасно укажу шта је то што треба проценити, односно да идентификују опасност. Документи законодавства и политике, који се тичу животне средине, важни су извори информација о циљевима заштите регистрације фармацеутских производа. Лица која управљају ризиком - доносиоци одлука, морају одлучивати на основу анализе ризик - корист, а такође су у обавези да прецизирају који ниво заштите треба укључити у заштиту циљева. То је искључиво право доносиоца одлука, а због могућих злоупотреба, ова активност треба бити обавезно под „лупом“ јавности. Стручна јавност (научници) је у обавези да обезбеди информације о значају појединих опасности, како би изабрани ниво заштите био у складу са квалитетом процене, као и да о значају својих одлука на транспарентан начин обавести лица која управљају ризиком. Коначно, одговорност научника је и да процене животни циклус и ефекте деловања фармацеутских производа, у складу са вежећим стандардима и да саопште информације битне за анализу ризик - корист (Montforts, 2007).

5.1.1 Модел процене ризика

Животна средина је угрожена када фармацеутски производ допре до ње. Емисија и транспорт, трансформација, концентрација и ефекат фармацеутских производа, су под утицајем животне средине и рецептора (нпр. врсте или популације). Значајним, просторним и временским варијаблама подложни су делови животне средине као што су земљиште, клима и биолошки рецептори (заједнице, врсте). Како је немогуће проценити ризик свих комбинација хемијских супстанци и фактора животне средине, постоји утврђена потреба за предвиђањем животног циклуса и изложености концентрацијама, као и повезаних ризика. Да би се то постигло, потребни су модели животне средине и одговарајуће вредности параметра модела. Разликују се два нивоа моделирања: ниво модела комплетног ризика који покрива процес процене ризика животне средине и подниво о животном циклусу и моделима утицаја, који функционишу у оквиру тог процеса.

Модел ризика подразумева све активности које су укључене у процес процене ризика, укључујући њихову хармонизацију и комуникацију са лицима која управљају ризиком. Приказ идентификације опасности, изложености, процене ефекта и карактеризације ризика представљен је на слици 5-1, као модел ризика. Фаза у којој су окарактерисане

могуће опасности, назива се фаза идентификације опасности. Емисија фармацеутских производа у различитим деловима животне средине је уједно и почетак израде процене изложености. Користећи моделе емисије и изложености, као и податке мониторинга, она се бави свим путевима изложености. Коришћењем више модела, на пример, модела доза - ефекат и података мониторинга, као и интеграције резултата модела ефекта, процена ефекта се бави идентификованим опасностима, док карактеризација ризика комбинује све прикупљене информације.

Модел ризика преводи све циљеве заштите у неку конкретну вредност: нпр. вероватноћа, концентрација, доза и коефицијент ризика. Модел ризика је добар колико је добра најслабија карика у моделу, било да је циљ заштита, изложеност или ефекти (укључујући надгледану изложеност) тумачење података о ефектима деловања, или интеграција изложености и ефекта.

Окарактерисани ризик можемо класификовати у категорије које помажу у балансирању анализе ризик - корист, као и у идентификовању мера које треба предузети. Подаци мониторинга су неопходни за проверу тачности и адекватности самог система управљања ризиком. На крају, остварени квалитет процене ризика зависиће од тачности расположивих података, као и од избора модела и параметара моделирања (WRc-NSF, 2001). Важно је напоменути да се могућности модела морају огледати у процесу доношења одлука, на пример, у примени најгорег могућег сценарија, приликом употребе сигурносних фактора или у избору адекватних интервала поузданости. Код ниских нивоа концентрације, моделирање захтева довољно високе факторе сигурности, као и разумевање свих релевантних животних циклуса и ефекта процеса. Између циља заштите и методологије за процену ризика требало би да постоји добро „слагање“, у смислу да треба да буде јасно које ситуације методологија представља, и који ниво заштите и сигурности имају предвиђања (*cf. Forbes и Calow, 2002; Tarazona и други, 2002*). Модел ризика треба да као резултат има предвиђања са освртом на ниво квалитета у различитим деловима животне средине. Искључење делова животне средине (земљиште, површинске, подземне и пијаће воде и седименти), било зато што је модел требао бити покривен другим субмоделима, или зато што модели треба тек да буду развијени, у великој мери смањује ризик карактеризације, а самим тим и доношење одлука.

У следећем делу рада разматран је модел ризика за фармецеутске производе који се користе за људску употребу, а наглашене су и регулаторне потребе и изазови истраживања.

Процена ризика приликом регистрације лекова за људску употребу

Директива 2001/83/ЕС, о регистрацији фармацеутских производа за људску употребу, са изменама и допунама, не садржи експлицитне циљеве о заштити животне средине, већ само процедуралне смернице. Директива 2001/83/ЕС, са изменама 2004/27/ЕС, укључује ризик животне средине у дефиницији ризика, али искључује ризик животне средине из анализе ризик - корист. Ипак, према члану 8.3. (са), процена ризика по животну средину је потребна уз сваки нови захтев за издавање одобрења за употребу фармацеутског производа, укључујући и генеричке. Приступ процени ризика је прецизно дефинисан у Техничком упутству TGD (енгл. TGD - Technical guidance document), а емисија у животној средини је предвиђена примарно, путем отпадних вода.



Слика 5-1. Основни модел управљања ризиком
(Di Guardo и други, 2003)

У првој фази процене ризика, процена перзистентности, биоакумулације и токсичности PBT (енгл. PBT - **P**ersistence, **b**ioaccumulation, and **t**oxicity), је изведена према Техничком упутству (TGD), за нове и постојеће супстанце и биоцидне производе (EC, 2003).

Ако је $\log K_{ow} > 4,5$, прво треба процењивати перзистентност, па биоакумулацију и на крају токсичност, са циљем искључивања могућности да је супстанца перзистентна (P); ипак, ако је перзистентна, онда није биоакумулирајућа (B); и на крају, ако је биоакумулирајућа, није токсична (T). На овај начин, могућност да PBT супстанце дођу у апотеке је практично искључена.

У првој фази, предвиђена концентрација у животној средини PEC (енгл. PEC - **P**redicted **e**nvironmental **c**oncentration) од 10 ng l^{-1} у површинским водама је предложена као активирајућа вредност за наставак процене ризика у другој фази. Опште је прихваћено да генотоксичност није разлог за прескакање дефинисане вредности, као за естрогенске ефекте, јер се ефекти генотоксичности, као код нормалне токсичности, касније откривају у тестовима у воденој средини (*Roex и други, 2001*). Научна основа за дефинисану активирајућу вредност је сама по себи лоша за друге терапијске врсте (*Montforts, 2005*), али у смерницама је дефинисано да оне могу бити ревидиране, ако је доступно више дугорочних информација.

Друга фаза процене ризика је подељена у два дела: А и Б. Предвиђена концентрација изложености (PEC) у II фази, дела А је иста као и у фази I, и базира се на једноставном моделу разблаживања, у коме је укупна годишња потрошња разблажена изнад укупне количине произведене отпадне воде. Концентрација у отпадној води се коришћењем подразумеваног фактора разблаживања 10, даље смањује до површинских вода. Присуство метаболита је игнорисано, тако да се процена ризика базира на основу укупних остатака, представљајући „најмоћнију“ супстанцу. У већини случајева, та супстанца је фармацеутски производ. Задржавање у третману отпадних вода WWTP (енгл. WWTP - **W**astewater **t**reatment **p**lants) се не може проценити пре дела Б. Само у Б делу се људски метаболити излучују у фракцијама испод 10 %, који је искључен из процене, док се фракције веће од 10 % могу надаље процењивати.

Предвиђене концентрације без ефекта PNEC (енгл. PNEC - **P**redicted **n**o-**e**ffect **c**oncentration) се добијају за површинске воде из базног скупа хроничних акватичних података у складу са Техничким упутством (*EC, 2003*).

Поред површинских вода, такође се процењују и подземне воде, земљиште и седименти. Ако више од 10 % дозе у воденом седиментном систему остаје у седиментима након 14 дана, треба испитати ризик седиментних организама. Ако је коефицијент расподеле органског једињења између угљеника и воде K_{oc} (енгл. K_{oc} - **S**oil **o**rganic **c**arbon-**w**ater **p**artitioning **c**oefficient) за фармацеутске производе већи од $10\,000 \text{ l kg}^{-1}$, треба испитати ризик по земљиште коришћењем методе нитрификације и лабораторијских тестова на биљкама и глистама. Концентрација изложености у подземним водама се заснива на немачком моделу *Exposit* и полази од претпоставке да је концентрација у подземним водама, након инфилтрације, једна четвртина концентрације у површинским водама (*Winkler, 2001 a, b*).

Метаболити насупрот фармацеутским производима

На основу приступа укупних остатака, који је такође усвојен на ветеринарској међународној конференцији о хармонизацији VICH (енгл. VICH - Veterinary international conference on harmonization) ветеринарских лекова (VICH, 2000), може се претпоставити, да процена на основу фармацеутских производа, генерално има заштитну улогу за ризик од стране метаболита у погледу екотоксичности. Овај модел ризика, на тај начин избегава вишеструке, самим тим и скупе студије о метаболитима у раним фазама процене ризика, у смислу, ако овај најгори случај показује да нема ризика по животну средину, није потребно предузимати додатне активности.

Након процене засноване на најактивнијем састојку, и уколико одсуство ризика по животну средину буде неизвесно, у смерницама Европске агенције за лекове ЕМЕА (енгл. EMEA - European medicines agency), се једино врши процена људских метаболита излучених у фракцијама мањих од 10 %, односно, одбацују се ове фракције. Стратегија за фракције метаболита већих од 10 %, или за фракције метаболита генерисане у оквиру животне средине није спроведена. У наставку рада биће приказан преглед постојећих приступа о процени ризика метаболита у безбедоносном тестирању фармацеутских производа и процени ризика од пестицида. На основу искуства, направљен је предлог за процену ризика на животну средину метаболита насталих од фармацеутских производа.

Могућност да штетни ефекти буду последица појаве метаболита, а не фармацеутских производа, приморава на предвиђање утицаја метаболита приликом процене ризика од фармацеутских производа. Како би се ово истражило, објављен је предлог о руковању метаболитима у сигурносном испитивању лекова намењених људској употреби MIST (енгл. MIST - Metabolites in safety testing). Њихове сугестије укључиле су дефиницију главних метаболита које треба безбедоносно испитати (Baillie и други, 2002): „У недостатку других научних разматрања, главни метаболит је онај који чини 25 % или више изложености циркулацији материјала који је повезан са лековима“.

Ова дефиниција је довела до могућности да могу да се превиде мањи, али такође ризични метаболити (Hastings и други, 2003), што је истраживачима дало прилику да истакну оно што су сматрали флексибилном природом дефиниције (Baillie и други, 2003). Безбедоносно тестирање метаболита може да се ради, не само на основу критеријума великих количина, већ у комбинацији са другим информацијама, као што је сличност са основним леком и присуство хемијски реактивних субституената (Smith и Obach, 2005).

Главна, неоспорна карактеристика метаболита у безбедоносном тестирању је чињеница да су они оцењивани, насупрот лековима који циркулишу у људском организму. Међутим, метаболити могу бити присутни у одређеним деловима животне средине, док код лекова то није случај. Кључно питање је, дакле, да ли су приступи приказани у сигурносном испитивању лекова намењених људској употреби, од помоћи приликом процене ризика метаболита у животној средини.

Процена метаболита у животној средини разликује се између регулаторног оквира рада, као резултата типичних разлика у начину деловања, и разлике у коришћењу и одредишту производа. У публикацијама MIST, лица која управљају ризиком оправдавају коришћење више критеријума у различитим оквирима рада. Примери критеријума у другим оквирима су:

- праг нечистоће присутне у фармацеутским производима намењеним људима;
- идентификација пестицида и процена ризика по животну средину 10 % пестицида у Америци (*OECD 2004*) и Европској унији (*ECCO 2002*);
- остаци метаболита у храни намењеној људској употреби.

Док са једне стране постоје велике разлике у начину примене различитих врста фармацеутских производа као што су ветеринарски лекови, пестициди и лекови који оправдавају избор различитих критеријума, са друге стране постоји мало фармаколошких разлика између активних супстанци. Све три категорије производа укључују фармаколошки активне супстанце, и све су категорисане као супстанце са специфичним начином деловања у оквиру шире области хемијских супстанци у животној средини (*De Wolf и други, 2005*). С обзиром да постоји врло мало релевантних информација о утицају метаболита на животну средину у односу на основна једињења, није оправдано дефинисати јединствену стратегију за фармацеутске производе. Потребно је користити информације и из других оквира рада, од којих је рад са пестицидима највише документован.

Информације које се тичу стратегије за процену метаболита, у оквиру дејства пестицида описане су у наставку рада. Потребно је напоменути, као упозорење, да су сва представљена истраживања базирана на акутним подацима из водене средине, и да могу бити недовољна за процену сублеталних ефекта због продуженог излагања или у процени копненог дела животне средине.

До сада је статистичким приступом евалуирало више од 200 активних састојака и 130 метаболита пестицида (*Auteri и други, 2002*). Установљено је да фреквенција у којој метаболити показују активност већу од 10 %, један у десет у односу на матична

једињења (Auteri и други, 2002). У комплементарном прегледу установљено је да у 30 % одабраних случаја, само је један метаболит биотоксичнији од основног једињења (Sinclair и Boxall, 2002). Међутим, ово је понекад укључивало про-лек. Ипак, разлози за високу токсичност метаболита су били присуство токсифоре (хемијска група која производи токсично дејство у токсин молекулу), већи акумулациони потенцијал или различити начини деловања (Sinclair и Boxall, 2002). На основу наведеног истраживања, вероватноћа да ће метаболит приказивати активност више од 1/10, је 0,1, иако се у неким случајевима може очекивати и другачији начин деловања.

Прагматични приступ о процени безбедности метаболита у животној средини је био широко распрострањен у прошлости. У мишљењу Научног одбора за биљке у Европској унији SCP (енгл. SCP - Scientific committee on plants), о метаболитима је истакнуто следеће саопштење: *„Што се тиче 10 % дефинисаних вредности, SCP подржава ово као прагматични скрининг приступ. Међутим, познато је да метаболити који се јављају на нижим нивоима, могу бити екотоксиколошки релевантни. Дакле, све доступне информације и стручна мишљења требају се користити за процену да ли метаболити присутни у концентрацији < 10 % требају бити узети у разматрање. Такве метаболите треба затим подвргнути процени ризика, а не специфичном оправдавању“*.

У процени ризика пестицида у воденој средини у Европској унији, критеријум од 10 % се користи за препознавање главних метаболита у односу на споредне, мање значајне (ECCO, 2002). Ипак, у пракси, подржавајући мишљење SCP, метаболити се узимају у разматрање, без обзира на критеријум процента. У упутствима за специфичну процену ризика за добијање одобрења за употребу пестицида, тежиште је било на релативном нивоу изложености у животној средини. Уколико је метаболит присутан у концентрацији > 10 %, у поређењу са основним једињењем, даља процена је оправдана. Идентификација метаболита је потребна чак и када је концентрација метаболита 5 %, пружајући прилику за процену стручњака о опасности мање значајних метаболита. У овом приступу пестицидима, препознајемо принципе MIST приступа: релативни критеријум за циркулишућа једињења (у животној средини), евентуално проширен са истраживањем структуре - активности. Критеријум од 10 % за метаболите у животној средини, осим пестицида у САД и ЕУ, разматран је и за ветеринарске лекове у глобалном оквиру VICH (CVMP, 2004). Критеријум за релативни вишак од 10 % се комбинује са другим информацијама, као што су сличност са основним једињењем и

присуство хемијски реактивних субституената. Стратегија процене за метаболите фармацеутских производа се развија у том смеру.

5.1.2 Ризик и квалитет животне средине

Када је реч о процени и контроли ризика по питању употребе лекова за људску употребу, воде, ветеринарских лекова и додатака храни, европско законодавство за квалитет воде и регистрацију производа је дефинисало обавезе чланицама Европске уније. Прописи о квалитету воде захтевају да њен ниво квалитета буде у складу са стандардима, и нуде низ инструмената политике за достигнуће тих стандарда. Прво, циљеви квалитета за фармацеутске производе морају бити усклађени са законским одредбама, а затим ти стандарди морају имати ефекте на политику, планирање и одлучивање. Спровођење доступних инструмената за квалитет воде, неће бити довољно за контролу испуштања фармацеутских производа, док у исто време законодавство не дозвољава директну судску ревизију стандарда квалитета употребе производа једног наспрам другог (*vis-à-vis*).

Опције за решавање ових недостатака су следеће:

- постављање стандарда квалитета за све хемијске супстанце у овим производима;
- преплитање ових стандарда квалитета у другим областима политике, као што је издавање дозвола које замењују појединачне дозволе. Приликом регистрације, стандарди квалитета се могу користити на посредан начин;
- одређивање специфичних области које морају имати посебну заштиту;
- информације о животној средини прикупљене приликом регистрације учинити доступним јавности;
- регулисати употребу ветеринарских лекова обележавањем производа и подзаконским актима.

Како би се постигли ови стандарди, неопходна је сарадња између регулаторних тела, као и коришћење свих могућности приликом усклађивања законодавства и имплементације. Методологија за процену ризика треба бити усклађена између постављања стандарда квалитета и процене ризика фармацеутског производа. На крају, директна веза између стандарда квалитета и процене ризика производа је неопходна за функционисање процене ризика у складу са законодавством (*Montforts и други, 2006*).

Постојеће европске директиве о квалитету воде у животној средини већ садрже стандарде који се тичу фармацеутских производа, иако, група производа под називом „фармацеутски производи“ није дефинисана у директивама о животној средини као што су Директиве 2006/11/ЕС о површинским водама, Директиве 80/68/ЕС о подземним водама и Директиве 98/93/ЕС о пијаћој води. Иако се термини „пестициди“ и „биоциди“ користе у овим директивама, они се односе на природу хемијских супстанци које доспевају у животну средину након производње, коришћења или одлагања. Након свега, када фармацеутски производ доспе у животну средину, задатак надлежног органа за квалитет животне средине је да процени ризик тог једињења по животну средину, а не, да ли је употреба пестицида или сам медицински третман изазвао загађење. Фармацеутски производи се квалификују као „биоцидни“, јер су биолошки активни, а многи се чак и користе због биоцидних својстава (*Montforts u De Knecht, 2002*).

Будући развој методологије

У оквиру аспекта моделирања ризика, постоји још истраживачких изазова, са тежиштем на кохерентности компонената модела ризика, вези између модела ризика и корисника и развоју методологије по питањима опасности, које тек треба решити. Неки изазови су настали из искуства у пракси, и обухватају следеће:

- У првој фази, кључ за процену РВТ је тачно одређивање $\log K_{ow}$. За високо липофилне супстанце (*Tolls u други, 2003*), спор метод мешања је пожељнији насупрот методе „мућкања“ (shake-flask). Међутим, лекови су често јонски и поларни, а подела јонских врста је такође функција јонске снаге и Ph вредности (*Escher u други, 2000*). Како би се комплетирао процена, морају се поставити еколошки релевантне референтне вредности за ове карактеристике;
- У првој фази РЕС калкулација зависи од годишње процене производње и мора бити добро документована. Да ли при оцењивању годишње потрошње, података о распрострањености болести и избору лекара између терапија, треба узети у обзир сезонске и регионалне разлике (*Cars u други, 2000; Abbas u Kratz, 2000; Baart u De Neeling, 2001*)? Калкулације у првој фази садрже термин „фактор продирања“. У овом случају се мисли на део опште популације која користи фармацеутски производ, а самим тим подсећа на део отпадних вода са остацима фармацеутских производа, које се у фази I контаминирају. Да ли подразумевани фактор продирања од 1 % треба бити одбачен на основу података о укупној

потрошњи у целој ЕУ? У локалним условима, фактор продирања је већи од 1 %. Имајући у виду да на сваких 10 000 становника постоји 200 болничких кревета, болница доприноси најмање 2 %, када су у питању отпадне воде у локалном постројењу за третман отпадних вода (*Feldmann и други, 2002*). Стална заступљеност одређених фармацеутских производа у болницама може се сматрати као недовољна за подразумевани фактор продирања од 1 %;

- Како уместо дугорочног испитивања риба, употребити информације о токсикологији сисара за процену утицаја на животну средину (*Huggett и други, 2005*)? Са перспективе еволуције, претпоставља се да су многи рецептори, ензими, канали и транспортери сачувани, и да се деле између различитих подгрупа. Међутим, још увек постоје ограничења у екстраполацији података о сисарима на основу интерних концентрација за ефекте водених врста које се односе на спољне концентрације. Са једне стране, ако су рецептори универзални, базно тестирање би требало бити адекватно за фармацеутске производе. Са друге, базно тестирање можда неће бити довољно, због различите осетљивости и различитих хомеостатских процеса, као и због присуства и других рецептора, а не само жељених. У тим случајевима, базно тестирање мора бити праћено додатним проценама, како би се испунио услов доказивања одсуства опасности.

За процену случаја фармацеутских супстанци на основу података о сисарима треба:

- Недвосмислено утврдити да су сензитивни рецептори хомологни, што значи да не постоје други релеватни рецептори;
- Да постоје убедљиви подаци о сензитивности рецептора, који омогућавају поређење са подацима о сисарима;
- Да супстанце буду процењене моделом квантитативног односа структуре и активности QSAR (енгл. QSAR - **Q**uantitative **s**tructure-**a**ctivity **r**elationship models). Постојећи однос између $\log K_{ow}$ и поделе крв - вода засноване су само на 1 литру неполарних једињења са $\log K_{ow}$ између 1,5 и 8. Чак и за неполарна једињења у одговарајућем $\log K_{ow}$ опсегу, резултатима треба веома пажљиво руковати;
- Да више информација о вези између унутрашњих и спољашњих концентрација буде доступно, између осталог, и о функцији активног транспорта.

Ова методологија треба бити потврђена од стране научне заједнице која се бави фармацеутским производима, резултирајући споразумом о параметеризацији модела, коришћењу сигурносних фактора и применљивости прописаних услова у поступку регистрације (*Huggett и други, 2005*), по следећим искуствима:

- Како би се предвиђења о изложености могла проверити након регистрације? За омогућавање контроле и мониторинга након регистрације (на пример, квалитет воде за пиће), и предузимање хитних мера у случају несреће, потребна је аналитичка метода за питање воде. Граница квантификације LOQ (енгл. LOQ - **Limit of quantification**) мора бити $0,1 \mu\text{g l}^{-1}$, или у складу са тим, нижа, ако је PNEC нижи. Ова аналитичка метода се може користити ако је доступна из студије о екотоксичности, иако LOQ можда неће бити довољно низак. Одговарајућа аналитичка метода би могла решити овај проблем;
- Предвиђање о изложености у подземним, као и у пијаћој води, постаје веома релевантно са гледишта заштите животне средине и здравствене заштите. Изложеност путем воде, земљишта или депонија треба узети у обзир приликом обављања процене ризика при регистрацији. Јасно је да су интереси регистрације блиско повезани са интересима заштите животне средине и јавног здравља;
- И на крају, уколико нису испуњени стандарди квалитета, за анализу трошкови - корист, биће неопходно користити показатеље стварног утицаја или трошкова. Процес регистрације за лекове је експонент процене ризика. Креатори политике, научници и друге заинтересоване стране (*ESC, 2001*), требају бити укључени у изражавање, мерење и оцењивање трошкова и користи за друштво, укључујући животну средину.

5.2 Методе процене изложености елемената животне средине

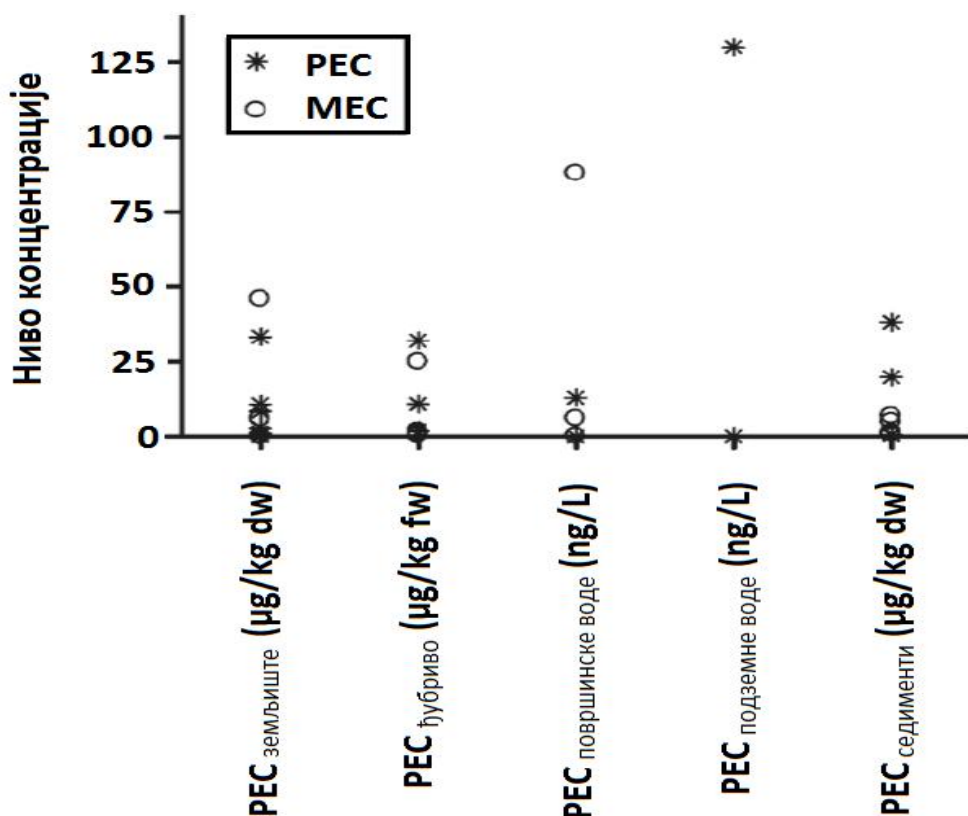
За израду квалитетне процене утицаја на животну средину који имају лекови за људску и ветеринарску употребу, неопходно је прво проценити потенцијал изложености копнених и водених организама активним фармацеутским састојцима из фармацеутских производа. У Европској унији је развијена процедура спровођења процене ризика који лекови имају по животну средину, пре одобравања комерцијалне употребе. Према смерницама ЕУ за процену ризика који имају ветеринарски (*VICH, 2004; CVMP, 2006*) и лекови за људску употребу (*CHMP, 2006*), фаза I процене

укључује прављење грубих прорачуна предвиђених концентрација изложености (РЕС), у релевантним деловима животне средине (нпр. земљиште, површинске и подземне воде). Уколико фаза I процене ризика покаже да постоји потенцијал за изложеност хемијским супстанцама у концентрацијама опасним по организме, у фази II се додатно мора прецизирати РЕС за различите делове животне средине. Процена изложености мора узети у обзир различите путеве и начине који утичу на доспеће лекова у животну средину. У неким случајевима, знамо како ове могуће начине изложености треба вредновати, док у другим, не постоји довољно података како би се урадила квалитетна процена изложености. У овом делу рада, извршене су процене изложености описане у ЕУ смерницама, упоређивањем предвиђене концентрације изложености РЕС (енгл. РЕС - **Predicted exposure concentrations**) и вредности генерисане коришћењем алата за процену изложености у фази I и II, са измереним концентрацијама у животној средини МЕС (енгл. МЕС - **Measured environmental concentrations**) за модел једињења. У наставку су дате и препоруке о неизвесности у оквиру процене изложености везане за доношење правног и регулаторног оквира.

Лекови за људску употребу који доспевају у животну средину - РЕС калкулације

Документ о смерницама ЕУ за процену ризика који имају лекови за људску употребу (CHMP, 2006), описује различите методе процене изложености у животној средини. Метод процене изложености у фази I укључује једноставан алгоритам који се може користити за добијање конзервативне процене изложености. Ако фаза I указује да постоји потенцијални ризик по животну средину, у случају да је једињење испуштено у животну средину, препоручују се софистициранији приступи у фази II за побољшање процене ризика. Табела 5-1. даје кратак преглед различитих алгоритама у фазама I и II који се препоручују за процену вредности РЕС.

Вероватни начин изложености се састоји од ослобађања фармацеутских производа у реципијентима воде, као резултат испуштања третираних отпадних вода из постројења за пречишћавање у површинске воде и укључен је у свим РЕС калкулацијама. Предвиђена концентрација изложености ($PEC_{\text{surfacewater}}$) површинских вода препоручена за процену у фази I (табела 5-1.), користи податке о максималној дневној дози (mg), препоручену од стране фармацеутских компанија које захтевају одобравање лека, предвиђен раст од 1 % на тржишту за процену фазе I, отпуштање 200 l отпадне воде дневно по становнику и фактор разблаживања 1:10 за испуштање отпадних вода у реципијентима воде.



Слика 5-2. Поређење PEC и MEC за ивермектин у животној средини
(C. D. Metcalfe, 2004)

Овај прорачун показује да се дневна доза лекова излучује у непромењеном облику преко урина и фецеса, и да нема губитка једињења унутар постројења за третман отпадних вода WWTP (енгл. WWTP – **W**astewater **t**reatment **p**lants). Ако процена ризика фазе I указује да постоји потреба да се унапреди процена у фази II, постоје сложенији алгоритми предложени у смерницама како би се усавршила почетна процена за концентрације у површинским водама. Ови прорачуни фазе II омогућавају да се подаци о реалнијим дневним дозама, степену људских екскреција и степену уклањања у WWTP укључе у калкулације за површинске воде (PEC_{surfacewater}).

Коначно, у фази II Б, информације о животном циклусу лека у животној средини требају бити интегрисане у PEC калкулације (табела 5-1.), иако не постоје специфична упутства, тј. смернице о томе како се подаци о животном циклусу могу применити у овом случају.

5.2.1 Процена ризика у воденим екосистемима

Поређења предвиђених и измерених концентрација - PEC наспрот MEC у нетретираним комуналним отпадним водама

Након узимања одређене дозе, фармацеутски производи доспевају у постројење за третман отпадних вода, као резултат екскреције - излучивања преко урина и фецеса. Калкулације, предвиђене концентрације изложености у фази I и II А, праве такозване конзервативне претпоставке о немогућности уклањања фармацеутских производа у WWTP. Стога, када постоји таква претпоставка да не долази до уклањања у WWTP, измерене концентрације фармацеутских производа у нетретираним комуналним отпадним водама треба да обезбеде разумну тачку поређења са PEC вредностима. За потребе израчунавања PEC ради поређења са MEC у отпадним водама које нису третиране, вредност коју укључујемо мора представљати проценат основног једињења који људи излучују након узимања лека.

Табела 5-1. PEC лекова за људску употребу у површинским водама из WWTP
(Kümmerer, 2008)

I фаза PEC Локална PEC	$= (\text{максимална дневна доза, mg}) \times 0.01^a / (200 \text{ l cap}^{-1} \text{ d}^{-1b} \times 10^c)$
II фаза А PEC Локална PEC	$= (\text{стварна DD, mg})^d / (200 \text{ l cap}^{-1} \text{ d}^{-1} \times 10)$
II фаза Б PEC Локална PEC	$= (\text{стварна DD}) \times \text{стопа изливања} \times \text{WWTP уклањање}^e / (200 \text{ l cap}^{-1} \text{ d}^{-1} \times 10)$
II фаза Б PEC Континентална	$= (\text{стварна DD}) \times \text{стопа изливања} \times \text{WWTP уклањање} \times \text{подела} \times \text{случајност} / (200 \text{ l cap}^{-1} \text{ d}^{-1} \times 10)$ PEC: међутим, не постоји упутство како укључити податке о подели и случајности

^aПодразумевани фактор продирања претпоставља да ће 1 % становништва узети нови лек (CHMP, 2006),

^bУобичајена производња отпадних вода по становнику (Европска комисија, 2003).

^cУобичајени фактор разблаживања површинских вода (Европска комисија, 2003).

^dРеални DD фактор продирања, ревидиран помоћу здравствене статистике/епидемиологије,

^eПроцењена "SimpleTreat" моделом.

Једначина 5-1. узима у обзир предвиђену концентрацију изложености (PEC) за нетретиране отпадне воде, користећи податке о годишњој потрошњи лекова и фармакокинетику лекова за људску употребу у односу на годишњу производњу отпадних вода по становнику (European Commission 2003; Alder и други, 2006).

Обрачун претпоставља да је процењена потрошња равномерно распоређена током године, и у односу на географску област:

$$PEC_{WWTPin} = \frac{F_{API} * 10^{12} * E}{365 * P_{OP} * AWW} \quad 5-1.$$

Где је:

PEC_{WWTPin} = предвиђена концентрација изложености за нетретиране отпадне воде ($ng\ l^{-1}$);

F_{API} = потрошња активних фармацеутских састојака годишње у региону ($kg\ god^{-1}$);

E = фракција излучена без метаболизма у урину и фецесу (–);

P_{op} = становништво у географском подручју;

AWW = количина отпадних вода произведена по становнику на дан (300 до $500\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$).

За лако разградива једињења у отпадним водама, као што је пеницилин, може доћи до трансформације током транспорта у канализационом систему. Међутим, имајући у виду интензивни контакт са деградирајућом биомасом унутар WWTP, логично је претпоставити да ће губитак фармацеутских производа током транспорта у канализационом систему, у поређењу са деградацијом унутар реактора активiranог муља, бити занемарљив (*Јонес и други, 2005*). У табели 5-2. А, приказани су подаци о предвиђеним (РЕС) и измереним (МЕС) концентрацијама четири лека β -блокатора у нетретираним отпадним водама у WWTP (тј. у канализацији). Треба имати на уму да су процене количина отпадних вода AWW (енгл. AWW - Amount of wastewater), произведене по становнику на дан, које су коришћене у овом случају заслужне за произведену запремину отпада од стране људи, који је обично у распону од $200\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$ (*European Commission, 2003*). На то треба додати производњу индустријског отпада по становнику, која пролази кроз градска постројења за третман отпадних вода. За Немачку и Данску израчунате су процене од $375\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$ и $300\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$, на основу националних података о укупној запремини општинских отпадних вода и величине популације. За Швајцарску, процене количина отпадних вода произведена по становнику на дан (AWW) је $400\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$, док је за Канаду, процена од $500\ l\ cap^{-1}\ d^{-1}$ добијена из података о просечним отпадним водама и становништвом које је опслужено са 14 постројења за третман отпадних вода (*Metcalfе и други, 2003*).

Приказани подаци у табели 5-2. А, показују да су МЕС за четири лека, β -блокатора у отпадним водама израчунатих за WWTP у Швајцарској, Немачкој и Данској били добро предвиђени у фази I у калкулацијама РЕС.

Табела 5-2. Поређења PEC и MEC фармацеутских производа у отпадним водама у WWTP
(Maurer и други, 2007 за Швајцарску; Ternes и други, 2000 и BLAC, 2000 за Немачку; Metcalfe за Канаду; и Halling-Sørense за Данску; IMS Health)

А Нетретиране отпадне воде													
Једињење	Процењено излучивање ^а %	Швајцарска (7.3 Mio cap, 400 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Немачка (85 Mio cap, 375 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Канада (30 Mio cap, 500 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Данска (5.4 Mio cap, 300 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)		
		Потрошња (2004) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2001) ^b kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2001) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2005) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹
Атенолол	85	3200	2550	2160	13600	1490	405	6700	1040	n.a.	936	1350	3800
Соталол	70	800	525	317	26650	2405	800	1120	144	n.a.	380	450	n.a.
Метопролол	10	3200	300	245	92970	1200	425	11800	216	n.a.	5021	850	2300
Пропранолол	20	800	150	49	3400	90	< LOQ	2500	88	n.a.	570	190	n.a.
Б Трегиране отпадне воде													
Једињење	Процењено излучивање ^а %	Швајцарска (7.3 Mio cap, 400 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Немачка (85 Mio cap, 375 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Канада (30 Mio cap, 500 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)			Данска (5.4 Mio cap, 300 l x cap ⁻¹ x d ⁻¹)		
		Потрошња (2004) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2001) ^b kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP ^b (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2001) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP ^c (средње) ng l ⁻¹	Потрошња (2005) kg/god ⁻¹	PEC WWTP ng l ⁻¹	MEC ^c WWTP (средње) ng l ⁻¹
Атенолол	85	3200	1250	511	13600	730	250	6700	512	484	936	660	140-480
Соталол	70	800	365	249	26650	1660	630	1120	100	146	380	310	n.a.
Метопролол	10	3200	160	194	92970	640	615	11800	136	447	5021	540	590-126
Пропранолол	20	800	90	59	3400	50	37	2500	56	27	570	110	n.a.

^аЉудско излучивање, Bourne, 1981 и Frishman и други, 2002 и проценама Lienert, 2007.

^бBLAC 2003

^с24 h комбиновани узорци за Швајцарску, Немачку и Канаду; Grab, узорци из Данске

Поређења предвиђених и измерених концентрација - PEC насупрот MEC у третираним отпадним водама

У фази II Б, PEC калкулације за процену изложености, укључују процене стопе уклањања у оквиру постројења за третирање отпадних вода (WWTP). Један од најважнијих начина за уклањање лекова за људску употребу из канализације је партиционисање - подела у муљу. Тенденција фармацеутских производа за партиционисање у муљу може бити процењена из експериментално утврђених преградних коефицијената муља (K_d). До уклањања може доћи биолошком деградацијом или ослобађањем кроз ваздух. Мора се нагласити да би путем декоњугационог процеса, основно једињење могло бити поново враћено у канализацију у слободном облику (*Alder и други, 2006*).

Ако су еперијски подаци о преградним коефицијентима и стопама биолошке деградације доступни за третиране отпадне воде, PEC можемо израчунати помоћу једначине 5-2. (*Alder и други, 2006*):

$$PEC_{WWTPout} = \frac{PEC_{WWTPin} + Conj_{cleavage}}{(1 + K_{d,prim} SP_{prim})(1 + K_{d,sec} SP_{sec} + k_{biol} X_{SS} \theta + K_H Q_{air})} \quad 5-2.$$

Где је:

$PEC_{WWTPout}$ – предвиђена концентрација у третираним отпадним водама ($ng\ l^{-1}$); PEC_{WWTPin} – предвиђена концентрација у нетретираним отпадним водама ($ng\ l^{-1}$); $Conj_{cleavage}$ – концентрација коњугованих једињења у инфлуентима WWTP, који се могу ретрансформисати у оригиналне активне фармацеутске састојке током третмана, нпр. одвајањем ($ng\ l^{-1}$); K_d = преградни коефицијенти примарне или секундарне материје на собној рН ($l\ g\ SS^{-1}$); SP = специфична примарна или секундарна производња муља по количини третираних отпадних вода, укључујући примарни и секундарни муљ ($g\ SS\ l^{-1}$); k_{biol} = константа деградационе стопе ($l\ g\ SS^{-1}\ d^{-1}$); X_{ss} = суспендоване концентрације материја у реактору ($g\ SS\ l^{-1}$); θ = хидрауличко време задржавања отпадних вода у биолошком реактору (d); K_H = Хенру Лав коефицијент (коефицијент бездимензионалне поделе воденог гаса) (-); Q_{air} = специфична потрошња ваздуха за аерацију ($m^3_{air}\ m^{-3}_{wasterwater}$).

Количина коњугованог једињења у инфлуентима ($Conj_{cleavage}$), може се проценити на основу података о људској екскрецији, признајући да подаци који нису рецензирани могу варирати у квалитету. Термин $K_d SP$ представља вредност која је уклоњена, повлачењем муља, а $k_{biol} X_{SS} \theta$ биолошку деградацију током третмана отпадних вода. Количину испуштену у ваздуху током аерације биолошког реактора представља

скраћеница $K_H Q_{air}$. Једначина 5-2. је значајна јер претпоставља да су честице у канализацији у потпуности уклоњене током третмана. У зависности од коришћене технологије за третман отпадних вода, у току регуларног рада већине градских постројења за третман отпадних вода, 5 до 20 % честица се задржавају у ефлуентима. Коефицијент сорпције K_d описује однос концентрације додатих материја ($ng\ g^{-1}\ SS$), у концентрацијама растворених супстанци у отпадним водама ($ng\ l^{-1}$), који мора бити експериментално утврђен за свако фармацеутско једињење. Овај коефицијент значајно зависи од собне рН у случају киселих и базних једињења. Константа деградационе стопе (k_{biol}) се мора одредити експериментално или узети из доступне литературе.

У табели 5-2. Б приказано је поређење између РЕС и МЕС за β -блокаторе у третираним отпадним водама из постројења за третирање отпадних вода за Швајцарску, Немачку, Канаду и Данску. За третиране отпадне воде, РЕС вредности су израчунате помоћу једначине 5-2., док су за β -блокаторе у муљу, коефицијенти сорпције (K_d) и константе деградационе стопе (k_{biol}), утврђене посебним експериментима (*Maurer и други, 2007*). Деградационе стопе за β -блокаторе варирају између $0,29$ и $0,69\ l\ d^{-1}\ g^{-1}$.

За атенолол, соталол и метопролол се показало да је сорпција у муљу минимална ($K_d < 0,04\ l\ g\ SS^{-1}$). Иако је коефицијент сорпције пропранолола већи ($K_d = 0,29\ l\ g\ SS^{-1}$), укупна елиминисана количина преко партиционисања у муљу је мања од 5 %, и зато, изгубљене количине у биолошки чврстим телима нису значајне. Ниска K_d вредност у постројењима за третирање отпадних вода, указује да су разлике у концентрацијама у инфлуентима и ефлуентима, настале због биолошке деградације. Подаци приказани у табели 5-2. Б, указују да се концентрације четири β -блокатора у непречишћеним отпадним водама могу предвидети када постоји довољно емпиријских података, који подржавају РЕС калкулацију.

Битно је напоменути да фармацеутски производи доспевају у непречишћене отпадне воде због испуштања нежељених или производа са протеклим роком трајања. Иако је тешко добити тачне податке, постоје непотврђени докази да је 15-20 % фармацеутских производа дистрибуираних за људску употребу бачено неискоришћено у тоалет (*Versteeg и други, 2005*). Ово подаци указују да МЕС вредности могу да буду веће у односу на РЕС вредности.

Поређења предвиђених и измерених концентрација - PEC насупротив MEC у површинским водама

Фаза II - калкулације

За процену PEC у површинским водама, морамо узети у обзир разблаживање ефлуената из постројења за третирање отпадних вода (WWTP), као и позадину концентрације фармацеутских производа у реципијентима воде (*Alder и други, 2006*). Једначина 5-3. укључује ове факторе у калкулацији PEC за површинске воде:

$$PEC_{\text{SurfaceWater}} = PEC_{\text{WWTPout}} R_{\text{dilution}} + C_{\text{background}} \quad 5-3.$$

Где је:

$PEC_{\text{SurfaceWater}}$ = предвиђена концентрација у реципијентима воде (ng l^{-1}),

PEC_{WWTPout} = предвиђена концентрација у третираним отпадним водама (ng l^{-1}),

R_{dilution} = однос између протока отпадних вода и протока реципијената отпадних вода,

$C_{\text{background}}$ = позадина концентрација у реципијентима отпадних вода пре њиховог испуштања (ng l^{-1}).

Разблаживање (R_{dilution}) у реципијентима отпадних вода, директно зависи од локалних хидролошких услова. У зависности од годишњег доба и локације, фактори разблаживања могу значајно варирати (*Kolpin и други, 2004; Ashton и други, 2004*). Подаци о факторима разблаживања су од кључног значаја за што тачније предвиђање концентрација у животној средини. Поред разблаживања, значајне количине фармацеутских производа испуштених у површинским водама могу се уклонити хидролитичком, фотолитичком и биолошком деградацијом, као и поделом у седиментима. Напредније PEC калкулације коришћене у процени фазе II, могу укључивати коефицијенте који емпиријски описују ове процесе.

PEC изведен у фази I и фази II А, према садашњим смерницама ЕУ за процену ризика по животну средину фармацеутских производа за људску употребу (*CHMP, 2006*), заснива се на приступу укупних остатака. Овај приступ претпоставља да укупна прописана доза лека доспева до површинских вода без људског метаболизма, уклањањем кроз третман отпадних вода, без поделе или елиминисања у реципијентима отпадних вода. Наведени процеси уклањања су важни начини за елиминацију фармацеутских производа. За фармацеутске производе са високом адсорпционом константом, смернице за процену фазе II А разматрају уклањање адсорпцијом у канализационом муљу ($K_{\text{oc}} > 10\,000$), захтевајући посебну процену ризика за земљиште у фази II Б, јер се фармацеутски производи на пољопривредна земљишта могу расејати

преко муља, односно чврстог остатка након пречишћавања отпадних вода. Такође, у калкулацијама фазе II Б, подаци о фракцији основног једињења и главних метаболита излучених од људи, могу се користити за процену предвиђених концентрација изложености, које су засноване на обрасцима екскреције.

Предвиђена концентрација изложености (РЕС) фазе I и II А, према Техничком упутству Европске уније TGD (енгл. TGD - **T**echnical **g**uidance **d**ocument) о процени ризика (*European Commission, 2003*), представља „локални РЕС”. То значи да они представљају предвиђене концентрације у ефлуентима постројења отпадних вода (WWTP), који су разблажени стандардним фактором у површинским водама, али без разматрања било каквих даљих процеса животног циклуса. Предвиђене концентрације изложености за нове супстанце, могу се проценити на основу планираних количина које треба продати, метаболизма, начина доспевања у животну средину, деградационим и дистрибуционим карактеристикама.

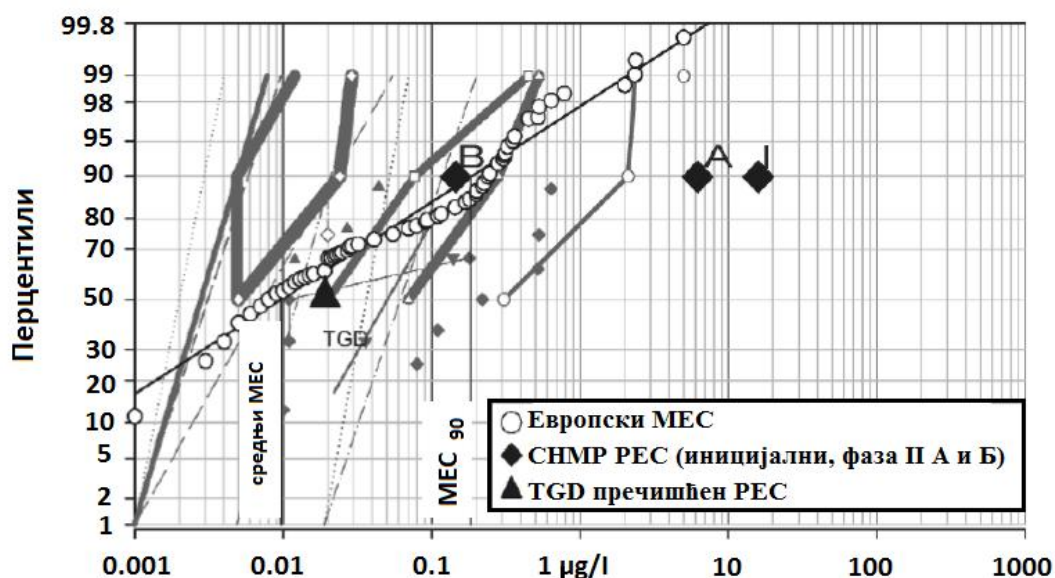
За фармацеутске производе које се већ налазе на тржишту, МЕС се може упоредити са РЕС, коришћењем различитих нивоа префињености. Међутим, укључујући средње вредности, МЕС се у литератури разликује од МЕС у пракси, и може бити са/или без информација о броју одређивања, средње и 90. перцентилне вредности максимума бројева, испод границе детекције итд. Математички је немогуће реконструисати оригиналне тачке података из дистрибуције, међутим, просечне дистрибуције уназад су могуће, само као апроксимација (*Straub, 2006*). Такве дистрибуције могу бити пондерисане на основу познатог броја тачака оригиналних података, а неколико на тај начин пондерисаних дистрибуција се могу интегрисати у једну (слика 5-3.). Израчуната регресиона линија за МЕС се затим може користити за генерисање графичких процена од укупно 50, 90. или 95. перцентилне вредности, које се заузврат могу користити за поређење са вредностима РЕС.

Неколико спроведених поређења МЕС и РЕС се могу илустровати са подацима за ибупрофен приказан на слици 5-3. У овим анализама, фаза I, II А и II Б су израчунате према смерницама ЕУ (*CHMP, 2006*) и графички представљене на 90. перцентилу, или према TGD и графички представљене на 50. перцентилу. Обрађени РЕС је базиран на основу забележених података (*IMS Health*) о укупној употреби ибупрофена у Европи. Предвиђена концентрација изложености фазе I, израчуната према смерницама ЕУ је увек конзервативна у односу на податке измерене концентрације у животној средини. На слици 5-3. је приказана РЕС фазе II А и II Б које су ближе измереним концентрацијама, а у складу са TGD, просечни РЕС је у оквиру фактора < 5

од 50. перцентила измерене концентрације у животној средини. Метод TGD за процену PEC показује најбољу корелацију са доступним MEC подацима за ибупрофен, који је конзистентан са сличним анализама за друге лекове (Straub и Stewart, 2007). Ови резултати показују вредност даље прераде PEC у фази II процене ризика.

GREAT-ER Модел

За побољшање PEC фазе II за фармацеутске производе у површинским водама могу се користити софистициранији модели. Модел који се може користити за предвиђање гео-референцираних образаца загађења воде, за низ значајних европских сливова је GREAT-ER, GIS модел. Он се може применити само за загађиваче чија је основна емисија у воденој средини, а коришћен је за предвиђање концентрација β -блокатора, атенолола на различитим локацијама реке Glatt у Швајцарској. Слив реке Glatt заузима површину од око 180 km², са 17 постројења за третман отпадних вода (WWTP), који су у функцији од 2006. године. Постоје два језера у горњем делу слива: језеро Pfaffikon са површином од око 3 km² и са просечним боравишним временом од 770 дана, и језеро Greifensee са површином од око 8,5 km² и просечним боравишним временом од 100 дана током лета и 430 дана током зиме.



Слика 5-3. Дистрибуција MEC вредности за ибупрофен у површинским водама у Европи (Straub, 2006).

Временска варијабилност услова протока је унешена у модел на основу мерења из 16 мерних станица у сливу, као средње испуштање (Q_{mean}) и пражњење које се само продужује током 5 % дана у датој години (Q_{347}). Да би се представила временска варијабилност, модел се може покренути у више наврата коришћењем *Monte Carlo*

приступа, где су услови протока сваког пута узроковани насумично из расподеле вероватноће могућих услова протока. Услови протока за деонице између мерних станица су интерполарни. Као што је дефинисано у режиму рада, модел GREAT-ER је радио у режиму 1, односно, на уклањању у постројењима за пречишћавање отпадних вода, док су деградација или други губици у речним деоницама, представљени ефикасношћу уклањања или смањеном константом брзине. Улазни подаци о хемијским и физичким карактеристикама лекова β -блокатора су прикупљени из различитих извора доступне литературе. Концентрација β -блокатора је измерена аналитичким методама у узорцима сакупљеним на три мерне тачке дуж реке Glatt, на одливу из језера Greifensee, 12 км низводно и 35 км низводно где се река Glatt улива у Рајну. Подаци су били доступни за седам узорака који су узети у периоду од седам узастопних дана, од 15. до 21. августа 2006. године. Током седмице узимања узорка, услови протока били су у нижем 22. и 37. перцентилу од протока у читавој години. Не постоје подаци за други период у години.

На слици 5-4. су унешени подаци за измерене и моделиране концентрације за атенолол у реци Glatt током трајања испитивања. Поређење показује добро слагање између MEC и PEC за атенолол, јер су просеци измерених концентрација атенолола у узорцима прикупљених на два мерна места у доњем току реке за 24 h, близу просечних вредности PEC. Међутим, примена модела није прецизно предвидела концентрације атенолола у одливу језера Greifensee, јер тамо атенолол није детектован. Највероватније објашњење за ово откриће је да постоје додатни деградациони процеси у површинским водама за ова једињења, укључујући биодеградацију и фотолитичку трансформацију. Имајући у виду чињеницу да су услови протока током периода узорковања у августу ниски, предвиђене и измерене концентрације се могу сматрати високим.

Генерално, ови подаци показују да гео-референцирани модел као што је GREAT-ER, или њему еквивалентан модел развијен у USA, PhATE (*Cunningham и други, 2004; Robinson и други, 2007*), обезбеђују добре претпоставке концентрација високо растворљивих фармацеутских производа, као што су β -блокатори. Грешке у PEC се могу очекивати у оквиру фактора два или мање. Међутим, у циљу постизања предвиђања високе тачности, добри експериментални подаци за стопе уклањања у WWTP, су од суштинског значаја.

Полуживоти⁸ су важни ако су магнитуде, као и хидраулично време слива о којем је реч, исте. Индиректни и директни фотолитички процеси су прилично брзи, и зато су од примарног значаја за прецизно предвиђање циклуса у води.

Група мерних техника за предвиђање деградације и сорпције

Тачне процене стопе уклањања из постројења за третман отпадних вода (WWTP), су од суштинског значаја за израду предвиђене концентрације у третираним отпадним и површинским водама фазе II. Главни елиминациони процеси уклањања фармацеутских производа у градским постројењима су сорпција и биолошка трансформација. Биодеградација зависи од концентрације једињења, услова редокса (аеробни, аноксични и анаеробни) и времена задржавања муља SRT (енгл. SRT - Solids' retention time).

Остаци загађивача у постројењима за третман отпадних вода, само су мали део укупног угљеника који се користи за раст микроба (мање од 1 %), јер се верује да се угљеник деградира као секундарни супстрат са расутим органским материјама и зато не зависи од раста. Поред тога, микроорганизми могу да користе мешовите супstrate, док додатни супстрати могу утицати на биодеградацију фармацеутског производа, која се јавља при ниским концентрацијама. Разноликост присутних бактерија, као и њихов број су такође значајни.

За предвиђање животног циклуса фармацеутских производа у животној средини, као и за доношење одлука о процени ризика све више се користе тестови биодеградације. Многи фармацеутски производи не испуњавају критеријуме за биодеградабилност (*Jones и други, 2005*). Међутим, важно је напоменути да тренутно доступни скрининг тестови (нпр. OECD 301, 302, 303, 308 и 310), не симулирају услове у постројењима за третман отпадних вода (WWTP), а преношење резултата ових тестова до процене изложености за фармацеутске производе у отпадним водама је ограничено. Овај закључак је недавно подржан евалуацијом OECD биодеградационог теста 308, за примену на фармацеутским производима (*Ericson, 2007*). Тестови нису дизајнирани да пруже кинетичку вредност на ниским концентрацијама остатака фармацеутских производа у постројењима за третман отпадних вода (*Hales и други, 1997; Jones и други, 2005*). У односу на услове у постројењима за третман отпадних вода, скрининг тестови користе релативно високе концентрације супстанци (100–1000 пута више) и ниске

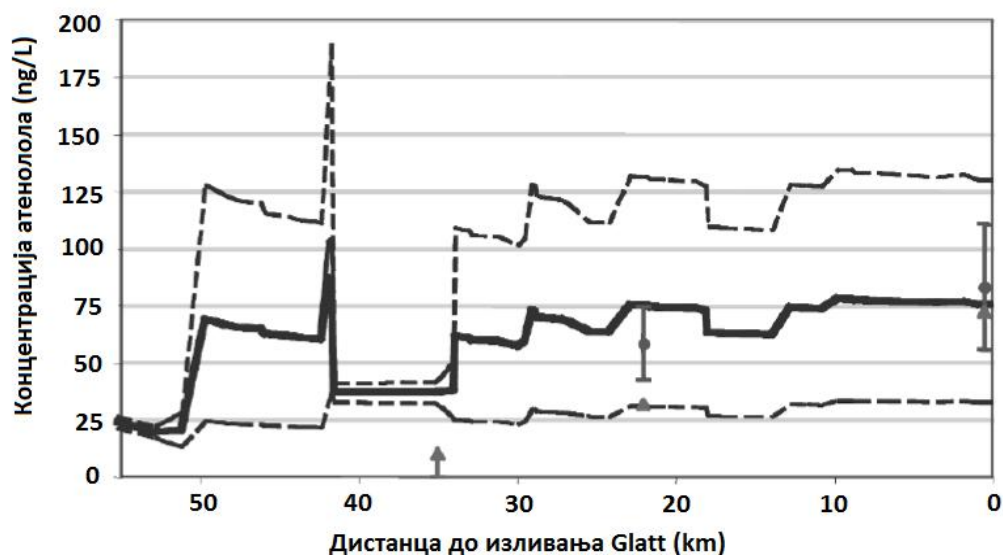
⁸Време потребно за деловање фармацеутског производа да би изгубио једну половину од своје почетне ефикасности.

концентрације биомасе (100 пута мање). Многи скрининг тестови користе неспецифичне крајње тачке као што су уклањање раствореног органског угљеника DOC (енгл. DOC - **D**issolved **o**rganic **c**arbon), еволуцију CO₂ и потрошњу кисеоника, што пружа мало информација о кинетици деградације.

Коришћењем пилот - система, могуће је проценити деградацију фармацеутских производа у постројењима за третман отпадних вода, али су ти системи веома сложени за употребу (*Zwiener u Frimmel, 2003*). Ипак, можемо користити и други, средњи приступ, који се састоји од серије једноставних експеримената са муљем и отпадним водама из постројења за третман отпадних вода, при репрезентативним концентрацијама фармацеутских производа. Овај серијски систем се састоји од једноставног суда у систему за аерацију, јединице која врши мешање и неколико сензорских уређаја. Претпоставља се да је количина муља константна током експерименталног периода, а познато је да је свако постројење за отпадне воде различито и да стопе деградације, у зависности од технологије и времена варирају, како се концентрације уноса мењају. Када је у питању способност елиминације фармацеутских производа, микробиолошка популација може варирати (*Zwiener u Frimmel, 2003*). Откривени су и примери уклањања фармацеутских производа под аеробним условима у серијским експериментима (*Joss u други, 2004, 2006 a, b; Perez u други, 2005 u Maurer u други, 2007*), а коришћена је и серија тестова за одређивање коефицијента сорпције неколико фармацеутских производа у канализационом муљу (*Ternes u други, 2004*).

За процену интеракције са муљем, може се извршити контролни експеримент без активiranог муља (*Joss u други, 2004*), или инаktivацијом биомасе са микробним токсинима, као што су H_gCl₂ (*Maurer u други, 2007*) или натријум азид N_aN₃ (*Perez u други, 2005*). Када се контролни експерименти врше са неактивираним муљем, до уклањања долази услед сорпције. Псеудо кинетика првог реда се претпоставља за моделоване процесе, који су представљени константном стопом (k_{bio}). У серијским експериментима, коришћењем канализационог муља у концентрацијама пронађеним у постројењима за третман отпадних вода, одређена је биолошка елиминација 25 фармацеутских производа, хормона и мириса, и предложена је једноставна шема класификације за карактеризацију биолошке деградације током третмана отпадних вода (*Joss u други, 2006 a*). У зависности од података о кинетичкој деградацији, једињења су подељена у различите класе на основу њихове перзистентности: уклањање мање од 20 %, парцијално уклањање и трансформације веће од 90 %.

Испитивање коефицијената сорпције и стопе биодеградације за 4 β -блокатора (атенолол, соталол, метопролол и пропранолол), реализовано је сличним приступом (Maurer и други, 2007). У пилот постројењу, муљ из мембране биореактора је разблажен отпадном водом, а експеримент је вршен при концентрацијама које су три пута веће од позадинских концентрација.



Слика 5-4. GREAT-ER симулације атенолола у односу на MEC у сливу „Glatt River“ (Kümmerer, 2004)

У постројењима за третман отпадних вода, постојало је добро слагање између измерених и процењених елиминација за атенолол, соталол и пропранолол (табела 5-3.).

Табела 5-3. Стопе елиминације β -блокатора у два WWTP, упоређена са PEC из експеримената са муљем из WWTP (Maurer и други, 2007)

	WWTP-1		WWTP-2	
	Измерено	Процењено	Измерено	Процењено
Атенолол	79 $\pm$ 17	53 $\pm$ 9	73 $\pm$ 9	71 $\pm$ 6
Соталол	26 $\pm$ 7	27 $\pm$ 14	27 $\pm$ 2	41 $\pm$ 11
Метопролол	31 $\pm$ 11	47 $\pm$ 10	29 $\pm$ 5	64 $\pm$ 7
Пропранолол	28 $\pm$ 2	39 $\pm$ 15	35 $\pm$ 3	54 $\pm$ 12

За метопролол, процењена елиминација је била нешто виша од предвиђене. Ова истраживања показују да серијски експерименти могу бити реалнији од OECD скрининг тестова за одређивање коефицијената сорпције и стопа биодеградације при ниским концентрацијама.

5.2.2 Процена ризика у чврстом остатку (муљу)

Муљ је неизбежни нуспроизвод прераде отпадних вода у неком граду или општини. Уколико се не уклања редовно, долази до јаког загађења које сигурно доспева до површинских вода. Када се вода прерађује, муљ се назива биосолидом, и он мора да се искористи или уклони методама које су безбедне, економски изводљиве и прихватљиве заинтересованим странама. У Великој Британији се произведе око 20 kg сувог чврстог остатка (муља) по становнику, годишње (*Voda UK, 2004*), док се у Америци просечно произведе 240 kg сувог чврстог остатка, на милион литара прерађене отпадне воде (*Kinny и други, 2006*).

Рециклирање чврстог остатка у пољопривредном земљишту у Европи, као и у Северној Америци, врши се путем одлагања. Производња прерађеног муља по становнику у европским земљама варира између 9 и 38 kg годишње (*Европска Комисија, 2001*), док Ирска, Финска и Велика Британија имају највиши проценат поновног коришћења муља у пољопривреди (> 70 %). Фракција чврстог остатка (муља) која се тренутно користи у Немачкој пољопривреди као ђубриво износи 30 %, док је у Данској од 1995. до 2001. године, опала са 70 % на 60 %, због растућег квалитета захтева. У Канади (Онтарио), око 40 % чврстог остатка добијено је из домаћег отпада, односно око 16 000 тона који се примењује годишње на око 2000 хектара пољопривредне површине (*Торр и други, 2008*).

Документ који показује процену излагања фармацеутских производа за људску употребу (*CHMP, 2006*), односи се само на ризик испуштања у земљиште у случајевима када K_{oc} за адсорпцију фармацеутских производа у муљу, пређе вредност од 10 000. У овим случајевима неопходно је проценити PEC_{soil} , и потенцијал за ефекте на организме у земљишту. Међутим, имајући у виду количину чврстог остатка (муља) која се примењује на пољопривредно земљиште из постројења за третман отпадних вода (WWTP), требало би развити смернице за PEC_{soil} , са прорачунима који се примењују на све лекове, чак и на оне са $K_{oc} < 10\,000$. Фармацеутски производи могу да буду присутни у чврстим остацима у $\mu g/kg$ или mg/kg концентрацијама, које су исте или веће од концентрација које су измерили ветеринари у ђубрету (*Golet и други, 2002; Xia и други, 2005; Miao и други, 2005; Gobel и други, 2005; Kinney и други, 2006*).

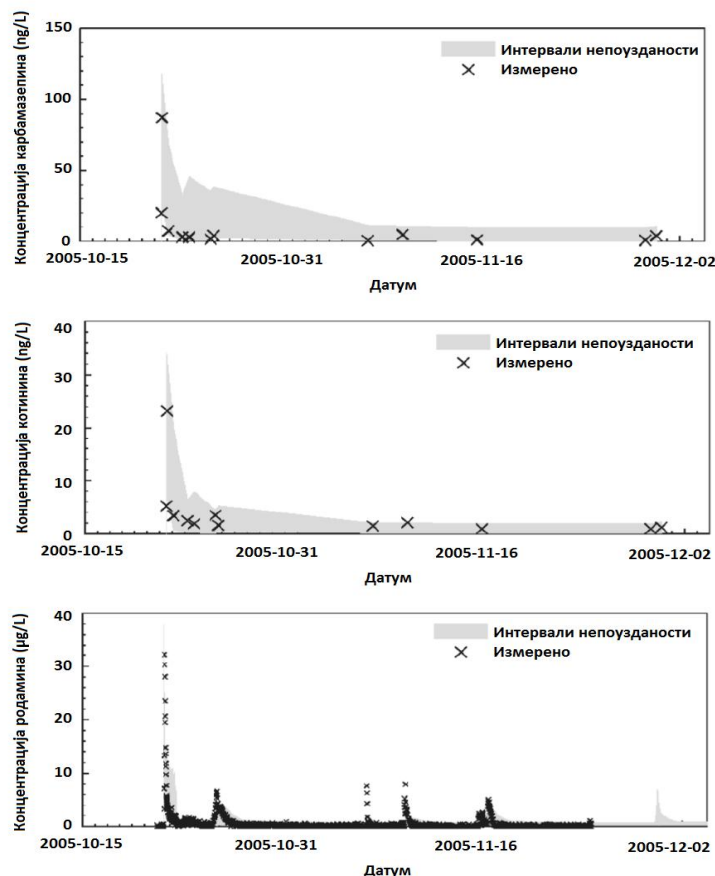
Фармацеутски производи, који се примењују на земљишту у виду муља, односно чврстог остатка након пречишћавања отпадних вода, имају потенцијал да контаминирају ресурсе воде путем жељеног и тока преко земљишта. Међутим,

применом најбоље праксе управљања, степен пуњења суседних ресурса воде може бити значајно смањен. Фармацеутски производи нису детектовани у току преко земљишта, када су чврсти остаци из градских постројења примењени на пољопривредно земљиште, али су били присутни у отицању, пратећи површинску примену, плус инкорпорацију у земљиште (*Torra и други, 2008*).

У експерименту који је изведен у Канади (Онтарио), са муљем који је примењен на пољопривредно земљиште, фармацеутски производи су били транспортовани кроз земљиште у плитку воду у количинама које су биле добро предвиђене концентрацијама флуоресцентне боје, родамином WT (*Lapen и други, 2008*). Да би се предвидело кретање фармацеутских производа у плитким одводима, била су неопходна два модела регресије: (I) модел регресије развијен искључиво из података сакупљених током примене индукованих података плитких одвода, и (II) модел регресије развијен из података добијених сакупљањем након овог догађаја, који је укључио кишом индукован ток у плиткој води. За време третирања земљишта, чврсти остаци примењени на површину земљишта кретали су се рапидно у одвод са плитком водом преко великих земљаних макропора и тако контаминирали плитку воду у року од неколико минута након апликације. Међутим, након примене муља дошло је до мање контаминације током осредње кишне олује. Ови одговори били су резултат аналитичке ретенције, односно задржавања у оквиру комплекснијег хидролошког земљишта.

Двоструки модел пропустљивости, *MACRO* (*Larsbo и Jarvis, 2003*), коришћен је ради поређења података за симулацију тока фармацеутских производа у плитким одводима (*Lapen и други, 2008*). Примећено је да је најуспешнија *MACRO* стратегија укључивала минимизирање утицаја сорпције фармацеутских производа током примене на земљиште и/или када су падавине биле довољно интензивне да доведу до контаминирајућег тока кроз највеће земљане макропоре (*Larsbo и други, 2008*). Један приступ би био дефинисање прага брзине воденог тока у макропорима, када брзина падне испод прага и где се сорпција ресетује на оригиналну вредност. Друга моделинг стратегија се састоји од две одвојене K_{oc} вредности за анализиране супстанце у оквиру моделинга: једна за екстреман приоритетни - жељени ток (укључујући и примену на земљиште), а друга за остале хидролошке услове земљишта. На слици 5-5. приказана је симулација резултата друге стратегије моделинга.

Треба напоменути да је перзистенција фармацеутских производа у земљиште такође од суштинског значаја за израду поуздане процене губитака фармацеутских производа током времена.



Слика 5-5. Измерени и симулирани подаци за карбамазепин, котинин и родамин
(Beven and Binley, 2005)

Неопходно је имати више смерница за развој стандардизованих приступа прерађеног РЕС, нарочито у процени фазе II Б. Подаци приказани у овом делу рада указују да моделинг приступи имају могућност да буду алат за процену РЕС у процени фазе II.

5.3 Моделирање дистрибуције и животног циклуса фармацеутских производа

Последице по животну средину због употребе фармацеутских производа за лечење људи и животиња, су све веће и веће. Коришћење фармацеутских производа код здравствене заштите људи и животиња често подразумева дугорочне третмане за лечење болести (нпр. диуретици, бета блокатори, антибиотици), свакодневно узимање хормона ради спречавање нежељене трудноће, често решавање стреса седативима и лековима за смирење, као и тренд узгоја животиња који се ослања на фармацеутске производе, адитива у храни, хормона и паразитицида итд.

У условима када су информације о управљању ризицима далеко од адекватних, што пре треба проценити последице на људе и животну средину које произилазе из масовне

употребе фармацеутских производа. Иако се велики број истраживача бави овом темом, у циљу процене потенцијалне изложености, већина користи приступ класичне процедуре процене ризика, која се састоји од процене и израчунавања равнотеже масе у потрошњи и употреби, и праћења присуства најчешћих хемијских супстанци у различитим деловима животне средине. Изворним експерименталним подацима о екотоксикологији и деградацији, баве се друге, мање групе истраживача.

Потешкоће у истраживању су велике, чак и ако су стратегије за евалуацију доступне, постоји потреба за њиховом адаптацијом, преиспитивањем и евентуално новим методама. Посебан проблем је недостатак података за процену животне средине, који је већи од очекиваног, док методе испитивања нису погодне за ове врсте хемијских супстанци. У овом делу рада, представљен је методолошки покушај процене дистрибуције, понашања и животног циклуса фармацеутских производа у животној средини, почевши од њихових физичко-хемијских својстава и моделирања путем постепене процедуре која се састоји из четири фазе: евалуација података, коришћење генеричких модела, коришћење регионалних модела и коришћење специфичних модела према локацији (слика 5-6.).

5.3.1 Евалуација података

У процесу разумевања животног циклуса хемијских супстанци, односно фармацеутских производа који су предмет интересовања, прва фаза је евалуација података. Она укључује прикупљање и критичку процену структурних формула и физичко-хемијских података као што су молекулска маса, притисак паре, растворљивост у води, K_{ow} и pK_a , који су неопходни за карактеризацију фармацеутских производа и избора типа модела за покретање симулације. Фармацеутски производи, односно хемијске супстанце, могу се класификовати у неколико врста. У односу на карактеристике, класификујемо их по следећем:

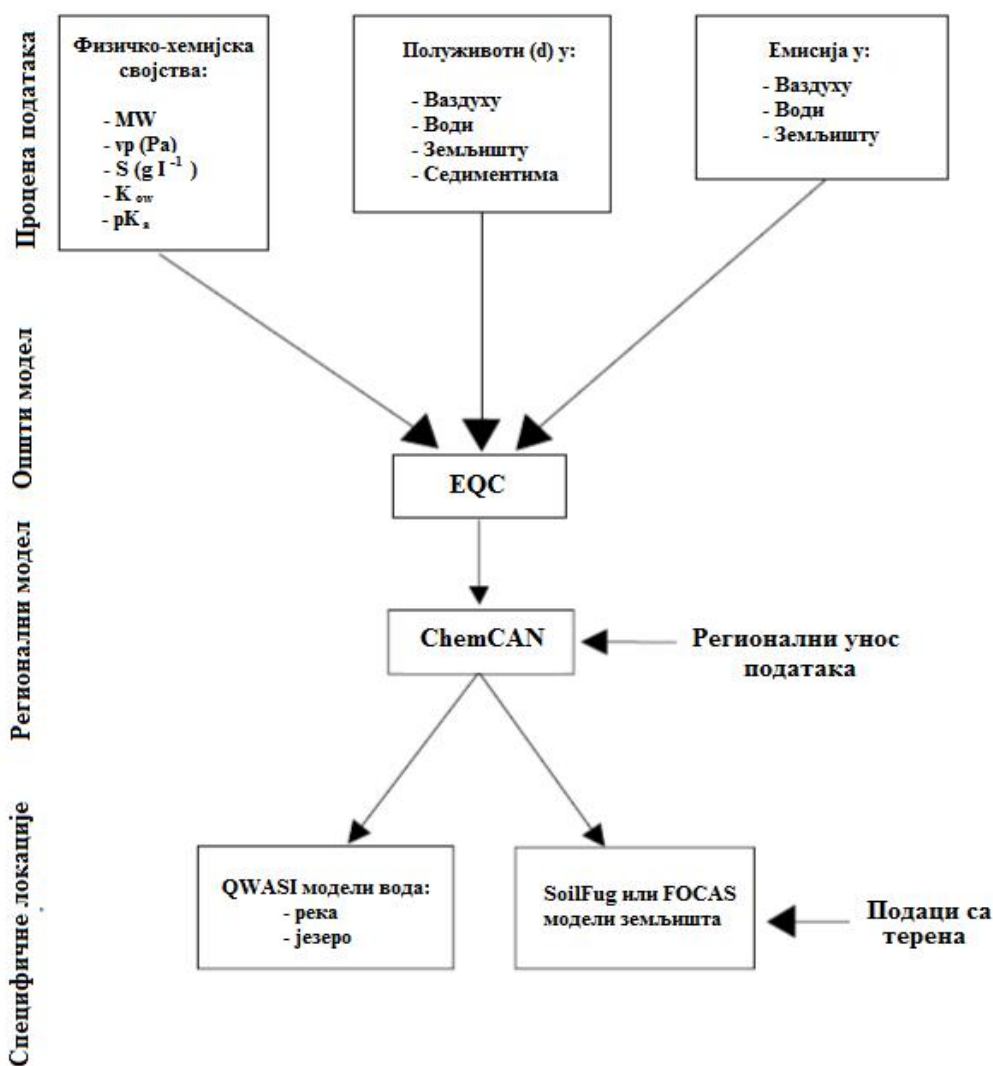
Тип 1: Хемијске супстанце за које су притисак паре и растворљивост у води мерљиви и значајни;

Тип 2: Неволатилне хемијске супстанце;

Тип 3: Нерастворљиве хемијске супстанце;

Тип 4: Хемијске супстанце коју су и неволатилне и нерастворљиве;

Тип 5: Специфичне хемијске супстанце (нпр. жива);



Слика 5-6. Модел животног циклуса фармацеутских производа у животној средини
(Di Guardo и други, 2003)

Истраживач може изабрати одговарајући модел, углавном према врсти фармацеутског производа. На примеру јонизоване хемијске супстанце, може се видети да се оне не могу моделирати партиципационим моделом заснованом на једначинама које се користе за процену партиционисања земљиште-вода из K_{ow} (енгл. K_{ow} - octanol/water partition coefficient) у коефицијент расподеле органског једињења између угљеника и воде K_{oc} (енгл. K_{oc} - Soil organic carbon-water partitioning coefficient) и дистрибуционим коефицијентом (енгл. K_d - partition coefficients). За дисоцијацију хемикалија (и у ком обиму) у животној средини, pK_a вредност је изузетно важан параметар. Потребно је прикупљати податке о полуживотима за четири главна дела животне средине (ваздух, вода, земљиште и седимент). Од непроцењиве важности су и постројења за пречишћавање отпадних вода.

Потребни, веома битни подаци, налазе се у обрасцима емисије и отицања у одређеној области или сливу. Генерално, емисије могу бити у ваздуху, води и земљишту. Фармацеутски производи најчешће до водотокова могу доћи директно, цурењем или отицањем из земљишта (у каснијој фази). То се најчешће догађа када се канализациони муљ, као излазни резултат постројења за пречишћавање отпадних вода испушта у земљиште. За фармацеутске производе је значајно измерити све те карактеристике. Неки физичко-хемијски подаци доступни су за основна једињења, док су особине метаболита који се излучују, веома често непознаница. У том случају, неопходно је оценити те особине расположивим и познатим методама. Битно је напоменути да одређени проблеми могу настати због дужине трајања полуживота фармацеутских производа у животној средини. У овој фази, податке треба критички процењивати и бирати, а евентуални недостаци се могу решавати путем квантитативног односа структуре и особина QSPR (енгл. QSPR - **Q**uantitative **s**tructure-**p**roperty **r**elationships) метода кад год је то могуће.

5.3.2 Генерички модел

Неопходност ове фазе је битна за разумевање главних путева кретања фармацеутских производа у генеричком регионалном окружењу са унапред дефинисаним сценаријима емисија (само у води, само у ваздуху или само на тлу). О мобилности и истрајности фармацеутских производа у различитим фазама, генерички модел може да пружи важне информације.

У процени животног циклуса, тежиште истраживања је на разумевању начина контроле дистрибуције од стране фармацеутских производа, транспорта и трансформације и опште перзистентности. Третира се само основно једињење, док се метаболити и деградациони производи не третирају, јер ће захтевати посебну евалуацију. У поменутом истраживању, усвојен је генерички сценарио животне средине на уобичајених 25 °C, и предложена је евалуативна област од 105 km², са око 10 % површине прекривене водом. У овом случају валидација није могућа, зато што су услови животне средине евалуативни. Откривање општих карактеристика понашања фармацеутских производа и добијање информација о њиховим најважнијим карактеристикама, главни су разлози евалуативне процене животног циклуса.

У овој фази долазимо до битних информација о склоности према интермедијалном транспорту (нпр. испаравање), биоконцентрацији, биоакумулацији и постојаности

супстанце и функцији стопе реакције и адвективне стопе. Слични системи се користе у Европи и САД. Посебно истраживање је дефинисало једначину која је коришћена за израчунавање партиционисања, транспорта и трансформације, животну средину и детаљан опис модела равнотежног критеријума EQC (енгл. EQC - **E**quilibrium **c**riterion **m**odel). Физичко-хемијски подаци и времена полуживота, коришћени у симулацији, приказани су у табели 5-4.

Табела 5-4. Симулација EQC моделом циклофосамида, диазепам и ивермектина
(Maskay и други, 1996 b)

Особина	Фармацеутски производ		
	Циклофосфамид	Диазепам	Ивермектин
Молекуларна маса (g mol ⁻¹)	279,1	284	875
Тачка топљења (°C)	49,5 – 53 ^a	125 – 126 ^b	155 – 157 ^c
Притисак испаравања (Pa)	1,00 x 10 ^{-6 d}	5,00 x 10 ^{-5 e}	1,00 x 10 ^{-6 d}
Растворљивост у води (g m ⁻³)	40000 ^c	41 ^f	4 ^c
Log K _{ow}	0,97 ^g	2,99 ^h	6,5 ⁱ
Полуживот у ваздуху (h)	200 ^j	200 ^j	200 ^j
Полуживот у води (h)	2000 ^j	2000 ^j	2000 ^j
Полуживот у земљишту (h)	2000 ^j	2000 ^j	2000 ^j
Полуживот у седиментима (h)	20000 ^j	20000 ^j	20000 ^j

^aParfltt(1999).

^bVerschueren (1996).

^cBudavari (1989).

^dПретпостављени као слабо испарљив

^eПретпостављени као мало више испарљив од циклофосамида и ивермектина

^fNewton и други(1981).

^gПреузето од Syracuse Research Corporation Database (<http://esc-plaza.syrres.com>),

^hHansch и други (1995).

ⁱПроцењено са PALLAS 2.0 (CompuDrug Chemistry Ltd.,1994-1995).

^jПретпостављени полуживоти.

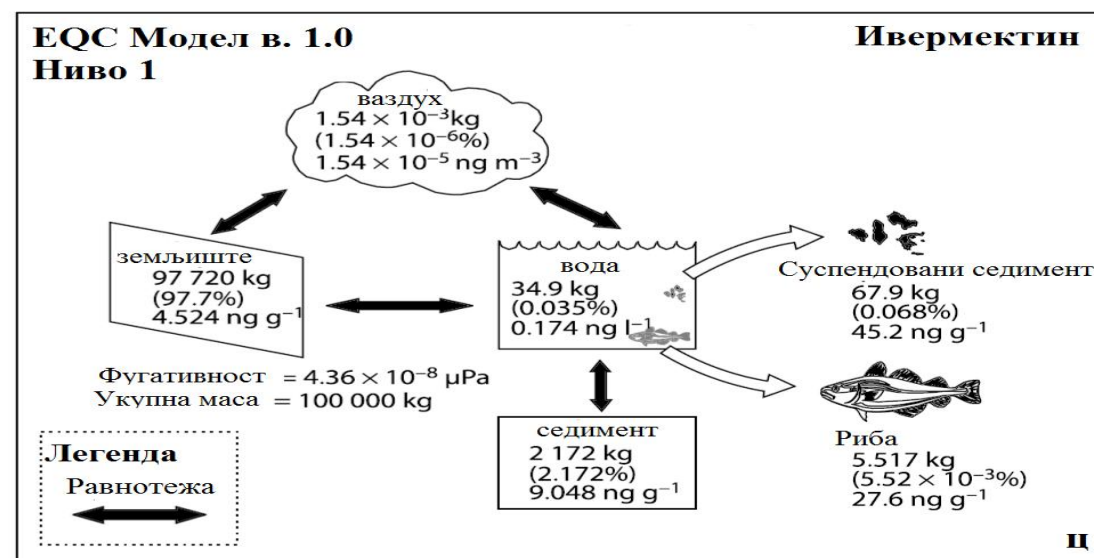
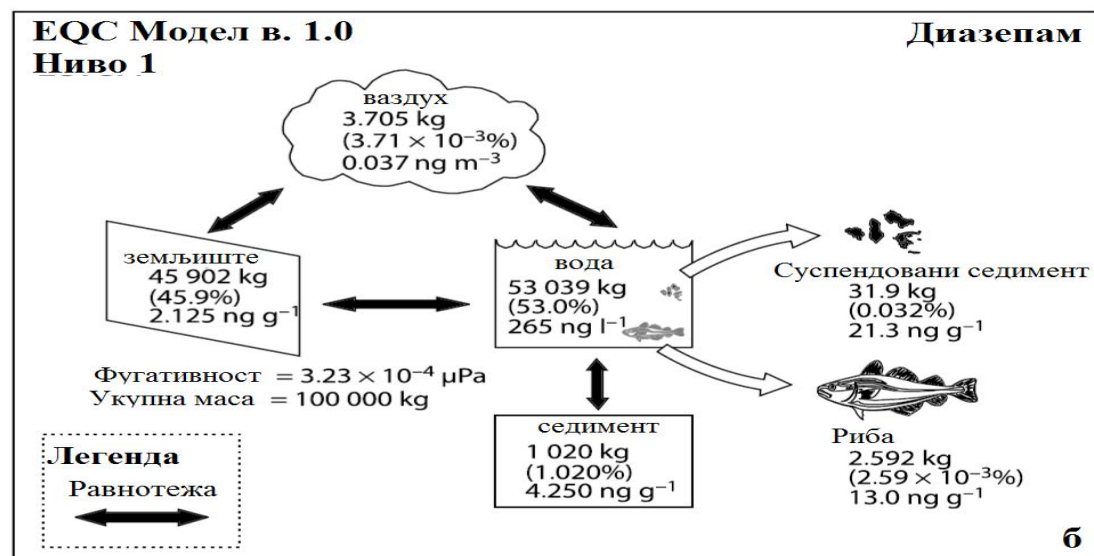
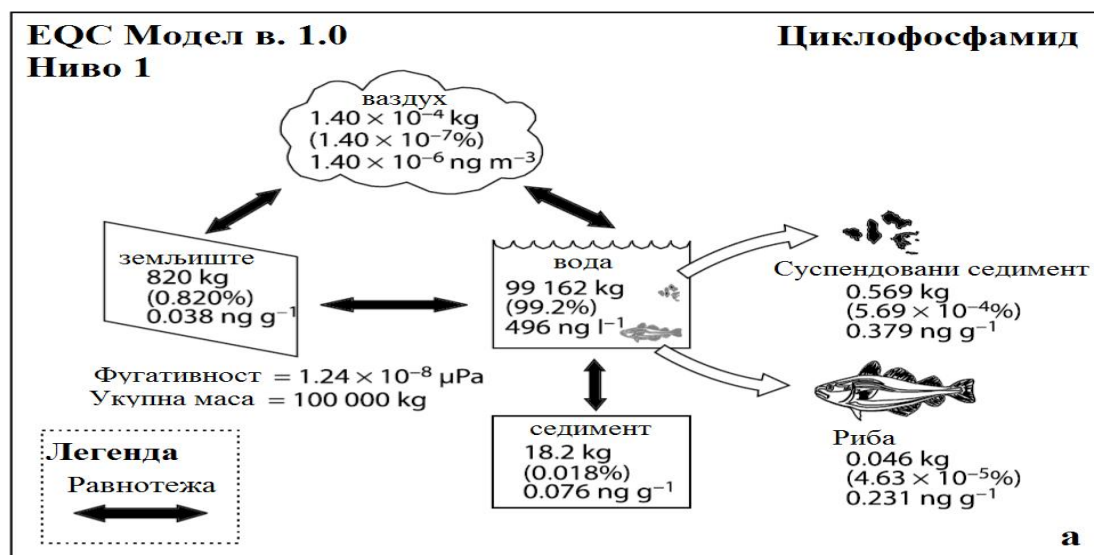
Напомена: Због недостатка података, неке вредности су претпостављене у циљу поређења.

Имајући у виду да у доступној литератури није могуће пронаћи све потребне податке, урађене су одређене претпоставке о физичко-хемијским својствима (табела 5-4.). Податке о притиску паре заједно са временима полуживота у главним областима је најтеже пронаћи. Из тог разлога, пре него што се могу реализовати поуздане вежбе моделирања, значајне напоре треба посветити мерењу и процени ових особина фармацеутских производа. Из тог разлога симулацију можемо дефинисати као покушај да се прикаже претпостављено, вероватно - могуће понашање три фармацеутска производа у животној средини.

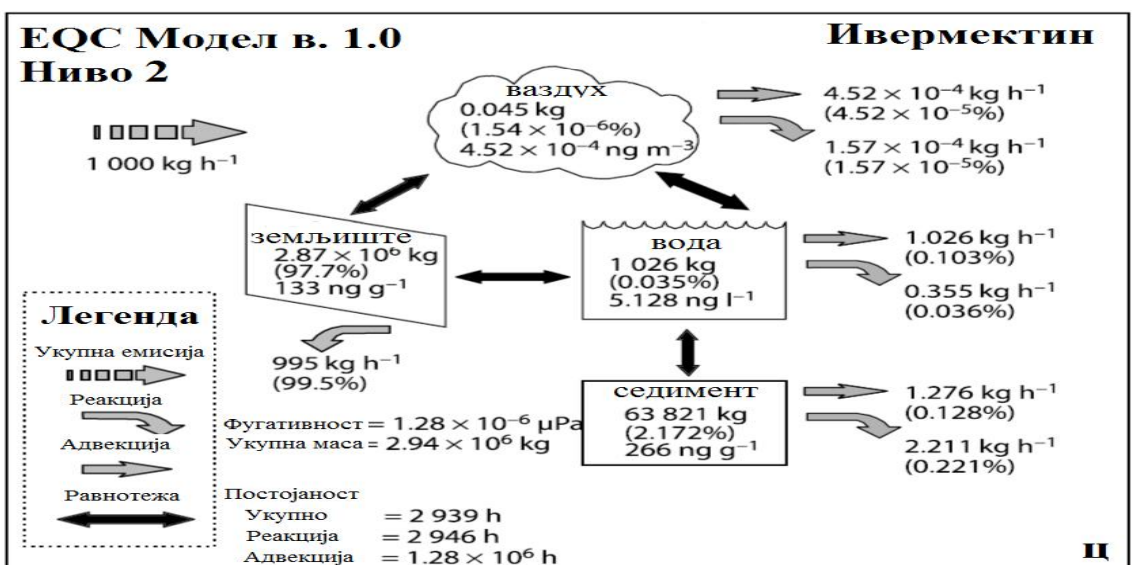
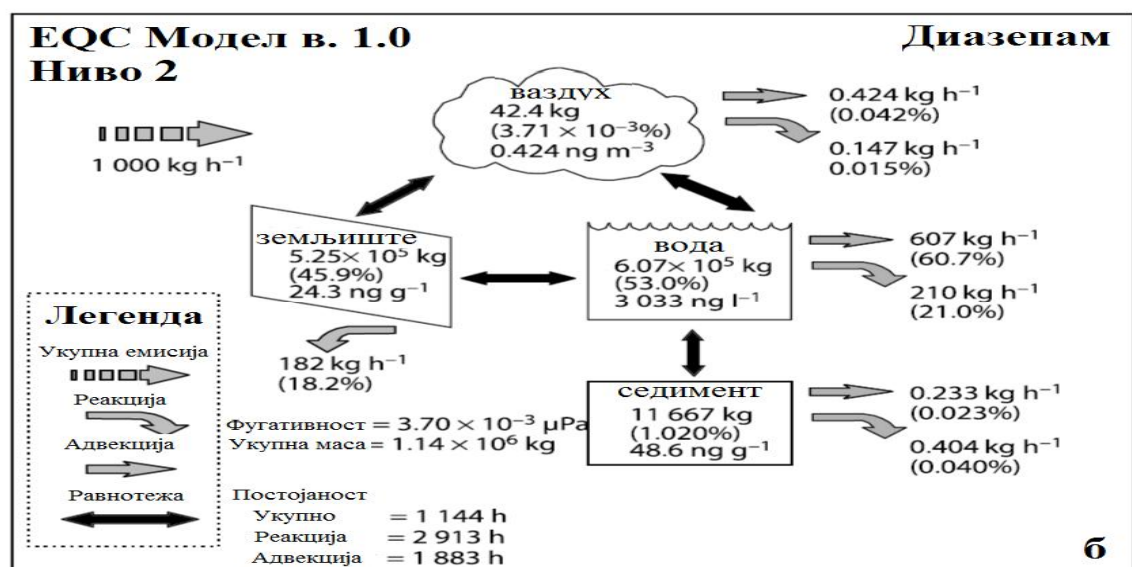
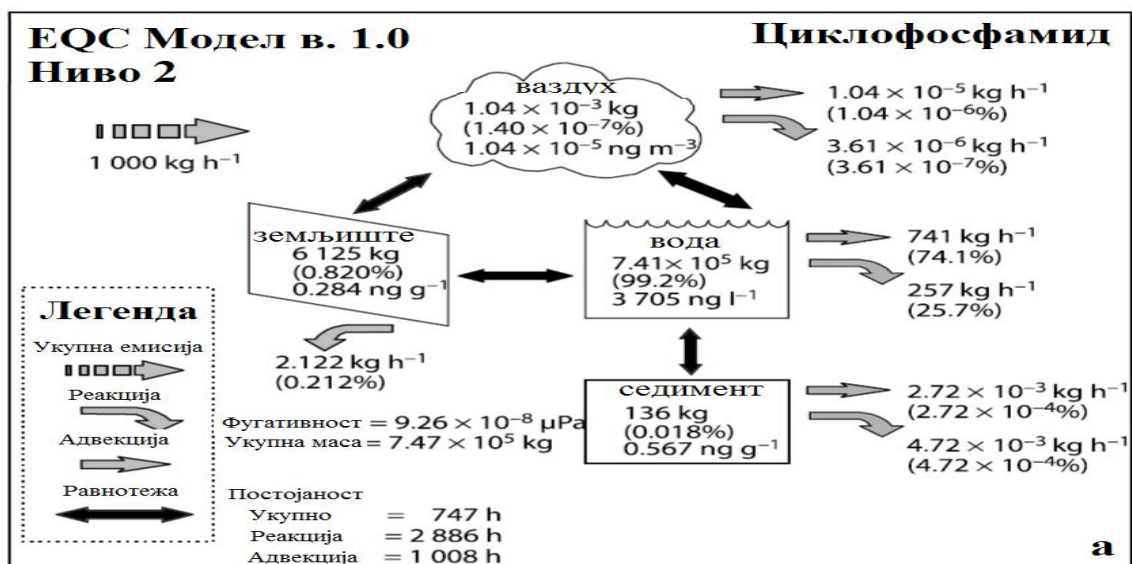
Први ниво представља еколошку ситуацију у којој се уводи фиксна количина фармацеутских производа у затвореном систему под стабилним стањем и уравнотеженим условима. Имајући у виду да модел израчунава поделу на делове у

животној средини, резултат може да прикаже потенцијал или „афинитет“ за дистрибуцију према једној или више фаза животне средине. Резултати симулација првог нивоа за три фармацеутска производа (циклофосфамид, диазепам и ивермектин) приказани су на слици 5-7. Различита равнотежа дефинисаних фармацеутских производа, може да се достигне у шест делова животне средине (ваздух, вода, земљиште, седименти, суспендовани седименти и рибе): циклофосфамид углавном креира партиције у води ($> 99 \%$), уз занемарљиве количине у другим деловима (слика 5-7. а), док се диазепам јавља у једнаким количинама, и у води и на тлу (5-7. б). Ивермектин, као трећи дефинисани фармацеутски производ, достиже равнотежу са око 97% у земљишту (слика 5-7. ц). Проценат дистрибуције је исти и код првог и другог нивоа, али се у другом нивоу, када су излазне и улазне стопе једнаке, фармацеутски производи непрестано испуштају у животну средину, при константној брзини и постижу стабилно стање и уравнотежене услове. У дефинисаним деловима животне средине, стопе деградације се израчунавају помоћу адвекције и дефинисаних времена полуживота, израчунавањем излазних стопа преко фиксног преноса адвекционог протока ваздуха и воде. Резултати симулације дефинисаних фармацеутских производа у другом нивоу приказани су на слици 5-8. У односу на први ниво, износи у равнотежи су исти. Најбитнији резултати ове фазе су подаци добијени о појави-механизму нестајања фармацеутских производа из животне средине. Најрелевантнији механизам за нестајање циклофосфамида (слика 5-8. а) је адвекција у води (74% , што представља проток вода изван животне средине), док су за диазепам (слика 5-8. б) релевантна три феномена: адвекција и деградација у води (61% и 21%) и деградација у земљишту (18%). За ивермектин (слика 5-8. ц), једина важна појава нестајања је деградација у земљишту, где је присутна већина фармацеутских производа. За дефинисане фармацеутске производе, симулације трећег нивоа приказане су на сликама 5-9, 5-10. и 5-11. Како у трећем нивоу истраживач може изабрати део животне средине у којима ће се емисија обављати, у циљу омогућавања директног испуштања у површинским водама или тлу, усвојена су два сценарија за сваки фармацеутски производ:

- емисија која се одвија само у води (1000 kg h^{-1}) и
- емисија која се одвија само у земљишту (1000 kg h^{-1}).



Слика 5-7. Симулације 1 нивоа циклофосфамида, диазепам и ивермектина
 (Kümmerer, 2004)



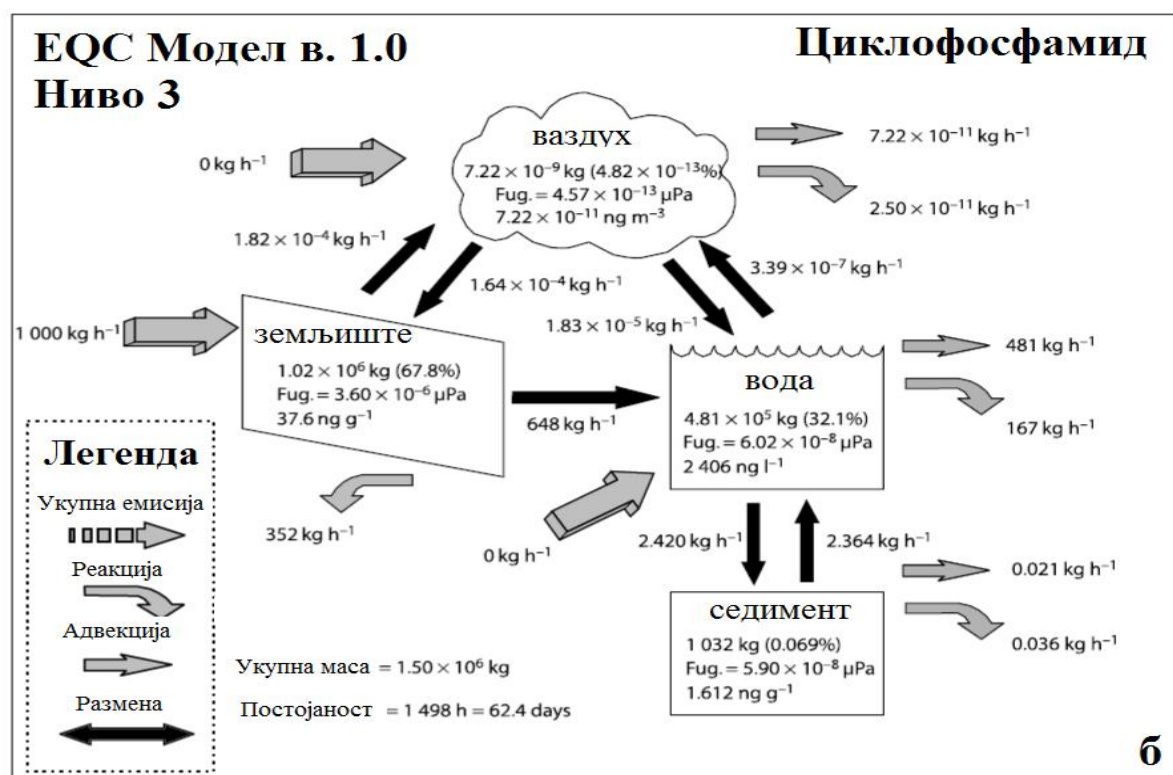
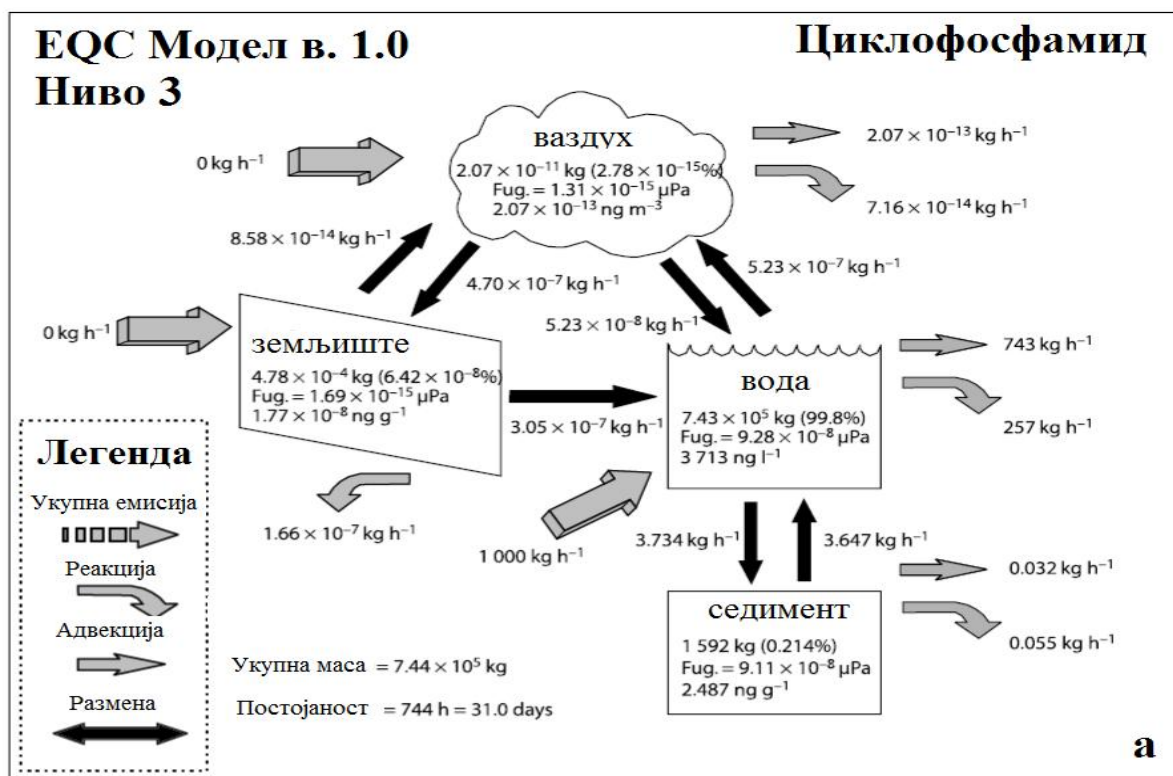
Слика 5-8. Симулације 2 нивоа циклофосфамида, диазепам и ивермектина
(Kümmerer, 2004)

Други сценарио је реализован како би се проценио обим загађености воде услед дистрибуције испитиваних фармацеутских производа у земљишту. Симулације трећег нивоа описују примену хемијских супстанци стабилног стања у типичну неуравнотежену ситуацију између делова животне средине, у условима отпора хемијског трансфера. На слици 5-9. приказани су резултати за циклофосфамид у трећем нивоу. У односу на прва два нивоа, трећи приказује најреалније услове. На слици 5-9. а, приказано је да ће већина фармацеутских производа бити присутна када се емисија одвија у води, а да је адвекција у води, најважнији механизам нестајања. Када се емисија одвија у земљишту (5-9. б), око 68 % фармацеутских производа партиципира на тлу, док ће одређена количина кренути ка води (око 650 kg h^{-1}), када ће доћи до адвекције изван воде. Због тога, ниједан циклофосфамид неће доспети у ваздух.

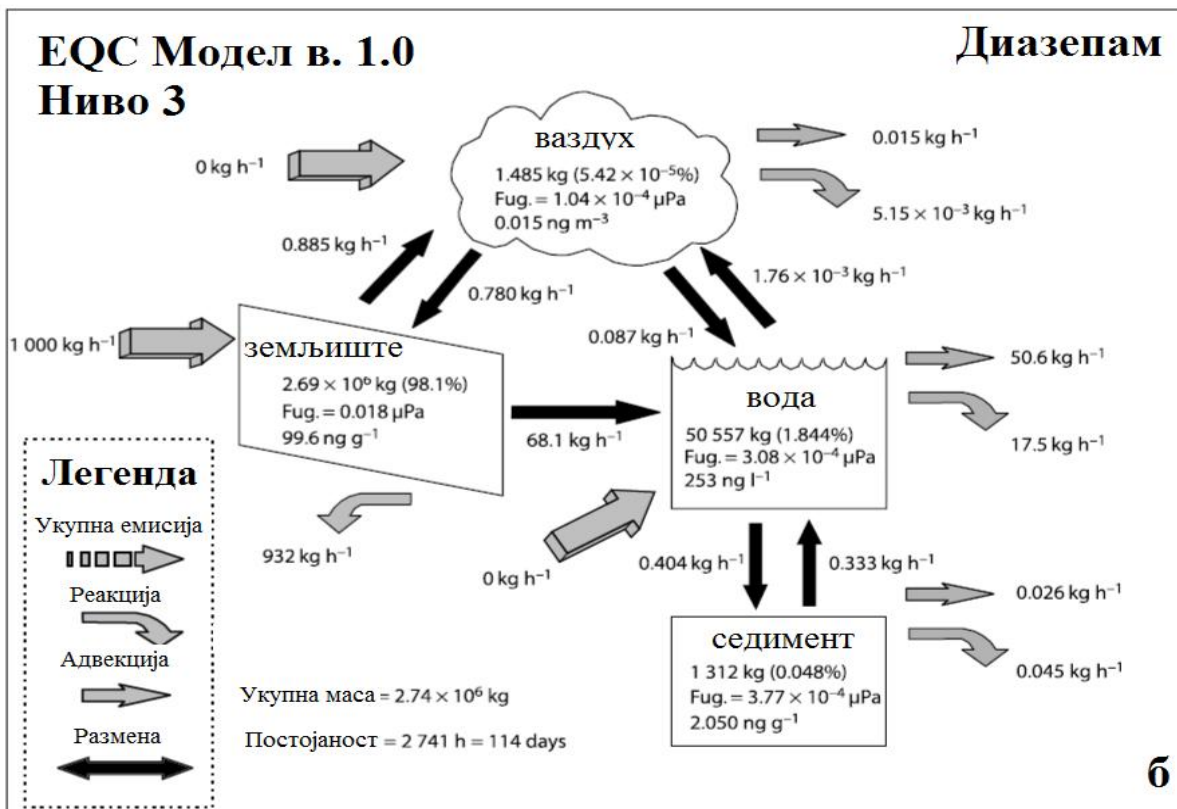
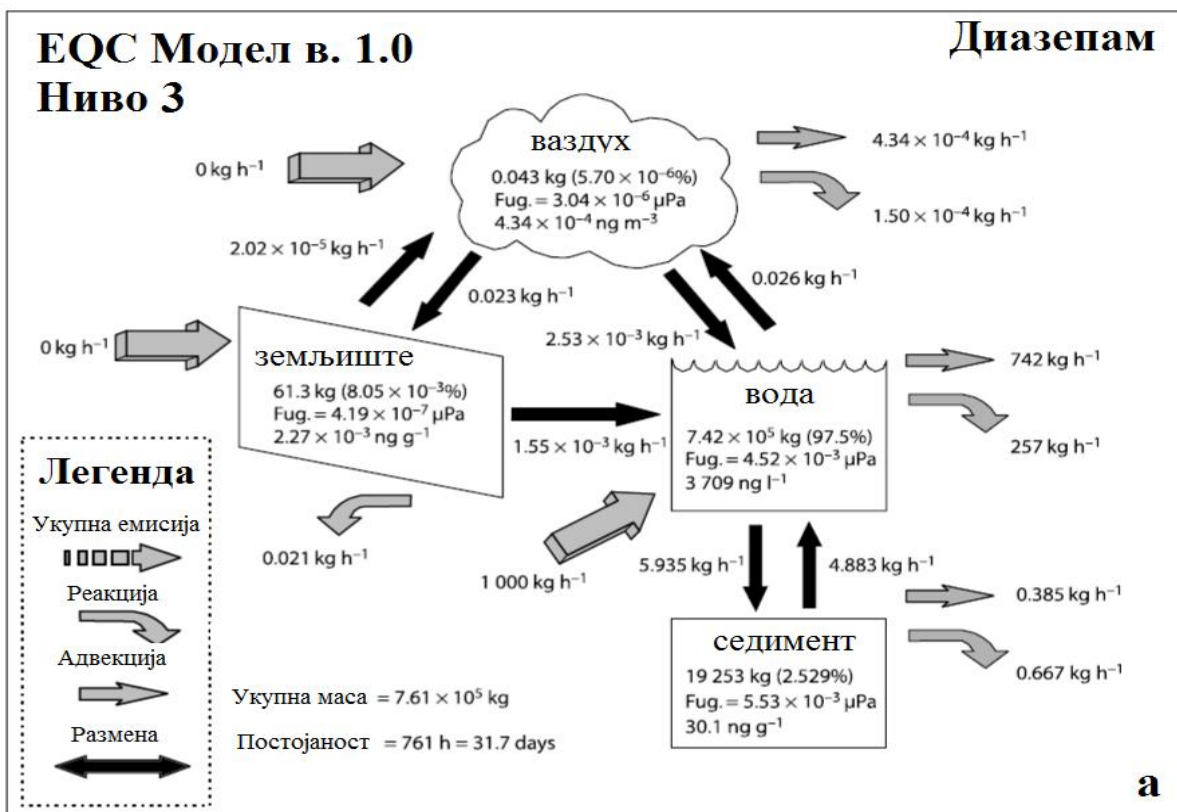
Када је у питању диазепам (слика 5-10.), ситуација је другачија. Када се испушта само у води (слика 5-10. а), он ће се у стабилном стању концентрисати у њој, а адвекција у води је и даље основни механизам уклањања. Када се испушта у земљишту (слика 5-10. б), ситуација је знатно другачија: због отпора прелаза у друге делове, већина фармацеутских производа остаје у земљишту, са умереним прелазом у водени део. Овим је показано како различити начини испуштања могу довести до веома другачијих дистрибуција. Када се ивермектин испушта у воду (слика 5-11. а), он ће брзо „побећи“ одатле и доћи до седимената, у којима су доминантни механизми уклањања: деградација (око 400 kg h^{-1}) и закопавање (230 kg h^{-1}). Када се испушта у земљиште (слика 5-11. б), у суштини он ће остати у том делу животне средине, док је деградација (1000 kg h^{-1}), једини механизам уклањања. Резултати ових секвенци за сва три нивоа показују општи тренд дистрибуционог понашања у погледу процентне дистрибуције и најважнијих појава уклањања.

5.3.3 Регионални модел

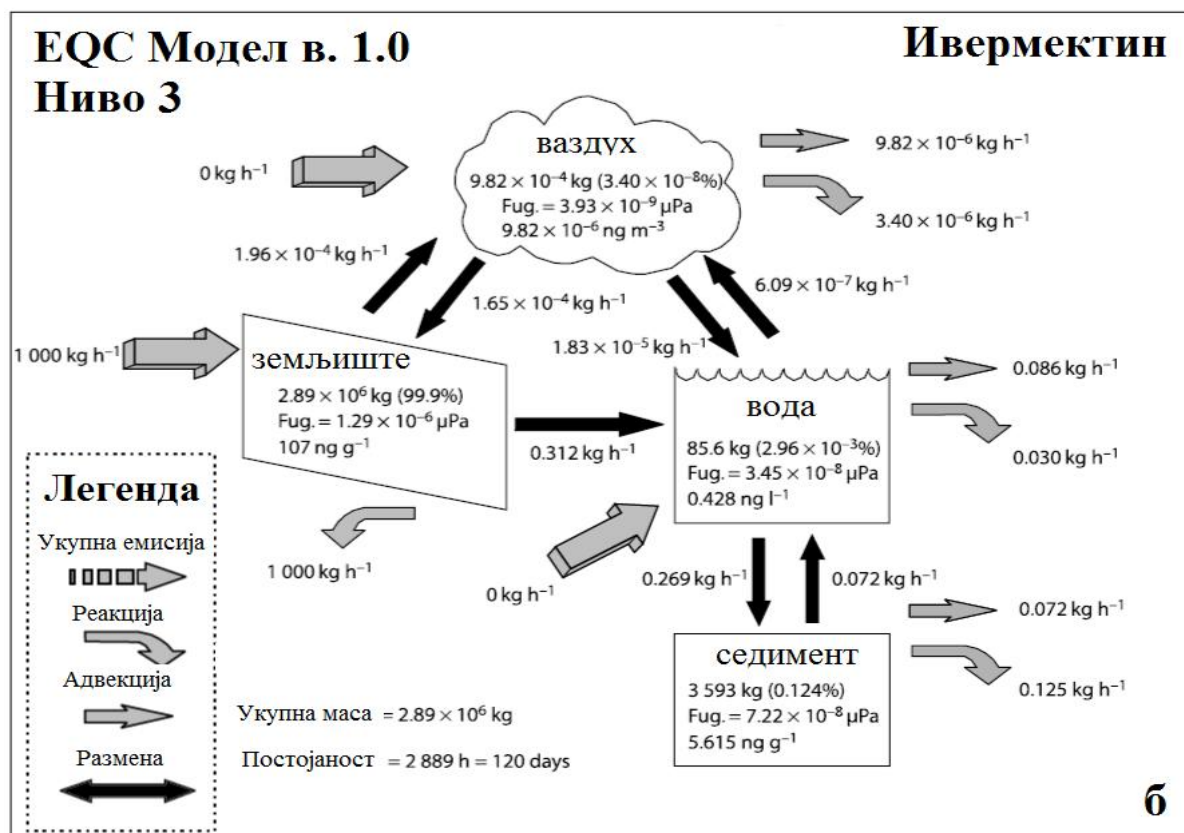
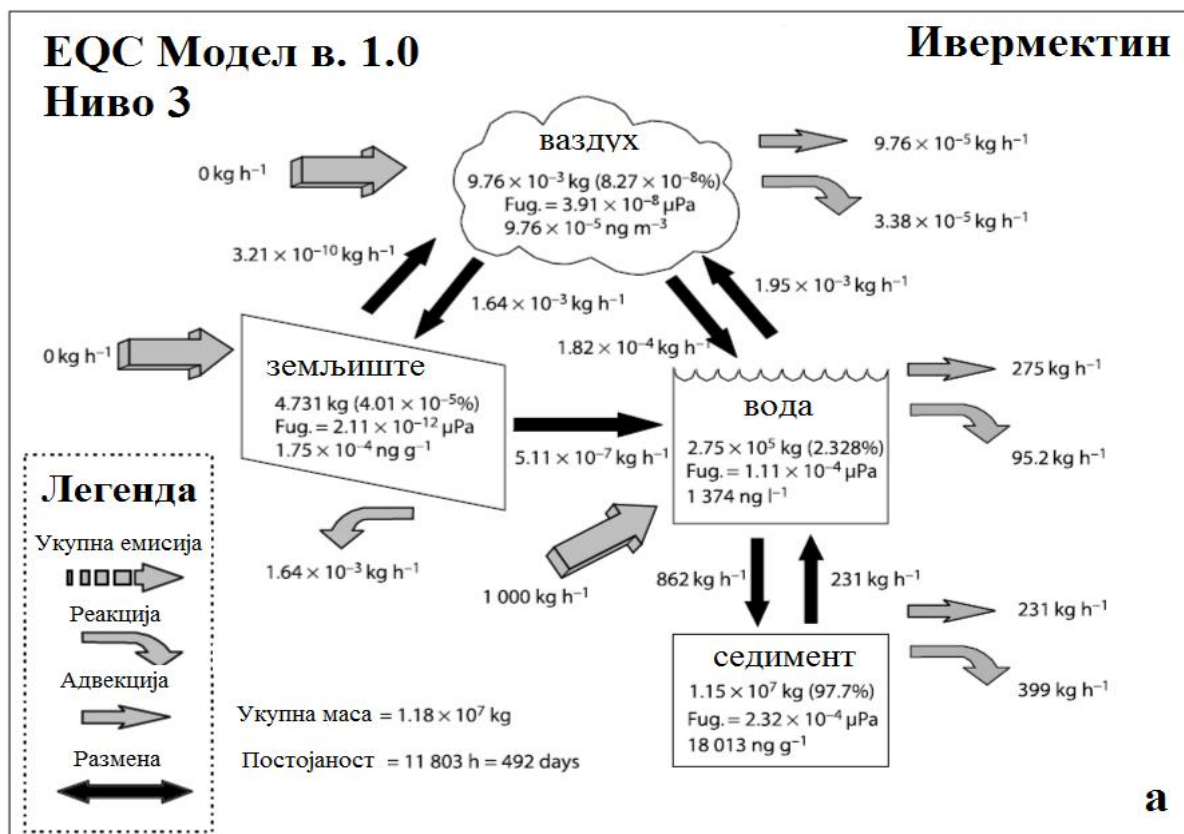
Пратећи резултате прве две фазе, регионални модел представља следећу, логичну фазу у стратегији. Коришћење регионалног модела (нпр. Канадски регионални модел ChemCAN) подразумева прикупљање података о животној средини и симулације у регионалним оквирима. Овај модел можемо употребити у сваком региону у коме се може користити права емисија у три главна дела животне средине. Резултати ће бити просечне процене концентрација у различитим фазама.



Слика 5-9. Симулације 3 нивоа циклофосфамида: емисија у води и емисија у земљи (Kümmerer, 2004)



Слика 5-10. Симулације 3 нивоа диазепам: емисија у води и емисија у земљи (Kümmerer, 2004)



Слика 5-11. Симулације 3 нивоа ивермектина: емисија у води и емисија у земљи (Kümmerer, 2004)

Предност коришћења регионалног модела је у реалној симулацији области која је предмет интересовања, с обзиром на потребне специфичне улазне податке (обим земљишта и воденог дела, дубина, састав органског угљеника у земљишту и седиментима, просечна температура и други) и обрасце дистрибуције фармацеутског производа у животну средину (испуштање у воду или земљиште или у оба). Регионални модел даје реалне концентрације фармацеутских производа у главним деловима животне средине.

Специфични модел према локацији, који генерално даје прецизније резултате, можемо користити када су потребне прецизније процене концентрација у одређеним деловима или када регионална евалуација показује да су специфични делови животне средине (нпр. земљиште или вода) главни циљ за дистрибуцију и животни циклус фармацеутских производа.

5.3.4 Специфични модели

Када регионалним моделирањем потврдимо да је један део животне средине (на пример: земљиште или вода), релевантан за животни циклус одређеног фармацеутског производа, онда је потребно прећи на четврту фазу, односно на коришћење специфичног модела према локацији, са циљем предвиђања концентрације са високим нивоом прецизности. Као пример, можемо навести више модела, од којих су најкарактеристичнији, SoilFug и FOCAS модели (*Di Guardo и други, 2001*). Они се могу користити за одвојену процену отицања фармацеутских производа из третираног земљишта и животног циклуса измењених фармацеутских производа у земљиште. Како би се прилагодили локацијама за одлагање отпада или загађеног земљишта, оба модела се теоретски могу модификовати. Успешна употреба оваквог локалног модела, подразумева да припреме за симулације садрже детаљан опис кишних дана и земљишних услова.

Модели воденог дела, као што су QWASI (енгл. QWASI - **Q**uantitative **w**ater **a**ir **s**ediment **i**nteraction) модели, могу се користити за израчунавање животног циклуса, дистрибуције и концентрација фармацеутских производа у језерима и рекама. Ипак, да би се правилно симулирао усвојени сценарио, ови специфични модели према локацији захтевају одређене додатне параметре. У већем броју случајева, SoilFug (енгл. SoilFug - **S**oil **f**ugacity) модел је усвојен за истраживачке сврхе, а када аналитички подаци нису доступни, коришћен је и за процену ризика.

На крају, можемо закључити да се за процену животног циклуса фармацеутских производа у животној средини може користити наведена стратегија. Неке функције могу утицати на животне циклусе ових једињења, а у неким случајевима и збунити истраживача. На пример, фармацеутски производи који су преко канализације испуштени у воду, завршиће у постројењима за третман отпадних вода, где се могу деградирати у већој мери и трансформисати у метаболите (са различитим хемијским својствима), или могу опстати, и у великој мери доћи до животне средине, док се још увек налазе у води или муљу. Ибупрофен је најбољи пример таквог фармацеутског производа, јер је пронађен у узорцима из површинских вода и у постројењима за пречишћавање отпадних вода. Када муљ доспе у тло, он може ослободити фармацеутске производе у земљиште из другог дела животне средине. Неки други фармацеутски производи могу бити постојанији и не толико покретни, и тако доспети у делове животне средине попут земљишта и седимената. У тим деловима животне средине могу имати утицај на организме који тамо живе, а могу доћи и до људи кроз ланац исхране.

Моделу могу бити од непроцењиве важности за описивање равнотеже фармацеутских производа у животној средини. Стратегију треба започети са правилним прикупљањем података, затим наставити са генеричким начином-сценаријом моделирања како би се боље разумело типично понашање фармацеутских производа при различитим врстама испуштања у животну средину, а затим следе регионалне симулације које могу да пруже информације о постигнутим концентрацијама у животној средини (уз емисије), како би се коначно добио увид о животном циклусу на детаљној, моделованој скали, специфичног модела према локацији.

5.4 Моделирање изложености елемената животне средине

Присуство фармацеутских производа у животној средини добија све више на значају, имајући у виду да аналитичке методе дозвољавају све ниже и ниже границе детекције. Многи активни фармацеутски састојци API (енгл. API - **A**ctive **p**harmaceutical **i**ngredients) не метаболишу се потпуно од стране пацијената, а самим тим могу доспети у постројења за пречишћавање отпадних вода непромењене. У постројењима, API се могу уклонити коришћењем различитих механизма, укључујући биодеградацију и/или сорпцију у чврстом остатку након пречишћавања отпадних вода. Међутим, неке активне фармацеутске компоненте и даље могу бити присутне у ефлуентима из

постројања за пречишћавање и тако доспети у водену средину и/или земљиште. Оба сценарија су могућа у пракси и могу довести до изложености људи, животиња и биљака активним фармацеутским компонентама.

Разумевање и вредновање могуће потенцијалне изложености и утицаја фармацеутских производа на животну средину представља предуслов за успешну и квалитетну процену ризика, која је потребна како би се схватиле импликације изложености у контексту утицаја на животну средину. Успешна реализацију процеса процене ризика, зависи од познавања концентрација активних фармацеутских састојака у животној средини, предиктивних алата (модела) и мониторинга података. Концентрацијама активних фармацеутских састојака дефинисана је изложеност која се јавља у животној средини. Концентрације се могу проценити-предвидети (предвиђене концентрације у животној средини) као просечни резултати у простору и времену, и измерити, као резултати повезани са одређеним временом и простором (измерене концентрације у животној средини). Како би активне фармацеутске компоненте ставили у перспективу предвиђене концентрације у животној средини PEC (енгл. PEC - **P**redicted **e**nvironmental **c**oncentration) и измерене концентрације у животној средини MEC (енгл. MEC - **M**easured **e**nvironmental **c**oncentration), потребно је суштинско разумевање о томе како оне доспевају у животну средину (преко постројења за третман отпадних вода, канализације, директног испуштања), форме у којој се налазе (матични API, метаболити, производи хидролизе итд.), разумевање о различитим путевима животног циклуса и транспортних процеса кроз које пролазе и који на крају одређују концентрације у различитим деловима животне средине. Такав концептуални „модел“ представља основу за процену изложености.

У процени изложености, комплементарну и имплементарну улогу играју моделовање и мониторинг. Модели пружају једноставан и јефтин приступ израчунавања концентрације у животној средини на основу математичких једначина које представљају различите животне циклусе и транспортне процесе. Међутим, иако постоји извесна несигурност када су у питању резултати, подаци мониторинга директно одражавају стварне концентрације и њихова употреба се треба разматрати у свакој прилици. Подаци из мониторинга због варијабилности могу одражавати комплексност животне средине, и просторна и временска ограничења програма мониторинга. Неизвесности и ограничења модела и мониторинга могу се смањити у циљу бољег разумевања животног циклуса фармацеутских производа у животној средини.

Модели изложености у животној средини се користе у различите сврхе, укључујући:

- иницијалну процену потенцијалне изложености (када измерене концентрације не могу бити добијене); за нове фармацеутске производе употреба модела је једина доступна опција за процену изложености;
- конзервативну, скрининг процену изложености (као водич за стратегију тестирања животне средине);
- реалнију процену изложености са неизвесним границама и вероватноћом дистрибуције (на пример, 90 % концентрације);
- осмишљавање студија мониторинга.

У сваком случају, резултати вежби моделирања предвиђају концентрације у животној средини, а њихова употреба зависи од захтева проценитеља и расположивих података.

Анализа путање

Постоји неколико потенцијалних путева, односно начина како фармацеутски производи намењени људима могу доспети у животну средину (Heberer, 2002). Фармацеутски производи могу доспети у животну средину, најчешће након производње или употребе од стране људи и животиња (слика 5-12.). Коришћење фармацеутских производа од стране људи и животиња може довести до метаболизма у API и излучивања матичног лека и/или метаболита лекова преко фецеса и урина, док се лекови који се користе у ветеринарству, обично одлажу директно у земљиште. Тежиште у овом делу рада је на моделирању изложености фармацеутским производима који се користе за лечење људи који се излучују у постројењима за третман отпадних вода, а испуштају кроз отпадне у површинске воде.

Током третмана отпадних вода, активни фармацеутски састојци се разграђују хидролизом, оксидацијом или биодеградацијом, или се адсорбују у чврсту материју током третмана отпадних вода, да би потом били изоловани у муљу, у постројењима за третман отпадних вода. Концентрације лекова у отпадним водама и муљу зависе од природе API и врсте и ефикасности процеса уклањања кроз постројења за третман отпадних вода. Отпадне и површинске воде се обично сматрају примарним одељцима, због растворљивости фармацеутских производа у води.

5.4.1 Моделирање експозиције

Општи метод израчунавања средње вредности за РЕС - FDA и ЕМЕА приступи

За процену концентрација фармацеутских производа у површинским водама, најједноставнији приступи су дефинисани смерницама за процену животне средине код издавање одобрења за употребу, на пример, приступи препоручени од стране Агенције за храну и лекове US FDA (енгл. US FDA – **United States Food and drug administration**) или Европске Агенције за лекове ЕМЕА (енгл. EMEA - **European medicines agency**).

FDA приступ

Када је у питању FDA приступ, очекиване концентрације излучивања EIC (енгл. EIC - **Expected introduction concentration**) активног дела у воденој средини се израчунавају на следећи начин:

$$\text{EIC - водена средина (ppb)} = A \times B \times C \times D$$

Где је:

A = килограм/година произведено за директну употребу (као активни део);

B = 1/литара дневно излучивања у POTW*;

C = година/365 дана;

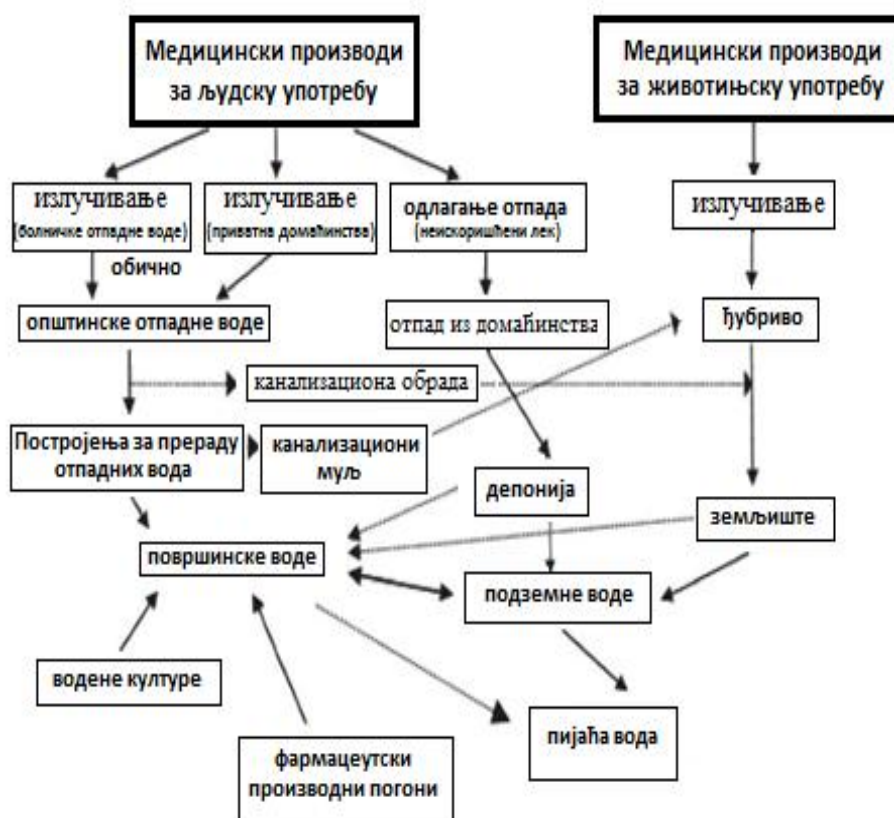
D = 10^9 µg/kg (фактор конверзије);

Ppb = један део милијарде (енгл. **Parts per billion**, 10^{-9})

*1,214 x 1,011 литара дневно се излучује у постројења за третман отпадних вода у јавном власништву у САД.

Овај прорачун претпоставља следеће:

- Сви лекови који се произведу у једној години су искоришћени и улазе у систем постројења за третман отпадних вода;
- Употреба лекова у САД се израчунава у односу на број становника и количину генерисане отпадне воде;
- Не постоји метаболизам;
- Нема уклањања током третмана отпадних вода;
- Нема разводњавања.



Слика 5-12. Појаве фармацеутских остатака у воденој средини
(Heberer, 2002)

Очекивана концентрације излучивања EIC (енгл. EIC - Expected introduction concentration), у суштини је мера максималне очекиване концентрације у отпадним водама, које долазе из постројења за третман отпадних вода. Дорада ове калкулације је дозвољена ако су доступне информације о људском метаболизму, које се затим могу користити за смањење улаза килограм/годишње. Процена килограм/годишње активног дела (остатка) укључује: (1) највећу количину активног дела која треба да буде произведен за употребу у било ком периоду у првих пет година након почетка продаје производа; (2) количину која се користи у свим дозним облицима у пријави; и (3) количину која се користи у повезаним пријавама подносиоца захтева. Повезане пријаве укључују форме дозирања коришћењем истих активних радикала и производа који користе различите облике активних радикала (нпр. ниво хидратације, соли, слободне киселине/базе).

Очекиване концентрације у животној средини EEC (енгл. EEC - Expected environmental concentration), понекад се називају и предвиђеним концентрацијама у животној средини PEC (енгл. PEC - Predicted environmental concentration). То су концентрације активних

молекула или других једињења, којима би организми били изложени у животној средини (нпр. површинске воде), односно, просторне или темпоралне концентрације или фактори деплеције као што су разблаживање, деградација, сорпција и/или биоаккумуляција. Како би се обезбедиле очекиване концентрације у животној средини, урађена су прилагођавања на очекиване концентрације излучивања. У већини случајева, претпоставља се да ће очекиване концентрације у воденој средини бити значајно мање у односу на очекиване концентрације излучивања услед разблаживања. На основу фактора разблаживања за постројења за третман отпадних вода, примена фактора разблаживања 10 на очекиване концентрације излучивања у води ($EIC_{aquatic}$) и за процену очекиване концентрације у воденој средини ($EEC_{aquatic}$), је уобичајено потребна.

ЕМЕА приступ

За израчунавање процене ЕМЕА у Фази I, користи се следећа једначина:

$$PEC_{surfacewater} (mg\ l^{-1}) = (DOSE_{ai} \times F_{pen}) / (WASTEW_{inhab} \times DILUTION)$$

Где је:

$PEC_{surfacewater}$ = предвиђена концентрација у површинским водама, $DOSE_{ai}$ = максимална дневна доза по становнику ($mg\ inh^{-1}\ d^{-1}$), F_{pen} = фракција тржишног пробијања (подразумевана = 0,01), $WASTEW_{inhab}$ = количина отпадне воде по становнику дневно (подразумевана = 200 l) и $DILUTION$ = фактор разблаживања (подразумеван 10).

Почетна предвиђена концентрација је ограничена на водену средину и подразумева:

- Фракцију пробијања на тржишту (фактор тржишног пробијања = F_{pen}), у опсегу постојећих фармацеутских производа. Може се користити стандардна вредност или се F_{pen} може побољшати пружањем оправданих података о тржишном пробијању, нпр. на основу објављених епидемиолошких података;
- Предвиђену количину на годишњем нивоу која је равномерно распоређена у односу на географско подручје током целе године;
- Канализациони систем, као главни пут уласка фармацеутских производа у површинске воде;
- Нема биодеградације или задржавања лекова у постројењима за третман отпадних вода;
- Нема хемијских супстанци које потичу од људског метаболизма.

У вишим нивоима процене Европске агенције за лекове (EMA), предвиђене концентрације у површинским водама ($PEC_{\text{surfacewater}}$), могу имати податке из постројења за третман отпадних вода (WWTP) укључивањем адсорпције канализационог муља, користећи податке из процене коефицијента адсорпције и резултата биодеградибилности и коришћењем SimpleTreat модела.

У процену PEC , треба укључити метаболизам који руши ковалентне везе у фармацеутским производима, тачније, само онај који се не може лако поништити ензимским реакцијама. Коњукциону реакцију треба пажљиво проучити, да би се осигурало да се ове реакције не поништавају током третмана отпадних вода. Како би се израчунала концентрација уласка фармацеутских производа, процењена маса једињења излученог као основни лек, подељена је укупним протоком отпада у региону где се врши истраживање. Дневно коришћење воде по становнику неког региона осигурава разблаживање фармацеутског производа у свим отпадним водама генерисаним у том региону. Дневна употреба воде по становнику обухвата све индустријске, комерцијалне и локалне воде које се користе, а затим испуштају у комбиновани канализациони систем или одлажу третманом на лицу места. Комерцијалне и индустријске отпадне воде, које се не мешају са локалним отпадним водама, нису укључене у процену.

Оперативни параметри постројења за пречишћавање отпадних вода (нпр. хидраулично време задржавања, време задржавања муља, комбиновано канализационо преливање), доводе до променљивости у укупном уклањању фармацеутских производа током третмана отпадних вода. За пречишћавање активног муља из постројења, ефекти ових оперативних параметара могу се израчунати моделима симулације отпадних вода као што су WWTREAT и SimpleTreat.

Међутим, постоје различите врсте постројења за третман отпадних вода, укључујући оксидационе канале, ротирајуће биолошке везе и постројења за третман отпадних вода, па је тешко предвидети уклањање у свим врстама третмана.

Процедуру пондерисања⁹ је могуће користити како би се добио просечни проценат уклањања за регион, једино ако се вредности уклањања разликују по врстама третмана.

⁹Пондерисање је поступак додељивања одговарајуће важности појединим величинама приликом израчунавања средњих вредности. Фактори важности или пондери, могу се изразити апсолутно или релативно. Пондер изражен апсолутно је број који показује колико се пута појављује одређена величина (вредност) која учествује у израчунавању средње вредности, а релативни пондер показује удео поједине вредности у структури целине. На пример, ако је одабрано 5 производа са просечном тежином 2 g и 10 производа са просечном тежином 5 g, тада је просечна тежина свих 15 производа $(5 \cdot 2 + 10 \cdot 5) / 15 = 4$ g.

Из течне фазе, сорпција уклања фармацеутске производе до нивоа хемијских супстанци у муљу. Ако овај материјал (муљ) није деградиран током третмана, може довести до излагања организама из земљишта након његове примене. Предвиђање концентрације муља директно зависи од оперативних параметара постројења за третман отпадних вода, који се могу израчунати коришћењем операционих модела постројења за третман отпадних вода.

5.4.2 Еколошки модели базирани на сливу

Све већа сложеност општих метода за израчунавање предвиђене концентрације у животној средини (РЕС), које покушавају да одражавају разноликост окружења, довела је до развоја просторно експлицитних модела на основу слива. Слив, односно сливно подручје је географско подручје у којем се вода, седименти и растворени материјали дренажу кроз заједнички део за испуштање воде. Коришћење овог приступа омогућава боље разумевање кумулативног утицаја људске активности, а посебно за хемијске супстанце које доспевају у животну средину, искључиво након употребе фармацеутских производа од стране људи. Географски информациони систем GIS (енгл. GIS - **G**eographic **i**nformation **s**ystem) се често користи за контролисање слива и хидролошких података. Он представља компјутерски систем, способан за обједињавање, складиштење, руковање и приказивање географских референтних информација, односно утврђених података на локацијама. Ови алати за процену изложености знатно повећавају прецизност локалних и регионалних метода процене изложености, и коначно омогућавају процену великих површина. Међутим, они захтевају доступност екстензивних и квалитетних GIS података, одговарајућих података о улазу и животном циклусу хемијских супстанци у животној средини и података осигурања квалитета.

Постоје два доступна модела који се користе за предвиђање концентрације фармацеутских производа у животној средини на основу GIS: PhATE™ и GREAT-ER.

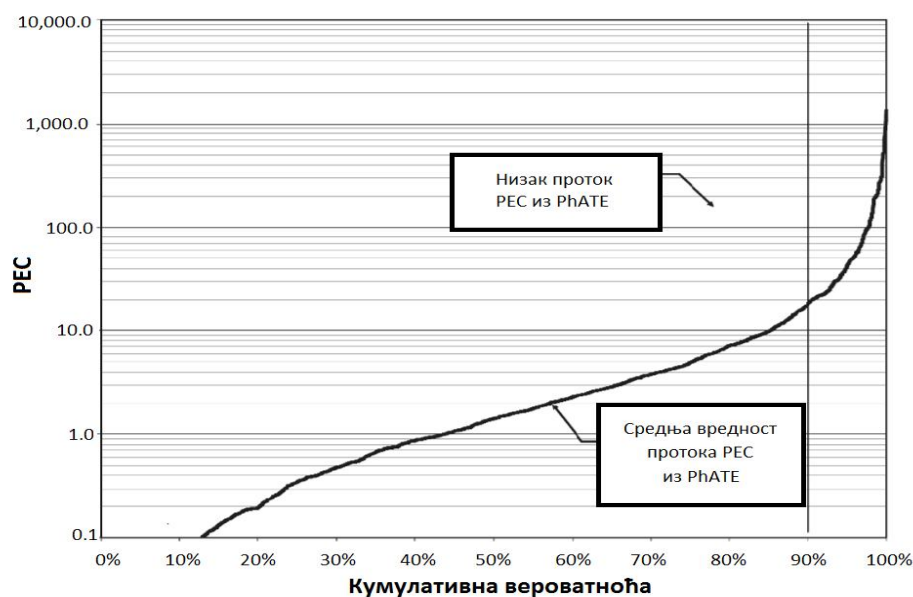
PhATE™ модел

Фармацеутска процена и евалуација транспорта или PhATE™ (енгл. PhATE™ - **P**harmaceutical **a**ssessment and **t**ransport **e**valuation) модел је развијен као средство процене концентрација активних фармацеутских састојака у површинским водама у САД, које настају из употребе пацијената (*Anderson и други, 2004*). Модел се може

користити у скрининг режиму коришћењем конзервативних улазних вредности, или у реалнијем режиму коришћењем доступних података о животном циклусу, а заснован је на 11 изабраних сликова у регионима у САД.

Фармацеутска процена и евалуација транспорта (PhATE™), одређених сликова у САД, омогућава моделирање предвиђене концентрације у животној средини (PEC) у САД, као целини. Модел користи хидролошки систем каталогизације развијен од стране Америчког Геолошког института USGS (енгл. USGS - U.S. Geological survey), са географским подацима добијеним од Америчке Агенције за заштиту животне средине USEPA (енгл. USEPA - U.S. Environmental protection agency) и Америчког Геолошког института (USGS). За моделирање предвиђене концентрације у животној средини користи се приступ изједначавања масе. Улазни параметри укључују фракциона уклањања из метаболизма и третмана отпадних вода и функционалност поступка уклањања и предвиђања концентрација у пијаћој води. Концентрације се израчунавају помоћу доприноса отпадних вода из постројења за третман отпадних вода и губитака преко механизма губитака или диверзије протока. Модел предвиђа концентрације на ниским (7Q10 – струјање које се јавља током седам дана, има десетогодишњи период понављања, и дешава се у једном од десет случајева годишње) и средњим токовима површинских и одпадних вода из постројења за третман отпадних вода. Тренутна верзија PhATE™ не узима у обзир фармацеутске производе које се користе у ветеринарству, као и пражњења из септичких система, јер ова отпуштања нису ишла преко постројења за третман отпадних вода. Предвиђене концентрације у животној средини које произилазе из испуштања у ушћа великих река или морску воду такође се не разматрају.

Овај модел укључује изворе и крајеве реке, додатне сегменте токова и резервоаре као сегменте мешовитих токова. Константа брзине пражњења је збир свих релевантних константи стопе губитка, које би могле бити повезане са факторима као што је биодеградација, хидролиза, фотолиза, испаравање и таложење. Док модел има флексибилност да обезбеди излаз на неколико начина, приказ представља предвиђене концентрације у животној средини, као могућност дистрибуције преко свих једанаест сликова и планирање процената сегмената (или фреквенцију), у односу на предвиђене концентрације. Коришћење вероватноће дистрибуције је у складу са наменом модела као средством за националну скрининг процедуру. Модел предвиђене концентрације у животној средини (за сегменте слива укљученим у PhATE™), приказује се кроз две дистрибуције, једна за средњи и једна за ниски проток (слика 5-13.).



Слика 5-13. PhATE™ графички излаз
(Cunningham, 2004)

PhATE™ модел такође омогућује приказ излаза у облику мапе слива, са концентрацијама приказане бојама. Пример за слив White river је приказан на слици 5-14. Већина претпоставки у моделу, као што су константна ефикасност уклањања из постројења за третман отпадних вода, константна стопа губитка за све сегменте или јединствена употреба по становнику, неће изазвати систематску пристрасност у предвиђеним концентрацијама у животној средини (PEC). Уместо тога, PhATE™ би предвидео превише концентрација у неким сегментима, а мање у неким другим. Пошто се PEC може представити као кумулативна вероватноћа дистрибуције, у циљу спровођења процене ризика на животну средину, модел може пружити реалнију карактеризацију концентрација, што је погодно за процену изложености у животној средини. Међутим, флексибилност PhATE™ модела омогућава процену сливова појединачно, где се може очекивати значајна варијабилност у предвиђеним концентрацијама у животној средини.



Слика 5-14. Слив „White river“
(Kümmerer, 2008)

GREAT-ER

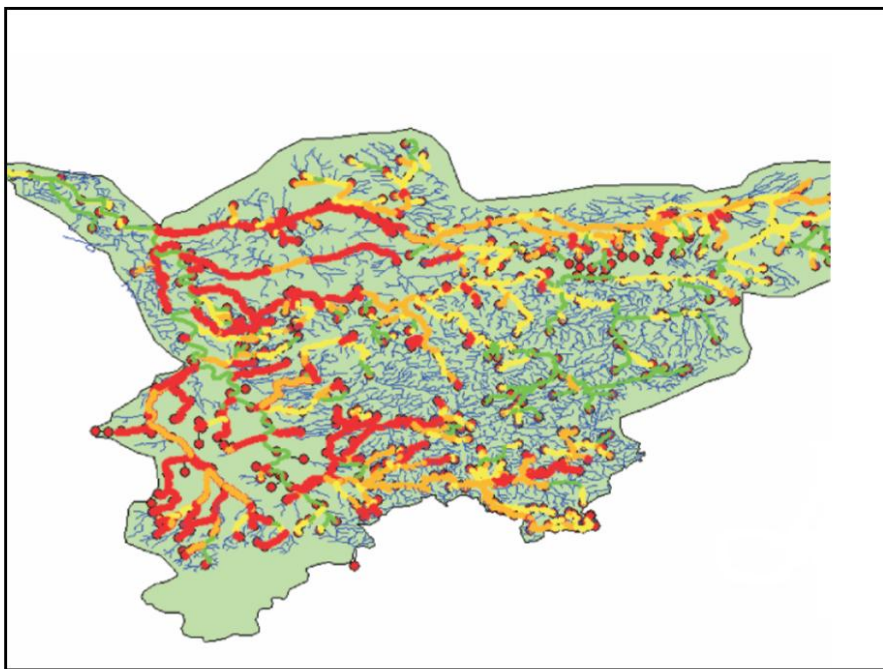
Гео-регионални алат за процену изложености у европским рекама или GREAT-ER (енгл. GREAT-ER - Geo-referenced regional exposure assessment tool for european rivers) је модел слива који је развијен за предвиђање концентрација потрошачких производа у површинским водама. За сваки слив у моделу, локација сваког постројења за третман отпадних вода је дефинисана у односу на број становника, стопу протока отпадних вода и врсте постројења и заснива се на мерењу протока из мерних станица, како би се обезбедила дистрибуција речних протока широм слива. Овај модел користи вишеструке *Монте Карло* симулације, како би се генерисале концентрације које одражавају променљивост различитих параметара модела, као што је ефикасност уклањања из постројења за третман отпадних вода, проток итд.

Концентрације из симулације (C_{sim}), заједно формирају дистрибуцију из које се могу израчунати перцентили. На пример, 90. перцентил C_{sim} из GREAT-ER модела представља 90. перцентилну вредност за дорађени сегмент из *Монте Карло* симулације. За ову анализу, параметри модела, као што су ефикасност уклањања из постројења за третман отпадних вода и коефицијент стопе распада, унешени су као

константе, док је проток површинских вода једина променљива која се користи за *Монте Карло* симулацију. Самим тим, 90. перцентил C_{sim} концентрације представља услове слабог протока у сваком сегменту. Коришћење 90. перцентилне вредности ниског протока предвиђа концентрације из модела PhATE™ и GREAT-ER, и тиме обезбеђује конзервативну процену изложености за потребе процене ризика (*Fox и други, 2000; EU, 2003*). Концентрације из симулације (C_{sim}) се могу приказати као средња, 50, 90. или било која перцентилна вредност на основу просторне и временске дистрибуције речних токова широм слива. Нормални излаз је дат као просторно дистрибуирани C_{sim} , коришћењем речних мапа кодиране бојама, како би се идентификовале области високих и ниских концентрација (слика 5-15.). Поред тога, GREAT-ER обезбеђује излазне податке у облику табела које се могу убацити у Excel програм, а затим се могу користити за генерисање вероватноће дистрибуционих нацрта, сличним излазу из модела PhATE™ за појединачне сливове, комбинације или заједно. На слици 5-16. представљен је графички приказ композитног излаза из модела GREAT-ER, као дистрибуција вероватноће. Више хидролошких режима је моделирано широм Европе овим моделом.

GREAT-ER се може добити из Европског центра за екотоксикологију и токсикологију хемикалија ECETOC (енгл. ECETOC - European centre for ecotoxicology and toxicology of chemicals) или интернет адресе www.great-er.org, а примењује се за фармацеутске производе у неколико слива широм ЕУ (*Schowanek и Webb, 2002; Schroeder и други, 2002; Johnson и други, 2007*). Модели слива су генерално једноставни за коришћење. На нивоу скрининга потребна је само употреба производа по становнику како би се проценио PEC или C_{sim} . У овом случају, када корисник управља моделом, оптерећење се аутоматски дистрибуира у складу са бројем становника и могућностима постројења за пречишћавање, уз претпоставку да је уклањање једнако нули. Разблаживање (дилуција) површинских вода се израчунава из специфичних отпадних вода и речних токова, посебно за свако постројење за третман отпадних вода.

Сви хидролошки и подаци из постројења за третман отпадних вода су фиксни (за сваки слив су садржани у моделу). Корисник модела не може променити ове податке. Ако је потребна подобнија процена, PhATE™ и GREAT-ER могу укључити параметре наведене од стране корисника, као што су стопа биодеградације и уклањање из постројења за третман отпадних вода, као појединачне вредности или опсег вредности за неизвесну и несигурну употребу (нпр. приступ *Монте Карло*).



Слика 5-15. GREAT-ER карта излаза
(Kümmerer, 2008)

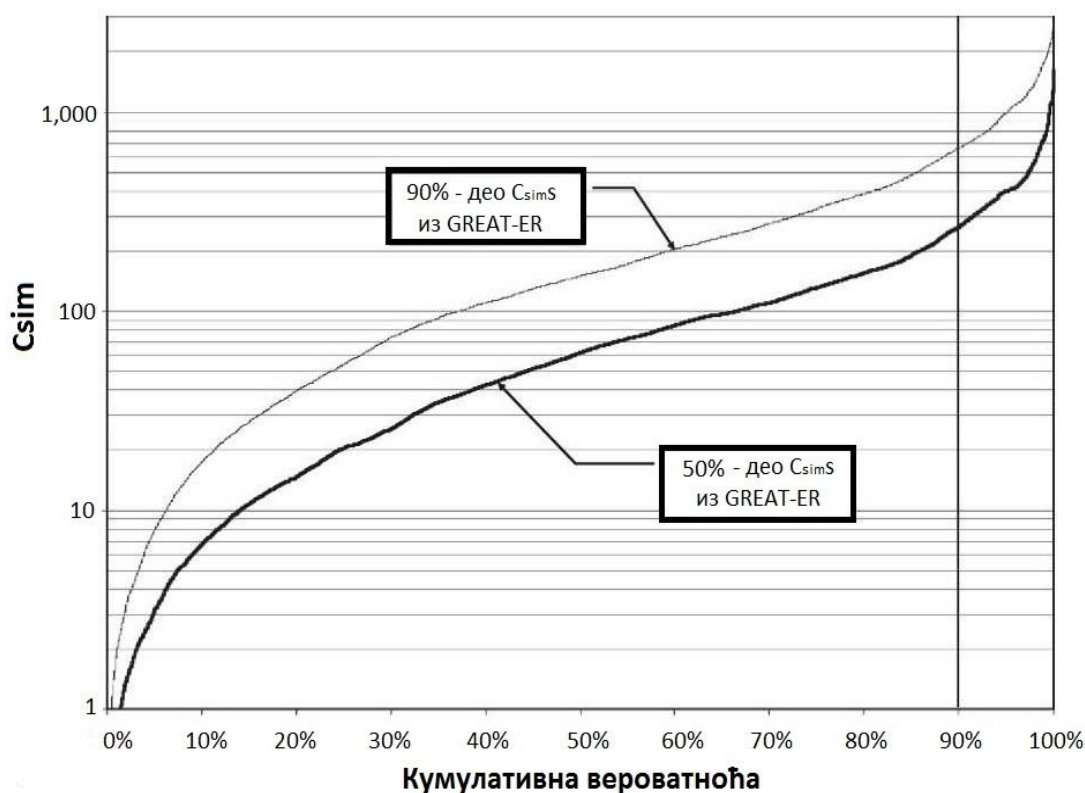
Одабир параметара, анализа осетљивости и неизвесности

Од кључног значаја за стварање одговарајућег модела излаза је одабирање параметара. У моделима животног циклуса о којима је овде реч, параметри укључују проток отпадних вода по становнику, коефицијенте сорпције, разводњавање, процес уклањања различитим врстама третмана и концентрације чврстих материја.

У многим случајевима подразумеване улазне вредности су изабране у складу са набројаним параметрима и углавном представљају граничне услове или услове „најгорег случаја“ (worst-case).

Док гранични или најгори сценарио предвиђене концентрације у животној средини може имати своју намену, различити избор улазних вредности може изазвати извесне потешкоће:

- Корисници модела могу изабрати исте подразумеване улазне вредности, не знајући за критеријуме који се користе за одабир улаза, и тако погрешно тумачити резултате;
- Употреба вишеструких, жељених улазних вредности може довести до конзервативних излазних вредности, међутим, коначни ниво је непознат и може бити далеко већи од жељеног или потребног.



Слика 5-16. Композитни GREAT-ER излаз
(Kümmerer, 2004)

За потребе процене ризика, често је пожељна процена услова најгорег случаја. Међутим, ради избегавања конзерватизма, коришћење приступа вероватноће (слике 5-17. и 5-18.), треба узети у обзир ради објашњења неизвесности у сваком параметру, као и за разумевање укупног нивоа конзерватизма. Излазне дистрибуције, односно расподеле показују акумулирану неизвесност у улазним варијаблама, док тумачење ових дистрибуција одражава велику количину информација у анализи. На пример, 50, 90, или 99. перцентилне концентрације, где је 90. перцентилна концентрација дефинисана као концентрација која премашује само 10 % локација (под претпоставком да су то случајни узорци у простору и времену). Просторно експлицитни модели, коришћењем специфичних података одређене локације, стварају одређени степен неизвесности. Међутим, неизвесност параметара увек остаје отворено питање.

Стохастични, случајни, епизодни догађаји су још један извор неизвесности и могу објаснити разлике између измерених и предвиђених концентрација. На пример, испуштање непречишћених отпадних вода током и након обилних падавина, резултираће лошом проценом модела по питању концентрација, осим у случају ако модел не садржи посебан сценарио за процену предвиђене концентрације у животној средини приликом таквих догађаја. Такве разлике указују на потребу да студије

мониторинга и моделовања буду усклађене, тако да се све неизвесности могу узети у обзир приликом тумачења података.

Поређење PEC и MEC

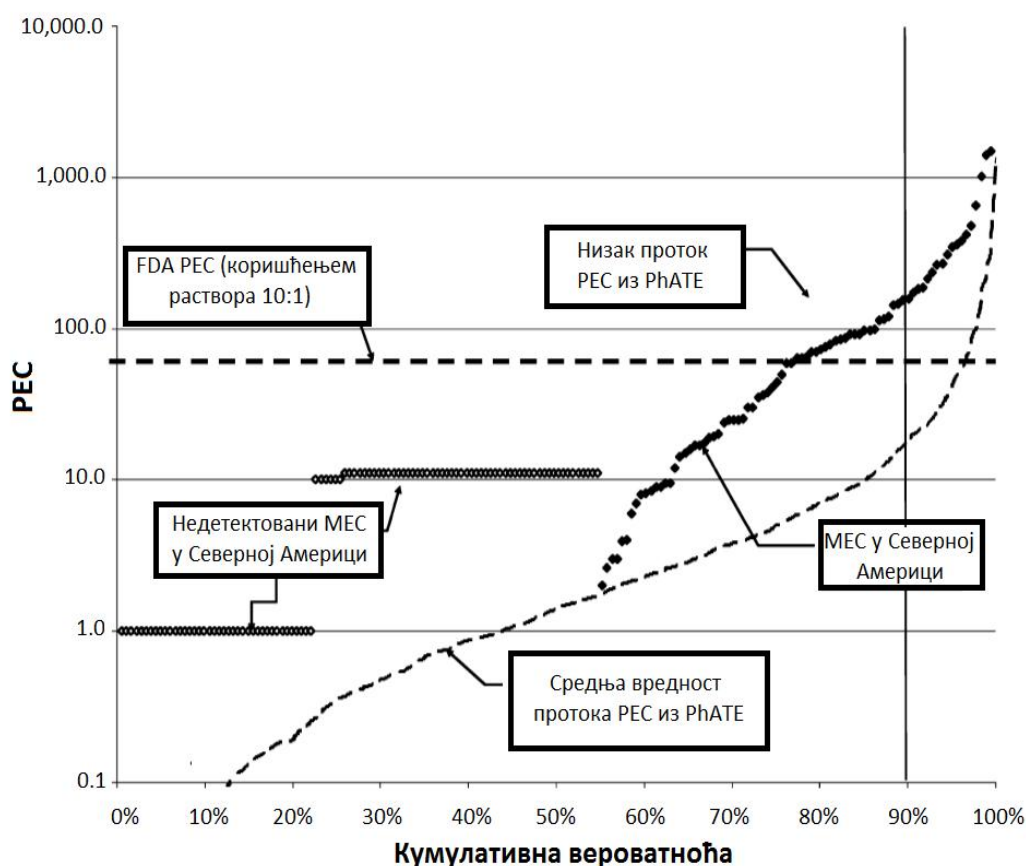
На сликама 5-17. и 5-18. представљени су примери поређења предвиђене концентрације у животној средини (PEC) и измерене концентрације у животној средини (MEC) за фармацеутску процену и евалуацију транспорта (PhATE™ модел), као и концентрације из симулације (C_{sim}) и измерене концентрације у животној средини за Гео-регионални алат за процену изложености у европским рекама (GREAT-ER модел).

У примерима су коришћени подаци за лек карбамазепин (CBZ), јер је често откриван у животној средини, а и због доступних података за измерене концентрације у животној средини. На слици 5-17. је приказан излаз за PhATE™ модел. Измерена концентрација у животној средини (MEC) је између предвиђене концентрације у животној средини (PEC), за средње и ниске протоке.

За GREAT-ER модел излаза приказан на слици 5-18., C_{sim} прелази MEC на 50. перцентилу. Модели PhATE™ и GREAT-ER показују веома добро слагање између података моделовања и мониторинга за карбамазепин. Један од разлога за добро слагање је што се карбамазепин понаша конзервативно у животној средини и претежно остаје у воденој средини.

5.4.3 Интеграција моделирања и мониторинга

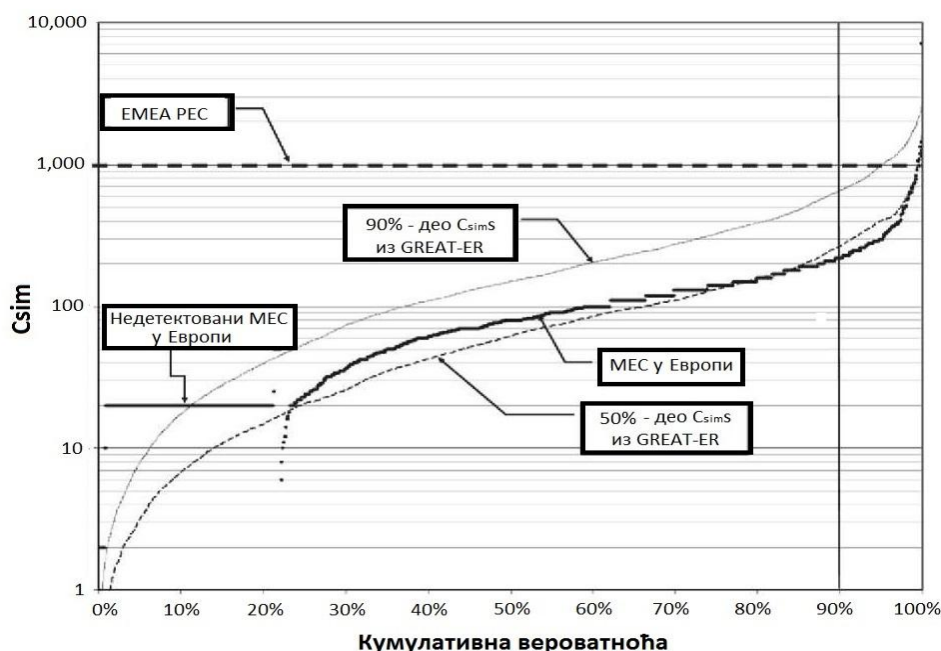
Модели имају следеће предности: коришћење модела није компликовано; ниски трошкови (када је модел конструисан); способност процене „шта ако“ сценарија (нпр. клима, земљиште, сезона); већа просторна и временска покривеност; способност генерисања предвиђене концентрације у животној средини, пре него што почне комерцијална употреба фармацеутског једињења; способност истраживања алтернативних утицаја; поређење процене изложености и симулирање концентрација испод аналитичких граница квантификације.



Слика 5-17. Дистрибуција концентрације карбамазепина (CBZ) у 11 слива у северноамеричким површинским водама (Kümmerer, 2008)

Предвиђање у погледу моделирања параметара и улазних вредности може бити неизвесно и то је њихова негативна страна. Потребна је калибрација, поткрепљивање и поједностављивање сложених процеса, као и имати у виду неспремност јавности да прихвати предвиђене податке. Мониторинг има следеће предности: мерење предметног фармацеутског једињења; мање претпоставке и неизвесност места и времена прикупљања узорка; одговорност за урођену хетерогеност система и већу поузданост измерених података.

Недостаци мониторинг студије укључују следеће: трошкове; време - неколико недеља до година; тешко је дизајнирати да буде исплатива и технички одржива. Међутим, моделовање и мониторинг су основни елементи квантитативне процене ризика и најбољи учинак имају када се комбинују, јер пружају комплементарне информације. Подаци садрже мање претпоставки, специфичнији су када су у питању локација и време и захтевају модел ради проширења опсега мерења у простору и времену.



Слика 5-18. Дистрибуција концентрације карбамазепина (CBZ) у 10 слива у европским површинским водама
(Kümmerer, 2008)

У зависности од обима процене, количине података о активним фармацеутским састојцима и релативног ризика од стране испитиваних фармацеутских производа, било који приступ или комбинација се може користити за утврђивање предвиђене концентрације у животној средини. У принципу, моделовање је јефтиније од мониторинга, једном када су направљени одговарајући модели, предвиђања се могу урадити пре увођења фармацеутских производа у комерцијалну употребу.

5.5 Поређење ризика фармацеутских производа на животну средину

Потенцијална процена ризика врши се у контексту одобравања употребе фармацеутског производа на тржишту, док ретроспективна процена ризика генерално има за циљ да идентификује узроке нежељених ефеката који су се већ догодили (Callow и Forbes, 2003). За велики број постојећих фармацеуских производа, процена ризика по животну средину ERA (енгл. ERA - Environmental risk assessment), у време њиховог увођења није била потребна, већ је базирана на основу групе података који се данас не сматрају напредним. За такве фармацеуске производе, ретроспективна ERA може да послужи за дефинисање стандарда квалитета који обележавају ниво безбедности животне средине. У идеалном случају, потенцијална и ретроспективна процена ризика треба да имају исти резултат ако су концептуални приступ и подаци коришћени и за потенцијалну

(pro-) и за ретроспективну (re-) процену ризика, такође усклађени. Међутим, након неколико година употребе у више случајева се показало да је процена изложености потценила стварну појаву фармацеутског производа у животној средини, или су идентификована нежељена дејства, што раније није било случај (нпр. дисруптивни ефекти ендокриног система).

У овом делу рада урађено је поређење приступа потенцијалних и ретроспективних процена ризика животне средине у односу на фармацеутске производе (pro- и re-ERA) који су дефинисани у оквирима Европске уније у последњих неколико година. Одабрана су три постојећа фармацеуска производа за које је генерисано довољно података за поређење pro-ERA и re-ERA за водени простор. На основу ових примера, можемо истаћи и објаснити разлике између потенцијалних и ретроспективних процена ризика по животну средину за фармацеутске производе за људску употребу.

Концептуални приступи за pro- и re- процену ризика по животну средину фармацеутских производа за људску употребу

Широко прихваћен принцип ERA (EC, 2003) састоји се од поређења предвиђених PEC (енгл. PEC - **P**redicted **e**nvironmental **c**oncentrations) или измерених концентрација животне средине MEC (енгл. MEC - **M**easured **e**nvironmental **c**oncentrations) са предвиђеним концентрацијама без ефекта PNEC (енг. PNEC - **P**redicted **n**o-**e**ffect **c**oncentrations). Предвиђена концентрација без ефекта (PNEC) је изведена применом фактора процене на крајњу тачку екотоксиколошких испитивања. Она компензира, односно, надокнађује питање неизвесности, када долази до екстраполације измерених ефеката из лабораторије у реалном окружењу и од индивидуалних организама до популације. Однос PEC/PNEC указује на неприхватљив ризик, ако је однос једнак или већи од један.

Процена ризика по животну средину (ERA) је градацијски приступ, који у првом степену прави претпоставке најгорег случаја, а онда, ако је наведени ризик неприхватљив, узима у обзир реалније услове изложености и ефекте процене. Однос карактеризације односа изнад један, захтева мере за управљање ризиком.

Када се примењује водич развијен од стране Европске медицинске агенције ЕМЕА (енгл. ЕМЕА – **E**uropean **m**edicines **a**gency) за pro-ERA људских лекова, уз општу карактеризацију ризика, морају да буду узети у разматрање следећи аспекти:

- На доњем слоју, у фази I, потребна је процена перзистентности (P), биоакумулације (B) и токсичности (T) фармацеутских производа (PBT -

критеријум), ако је вредност којом се процењује потенцијал за биоакumulације ($\log K_{ow}$) 4,5 или виша. Такође, у фази I, потребно је поређење PEC вредности за површинске воде са дефинисаном вредношћу одвраћања без обзира да ли се pro-ERA зауставља у фази I или прелази у фазу II. Једињења која могу утицати на репродукцију организама при ниским концентрацијама улазе у фазу II, без обзира на PEC у I фази;

- У делу А вишег слоја pro-ERA (фаза II А), долази до воденог дела и главног правца фармацеутских производа за људску употребу и прераде отпадних вода и отпадних вода из постројења. У случају да водени однос PEC/PNEC показује неприхватљиве ризике, потребно је додатно урадити релевантније еколошке студије у делу Б, Фазе II, да би се прецизније дефинисао однос карактеризације ризика PEC/PNEC. Поред квантитативне процене ризика за водени део, физичко-хемијске особине и животни циклус (K_{oc} , пренос једињења за седимент и $\log K_{ow}$) одређују се у Фази II А. Ако су једна или све измерене вредности веће од дефинисане граничне вредности, потребна су даља истраживања у Фази II Б, што омогућава процену ризика за један или више додатних делова животне средине (за земљиште, ако је $\log K_{oc} \geq 3$, за седимент ако је пренос супстанце до седимента $\geq 10\%$ у року од четрнаест дана, а за живи свет, односно индиректну токсичност дуж ланца исхране, ако је $\log K_{ow} \geq 3$);
- У фази II Б слоја, pro-ERA коефицијенти свих делова специфичног ризика требали би бити мањи од један. Међутим, ако један или више количника ризика указују на неприхватљиве ризике, треба предложити превентивне или заштитне мере у циљу смањења изложеност једињења у животној средини.

Иако је pro-ERA битан корак процедуре за стављање у промет фармацеутског производа и тренутно неопходан за нове фармацеутске производе, иста или слична процедура би се такође могла применити на постојеће хемијске супстанце које већ постоје у животној средини. Међутим, re-ERA се према Оквирним директиве о водама WFD (енгл. WFD - **W**ater **f**ramework **d**irective) разликује од pro-ERA у односу на утврђене стандарде Годишњих просека стандарда квалитета животне средине AA-EQs (енгл. AA-EQs - **A**nnual **a**verage **e**nvironmental **q**uality **s**tandards). Она указује на потребу за заштитним мерама водене средине, ако измерене концентрације изложености у оквиру мониторинг програма животне средине (MEC) пређу AA-EQs (Lepper, 2005). Ако је MEC одређеног једињења виши од EQS, наводе се неприхватљиви ризици као и мере за смањење концентрације излагања које у овом

случају морају да се примене. За добијање AA-EQS, користе се подаци хроничних ефеката воде у односу на које се примењују безбедносни фактори Европске уније у складу са Техничким упутством за процену ризика по животну средину TGD (енгл. TGD - **T**echnical **g**uidance **d**ocument). Ефекти података генерисаних у односу на Директиву 91/414/EEC, такође се могу користити за одређивање EQS (која се тиче заштите производа на тржишту). У случају да подаци о хроничној токсичности воде нису доступни, за добијање AA-EQS, могу да се користе подаци о акутној токсичности воде.

У односу на наведене, дефинисана је и друга врста стандарда квалитета (*Lepper, 2005*), која се односи на могуће акутне ефекте пролазних максимума изложености, а то је максимална дозвољена концентрација стандарда квалитета животне средине MAC - EQS (енгл. MAC - **M**aximum **a**ceptable **c**oncentration – EQS - **E**nvironmental **q**uality **s**tandards). У овом случају MAC-EQS специфичног једињења не сме прећи границу највишег мерења (MEC_{max}) у узорцима из животне средине за тај фармацеутски производ. Да бисте заштитили водене заједнице, $EQS_{sediment}$ је изведен за све супстанце са $\log K_{pSPM-Water} \geq 3$ (партиција између суспендованих честица и воде). Овај коефицијент расподеле односи се на бездимензионални облик који је описан у TGD (*EC, 2003*). Међутим, како се имисија у односу на водену средину обично јавља у води прва, као и због поделе између воде и седимента која је углавном прилично спора, сматра се да је потребно извести ову MAC- EQS једначину само за воду.

Примери за потенцијалне и ретроспективне процене ризика по животну средину

Као примери за потенцијалне и ретроспективне процене ризика по животну средину изабрана су три фармацеутска производа за људску употребу, са различитим медицинским и физичко-хемијским особинама (табела 5-5.).

За pro-ERA, предвиђене концентрације у животној средини (PEC) су процењене за површинску воду (табела 5-6.). За процену иницијалном излагању концентрације површинске воде (PEC_{sw}), предложен је модел у коме је једина варијабла „максимум дневне дозе“ фармацеутског производа (*EMA, 2006*). На вишим нивоима ERA, узимају се у обзир бољи модели, на пример, профил људске екскреције лека и уклањање једињења током прераде отпадних вода (*EMA, 2006; Knacker и други, 2006*).

Табела 5-5. Физичко-хемијске особине фармацеутских производа
(Knacker и други, 2006)

	Карбамазепин (CBZ)	Сулфаметоксазол (SMX)	17 α -етинилестрадиол (EE2)
Фармацеутска група	Антиепилептик	Антибиотик	Орални контрацептив
Хемијска група	Дериват трицикличног дибензазепина	Сулфонамид	Синтетички стероид
log K _{ow}	2,45	0,89	4,2
log K _{oc}	1,92 – 3,42	n.a.	2,28 – 4,0
log K _{SPM-water} ^a	0,47 – 1,82	n.a.	0,75 – 2,4
Значајан удео супстанце у седименту	отпр. 28 % у 14 дана	n.a.	n.a.

n.a. нису доступни

^aИзрачунато према TGD (EC, 2003, једначина 24)

Измерене концентрације животне средине, приказане у табели 5-6. добијене су из података измерених у површинским водама (MEC_{sw}) у Немачкој (Libigu и други, 2006). Подаци су процењени у складу са критеријумима за праћење препоручених од стране TGD (EC, 2003). За добијање MEC_{sw}, коришћени су само подаци за које се сматра да су адекватни за употребу при процени изложености. Према TGD (EC, 2003), MEC фармацеутског производа одговара средњој вредности за 90. перцентила.

Табела 5-6. PEC_{sw} и MEC_{sw} у немачким површинским водама
(Leibeg и други, 2006)

Једињење	PEC _{sw}			MEC _{sw}
	Фаза I	Фаза II A	Фаза II Б	
CBZ	5,0	1,46	0,234	0,454 (n=4)
SMX	10,0	0,895	0,088	0,126 (n=2)
EE2	0,00013	0,00079	0,000076	0,00058 (n=3)

У табели 5-7. су приказани резултати вишег нивоа рго-ERA. Они су утврђени према правилима дефинисаним од стране ЕМЕА. Да би се одредио PNEC коришћени су најсензитивнији дугорочни ефекти крајњих тачака доступни за дефинисана фармацеутска једињења, као и одговарајући фактор процене. У случају сулфаметоксазола, коришћен је виши фактор процене јер подаци нису расположиви за сва три трофична нивоа. За 17 α -ethinylestradiol (EE₂), количник карактеризације ризика (PEC/PNEC) је ≥ 1 , што указује на неприхватљив ризик за површинске воде.

Према ЕМЕА, процена седимента је неопходна за карбамазепин CBZ (енгл. CBZ - Carbamazepine), обзиром на то да је више од 10 % супстанце (Loffler и други, 2005),

издвојено у односу на седимент (табела 5-5.) За коефицијент карактеризације ризика, коришћен је PEC израчунат у односу на TGD (EC, 2003) што је резултирало коефицијентом ризика далеко изнад један за карбемазепин, указујући на неприхватљив ризик у односу на седимент. Користећи измерену концентрацију од 42 ng/g (90. перцентила измерених података; T. Ternes, 2005), за карбемазепин у седименту, вредност размере карактеризације односа је > 15. За сулфаметоксазол SMX (енгл. SMX – Sulfamethoxazole) и EE₂ нема доступних података за пренос у седимент. За EE₂ је logK_{ow} изнад границе вредности од три (табела 5-5.), што захтева процену биоконцентрације код риба.

Табела 5-7. Перспективни ERA (pro-ERA) и карактеризација ризика PEC/PNEC (EMEA, 2006)

Једињење	Врста	NOEC (µg l ⁻¹)	AF	PNEC (µg l ⁻¹)	PEC ⁱ (µg l ⁻¹)	PEC/PNEC
CBZ	Вода: Ceriodaphnia dubia	25 ^e	10	2,5	0,234	0,09
	Седименти ^a : Chironomus riparius	<140 ng g ^{-1 f}	50 ^c	<2,8 ng g ⁻¹	1170 ng g ^{-1 j}	>418
SMX ^b	Lemna gibba	10 ^g	100 ^d	0,1	0,088	0,88
EE2 ^b	Danio rerio	0,0003 ^h	10	0,00003	0,000076	2,53

^aПотребна је процена токсичности у седиментима јер је дефинисана вредност за „трансфер у седиментима“ испуњена.

^bНема података о „преносу у седиментима“.

^cAF = 50 јер су подаци за пребивалиште два организма доступни.

^dAF = 100 јер подаци нису доступни за три трофична нивоа.

^eFerrari и други, 2003.

^fOetken и други, 2005.

^gBrain и други, 2004.

^hWenzel и други, 2001.

ⁱPEC_{SW} према другом кораку пречишћавања (EMEA, 2006).

^jPEC_{sediment} израчунато према TGD (EC, 2003), на основу logK_{oc} = 1,92.

За обављање ретроспективне ERA (re-ERA), годишњи просек стандарда квалитета животне средине (AA-EQS) урађен је у складу са захтевима Оквирне директиве о водама WFD (енгл. WFD - **W**ater **f**ramework **d**irective; EC 2000). У аналогiji са PEC/PNEC размере pro-ERA и AA-EQS су упоређене са MEC за преграде површинске воде и талоба у re-ERA (табела 5-8.). За карбемазепин, карактеризација ризика је остала испод један, иако је MEC дупло већа од PEC. За сулфаметоксазол, незнатно повећање MEC (0,126 µg l⁻¹) у односу на PEC (0,088 µg l⁻¹) је довело до однос MEC/AA EQS > 1, што указује на неприхватљив ризик за водену средину. За EE₂, MEC је око осам пута већа од PEC, што доводи до неприхватљивог ризика у површинским водама.

Табела 5-8. Ретроспективна ERA (re-ERA) и поређење AA-EQS са MEC
(Lepper, 2005)

Једињење	Врста	NOEC ($\mu\text{g l}^{-1}$)	AF	AA-EQS ($\mu\text{g l}^{-1}$)	MEC ($\mu\text{g l}^{-1}$)	MEC/AA-EQS
CBZ	<i>Ceriodaphnia dubia</i> ^a	25 ^b	10	2,5	0,454	0,18
SMX	<i>Lemna gibba</i>	10 ^c	100	0,1	0,126	1,26
EE2	<i>Danio rerio</i>	0,0003 ^d	10	0,00003	0,00058	19,3

^aПроцена седимента није потребна.

^bFerari и други, 2003.

^cBrain и други, 2004.

^dWenzel и други, 2001.

У табели 5-9. MAC-EQSs су упоређени са MEC_{max} вредностима за одабране фармацеутске производе. Ова re-ERA резултирала је прихватљивим ризицима за све супстанце

Табела 5-9. Ретроспективна ERA (re-ERA) и поређење MAC-EQS са MEC_{max}
(Kümmerer, 2008)

Једињење	Врста	EC ₅₀ ($\mu\text{g l}^{-1}$)	AF	MAC-EQS ($\mu\text{g l}^{-1}$)	MEC _{max} ($\mu\text{g l}^{-1}$)	MEC _{max} /MAC-EQS
CBZ	<i>Daphnia magna</i> ^a	13800	1000	13,8	7,1	0,51
SMX	<i>Scenedesmus spicatus</i> ^b	2500	1000	2,5	1,9	0,76
EE2	<i>Scenedesmus spicatus</i> ^c	840	1000	0,84	0,0067	0,008

^aFerari и други, 2003.

^bLibig, 2005.

^cKopf, 1997.

Перспективна процена ризика по животну средину

Овај део рада посебно истиче значај перспективне процена ризика животне средине за лекове према ЕМЕА (Lepper, 2005), која може водити до различитих резултата у поређењу са ретроспективном проценом ризика животне средине према Оквирној директиви о водама WFD (енгл. WFD - **W**ater **f**ramework **d**irective). Стога, за водени део главни разлог можемо наћи у разликама између израчунатих вредности излагања и измерених концентрација у животној средини. Други разлог за разлике између две процене ризика везан је за чињеницу, да вредности стандарда квалитета животне средине (EQS) могу бити добијене из краткорочних података о ефектима, док су у контексту процене фармацеутских производа, PNEC вредности добијене искључиво из дугорочних података о ефектима. Због тога би требало да стандард квалитета животне средине (EQS), у случају фармацеутских производа, буде базиран искључиво на ефектима дугорочних студија. Када говоримо о седименту, постоји важна разлика

између потенцијалне и ретроспективне процене ризика у односу на вредност која иницира захтев за процену ризика воденог дела. Битно је напоменути да је перспективна процена ризика за организме који живе у седименту базирана на само једну врсту, док је за ретроспективну процену ризика неопходно до највише три врсте.

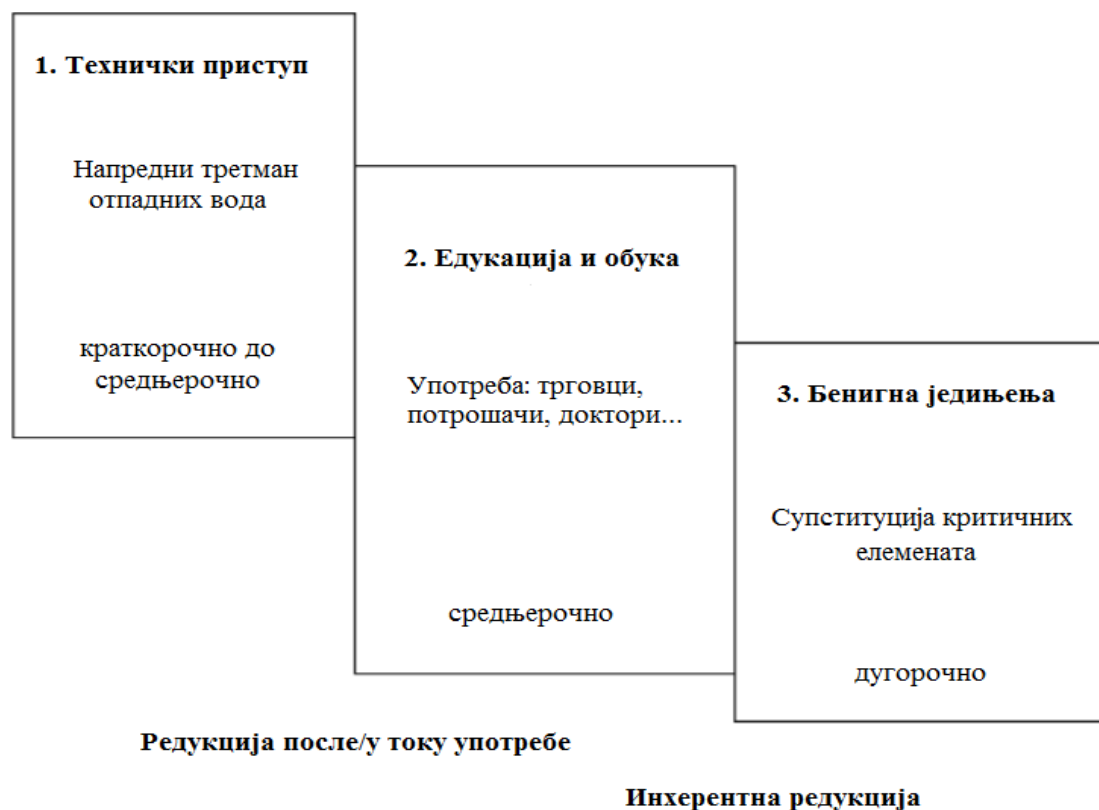
5.6 Стратегије за смањење уноса лекова у животну средину

Смањење емисије фармацеутских производа у водену средину су могуће кроз различите приступе, приказани на слици 5-19. (*извор: www.start-project.de; Schulte-Oehlmann и други, 2007; Ges и Keil, 2007; Kummerer, 2007; Kummerer и Schramm, 2008*). Да би се идентификовале могућности управљања и смањења ризика, потребно је узети у обзир цео животни циклус фармацеутског једињења у складу са принципом одрживости. У односу на значајну временску перспективу и врсте мера, потребно је адекватно користити комбиновану стратегију за смањење уноса, тј. превенцију у овим условима и окружењу. На слици 5-19. видимо идентификоване три главне врсте мера, које су неопходне за ефективно смањења уноса фармацеутских производа (и других хемијских супстанци) у животну средину. Најзначајнији, односно приступ о коме се највише дискутовало је технички приступ (стратегија). Када причамо о другој стратегији, морамо да научимо да заштита животне средине мора да укључи све заинтересоване стране, укључујући и оне који су непосредни корисници фармацеутских производа: пацијенте, лекаре, медицинске сестре и фармацеуте који траже применљива решења. Најмање развијена је трећа стратегија, која долази из области зелене хемије, међутим, када причамо о времену одрживости она има највише перспективе у наредном периоду. Развој, поремећај, коришћење и управљање остатком се врши на различите начине од стране различитих корисника (табела 5-10.).

5.6.1 Напредни третман прераде отпадних вода

Смањење екотоксичности, хормоналних и патогених ефеката отпадних вода је главни циљ напредне прераде отпадних вода. Последњих година, о овој врсти третмана прераде отпадних вода урађено је више истраживања у циљу унапређивању прераде отпадних вода и смањења микрозагађивача и патогених елемената. Напредна прерада отпадних вода је испитивана коришћењем (фотохемијских) оксидационих процеса (*Cviner и Frimmel, 2004; Ravina и други, 2002; Kiffmeier, 2003; Ternes и други, 2003*;

Vatkinson *и други*, 2007; Strassle, 2007; Isidori *и други*, 2007), филтрације (Schroder, 2002; Dreves *и други*, 2002), применом угљаног праха (Metzger *и други*, 2005.; Nowotny *и други*, 2007) и изградњом мочваре (Matamoros *и Baiona*, 2006). Урађен је и преглед предности и недостатака различитих технологија (Schulte-Oehlmann *и други*, 2007; Jones *и други*, 2007; Venzelu *и други*, 2008; Ternes *и Joss*, 2006).



Слика 5-19. Стратегије за смањење уноса хемијских супстанци у животну средину
(www.start-project.de; Kümmerer, 2007)

Све набројане технологије имају више или мање специфичне недостатке:

- Ефикасност може веома да зависи од типа једињења;
- Ниједна од технологија не може да уклони сва једињења (Ravina *и други*, 2002; Schröder, 2002; Ternes *и други*, 2003; Wenzel *и други*, 2008);
- Хоће ли моћи утицати на нова фармацеутска једињења у будућности?
- Мутагена и токсична својства су пронађена за реакцију производа (фото) оксидационих процеса (Isidori *и други* 2005, 2007; Li Te *и други* 2007; Vei-hsiang Ioung 2008);
- Продужење хидрауличног задржавања резултира малим побољшањем стопа елиминације. То може изазвати високе трошкове због неопходности повећања WWTP;

- Отпор у биомембраним реакторима. Да ли би обогаћивање антибиотика и отпорних бактерија изазивало повећање отпора? Нема информација на ову тему;
- Отпорни материјал неће у потпуности бити задржан од стране мембране;
- Комбиновани прелив канализације у атмосферске воде неће бити третиран;
- Канализација која је доспела у земљу не третира се због цурења канализационих цеви пре пристизања у постројења за третирање отпадних вода WWTP (енгл. WWTP - **W**astewater **t**reatment **p**lants);
- Зависност од високог енергетског уноса енергије и минималног протока воде. Можда неће бити могући/доступни у мање развијеним земљама;
- Трошкови нису прецизни и није познато да ли су повољни. Различити аутори представљају различите податке у зависности од претпоставке. Питање је да ли су додатни трошкови прихватљиви (*Jones и други, 2007*);
- Нису компатибилне са одрживим развојем, као што су напредне технологије (end of-the-pipe), које нису доступне у свим земљама;
- Енергетска потражња изазива велике емисије CO₂ (*Jones и други, 2007*).

Примена праха дрвеног угља је напредни приступ третмана фармацеутског отпада, који уклања не само фармацеутске производе, већ и друге врсте микрозагађивача. Овај приступ избегава неке од недостатака које смо навели, али не све. Међутим, као и већина осталих, он не испуњава критеријуме одрживости. Осим тога, спора филтрација песка која је већ успостављена у неким европским постројењима за третман отпадних вода (WWTP), може такође бити ефикасна.

Користећи процену животног циклуса LCA (енгл. LCA - **L**ife **c**ycle **a**ssessment), као и преглед литературе напредних перформанси прераде (*Wenzel и други, 2008*), истраживане су предности и мане напредне прераде отпадних вода на микрозагађивачима. Евалуација LCA се састоји од песка за филтрирање, озонизације и мембраних биореактора, и процењује постојећи ефекат проширења терцијалне прераде разним микрозагађивачима (тешки метали, изазивачи ендокриних поремећаја, поли-нуклеарни ароматични угљоводоници ПАН (енгл. ПАН - **P**olynuclear **a**romatic **h**ydrocarbons), детерџенти и други. Истраживачи су проценили тачку „рентабилности животне средине“, на којој уклањање микрозагађивача и смањења (еко) токсичности надмашује повећану потрошњу ресурса и енергије. Доказано је у неким истраживања да више утицаја на животну средину може да буде индуковано, него уклоњено напредном прерадом. Студија је доказала да филтрација песка, у односу на све три

споменуте технологије, има најбољи баланс између превентивног и индукованог утицаја, а такође има и нето корист за животну средину под претпоставкама које су коришћене у истраживању.

Табела 5-10. Смањење уноса фармацеутских производа у животну средину
(Kümmerer 2007)

Ко	Могуће мере и активности
Фармацеутске компаније	Објављивање података од значаја за процену Објављивање аналитичких метода и резултата животне средине Пружање одговарајуће величине пакета Интегрисање еколошких аспеката у развоју нових активних фармацеутских једињења (API) и нових терапија Посвећеност зеленој фармацији Мање фармацеутских производа у слободној продаји Успоставити организоване системе тамо где их нема
Пацијенти	Побољшање усаглашености Унос API само ако је неопходно и тек након прописаних рецепта од стране лекара Лекови са протеклим роком трајања не бацати у одвод, уместо тога их вратити у апотеку уколико постоји организован систем прикупљања, или ако је неопходно у кућни отпад (проверити са локалним властима и апотекама)
Фармацеути	Информације о пацијентима Учествовање у организованим системима (у сарадњи са локалним властима)
Болнице	Интеграција апотека које испоручују/продаваца на велико у руковање лековима са протеклим роком трајања Информације о лекарима и пацијентима
Лекари	Прописивати рецепте у односу на критеријуме заштите животне средине, ако постоји алтернатива Доступне информације о пацијентима
Здравствено осигурање	Одржавање неопходних медицинских стандарда и демонстрација смањења потенцијала и економских бенефиција Информације о докторима и пацијентима
Ветерина	Рестриктивно побољшање усаглашености рецепата Побољшање хигијене Информације о фармерима
Руковање и прерада отпадних вода	Смањење уноса отпадних вода путем пробушених цеви и канализације Смањење укупног дотока воде који треба прерадити (одвојене цеви за отпадне воде и кишницу) и тако повећати концентрацију API, као и трошкова
Прерада пијаће воде	Проширени мониторинг Унапређена прерада, уколико је неопходна Информације о јавности
Доносиоци одлука	Иницирање и повратне комуникације између свих заинтересованих страна Развој граница/прагова за API у различитим деловима животне средине, и водом за пиће
Политика	Укључивање API у законске прописе заштите животне средине Рестриктивнија веза између својстава животне средине и добијања одобрења фармацеутских производа за људску употребу Побољшање законских прописа за управљање лековима са протеклим роком трајања

Резултати истраживања указују да ово није увек случај за озонизацију и мембране биореакторе. Због идентификованих ограничења за прераду отпадних вода, неопходни су други (додатни) приступи.

5.6.2 Обука, образовање и информисање

За дефинисање одговарајуће и ефикасне стратегије управљања ризиком неопходно је имати одређена знања о изворима фармацеутских производа. У том контексту, мора се знати количина протока хемијских супстанци повезаних са различитим изворима фармацеутских производа, као што су домаћинства и болнице. Утврђено је да здравствене установе имају мањи значај у вези са токовима фармацеутских производа у животну средину, самим тим, напредна прерада отпадних вода не би била ефикасна. Међутим, здравствене установе могу још да смање свој „допринос“, различитим мерама, као што су адекватна обука и едукација особља и пацијената.

Правилна и правовремена информација за лекаре, фармацеуте и пацијенте може да допринесе смањењу уноса API у воденој средини (www.start-project.de; *Gec i Keil, 2007*). Правилне информације о томе како управљати преосталим фармацеутским производима довешће до смањења количине лекова у животној средини. Главна непознаница у вези са фармацеутским производима као загађивачким супстанцама је фракција преосталих лекова у животној средини као резултат одбацивања нежељених, односно лекова са протеклим роком трајања (*Gec u Kaji, 2007; Ruhoi u Daughton, 2007*). Потребни су подаци о врстама, количинама и фреквенцији фармацеутских производа који се акумулирају у домаћинствима и здравственим установама, свих типова и нивоа. Одсуство ових података спречава процену значаја акумулације лекова и њихово одлагање.

У правцу веће осетљивости у односу на животну средину, а у оквиру средње до дугорочне перспективе, треба све више мењати начин коришћење лекова од стране пацијената, начине одлагања фармацеутских производа, прописивање лекова, врсте терапија, као и све врсте практичног рада лекара и фармацеута које су везане за употребу фармацеутских производа. У овој стратегији, кључну улогу игра однос између лекара и пацијената (www.start-project.de). Знање и информације о повезаности животне средине и фармацеутских производа подижу свест лекара о проблемима у консултацијама са пацијентима. Да би се помогло интеграцији проблема у свакодневном раду лекара, све се то мора имплементирати у медицинско образовање и

усавршавања и здравствену политику сваке земље. Здравствени фондови могу подстаћи потражњу за еколошким алтернативама путем промена у финансирању фармацеутских производа и терапије. Повећана потражња може да подржи фармацеутску индустрију у снабдевању низа одрживих производа (нпр. врсте величине паковања и потенцијала).

Здравствене установе би требало да користе своје шансе за смањењем уноса, кроз правилну примену и одлагање лекова. Оне могу да допринесу смањењу уноса микрозагађивача кроз реализацију више мера, нпр. користећи одговарајуће агенсе за чишћење или дезинфекцију амалгамских сепаратора у стоматолошким јединицама, затим, количина контраста неопходног у MRI, може драстично да се смањи модерном технологијом. Ако интерна комисија препоручује позитивну листу лекова која је основ за куповину, разноврсност фармацеутских производа је смањена и може доћи до уштеде. Лекар, специјалиста за инфективне болести треба да буде присутан, и може да даје савете о правилној употреби антибиотика. Правилна хигијена на правом месту, и у право време, може да допринесе смањењу инфекција, а самим тим и потребу за лековима и дезинфекционим средствима.

5.6.3 Зелена и одржива фармација

Према принципима зелене хемије (*Anastasa u Varner, 1998*), функционалности неке одређене хемијске супстанце не треба само приписивати својства неопходна за његову примену, већ и лаку и брзу разградивост након употребе. Ако узмемо у обзир пун животни циклус неке хемијске супстанце, то ће довести до другачијег, неопходног поимања њене функционалности. У досадашњем истраживању, побољшање синтезе и обновљивих извора сировина су веома изражене, док су еколошке везе молекула донекле потцењене. Примена ових принципа и знања зелене хемије на лекове је потребна у будућности. Један од аспеката је трећа, дугорочна стратегија (слика 5-19.). То значи да лака разградивост након употребе или примене може да се узме у обзир чак и пре фармацеутске синтезе („добар дизајн”/„benign by design”). Такав приступ није у потпуности нов. На пример, сасвим је честа појава током развоја лекова, поштовати нежељене споредне ефекте.

То такође може довести до економских предности у дужем временском периоду и уклапања у зелену фармацију (*Daughton, 2003; Kummerer, 2007*). Примери пестицида и детерџената, комплексни агенси и неки фармацеутски производи (*Kummere u други, 2007*), показују изводљивост овог приступа.

Утврђено је да су најважнији извори емисије API у воденој средину приватна домаћинства, а не болнице. Подаци презентовани у овом делу рада и друге публикације предлажу да посебна прерада отпадних вода у болници није ефикасан приступ смањења уноса лекова у водену средину. Осим тога, није довољно да се за циљ има само унапређење градских третмана отпадних вода. У медицинском третману, постоје могућности смањења уноса API у здравственим установама које могу бити такође ефикасне и јефтиније, са мање потражње за енергијом од напредних третмана (прераде). Управљање протоком за API и управљање стратегијама ризика, као и расподела економских ресурса мора да узме ово у разматрање. Остале мере, као што су информације за пацијенте, правилно руковање остацима и лековима са протеклим роком трајања, односно, не испуштати их у канализацију, исто тако треба узети у обзир. Перспектива за успешну будућност је дизајнирање API, који се лакше уклањају или у идеалном случају, који се у потпуности минерализују након излучивања из постројења за прераду отпадних вода. Као политички приступ за управљање ризицима треба размотрити да ли би неки лекови требало да буду укључени у POP конвенције (<http://www.pops.int/>) и/или усвојене од стране Европске оквирне директиве о водама (http://ec.europa.EU/okruzenje/voda/voda-okvir/_en.html).

6. РЕГИОНАЛНИ МОДЕЛ УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ – ИСТРАЖИВАЧКИ ДЕО

У реализованом истраживању је коришћен системски приступ, где је системска анализа регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, усклађена са квалитетом животне средине и реализована у следећим фазама:

- Прикупљени су подаци о категоријама фармацеутског отпада и анализи постојећег стања, тј. карактеристикама постојећих техника и технологијама управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине;
- Урађена је анализа постојећих модела управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине;
- Дефинисан је регионални модел управљања фармацеутским отпадом и квалитетом животне средине, у складу са постављеним циљевима и хипотезама истраживања;
- Утврђене су могућности и услови за практичну примену регионалног модела управљања фармацеутским отпадом и
- Дефинисана је практична примена креираног регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.

Основу за анализу насталих количина фармацеутског отпада представља сагледавање два доминантна извора: домаћинства и клиничко-болнички центри. Подаци о количинама фармацеутског отпада на нивоу домаћинства добијени су емпиријским истраживањем док су анализе количина из клиничко-болничких центара сагледане на основу годишњих извештаја.

6.1 Методологија истраживања

Дефинисаним методом истраживања, проучени су постојећи модели управљања фармацеутским отпадом, организациони поступци, средства и анализа прикупљених података, док је комплексна аналитичка метода првенствено намењена оцењивању регионалног модела управљања фармацеутским отпадом. Када су сви битни елементи регионалног модела управљања фармацеутским отпадом детерминисани, односно када је могуће формирање добро структурираних статистичких модела, за утврђивање оптималних решења коришћени су принципи операционих истраживања. Елементи који утичу на понашање предложеног регионалног модела анализирани су применом системске анализе, док приликом сагледавања оптималног решења није увек могуће укључити све битне елементе у кохерентан скуп. Анализа доступне литературе која се

овом проблематиком бави, укључена је у израду овог докторског рада, као и индиректно анализирање перформанси организација који се јављају као непосредни спроводиоци политике одрживог управљања фармацеутским отпадом и заштитом животне средине.

За реализацију истраживања извор података представљали су подаци прикупљени непосредним истраживањем на репрезентативном узорку домаћинстава у Србији и подаци институција здравственог система. Од компетентних формалних субјеката заштите животне средине коришћени су ставови и искази о предмету истраживања. Изворе података за истраживање представљали су савремена и научно-стручна литература, као и међународна и домаћа легислатива у овој области. Анализом научних публикација, извештаја ресорних министарства и извештаја о раду организација (пре свега оних које имају имплементирани и сертификоване системе менаџмента квалитетом и заштитом животне средине), прикупљен је значајан обим информација и података.

Према АТС (енгл. АТС - **A**natomical **T**herapeutic **C**hemical) систему класификације, активне супстанце у фармацеутским производима су подељене у групе, према органима или систему органа на који делују и њиховим терапијским, фармаколошким и хемијским особинама. Сви лекови су подељени у четрнаест главних група (први ниво), затим у фармаколошке и терапијске подгрупе (други ниво). Следећи нивои поделе (трећи, четврти и пети) односе се на хемијске, фармаколошке и терапијске подгрупе и активне супстанце лекова. Подаци од значаја за АТС класификацију, као што су: хемијски састав и интеракција са другим фармацеутским производима, фармакологија и механизам деловања, терапијске индикације, ..., изузетно су корисни за развој и примену свих фаза система управљања лековима са протеклим роком трајања - сакупљање, транспорт, складиштење, третман и депоновање.

Карактеристике појединих метода третмана (хемијско-технолошке основе, капацитет, утицај на животну средину и здравље итд.) су основни улазни параметри за развој регионалног модела управљања фармацеутским отпадом. Групе фармацеутских производа, према АТС класификацији су:

- А - Алиментарни тракт и метаболизам,
- В - Крв и крвотворни органи,
- С - Кардиоваскуларни систем,
- D - Кожа и поткожно ткиво,

- G - Генитоуринарни систем и полни органи,
- H - Хормонски препарати за системску примену (искључујући полне хормоне и инсулин),
- J - Антиинфективни лекови за системску примену,
- L - Антинеопластици и имуномодулатори,
- M - Мишићно-костни систем,
- N - Нервни систем,
- P - Антипаразитни производи, инсектициди и средства за заштиту од инсеката,
- R - Респираторни систем,
- S - Сензорни органи и
- V - Остало

АТС систем класификације обезбеђује квалитетну основу за избор и примену метода третмана лекова са протеклим роком трајања.

6.1.1 Фармацеутски отпад у домаћинствима

Анализа праксе настанка, чувања и коначне диспозиције лекова са протеклим роком трајања на нивоу домаћинстава сагледана је применом анкетног истраживања. Анкетни упитник је структуриран тако да се обезбеђује довољну количину релевантних података и квалитативних показатеља о:

Структури и карактеристикама домаћинстава:

- број чланова и
- старосна структура чланова домаћинства;

Техничким карактеристикама кућних апотека:

- просторија где се чувају лекови у кући,
- место чувања лекова и
- доступност деци;

Ставовима испитаника о употреби лека:

- дневна доза,
- нежељена дејства,
- уклањање лекова са протеклим роком трајања и
- консултације о употреби лека са лекарима и фармацеутима.

Посебан део упитника чини попис лекова у домаћинствима, са следећим карактеристикама:

- назив, облик и доза лека,
- рок употребе,
- број паковања,
- начин и учесталост узимања лека и
- из које је групе лек, према АТС систему класификације.

Подаци о количинама лекова прикупљени су у општинама Нишавског управног округа, а на основу њих, извршена је пројекција резултата за целокупну територију Републике Србије.

6.1.2 Фармацеутски отпад у установама секундарног и терцијалног здравства

Поред домаћинстава, као што је у предмету истраживања, циљевима и хипотезама констатовано, значајан извор лекова са протеклим роком трајања представљају установе секундарног и терцијалног здравства. Подаци о врстама и количинама фармацеутских производа (лекова) са протеклим роком трајања у установама секундарног и терцијалног здравства прикупљени су на основу званичних података добијених из Клиничког центра Ниш, Војномедицинске академије у Београду и Војне болнице Ниш. Након прикупљања података извршена је њихова систематизација у односу на универзално применљиву АТС класификацију.

6.2 Приказ и анализа истраживачких резултата

На почетку приказа и анализе добијених истраживачких резултата, приказани су подаци прикупљени истраживањем на нивоу домаћинстава у општинама Нишавског управног округа. Анкетни упитник садржи четири целине:

- основни подаци,
- подаци о чувању лекова у домаћинствима,
- истраживање ставова испитаника о управљању лековима са протеклим роком трајања и
- попис лекова, по АТС групама, у домаћинствима на истраживаном подручју.

Анкетно истраживање реализовано је на узорку од 2600 домаћинстава, што се, статистички посматрано, може сматрати репрезентативним узорком. Подаци о броју чланова и старосној структури домаћинстава на истраживаном подручју дати су у табели 6-1.

Табела 6-1. Број чланова и старосна структура домаћинстава на истраживаном подручју

ОПШТИНА-ГРАД	Просечан број чланова домаћинства	Просечна старосна доб (година)
Ниш	2,75	42,3
Алексинач	3,05	44,6
Сврљиг	2,54	49,5
Дољевац	3,58	41,7
Мерошина	3,41	44,8
Гацин Хан	2,37	51,8
Ражањ	3,16	46,9
ИСТРАЖИВАНО ПОДРУЧЈЕ	2,94	42,8
Р. С Р Б И Ј А*)	2,88	42,2

*) Подаци Републичког завода за статистику

Просечан број чланова домаћинства и просечна старосна доб на истраживаном подручју незнатно се разликују од података Републичког завода за статистику за територију Републике Србије.

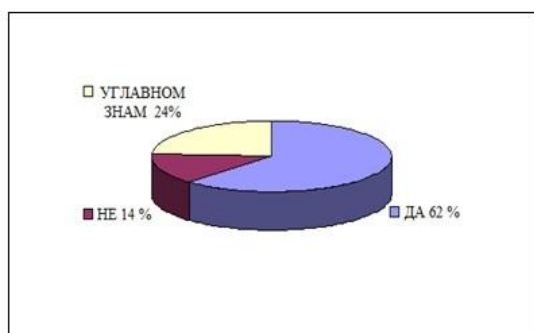
У наредној табели (табела 6-2.) приказани су резултати који показују место чувања лекова у домаћинствима на истраживаном подручју.

Табела 6-2. Просторија и место чувања лекова у домаћинству

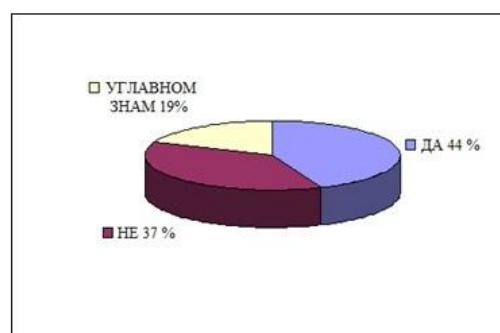
ОПШТИНА-ГРАД	Просторија у кући (%)						Тачно место чувања лекова (%)						Доступност деци (%)	
	Дневна соба	Спаваћа соба	Кухиња	Кулатило	Ходник	Остава	Кутија	Фрижидер	Ормарић	Ноћни стоцић	Кухињски елемент	Полица	Доступно	Није доступно
Ниш	8	17	22	4	29	20	13	4	39	7	27	10	4	96
Алексинач	12	20	17	2	31	18	11	4	41	6	30	8	7	93
Сврљиг	8	15	25	6	22	24	9	6	37	4	31	13	10	90
Дољевац	3	20	23	6	26	22	14	8	32	4	29	13	7	93
Мерошина	10	20	23	4	27	16	14	5	40	4	28	9	9	91
Гацин Хан	6	17	19	6	31	21	13	7	37	3	29	11	5	95
Ражањ	9	19	21	5	25	21	10	5	38	3	31	13	8	92
ИСТРАЖИВАНО ПОДРУЧЈЕ	9	17	21	4	29	20	12	5	39	6	28	10	5	95

Просечна „кућна апотека“ на истраживаном подручју смештена је у ормарићу (39 %) или кухињском елементу (28 %), у ходнику (29 %) или кухињи (21 %). Само 5 % лекова „кућних апотека“, доступно је деци.

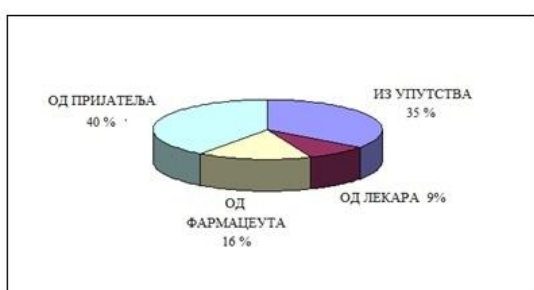
У трећем делу истраживања истраживани су и анализирани ставови и понашања испитаника у вези са лековима и поступањем са лековима са протеклим роком трајања. Резултати су приказани на следећем графику (слика 6-1.).



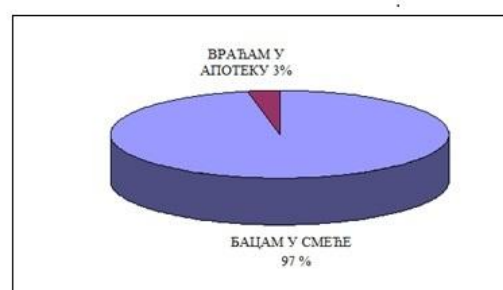
Да ли знате у којој дози треба да користите лекове?



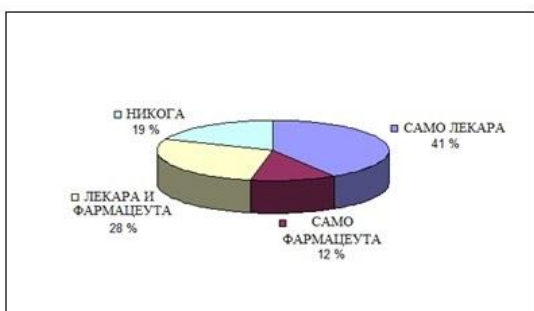
Да ли знате нежељена дејства лекова које узимате?



Како сте сазнали за нежељена дејства лекова које узимате?



Како уклањате лекове са протеклим роком трајања?



Кога, најчешће, консултујете у вези са лековима?



Да ли информације које добијате од лекара или фармацеута у потпуности разумете?

Слика 6-1. Ставови испитаника о поступању са лековима са протеклим роком трајања

Преко 62 % испитаника зна у којој дози треба да узима лек, али чак 37 % не зна нежељена дејства лекова које узима. Већина испитаника (40 %) је за нежељена дејства лека сазнала од пријатеља који узимају исте или сличне лекове, а само 9 % од лекара. Готово сви испитаници (97 %) лекове са протеклим роком трајања бацају у смеће, а само 3 % ове лекове враћа у апотеку. Овај податак представља суштинску и полазну претпоставку успешног креирања било каквог система управљања фармацеутским

отпадом. О употреби лекова 41 % испитаника консултује само лекара. У потпуности информације о лековима које добија од лекара или фармацеута не разуме 48 % испитаника.

Укупне количине фармацеутских производа у домаћинствима на истраживаном подручју и лекова са протеклим роком трајања, по општинама, приказане су у табели 6-3.

Табела 6-3. Количине лекова у домаћинствима, по АТС групама

АТС група	Број паковања у домаћинствима, по општинама (комада)															
	Ниш		Алексинац		Сврљиг		Дољевац		Мерошина		Гаџин Хан		Ражањ		УКУПНО	
	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком	Укупно	Са протеклим роком
A	1906	245	451	61	167	24	133	17	102	14	89	11	66	9	2914	381
B	555	64	129	15	46	4	41	4	29	4	26	3	20	2	846	96
C	1922	140	453	32	172	13	136	11	102	7	90	6	67	5	2942	214
D	560	112	131	29	48	10	40	8	29	6	27	5	20	4	855	174
G	184	26	42	6	16	3	13	2	10	2	9	1	6	1	280	41
H	126	13	31	3	11	0	9	1	7	1	6	1	4	0	194	19
J	1528	277	358	63	131	26	110	19	78	15	72	13	54	10	2331	423
L	6	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	10	1
M	1810	216	420	49	152	19	126	15	94	11	85	11	63	8	2750	329
N	2340	165	555	37	211	14	166	12	126	9	110	8	83	7	3591	252
P	362	45	85	12	32	5	25	4	19	1	17	2	12	2	552	71
R	1193	146	279	33	104	12	86	10	65	8	56	7	42	5	1825	221
S	238	54	51	13	22	4	16	4	13	3	11	2	9	2	360	82
V	1256	202	285	47	111	16	87	14	63	10	60	10	44	7	1906	306
Σ	13986	1705	3272	400	1223	150	989	121	737	91	658	80	491	63	21356	2610

У табели 6-4. је приказано процентуално учешће лекова са протеклим роком трајања, у укупној количини лекова у „кућним апотекама”, по АТС групама и општинама.

Табела 6-4. Учешће лекова са протеклим роком трајања у укупној количини лекова у домаћинствима (%)

АТС група	Лекови са протеклим роком трајања (%)							
	Ниш	Алексинац	Сврљиг	Дољевац	Мерошина	Гаџин Хан	Ражањ	УКУПНО
A	12,85	13,53	14,37	12,78	13,73	12,36	13,64	14,60
B	11,53	11,63	8,70	9,76	13,79	11,54	10,00	3,67
C	7,28	7,06	7,56	8,09	6,86	6,67	7,46	8,2
D	20,00	22,14	20,83	20,00	20,69	18,52	20,00	6,66
G	14,13	14,29	18,75	15,38	20,00	11,11	16,67	1,57
H	10,32	9,68	0,00	11,11	14,29	16,67	0,00	0,72
J	18,13	17,60	19,85	17,27	19,23	18,06	18,52	16,20
L	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,04
M	11,93	11,67	12,50	11,90	11,70	12,94	12,70	12,61
N	7,05	6,67	6,64	7,23	7,14	7,27	8,43	9,66
P	12,43	14,12	15,63	16,00	5,26	11,76	16,67	2,72
R	12,24	11,83	11,54	11,63	12,31	12,50	11,90	8,47
S	22,69	25,49	18,18	25,00	23,08	18,18	22,22	3,14
V	16,08	16,49	14,41	16,09	15,87	16,67	15,91	11,72
укупно	12,19	12,22	12,26	12,23	12,35	12,16	12,83	12,22

Најзаступљеније групе лекова, према АТС класификацији, на истраживаном подручју, приказане су у табели 6-5.

Табела 6-5. Најзаступљеније АТС групе лекова у домаћинствима на истраживаном подручју

АТС група	Укупан број паковања	
	Број паковања	(%)
N - Нервни систем	3591	16,81
C - Кардиоваскуларни систем	2942	13,78
A - Алиментарни тракт и метаболизам	2914	13,64
M - Мишићно-костни систем	2750	12,88
J - Антиинфективни лекови за системску примену	2331	10,91
Σ	14528	68,03

Више од две трећине (68,03 %) укупног броја паковања лекова у домаћинствима на истраживаном подручју разврстано је у пет АТС група лекова. Најзаступљенији су лекови групе N-нервни систем (16,81 %) и групе C-кардиоваскуларни систем (13,78 %). Заступљеност доминантних АТС група лекова, међу лековима са протеклим роком трајања, приказане су у табели 6-6.

Табела 6-6. Доминантне АТС групе лекова са протеклим роком трајања на истраживаном подручју

АТС група	Лекови са протеклим роком трајања	
	Број паковања	(%)
J - Антиинфективни лекови за системску примену	423	16,20
A - Алиментарни тракт и метаболизам	381	14,60
M - Мишићно-костни систем	329	12,61
V - Остало	306	11,72
N - Нервни систем	252	9,66
Σ	1691	64,79

У домаћинствима на истраживаном подручју (укупан број домаћинстава која су учествовала у истраживању, тј. 2600 домаћинстава) евидентирано је 21 356 паковања лекова, односно 8,21 паковања по домаћинству, од којих је 2610, односно 12,22 % (нешто више од једног паковања по домаћинству, конкретно 1,00384) лекова са протеклим роком трајања. Пројекција годишњих количина заснована је на претпоставци, која је потврђена истраживањем, да годишње постоје три циклуса замене лекова у „кућним апотекама“, као и на просечној тежини једног паковања лекова од 10 g, која је потврђена испитивањем.

У завршном делу истраживања прикупљени су и анализирани подаци о начину набавке лекова и начину њиховог коришћења. Резултати су приказани у табели 6-7.

На рецепт се најчешће набављају лекови група: L - антинеопластици и имуномодулатори, C - кардиоваскуларни систем и H - хормонски препарати за системску примену (искључујући полне хормоне и инсулин), док се самоиницијативно

набављају лекови следећих група: Р - антипаразитни производи, инсектициди и средства за заштиту од инсеката, D - кожа и поткожно ткиво и N - нервни систем. Најредовније се узимају лекови из група: H - хормонски препарати за системску примену (искључујући полне хормоне и инсулин), L - антинеопластици и имуномодулатори и C - кардиоваскуларни систем. По потреби се најчешће користе лекови из група: Р - антипаразитни производи, инсектициди и средства за заштиту од инсеката, D - кожа и поткожно ткиво, А - алиментарни тракт и метаболизам и G - генитоуринарни систем и полни органи.

Табела 6-7. Начин набавке лека и начин коришћења по АТС групама у процентима

АТС група	Начин набавке лека (%)		Начин коришћења (%)	
	На рецепт	Самоиницијативно	Редовно	По потреби
A	26	74	21	79
B	84	16	66	34
C	91	9	85	15
D	16	84	11	89
G	45	55	21	79
H	89	11	95	5
J	52	48	84	16
L	97	3	86	14
M	31	69	23	77
N	19	81	27	73
P	3	97	2	98
R	26	74	42	58
S	29	71	62	38
V	45	55	39	61

У наредним табелама приказане су пројекције количина лекова са протеклим роком трајања у домаћинствима Републике Србије засноване на истраживању спроведеном на нивоу Нишавског управног округа, а систематизоване по управним окрузима у Републици Србији.

Табела 6-8. Пројекција броја паковања лекова са протеклим роком у домаћинствима у Републици Србији

Округ	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Нишавски округ	укупно	143692	41756	145031	42180	13815	9556	114999	541	135756	176971	27223	90000	17776	94072	1053368
	протекли рок	18746	4759	10556	8567	2012	950	20869	48	16247	12448	3482	10926	4054	15130	128795
Мачвански округ	укупно	101390	29671	103015	30428	10263	7114	81696	640	94882	126103	19220	63727	14201	67059	749409
	протекли рок	12535	3556	7386	5372	1536	850	14321	8	12633	10049	2442	7217	2966	10758	91631
Град Београд	укупно	702487	201606	358910	205586	68922	50051	578059	2211	672634	874534	137328	458054	105115	563317	4978815
	протекли рок	82567	22631	29008	38883	9738	4732	97586	137	77424	70429	15361	51707	20916	87642	608762
Подунавски округ	укупно	75680	19157	68046	23804	22106	4845	56188	546	64863	84066	13726	40800	8776	44111	526713
	протекли рок	9601	2208	5295	4709	3099	463	9756	0	7686	5756	1914	5013	2142	6760	64401
Колубарски округ	укупно	66858	19984	66335	19783	6788	4103	52335	637	60037	79090	14285	41738	9436	42759	484168
	протекли рок	8856	2215	4791	4070	1072	439	8752	45	6720	6021	1900	5336	2001	6981	59199
Браничевски округ	укупно	66965	20363	67862	20681	6775	3825	54158	493	62763	78492	13071	43148	9643	42521	490761
	протекли рок	8721	2344	4845	3965	1080	444	9798	0	7696	5776	1870	4960	1891	6614	60006
Шумадијски округ	укупно	111655	33697	81890	33176	11022	8824	90398	1119	106431	138114	21636	70769	14369	74060	797158
	протекли рок	14151	3481	8081	5844	1440	1016	15938	40	12457	9257	2625	8320	3188	11629	97469
Поморавски округ	укупно	81023	23646	79569	23621	7783	4961	64932	765	72871	100023	16313	47571	10316	53441	586834
	протекли рок	10577	2554	5737	4717	1285	692	10976	40	9065	7302	2289	5709	2383	8427	71752
Борски округ	укупно	50476	15385	51948	14943	5386	3312	43223	444	46681	61649	10037	33020	5966	34944	377414
	протекли рок	6293	1510	3956	3140	806	476	7751	34	5706	4335	1467	3850	1369	5453	46147
Зајечарски округ	укупно	45786	17495	48182	13722	4508	3186	36419	281	45383	58264	9330	29028	5753	31136	348473
	протекли рок	6356	1401	3479	2812	684	409	6807	0	5298	4249	1423	3286	1372	5033	42608
Моравички округ	укупно	81608	30100	84134	23357	7804	5155	67338	727	74174	97234	15354	49244	9772	52238	598238
	протекли рок	10460	2592	5805	5145	1064	642	11502	113	8990	7768	2247	6047	2139	8632	73147
Златиборски округ	укупно	105383	33096	106265	31385	10776	7634	80721	738	101942	127341	21321	68072	13180	67448	775303
	протекли рок	13967	3636	7431	6194	1674	980	15371	73	12109	9944	2629	8025	2557	10209	94797
Рашки округ	укупно	103205	27163	100826	30605	10530	6965	69141	536	98478	126152	20067	67272	14376	67812	743128
	протекли рок	13736	3611	7139	5976	1613	835	13014	48	11219	9472	2399	8358	2968	10475	90863
Расински округ	укупно	83206	25869	83372	24560	8025	5951	68986	498	83043	107714	16431	55507	13674	57551	634387
	протекли рок	11575	2891	6458	5009	1324	584	12510	46	9507	7568	2153	6463	2347	9131	77567

Топлички округ	укупно	34694	10235	34771	10779	3707	2339	28138	269	32205	43737	6467	22419	4806	21456	256021
	протекли рок	4600	1310	2476	2084	591	288	5145	0	3762	3052	731	2568	1168	3528	31304
Пиротски округ	укупно	39216	11239	38055	10904	3913	2426	31223	476	37478	48238	7926	20007	4589	23747	279436
	протекли рок	5112	1267	2508	2263	566	193	5444	123	4266	3665	1071	2629	1055	4004	34167
Јабланички округ	укупно	74416	22003	74562	22435	7453	4968	58885	399	70765	92074	14071	49314	8987	47603	547935
	протекли рок	9805	2590	5647	4939	1084	467	10248	0	8578	6389	2250	5614	1948	7438	66996
Пчињски округ	укупно	53779	16594	56053	16585	5241	3682	45892	511	52705	67574	11101	35388	7029	37694	409827
	протекли рок	6839	1715	5349	3340	752	430	7637	111	6060	4855	1602	3994	1560	5868	50110
Сремски округ	укупно	115457	35525	119949	35557	11383	8323	96187	934	108800	146593	22216	75336	14777	71267	862305
	протекли рок	15119	3780	9314	6890	1611	926	16774	44	13007	10444	3210	9143	3524	11648	105434
Северно-Банатски округ	укупно	63561	18523	62332	24910	6861	4348	50925	453	59561	74390	11967	39020	7683	41794	466328
	протекли рок	8118	2191	4408	5025	1022	560	8868	0	6849	5314	1655	4603	1687	6719	57018
Јужно-Банатски округ	укупно	111605	35305	102034	33170	11200	7894	92652	859	109791	141636	21903	72503	16697	76090	833340
	протекли рок	14753	4200	8083	6663	1562	998	16317	82	12432	10067	2897	8739	3261	11840	101893
Средње-Банатски округ	укупно	72502	20780	75429	20701	7279	6264	58473	502	69106	114259	13741	46970	12075	47308	565390
	протекли рок	11591	2481	5428	4265	1116	711	10470	0	8239	6742	2001	5753	2544	7790	69130
Северно-Бачки округ	укупно	78762	22366	81588	24067	8130	5588	62522	1272	72792	100349	15922	50056	10565	52348	586325
	протекли рок	11094	2191	6233	4840	1408	597	12011	148	8482	6867	2265	5922	1935	7698	71690
Западно-Бачки округ	укупно	74613	21386	76804	29752	9567	5169	59284	651	70499	96930	14675	46551	9743	49944	565570
	протекли рок	9752	2188	5309	5948	1264	678	10725	72	8997	6571	2056	5498	2025	8070	69153
Јужно-Бачки округ	укупно	250133	72857	250477	71908	25638	21768	200531	1605	232316	310724	46727	158630	30252	162624	1836191
	протекли рок	33919	8360	17454	15378	3732	2220	35595	210	27590	21630	6520	18784	6985	26137	224512
РЕПУБЛИКА СРБИЈА	укупно	2788153	825799	2417440	838599	294874	198255	2243304	18105	2635955	3472251	542056	1774144	379556	1924345	20352837
	протекли рок	358844	91660	182175	166037	43134	21580	394184	1421	311020	255970	70459	208464	79986	303614	2488549

Табела 6-9. Пројекција количине паковања лекова са протеклим роком трајања у Републици Србији изражена у процентима

Округ	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Нишавски округ	13,05	11,40	7,28	20,31	14,56	9,94	18,15	8,78	11,97	7,03	12,79	12,14	22,81	16,08	12,22
Мачвански округ	12,36	11,99	7,17	17,65	14,97	11,94	17,53	1,26	13,31	7,97	12,71	11,33	20,89	16,04	12,22
Град Београд	11,75	11,23	8,08	18,91	14,13	9,45	16,88	6,20	11,51	8,05	11,19	11,29	19,90	15,56	12,22
Подунавски округ	12,69	11,52	7,78	19,78	14,02	9,56	17,36	0,00	11,85	6,85	13,95	12,29	24,40	15,32	12,22
Колубарски округ	13,25	11,09	7,22	20,57	15,79	10,70	16,72	6,99	11,19	7,61	13,30	12,79	21,21	16,33	12,22
Браничевски округ	13,02	11,51	7,14	19,17	15,95	11,62	18,09	0,00	12,26	7,36	14,31	11,49	19,61	15,55	12,22
Шумадијски округ	12,67	10,33	9,87	17,61	13,06	11,52	17,63	3,61	11,70	6,70	12,13	11,76	22,18	15,70	12,22
Поморавски округ	13,05	10,80	7,21	19,97	16,51	13,94	16,90	5,27	12,44	7,30	14,03	12,00	23,10	15,77	12,22
Борски округ	12,47	9,81	7,62	21,02	14,97	14,36	17,93	7,76	12,22	7,03	14,61	11,66	22,94	15,61	12,22
Зајечарски округ	13,88	8,01	7,22	20,49	15,16	12,84	18,69	0,00	11,67	7,29	15,26	11,32	23,84	16,16	12,22
Моравички округ	12,82	8,61	6,90	22,03	13,63	12,46	17,08	15,60	12,12	7,99	14,63	12,28	21,89	16,52	12,22
Рашки округ	13,31	13,30	7,08	19,53	15,32	11,98	18,82	8,93	11,39	7,51	11,96	12,42	20,65	15,45	12,22
Расински округ	13,91	11,18	7,75	20,40	16,50	9,82	18,13	9,22	11,45	7,03	13,11	11,64	17,17	15,87	12,22
Топлички округ	13,26	12,80	7,12	19,33	15,95	12,32	18,28	0,00	11,68	6,98	11,30	11,46	24,31	16,45	12,22
Пиротски округ	13,04	11,27	6,59	20,75	14,47	7,97	17,44	25,79	11,38	7,60	13,51	13,14	22,99	16,86	12,22
Јабланички округ	13,18	11,77	7,57	22,01	14,55	9,40	17,40	0,00	12,12	6,94	15,99	11,38	21,68	15,63	12,22

Округ	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Пчињски округ	12,72	10,33	9,54	20,14	14,35	11,67	16,64	21,61	11,50	7,18	14,43	11,29	22,19	15,57	12,22
Сремски округ	13,10	10,64	7,76	19,38	14,16	11,12	17,44	4,74	11,95	7,12	14,45	12,14	23,85	16,34	12,22
Северно-Банатски округ	12,77	11,83	7,07	20,17	14,89	12,88	17,41	0,00	11,50	7,14	13,83	11,80	21,95	16,08	12,22
Јужно-Банатски округ	13,22	11,90	7,92	20,09	13,95	12,64	17,61	9,54	11,32	7,11	13,22	12,05	19,53	15,56	12,22
Средње-Банатски округ	15,99	11,94	7,20	20,60	15,33	11,36	17,91	0,00	11,92	5,90	14,56	12,25	21,07	16,47	12,22
Северно-Бачки округ	14,09	9,80	7,64	20,11	17,32	10,68	19,21	11,64	11,65	6,84	14,22	11,83	18,31	14,70	12,22
Западно-Бачки округ	13,07	10,23	6,91	19,99	13,21	13,12	18,09	11,05	12,76	6,78	14,01	11,81	20,78	16,16	12,22
Јужно-Бачки округ	13,56	11,47	6,97	21,39	14,55	10,20	17,75	13,07	11,88	6,96	13,95	11,84	23,09	16,07	12,22
Златиборски округ	13,25	10,98	6,99	19,73	15,53	12,84	19,04	9,83	11,88	7,81	12,33	11,79	19,40	15,14	12,22
РЕПУБЛИКА СРБИЈА	13,18	11,03	7,50	20,05	14,91	11,45	17,77	7,24	11,86	7,20	13,59	11,89	21,59	15,88	12,22

У другом делу истраживања анализирани су подаци који се односе на установе секундарног и терцијарног здравства, добијени из Клиничког центра Ниш о броју кревета, броју лица која су била на стационарном лечењу и укупном броју болесничких дана за трогодишњи период од 2013. до 2015. године (табела 6-10.).

Табела 6-10. Клиничко болнички центар Ниш

Ред. број	Година	Број кревета	Број лица на стационарном лечењу	Број болесничких дана
1.	2013	1465	81 243	355 777
2.	2014	1465	80 745	404 939
3.	2015	1465	80 836	349 866

Из табеле 6-10. можемо закључити да је највише лица на стационарном лечењу било 2013. године, док је у наредним годинама број пацијената био уједначен. Највећи број болесничких дана, и то у значајној мери (око 50 000 дана више) остварен је 2014. године. Број кревета и број болничких дана представља основу за пројекције количина лекова са протеклим роком трајања, што је детаљније представљено у табелама 6-17, 6-18. и 6-19.

У табелама 6-11, 6-12. и 6-13, приказане су количине лекова са протеклим роком трајања прикупљене из Клиничког центра Ниш, по групама АТС класификације, процентуално у односу на укупне количине паковања са протеклим роком трајања.

У Клиничком центру Ниш у 2013. години, најзаступљеније лекови са протеклим роком трајања су из групе С (31,17 %), Ј (23,53 %) и N (19,83 %). Најмање лекова са протеклим роком трајања, било је из група Р (0 %), S (0,14 %) и G (0,44 %).

У 2014. години, највише лекова са протеклим роком трајања је било из група: Ј (20,94%), N (17,69%) и С (15,67 %), а најмање из група Р (0,01 %), Н (0,24 %) и G (0,31 %), док је у 2015. години највише лекова са протеклим роком трајања било из група N (42,13%), С (24,21 %), и Ј (9,91%), а најмање из група S (0,0%), G (0,30 %) и D (0,51 %).

Табела 6-11. Клинички центар Ниш 2013. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	180	226	919	56	13	105	694	44	35	585	0	51	4	37	2947
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	6,09 %	7,67 %	31,17 %	1,91 %	0,44 %	3,56 %	23,53 %	1,49 %	1,17 %	19,83 %	0 %	1,73 %	0,14 %	1,26 %	100 %

Табела 6-12. Клинички центар Ниш 2014. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	501	303	319	16	10	8	669	59	178	566	1	298	75	194	3197
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	15,67 %	9,51 %	9,98 %	0,5 %	0,31 %	0,24 %	20,94 %	1,85 %	5,56 %	17,69 %	0,01 %	9,32 %	2,35 %	6,07 %	100 %

Табела 6-13. Клинички центар Ниш 2015. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	169	18	574	12	7	45	213	30	15	998	121	164	0	4	2370
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	7,12 %	0,76 %	24,21 %	0,51 %	0,30 %	1,90 %	8,99 %	1,27 %	0,63 %	42,13 %	5,11 %	6,91 %	0 %	0,17 %	100 %

На крају, на основу приказаних података добијених из Клиничког центра Ниш, недвосмислено се може закључити да је у све три године реализације истраживања, највише лекова са протеклим роком трајања било из група: N, J и C, које су чиниле у зависности од године и до 75,33 % од свих лекова са протеклим роком трајања (74,53 % -2013. година, 48,61 % - 2014. година и 75,33 % - 2015. година). Заступљеност лекова са протеклим роком трајања из група N, J и C се директно може повезати са високом стопом кардиоваскуларних и неуролошких обољења у Републици Србији.

У односу на податке о количини лекова са протеклим роком трајања са највећом заступљеношћу, када су доминантне биле три групе, код лекова са протеклим роком трајања са најмањом заступљеношћу, константно се појављују лекови из пет група: P, S, G, H и D. Ипак, три групе су доминантне и у овој категорије најмањих количина, а то су P (0,01 % у 2013. и 2014. години), S (0,14 % у 2013. и 2015. години), и G (1,05 % за све три године). Лекови из групе H се са најмањом количином јављају само у 2014. години - 0,24 %, а лекови са протеклим роком трајања из групе D, само у 2015. години - 0,51 %.

Аналогно Клиничком центру Ниш, у табелама 6-14, 6-15. и 6-16. приказани су подаци о количинама лекова са протеклим роком трајања у Војној болници Ниш и Војномедицинској академији.

У Војној болници Ниш у 2012. години, најзаступљеније лекови са протеклим роком трајања су из групе A (69.28 %), C (5,22 %) и R (6,57 %), док лекова са протеклим роком трајања, није било из група D (0 %), P (0 %) и V (0 %). У 2012. години лекови из три доминантне групе (A, C и R) чинили су 81,07 % свих лекова са протеклим роком трајања.

У Војномедицинској академији у 2014. години, највише лекова са протеклим роком трајања је било из група: C (28.82 %), J (28, 97 %) и V (15 %), а најмање из група D, G, H, P, R и S, са 0 % удела.

У 2015. години у Војномедицинској академији највише лекова са протеклим роком трајања било је из група A (28,42%), C (36,70 %), и L (8.94%), а најмање из група H, P, R, S и V, односно, лекова са протеклим роком трајања из ових група није било.

На основу приказаних резултата добијених из Војномедицинске академије, може се закључити да су у 2014. години лекови из три доминантне групе (C, J и V) чинили 72,79 %, а у 2015. години (A, C и L), 74,06 % свих лекова са протеклим роком трајања.

Табела 6-14. Војна болница Ниш 2012. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	53 526	73	4030	0	82	71	8172	94	709	4639	0	5075	40	0	77 256
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	69,28 %	0,09 %	5,22 %	0 %	1,07 %	0,09 %	10,58 %	0,12 %	0,92 %	6 %	0 %	6,57 %	0,05 %	0 %	100 %

Табела 6-15. Војномедицинска академија 2014. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	679 687	343 750	1 531 250	0	0	0	1 539 062	93 748	156 250	171 875	0	0	0	796 875	5312497
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	12,79 %	6,47 %	28,82 %	0 %	0 %	0 %	28,97 %	1,76 %	2,94 %	3,24 %	0 %	0 %	0 %	15 %	100 %

Табела 6-16. Војномедицинска академија 2015. година

	КОЛИЧИНЕ ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ ТРАЈАЊА ПО ГРУПАМА АТС														
ГРУПЕ АТС	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Σ
ПАКОВАЊА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ	1 185 466	57 813	1 531 250	238 182	234 309	0	371 218	372 950	62 500	118 188	0	0	0	0	4171875
ПРОЦЕНТУАЛНИ УДЕО %	28,42 %	1,39 %	36,70 %	5,71 %	5,62 %	0 %	8,90 %	8,94 %	1,50 %	2,83 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %

Када посматрамо количине лекова са протеклим роком трајања са највећом заступљеношћу из Војне болнице Ниш и Војномедицинске академије, намеће се закључак да се лекови са протеклим роком трајања из групе С (болести кардиоваскуларног система), јављају у свим годинама истраживања. Овај резултат је у делу идентичан са резултатима добијеним из Клиничког центра Ниш, када смо закључили да се то може повезати са високом стопом кардиоваскуларних болести у Републици Србији, где скоро сваки други становник Републике Србије болује од болести срца и крвних судова. Од доминантних група са највећом заступљеношћу, јављају се још и лекови са протеклим роком трајања из група А, Ј, L и R.

Код лекова са протеклим роком трајања са најмањом заступљеношћу из Војне болнице Ниш и Војномедицинске академије, константно се појављују лекови из седам група: D, G, H, P, R, S и V. Када упоредимо наведене резултате са подацима из Клиничког центра Ниш, где су најмање заступљени лекови са протеклим роком трајања из пет група: P, S, G, H и D, долазимо до закључка да постоји поклапање код свих пет група, што је веома значајно приликом избора метода третмана фармацеутског отпада.

Након анализе добијених података о количинама лекова са протеклим роком трајања у установама војног здравства, намеће се закључак да је процес управљања лековима у оквиру Војне болнице Ниш аналоган процесу који је анализиран за доступне податке из Клиничког центра Ниш, док се као специфичност војног здравства издваја Војномедицинска академија, и то у више правца. Наиме, специфичну карактеристику ове установе војног здравства чији релативно велики заостатак тзв. „историјског фармацеутског отпада“ чији је настанак вероватно условљен потребама војске у претходном периоду. Са друге стране, интересантно је приметити да се након интеграције Војномедицинске академије у систем цивилног здравства, количине заосталог фармацеутског отпада односно лекова са протеклим роком трајања рапидно смањују, што је најевидентније у АТС групама лекова V, B и J. Са друге стране, повећање процентуалног удела лекова са протеклим роком трајања у D, G и A групи објашњава се увођењем нових метода лечења као и интервентних процедура током 2013. године (Одбрана, 2014).

На основу прикупљених података извршена је пројекција укупних количина лекова са протеклим роком трајања у здравственим установама у Србији. Резултати су приказани у наредним табелама (табеле 6-17, 6-18. и 6-19.).

Табела 6-17. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2013. години

(Уредба о Плану мреже здравствених установа („Сл. Гласник РС“, број 42/2006, 119/2007, 84/2008, 71/2009, 85/2009, 24/2010, 6/2012, 37/2012, 8/2014, 92/2015)

Округ	Број постеља		КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања/година)														
			6.09%	7.67%	31.17%	1.91%	0.44%	3.56%	23.53%	1.49%	1.17%	19.83%	0.00%	1.73%	0.14%	1.26%	100%
	Укупно	Попуњеност капацитета	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО
<i>Севернобачки</i>	680	476	67	84	343	21	5	39	259	16	13	218	0	19	2	14	1100
<i>Средњебанатски</i>	1060	742	104	131	534	33	8	61	403	26	20	340	0	30	2	22	1714
<i>Севернобанатски</i>	990	693	97	123	499	31	7	57	377	24	19	317	0	28	2	20	1601
<i>Јужнобанатски</i>	3050	2135	300	378	1537	94	22	176	1160	73	58	978	0	85	7	62	4932
<i>Западнобачки</i>	897	628	88	111	452	28	6	52	341	22	17	288	0	25	2	18	1451
<i>Јужнобачки</i>	2993	2095	295	371	1508	92	21	172	1139	72	57	960	0	84	7	61	4839
<i>Сремски</i>	888	622	88	110	448	27	6	51	338	21	17	285	0	25	2	18	1437
<i>Мачвански</i>	1367	957	135	170	689	42	10	79	520	33	26	438	0	38	3	28	2211
<i>Колубарски</i>	657	460	65	82	331	20	5	38	250	16	12	211	0	18	1	13	1063
<i>Подунавски</i>	699	489	69	87	352	22	5	40	266	17	13	224	0	20	2	14	1130
<i>Браничевски</i>	668	468	66	83	337	21	5	38	254	16	13	214	0	19	2	14	1081
<i>Шумадијски</i>	1350	945	133	167	680	42	10	78	514	33	26	433	0	38	3	28	2183
<i>Поморавски</i>	930	651	92	115	469	29	7	54	354	22	18	298	0	26	2	19	1504
<i>Борски</i>	685	480	68	85	346	21	5	39	261	17	13	220	0	19	2	14	1109

<i>Зајечарски</i>	1090	763	107	135	549	34	8	63	415	26	21	350	0	30	2	22	1763
<i>Златиборски</i>	1302	911	128	161	656	40	9	75	495	31	25	417	0	36	3	27	2104
<i>Моравички</i>	797	558	78	99	402	25	6	46	303	19	15	256	0	22	2	16	1289
<i>Рашки</i>	1785	1250	176	221	900	55	13	103	679	43	34	573	0	50	4	36	2888
<i>Расински</i>	875	613	86	109	441	27	6	50	333	21	17	281	0	24	2	18	1416
<i>Нишавски</i>	2995	2097	295	372	1510	93	21	172	1140	72	57	961	0	84	7	61	4844
<i>Топлички</i>	403	282	40	50	203	12	3	23	153	10	8	129	0	11	1	8	651
<i>Пиротски</i>	352	246	35	44	177	11	3	20	134	8	7	113	0	10	1	7	568
<i>Јабланички</i>	845	592	83	105	426	26	6	49	322	20	16	271	0	24	2	17	1368
<i>Пчињски</i>	878	615	87	109	443	27	6	51	334	21	17	282	0	25	2	18	1421
<i>Косовски</i>	2370	1659	233	294	1195	73	17	136	902	57	45	760	0	66	5	48	3832
<i>Пећки</i>	1680	1176	165	208	847	52	12	97	639	40	32	539	0	47	4	34	2717
<i>Призренски</i>	690	483	68	86	348	21	5	40	263	17	13	221	0	19	2	14	1116
<i>Косовско-митровачки</i>	700	490	69	87	353	22	5	40	266	17	13	224	0	20	2	14	1132
<i>Косовско-поморавски</i>	570	399	56	71	287	18	4	33	217	14	11	183	0	16	1	12	922
<i>Београд</i>	10609	7426	1045	1316	5347	328	75	611	4036	256	201	3402	0	297	24	216	17154
СВЕГА	44855	31401	4530	5704	23180	1420	327	2647	17498	1108	870	14748	0	1287	104	936	72536

Табела 6-18. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2014. години

(Уредба о Плану мреже здравствених установа („Сл. Гласник РС“, број 42/2006, 119/2007, 84/2008, 71/2009, 85/2009, 24/2010, 6/2012, 37/2012, 8/2014, 92/2015)

Округ	Број постеља		КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања/година)														
	Укупно	Попуњеност капацитета	15.67%	9.51%	9.98%	0.50%	0.31%	0.24%	20.94%	1.85%	5.56%	17.69%	0.01%	9.32%	2.35%	6.07%	100%
			A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО
<i>Севернобачки</i>	680	476	172	105	110	5	3	3	230	20	61	195	0	102	26	67	1100
<i>Средњебанатски</i>	1060	742	269	163	171	9	5	4	359	32	95	303	0	160	40	104	1714
<i>Севернобанатски</i>	990	693	251	152	160	8	5	4	335	30	89	283	0	149	38	97	1601
<i>Јужнобанатски</i>	3050	2135	773	469	492	25	15	12	1033	91	274	872	0	460	116	299	4932
<i>Западнобачки</i>	897	628	227	138	145	7	4	3	304	27	81	257	0	135	34	88	1451
<i>Јужнобачки</i>	2993	2095	758	460	483	24	15	12	1013	90	269	856	0	451	114	294	4839
<i>Сремски</i>	888	622	225	137	143	7	4	3	301	27	80	254	0	134	34	87	1437
<i>Мачвански</i>	1367	957	346	210	221	11	7	5	463	41	123	391	0	206	52	134	2211
<i>Колубарски</i>	657	460	167	101	106	5	3	3	223	20	59	188	0	99	25	64	1063
<i>Подунавски</i>	699	489	177	107	113	6	4	3	237	21	63	200	0	105	27	69	1130
<i>Браничевски</i>	668	468	169	103	108	5	3	3	226	20	60	191	0	101	25	66	1081
<i>Шумадијски</i>	1350	945	342	208	218	11	7	5	457	40	121	386	0	203	51	133	2183
<i>Поморавски</i>	930	651	236	143	150	8	5	4	315	28	84	266	0	140	35	91	1504
<i>Борски</i>	685	480	174	105	111	6	3	3	232	21	62	196	0	103	26	67	1109

<i>Зајечарски</i>	1090	763	276	168	176	9	5	4	369	33	98	312	0	164	41	107	1763
<i>Златиборски</i>	1302	911	330	200	210	11	7	5	441	39	117	372	0	196	49	128	2104
<i>Моравички</i>	797	558	202	123	129	6	4	3	270	24	72	228	0	120	30	78	1289
<i>Рашки</i>	1785	1250	452	275	288	14	9	7	605	53	161	511	0	269	68	175	2888
<i>Расински</i>	875	613	222	135	141	7	4	3	297	26	79	250	0	132	33	86	1416
<i>Нишавски</i>	2995	2097	759	461	483	24	15	12	1014	90	269	857	0	451	114	294	4844
<i>Топлички</i>	403	282	102	62	65	3	2	2	136	12	36	115	0	61	15	40	651
<i>Пиротски</i>	352	246	89	54	57	3	2	1	119	11	32	101	0	53	13	34	568
<i>Јабланички</i>	845	592	214	130	136	7	4	3	286	25	76	242	0	127	32	83	1368
<i>Пчињски</i>	878	615	223	135	142	7	4	3	297	26	79	251	0	132	33	86	1421
<i>Косовски</i>	2370	1659	601	364	382	19	12	9	802	71	213	678	0	357	90	233	3832
<i>Пећки</i>	1680	1176	426	258	271	14	8	7	569	50	151	481	0	253	64	165	2717
<i>Призренски</i>	690	483	175	106	111	6	3	3	234	21	62	197	0	104	26	68	1116
<i>Косовско-митровачки</i>	700	490	177	108	113	6	4	3	237	21	63	200	0	105	27	69	1132
<i>Косовско-поморавски</i>	570	399	144	88	92	5	3	2	193	17	51	163	0	86	22	56	922
<i>Београд</i>	10609	7426	2688	1631	1712	85	53	41	3592	317	954	3035	2	1599	403	1041	17154
СВЕГА	44855	31401	11653	7072	7422	371	230	178	15572	1375	4135	13156	7	6931	1748	4514	72536

Табела 6-19. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања по АТС класификацији у здравственим установама у Р. Србији у 2015. години

(Уредба о Плану мреже здравствених установа („Сл. Гласник РС“, број 42/2006, 119/2007, 84/2008, 71/2009, 85/2009, 24/2010, 6/2012, 37/2012, 8/2014, 92/2015)

Округ	Број постеља		КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања/година)														
	Укупно	Попуњеност капацитета	7.12%	0.76%	24.21%	0.51%	0.30%	1.90%	8.99%	1.27%	0.63%	42.13%	5.11%	6.91%	0%	0.17%	100%
			A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО
<i>Севернобачки</i>	680	476	78	8	266	6	3	21	99	14	7	463	56	76	0	2	1100
<i>Средњебанатски</i>	1060	742	122	13	415	9	5	33	154	22	11	722	88	118	0	3	1714
<i>Севернобанатски</i>	990	693	114	12	388	8	5	30	144	20	10	674	82	111	0	3	1601
<i>Јужнобанатски</i>	3050	2135	351	37	1194	25	15	94	443	63	31	2078	252	341	0	8	4932
<i>Западнобачки</i>	897	628	103	11	351	7	4	28	130	18	9	611	74	100	0	2	1451
<i>Јужнобачки</i>	2993	2095	345	37	1172	25	15	92	435	61	30	2039	247	334	0	8	4839
<i>Сремски</i>	888	622	102	11	348	7	4	27	129	18	9	605	73	99	0	2	1437
<i>Мачвански</i>	1367	957	157	17	535	11	7	42	199	28	14	931	113	153	0	4	2211
<i>Колубарски</i>	657	460	76	8	257	5	3	20	96	13	7	448	54	73	0	2	1063
<i>Подунавски</i>	699	489	80	9	273	6	3	21	102	14	7	476	58	78	0	2	1130
<i>Браничевски</i>	668	468	77	8	262	6	3	21	97	14	7	455	55	75	0	2	1081
<i>Шумадијски</i>	1350	945	155	17	528	11	7	41	196	28	14	920	112	151	0	4	2183
<i>Поморавски</i>	930	651	107	11	364	8	5	29	135	19	9	634	77	104	0	3	1504
<i>Борски</i>	685	480	79	8	268	6	3	21	100	14	7	467	57	77	0	2	1109

<i>Зајечарски</i>	1090	763	125	13	427	9	5	33	158	22	11	743	90	122	0	3	1763
<i>Златиборски</i>	1302	911	150	16	509	11	6	40	189	27	13	887	108	145	0	4	2104
<i>Моравички</i>	797	558	92	10	312	7	4	24	116	16	8	543	66	89	0	2	1289
<i>Рашки</i>	1785	1250	206	22	699	15	9	55	260	37	18	1217	148	200	0	5	2888
<i>Расински</i>	875	613	101	11	343	7	4	27	127	18	9	597	72	98	0	2	1416
<i>Нишавски</i>	2995	2097	345	37	1173	25	15	92	435	62	31	2041	248	335	0	8	4844
<i>Топлички</i>	403	282	46	5	158	3	2	12	59	8	4	274	33	45	0	1	651
<i>Пиротски</i>	352	246	40	4	138	3	2	11	51	7	4	239	29	39	0	1	568
<i>Јабланички</i>	845	592	97	10	331	7	4	26	123	17	9	576	70	94	0	2	1368
<i>Пчињски</i>	878	615	101	11	344	7	4	27	128	18	9	599	73	98	0	2	1421
<i>Косовски</i>	2370	1659	273	29	928	20	11	73	345	49	24	1615	196	265	0	7	3832
<i>Пећки</i>	1680	1176	193	21	658	14	8	52	244	35	17	1144	139	188	0	5	2717
<i>Призренски</i>	690	483	79	8	270	6	3	21	100	14	7	470	57	77	0	2	1116
<i>Косовско-митровачки</i>	700	490	81	9	274	6	3	22	102	14	7	477	58	78	0	2	1132
<i>Косовско-поморавски</i>	570	399	66	7	223	5	3	18	83	12	6	388	47	64	0	2	922
<i>Београд</i>	10609	7426	1221	130	4153	87	51	326	1542	218	108	7227	877	1185	0	29	17154
СВЕГА	44855	31401	5295	565	18004	379	223	1413	6686	945	468	31330	3801	5138	0	126	72536

Систематизација и пројекција укупних количина лекова са протеклим роком трајања према АТС класификацији у здравственим установама у Републици Србији на нивоу управних округа извршена је на основу података дефинисаних Уредбом о Плану мреже здравствених установа („Сл. Гласник РС“, број 42/2006, 119/2007, 84/2008, 71/2009, 85/2009, 24/2010, 6/2012, 37/2012, 8/2014, 92/2015) у 2013, 2014. и 2015. години. Уредбом је дефинисан број постеља (који је исти за све три посматране године обзиром да у том периоду није било проширења постојећих болничких капацитета), док је попуњеност капацитета добијена аналитичким поступком усредњавања добијених података из репрезентативних клиничко-болничких центара на нивоу Нишавског управног округа, у оквиру кога је и реализовано емпиријско истраживање. На основу добијених података срачуната је вредност просечног искоришћења болничких капацитета од 0,70 односно 70 % искоришћених болничких постеља. Такође, на основу добијених података срачунат је и корелациони фактор паковања лекова са протеклим роком трајања од 2,31 паковање по искоришћеној болничкој постели годишње. Обзиром да у анализираном временском интервалу није дошло до промене укупних болничких капацитета на нивоу Републике Србије, коначном анализом добијен је идентичан податак (72 536 паковања) о укупним количинама лекова са протеклим роком трајања.

Обједињавањем података о количинама лекова са протеклим роком трајања у домаћинствима и здравственим установама у Републици Србији, добијени су подаци о укупним количинама лекова са протеклим роком трајања у нашој земљи, који представљају основу за развој регионалног модела управљања фармацеутским отпадом. Подаци о укупним количинама лекова са протеклим роком трајања, на нивоу дефинисаних региона за управљање фармацеутским отпадом (Војводина, Град Београд, Шумадија и Западна Србија и Јужна и Источна Србија) представљени су у табелама 6-21, 6-22, 6-23, 6-24. и 6-25. респективно и као такви чине основу предложеног модела управљања фармацеутским отпадом.

6.3 Модел управљања фармацеутским отпадом

На основу технолошких карактеристика појединих метода третмана фармацеутског отпада, екотоксиколошких утицаја појединих група лекова као и података о количинама лекова са протеклим роком трајања, по АТС групама, развијен је и дефинисан регионални модел управљања фармацеутским отпадом. Модел не искључује

могућност обједињеног третмана фармацеутског отпада који потиче из клиничко-болничких центара, што је и детаљније објашњено у делу рада у коме су дефинисани региони за управљање фармацеутским отпадом. Штавише, модел имплицира суштинску улогу клиничко-болничких центара у процесу развоја региона за управљање фармацеутским отпадом у техничко-организационом смислу (секундарно раздвајање, привремено депоновање/складиштење, организација транспорта, третман одређених група лекова са протеклим роком трајања у односу на количине и АТС класификацију). Методе третмана фармацеутског отпада су детаљније обрађене у четвртном поглављу докторске дисертације. Модел је графички приказан на слици 6-2. и представља илустрацију погодних метода третмана фармацеутског отпада који потиче из домаћинстава и установа секундарног и терцијарног здравства, односно клиничко-болничких центара.



Слика 6-2. Основе регионалног модела за управљање фармацеутским отпадом

На основу података из истраживања извршена је пројекција количине лекова са протеклим роком трајања у домаћинствима у Републици Србији по АТС класификацији. Резултати су приказани у табели 6-20. Пројекција годишњих количина заснована је на претпоставци, која је потврђена истраживањем, да годишње постоје три циклуса замене лекова у „кућним апотекама“.

Табела 6-20. Пројекција количине лекова са протеклим роком трајања у домаћинствима у Србији по АТС групама

АТС група	Број паковања	Количина (т/година)	Део од укупне количине (%)
A	364570	10,94	14,60
B	91860	2,76	3,70
C	204772	6,14	8,20
D	166497	5,00	6,67
G	39232	1,18	1,57
H	18181	0,55	0,73
J	404760	12,14	16,20
L	957	0,03	0,04
M	314813	9,44	12,60
N	241133	7,23	9,65
P	67938	2,04	2,72
R	211470	6,34	8,46
S	78464	2,35	3,14
V	292805	8,78	11,72
Σ	2497452	74,92	100

Према подацима WHO у средње развијеним земљама настаје 0,3 до 0,4 кг/становник/година опасног медицинског отпада. Добијени резултати су у корелацији са подацима из националне Стратегије управљања отпадом да у Републици Србији годишње настаје 2410 тона опасног медицинског отпада, односно 0,33 кг/становник/година. Пошто се, у укупној количини опасног медицинског отпада налази 3 % фармацеутског отпада, израчуната је количина од 72,3 тоне фармацеутског отпада у Србији годишње, што се незнатно разликује од количине добијене истраживањем за потребе овог рада (74,92 тона/година). Дефинисане количине се односе само на становништво, тј. домаћинства, док се управљање лековима са протеклим роком трајања који потичу из клиничко-болничких центара сагледава адитивно приликом формирања региона за управљање фармацеутским отпадом.

6.3.1 Региони за управљањем фармацеутским отпадом

На основу дефинисаног регионалног модела за управљање фармацеутским отпадом, односно лековима са протеклим роком трајања, пре свега, развијени су региони за управљање фармацеутским отпадом. У табели 6-21. представљени су окрузи и општине које припадају дефинисаним регионима за управљање фармацеутским отпадом. У табели су наведени и тачан број становника и број домаћинстава, на основу којих је прецизно дефинисана количина лекова са протеклим роком трајања у смислу:

- броја паковања лекова са протеклим роком трајања и
- тонама лекова са протеклим роком трајања на годишњем нивоу,

што са количинама добијеним из клиничко-болничких центара чини укупну количину лекова са протеклим роком трајања за сва четири дефинисана региона (Војводина, Град Београд, Шумадија и Западна Србија и Јужна и Источна Србија). Из објективних разлога територија Аутомне Покрајине Косово и Метохија није сагледана у реализованом истраживању због недовољно доступних и транспарентних података о количинама лекова.

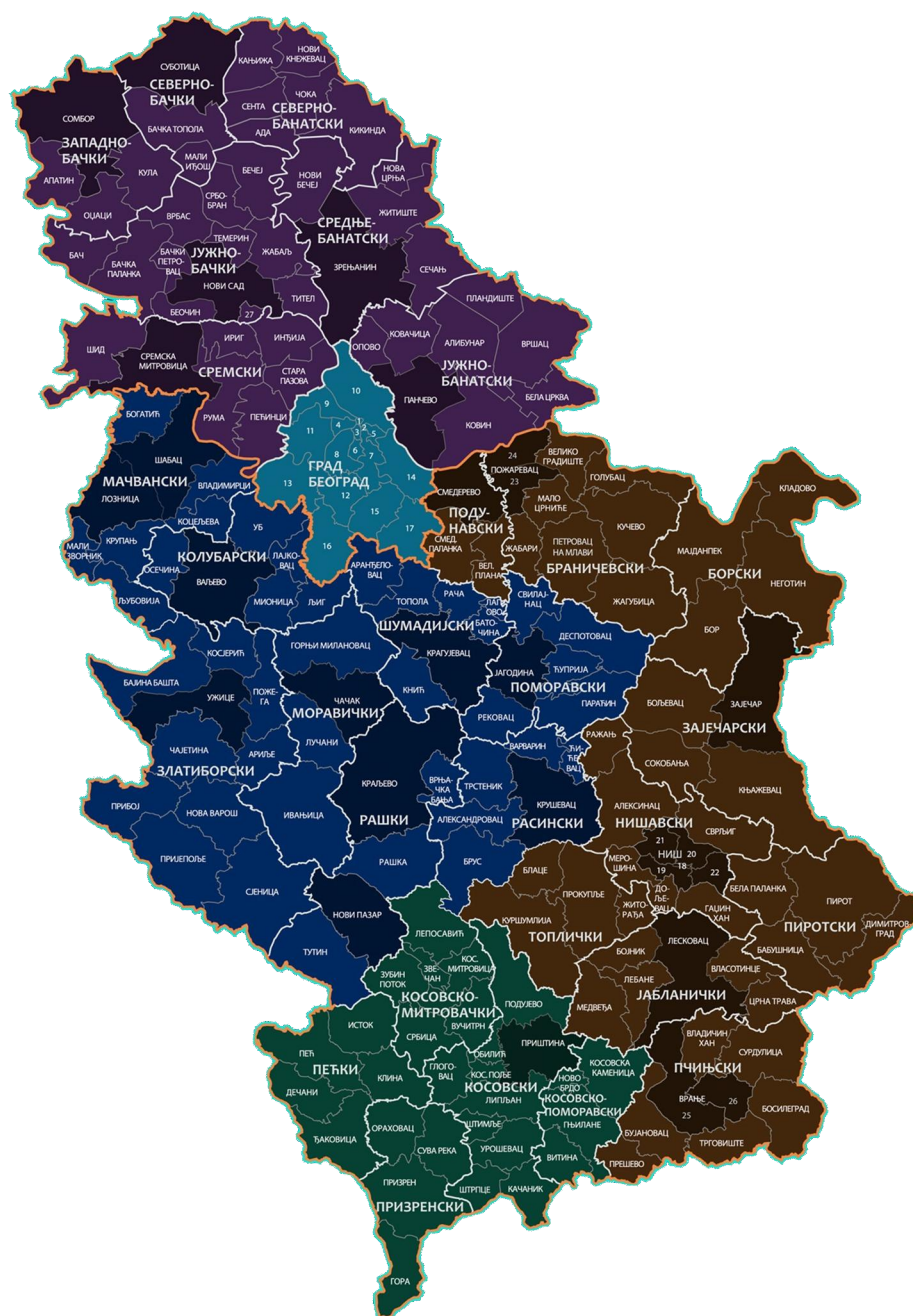
Основни постулати на основу којих је извршено формирање региона за управљање фармацеутским отпадом на територији Републике Србије, поред могућих метода третмана фармацеутског отпада, екотоксиколошких утицаја појединих група лекова као и података о количинама лекова са протеклим роком трајања, представљају и принцип близине, као и равномерност обухваћеног броја становника, односно домаћинстава. У том смислу, организација односно формирање региона за управљање фармацеутским отпадом на територији Републике Србије извршено је са намером да у сваком предложеном региону постоје релативно уједначене укупне количине лекова са протеклим роком трајања као и релативно уједначена процентуална заступљеност лекова у односу на АТС класификацију. Са друге стране, уважавајући могућност третмана, односно техничке капацитете за третман фармацеутског отпада приликом дефинисања региона, посебно се водило рачуна о постојању референтних институција, односно клиничко-болничких центара који су препознати као кључне установе у процесу формирања одрживог система прикупљања, третмана и коначне диспозиције фармацеутског отпада, што је детаљније представљено у четвртом поглављу.

Табела 6-21. Количине лекова са протеклим роком по регионима за управљање фармацеутским отпадом

РЕГИОН ЗА УПРАВЉАЊЕ ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ	ОКРУЗИ У САСТАВУ РЕГИОНА	ОПШТИНЕ У САСТАВУ РЕГИОНА	БРОЈ СТАНОВНИКА	БРОЈ ДОМАЋИНСТАВА	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ		
					Домаћинства БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	Клинички центри БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)
Војводина	Сремски, Северно-Банатски, Јужно –Банатски, Средње –Банатски, Северно-Бачки, Западно-Бачки, Јужно-Бачки	Шид, Стара Пазова, Сремска Митровица, Рума, Пећинци, Ириг, Инђија, Ада, Кањижа, Кикинда, Нови Кнежевац, СентаЧока, Алибунар, Бела Црква, Вршац, Ковачица, Ковин, Опово, Панчево, Пландиште, Житиште, Зрењанин, Нова Црња, Нови Бечеј, Сечањ, Бачка Топола, Мали Иђош, Суботица, Апатин, Кула Оџаци, Сомбор, Бач, Бачка Паланка, Бачки Петровац, Беочин, Бечеј, Врбас, Жабаљ, Град Нови Сад, Србобран, Сремски Карловци, Темерин, Тител.	1 931 809	696 157	698 830 6,98 t/2015	17 074 0,18 t	715 904 7,16 t
Београд		Барајево, Вождовац, Врачар, Гроцка, Земун, Звездара, Лазаревац, Младеновац, Нови Београд, Обреновац, Палилула, Раковица, Савски Венац, Сопот, Стари град, Сурчин, Чукарица.	1 639 121	606 433	608 762 6,09 t/2015	17 154 0,17 t	625 916 6,26 t
Шумадија и Западна Србија	Мачвански, Колубарски, Шумадијски, Поморавски, Златиборски, Моравички, Рашки, Расински	Шабац, Богатић, Лозница, Владимирци, Коцељева, Мали Зворник, Крупан, Љубовија, Ваљево, Осечина, Уб, Лајковац, Мионица, Љиг, Аранђеловац, Топола, Рача, Град Крагујевац, Баточина, Кнић, Лапово, Јагодина, Ћуприја, Параћин, Свилајнац, Деспотовац, Рековац, Бајина Башта, Косјерић, Ужице, Пожега, Чајетина, Ариље, Прибој, Нова Варош, Пријепоље, Сјеница, Чачак, Горњи Милановац, Лучани, Ивањица, Краљево, Врњачка Бања, Рашка, Нови Пазар, Тугин, Варварин, Трстеник, Ћићевац, Крушевац, Александровац, Брус.	2 031 697	657 769	660 295 6,60 t/2015	14 658 0,15 t	674 953 6,75 t

РЕГИОН ЗА УПРАВЉАЊЕ ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ	ОКРУЗИ У СASTAVУ РЕГИОНА	ОПШТИНЕ У CАСТАВУ РЕГИОНА	БРОЈ СТАНОВНИКА	БРОЈ ДОМАЋИНАСТАВА	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА СА ПРОТЕКЛИМ РОКОМ		
					Домаћинства БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	Клинички центри БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)
Јужна и Источна Србија	Подунавски, Браничевски, Борски, Зајечарски, Нишавски, Топлички, Пиротски, Јабланички, Пчињски	Смедерево, Смедеревска Паланка, Велика Плана, Велико Градиште, Град Пожаревац, Голубац, Мало Црниће, Жабари, Петровац на Млави, Кучево, Жагубица, Бор, Кладово, Мајданпек, Неготин, Бољевац, Књажевац, Зајечар, Сокобања, Алексинач, Сврљиг, Меровина, Ражањ, Град Ниш, Дољевац, Гацин Хан, Прокупље, Блаце, Куршумлија, Житорађа, Бела Паланка, Пирот, Бабушница, Димитровград, Лесковац, Бојник, Лебане, Медвеђа, Власотинце, Црна Трава, Владичин Хан, Сурдулица, Босилеград, Трговиште, Врање, Врањска бања, Бујановац, Прешево.	1 563 916	522 527	524 534 5,25 t/2015	13 935 0,14 t	538 469 5,39 t

У наставку је дат графички приказ дефинисаних четири региона за управљање фармацеутским отпадом у Републици Србији, са табеларним приказима о количинама лекова са протеклим роком трајања: Војводина, Град Београд, Источна и Јужна Србија и Шумадија и Западна Србија.



Слика 6-3. Региони за управљање фармацеутским отпадом у Републици Србији

Табела 6-22. Регион за управљање фармацеутским отпадом – Војводина

Округ	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања)																	
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО домаћинства	БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО Клинички центри	УКУПНО КЦ + домаћинства
Севернобачки	11094	2191	6233	4840	1408	597	12011	148	8482	6867	2265	5922	1935	7698	71416	71 690 0,72 t/2015	0,01 t	0,73 t
Средњебанатски	11591	2481	5428	4265	1116	711	10470	0	8239	6742	2001	5753	2544	7790	68866	69 130 0,69 t/2015	0,02 t	0,71 t
Севернобанатски	8118	2191	4408	5025	1022	560	8868	0	6849	5314	1655	4603	1687	6719	56800	57 018 0,57 t/2015	0,02 t	0,59 t
Јужнобанатски	14753	4200	8083	6663	1562	998	16317	82	12432	10067	2897	8739	3261	11840	101503	101 893 1,02 t/2015	0,05 t	1,07 t
Западнобачки	9752	2188	5309	5948	1264	678	10725	72	8997	6571	2056	5498	2025	8070	68888	69 153 0,69 t/2015	0,02 t	0,71 t
Јужнобачки	33919	8360	17454	15378	3732	2220	35595	210	27590	21630	6520	18784	6985	26137	223653	224 512 2,25 t/2015	0,05 t	2,30 t
Сремски	15119	3780	9314	6890	1611	926	16774	44	13007	10444	3210	9143	3524	11648	105031	105 434 1,05 t/2015	0,01 t	1,06 t
СВЕГА	104346	25391	56229	49009	11715	6690	110760	556	85596	67635	20604	58442	21961	79902	696 157	698 830 6,98 t/2015	0,18 t	7,16 t



Слика 6-4. Регион за управљање отпадом - Војводина

Табела 6-23. Регион за управљање фармацеутским отпадом – Град Београд

Округ	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања)																	
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО домаћинства	БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО Клинички центри	УКУПНО КЦ + домаћинства
Београд	82567	22631	29008	38883	9738	4732	97586	137	77424	70429	15361	51707	20916	87642	606 433	608 762 6,09 t/2015	0,17 t	6,26 t



Слика 6-5. Регион за управљање отпадом - Град Београд

Табела 6-24. Регион за управљање отпадом - Шумадија и Западна Србија

Округ	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања)																	
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	УКУПНО домаћинства	БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО Клинички центри	УКУПНО КЦ + домаћинства
Мачвански	12535	3556	7386	5372	1536	850	14321	8	12633	10049	2442	7217	2966	10758	101136	101 524 1,02 t/2015	0,02 t	1,04 t
Колубарски	8856	2215	4791	4070	1072	439	8752	45	6720	6021	1900	5336	2001	6981	58973	59 199 0,59 t/2015	0,01 t	0,60 t
Шумадијски	14151	3481	8081	5844	1440	1016	15938	40	12457	9257	2625	8320	3188	11629	97096	97 469 0,97 t/2015	0,02 t	0,99 t
Поморавски	10577	2554	5737	4717	1285	692	10976	40	9065	7302	2289	5709	2383	8427	71478	71 752 0,72 t/2015	0,02 t	0,74 t
Златиборски	13967	3636	7431	6194	1674	980	15371	73	12109	9944	2629	8025	2557	10209	94434	94 797 0,95 t/2015	0,02 t	0,97 t
Моравички	10460	2592	5805	5145	1064	642	11502	113	8990	7768	2247	6047	2139	8632	72867	73 147 0,73 t/2015	0,01 t	0,74 t
Рашки	13736	3611	7139	5976	1613	835	13014	48	11219	9472	2399	8358	2968	10475	90515	90 863 0,91 t/2015	0,03 t	0,94 t
Расински	11575	2891	6458	5009	1324	584	12510	46	9507	7568	2153	6463	2347	9131	77270	77 567 0,78 t/2015	0,01 t	0,79 t
СВЕГА	95857	24536	52828	42327	11008	6038	102384	413	82700	67381	18684	55475	20549	76242	657 769	660 295 6,60 t/2015	0,14 t	6,74 t



Слика 6-6. Регион за управљање отпадом - Шумадија и Западна Србија

Табела 6-25. Регион за управљање отпадом - Источна и Јужна Србија

Округ	КОЛИЧИНА ЛЕКОВА (број паковања)																	
	А	В	С	Д	Г	Н	Ј	Л	М	Н	Р	Р	С	V	УКУПНО домаћинства	БРОЈ ПАКОВАЊА МАСА (тона/година)	УКУПНО Клинички центри	УКУПНО КЦ + домаћинства
Подунавски	9601	2208	5295	4709	3099	463	9756	0	7686	5756	1914	5013	2142	6760	64155	64 401 0,64 t/2015	0,01 t	0,65 t
Браничевски	8721	2344	4845	3965	1080	444	9798	0	7696	5776	1870	4960	1891	6614	59776	60 006 0,60 t/2015	0,01 t	0,61 t
Борски	6293	1510	3956	3140	806	476	7751	34	5706	4335	1467	3850	1369	5453	45970	46 147 0,46 t/2015	0,01 t	0,47 t
Зајечарски	6356	1401	3479	2812	684	409	6807	0	5298	4249	1423	3286	1372	5033	42445	42 608 0,43 t/2015	0,02 t	0,45 t
Нишавски	18746	4759	10556	8567	2012	950	20869	48	16247	12448	3482	10926	4054	15130	128303	128 796 1,29 t/2015	0,05 t	1,34 t
Топлички	4600	1310	2476	2084	591	288	5145	0	3762	3052	731	2568	1168	3528	31184	31 304 0,31 t/2015	0,01 t	0,32 t
Пиротски	5112	1267	2508	2263	566	193	5444	123	4266	3665	1071	2629	1055	4004	34036	34 167 0,34 t/2015	0,01 t	0,35 t
Јабланички	9805	2590	5647	4939	1084	467	10248	0	8578	6389	2250	5614	1948	7438	66740	66 996 0,67 t/2015	0,01 t	0,68 t
Пчињски	6839	1715	5349	3340	752	430	7637	111	6060	4855	1602	3994	1560	5868	49918	50 110 0,50 t/2015	0,01 t	0,51 t
СВЕГА	76073	19104	44111	35819	10674	4120	83455	316	65299	50525	15810	42840	16559	59828	522 527	524 534 5,25 t/2015	0,14 t	5,39 t



Слика 6-7. Регион за управљање отпадом - Источна и Јужна Србија

На основу података из истраживања спроведеног на територији Нишавског управног региона извршена је пројекција количине лекова са протеклим роком трајања у Републици Србији, односно на нивоу дефинисаних региона за управљање фармацеутским отпадом. Резултати истраживања и сумарне пројекције количина лекова из домаћинстава су приказани у табели 6-8. Укупне количине лекова са протеклим роком трајања на годишњем нивоу примарно зависе од начина набавке, начина коришћења и периодике занављања кућних апотека, односно претпоставке да годишње постоје три циклуса замене лекова у „кућним апотекама“, што је потврђено реализованим истраживањем на нивоу анкетираних домаћинстава у Нишавском управном округу, док у здравственим центрима оне директно зависе од правилног управљања, начина набављања лекова и потреба самих клиничких центара.

Као што је предходно наведено, истраживање и пројекција количина лекова са протеклим роком трајања је у корелацији са подацима WHO да у средње развијеним земљама настаје количина од око 0,3 до 0,4 кг/становник/година опасног медицинског отпада и са подацима из националне Стратегије управљања отпадом да у Републици Србији годишње настаје 2410 тона опасног медицинског отпада, односно 0,33 кг/становник/година. Пошто се, у укупној количини опасног медицинског отпада налази 3 % фармацеутског отпада, на основу података датих у Стратегији израчуната је количина од 72,3 тоне фармацеутског отпада у Србији годишње, што се незнатно разликује од количине добијене истраживањем за потребе овог рада (74,92 тона/година).

На основу резултата истраживања, недвосмислено се изводе основне поставке регионалног модела управљања фармацеутским отпадом:

1. Више од две трећине (64,79 %) укупних количина лекова са протеклим роком трајања налази се у пет АТС група (J, A, M, V и N) и са аспекта примене метода третмана представљају посебно значајне групе фармацеутског отпада. У ових пет група годишње у Србији настаје око 48,6 тона фармацеутског отпада. Обзиром на количине и хемијско-технолошке карактеристике метода третмана, за ове групе фармацеутских производа развијени модел предвиђа регионалне системе сакупљања и третмана. Регионални ниво третмана омогућује примену метода за третман већих количина фармацеутског отпада.
2. У следеће три АТС групе (R, C и D) настане око 17,5 тона фармацеутског отпада годишње, које учествују у укупној годишњој продукцији фармацеутског отпада са 23,33 %. Економски и еколошки је оправдано и развијени модел предвиђа

успостављање мреже регионалних сабирних центара и третман на националном нивоу. Без обзира на третман на националном нивоу, могућа је примена метода за третман мањих количина фармацеутског отпада.

3. Остале шест група (B, S, P, G, H и L) чине 11,9 % укупних количина фармацеутског отпада, односно 8,82 тона фармацеутског отпада годишње. За фармацеутске производе из ових група, развијени модел предвиђа сакупљање и третман на националном нивоу, или извоз ради третмана у другим земљама.

Основна карактеристика регионалног модела управљања фармацеутским отпадом је да омогућује примену метода третмана које су препоручене (од стране WHO) за третман одређених количина фармацеутског отпада. Примена метода третмана препоручених за веће количине фармацеутског отпада условљена је, искључиво, хемијско-технолошким карактеристикама и израженим екотоксиколошким ефектима по животну средину и здравље људи.

Истраживање је засновано на основним екотоксиколошким карактеристикама појединих АТС група фармацеутских производа, или њихових мешавина. Поред тога, разматрана је и сложеност физичко-хемијског праћења и контроле резидуала фармацеутских производа у животној средини. Решења приказана у раду, имају у виду и претпоставку да се потрошња лекова, по становнику, стално повећава.

У развоју система управљања лековима са протеклим роком трајања значајно место има обележавање фармацеутског отпада и усклађивање примене појединих метода третмана са класификацијом фармацеутских производа. У том смислу посебно је значајно модел и методе развијати у складу са АТС класификацијом. Ова класификација је у потпуности компатибилна са класификацијом заснованом на анализи ризика фармацеутских производа по животну средину и здравље људи.

Обим промета на фармацеутском тржишту у нашој земљи расте, а сразмерно се повећава утицај фармацеутских активних супстанци на животну средину. Обзиром на изражене ризике по животну средину неопходно је обезбедити еко-токсиколошке податке током самог процеса одобравања примене нових фармацеутских производа. У систему управљања фармацеутским отпадом треба, посебно, водити рачуна о чињеници да је агрегатна токсичност смеша фармацеутских производа, најчешће, знатно већа од токсичности појединих супстанце. Смеша може имати значајну еко-токсичност, чак иако су у њој присутне компоненте које појединачно имају незнатан еко-токсични ефекат. Ова чињеница додатно оправдава коришћење АТС класификације као основе за систем сепаратног прикупљања фармацеутског отпада из домаћинства.

7. ПРАВИЦИ ДАЉИХ ИСТРАЖИВАЊА И ЗАВРШНА РАЗМАТРАЊА

Модел третмана, који је представљен у овом раду, обезбеђује континуирану евалуацију програма управљања са аспекта: сигурности, ефективности, ефикасности и одрживости финансирања реализације програма. Посебно значајна карактеристика модела је спречавање и управљање акцидентима у систему управљања лековима са протеклим роком трајања, што је постигнуто управљањем токовима фармацеутског отпада из домаћинства. Модел предвиђа обавезу информисања јавности о негативним утицајима лекова са протеклим роком трајања на животну средину и здравље људи.

Резултати истраживања показују да је неопходно на националном нивоу развити моделе програма за ефикасно и ефективно управљање фармацеутским отпадом, односно лековима са протеклим роком трајања. Најбоље резултате даће примена ових програма на локалном и регионалном нивоу, што је могуће ближе месту настајања фармацеутског отпада.

Неопходно је, поред апотека и здравствених установа, одредити и опремити друге контролисане локације за сакупљање и привремено одлагање лекова са протеклим роком трајања, које би биле доступне домаћинствима. Посебни захтеви односе се на оспособљеност запослених и потребну опрему. Приступ локацији треба бити дозвољен само запосленима и особама које довозе-допремају лекове са протеклим роком. О утврђеним локацијама и објектима за прикупљање лекова са протеклим роком трајања, као и превозницима и оператерима, води се јединствена евиденција, на националном нивоу.

Биолошки активне супстанце фармацеутских производа, због свог састава и физичко-хемијских особина, често и непромењене доспевају у животну средину, што повећава еколошке проблеме и чини их сложенијим. Због тога је неопходно, за ове супстанце, развијати систем класификације и на основу еколошког ризика, односно ризика по животну средину.

Концепт регионалног система управљања фармацеутским отпадом треба да се базира на чињеници да су место настанка фармацеутског отпада, као и методе прикупљања, складиштења, транспорта, третмана и финалног одлагања основне премисе ефикасног и ефективног модела управљања фармацеутским отпадом који подржава развој друштва, али узима у обзир и потребу заштите животне средине, те је самим тим, кључни фактор за друштвено-економски развој и квалитетан живот људи. Према томе, проблематиком управљања фармацеутским отпадом треба да се приступи са аспекта саставног дела националног друштвено-економско-еколошког развоја, путем целовитог сагледавања просторних (место настанка) и временских (период набавки) компоненти регионалног

модела управљања фармацеутским отпадом. У имплементацији овако дефинисане политике управљања фармацеутским отпадом приоритет треба да добију оне активности које ће, пре свега, промовисати:

- одрживо управљање компонентама регионалног модела,
- проактивност у троуглу животна средина-друштво-економија,
- институционалну трансформацију,
- образовање за управљање фармацеутским отпадом и
- адаптацију на технолошки развој, тј. приправност за управљање новим фармацеутским производима који имају непознате или недовољно познате интеракције у различитим медијумима животне средине.

Због чињенице да у систему управљања фармацеутским отпадом, било у ужем или ширем, суштинском смислу, животна средина не познаје регионалне границе, прихваћено је опште начело да се интегрално управљање фармацеутским отпадом мора реализовати на нивоу дефинисаних региона, као основних управљачких јединица. Овакав приступ у сарадњи између субјеката у систему управљања фармацеутским отпадом, а који је јасно дефинисан у највећем броју директива Европске уније које се односе на предметну проблематику, омогућава интеграцију компоненти квалитета животне средине са другим компонентама екосистема али и људске заједнице која чини њен неодвојиви део. На основу оваког приступа могуће је формирање адекватних организационих и управљачких структура за управљање фармацеутским отпадом. У оквиру дефинисаног региона могу се јасно препознати активности које произилазе из основних циљева регионалног модела управљања фармацеутским отпадом:

- рационално управљање фармаколошким сервисима,
- проактивно управљање новим фармацеутским производима,
- објективно планирање и управљање регионалним моделом на највишем научном и стручном нивоу,
- избегавање конфликта између интересних група, пре свега на релацији друштво-животна средина, тј. на релацији екоцентризам-антропоцентризам,
- значајно учешће заинтересоване јавности у процесу планирања и управљања, као и ширих слојева становништва у процесу дисеминације резултата,
- јачање институционалних, финансијских и других механизма који треба да омогуће спровођење усвојених планова у домену одрживог управљања компонентама регионалног модела управљања фармацеутским отпадом.

Избор управљачких активности у домену управљања фармацеутским отпадом је у тесној вези са усвојеним приступима управљања животном средином на:

- глобалном нивоу (конвенције Уједињених нација, директиве Европске уније и др.),
- на државном или интер-државном нивоу (међудржавни споразуми, национална законска регулатива),
- регионалном нивоу (регионални планови),
- нивоу локалне заједнице, тј. јединице локалне самоуправе (локални планови) и
- нивоу организације (апотеке и клиничко-болнички центри).

Управљање компонентама развијених региона, које треба да се одвија на нивоу региона унутар држава, мора бити усаглашено са основним принципима и стандардима усвојеним на међународном нивоу.

Досадашња искуства показују да је имплементација постулата управљања компонентама регионалног модела у одређеној мери зависна од расположивих образовних ресурса, кадровских капацитета надлежних институција, као и могућности трансфера знања, тј. примера добре праксе. Док су у развијеним земљама у свету углавном створени механизми за превазилажење значајнијих утицаја недостатака ресурса и компетентности, то често није случај у планирању и управљању фармацеутским отпадом у земљама које се налазе у транзицији. Чињеница је да је у великом броју земаља у транзицији промовисан интегрални приступ управљања животном средином, али исто тако, нису у свим земљама створени битни предуслови за имплементацију овог приступа. Ово потврђују и искуства стечена реализацијом „пилот“ пројеката управљања фармацеутским отпадом на територији АП Војводина (који је у раду дефинисан као регион за управљање фармацеутским отпадом), финансираних од стране Европске уније, са позитивним искуствима у Новом Саду и Суботици. У оваквом пробном моделу управљања фармацеутским отпадом прикупљање фармацеутског отпада је вршено на нивоу апотекарских установа док је обједињавање вршено у трансфер станици. Одрживост оваквог приступа је условљена, пре свега, стабилним и континуираним финансирањем што још увек није прецизно дефинисано, тако да је, нажалост, реализација ових пројеката престала 2017. године.

Очигледно је да земље у развоју, укључујући и Републику Србију, морају извршити одређене реорганизационе активности у области управљања компонентама животне средине, тј. промене у начину управљања, организацији система заштите, начину

финансирања, законској регулативи, учешћу јавности, едукацији, јачању и улози научних институција итд. Као држава која претендује да се придружи земљама Европске уније, Република Србија мора прихватити и усвојене циљеве и приступе управљања компонентама животне средине.

Регионални модел управљања фармацеутским отпадом има својих предности јер:

- уважава хијерахију и принципе управљања отпадом,
- промовише холистички концепт заштите животне средине,
- обезбеђује добру основу за сарадњу различитих ресорних агенција које се баве животном средином и потребама друштва на националном нивоу, као и за шире активности које се тичу међународне координације и сарадње на пољу планирања и имплементације међурегионалних планова.

Имајући претходне закључке у виду, као најзначајнији резултати овог докторског истраживања идентификују се свестрано примењива методологија регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, који имплицира кључне фазе развоја, неопходне ресурсе као и одговорности у циклусу имплементације. Потврђена је основна хипотеза докторског истраживања, заснована на предмету, циљевима и методологији истраживања, да регионални модел управљања фармацеутским отпадом, заснован на анализи извора настанка, количинама, просторно-временској дистрибуцији, екотоксиколошким карактеристикама, као и могућим методама третмана различитих група лекова у односу на АТС класификацију, представља основу за ефикасно и ефективно унапређење процеса управљања фармацеутским отпадом, као и да значајно доприноси квалитетнијем и транспарентнијем управљању квалитетом животне средине и побољшању квалитета живота уопште. Истраживањем су потврђене и посебне хипотезе, нарочито у сегменту формирања предиктивних модела, који се односе на пројекције количина фармацеутског отпада у оквиру дефинисаних региона, а на основу АТС класификације.

Резултати докторске дисертације се могу применити и у осталим сферама заштите животне средине чиме научни допринос овога рада добија на актуелности. Допринос рада огледа се и у следећим закључцима:

- неопходно је наставити даљу хармонизацију нашег законодавства са законодавством Европске уније, посебно у области управљања фармацеутским отпадом,

- неопходна је децентрализација, тј. управљање фармацеутским отпадом на нивоу региона,
- неопходно је наставити са развојем напредних, интероперабилних система аквизиције и визуелизације релевантних података у области управљања фармацеутским отпадом,
- неопходно је регионални модел управљања фармацеутским отпадом, аналогно другим приступима у области управљања различитим компонентама животне средине, применити и на нижим организационим нивоима (приликом израде локалних планова или планова управљања фармацеутским отпадом на нивоу организација).

Практични резултати рада представљају допринос усаглашавању процеса управљања фармацеутским отпадом у нашој земљи са легислативом и праксом Европске уније као и допринос трансформацији референтних институција надлежних за управљање квалитетом животне средине. Најзначајнији практични резултат истраживања представља кохерентан, регионални модел управљања фармацеутским отпадом, који интегрише методологију управљања заштитом животне средине, пре свега имајући у виду екотоксиколошке карактеристике фармацеутског отпада са методологијама управљања компонентама медицинског отпада. Овако дефинисан модел, фармацеутски отпад сагледава као још једну компоненту медицинског отпада, а не као издвојени ентитет. Одрживост резултата истраживања је заснована на системској анализи утицајних детерминанти регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, пре свега у оквирима дефинисаних региона, са тежњом минимизације негативних утицаја фармацеутског отпада на животну средину или здравље људи.

У односу на горе речено, циљ даљих истраживања можемо дефинисати као успостављање критеријума за развој регионалног модела управљања фармацеутским отпадом, у складу са процесом приступања Европској унији, као и бољем управљању фармацеутским отпадом у циљу смањења количина лекова са протеклим роком трајања, нарочито у домаћинствима, кроз едукацију становништва, користећи позитивна искуства земаља Европске уније. Овакав закључак намећу и резултати реализованог истраживања који су потврдили да домаћинства представљају доминантне генераторе фармацеутског отпада, односно да превенција настанка фармацеутског отпада, као основни принцип у хијерархији управљања отпадом, мора бити имплементирана на нивоу домаћинстава. Овако замишљен процес имплементације хијерархије управљања отпадом може бити реализован двојако,

односно кроз ad-hoc програме едукације становништва или путем дистрибуције додатних упутстава садржаних било у паковањима или апотекама где се лекови издају. Закључак и препорука је комбинација оба приступа, с тиме да се у првој фази едукације становништва предност даје краткорочним програмима едукације становништва, док се континуитет у едукацији, а тиме и одговорно поношање корисника лекова нарочито према оним којима је протекао рок трајања постиже перманентним информисањем о пожељном начину набавке, употребе, чувања и коначне диспозиције таквих лекова.

У овако дефинисаном систему управљања фармацеутским отпадом потребно је и разматрање утицаја нових фармацеутским производа и метода лечења који се константно појављују као резултати реализованих истраживања у фармакологији. Не мање важно је и разматрање ценовне политике односно тарифирање лекова, где је евидентно да се лекови чија се набавка и дистрибуција финансира од стране Републичког фонда за здравствено осигурање јављају као доминантни у генерисаним количинама фармацеутског отпада. Битно је узети у обзир и најављену измену законских норми у овој области, почев од 2019. године, која подразумева појачан инспекцијски надзор али и дефинисање одговорности (пре свега финансијске) произвођача лекова, увозника, дистрибутера, локалне самоуправе али и грађана.

Програми сакупљања лекова са протеклим роком трајања и њиховог безбедног одлагања и/или третмана морају да искључе или минимализују негативне утицаје на животну средину, здравље становништва и запослених у систему управљања фармацеутским отпадом. Анализа животног циклуса фармацеутских производа представља најефикаснији алат за управљање фармацеутским отпадом из домаћинства и мора да представља основу за интегрално одрживо управљање токовима фармацеутског отпада.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams, C. 2002. Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. *Journal of Environmental Engineering*.
- Adler, NE., Koschorreck, J., Rechenberg, B. 2008. "Environmental impact assessment and control of pharmaceuticals: the role of environmental agencies." *Water Science & Technology*.
- Alder, AC., Bruchet, A., Carballa, M., Clara, M., Joss, A., Löffler, D. 2006. Human pharmaceuticals, hormones and fragrances: the challenge of micropollutants in urban water management. IWA Publishing, London, UK.
- Aleksandra, J., Francesco, F., Silvia, Di Fabio, Mira, P., Franco, C., Damia, B., 2012. Tracing pharmaceuticals in a municipal plant for integrated wastewater and organic solid waste treatment, *Research Article Science of The Total Environment*.
- Alexy, R., Kumpel, T., Kummerer, K. 2004. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere*.
- Alexy, R., Sommer, A., Lange, FT., Kummerer, K. 2006. Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant - significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale, *Acta Hydrochim Hydrobiol*.
- Alonso, A., Sanchez, P., Martinez, JL. 2001. Environmental selection of antibiotic resistance genes. *Environ Microbiol*.
- AMAP Assessment, 2004: Persistent organic pollutants in the Arctic. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway.
- Andersen, AN., Erb, K. 2006. Register data on assisted reproductive technology (ART) in Europe. Including a detailed description of ART in Denmark. *International Journal of Andrology*.
- Anderson, PD., D'Aco, VJ., Shanahan, P., Chapra, SC., Buzby, ME., Cunningham, VL., DuPlessie, BM., Hayes, EP., Mastrocco, F., Parke, NJ., Rader, JC., Samuelian, JH. 2004. Screening analysis of human pharmaceutical compounds in U.S. surface waters. *Environ Sci Technol*.
- Ankley, GT., Johnson, RD. 2004. Small fish models for identifying and assessing the effects of endocrine-disrupting chemicals. Institute for Laboratory Animal Research.
- Anonymous, 2001a. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
- Anonymous, 2001b. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

- Anumol, T, Merel, S, Clarke, BO, Snyder, SA. 2013. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for rapid analysis of trace organic contaminants in water. *Chemistry Central Journal*.
- Apoteket, 2006. Pharmaceuticals and the environment. ISBN 91-85574-55-4.
- Ashton, D., Hilton, M., Thomas, KV. 2004. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci Total Environ*.
- Balcioglu, IA., Ötker, M. 2003. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O₃ and O₃/H₂O₂ processes. *Chemosphere*.
- Bauer, E. 2009. "Pharmaceutical Packaging Handbook." Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY.
- Beckers, ASC., 2009. "6 Best practices for proper disposal of pharmaceutical waste." Cataract Outsourcing.
- Bendz, D., Paxeus, NA., Ginn, TR., Loge, FJ. 2005. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials*.
- Benner, J., Helbling, DE., Kohler, HPE., Wittebol, J., Kaiser, E., Prasse, C., Boon, N. 2013. Is biological treatment a viable alternative for micropollutant removal in drinking water treatment processes? *Water research*.
- Benotti, MJ., et al. 2009. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science & Technology*.
- Bera, M., Mihajlov, A., Hodolic J., Agarski B. 2008. Analysis of situation of hazardous waste from medical institutions in Serbia and world, In Proceedings of "Quality Festival 2008." – 2nd International Quality Conference", Kragujevac, Serbia.
- Blackman, W., 2001. Basic Hazardous Waste Management.
- Bolong, N., Ismail, AF., Salim, MR., Matsuura, T. 2009. A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*.
- Bound, JP., Kitsou, K., Voulvoulis, N. 2006. "Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment." *Environmental Toxicology and Pharmacology*.
- Bound, J.P., Voulvoulis, N. 2005. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*.

- Boxall, ABA., Blackwell, PA., Cavallo, R., Kay, P., Tolls, J. 2005. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. In: Dietrich D (ed) Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment. Elsevier, The Netherlands.
- Brooks, BW., Foran, CM., Richards, SM., Weston, J., Turner, PK., Stanley, JK., Solomon, KR., Slattery, M., La Point, TW. 2003. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicol Lett*.
- Brozinski, JM., Kronberg, L., Mannio, J., 2012. „Where do drugs end up in the environment?“.
- Brusetti, L., Glad, T., Borin, S., Myren, P., Rizzi, A., Johnsen, P., Carter, P., Daffonchio, D., Nielsen, KM. 2008. Low prevalence of blaTEM genes in Arctic and agricultural soil and rhizosphere. *Microb Ecol Health Dis*.
- Buerge, IJ., Poiger, T., Muller, MD., Buser, HR. 2006. Combined sewer overflows to surface waters detected by the anthropogenic marker caffeine. *Environ Sci Technol*.
- Buzby, ME. 2007. "Pharmaceuticals in the Environment: PhRMA PIE Perspective." PhRMA.
- Metcalfe, C. D., Alder, A. C., Halling-Sørensen, B., Krogh, K., Fenner, K., et al. European Commission. 2003. Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market.
- Calow, P., Forbes, VE. 2003. Does ecotoxicology inform ecological risk assessment? *Environ Sci Technol*.
- Cardoza, LA., Knapp, CW., Larive, CK., Belden, JB., Lydy, M., Graham, DW. 2005. Factors affecting the fate of ciprofloxacin in aquatic field systems. *Wat Air Soil Poll*.
- Castensson, S. 2008. Pharmaceutical Waste, in: Kümmerer. K. (ed.) *Pharmaceuticals in the Environment. Sources. Fate, Effects and Risk*, 3rd edition, Springer Publisher, Berlin Heidelberg New York.
- Daughton, C.G. 2008. *Pharmaceuticals as Environmental Pollutants: The Ramifications for Human Exposure*. International Encyclopedia of Public Health.
- Kummerer, K. 2001b. *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks*, Chemosphere 1st edn.

- CHMP. 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Committee for Human Use Medicinal Products, European Medicines Agency (EMA), London, UK
- Cleuvers, M., 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett*.
- Cui, CW., Ji, SL., Ren, HY. 2006. Determination of steroid estrogens in wastewater treatment plant of a contraceptives producing factory. *Environ Monitor Assess*.
- Cunningham, VL., Constable, DJC., Hannah, RE. 2004. Environmental risk assessment of paroxetine. *Environ Sci Technol*.
- CVMP. 2006. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products, in support of the VICH guidelines, Committee for Veterinary Medicine Products, European Medicines Agency (EMA), London, UK.
- De Andrade Brito, I., Freire, CA., Yamamoto, FY., de Assis, HCS., Souza-Bastos, LR., Cestari, MM., de Oliveira Ribeiro, CA. 2012. Monitoring water quality in reservoirs for human supply through multi-biomarker evaluation in tropical fish. *Journal of Environmental Monitoring*.
- De Coster, S., van Larebeke, N. 2012. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *Journal of environmental and public health*.
- Deepika, S., Surindra, S., 2012. Vermicomposting of herbal pharmaceutical industry solid wastes *Ecological Engineering*.
- Deblonde, T., Cossu-Leguille, C., Hartemann, P. 2011. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*.
- DEC. 2010. Drugs in New York's waters: how drugs get into our waters and why DEC is concerned. New York State Department of Environmental Conservation.
- Di Guardo ,A., Calamari, D., Benfenati, E., Halling-Sørensen, B., Zuccato, E., Fanelli, R. 2001. Pharmaceuticals as environmental contaminants: modelling distribution and fate. *Pharmaceuticals in the environment*. Springer-Verlag, Berlin, Germany.
- Di Guardo, A., Mackay, D., Cowan, C. 2001. Modelling the long-term fate of amended associated chemicals in soil with the FOCAS model.
- Dietrich, DR. 2002. Special Issue on pharmaceuticals in the environment. *Toxicol Lett*.

- Komilis, Д., Fouki, A., Papadopoulos, Д. 2012. Hazardous medical waste generation rates of different categories of health-care facilities.
- Doerr-MacEwen, NA., Haight, ME. 2006. Expert stakeholders' views on the management of human pharmaceuticals in the environment. *Environ Manag.*
- European Commission. 2003. Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market, Part II. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.
- European Commission. 2006. Survey on antibiotics used in crop protection. European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection, Brussels.
- European Commission. 2000. European Water Framework Directive (WFD), Directive 2000/60/EC of the European Parliament and the Council establishing a framework for the Community action in the field of water policy, Brussels.
- European Commission. 2003. Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, Parts I, II and IV. European Communities.
- ECCO. 2002. Guidance document on aquatic ecotoxicology; E1 - Plant health. Sanco/3268/2001.
- European Environment Agency. 2010. Pharmaceuticals in the environment: results of an EEA workshop. Copenhagen, European Environment Agency (EEA).
- European Medicines Agency. 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, London (CHMP/SWP/4447/00).
- Ericson, JF. 2007. An evaluation of the OECD 308 water/sediment systems for investigating the biodegradation of pharmaceuticals. *Environ Sci Technol.*
- EU. 2003. Technical Guidance Document on Risk Assessment. Part II: European Communities.

- Evenseth, A., Christensen, G., Kallenborn, R. 2005. Selected chlorobornanes, polychlorinated naphthalenes and brominated flame retardants in Bjørnøya (Bear Island) freshwater biota.
- FAO/WHO. 2009. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria 240).
- Fatta, D., Nikolaou, A., Achilleos, A., Meric, S. 2007. Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater.
- Fawell, J., Ong, CN., 2012. Emerging contaminants and the implications for drinking water. International Journal of Water Resources Development.
- Fent, K., Weston, AA., Caminada, D. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol*.
- Fick, J., Lindberg, RH., Tysklind, M., Haemig, PD., Waldenstrom, J. 2007. Antiviral Oseltamivir is not removed or degraded in normal sewage water treatment: implications for development of resistance by Influenza A Virus.
- Gabet-Giraud, V. et al. 2010. Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*.
- Gobel, A., Thomsen, A., McArdell, CS., Alder, AC., Giger, W., Theiss, N., Löffler, D., Ternes, TA. 2005. Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge.
- Golet, EM., Alder, AC., Giger, W. 2002. Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Sci Technol*.
- Green, J./US Department of Commerce. 2006. Global pharmaceutical and API markets overview. Presentation at the US Pharmacopeia and Pharmaceutical Research Consortia planning meeting, Washington.
- Greiner, P., Ronnefahrt, I. 2003 Management of environmental risks in the life cycle of pharmaceuticals. European Conference on Human and Veterinary Pharmaceuticals in the Environment. Lyon.
- Hail, A., Kummerer, K. 2006. Biodegradability of the X-ray contrast compound diatrizoic acid, identification of aerobic degradation products and effects against sewage sludge microorganisms. *Chemosphere*.

- Hastings, K.L, El-Hage, J., Jacobs, A., Leighton, J., Morse, D., Osterberg, RE. 2003. Drug metabolites in safety testing. *Toxicol ApplPharm.*
- Heberer, T. 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of current research data. *Toxicol Letters.*
- Heberer, T., Feldmann, D. 2005. Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents-modelling versus measurements. *J Hazard Mater.*
- Heberer, T., Reddersen, K., Mechlinski, A., 2002. From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. *Water Sci. Technol.*
- Helland, T., Laengin, A., Bolek, R., Bergheim, M., Kallenborn, R., Kümmerer, K. 2008. Temperature dependent biodegradation tests of penicillin-G applying the Zahn-Wellens test under controlled laboratory conditions. *Chemosphere.*
- Henriques, I., Moura, A., Alves, A., Saavedra, MJ., Correia, A. 2006. Analyzing diversity among beta-lactamase encoding genes in aquatic environments. *FEMS Microbiol Ecol.*
- Ho, TS., Vasskog, T., Anderssen, T., Jensen, E., Rasmussen, KE., Pedersen-Bjergaard, S. 2007. 25000-fold preconcentration in a single step with liquid-phase micro-extraction. *Anal Chim Acta.*
- Houtman, CJ. 2010. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. *Journal of Integrative Environmental Sciences.*
- Huerta-Fontela, M., Galceran, MT., Ventura, F. 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research.*
- Isoski, Z., Radosavljević, J., Todić, D. 2011. Upravljanje otpadom u propisima Republike Srbije i problemi operatera u primeni propisa, Zbornik radova 6. Simpozijum Reciklažne tehnologije i održivi razvoj, Soko Banja.
- Јакшић, Б., Илић, М., Балабан, М. 2001. Управљање медицинским отпадом, Урбанистички завод Републике Српске, Бања Лука.
- Jilani, S., Altaf Khan, M. 2004. Isolation, characterization and growth response of pesticide degrading bacteria. *J. Biol. Sci.* 4(1):15-20.
- Jones, OA., Lester, JN., Voulvoulis, N. 2005. Pharamceuticals: a threat to drinking water? *Trends in Biology.*

- Jones-Lepp, TL., Stevens, R. 2007. Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: the interface between analytical chemistry and regulation. *Anal Bioanal Chem*.
- Joss, A. et al. 2005. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Research*.
- Joss, A., Andersen, H., Ternes, TA., Richle, PR., Siegrist, H. 2004. Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: Consequences for plant optimization. *Environ Sci Technol*.
- Kallenborn, R., Fick, R., Lindberg, R., Moe, M., Nielsen, K.M., Tysklind, K., Vasskoog, T. 2008. Pharmaceutical residues in Northern European environments: consequences and perspectives. In: Kümmerer K, editor. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources Fate Effects and Risks*, Berlin Heidelberg: third ed, Springer.
- Kolpin, DW., Skopec, M., Meyer, MT., Furlong, ET., Zaugg, SD. 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow conditions. *Sci Total Environ*.
- Kümmerer, K. 2001. *Pharmaceuticals in the environment*, Springer-Verlag, Berlin.
- Kümmerer, K. 2004. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemoth*.
- Kümmerer, K. 2007. Sustainable from the very beginning: rational design of molecules by life cycle engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chem*.
- Kummerer, K., Alexy, R., Huttig, J. 2004. Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics against environmental bacteria because of delayed effects. *Water Res*.
- Kümmerer, K., Längin, A., Hädrich, C., Schuster, A. 2008. Flows of active pharmaceutical ingredients due to health care-on a local, regional, and nationwide level in Germany – is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction.
- Kummerer, K., Unger, J., Brunswick-Tietze, A., Wiethan, J., Al-Ahmad, A. 2008b. Effects of a realistic mixture of antibiotics on resistant and non-resistant sewage sludge bacteria in laboratory-scale sewage treatment plants.
- Kümmerer, K. 2009. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*.

- LaGrega, M., Buckingham Ph., Evans J., 2010, Hazardous Waste Management, Environmental Resources Management (Firm).
- Larsbo, M., Jarvis, N. 2003. MACRO 5.0. A model of water flow and solute transport in macroporous soil, technical description. Emergo 6, Swedish University of Agricultural Science, Dept. Soil Science, Uppsala, Sweden.
- Lepper, P. 2005. Manual on the Methodological Framework to Derive Environmental Quality Standards for Priority Substances in accordance with Article 16 of the WFD (2000/60/EC). Fraunhofer-Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, Schmallenberg, Germany.
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y., Chang, H., Li, K. 2008. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. Environ Toxicol Chem.
- Liebig, M., Moltmann, JF., Knacker, T. 2006. Evaluation of measured and predicted environmental concentrations of selected human pharmaceuticals and personal care products. Environ Sci Poll.
- Lin, CJ., Chyan, JM., Chen, IM., Wang, YT. 2012. Swift model for a lower heating value prediction based on wet-based physical components of municipal solid waste.
- Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. Environ Sci Technol.
- Masum A. P., et al. 2011. Assessment of occupational and environmental safety associated with medical waste disposal in developing countries: A qualitative approach, Original Research Article.
- Maurer, M., Escher, BI., Richle, P., Schaffner, C., Alder, AC. 2007. Elimination of β -blockers in sewage treatment plants. Water Res.
- Meek, ME. et al. 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. Regulatory Toxicology and Pharmacology.
- Медија центар „Одбрана“, специјални прилог број 101 – Јубиларних сто седамдесет година - Војномедицинска академија, 2014.
- Montforts, MHMM. 2004. Methodological aspects concerning the environmental risk assessment for medicinal products – research challenges. In: Kümmerer K (ed) Pharmaceuticals in the environment, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin.

- Montforts, MHMM. 2005. The trigger values in the environmental risk assessment for (veterinary) medicines in the European Union: a critical appraisal. RIVM, Bilthoven, The Netherlands.
- Montforts, MHMM., De Knecht, JA. 2002. European medicines and feed additives regulation are not in compliance with environmental legislation and policy. *Toxicol Lett*.
- Национални програм заштите животне средине. 2010. Влада Републике Србије.
- Nikolaou, A. 2013. Pharmaceuticals and related compounds as emerging pollutants in water: analytical aspects. *Global NEST Journal*.
- Niquille, A., Bugnon, O. 2008. "Pharmaceuticals and Environment: Role of Community Pharmacies." 2008., in *Pharmaceuticals in the environment - Sources, fate, effects and risks*, 3rd Edition; Kümmerer K, Ed., Springer; Berlin Heidelberg, Germany.
- Nowotny, N., Epp, B., von Sonntag, C., Fahlenkamp, H. 2007. Quantification and modeling of the elimination behavior of ecologically problematic wastewater micropollutants by adsorption on powdered and granulated activated carbon. *Environ Sci Technol*.
- Oetken, M., Nentwig, G., Löffler, D., Ternes, T., Oehlmann, J. 2005. Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine. *Arch Environ Cont Toxic*.
- Pal, A., He, Y., Jekel, M., Reinhard, M., Gin, KYH. 2014. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environment International*.
- Панић, М. 2010. Управљање опасним отпадом, планирање, организација система, Географски институт „Јован Цвијић“, Српска академија наука и уметности.
- Parrott, JL., Blunt, BR. 2005. Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/l reduces egg fertilization success and demasculinizes males. *Environ Toxicol*.
- Perez, S., Eichhorn, P., Aga, DS. 2005. Evaluating the biodegradability of sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole, and trimethoprim at different stages of sewage treatment. *Environ Toxicol Chem*.

- Perez, S., Barcelo, D. 2007. Application of advanced MS techniques to analysis and identification of human and microbial metabolites of pharmaceuticals in the aquatic environment. TRAC.
- Pico, Y., Andreu, V. 2007. Fluoroquinolones in soil - risks and challenges. Anal Bioanal Chem.
- Pichtel, J., 2005. Waste Management Practices: Municipal, Hazardous, and Industrial
- Practice GreenHealth. 2011. "Pharmaceutical Waste". Practice GreenHealth, Reston, VA.
- Правилник о националној листи индикатора заштите животне средине („Службени Гласник РС”, бр. 37/2011).
- Правилник о обрасцу дневне евиденције и годишњег извештаја о отпаду са упутством за његово попуњавање („Сл. гласник РС“, бр. 95/2010) .
- Правилник о обрасцу документа о кретању отпада и упутству за његово попуњавање („Сл. гласник РС“, бр. 72/2009).
- Правилник о управљању медицинским отпадом („Сл. гл. РС“, бр. 78/10).
- Prescott, JD., Estler, K. 2012. "Waste Not, Want Not: Drug Disposal and the Role of the Pharmacist", Pharmacy Times, Office of Continuing Professional Education, Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), Ed., ACPE Program.
- Rahman, SZ., Shahid, M., Gupta, V., 2008. An Introduction to Environmental Pharmacology. Sina Academy, Aligarh, India.
- Rechenberg, B. 2009. Legal requirements for sustainable development. A Healthy Future- Pharmaceuticals in a Sustainable Society, collaborative publication of Apoteket AB, MistraPharma, and Stockholm County Council; Stockholm, Sweden.
- Roberts, BT. 2010. Prescription drug disposal programs can deter drug abuse, protect our environment. The Hill, Washington, DC.
- Robinson, PF., Liu, QT., Riddle, AM., Murray-Smith, R. 2007. Modeling the impact of direct phototransformation on predicted environmental concentrations (PECs) of propranolol hydrochloride in UK and US rivers. Chemosphere.
- Rose, K. 2012. An act concerning the disposal and collection of unused medication. District - Milford, Environment, Planning and Development, Hartford.
- Rudén, C., Liljelund, K., Hagerman, H. 2010. Towards Sustainable Pharmaceuticals in a Healthy Society: MistraPharma Research. MistraPharma, Stockholm, Sweden.

- Rudzinski, S. 2011. Containers that Once Held P-listed Pharmaceuticals. Office of Solid Waste and Emergency Response, Office of Resource Conservation and Recovery (ORCR), US Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- Sacher, F., Lange, FT., Brauch, HJ., Blankenhorn, I. 2001. Pharmaceuticals in groundwaters – analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany. J Chromatogr.
- Saxe, D., Campbell, J. 2010. Keeping drugs out of our drinking water - an update.
- Стратегија управљања отпадом за период 2010-2019. године. (*“Службени гласник РС”*, бр. 29/10).
- S. Bungau, C., Bungau, D.M. 2015. TIT: Studies on the last stage of product lifecycle management for a pharmaceutical product. Journal of Environmental Protection and Ecology.
- Schroder, HF. 2002. Mass spectrometric monitoring of the degradation and elimination efficiency for hardly eliminable and hardly biodegradable polar compounds by membrane bioreactors. Wat Sci Technol.
- Schowanek, D., Webb, S. 2002. Exposure simulation for pharmaceuticals in European surface waters with GREAT-ER. Toxicol Lett.
- Schweers, K. 2010. Prescription Drug Disposal Programs Back in Congressional Spotlight. National Community Pharmacists Association (NCPA), Alexandria.
- Sedler, HJ. 2012. Pre- and Post-Perceptions of Proper Pharmaceutical Disposal. University of Central Missouri, School of Environmental, Physical and Applied Sciences, Warrensburg, MO.
- Sexton, AM. 2011. Drug Disposal – to Flush or Not to Flush? BrainBlogger, Global Neuroscience Initiative Foundation (GNIF), Panorama City.
- Serbian Environmental Protection Agency (SEPA), 2013. Annual Report on the Environment in the Republic of Serbia for 2012, Belgrade, Serbia.
- Sforza, T. 2011. Doctors key to reducing drugs in drinking water, study says. OC Watchdog, Orange County Register Communications, Santa Ana.
- SFT, 2007a. Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluents from hospitals (Ullevål and Rikshospitalet) and VEAS wastewater treatment works.
- SFT, 2007b. Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment.

- Shackford, S. 2010. Pharmaceutical collection event draws hundreds: Hemlock among chemicals dropped off. The Ithaca Journal, Ithaca, NY.
- Shaffer, C. 2010. The Greening of Pharma: Change is slow, but industry is catching on. Pharmaceutical Formulation & Quality.
- Sharps Compliance, 2010. MWMSTM - A Medical Waste Management System. A complete medical waste and pharmaceutical disposal solution. Inc., Houston, TX.
- Shea, K. 2011. Infographic: Unprescribed — Drugs in the Water Cycle. Circle of Blue, Traverse City.
- Smith, C. 2010. Lifesaving Drugs, Deadly Consequences: Secondhand chemo puts healthcare workers at risk. The Seattle Times, Seattle, WA.
- Smith, CA. 2011. What's Hot with Regulating Pharmaceutical Waste. WM Healthcare Solutions, Inc., Vernon.
- Smith, CA. 2011. Managing Pharmaceutical Waste. Pharmacy Practice News.
- Snyder, SA. 2010. Occurrence of pharmaceuticals in U.S drinking water. ACS Symposium Series.
- Spindler, P., Montforts, M., Olejniczak, K., Koschorreck, J., Vidal, J-M., Johansson, A-K., Stemplewski, H., Virtanen, V., Rönnefahrt, I., Kristensen, S., Van der Laan, J-W. 2007. Environmental Assessment for Human Medicines in the European Union. Drug Inf Assoc.
- Stark, M. 2010. More states took in expired meds in 2009. Associated Press, Layton, UT.
- Straub, JO. 2006. Matters of fact and of fiction: European PECs and MECs of ibuprofen. Poster, SETAC Europe, The Hague, the Netherlands.
- St. Gheorghe, I., Lucaciu, I., Paun, C., Stoica, E. 2014. Environmental exposure and effects of some micropollutants found in the Romanian surface waters. Journal of Environmental Protection and Ecology.
- SWEDRES, 2006. A Report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden.
- Taylor, D. 2010. Ecopharmacostewardship - a pharmaceutical industry perspective. in Green and Sustainable Pharmacy, Kümmerer K and Hempel M, Eds., Springer-Verlag; Berlin Heidelberg, Germany.
- Terblanche, L. 2008. Disposal of pharmaceutical waste. SA Pharmaceutical Journal.

- Ternes, T.A., Herrmann, N., Bonerz, M., Knacker, T., Siegrist, H., Joss, A. 2004. A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge.
- Thomas, P., 2010. PharmaView: What's in your wastewater? It's time to find out. PharmaManufacturing.com, Pharmaceutical Manufacturing Magazine..
- Тодић, Д., Исоки, З. 2009. Хармонизација националних прописа у области животне средине са прописима ЕУ и правне празнине у националним прописима, у Илић, П., (ур), Заштита и здравље на раду и заштита животне средине, зборник радова са научно-стручног скупа са међународним учешћем, Бања Лука.
- Тодић, Д. 2008. Савремена политика и право животне средине, Београд, Мегатренд универзитет.
- Tsakona, M., Anagnostopoulou, E., Gidakos, E. 2007. Hospital waste management and toxicity evaluation: A case study. Waste Management.
- Tusa, DP. 2011. Pharmacy update: Disposal of unused pharmaceuticals. Drug Topics.
- USEPA, 2010a. Report released on pharmaceutical mail-back pilot program funded by EPA. Washington, DC.
- USEPA, 2010b. Guidance document: Best management practices for unused pharmaceuticals at health care facilities. Draft. Washington, DC.
- Vallini, G., Townend, WK. 2010. Pharmaceutical waste: as in the Titanic we are only seeing the tip of the iceberg. Waste Management & Research.
- Vasskog, T., Anderssen, T., Pedersen-Bjergaard, S., Kallenborn, R., Jensen, E. 2008. Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway.
- Vasskog, T., Berger, U., Samuelsen, PJ., Kallenborn, R., Jensen, E. 2006. Selective serotonin reuptake inhibitors in sewage influents and effluents from Tromsø, Norway.
- Velo, GP. 2011. Drugs in the environment - ecopharmacovigilance for better health. In Epidemiology & Public Health Section, London, UK, Royal Society of Medicine.
- Vollmer, G. 2010. Disposal of Pharmaceutical Waste in Households - A European Survey. In Green and Sustainable Pharmacy, Kümmerer K and Hempel M, Eds., Springer-Verlag; Berlin Heidelberg, Germany.
- Water UK, 2006. Recycling of biosolids to land. Water UK, London, UK.

- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Res.*
- Weeks, J. 2010. Pharmaceutical waste winds up in water supply: Improper disposal of prescription drugs poses threat to fish and possibly humans. *CQ Researcher*.
- Weigel, S., Berger, U., Jensen, E., Kallenborn, R., Thoresen, H., Hühnerfuss, H. 2004. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere*.
- Wennmalm, Å., Gunnarsson, B. 2009. Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden. *Environment International*.
- Wennmalm, A., Gunnarsson, B. 2005. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals: environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. *Drug Info*.
- Wenzel, H., Larsen, H.F., Clauson-Kaas, J., Hoibye, L., Jacobsen, B.N., 2008. Weighing environmental advantages and disadvantages of advanced wastewater treatment of micro-pollutants using environmental life cycle assessment. *Water Sci. Technol.*
- WHO, 2012. *Pharmaceuticals in Drinking-water*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO, 2011. *Pharmaceuticals in Drinking-water: Public Health and Environment*. Water, Sanitation, Hygiene and Health. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Williams, RT., Cook, JC. 2007. Exposure to pharmaceuticals present in the environment. *Drug Inf.*
- Wilson, TN., Weiss, LB., Malone, JO., Garnier, K. 2011. Physician knowledge and perception of the need for drug disposal guidelines. *Osteopathic Family Physician*.
- Wisconsin DNR, 2010. *Household Pharmaceutical Waste: Recommended Disposal Options for Households*. Wisconsin Department of Natural Resources, Madison.
- Yeh, BT. 2010. *Legal Issues Relating to the Disposal of Dispensed Controlled Substances*. Penny Hill Press, Damascus.
- Yuan, P-C. 2009. *Pharmaceutical Waste: Best Management*. Jackson State University, Jackson, MS.
- Закон о управљању отпадом („Сл. гл. РС”, бр. 36/09, 88/10, 13/16).

- Закон о заштити животне средине („Службени гласник РС”, бр. 135/2004, 36/2009, 36/2009 - др. закон, 72/2009 - др. закон, 43/2011 - одлука УС, 14/2016).
- Zebek, E., Szwejkowska, M., Raczkowski, M. 2015. Legal and organizational solutions of municipal waste management in Poland in compliance with waste directive 2008/98/EC. Journal of Environmental Protection and Ecology.
- Zhang, DQ., et al. 2011. Removal of pharmaceutical compounds in tropical constructed wetlands. Ecological Engineering.
- Ziyilan, 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.
- Zwiener, C., Frimmel, FH. 2003. Short-term tests with a pilot sewage plant and biofilm reactors for the biological degradation of the pharmaceutical compounds clofibric acid, ibuprofen, and diclofenac. Sci Total Environ.
- Zwiener, C., Frimmel, FH. 2004. Pharmaceutical residues in the aquatic environment and their significance for drinking water production. In: Kümmerer K (ed) Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate, effects and risks, 2nd end. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin.
- Zwiener, C., Seeger, G., Glauner, T., Frimmel, F.H., 2002. Metabolites from the biodegradation of pharmaceutical residues of ibuprofen in biofilm reactors and batch experiments. Anal. Bioanal. Chem.

Значајнији интернет ресурси:

- http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=io66l).
- <http://www.epa.gov/nerlesd1/chemistry/pharma/index.htm>, Pharmaceuticals and Personal Care Products as Environmental Pollutants
- <http://www.rxdrugsafe.com/>. RxDrugSafe "Drug Safe: the Home Drug Security Solution." 2011., Web Page maintained by RxDrugSafe,
- <http://www.rrwatershed.org/safemeds/index.html>., RRWA "Safe Medicine Disposal Program." 2009., Web Page maintained by Russian River Watershed Association, Ukiah, CA,
- <http://www.rpsgb.org.uk/worldofpharmacy/useofmedicines/controlleddrugs.html>., Royal Pharmaceutical Society "Guidance on changes in the management of Controlled Drugs." 2010 ., Web Page maintained by Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England,
- <http://www.productstewardship.us/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=897>.
- <http://www.practicegreenhealth.org/tools/webinars/archive/archive/406>. Practice GreenHealth. 2008, "Operations Series – Pharmaceutical Waste Prevention." Practice GreenHealth, 28 March,
- <http://cms.h2e-online.org/ee/waste-reduction/waste-minimization/pharma/>. Practice GreenHealth "Pharmaceutical Waste Minimization." 2010,
- <http://practicegreenhealth.org/topics/waste/waste-categories-types/pharmaceutical-waste>,
- <http://www.phrma.org/media/releases/phrma-statement-supporting-safe-disposal-resources>. PhRMA. "PhRMA Statement on Supporting Safe Disposal Resources." 31 October, 2011, 2 pp; available
- http://www.pfizer.com/news/press_releases/pfizer_press_release.jsp?guid=20120913006233en&source=RSS_2011&page=1. Pfizer. "Pfizer and Waste Management Launch Online Pharmaceutical Disposal Guide." 2012., Pfizer, Inc., New York, NY, 13 September, 2 pp;
- <http://www.epa.gov/aboutepa/index.html#regional>, 18.EPA regional offices
- <http://www.epa.gov/ppcp/lit.html>, "US EPA Bibliographic Database of Publications Relevant to Drug Disposal and Environmental Stewardship", revised: 4 October 2012
- http://www.ashp.org/s_ashp/bin.asp?CID=6&DID=5420&DOC=FILE.PDF, ASHP Guidance on Handling Hazardous Drugs

- <http://www.epa.gov/epawaste/wyl/stateprograms.htm>, EPA website listing state/territory regulatory agencies authorized to implement RCRA programs
- <http://www.epa.gov/epawaste/inforesources/online/index.htm/>, EPA website on RCRA
- <http://www.hercenter.org/>, Healthcare Environmental Resource Center
- <http://www.stericycle.com/rx-waste-disposal.html>. Stericycle "Pharmaceutical Waste Disposal." Web Page maintained by Stericycle, Lake Forest, IL, 2010
- http://csrreporting.sanofi.com/web/planet/pharmaceuticals_environnement_actions, Sanofi "Pharmaceuticals in the environment - Actions." 2011., Web Page maintained by Sanofi, Paris, France.
- <http://abcnews.go.com/Business/wireStory?id=9605612>
- <http://bitethedust.com.au/bitingthedust/2008/12/30/disposal-of-pharmaceuticals-a-comparison/>.
- <http://bitethedust.com.au/bitingthedust/2010/05/03/fish-pharm-pharmaceutical-waste-and-the-environment/>.
- <http://brainblogger.com/2011/06/23/drug-disposal-%E2%80%93-to-flush-or-not-to-flush/>.
- <http://catalogue.informahealthcare.com/pjbp/product.htm?prd=10001047099>http://www.amazon.com/Pharmaceutical-Packaging-Handbook-Edward-Bauer/dp/1587161516#reader_1587161516.
- <http://dnr.wi.gov/org/aw/wm/pharm/household.html>.
- <http://dwi.defra.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi70-2-213.pdf>.
- <http://ec.europa.eu/environment/waste/sludge/pdf/organics-in-sludge.pdf>.
- http://europa.eu.int/comm/food/fs/ph_ps/pro/wrkdoc/wrkdoc10_en.pdf.
- <http://gradworks.umi.com/34/16/3416464.html>
- <http://invw.org/chemo-main>
- <http://jrc.ecb.eu.it/>
- <http://ncpanet.wordpress.com/2010/07/02/prescription-drug-disposal-programs-back-in-congressional-spotlight/>.
- <http://onlinece.ashpadvantage.com/pharmawaste/overview.html>
- <http://pqasb.pqarchiver.com/ithacajournal/access/1979706371.html?FMT=ABS&date=Mar+09%2C+2010>
- http://seattletimes.nwsourc.com/html/localnews/2012327665_chemo11.html.

- <http://taxdollars.ocreger.com/2011/03/23/doctors-key-to-reducing-drugs-in-drinking-water-study-says/78663/>.
- <http://thehill.com/blogs/congress-blog/campaign/94601-prescription-drug-disposal-programs-can-deter-drug-abuse-protect-our-environment>.
- http://vich.eudra.org/pdf/10_2003/g138_st4.pdf
- <http://water.epa.gov/scitech/wastetech/guide/upload/unuseddraft.pdf>
- http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HSE_WSH_11.05_eng.pdf.
- <http://www.addisons.org.uk/comms/media/gilmore1.pdf>;
- http://www.addisons.org.uk/comms/media/medicines_wastage.pdf;
- <http://www.addisons.org.uk/topics/2009/05/0031.html>.
- <http://www.ascp.com/advocacy/federal/upload/ASCP-DEA-Disposal-0309.pdf>
- <http://www.cataractoutsourcing.com/or-management/6-practices-proper-disposal-pharmaceutical/>
- <http://www.cga.ct.gov/2012/TOB/S/2012SB-00092-R00-SB.htm>.
- http://www.chinadaily.com.cn/language_tips/cdaudio/2007-09/05/content_6082495.htm
- <http://www.circleofblue.org/waternews/2011/world/infographic-unprescribed-%E2%80%9494-drugs-in-the-water-cycle/>.
- http://www.cleanmed.org/2011/downloads/presentations/A-2/A2_Smith.pdf
- <http://www.cvshealthresources.com/topic/mmedwaste>.
- <http://www.dec.ny.gov/chemical/45083.html>.
- <http://www.dos.state.ny.us/watershed/ppt/PolimeniWestPointSept162008.ppt>.
- http://www.dtsc.ca.gov/AssessingRisk/PPCP/upload/04_Buzby.pdf
- <http://www.dwi.gov.uk/research/reports/DWI70-2-213.pdf>.
- <http://www.eea.europa.eu/publications/pharmaceuticals-in-the-environment-result-of-an-eea-workshop>
- <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>
- http://www.epa.gov/aging/resources/presentations/2008_0915_ruhoy-ord-bellingham.pdf.
- http://www.epa.gov/aging/resources/presentations/2008_1202_stitzhal_wkshop.pdf
- http://www.epa.gov/aging/resources/presentations/2009_1118_alpha_nov_10_2009.pdf.
- <http://www.epa.gov/nerlesd1/chemistry/images/drug-disposal-2.pdf>.

- http://www.forbes.com/2008/06/19/health-drugs-prescriptions-forbeslife-cx_avd_0619health.html
- <http://www.hercenter.org/hazmat/tenstepblueprint.pdf>.
- http://www.hercenter.org/p_listed_pharmaceuticals.pdf.
- <http://www.huffstrategy.com/MediaManager/release/Dianne-Saxe/17-3-10/News-Article---Keeping-drugs-out-of-our-drinking-water---an-upd at/1851.html>
- [http://www.jsu.edu/cset/ejgrant/files/Pharmaceutical_Waste_Powerpoint\(72109\).pps](http://www.jsu.edu/cset/ejgrant/files/Pharmaceutical_Waste_Powerpoint(72109).pps).
- <http://www.layloff.net/articles/Pharmaceutical%20Product%20Disposal%20for%20Review.pdf>
- http://www.lfu.bayern.de/lfu/umweltberat/data/chem/stoff/arznei_2005.pdf
- <http://www.medicationsreturn.ca/ar2008.pdf>
- <http://www.mistra.org/program/mistrapharma/home/pressandmedia/newsarchive/news/towardssustainablepharmaceuticalsinahealthysociety.5.3eea013f128a65019c2800011880.html>.
- <http://www.mistra.org/program/mistrapharma/home/pressandmedia/newsarchive/news/towardssustainablepharmaceuticalsinahealthysociety.5.3eea013f128a65019c2800011880.html>.
- [http://www.mistrapharma.se/;](http://www.mistrapharma.se/)
- <http://www.mistrapharma.se/download/18.1fe8f33123572b59ab800011033/A+Healthy+Future.pdf>.
- <http://www.nascsa.org/Conference2010/Presentations/SmithGloyd.pdf>.
- http://www.nerc.org/documents/unwanted_medication_collection_bmp_11_08.pdf.
- http://www.nwstraits.org/Uploads/pdf/SNO-2008-0073_%20SumRpt_PHARM.pdf
- http://www.ohanet.org/SiteObjects/6F006F9A10C2D431388243EE89AF9377/waste_ppt.pdf.
- <http://www.patentstorm.us/patents/7096161/fulltext.html>.
- <http://www.pennyhill.com/index.php?lastcat=48&catname=Medicine&viewdoc=R40548>.
- http://www.pharmacypracticenews.com/download/Medical_waste_ppnse11_WM.pdf
- <http://www.productstewardship.net/PDFs/productsPharmIssue2008.pdf>
- <http://www.rsm.ac.uk/academ/epc01.php>
- <http://www.sharpsinc.com/medical-waste-management.html>

- <http://www.springer.com/environment/environmental+management/book/978-3-642-05198-2>
- <http://www.springer.com/environment/environmental+management/book/978-3-642-05198-2>
- <http://www.springer.com/environment/environmental+management/book/978-3-642-05198-2>
- <http://www.springerlink.com/content/g221186l81655t2r/fulltext.pdf>;
- <http://www.springerlink.com/content/g7148x8108243720/fulltext.pdf>;
- <http://www.springerlink.com/content/m5018p82379438w1/fulltext.pdf>;
- <http://www.springerlink.cquom/content/l60u35r804336qq6/?p=9ed3dcab782d422fa25c2de402461f54&pi=28>
- <http://www.start-project.de/english.htm>
- <http://www.statehealthfacts.org/comparetable.jsp?ind=269&cat=5>
- <http://www.stat.gov.rs>
- <http://www.stericycle.com/rx-waste-disposal.html>.
- <http://www.water.org.uk/home/news/press-releases/biosolids-and-agriculture-/final-revisedbiosolids-briefing-pack-2006-v8.pdf>
- <http://www.waternunc.com/gb/dg11en49.html>
- http://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/hcwprinciples.pdfhttp://www.who.int/water_sanitation_health/medicalwaste/hcwprinciples/en/index.html.
- http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals/en/index.html.
- http://www.whitehousedrugpolicy.gov/drugfact/factsht/proper_disposal.html
- <http://www2.pennyhill.com/?p=3496>;
- <http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/d0cf6618525a9efb85257359003fb69d/97c00306844616bb852577270052ab58!OpenDocument>
- <https://ritdml.rit.edu/dspace/bitstream/1850/5970/1/PPramanickThesis10-2007.pdf>.
- <https://secure.pharmacytimes.com/lessons/201002-01.asp>
- https://secure.pharmacytimes.com/preview.asp?course_id=201002-01.
- www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf
- www.emea.europa.eu/pdfs/vet/era/EPAworkprogramme.pdf
- www.epa.gov/esd/chemistry/ppcp/greenpharmacy-intro.html
- www.fda.gov/cder/guidance/1730fnl.pdf

ПРИЛОЗИ

Прилог 1. Фармацеутски отпад у Северној Европи – студија случаја

1. Основни појмови

Истраживање о различитим аспектима присуства фармацеутског отпада у животној средини као и о потенцијалним ефектима, који су повезани са овим штетним супстанцама, приоритетан је предмет истраживања научника који се баве заштитом животне средине. Међутим, иако је присуство многих фармацеутских производа потврђено у воденој, копненој и морској средини, као и у живом свету, научне информације о еколошким и екотоксиколошким последицама су и даље недовољне.

Познато је да општи услови животне средине (нпр. температура, зрачење, микробиологија, геологија итд.), као и физичко-хемијска својства фармацеутских производа играју кључну улогу у одређивању понашања загађивачких супстанци у животној средини (нпр. еколошка стабилност, путеви разградње, партиционисање коефицијената). Ова теорија је заснована у односу на карактеристике већ познатих загађивача, као што су трагови метала, дуготрајне органске загађујуће супстанце POP (енгл. POP - **P**ersistent **o**rganic **p**ollutants) и полинуклеарни ароматични угљоводоници PAH (енгл. PAH - **P**olynuclear **a**romatic **h**ydrocarbons). Као што је већ доказано, у Северној Европи, за велики број хемијских супстанци, разлог за значајно продужено присуство контаминената у животној средини је веома ниска температура. Ова претпоставка такође важи за фармацеутске остатке и остале слабо испитиване загађујуће супстанце животне средине (AMAP, 2004).

Подручје Северне Европе је било у центру истраживања, управо као регија таложења и акумулације глобално дистрибованих загађујућих супстанци, као што су дуготрајне органске загађујуће супстанце (POP), трагова метала и органских једињења метала (нпр. метил жива итд.).

Због ниске просечне годишње температуре и посебних услова дневног светла у односу на годишња доба, услови за депоновање и продужену стабилност антропогених загађујућих супстанци у животној средини северних региона су веома погодни. На тај начин, продужени полуживот, односно, смањена биодеградација је довела до повишених нивоа заштите животне средине, као и повећаног потенцијала изложености за организме и људе из северних региона.

Зашто северни региони могу бити осетљиви на антропогене загађиваче, укључујући фармацеутске остатке, показују параметри наведени у даљем тексту.

Услови дневне светлости

У северним регионима, сезонски утицај на услове дневне светлости је евидентан. Током летњег периода светлост у току 24 часа се прилично брзо мења, тако да током зимског периода изнад Арктичког круга (66° географске ширине), долази до недостатка светлости. Ова чињеница има огроман утицај на фотохемијску деградацију неких антропогених загађивача, иако су и интензитет и спектар од значаја не само за трајање ирадијације, већ и за ефикасност фотохемијског процеса трансформације. У Норвешкој (Тромсо), сунце је испод хоризонта у периоду између 25. новембра и 19. Јануара, међутим, УВ светлост (нпр. $\lambda \sim 315 \text{ nm}$), релевантна за фотодеградацију је знатно дужа зими, од октобра до марта (*Engelsen и други, 2005*). Дужина УВ светлости током зиме расте са повећањем географске ширине.

Температурни услови

Ниска просечна годишња температура (укључујући максималне ниске температуре током летње сезоне) у северном делу Европе, главни је разлог зашто су микробиолошки процеси разградње занемарљиви у односу на регионе средње географске ширине. Ова претпоставка је доказана проналаском ниске густине микробиолошких заједница код арктичких седимената и води (*Ravenschalg и други, 2001; Bano и Hollibaugh, 2002; Brinkmeyer и други, 2003*). Овакво стање животне средине смањује микробиолошку разградњу у води, земљишту и седиментним површинама, што често резултира знатно продуженим полуживотом ових једињења у хладним поларним окружењима.

Демографија

Људска популација на северу Скандинавије је децентрализована. Структуру чине више расутих, мањих насеља са неколико већих градова који су културни и социјални центри. Овакав популациони профил се разликује од структура држава средње Европе, и има значајне последице за ослобађање остатака фармацеутских производа у животну средину. За мање заједнице на северу, изградња и успостављање система мањих и средњих постројења за прераду отпадних вода (WWTP) није изводљива, осим у Шведској, где је више од 85 % свих домаћинстава прикључено на постројења за прераду отпадних вода (*Lindberg, 2004*).

Иако употреба фармацеутских производа није документована у толикој мери, као у густо насељеним регионима, недостатак модерних WWTP капацитета у већим насељима и градовима у северној Скандинавији, резултирао је изненађујуће високим стопама ослобађања остатака фармацеутских производа у животној средини (*Weigel и други, 2004; Vasskog и други, 2006, 2008*).

2. Квантификација фармацеутских производа у узорцима воде

Одређивање фармацеутских супстанци у слабо загађеним водено-еколошким подручјима, без обзира на порекло узорка, данас се углавном заснива на екстракцији чврсте фазе SPE (енгл. SPE - **S**olid **p**hase **e**xtraction), течної хроматографији LC (енгл. LC - **L**iquid **c**hromatography), или гасної хроматографији GC (енгл. GC - **G**as **c**hromatography), углавном након дериватизације. Методе хроматографске сепарације се комбинују са масовном селективном детекцијом MS (енгл. MS - **M**ass **s**elective **d**etection), за идентификацију и сензитивну квантификацију (табела 1.).

Квантификација интерном стандардном IS (енгл. IS - **I**nternal **S**tandard) калибрацијом омогућава одређивање нивоа ултра трагова значајних фармацеутских остатака, који су често повезани са компонентама матрице. Комерцијално доступни SPE кетрици, обично на бази полимера, омогућавају екстракцију обично изнад 50 % (*Lindberg и други, 2005; Lindqvist и други, 2005; Vieno и други, 2006*).

Припрема узорка SPE од 2 l воденог узорка, (најчешће 1 l или мање), у комбинацији са LC-MS/MS сепарацијом и квантификационим методама резултује лимитом квантификације LOQ (енгл. LOQ - **L**imit **o**f **q**uantification) у ниском ng/l опсегу. Максимална граница квантификације (LOQ), ће се још више смањити (понекад десетоструко), у поређењу са LC-MS/MS методама, само у случају комбиновања хемијске дериватизације са GC/MS квантификацијом, која је применљива за поуздано квантификовање. Често повећан LOQ у LC-MS/MS, се приписује, између осталог, сигналним ефектима супресије у јонизацији електроспрејом, изазван мешањем компоненти матрице (*Lindberg и други, 2005; Vieno и други, 2006*).

Релативно нова техника екстракције – микроекстракција у течної фази LPME (енгл. LPME - **L**iquid **p**hase **m**icro**e**xtraction) може произвести бољи лимит квантификације LOQ (енгл. LOQ - **L**imit **o**f **q**uantification) и лимит детекције LOD (енгл. LOD - **L**imit **o**f **d**etection), у односу на SPE за одређена једињења, међутим, то је екстракциона техника равнотеже, и опоравак зависи од дистрибутивног коефицијента сваког једињења између узорка и органског растварача. Поред тога, јонска супресија у LC-MS/MS се може избећи помоћу LPME (*Ho и други, 2007; Vasskog и други, 2008*).

Интерна стандардна (IS) калибрација, на основу стандардне квантификације и односа сурогата и области циљне супстанце је популаран, ефикасан и потврђен метод квантификације, који се користи за побољшање прецизности и тачности аналитичке методе. У току процеса припреме узорака као циљне супстанце, IS се ради пре

екстракције и подвргнута је истој матрици и хемијско-физичким изменама. Фармацеутски производи у оквиру исте класе, од којих се не очекује да буду присутни у узорцима, погодни су као алтернатива (*Lindberg и други, 2005; Lindqvist и други, 2005*). Препоручује се употреба циљних супстанци означених изотопом, јер ће имати исто време задржавања током LC или GC сепарације, као и идентичне ефекте сигналне супресије. Прикупљање и припрема узорка у поларним регионима је често повезано са значајним економским и логистичким потешкоћама, зато се морају предузети свеобухватне мере за контролу квалитета, како би се осигурали научно поуздани подаци.

3. Еколошки нивои фармацеутских производа у животној средини

О широј дистрибуцији фармацеутских остатака у нордијским земљама, до сада није објављено много информација, иако велики број нових истраживања показују да ова ситуација може представљати изазов за заштиту животне средине (*Swedish Medical Products Agency, 2004*). Иницијални скрининг фармацеутских остатака у главним погонима за прераду отпадних вода у Норвешкој је објављен тек 2007. године (*SFT, 2007 a*).

Једна од најинтензивније истражених регија у погледу остатака фармацеутских производа у северној Скандинавији је област у Норвешкој (град Тромсо). У првом истраживању (*Weigel и други, 2004*), откривени су фармацеутски производи у инфлуентима из WWTP, отпадним водама и у морској води (табела 1.).

Вероватноћа могућег утицаја остатака селективног преузимања инхибитора серотонина SSRI (енгл. SSRI - **S**elective **s**erotonin **r**euptake **i**nhibitors) на животну средину, је знатно порасла током протеклих година. Такође, остаци SSRI у области Тромса, су детаљно истражени побољшаном аналитичка методом за WWTP ефлуентну воду (*Vasskog и други, 2006*). Ова нова аналитичка процедура омогућила је квантификацију нивоа трагова свих пет SSRI компоненти одобрених од стране Владе у Норвешкој, укључујући циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин (табела 1.). Остали антидепресиви као што је кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин, миансерин и доксерин су такође пронађени у WWTP ефлуентима у Тромсу, али у много мањој концентрацији у односу на SSRI (*Ho и други, 2007*).

Табела 1 (Прилог 1). Методологија квантификације фармацеутских супстанци у воденим срединама у Шведској, Финској и Норвешкој (Weigel и други, 2004)

Једињења	Екстракција	IS ^a	LC-MS/MS	GC-MS	Референце ^d
	SPE		LOQ ^b (ng l ⁻¹)	LOQ ^b (ng l ⁻¹)	
Антибиотици					
Амоксицилин	Isolute ENV +	Cephalexin	74		Lindberg и други, 2005
Ампицилин	Isolute ENV +	Cephalexin	60		Lindberg и други, 2005
Цефадроксил	Isolute ENV +	Cephalexin	77		Lindberg и други, 2005
Ципрофлоксацин	Isolute ENV +	Enrofloxacin	6		Lindberg и други, 2005
	Oasis HLB	Enrofloxacin	163		Vieno и други, 2006
Доксициклин	Isolute ENV +	Demeclocycline	64		Lindberg и други, 2005
Метронидазол	Isolute ENV +	2-M-5 nitroimid ^c	33		Lindberg и други, 2005
Норфлоксацин	Isolute ENV +	Enrofloxacin	7		Lindberg и други, 2005
	Oasis HLB	Enrofloxacin	78		Vieno и други, 2006
Офлоксацин	Isolute ENV +	Enrofloxacin	6		Lindberg и други, 2005
	Oasis HLB	Enrofloxacin	18		Vieno и други, 2006
PCV ^f	Isolute ENV +	Cephalexin	82		Lindberg и други, 2005
SMX ^g	Isolute ENV +	Sulfamethazine	80		Lindberg и други, 2005
Триметоприм	Isolute ENV +	Diaveridine	8		Lindberg и други, 2005
Антиепилептици					
Карбамезапин	Oasis HLB	D-carbamazepine ^h	3,5		Vieno и други, 2006
	Oasis HLB	¹⁵ N ₂ -caffeine		N.d. ⁱ	Weigel и други, 2004
Антиинфламатори и антиреуматици					
Диклофенак	Oasis MCX	Fenoprop	5		Lindqvist и други, 2005
	Oasis HLB	D ₃ месопроп		0.09	Weigel и други, 2004
Ибупрофен	Oasis MCX	Fenoprop	5		Lindqvist и други, 2005
	Oasis HLB	D ₃ месопроп		0.07	Weigel и други, 2004
Кетопрофен	Oasis MCX	Fenoprop	25		Lindqvist и други, 2005
Напроксен	Oasis MCX	Fenoprop	25		Lindqvist и други, 2005

Бетаблокатори					
Ацебутолол	Oasis HLB	Alprenolol	6,4		Vieno и други, 2006
Атенолол	Oasis HLB	Alprenolol	49		Vieno и други, 2006
Метопролол	Oasis HLB	Alprenolol	21		Vieno и други, 2006
	Oasis HLB	некоришћено ^j	N.d.		Weigel и други, 2004
Пропранолол	Oasis HLB	некоришћено	N.d.		Weigel и други, 2004
Соталол	Oasis HLB	Alprenolol	19		Vieno и други, 2006
Агенти за модификацију липида					
Безафибрат	Oasis MCX	Fenoprop	5		Lindqvist и други, 2005
Клофибрична киселина	Oasis HLB	D ₃ месорпроп		0,24	Weigel и други, 2004
Антидепресиви ^k					
Циталопрам	Varian Bond Elut ENV	N-7084 ⁿ	0,2	0,05	Vasskog и други, 2006
Флувоксамин	Varian Bond Elut ENV	N-7084	0,2	0,05	Vasskog и други, 2006
Флуоксетин	Oasis HLB/ Varian Bond Elut ENV	N-7084	0,2	0,05	Weigel и други, 2004 Vasskog и други, 2006
Пароксетин	Oasis HLB/ Varian Bond Elut ENV	N-7084	0,2	0,05	Weigel и други, 2004 Vasskog и други, 2006
Сертралин	Oasis HLB/ Varian Bond Elut ENV	N-7084	0,2	0,05	Weigel и други, 2004, Vasskog и други, 2006
Кломипрамин	LPME	M-methyl-paroxetine	0,05		Но и други, 2007
Амитриптилин	LPME	M-methyl-paroxetine	0,03		Но и други, 2007
Нортриптилин	LPME	M-methyl-paroxetine	0,02		Но и други, 2007
Миансерин	LPME	M-methyl-paroxetine	0,1		Но и други, 2007
Доксепин	LPME	M-methyl-paroxetine	0,04		Но и други, 2007
Метаболити					
С – ибупрофен ^l	Oasis HLB	D ₃ .месорпроп		0,69	Weigel и други, 2004
Н – ибупрофен ^m	Oasis HLB	D ₃ .месорпроп		0,42	Lindberg и други, 2005
Еритромицин (-H ₂ O)	Isolute ENV +	Demeclocycline	160		Lindberg и други, 2005

^aIS - Интерна стандардна калибрација

^bLOQ - Лимит квантификације

^cЛимит квантификације, све супстанце су изложене метилацији са метил хлорометаноатом (осим за карбамазепин)

^e2-метил-5-нитроимидазол

^fфеноксиметилпеницилин

^gсулфаметоксазол

^hдехидро карбамазепин

ⁱнема података

^jполу-квантитативни резултати за екстерне калибрације и екстракције приноса без корекције

^kуглавном селективни инхибитори ресорпције серотонина

^lкарбоксилни-ибупрофен

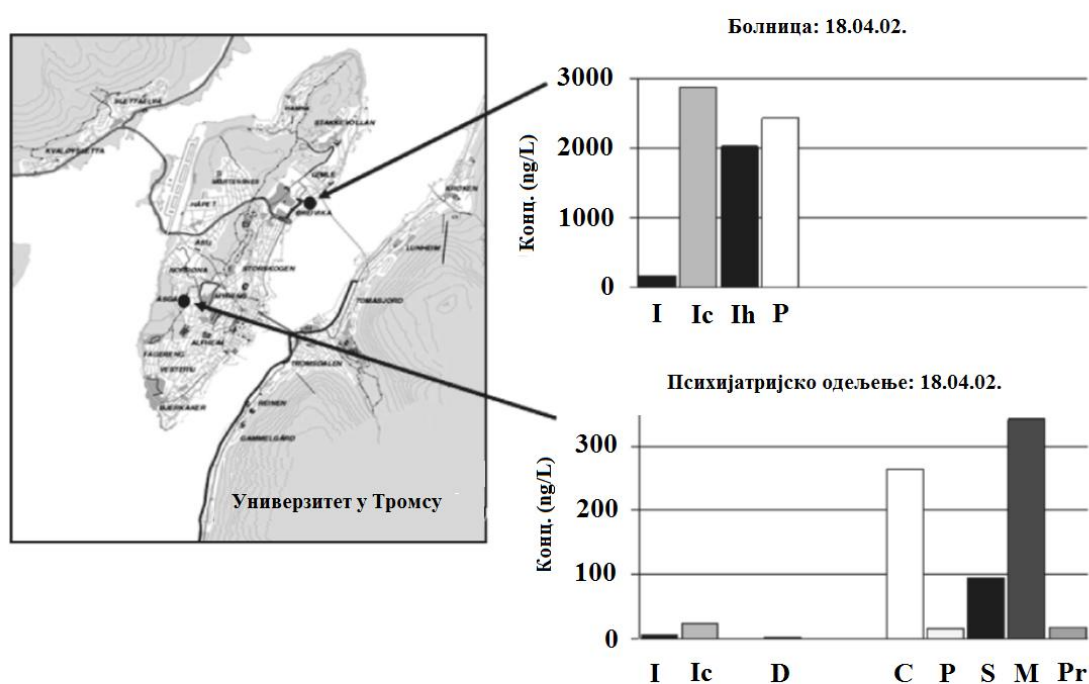
^mхидроксилни-ибупрофен

ⁿза информације о структури видети публикације: Vasskog и други, 2006; Weigel, 2003 и Weigel и други, 2004.

Ово, иначе прво истраживање о фармацеутским остацима у Тромсу показује да се обрасци примене огледају у дистрибуцији и концентрационим вредностима фармацеутских остатака у воденој средини (*Weigel и други, 2004*). Из тог разлога, присуство циљаних фармацеутских производа је под утицајем испуштања остатака из универзитетске болнице и психијатријског одељења локалне болнице (слика 1.). Фармацеутски производи, као што су кофеин, ибупрофен (и њихови производи разградње) и диклофенак, пронађени су у морској води у околина Тромса (*Weigel и други, 2004*). Због великих стопа емисије једињења као што су ибупрофен и кофеин, у суседним водама око излаза из постројења за третман отпадних вода, снажне струје приликом плиме око острва, имале су изненађујуће ниске ефекте растварања у укупним концентрационим нивоима (опсег ng/l). Након што су описана научна истраживања потврдила аналитичке методе за квантитативно одређивање остатака фармацеутских производа у воденим узорцима из Северне Европе (табела 1.), шведске власти и истраживачи, реализовали су неколико истраживања о остацима лекова у животној средини у Шведској током последњих неколико година (*Woldegiorgis и други, 2007*). Стокхолмски Окружни савет спровео је анкету о канализационом муљу у ефлуентима, истражујући нивое антибиотика у три велика постројења за третман отпадних вода у Bromma, Henriksdal и Källarpå у Стокхолму (*Wennmalm и Gunnarsson, 2005*). Истовремено, испитивани су водени узорци из језера Mälaren и Saltsjö .

Резултати истраживања су следећи: пронађени су само ниски нивои антибиотика у ефлуентима (око 10 ng l⁻¹), у поређењу са мало већом количином сулфаметоксазола (мах. 130 ng l⁻¹), триметоприма (мах. 470 ng l⁻¹) и метронидазола (мах. 80 ng l⁻¹), док су у језерима Mälaren и Saltsjö, пронађени само норфлоксацин, офлоксацин и триметоприм у веома малим количинама (мах. 10 ng l⁻¹).

Научни напори да би се квантификовала деградација лекова у WWTP постројењима су изазован задатак. У Финској, истраживање је показало одређене остатке фармацеутских производа у излазној води из WWTP од око 20-120 % више, у односу на улазну воду за исте фармацеутске производе (Vieno и други, 2006). Истраживање је такође спроведено у болници за реуматске болести у Шведској (Spenshult), где су проучавани остаци лекова у постројењима за пречишћавање у склопу болнице, и том приликом су у једном литру откривени остаци 14 лекова у долазној канализацији. Најчешће пронађено једињење је било ибупрофен ($77\text{--}116\text{ mg l}^{-1}$).



Скраћенице: I = ибупрофен, Ic = карбоксилвани ибупрофен, Ih = хидроксиловани ибупрофен, P = пароксетин, C = карбамазепин, S = сертралин, M = метопролол, Pr = пропранолол.

Слика 1 (Прилог 1). Концентрације фармацеутских производа у отпадним водама са психијатријског одељења и универзитетске болнице (Weigel и други, 2004)

Ово истраживање је такође показало да је проценат остатака који излазе из постројења за пречишћавање испод 1 mg l^{-1} . Проценат лекова које постројење за пречишћавање може да уклони варира између 0 и 99 % за различите анализиране лекове (Апотеке, 2006). У другом истраживању у Шведској о остацима антибиотика у отпадним водама и муљу, у пет градских постројења за третман отпадних вода, контролисано је 12 врста антибиотика. Најчешће су откривени антибиотици флуорохинолонске супстанце, док

су триметоприм и доксициклин били присутни у концентрацијама у ng/l опсегу када су у питању отпадне воде и mg/kg када је у питању муљ. Осим тога, резултати су показали да су пеницилин и цефалоспорини разградиви, јер је мали број супстанци из ове класе откривено у само неколико узорака (*Lindberg и други, 2005*).

На основу резултата аналитичких и екотоксиколошких студија процене о присуству различитих фармацеутских производа у северно европском окружењу (укључујући ветеринарске и лекове за лечење људи), норвешки надзорни орган у области контроле загађења (SFT) препоручио је континуирано праћење одређених фармацеутских производа у воденим узорцима (*SFT, 2007 b*). Прегледани фармацеутски производи са биоакумулационим потенцијалом и познате стабилности у животној средини су евалуирани за потенцијалне потребе мониторинга, а на основу њихове предвиђене концентрације у животној средини PEC (енгл. PEC - **P**redicted **e**nvironmental **c**oncentrations) и измерене концентрације у животној средини MEC (енгл. MEC - **M**easured **e**nvironmental **c**oncentration), које потенцијално могу нашкодити воденим организмима или екосистемима. На основу ових свеобухватних процена, препоручена је листа приоритетних фармацеутских једињења за континуирано праћење у воденим узорцима из северно европског окружења (табела 2.).

Стопе деградације

За време првог спроведеног истраживања о дистрибуцији и животном циклусу фармацеутских остатака у WWTP ефлуентима и сланој води у Тромсу, идентификоване су изненађујуће разлике у дистрибуцији концентрације (*Weigel и други, 2004*), највероватније због различитих услова животне средине у поређењу са регионима средње географске ширине. Поређење ибупрофена (изабран као модел) у Тромсу (укључујући главни производ трансформације, хидроксиловани и карбоксиловани ибупрофен), и објављених података из Немачке, открило је занимљиве карактеристике (*Weigel и други, 2004*). Карбоксилисани производи трансформације (Ibu-COOH) изгледају знатно стабилније у хладној морској води око Тромса, него у топлијим водама у регионима средње географске ширине.

Након људске екскреције (излучивање), карбоксиловани метаболит (Ibu-COOH) преовлађује, међутим, након деградације микроба у реципијентима, хидроксиловани производ трансформације (Ibu-OH) постаје доминантан у воденој средини са средњом географском ширином (*Weigel и други, 2003*). Ово показује трансформацију животне средине, веома измењену у морској води око WWTP у Тромсу, и сматра се првим

показатељем смањеног трансформационог капацитета у хладној воденој средини (Weigel, 2003). У компаративној Норвешкој студији (Vasskog и други, 2008), истраживана је појава SSRI (енгл. SSRI - Selective serotonin reuptake inhibitors), антидепресива у WWTP отпадним водама из Осла (450 000 становника), Тромса (60 000 становника) и Лонгјербјена (Svalbard, 2000 становника). Постројење за третман отпадних вода у Ослу VEAS (Vestfjorden Avløpsselskap) је најнапредније постројење за третман отпадних вода у Норвешкој, које производи 121,5 милиона m³ воде годишње (2007), од око 200 000 домаћинстава и индустријских извора у, и око Осла. Постројење има напредан систем за пречишћавање са флокулацијом, седиментацијом, нитрификацијом и деминерализацијом.

Табела 2 (Прилог 1). Мониторинг фармацеутских остатака у воденим срединама (SFT 2007b)

Остаци лекова за људску употребу			
Estradiol	Sulfamethoxazole	Carbamazepine	Trimethoprim
Amoxicillin	Atorvastatin	Metoprolol	Phenoxymethylpenicillin
Penicillin G	Naproxen	Glucosamine	Citalopram
Ciprofloxacin	Ibuprofen	Metformin	Ezetimibe
Ethinylestradiol	Allopurinol	Alendronic acid	Diazepam
Propranolol	Amitriptyline	Verapamil	Fluticasone
Paracetamol	Tetracycline	Simvastatin	Furosemide
Fluoxetine	Pivmecillinam	Carvedilol	Midazolam
Diclofenac	Ofloxacin	Bicalutamide	и Clarithromycin
Estriol	Oxytetracycline	Oxazepam	
Sertraline	Erythromycin	Paroxetine	
Остаци ветеринарских лекова			
Ivermectin	Flunixin	Danofloxacin	Trilostane
Penicillin procaine	Clavulanic acid	Medroxyprogesterone	Lufenuron
Pyrantel	Ceftiofur	Phenylpropanolamine	Clomipramine
Sulfadoxine	Toltrazuril	Cyclosporine	Aglepristone
Phenylbutazone	Benzathine	Cefadroxilb	Benazepril
Metamizol	Xylazine	Marbofloxacin	Ibafloxacin
Cephalexin	Propofol	Selamectin	и Pimobendan
Febantel	Prednisolone	Flubendazole	
Guaifenesinb	Eprinomectin	Tepoxalin	
Clindamycin	Carprofen	Vedaprofen	

Постројење за третман отпадних вода у Тромсу, филтрира само отпадне воде из око 20 000 домаћинстава, пре отпуштања водене фазе у суседну морску воду Тромсо мореуза. Међутим, у односу на Тромсо, из Лонгјербјена (Svalbard) није извршен третман отпадних вода пре отпуштања у морску воду код Адвентфјордена (главно

острво Svalbard архипелага). Поређење три локалитета указује да не постоје значајне разлике у ефикасности између ових различитих третмана када је у питању уклањање SSRI из отпадних вода (*Vasskog и други, 2008*).

Поред тога, у овој студији су пронађене јасне индикације да дефинисани фармацеутски производи могу имати знатно дуже полуживоте у северним срединама, у односу на реципијенте морске воде у регионима средње географске ширине (*Vasskog и други 2008*). Скуп девет различитих SSRI антидепресива и њихових производа трансформације је анализиран и квантификован у ефлуентима отпадних вода и узорцима морске воде. У реципијентима морске воде из Тромса и Осла (VEAS), само циталопрам и пароксетин су идентификовани од укупно десет анализираних сродних једињења SSRI, док су у хладној морској води близу канализационог испуштања у Лонгјербјену, идентификовани пароксетин ($1,4 \pm 0,4 \text{ ng l}^{-1}$), флувоксамин ($0,8 \pm 0,3 \text{ ng l}^{-1}$) и сертралин (испод LOQ). Нажалост, због недовољних података, нема информација о примерима из локалне употребе. Будући да је људска популација у Тромсу много већа него у Лонгјербјену, нивои инфлуената SSRI у канализацији су значајно већи за Тромсо, у односу на Лонгјербјен (*Vasskog и други, 2008*). Из наведених података јасно је видљиво, да је присуство квантитативне количине пароксетина, сертралина и флувоксамина у реципијентима морске воде у Лонгјербјену, јасан сигнал повећане еколошке стабилности ових једињења у хладној, арктичкој воденој животној средини (*Vasskog и други, 2008*).

Трансформација у хладним условима животне средине

Присуство фармацеутских производа у животној средини је одређено кроз директне и индиректне изворе испуштања и полуживоте у одговарајућој средини. Постројења за прераду отпадних вода за фармацеутске остатке, важе као преобладајући извори контаминације животне средине. Стога, квалитет поступка третмана (својства задржавања и уклањања) и ефикасност биотрансформације и деградације животне средине у реципијентима воде су најбитнији параметри за екотоксиколошки потенцијал респективно идентификованих фармацеутских производа. Поред тога, посебно за антибактеријске и антивирусне лекове, непотпуно уклањање, а самим тим, континуирано пуштање у водену средину, када су концентрације опсега веће од ng/l, може довести до развоја микробног или вирусног отпора са озбиљним последицама по људску популацију и животну средину. Реализовано је и истраживање својства уклањања стандардних WWTP процедура за антивирусни лек оселтамивир (*Fick и*

други, 2007), где су истраживачи дошли до закључка, да модерни WWTP нису дизајнирани за ефикасно уклањање овог лека. Директно испуштање оселтамивира из WWTP, као и његова непотпуна ретенција, такође, може узроковати развој отпорности на вирус грипа А (Influenza A Virus). Имајући у виду да антибиотици представљају бројне и различите хемијске врсте, њихова деградациона кинетика ће вероватно знатно варирати, док ће физички и биолошки фактори доприносити њиховој деградацији (*Maki и други, 2006*). На пример, за прву генерацију бета-млечних антибиотика (пеницилини), генерално се сматра да су кратког века у окружењу због присуства β -лактамаза - микробно произведених ензима (*Henriques и други, 2006; Lorenzo и други, 2008*). Постоји мало доступних информација о физичким факторима који доводе до деградације антимикуробних супстанци. Објављена је и прва студија, биодеградација пеницилина - G (benzyl penicillin), β -лактамног типа антибиотика, коришћењем Zahn - Wellens теста (OECD 302B), зависна од температуре. Penicilin - G је један од најчешће коришћених антибиотика који се користи у људске и ветеринарске сврхе широм света. Тест биодеградације (Zahn - Wellens тест) је изведен у контролисаним лабораторијским условима на температурама од 5 °C, 12,5 °C и 20 °C. Резултати су показали да се време деградације повећало два пута од 5 °C до 20 °C (*Helland и други, 2008*). Осим тога, главни производи трансформације хидролизом и накнадном карбоксилацијом су значајно стабилнији у условима ниске температуре (5 °C) у поређењу са 20 °C (*Helland и други, 2008*). Иако температура може бити важан фактор, релевантност студије по питању природних услова остаје нејасна, јер микробно произведене β -лактамазе се сматрају главним деградационим фактором β -лактамних антибиотика. Састав микробних врста варира у различитим воденим срединама, па ће зато бити присутна променљива активност β -лактамаза.

Флуорохинолони се фотолитички деградирају у воденој средини и уклањају везивањем за органски угљеник (*Cardoza и други, 2005*). Логично је претпоставити да смањење честица органских материја и фотодеградација смањују уклањање флуорохинолона у зимском периоду.

Остаци фармацеутских производа у хладним условима животне средине

Остаци антимикуроба константно се испуштају у водену средину из антропогених извора укључујући и WWTP, као и из пречишћених и непречишћених отпадних канализационих вода. Испуштање разних врста антибиотика који се примењују у пољопривреди, а испуштају у морску воду мањег су значаја. Познато је да седименти

богати глином везују и имобилизују низ хемијских супстанци укључујући и неке антибиотике. Многи антимикроби су синтетички или полусинтетички деривати природних антибиотика и сматрају се перзистентним током времена у животној средини. Они су посебно развијени да задрже постојаност и одупру се деградацији путем биохемијске активности људског тела и изложености микроорганизмима. Већина антибиотика који се примењују код људи, избацује се из тела хемијски непромењена. Константно, непотпуно уклањање антимикробних супстанци у WWTP и њихово континуирано испуштање у водену средину може довести до развоја микробне резистентности са озбиљним последицама по људе и животну средину. Тачна концентрација сезонских флуктација и перзистентност фармацеутски произведених антимикробних супстанци у животној средини остаје нејасна, уопштена и захтева даље научно доказивање.

Однос између бактеријског излагања антимикробима и развоја резистентности је изузетно комплексан и захтева научно објашњење када говоримо о низу структурално специфичних, микробиолошких и специфичних фактора животне средине. Штавише, већина различитих класа и врста антимикроба, вероватно ће индуковати развој резистентности различитом брзином и код различитих типова бактеријских популација. Из тог разлога, неопходна су широко оријентисана истраживања, ради одређивања нижих граница биолошки релевантних концентрација антибиотика у животној средини (Алонсо и други, 2001). Иако антимикроби имају селективне ефекте на бактеријску популацију, и то под њиховом минималном инхибиторном концентрацијом MIC (енгл. MIC - **M**inimal **i**nhibitory **c**oncentration), дефинишући 100 % раст инхибиције бактеријске популације, требало би спровести даља истраживања ради утврђивања дуготрајних ефеката излагања бактеријских популација сублеталним дозама (микрограмски опсег) антимикробних остатака (Kümmerer, 2004). На основу неколико релевантних истраживања, закључено је да бактеријске популације у животној средини, које нису намерно изложене антимикробима, носе детерминанте антимикробне резистентности (Esiobu и други, 2002; Henriques и други 2006). Потенцијални утицај континуираног испуштања антимикробних супстанци у животну средину Северне Европе, за последицу има померање бактеријске популације од сензитивних (фармацеутски произведени антибиотика), до претежно резистентних фенотипа. Такво померање може да има ефекат на клинички релевантне микробне патогене, с обзиром да различите бактеријске заједнице имају ефикасне начине преноса генетских информација (детерминанте резистентности). Уназад неколико година, више

националних и интернационалних истраживања је показало да су фармацеутски производи присутни у водама Скандинавије. У скандинавским земљама, главним извором фармацеутских производа у воденој средини, сматрају се постројења за прераду отпадних вода WWTP (у Шведској је 85 % популације повезано за градску WWTP), као и директно испуштање канализације. Пољопривредни извори су мање значајни у односу на средње Европске регије, због релативно мало пољопривредних активности у нордијским земљама (*Llorens Abando и други, 2007*). Као што је раније истакнуто, недостатак модерних WWTP система у већим местима у северној Скандинавији, резултирао је релативно високим стопама селектованих фармацеутских производа у животној средини (*Weigel и други, 2004; Vasskog и други, 2006, 2008*). Директна последица комбинације ниже стопе елиминације/деградације и смањене ретенције (због недостатка одговарајућег третмана отпадних вода), може чак резултирати сличним или чак вишим концентрацијама фармацеутских производа у воденој средини. Фармацеутски производи су дизајнирани тако да изразе специфичну биохемијску функцију на ниском нивоу концентрација, као део интегрисане терапеутске процедуре. Овај биохемијски ефекат, пожељан у току терапије, може довести до нежељених еко-токсиколошких ефеката када се једињење испусти у животну средину. У нордијском окружењу, фармацеутски остаци се испуштају у водену средину, у веома хладним условима животне средине. За већину лекова који улазе у водени систем, реално је очекивати ниску биоразградивост, а самим тим и продужено време опстајања. Екотоксиколошка последица континуираног ослобађања фармацеутских производа у животну средину може бити другачија у односу на остале регионе у свету, са умереном климом. Не можемо искључити негативан утицај на људску популацију услед конзумирања контаминираних риба и других морских организама, као и њиховог испуштања у животну средину или излагању отпорним заједницама микроба. Научна истраживања на тему фармацеутских производа, који се примењују у великој количини и испуштају у специфичним (хладним) условима, нордијске животне средине, морали би добити приоритет од стране власти, и националне и интернационалне. Ово је такође неопходно да би се омогућило да локални извори хране могу да се користе без страха за здравље будућих генерација.

Прилог 2. Лекови са протеклим роком трајања у Републици Србији изражени бројем паковања и процентима у домаћинствима

Табела 1. Лекови са протеклим роком трајања-број паковања у домаћинствима

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Нишавски округ	Ниш	укупно	100588	29290	101433	29554	9711	6650	80639	317	95522	123492	19104	62960	12560	66285	738104
		са протеклим роком	12968	3388	7410	5928	1376	688	14662	0	11433	8734	2382	7728	2858	10692	90248
	Алексинац	укупно	19256	5508	19341	5593	1793	1324	15285	85	17932	23696	3629	11912	2177	12168	139701
		са протеклим роком	2605	641	1366	1238	256	128	2690	0	2092	1580	512	1409	555	2007	17081
	Сврљиг	укупно	6119	1685	6302	1759	586	403	4800	0	5569	7731	1172	3810	806	4067	44810
		са протеклим роком	877	146	475	365	110	0	950	0	694	511	183	438	146	584	5479
	Дољевац	укупно	5809	1791	5940	1747	568	393	4804	44	5503	7250	1092	3756	699	3800	43193
		са протеклим роком	742	175	480	349	87	44	829	0	655	524	175	436	175	611	5281
	Мерошина	укупно	4597	1307	4597	1307	451	316	3516	0	4237	5679	856	2930	586	2840	33218
		са протеклим роком	625	179	312	268	89	45	670	0	491	402	45	357	134	446	4062
	Гацин Хан	укупно	4033	1178	4078	1223	408	272	3262	45	3851	4984	770	2537	498	2719	29860
		са протеклим роком	502	137	274	228	46	46	593	0	502	365	91	319	91	456	3651
	Ражањ	укупно	3291	997	3341	997	299	199	2693	50	3141	4139	598	2094	449	2194	24482
		са протеклим роком	428	95	238	190	48	0	475	48	380	333	95	238	95	333	2993
	УКУПНО	укупно	143692	41756	145031	42180	13815	9556	114999	541	135756	176971	27223	90000	17776	94072	1053368
		са протеклим роком	18746	4759	10556	8567	2012	950	20869	48	16247	12448	3482	10926	4054	15130	128795

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Мачвански округ	Шабац	укупно	43797	12753	44164	13281	4228	2895	34674	161	41361	53769	8318	27413	5561	28562	320937
		са протеклим роком	5379	1520	3438	2455	655	257	6314	0	5121	3952	1006	3391	1193	4560	39241
	Богатић	укупно	10129	2961	10017	2916	979	646	8125	45	9572	12132	1781	6010	1046	6456	72814
		са протеклим роком	1350	298	801	549	137	69	1442	0	1121	847	252	755	252	1030	8903
	Лозница	укупно	30287	8343	31194	8705	2902	1995	23758	181	27567	38267	5804	18862	4715	20131	222713
		са протеклим роком	3756	1127	1690	1502	376	376	4132	0	4132	3380	751	1690	939	3380	27231
	Владимирци	укупно	6246	2066	6246	1970	721	721	5189	48	5766	8072	1201	4228	1345	4084	47905
		са протеклим роком	850	236	520	331	94	94	945	0	709	567	94	472	283	661	5857
	Коцељева	укупно	4507	1406	4944	1551	630	436	4701	97	4556	6107	921	3150	582	3538	37126
		са протеклим роком	490	178	534	223	89	45	668	0	579	668	134	401	89	445	4539
	Мали Зворник	укупно	480	116	408	194	68	63	398	10	412	558	102	272	92	291	3465
		са протеклим роком	50	14	27	27	9	9	68	0	59	59	14	32	18	36	424
	Крупањ	укупно	610	168	628	194	88	35	486	18	557	734	124	398	133	442	4614
		са протеклим роком	73	16	40	32	8	0	81	8	73	73	24	56	24	56	564
	Љубовија	укупно	5333	1858	5414	1616	646	323	4363	81	5090	6464	970	3394	727	3555	39835
		са протеклим роком	588	168	336	252	168	0	672	0	840	504	168	420	168	588	4871
	УКУПНО	укупно	101390	29671	103015	30428	10263	7114	81696	640	94882	126103	19220	63727	14201	67059	749409
		са протеклим роком	12535	3556	7386	5372	1536	850	14321	8	12633	10049	2442	7217	2966	10758	91631
Град Београд	Београд	укупно	702487	201606	358910	205586	68922	50051	578059	2211	672634	874534	137328	458054	105115	563317	4978815
		са протеклим роком	82567	22631	29008	38883	9738	4732	97586	137	77424	70429	15361	51707	20916	87642	608762
	УКУПНО	укупно	702487	201606	358910	205586	68922	50051	578059	2211	672634	874534	137328	458054	105115	563317	4978815
		са протеклим роком	82567	22631	29008	38883	9738	4732	97586	137	77424	70429	15361	51707	20916	87642	608762

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Подунавски округ	Смедерево	укупно	42115	9968	38045	14982	4070	2713	31026	354	35626	46715	7432	23417	4896	25245	286603
		са протеклим роком	5125	1252	3039	2920	536	238	5125	0	4351	3337	954	2920	1252	3993	35043
	Смедеревска Паланка	укупно	17335	4990	15265	4583	16744	961	13898	111	16115	19627	3548	8945	2144	9943	134209
		са протеклим роком	2259	600	988	918	2364	106	2611	0	1870	1270	565	1023	494	1341	16410
	Велика Плана	укупно	16230	4199	14736	4239	1292	1171	11264	81	13122	17724	2745	8438	1736	8923	105901
		са протеклим роком	2217	356	1267	871	198	119	2019	0	1465	1148	396	1069	396	1426	12949
	УКУПНО	укупно	75680	19157	68046	23804	22106	4845	56188	546	64863	84066	13726	40800	8776	44111	526713
		са протеклим роком	9601	2208	5295	4709	3099	463	9756	0	7686	5756	1914	5013	2142	6760	64401
Колубарски округ	Ваљево	укупно	35959	10899	36238	10541	3500	2307	28402	80	32220	40693	7876	21918	4694	22475	257802
		са протеклим роком	4781	1244	2643	2215	505	233	4392	0	3381	3343	1011	2798	1127	3848	31522
	Осечина	укупно	4525	1139	4914	1259	509	210	3716	120	4375	5813	869	3266	779	3086	34581
		са протеклим роком	689	94	345	251	94	31	658	0	501	345	125	438	157	501	4228
	Уб	укупно	10585	2909	10431	3157	1114	124	7459	93	9007	12938	2012	6685	1517	7304	75335
		са протеклим роком	1368	274	730	699	213	0	1581	0	1155	790	334	821	243	1003	9211
	Лајковац	укупно	5834	1795	5222	1632	490	326	4243	163	4977	7588	1142	3957	775	3835	41978
		са протеклим роком	762	200	401	321	80	40	642	0	561	601	160	561	160	642	5133
	Мионица	укупно	5151	1656	4507	1564	690	828	4461	138	4875	5933	1196	3311	966	2622	37897
		са протеклим роком	624	223	312	267	89	89	802	45	579	446	134	401	178	446	4634
	Љиг	укупно	4803	1586	5024	1630	485	308	4054	44	4583	6125	1190	2600	705	3437	36576
		са протеклим роком	632	181	361	316	90	45	678	0	542	497	136	316	136	542	4472
	УКУПНО	укупно	66858	19984	66335	19783	6788	4103	52335	637	60037	79090	14285	41738	9436	42759	484168
		са протеклим роком	8856	2215	4791	4070	1072	439	8752	45	6720	6021	1900	5336	2001	6981	59199

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Браничевски округ	Велико Градиште	укупно	6225	2090	6269	1567	653	348	5137	44	5833	6791	1045	3613	1175	4266	45056
		са протеклим роком	787	249	497	290	124	41	911	0	746	456	166	373	207	663	5509
	Пожаревац	укупно	28135	8689	28549	8367	2574	1517	22021	92	26342	33238	5333	17883	3816	17102	203657
		са протеклим роком	3691	1067	2045	1734	400	133	4046	0	3157	2179	756	2268	800	2624	24901
	Голубац	укупно	2529	1032	2862	1364	233	100	2629	33	2629	3128	599	2196	466	1963	21765
		са протеклим роком	350	105	210	175	35	35	385	0	315	280	105	245	105	315	2661
	Мало Црниће	укупно	3714	1026	4349	1026	586	244	3274	49	3714	4984	880	2541	586	2345	29318
		са протеклим роком	448	100	349	199	100	50	597	0	498	349	100	349	100	349	3585
	Жабари	укупно	4715	1271	4469	1353	451	287	3608	41	3362	4838	779	3403	656	2501	31732
		са протеклим роком	653	163	286	245	82	41	653	0	449	368	123	327	123	368	3880
	Петровац на Млави	укупно	10811	2979	10474	3748	1057	865	9081	96	10282	11483	2210	7015	1489	7111	78701
		са протеклим роком	1335	322	691	737	138	92	1565	0	1197	1059	322	645	322	1197	9623
	Кучево	укупно	5723	1659	6299	1795	542	203	4809	34	6062	7924	1287	3522	880	4572	45311
		са протеклим роком	782	130	456	326	98	0	913	0	815	619	196	391	130	684	5540
	Жагубица	укупно	5114	1618	4592	1461	678	261	3600	104	4540	6105	939	2974	574	2661	35221
		са протеклим роком	675	208	311	259	104	52	726	0	519	467	104	363	104	415	4306
	УКУПНО	укупно	66965	20363	67862	20681	6775	3825	54158	493	62763	78492	13071	43148	9643	42521	490761
		са протеклим роком	8721	2344	4845	3965	1080	444	9798	0	7696	5776	1870	4960	1891	6614	60006

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Шумадијски округ	Аранђеловац	укупно	17641	5010	17469	5052	1627	1242	14472	86	16913	21580	3297	10790	1970	11175	128322
		са протеклим роком	2397	567	1220	1133	218	131	2484	0	1918	1438	436	1351	479	1918	15690
	Топола	укупно	7634	2418	8155	1897	759	1043	6496	47	7254	9673	1375	4457	901	4836	56945
		са протеклим роком	968	231	599	369	138	138	1199	0	876	692	231	553	231	738	6963
	Рача	укупно	3559	1171	4355	1124	421	328	3231	140	3699	4916	796	2528	515	2716	29499
		са протеклим роком	541	135	496	180	90	45	541	0	406	316	90	271	90	406	3607
	Крагујевац	укупно	71620	21084	39826	21419	7028	5466	57006	558	66600	87349	13833	45292	9259	46185	492526
		са протеклим роком	8697	2202	4844	3413	771	661	10019	0	7817	5725	1541	5174	2092	7266	60221
	Баточина	укупно	3541	1853	3952	1276	576	371	2923	41	4282	4858	741	2511	494	3253	30673
		са протеклим роком	500	167	292	250	83	42	542	0	500	417	42	333	83	500	3750
	Кнић	укупно	5008	1348	5393	1380	482	289	4045	161	5201	6613	995	3178	803	4141	39039
		са протеклим роком	724	99	428	296	99	0	790	0	658	428	165	395	132	560	4773
	Лапово	укупно	2653	813	2739	1027	128	86	2225	86	2482	3124	599	2011	428	1755	20156
		са протеклим роком	323	81	202	202	40	0	364	40	283	242	121	242	81	242	2464
	УКУПНО	укупно	111655	33697	81890	33176	11022	8824	90398	1119	106431	138114	21636	70769	14369	74060	797158
		са протеклим роком	14151	3481	8081	5844	1440	1016	15938	40	12457	9257	2625	8320	3188	11629	97469

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Поморавски округ	Јагодина	укупно	28476	8148	28728	8316	2772	2016	22974	336	26586	34985	5838	14028	3318	17976	204495
		са протеклим роком	3785	966	1973	1852	362	242	3865	40	2899	2295	765	2053	846	3060	25004
	Ђуприја	укупно	11735	3280	11919	3511	1201	231	9055	92	11688	14691	2356	7207	1478	7669	86115
		са протеклим роком	1651	268	937	714	223	0	1651	0	1517	1026	312	848	268	1115	10529
	Параћин	укупно	19175	6044	17091	5315	1563	1355	14798	104	15528	23865	3752	12401	3022	12922	136935
		са протеклим роком	2376	648	1188	864	324	216	2484	0	2160	2052	540	1188	648	2052	16743
	Свилајнац	укупно	8407	2306	8935	2594	817	576	7638	96	7110	10761	1633	5573	1009	5861	63316
		са протеклим роком	1085	247	690	444	148	99	1233	0	1036	838	247	641	247	789	7742
	Деспотовац	укупно	8349	2734	8886	2490	732	391	7373	49	7471	10840	1514	5224	879	6006	62938
		са протеклим роком	1036	296	691	543	99	49	1184	0	937	789	296	592	247	937	7695
	Рековац	укупно	4881	1133	4010	1395	697	392	3094	87	4489	4881	1220	3138	610	3007	33037
		са протеклим роком	645	129	258	301	129	86	559	0	516	301	129	387	129	473	4039
Борски округ	Бор	укупно	81023	23646	79569	23621	7783	4961	64932	765	72871	100023	16313	47571	10316	53441	586834
		са протеклим роком	10577	2554	5737	4717	1285	692	10976	40	9065	7302	2289	5709	2383	8427	71752
	Кладово	укупно	19338	5531	20209	5618	1960	1481	17116	87	17247	22299	3876	12587	1873	11193	140416
		са протеклим роком	2558	607	1474	1214	260	173	3078	0	1994	1431	564	1474	520	1821	17169
	Мајданпек	укупно	8366	2429	8804	2732	877	169	6882	135	7826	10761	1451	4756	1046	7354	63586
		са протеклим роком	998	206	654	585	172	34	1342	34	1135	757	206	550	206	894	7775
	Неготин	укупно	8177	2726	7565	2058	1001	612	6620	56	7454	9846	1724	5062	1057	5285	59243
		са протеклим роком	931	259	569	466	155	103	1087	0	880	724	259	621	259	931	7244
	УКУПНО	укупно	14596	4699	15370	4534	1548	1050	12606	166	14154	18742	2986	10615	1990	11113	114168
		са протеклим роком	1807	438	1259	876	219	164	2244	0	1697	1423	438	1204	383	1807	13959
	УКУПНО	укупно	50476	15385	51948	14943	5386	3312	43223	444	46681	61649	10037	33020	5966	34944	377414
		са протеклим роком	6293	1510	3956	3140	806	476	7751	34	5706	4335	1467	3850	1369	5453	46147

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Зајечарски округ	Бољевац	укупно	4465	1686	5103	1503	592	273	4009	46	5194	6151	866	3599	820	2597	36904
		са протеклим роком	587	180	361	271	90	45	767	0	587	496	90	451	180	406	4512
	Књажевац	укупно	12556	3609	13318	3762	1220	915	9709	102	13064	16063	2643	7930	1576	8540	95006
		са протеклим роком	1869	303	960	707	202	101	1919	0	1465	1111	404	909	354	1313	11616
	Зајечар	укупно	23073	10898	23924	6769	2214	1660	18263	85	21626	28139	4470	14218	2682	14644	172665
		са протеклим роком	3169	771	1670	1542	343	214	3340	0	2612	2056	685	1584	642	2484	21112
	Сокобања	укупно	5692	1302	5837	1688	482	338	4438	48	5499	7911	1351	3280	675	5355	43899
		са протеклим роком	732	146	488	293	49	49	781	0	634	586	244	342	195	830	5368
	УКУПНО	укупно	45786	17495	48182	13722	4508	3186	36419	281	45383	58264	9330	29028	5753	31136	348473
		са протеклим роком	6356	1401	3479	2812	684	409	6807	0	5298	4249	1423	3286	1372	5033	42608
Моравички округ	Чачак	укупно	46301	19032	44991	12355	4306	3058	33572	437	39812	51106	8487	26645	5179	28268	323548
		са протеклим роком	5677	1419	3075	2898	532	414	5972	59	4790	4376	1124	3311	1064	4849	39560
	Горњи Милановац	укупно	17832	4972	18346	5444	1672	1243	14017	86	16375	21819	3086	10331	1972	10931	128125
		са протеклим роком	2393	566	1218	1088	218	174	2524	0	1915	1480	479	1262	522	1828	15666
	Лучани	укупно	5358	2281	8399	2136	760	181	10100	36	7385	10173	1593	5032	1050	5466	59949
		са протеклим роком	869	227	642	453	151	0	1322	0	982	718	264	605	227	869	7330
	Ивањица	укупно	12117	3815	12398	3422	1066	673	9649	168	10603	14137	2188	7237	1571	7573	86616
		са протеклим роком	1521	380	869	706	163	54	1684	54	1303	1195	380	869	326	1086	10591
	УКУПНО	укупно	81608	30100	84134	23357	7804	5155	67338	727	74174	97234	15354	49244	9772	52238	598238
		са протеклим роком	10460	2592	5805	5145	1064	642	11502	113	8990	7768	2247	6047	2139	8632	73147

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Златиборски округ	Бајина Башта	укупно	10078	2832	10654	2784	1056	720	7871	48	9551	12334	1968	6383	1248	5855	73381
		са протеклим роком	1454	401	752	551	150	100	1554	0	1053	952	100	752	251	902	8972
	Косјерић	укупно	4548	1424	4823	1286	551	413	3537	92	4777	5788	873	3032	597	2848	34589
		са протеклим роком	665	190	333	285	95	48	713	0	570	380	95	380	95	380	4229
	Ужице	укупно	32890	9020	33527	8473	2824	2187	20454	91	29336	34120	6241	19224	3690	19406	221481
		са протеклим роком	3932	1028	2190	1743	402	268	4156	0	3530	2681	849	2279	760	3262	27081
	Пожега	укупно	9244	3162	8167	3649	1251	626	9140	70	10877	15047	2294	7680	1703	7541	80450
		са протеклим роком	1350	257	611	707	193	64	1672	0	1318	1350	321	804	289	900	9837
	Чајетина	укупно	5271	1836	5645	1632	612	544	4149	68	5305	7753	1224	3877	782	3469	42167
		са протеклим роком	732	174	383	314	105	70	801	0	697	557	209	453	139	523	5156
	Ариље	укупно	6211	1868	7271	2121	757	454	5757	50	6161	7776	1212	4848	909	4898	50294
		са протеклим роком	820	154	615	410	102	51	974	0	717	564	205	564	205	769	6150
	Прибој	укупно	10445	3283	9699	2935	1094	796	8306	50	10097	13280	2089	6615	1243	6068	76000
		са протеклим роком	1441	447	646	596	199	149	1540	0	1143	944	149	845	248	944	9293
	Нова Варош	укупно	7070	2314	6213	1800	557	600	5785	43	6642	6942	1414	4156	686	4242	48464
		са протеклим роком	943	269	494	314	90	45	943	0	853	494	224	494	135	628	5926
	Пријеполје	укупно	12525	5165	12851	3782	1342	773	9841	122	12688	15494	2684	8011	1383	7483	94144
		са протеклим роком	1719	520	919	719	240	120	1879	40	1479	1239	280	999	240	1119	11511
	Сјеница	укупно	7101	2193	7414	2924	731	522	5882	104	6509	8806	1323	4246	940	5639	54334
		са протеклим роком	912	195	488	554	98	65	1140	33	749	782	195	456	195	782	6643
	УКУПНО	укупно	105383	33096	106265	31385	10776	7634	80721	738	101942	127341	21321	68072	13180	67448	775303
		са протеклим роком	13967	3636	7431	6194	1674	980	15371	73	12109	9944	2629	8025	2557	10209	94797

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Рашки округ	Краљево	укупно	47814	10703	46113	14204	4701	3151	35710	350	45513	58817	9053	29709	6402	32809	345050
		са протеклим роком	6314	1579	3253	2822	622	335	6649	48	5118	4401	1052	3779	1339	4879	42189
	Врњачка Бања	укупно	10335	3161	10636	2960	1304	702	8228	50	9883	12693	1957	6923	1455	6221	76509
		са протеклим роком	1416	405	758	607	202	101	1466	0	1062	910	253	860	354	961	9355
	Рашка	укупно	10639	2544	10254	2775	810	617	6977	77	8365	10601	1889	7054	1002	5705	69309
		са протеклим роком	1245	321	643	643	120	80	1285	0	1044	723	241	843	241	1044	8474
	Нови Пазар	укупно	28608	8554	27860	8134	2898	2010	11920	47	27393	33844	5796	18558	4488	17670	197779
		са протеклим роком	3983	1138	1944	1375	522	285	2418	0	3082	2750	616	2323	854	2892	24183
	Тутин	укупно	5809	2201	5963	2532	816	485	6306	12	7323	10198	1372	5028	1029	5407	54482
		са протеклим роком	778	169	541	530	147	34	1195	0	913	688	237	552	180	699	6661
	УКУПНО	укупно	103205	27163	100826	30605	10530	6965	69141	536	98478	126152	20067	67272	14376	67812	743128
		са протеклим роком	13736	3611	7139	5976	1613	835	13014	48	11219	9472	2399	8358	2968	10475	90863
Расински округ	Барварин	укупно	5657	2089	6484	1915	696	392	4482	44	5918	6788	1044	4264	1131	4613	45516
		са протеклим роком	701	219	570	394	131	44	745	0	701	482	175	482	219	701	5565
	Трстеник	укупно	16037	4700	16432	4582	1540	1185	12956	79	15365	20105	3041	9835	1817	10072	117748
		са протеклим роком	2231	527	1176	852	203	122	2312	0	1784	1419	446	1176	446	1703	14397
	Ћићевац	укупно	3031	1026	3218	839	373	187	2379	140	3171	4337	606	2425	373	2285	24392
		са протеклим роком	413	92	229	184	46	0	459	46	367	367	92	275	92	321	2982
	Крушевац	укупно	43303	13633	42322	13437	3874	3090	37173	147	44431	57574	8876	29228	8288	30798	336175
		са протеклим роком	6182	1557	3445	2737	661	330	6654	0	5050	3917	1085	3351	1227	4908	41104
	Александровац	укупно	9214	2777	8773	2072	970	705	7318	88	8729	11374	1719	6040	1278	5819	66879
		са протеклим роком	1193	354	575	486	177	88	1414	0	928	884	177	751	221	928	8177
	Брус	укупно	5964	1643	6143	1714	571	393	4678	0	5428	7535	1143	3714	786	3964	43677
		са протеклим роком	854	142	463	356	107	0	926	0	676	498	178	427	142	570	5340
	УКУПНО	укупно	83206	25869	83372	24560	8025	5951	68986	498	83043	107714	16431	55507	13674	57551	634387
		са протеклим роком	11575	2891	6458	5009	1324	584	12510	46	9507	7568	2153	6463	2347	9131	77567

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Топлички округ	Прокупље	укупно	17109	4894	17185	4970	1593	1176	13581	76	15933	21055	3225	10584	1935	10812	124127
		са протеклим роком	2315	569	1214	1100	228	114	2390	0	1859	1404	455	1252	493	1783	15177
	Блаце	укупно	5066	1396	4497	1706	569	310	3670	103	4239	5738	879	3153	620	2740	34687
		са протеклим роком	681	157	262	314	105	52	733	0	471	419	52	367	157	471	4241
	Куршумлија	укупно	7773	2327	8196	2485	846	264	6398	53	7509	9624	1481	5076	1110	5182	58324
		са протеклим роком	961	405	607	455	152	51	1163	0	860	657	152	556	303	809	7131
	Житорађа	укупно	4745	1619	4893	1619	699	589	4488	37	4525	7320	883	3605	1140	2722	38883
		са протеклим роком	643	179	393	214	107	71	858	0	572	572	71	393	214	465	4754
	УКУПНО	укупно	34694	10235	34771	10779	3707	2339	28138	269	32205	43737	6467	22419	4806	21456	256021
		са протеклим роком	4600	1310	2476	2084	591	288	5145	0	3762	3052	731	2568	1168	3528	31304
Пиротски округ	Бела Паланка	укупно	5807	1375	5043	1426	560	306	3922	51	5298	6215	968	3515	713	3362	38562
		са протеклим роком	752	201	301	301	100	50	752	0	602	451	100	451	150	502	4715
	Пирот	укупно	23834	6731	22787	6881	2194	1596	18748	100	23136	28970	4687	9623	2643	14809	166737
		са протеклим роком	3151	764	1480	1480	286	143	3294	0	2578	2005	668	1385	668	2483	20387
	Бабушница	укупно	5408	1698	5785	1572	817	252	4590	189	5219	7043	1383	3521	755	3458	41690
		са протеклим роком	680	170	396	283	113	0	736	57	623	680	170	396	170	623	5097
	Димитровград	укупно	4167	1434	4440	1025	342	273	3962	137	3825	6011	888	3347	478	2118	32446
		са протеклим роком	529	132	331	198	66	0	661	66	463	529	132	397	66	397	3967
	УКУПНО	укупно	39216	11239	38055	10904	3913	2426	31223	476	37478	48238	7926	20007	4589	23747	279436
		са протеклим роком	5112	1267	2508	2263	566	193	5444	123	4266	3665	1071	2629	1055	4004	34167

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Јабланички округ	Лесковац	укупно	48767	14282	49807	14928	4916	3122	38540	179	47367	60070	9186	30394	5598	30825	357981
		са протеклим роком	6296	1794	3927	3317	643	271	6466	0	5687	4130	1489	3656	1286	4807	43770
	Бојник	укупно	4120	1254	3627	1254	537	269	3224	45	3448	5105	761	3762	537	2597	30541
		са протеклим роком	560	140	233	280	140	47	607	0	373	373	93	327	140	420	3734
	Лебане	укупно	7679	2605	6891	2263	651	583	6102	69	7233	9290	1406	6376	823	4834	56805
		са протеклим роком	1033	285	427	534	107	71	1104	0	855	641	249	570	249	819	6946
	Медвеђа	укупно	2891	821	2926	856	285	250	2284	36	2676	3711	571	1713	464	1927	21412
		са протеклим роком	379	76	190	152	38	38	455	0	341	266	76	228	76	304	2618
	Власотинце	укупно	10084	2775	10413	2924	985	656	8026	60	9219	12799	1969	6504	1432	6832	74678
		са протеклим роком	1425	262	814	611	145	29	1483	0	1221	901	320	756	174	989	9131
	Црна Трава	укупно	876	266	898	211	78	89	710	11	820	1098	177	565	133	588	6519
		са протеклим роком	111	33	55	44	11	11	133	0	100	77	22	77	22	100	797
	УКУПНО	укупно	74416	22003	74562	22435	7453	4968	58885	399	70765	92074	14071	49314	8987	47603	547935
		са протеклим роком	9805	2590	5647	4939	1084	467	10248	0	8578	6389	2250	5614	1948	7438	66996

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Пчињски округ	Владичин Хан	укупно	7330	2410	7782	2058	552	402	6426	50	7380	9338	1456	4820	1105	5121	56230
		са протеклим роком	914	288	625	385	96	48	1058	0	865	721	288	577	240	769	6875
	Сурдулица	укупно	7234	2149	7129	2306	734	524	5976	52	6605	9173	1258	4508	839	4770	53258
		са протеклим роком	895	199	597	447	149	99	1044	0	746	696	199	497	199	746	6512
	Босилеград	укупно	2806	727	3395	831	277	242	2875	35	3256	3741	797	2286	450	3049	24770
		са протеклим роком	317	70	247	176	35	35	493	0	423	282	106	282	106	458	3029
	Трговиште	укупно	1817	640	2047	537	179	154	1586	26	1945	2354	384	1177	256	1407	14507
		са протеклим роком	203	76	127	101	25	25	304	0	253	177	51	152	51	228	1774
	Врање	укупно	25783	7712	25254	7259	2495	1663	20528	227	24120	31718	5255	16143	2987	16521	187664
		са протеклим роком	3375	790	2909	1580	287	180	3375	36	2657	2047	682	1724	646	2657	22946
	Врањска бања	укупно	2816	1068	3593	1068	291	194	3205	49	2816	3836	728	1554	388	2865	24474
		са протеклим роком	380	95	285	190	47	0	522	47	332	332	95	190	95	380	2992
	Бујановац	укупно	5000	1639	5798	2059	588	378	4706	42	5714	6513	882	3908	756	3403	41387
		са протеклим роком	675	169	506	380	84	42	759	0	675	464	127	464	169	548	5060
	Прешево	укупно	992	248	1055	465	124	124	589	31	868	899	341	992	248	558	7537
		са протеклим роком	81	27	54	81	27	0	81	27	108	136	54	108	54	81	922
	УКУПНО	укупно	53779	16594	56053	16585	5241	3682	45892	511	52705	67574	11101	35388	7029	37694	409827
		са протеклим роком	6839	1715	5349	3340	752	430	7637	111	6060	4855	1602	3994	1560	5868	50110

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Сремски округ	Шид	укупно	13856	4197	14109	4652	1466	860	11833	152	12945	17547	2680	9052	1922	5967	101238
		са протеклим роком	1747	549	948	799	150	100	2046	0	1597	1298	299	1098	399	1348	12378
	Стара Пазова	укупно	23758	7035	23912	6805	1999	1653	18684	231	22067	28871	4536	14455	2653	15070	171729
		са протеклим роком	3306	690	1853	1417	291	145	3451	0	2870	1780	618	1671	581	2325	20997
	Сремска Митровица	укупно	29958	9331	30539	8796	2947	2188	24645	268	27994	37682	5983	19913	3884	19332	223460
		са протеклим роком	3853	841	2568	1594	487	266	4163	44	3188	2790	974	2613	1019	2923	27323
	Рума	укупно	20390	6337	21446	5603	2112	1745	17037	92	18645	26038	4087	13226	2709	13501	152969
		са протеклим роком	2613	733	1650	1100	275	183	3071	0	2109	1880	596	1604	642	2246	18704
	Пећинци	укупно	6384	2376	6978	2524	891	396	6038	49	5988	8809	1188	4850	1039	3811	51321
		са протеклим роком	803	251	552	452	151	50	954	0	753	653	201	552	251	653	6275
	Ириг	укупно	3959	998	4764	1577	451	354	3637	64	4281	5826	708	2639	547	2929	32733
		са протеклим роком	525	98	394	295	66	66	623	0	525	426	98	295	131	459	4002
	Ипђија	укупно	17152	5251	18202	5601	1517	1128	14313	78	16880	21820	3034	11201	2022	10657	128856
		са протеклим роком	2273	616	1348	1233	193	116	2465	0	1965	1618	424	1310	501	1695	15755
	УКУПНО	укупно	115457	35525	119949	35557	11383	8323	96187	934	108800	146593	22216	75336	14777	71267	862305
		са протеклим роком	15119	3780	9314	6890	1611	926	16774	44	13007	10444	3210	9143	3524	11648	105434

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Северно-Банатски округ	Ада	укупно	7973	2547	7087	2049	775	443	5426	55	6755	8638	1606	5149	1052	5426	54982
		са протеклим роком	1000	278	556	444	111	56	945	0	778	611	278	611	222	833	6723
	Кањижа	укупно	11629	3139	12401	3036	1132	875	9417	103	10909	11989	2264	7101	1338	7564	82896
		са протеклим роком	1555	351	903	753	151	100	1656	0	1204	903	301	753	301	1204	10136
	Кикинда	укупно	24531	6677	23938	7122	2374	1632	19635	99	22850	30516	4649	15283	2918	15777	178001
		са протеклим роком	3243	835	1670	1523	393	246	3341	0	2653	2014	737	1818	688	2604	21764
	Нови Кнежевац	укупно	4768	1709	4453	1080	450	360	4363	45	5308	5128	810	2744	630	3284	35131
		са протеклим роком	626	224	268	224	45	45	805	0	582	447	45	358	134	492	4295
	Сента	укупно	9843	2700	9296	10116	1059	649	7997	103	8681	11552	1811	5776	1162	6289	77034
		са протеклим роком	1032	266	632	1797	133	67	1365	0	1065	865	200	732	200	1065	9419
	Чока	укупно	4816	1751	5156	1508	1070	389	4086	49	5059	6567	827	2967	584	3454	38283
		са протеклим роком	662	236	378	284	189	47	757	0	567	473	95	331	142	520	4681
	УКУПНО	укупно	63561	18523	62332	24910	6861	4348	50925	453	59561	74390	11967	39020	7683	41794	466328
		са протеклим роком	8118	2191	4408	5025	1022	560	8868	0	6849	5314	1655	4603	1687	6719	57018

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Јужно-Банатски округ	Алибунар	укупно	7694	2323	8033	2129	774	629	6387	48	6726	9920	1403	5226	919	4790	57002
		са протеклим роком	982	327	702	374	140	94	1029	0	748	795	234	561	234	748	6970
	Бела Црква	укупно	6247	2392	6540	1659	781	390	5906	49	7028	7370	1269	4246	879	4832	49588
		са протеклим роком	782	293	538	342	98	98	929	0	831	538	196	489	196	733	6063
	Вршац	укупно	21232	7782	9271	5860	2114	1393	16668	96	20799	27092	4227	12585	2546	14218	145883
		са протеклим роком	2660	963	963	1238	275	138	2797	0	2247	1742	550	1421	596	2247	17837
	Ковачица	укупно	11511	2888	12021	2421	934	807	7603	85	9260	12106	1742	6457	1104	6074	75015
		са протеклим роком	1291	369	737	645	184	92	1475	0	1106	876	230	830	277	1060	9172
	Ковин	укупно	12349	3664	12756	3800	1289	848	9940	136	11602	15131	2341	7667	1561	8278	91361
		са протеклим роком	1483	448	896	655	138	138	1862	34	1414	1138	276	1000	345	1345	11171
	Опово	укупно	3435	988	4329	1082	376	188	2965	94	3717	4329	518	2400	518	2588	27528
		са протеклим роком	474	95	284	190	47	0	521	47	427	379	95	284	142	379	3366
	Панчево	укупно	44820	13917	44462	14735	4451	3377	39346	307	46253	60630	9619	31262	8647	32387	354212
		са протеклим роком	6491	1536	3667	2924	595	396	6987	0	5154	4262	1189	3816	1387	4906	43310
	Пландиште	укупно	4317	1352	4622	1483	480	262	3838	44	4404	5059	785	2660	523	2922	32750
		са протеклим роком	590	169	295	295	84	42	717	0	506	337	126	337	84	422	4004
	УКУПНО	укупно	111605	35305	102034	33170	11200	7894	92652	859	109791	141636	21903	72503	16697	76090	833340
		са протеклим роком	14753	4200	8083	6663	1562	998	16317	82	12432	10067	2897	8739	3261	11840	101893

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Средње-Банатски округ	Житиште	укупно	6909	1938	8897	1690	944	646	5368	50	5765	8648	1292	4920	845	3827	51739
		са протеклим роком	926	206	617	360	154	103	977	0	669	669	206	566	206	669	6326
	Зрењанин	укупно	45596	13225	45882	14037	4440	4106	36572	286	43543	81260	8355	29028	8546	30222	365099
		са протеклим роком	8072	1605	3307	2869	632	438	6468	0	5203	4328	1216	3696	1751	5057	44641
	Нова Црња	укупно	4094	1271	4517	1035	376	329	3812	47	4188	4988	847	2400	565	3435	31904
		са протеклим роком	523	143	333	190	48	48	666	0	571	381	95	285	95	523	3901
	Нови Бечеј	укупно	9762	2556	10307	2430	922	796	7667	84	9678	11605	2053	6620	1383	6033	71895
		са протеклим роком	1187	352	747	527	176	88	1407	0	1055	835	308	747	352	1011	8791
	Сечањ	укупно	6143	1790	5827	1509	597	386	5054	35	5932	7757	1193	4001	737	3791	44753
		са протеклим роком	883	177	424	318	106	35	953	0	741	530	177	459	141	530	5472
Северно-Бачки округ	Бачка Топола	укупно	72502	20780	75429	20701	7279	6264	58473	502	69106	114259	13741	46970	12075	47308	565390
		са протеклим роком	11591	2481	5428	4265	1116	711	10470	0	8239	6742	2001	5753	2544	7790	69130
	Мали Иђош	укупно	14016	4187	14424	4682	1609	1086	11516	184	13289	17826	3082	9102	1822	9674	106500
		са протеклим роком	1826	451	1063	833	211	171	2247	10	1435	1384	411	1154	311	1515	13022
	Суботица	укупно	4347	1465	5009	1559	567	378	3591	47	4914	6379	1040	3402	709	2504	35911
		са протеклим роком	607	187	374	280	93	47	654	0	561	514	93	420	140	420	4391
	Суботица	укупно	60399	16714	62156	17825	5954	4125	47415	1040	54588	76144	11800	37552	8034	40170	443915
		са протеклим роком	8661	1553	4796	3727	1104	380	9110	138	6487	4969	1760	4348	1484	5762	54278
	УКУПНО	укупно	78762	22366	81588	24067	8130	5588	62522	1272	72792	100349	15922	50056	10565	52348	586325
		са протеклим роком	11094	2191	6233	4840	1408	597	12011	148	8482	6867	2265	5922	1935	7698	71690

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Западно-Бачки округ	Апатин	укупно	12073	3299	12599	3790	1158	912	9335	140	10949	15161	2386	7159	1544	7931	88438
		са протеклим роком	1756	275	930	758	172	103	1756	34	1412	1068	379	723	310	1136	10813
	Кула	укупно	16094	4617	16358	11697	3474	1231	12664	88	15171	19700	3166	9630	1935	9894	125720
		са протеклим роком	2160	466	1059	2456	466	127	2202	0	1736	1101	423	1186	423	1567	15372
	Опаци	укупно	12330	3320	12805	3575	1423	401	9266	36	11382	15796	2408	7880	1788	8500	90909
		са протеклим роком	1639	285	998	748	214	36	1746	0	1389	1104	392	891	392	1283	11116
	Сомбор	укупно	34116	10150	35043	10690	3512	2624	28019	386	32997	46273	6715	21882	4477	23619	260503
		са протеклим роком	4197	1162	2323	1986	412	412	5021	37	4459	3298	862	2698	899	4085	31852
	УКУПНО	укупно	74613	21386	76804	29752	9567	5169	59284	651	70499	96930	14675	46551	9743	49944	565570
		са протеклим роком	9752	2188	5309	5948	1264	678	10725	72	8997	6571	2056	5498	2025	8070	69153

Округ	Град	АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Јужно-Бачки округ	Бач	укупно	5857	1678	5928	1571	643	393	4857	36	5250	7285	1036	4000	821	4035	43390
		са протеклим роком	842	183	439	329	110	37	842	0	622	476	146	512	183	585	5305
	Бачка Паланка	укупно	22483	6417	21614	6176	1978	1399	17127	96	19829	27259	3908	13654	2654	14040	158634
		са протеклим роком	3152	776	1406	1309	291	145	2958	0	2231	2037	533	1649	582	2328	19396
	Бачки Петровац	укупно	5283	1441	5817	1601	640	427	4056	53	4749	7098	961	4002	747	3682	40557
		са протеклим роком	686	211	422	317	106	53	791	0	528	528	106	475	158	580	4959
	Беочин	укупно	6423	1851	6133	1560	617	399	5116	36	5153	8092	1125	4137	726	3919	45286
		са протеклим роком	887	177	461	319	106	71	958	0	639	568	177	461	142	568	5537
	Бечеј	укупно	15769	4942	16004	4354	1647	235	13003	118	14533	19593	2883	9767	2177	10767	115794
		са протеклим роком	2071	504	1175	839	224	56	2350	56	1735	1623	448	1063	392	1623	14158
	Врбас	укупно	15516	4685	15731	4255	1762	1117	12507	172	14785	19556	2837	9628	1977	10616	115145
		са протеклим роком	2068	528	1100	792	220	176	2288	0	1848	1496	352	1188	308	1716	14079
	Жабалъ	укупно	9369	2683	9005	2820	1046	682	7095	45	9233	11643	1683	6049	1182	5731	68266
		са протеклим роком	1308	361	587	541	135	90	1263	0	1083	857	180	767	226	947	8347
	Нови Сад	укупно	145358	41852	144180	42173	13594	14771	115387	803	135617	178111	27509	90340	16537	91839	1058072
		са протеклим роком	19797	4949	9792	9419	1969	1330	20276	106	16178	11655	3778	10697	4311	15114	129371
	Србобран	укупно	6159	1877	6400	1877	674	385	5726	48	5486	8565	1299	4475	818	4716	48505
		са протеклим роком	771	193	530	386	96	48	964	0	627	675	193	530	193	723	5931
	Сремски Карловци	укупно	2901	1032	3048	1082	344	197	2901	98	3589	3786	590	2065	442	2753	24827
		са протеклим роком	379	95	237	190	47	0	522	47	427	285	95	237	95	379	3036
	Темерин	укупно	9792	2848	10577	2848	2121	1395	7816	58	8950	12553	1918	6596	1395	6567	75433
		са протеклим роком	1285	257	800	600	343	171	1542	0	1085	885	343	742	228	942	9223
	Тител	укупно	5224	1551	6040	1592	571	367	4938	41	5142	7183	979	3918	775	3959	42282
		са протеклим роком	672	126	504	336	84	42	841	0	588	546	168	462	168	630	5170
	УКУПНО	укупно	250133	72857	250477	71908	25638	21768	200531	1605	232316	310724	46727	158630	30252	162624	1836191
		са протеклим роком	33919	8360	17454	15378	3732	2220	35595	210	27590	21630	6520	18784	6985	26137	224512

Табела 2. Лекови са протеклим роком трајања у домаћинствима изражени у процентима

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Нишавски округ	Ниш	12.89	11.57	7.31	20.06	14.17	10.35	18.18	0.00	11.97	7.07	12.47	12.27	22.76	16.13	12.22
	Алексинач	13.53	11.63	7.07	22.14	14.29	9.68	17.60	0.00	11.67	6.67	14.12	11.83	25.49	16.49	12.22
	Сврљиг	14.33	8.67	7.53	20.77	18.69	0.00	19.79	0.00	12.46	6.61	15.58	11.50	18.13	14.37	12.22
	Дољевац	12.77	9.75	8.08	19.99	15.37	11.10	17.26	0.00	11.90	7.22	15.99	11.62	24.98	16.08	12.22
	Мерошина	13.59	13.66	6.80	20.49	19.81	14.15	19.05	0.00	11.59	7.07	5.21	12.19	22.85	15.72	12.22
	Гацин Хан	12.45	11.62	6.71	18.65	11.19	16.79	18.19	0.00	13.03	7.33	11.85	12.59	18.31	16.79	12.22
	Ражањ	12.99	9.53	7.11	19.06	15.88	0.00	17.64	95.28	12.10	8.04	15.88	11.34	21.17	15.16	12.22
	УКУПНО	13.05	11.40	7.28	20.31	14.56	9.94	18.15	8.78	11.97	7.03	12.79	12.14	22.81	16.08	12.22
Мачвански округ	Шабац	12.28	11.92	7.78	18.49	15.49	8.88	18.21	0.00	12.38	7.35	12.09	12.37	21.45	15.97	12.22
	Богатић	13.33	10.05	8.00	18.84	14.02	10.64	17.75	0.00	11.72	6.98	14.14	12.57	24.06	15.95	12.22
	Лозница	12.40	13.51	5.42	17.26	12.94	18.83	17.39	0.00	14.99	8.83	12.94	8.96	19.91	16.79	12.22
	Владимирци	13.61	11.43	8.32	16.78	13.11	13.11	18.21	0.00	12.29	7.02	7.86	11.17	21.07	16.19	12.22
	Коцељева	10.86	12.67	10.80	14.35	14.13	10.20	14.20	0.00	12.70	10.93	14.50	12.71	15.30	12.58	12.22
	Мали Зворник	10.43	11.73	6.71	14.08	13.41	14.44	17.17	0.00	14.36	10.61	13.41	11.73	19.76	12.52	12.22
	Крупањ	11.89	9.60	6.42	16.58	9.12	0.00	16.58	45.59	13.03	9.89	19.54	14.18	18.24	12.77	12.22
	Љубовија	11.02	9.04	6.20	15.59	25.98	0.00	15.40	0.00	16.50	7.79	17.32	12.37	23.10	16.53	12.22
	УКУПНО	12.36	11.99	7.17	17.65	14.97	11.94	17.53	1.26	13.31	7.97	12.71	11.33	20.89	16.04	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Град Београд	Београд	11.75	11.23	8.08	18.91	14.13	9.45	16.88	6.20	11.51	8.05	11.19	11.29	19.90	15.56	12.22
	УКУПНО	11.75	11.23	8.08	18.91	14.13	9.45	16.88	6.20	11.51	8.05	11.19	11.29	19.90	15.56	12.22
Подунавски округ	Смедерево	12.17	12.56	7.99	19.49	13.18	8.79	16.52	0.00	12.21	7.14	12.83	12.47	25.56	15.82	12.22
	Смедеревска Паланка	13.03	12.02	6.47	20.02	14.12	11.02	18.79	0.00	11.61	6.47	15.91	11.44	23.05	13.49	12.22
	Велика Плана	13.66	8.49	8.60	20.55	15.32	10.15	17.93	0.00	11.17	6.48	14.42	12.67	22.81	15.98	12.22
	УКУПНО	12.69	11.52	7.78	19.78	14.02	9.56	17.36	0.00	11.85	6.85	13.95	12.29	24.40	15.32	12.22
Колубарски округ	Ваљево	13.29	11.41	7.29	21.02	14.43	10.11	15.46	0.00	10.49	8.21	12.83	12.77	24.01	17.12	12.22
	Осечина	15.23	8.25	7.01	19.91	18.44	14.93	17.70	0.00	11.45	5.93	14.42	13.42	20.10	16.24	12.22
	Уб	12.92	9.40	6.99	22.15	19.10	0.00	21.19	0.00	12.83	6.11	16.62	12.28	16.04	13.73	12.22
	Лајковац	13.06	11.17	7.68	19.66	16.38	12.29	15.12	0.00	11.28	7.93	14.04	14.19	20.69	16.73	12.22
	Мионица	12.11	13.45	6.92	17.10	12.92	10.76	17.98	32.29	11.88	7.51	11.18	12.11	18.45	17.00	12.22
	Љиг	13.17	11.39	7.19	19.39	18.64	14.64	16.71	0.00	11.83	8.11	11.39	12.16	19.22	15.77	12.22
	УКУПНО	13.25	11.09	7.22	20.57	15.79	10.70	16.72	6.99	11.19	7.61	13.30	12.79	21.21	16.33	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Браничевски округ	Велико Градиште	12.64	11.89	7.93	18.50	19.03	11.89	17.74	0.00	12.78	6.71	15.86	10.32	17.62	15.53	12.22
	Пожаревац	13.12	12.28	7.16	20.73	15.55	8.79	18.38	0.00	11.99	6.56	14.18	12.68	20.98	15.34	12.22
	Голубац	13.84	10.18	7.34	12.83	15.03	35.07	14.65	0.00	11.99	8.95	17.54	11.16	22.55	16.05	12.22
	Мало Црниће	12.07	9.70	8.01	19.41	16.98	20.38	18.25	0.00	13.41	6.99	11.32	13.72	16.98	14.86	12.22
	Жабари	13.86	12.85	6.40	18.11	18.11	14.23	18.11	0.00	13.36	7.60	15.73	9.60	18.68	14.70	12.22
	Петровац на Млави	12.35	10.82	6.59	19.66	13.07	10.65	17.24	0.00	11.64	9.22	14.58	9.19	21.64	16.83	12.22
	Кучево	13.67	7.86	7.24	18.16	18.04	0.00	18.98	0.00	13.44	7.81	15.19	11.10	14.81	14.97	12.22
	Жагубица	13.19	12.83	6.78	17.76	15.30	19.89	20.18	0.00	11.43	7.65	11.05	12.21	18.08	15.60	12.22
	УКУПНО	13.02	11.51	7.14	19.17	15.95	11.62	18.09	0.00	12.26	7.36	14.31	11.49	19.61	15.55	12.22
Шумадијски округ	Аранђеловац	13.59	11.31	6.99	22.43	13.39	10.53	17.17	0.00	11.34	6.66	13.22	12.52	24.34	17.16	12.22
	Топола	12.68	9.53	7.35	19.45	18.23	13.26	18.46	0.00	12.08	7.15	16.77	12.41	25.59	15.25	12.22
	Рача	15.20	11.55	11.39	16.05	21.40	13.76	16.75	0.00	10.97	6.42	11.33	10.70	17.51	14.94	12.22
	Крагујевац	12.14	10.44	12.16	15.93	10.97	12.08	17.57	0.00	11.74	6.55	11.14	11.42	22.59	15.73	12.22
	Баточина	14.12	9.00	7.38	19.59	14.46	11.25	18.53	0.00	11.68	8.58	5.62	13.27	16.87	15.37	12.22
	Кнић	14.46	7.32	7.93	21.46	20.51	0.00	19.53	0.00	12.66	6.47	16.54	12.43	16.41	13.51	12.22
	Лапово	12.18	9.94	7.38	19.67	31.47	0.00	16.34	47.20	11.39	7.76	20.23	12.05	18.88	13.82	12.22
	УКУПНО	12.67	10.33	9.87	17.61	13.06	11.52	17.63	3.61	11.70	6.70	12.13	11.76	22.18	15.70	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Поморавски округ	Јагодина	13.29	11.86	6.87	22.27	13.07	11.98	16.82	11.98	10.90	6.56	13.10	14.64	25.48	17.02	12.22
	Ђуприја	14.07	8.16	7.86	20.33	18.57	0.00	18.23	0.00	12.98	6.98	13.26	11.76	18.11	14.54	12.22
	Параћин	12.39	10.72	6.95	16.26	20.73	15.95	16.79	0.00	13.91	8.60	14.40	9.58	21.45	15.88	12.22
	Свилајнац	12.90	10.69	7.73	17.11	18.11	17.11	16.14	0.00	14.56	7.79	15.09	11.50	24.44	13.46	12.22
	Деспотовац	12.41	10.82	7.77	21.79	13.47	12.63	16.06	0.00	12.55	7.28	19.55	11.33	28.06	15.61	12.22
	Рековац	13.20	11.38	6.43	21.57	18.49	21.91	18.05	0.00	11.49	6.16	10.56	12.32	21.13	15.72	12.22
	УКУПНО	13.05	10.80	7.21	19.97	16.51	13.94	16.90	5.27	12.44	7.30	14.03	12.00	23.10	15.77	12.22
Борски округ	Бор	13.23	10.97	7.29	21.61	13.27	11.71	17.98	0.00	11.56	6.42	14.54	11.71	27.78	16.27	12.22
	Кладово	11.93	8.50	7.42	21.40	19.61	20.40	19.50	25.50	14.51	7.03	14.23	11.57	19.74	12.16	12.22
	Мајданпек	11.39	9.49	7.52	22.62	15.50	16.91	16.41	0.00	11.80	7.36	15.00	12.27	24.48	17.62	12.22
	Неготин	12.38	9.32	8.19	19.32	14.15	15.63	17.81	0.00	11.99	7.59	14.67	11.35	19.25	16.26	12.22
	УКУПНО	12.47	9.81	7.62	21.02	14.97	14.36	17.93	7.76	12.22	7.03	14.61	11.66	22.94	15.61	12.22
Зајечарски округ	Бољевац	13.14	10.71	7.07	18.01	15.24	16.51	19.13	0.00	11.29	8.07	10.43	12.54	22.01	15.64	12.22
	Књажевац	14.88	8.40	7.21	18.80	16.56	11.04	19.77	0.00	11.21	6.92	15.29	11.46	22.44	15.38	12.22
	Зајечар	13.73	7.07	6.98	22.78	15.48	12.90	18.29	0.00	12.08	7.30	15.33	11.14	23.95	16.96	12.22
	Сокобања	12.86	11.24	8.36	17.34	10.12	14.45	17.59	0.00	11.53	7.40	18.06	10.41	28.90	15.49	12.22
	УКУПНО	13.88	8.01	7.22	20.49	15.16	12.84	18.69	0.00	11.67	7.29	15.26	11.32	23.84	16.16	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Златиборски округ	Бајина Башта	14.42	14.16	7.06	19.81	14.24	13.93	19.74	0.00	11.02	7.72	5.09	11.78	20.09	15.41	12.22
	Косјерић	14.63	13.35	6.90	22.17	17.24	11.49	20.15	0.00	11.94	6.57	10.89	12.54	15.92	13.35	12.22
	Ужице	11.96	11.40	6.53	20.57	14.24	12.26	20.32	0.00	12.03	7.86	13.60	11.86	20.59	16.81	12.22
	Пожега	14.61	8.13	7.48	19.38	15.42	10.28	18.29	0.00	12.12	8.97	14.02	10.46	16.99	11.94	12.22
	Чајетина	13.88	9.49	6.79	19.21	17.07	12.81	19.31	0.00	13.13	7.19	17.07	11.68	17.82	15.07	12.22
	Ариље	13.20	8.23	8.46	19.33	13.53	11.28	16.91	0.00	11.65	7.25	16.91	11.63	22.55	15.69	12.22
	Прибој	13.80	13.62	6.66	20.32	18.17	18.73	18.55	0.00	11.32	7.11	7.14	12.77	19.98	15.56	12.22
	Нова Варош	13.33	11.64	7.95	17.46	16.12	7.48	16.30	0.00	12.84	7.11	15.87	11.88	19.64	14.82	12.22
	Пријеполје	13.72	10.06	7.15	19.02	17.87	15.52	19.09	32.76	11.66	8.00	10.42	12.47	17.34	14.96	12.22
	Сјеница	12.84	8.91	6.59	18.93	13.37	12.47	19.38	31.19	11.51	8.88	14.77	10.74	20.79	13.86	12.22
	УКУПНО	13.25	10.98	6.99	19.73	15.53	12.84	19.04	9.83	11.88	7.81	12.33	11.79	19.40	15.14	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Моравички округ	Чачак	12.26	7.46	6.83	23.45	12.36	13.54	17.79	13.54	12.03	8.56	13.24	12.43	20.55	17.15	12.22
	Горњи Милановац	13.42	11.38	6.64	19.98	13.02	14.00	18.01	0.00	11.69	6.78	15.51	12.22	26.48	16.72	12.22
	Лучани	16.22	9.94	7.65	21.23	19.88	0.00	13.09	0.00	13.30	7.06	16.60	12.01	21.59	15.90	12.22
	Ивањица	12.55	9.97	7.01	20.63	15.29	8.07	17.45	32.27	12.29	8.45	17.38	12.01	20.75	14.34	12.22
	УКУПНО	12.82	8.61	6.90	22.03	13.63	12.46	17.08	15.60	12.12	7.99	14.63	12.28	21.89	16.52	12.22
Рашки округ	Краљево	13.21	14.75	7.05	19.87	13.23	10.63	18.62	13.66	11.25	7.48	11.62	12.72	20.92	14.87	12.22
	Врњачка Бања	13.70	12.80	7.13	20.50	15.51	14.40	17.82	0.00	10.74	7.17	12.92	12.42	24.33	15.44	12.22
	Рашка	11.70	12.63	6.27	23.15	14.88	13.02	18.42	0.00	12.48	6.82	12.76	11.96	24.04	18.30	12.22
	Нови Пазар	13.92	13.30	6.98	16.91	18.00	14.15	20.29	0.00	11.25	8.13	10.63	12.52	19.02	16.37	12.22
	Тутин	13.39	7.68	9.07	20.92	17.95	6.97	18.95	0.00	12.47	6.74	17.25	10.98	17.52	12.93	12.22
	УКУПНО	13.31	13.30	7.08	19.53	15.32	11.98	18.82	8.93	11.39	7.51	11.96	12.42	20.65	15.45	12.22
Расински округ	Варварин	12.39	10.49	8.79	20.60	18.88	11.19	16.62	0.00	11.85	7.10	16.78	11.30	19.37	15.20	12.22
	Трстеник	13.91	11.22	7.16	18.59	13.16	10.27	17.84	0.00	11.61	7.06	14.67	11.96	24.55	16.91	12.22
	Ћићевац	13.62	8.94	7.13	21.86	12.30	0.00	19.29	32.79	11.57	8.46	15.14	11.35	24.60	14.05	12.22
	Крушевац	14.28	11.42	8.14	20.37	17.05	10.69	17.90	0.00	11.36	6.80	12.23	11.46	14.80	15.94	12.22
	Александровац	12.95	12.73	6.55	23.47	18.23	12.53	19.33	0.00	10.63	7.77	10.28	12.44	17.29	15.95	12.22
	Брус	14.33	8.67	7.53	20.77	18.69	0.00	19.79	0.00	12.46	6.61	15.58	11.50	18.13	14.37	12.22
	УКУПНО	13.91	11.18	7.75	20.40	16.50	9.82	18.13	9.22	11.45	7.03	13.11	11.64	17.17	15.87	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Топлички округ	Прокупље	13.53	11.63	7.07	22.14	14.29	9.68	17.60	0.00	11.67	6.67	14.12	11.83	25.49	16.49	12.22
	Блаце	13.44	11.25	5.82	18.42	18.42	16.88	19.97	0.00	11.12	7.30	5.96	11.62	25.32	17.20	12.22
	Куршумлија	12.36	17.39	7.41	18.32	17.93	19.13	18.18	0.00	11.45	6.83	10.25	10.96	27.33	15.62	12.22
	Житорађа	13.56	11.04	8.04	13.25	15.34	12.15	19.12	0.00	12.64	7.81	8.10	10.91	18.81	17.07	12.22
	УКУПНО	13.26	12.80	7.12	19.33	15.95	12.32	18.28	0.00	11.68	6.98	11.30	11.46	24.31	16.45	12.22
Пиротски округ	Бела Паланка	12.96	14.59	5.97	21.10	17.90	16.41	19.18	0.00	11.36	7.26	10.36	12.84	21.10	14.92	12.22
	Пирот	13.22	11.35	6.50	21.51	13.06	8.98	17.57	0.00	11.14	6.92	14.26	14.39	25.29	16.77	12.22
	Бабушница	12.57	10.01	6.85	18.01	13.86	0.00	16.04	30.02	11.94	9.65	12.28	11.26	22.52	18.01	12.22
	Димитровград	12.69	9.22	7.45	19.36	19.36	0.00	16.69	48.40	12.10	8.80	14.89	11.85	13.83	18.73	12.22
	УКУПНО	13.04	11.27	6.59	20.75	14.47	7.97	17.44	25.79	11.38	7.60	13.51	13.14	22.99	16.86	12.22
Јабланички округ	Лесковац	12.91	12.56	7.88	22.22	13.08	8.67	16.78	0.00	12.01	6.88	16.21	12.03	22.98	15.59	12.22
	Бојник	13.60	11.17	6.43	22.34	26.06	17.37	18.82	0.00	10.83	7.31	12.26	8.69	26.06	16.17	12.22
	Лебане	13.45	10.94	6.20	23.61	16.41	12.22	18.09	0.00	11.82	6.90	17.74	8.94	30.30	16.95	12.22
	Медвеђа	13.13	9.25	6.48	17.72	13.29	15.19	19.94	0.00	12.76	7.16	13.29	13.29	16.36	15.75	12.22
	Власотинце	14.13	9.43	7.82	20.89	14.77	4.43	18.48	0.00	13.25	7.04	16.24	11.62	12.18	14.47	12.22
	Црна Трава	12.64	12.48	6.16	21.02	14.26	12.48	18.72	0.00	12.14	7.06	12.48	13.71	16.64	16.96	12.22
	УКУПНО	13.18	11.77	7.57	22.01	14.55	9.40	17.40	0.00	12.12	6.94	15.99	11.38	21.68	15.63	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Пчињски округ	Владичин Хан	12.46	11.97	8.03	18.69	17.41	11.97	16.46	0.00	11.73	7.72	19.81	11.97	21.76	15.02	12.22
	Сурдулица	12.37	9.25	8.37	19.40	20.32	18.97	17.47	0.00	11.29	7.59	15.80	11.03	23.71	15.63	12.22
	Босилеград	11.30	9.68	7.26	21.18	12.71	14.52	17.15	0.00	12.98	7.53	13.26	12.32	23.46	15.02	12.22
	Трговиште	11.16	11.88	6.19	18.86	14.15	16.51	19.17	0.00	13.03	7.54	13.21	12.92	19.81	16.21	12.22
	Врање	13.09	10.24	11.52	21.77	11.51	10.79	16.44	15.83	11.02	6.45	12.98	10.68	21.64	16.08	12.22
	Врањска бања	13.49	8.89	7.93	17.78	16.30	0.00	16.30	97.82	11.81	8.67	13.04	12.23	24.45	13.26	12.22
	Бујановац	13.49	10.29	8.73	18.43	14.34	11.15	16.13	0.00	11.81	7.12	14.34	11.87	22.30	16.11	12.22
	Прешево	8.19	10.92	5.14	17.48	21.85	0.00	13.80	87.39	12.48	15.07	15.89	10.92	21.85	14.56	12.22
	УКУПНО	12.72	10.33	9.54	20.14	14.35	11.67	16.64	21.61	11.50	7.18	14.43	11.29	22.19	15.57	12.22
Сремски округ	Шид	12.61	13.08	6.72	17.17	10.21	11.61	17.29	0.00	12.34	7.40	11.17	12.13	20.78	22.58	12.22
	Стара Пазова	13.91	9.81	7.75	20.82	14.54	8.79	18.47	0.00	13.01	6.17	13.61	11.56	21.91	15.43	12.22
	Сремска Митровица	12.86	9.02	8.41	18.12	16.53	12.14	16.89	16.53	11.39	7.40	16.28	13.12	26.22	15.12	12.22
	Рума	12.82	11.57	7.70	19.64	13.02	10.51	18.03	0.00	11.31	7.22	14.58	12.13	23.69	16.64	12.22
	Пећинци	12.58	10.57	7.91	17.90	16.91	12.68	15.80	0.00	12.57	7.41	16.91	11.39	24.15	17.13	12.22
	Ириг	13.26	9.86	8.26	18.72	14.56	18.53	17.14	0.00	12.26	7.32	13.90	11.19	23.98	15.68	12.22
	Ипђија	13.25	11.74	7.41	22.01	12.70	10.25	17.22	0.00	11.64	7.41	13.97	11.69	24.76	15.90	12.22
	УКУПНО	13.10	10.64	7.76	19.38	14.16	11.12	17.44	4.74	11.95	7.12	14.45	12.14	23.85	16.34	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Северно-Банатски округ	Ада	12.54	10.91	7.84	21.70	14.33	12.54	17.41	0.00	11.51	7.08	17.30	11.87	21.12	15.36	12.22
	Кањижа	13.38	11.19	7.28	24.79	13.30	11.47	17.58	0.00	11.04	7.53	13.30	10.60	22.50	15.92	12.22
	Кикинда	13.22	12.51	6.98	21.38	16.56	15.05	17.01	0.00	11.61	6.60	15.85	11.89	23.57	16.50	12.22
	Нови Кнежевац	13.14	13.09	6.03	20.72	9.95	12.43	18.46	0.00	10.96	8.73	5.53	13.05	21.32	14.99	12.22
	Сента	10.48	9.86	6.80	17.77	12.57	10.25	17.06	0.00	12.27	7.49	11.02	12.68	17.19	16.94	12.22
	Чока	13.75	13.50	7.34	18.81	17.67	12.15	18.51	0.00	11.22	7.20	11.44	11.15	24.30	15.06	12.22
	УКУПНО	12.77	11.83	7.07	20.17	14.89	12.88	17.41	0.00	11.50	7.14	13.83	11.80	21.95	16.08	12.22
Јужно-Банатски округ	Алибунар	12.77	14.10	8.74	17.58	18.13	14.87	16.11	0.00	11.13	8.02	16.67	10.74	25.44	15.62	12.22
	Бела Црква	12.52	12.27	8.22	20.63	12.52	25.05	15.73	0.00	11.83	7.30	15.41	11.52	22.26	15.18	12.22
	Вршац	12.53	12.37	10.39	21.13	13.02	9.88	16.78	0.00	10.80	6.43	13.02	11.29	23.41	15.80	12.22
	Ковачица	11.21	12.77	6.13	26.65	19.73	11.42	19.40	0.00	11.95	7.23	13.23	12.85	25.04	17.45	12.22
	Ковин	12.01	12.23	7.03	17.24	10.70	16.26	18.73	25.41	12.18	7.52	11.78	13.04	22.09	16.24	12.22
	Опово	13.80	9.59	6.57	17.52	12.59	0.00	17.59	50.37	11.48	8.76	18.32	11.85	27.48	14.65	12.22
	Панчево	14.48	11.04	8.25	19.84	13.36	11.74	17.76	0.00	11.14	7.03	12.36	12.21	16.05	15.15	12.22
	Пландиште	13.67	12.47	6.38	19.90	17.57	16.11	18.67	0.00	11.48	6.67	16.11	12.68	16.11	14.43	12.22
	УКУПНО	13.22	11.90	7.92	20.09	13.95	12.64	17.61	9.54	11.32	7.11	13.22	12.05	19.53	15.56	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Средње-Банатски округ	Житиште	13.40	10.61	6.94	21.31	16.34	15.92	18.21	0.00	11.60	7.73	15.92	11.50	24.35	17.47	12.22
	Зрењанин	17.70	12.13	7.21	20.44	14.24	10.66	17.68	0.00	11.95	5.33	14.55	12.73	20.48	16.73	12.22
	Нова Црња	12.78	11.23	7.37	18.38	12.64	14.44	17.47	0.00	13.63	7.63	11.23	11.89	16.85	15.23	12.22
	Нови Бечеј	12.16	13.76	7.25	21.71	19.07	11.04	18.34	0.00	10.90	7.20	14.99	11.29	25.43	16.76	12.22
	Сечањ	14.37	9.86	7.27	21.05	17.75	9.14	18.86	0.00	12.50	6.83	14.79	11.47	19.16	13.97	12.22
	УКУПНО	15.99	11.94	7.20	20.60	15.33	11.36	17.91	0.00	11.92	5.90	14.56	12.25	21.07	16.47	12.22
Северно-Бачки округ	Бачка Топола	13.03	10.78	7.37	17.79	13.09	15.71	19.51	5.45	10.80	7.77	13.34	12.68	17.07	15.66	12.22
	Мали Иђош	13.97	12.76	7.46	17.97	16.48	12.36	18.21	0.00	11.41	8.06	8.99	12.36	19.77	16.79	12.22
	Суботица	14.34	9.29	7.72	20.91	18.55	9.20	19.21	13.27	11.88	6.53	14.91	11.58	18.47	14.35	12.22
	УКУПНО	14.09	9.80	7.64	20.11	17.32	10.68	19.21	11.64	11.65	6.84	14.22	11.83	18.31	14.70	12.22
Западно-Бачки округ	Апатин	14.55	8.35	7.38	19.99	14.87	11.32	18.81	24.53	12.90	7.04	15.87	10.10	20.07	14.33	12.22
	Кула	13.42	10.09	6.47	21.00	13.41	10.32	17.39	0.00	11.44	5.59	13.38	12.31	21.89	15.84	12.22
	Опаци	13.29	8.59	7.79	20.93	15.02	8.88	18.84	0.00	12.21	6.99	16.28	11.30	21.92	15.09	12.22
	Сомбор	12.30	11.44	6.63	18.58	11.74	15.71	17.92	9.71	13.51	7.13	12.83	12.33	20.09	17.29	12.22
	УКУПНО	13.07	10.23	6.91	19.99	13.21	13.12	18.09	11.05	12.76	6.78	14.01	11.81	20.78	16.16	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Јужно-Бачки округ	Бач	14.37	10.90	7.41	20.96	17.08	9.31	17.33	0.00	11.85	6.53	14.13	12.81	22.27	14.51	12.22
	Бачка Паланка	14.02	12.09	6.51	21.20	14.71	10.40	17.27	0.00	11.25	7.47	13.65	12.07	21.93	16.58	12.22
	Бачки Петровац	12.98	14.65	7.26	19.77	16.48	12.36	19.51	0.00	11.11	7.43	10.98	11.86	21.18	15.76	12.22
	Беочин	13.82	9.59	7.52	20.47	17.26	17.78	18.73	0.00	12.40	7.02	15.78	11.15	19.56	14.49	12.22
	Бечеј	13.13	10.19	7.34	19.28	13.59	23.78	18.08	47.55	11.94	8.28	15.53	10.89	17.99	15.07	12.22
	Врбас	13.33	11.27	6.99	18.61	12.48	15.75	18.29	0.00	12.50	7.65	12.41	12.34	15.58	16.16	12.22
	Жабалъ	13.97	13.45	6.51	19.20	12.94	13.23	17.81	0.00	11.73	7.36	10.72	12.68	19.08	16.53	12.22
	Нови Сад	13.62	11.83	6.79	22.34	14.48	9.01	17.57	13.26	11.93	6.54	13.74	11.84	26.07	16.46	12.22
	Србобран	12.53	10.28	8.29	20.55	14.31	12.53	16.84	0.00	11.43	7.88	14.84	11.85	23.58	15.34	12.22
	Сремски Карловци	13.08	9.19	7.78	17.54	13.78	0.00	17.99	48.24	11.89	7.52	16.08	11.49	21.44	13.78	12.22
	Темерин	13.12	9.02	7.56	21.06	16.15	12.28	19.73	0.00	12.12	7.05	17.87	11.26	16.38	14.35	12.22
	Тител	12.87	8.13	8.35	21.13	14.71	11.44	17.02	0.00	11.44	7.61	17.16	11.80	21.68	15.93	12.22
	УКУПНО	13.56	11.47	6.97	21.39	14.55	10.20	17.75	13.07	11.88	6.96	13.95	11.84	23.09	16.07	12.22

Округ	Град/АТС група	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Укупно
Златиборски округ	Бајина Башта	14.42	14.16	7.06	19.81	14.24	13.93	19.74	0.00	11.02	7.72	5.09	11.78	20.09	15.41	12.22
	Косјерић	14.63	13.35	6.90	22.17	17.24	11.49	20.15	0.00	11.94	6.57	10.89	12.54	15.92	13.35	12.22
	Ужице	11.96	11.40	6.53	20.57	14.24	12.26	20.32	0.00	12.03	7.86	13.60	11.86	20.59	16.81	12.22
	Пожега	14.61	8.13	7.48	19.38	15.42	10.28	18.29	0.00	12.12	8.97	14.02	10.46	16.99	11.94	12.22
	Чајетина	13.88	9.49	6.79	19.21	17.07	12.81	19.31	0.00	13.13	7.19	17.07	11.68	17.82	15.07	12.22
	Ариље	13.20	8.23	8.46	19.33	13.53	11.28	16.91	0.00	11.65	7.25	16.91	11.63	22.55	15.69	12.22
	Прибој	13.80	13.62	6.66	20.32	18.17	18.73	18.55	0.00	11.32	7.11	7.14	12.77	19.98	15.56	12.22
	Нова Варош	13.33	11.64	7.95	17.46	16.12	7.48	16.30	0.00	12.84	7.11	15.87	11.88	19.64	14.82	12.22
	Пријеполје	13.72	10.06	7.15	19.02	17.87	15.52	19.09	32.76	11.66	8.00	10.42	12.47	17.34	14.96	12.22
	Сјеница	12.84	8.91	6.59	18.93	13.37	12.47	19.38	31.19	11.51	8.88	14.77	10.74	20.79	13.86	12.22
	УКУПНО	13.25	10.98	6.99	19.73	15.53	12.84	19.04	9.83	11.88	7.81	12.33	11.79	19.40	15.14	12.22

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Кандидат Слађан Христов, официер Војске Србије, рођен је 20. марта 1970. године у Сурдулици. Ожењен је и има двоје деце. Живи и ради у Нишу.

Основну школу завршио је у Сурдулици, а Војну гимназију у Београду. У времену од 1988-1992. године завршио је Војну академију у Београду и Крушевцу, смер атомско-биолошко-хемијска одбрана. Након завршетка школовања обављао је дужности које су захтевале свакодневни рад са људима, планирање и реализацију задатака у оквиру своје војно-евиденционе специјалности.

Последипломске студије завршио је на Катедри за квалитет радне и животне средине, из научне области Заштите животне средине, на Факултету заштите на раду у Нишу, 11. марта 2011. године, са просечном оценом 9,86 и стекао звање магистра техничких наука – заштите животне средине. Магистарска теза под називом *„Стратешко планирање одрживог менаџмента чврстим отпадом на регионалном нивоу“* урађена је на Катедри за квалитет радне и животне средине из научне области Заштите животне средине, на Факултету заштите на раду у Нишу под руководством др Горана Ристића, ванредног професора факултета Заштите на раду у Нишу.

Континуитет академског усавршавања представља тема докторске дисертације под називом *„Развој регионалног система управљања фармацеутским отпадом“*, која му је одобрена 2014. године.

Кандидат Слађан Христов је у периоду од 2010. године завршио неколико курсева у земљи и иностранству (Турска, Хрватска) из области Цивилно-војне сарадње.

Поседује знање Енглеског језика по стандарду СТАНАГ 6001 (Standardization Agreement) и познаје рад на рачунару у складу са сертификатом ECDL - European Computer Driving Licence (Европска компјутерска возачка дозвола).

По завршетку ВА КоВ у периоду од 1992. до 1999. године, кандидат Слађан Христов радио је у Приштини. У току свог рада, а у складу са пословима које је обављао из области атомско-биолошко-хемијске одбране, бавио се и заштитом животне средине.

Од 2005. године, живи и ради у Нишу, а од 2010. године распоређен је у Команди Копнене војске у Нишу.

У свом досадашњем раду оцењиван је одличним оценама, више пута је награђиван и одликован.

ИЗЈАВЕ АУТОРА

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ СИСТЕМА УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ

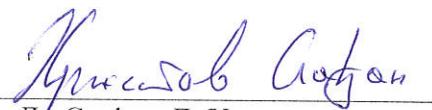
која је одбрањена на Факултету заштите на раду у Нишу, Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 28. 9. 2018. г.

Потпис аутора дисертације:


Др Слађан Д. Христов

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ
ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ СИСТЕМА
УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, 28.9.2018.г

Потпис аутора дисертације:


Др Слађан Д. Христов

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

РАЗВОЈ РЕГИОНАЛНОГ СИСТЕМА УПРАВЉАЊА ФАРМАЦЕУТСКИМ ОТПАДОМ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, 28.9.2018.г.

Потпис аутора дисертације:

Христов Слађан
Др Слађан Д. Христов