

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Přírodovědecká fakulta**

# **Bakalářská práce**

**2018**

**Martina Poncarová**

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Přírodovědecká fakulta**

# **Fotochemická degradace antibiotika ciprofloxacinu**

Bakalářská práce

**Martina Poncarová**

Školitelka: doc. RNDr. Šárka Klementová, CSc.

České Budějovice 2018

Poncarová, M., 2018: Fotochemická degradace antibiotika ciprofloxacinu. [Photochemical degradation of antibiotic ciprofloxacin. Bc. Thesis, in Czech.] - p.34, Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Anotace:

The Bachelor's thesis deals with a group of antibiotics, fluoroquinolones, particularly with one of the group representant, ciprofloxacin. The introductory part of the thesis summarises the properties of the antibiotics, their mode of action, fate (metabolism) in treated organisms and its relation to their occurrence in wastewaters and consequently in natural surface waters. Advanced oxidation processes, i.e. techniques investigated in connection with emerging pollutants degradation, are introduced, and their results in ciprofloxacin degradation presented.

The experimental part has been aimed at photochemical degradation of ciprofloxacin in aqueous solutions. Reaction systems with dissolved catalyst (ferric ions) as well as with a catalyst in a solid phase (immobilised TiO<sub>2</sub>) were studied. Chromatographic methods, namely HPLC and IC, were adopted for the measurement of degradation kinetics and products formation.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích 8.3.2018

### **Poděkování**

Ráda bych věnovala poděkování doc. RNDr. Šárce Klementové, CSc., za podporu při psaní této bakalářské práce a za její cenné rady. Ing. Davidovi Kahounovi, Ph.D., děkuji za pomoc při vytvoření HPLC metody pro analýzu ciprofloxacinu a degradačních produktů a za pomoc při obsluze přístroje i vyhodnocení výsledků. Mgr. Karlu Murtingerovi děkuji za provedení IC analýzy reakční směsi. Mgr. Davidu Klementovi za vytvoření Obr.2.

**OBSAH:**

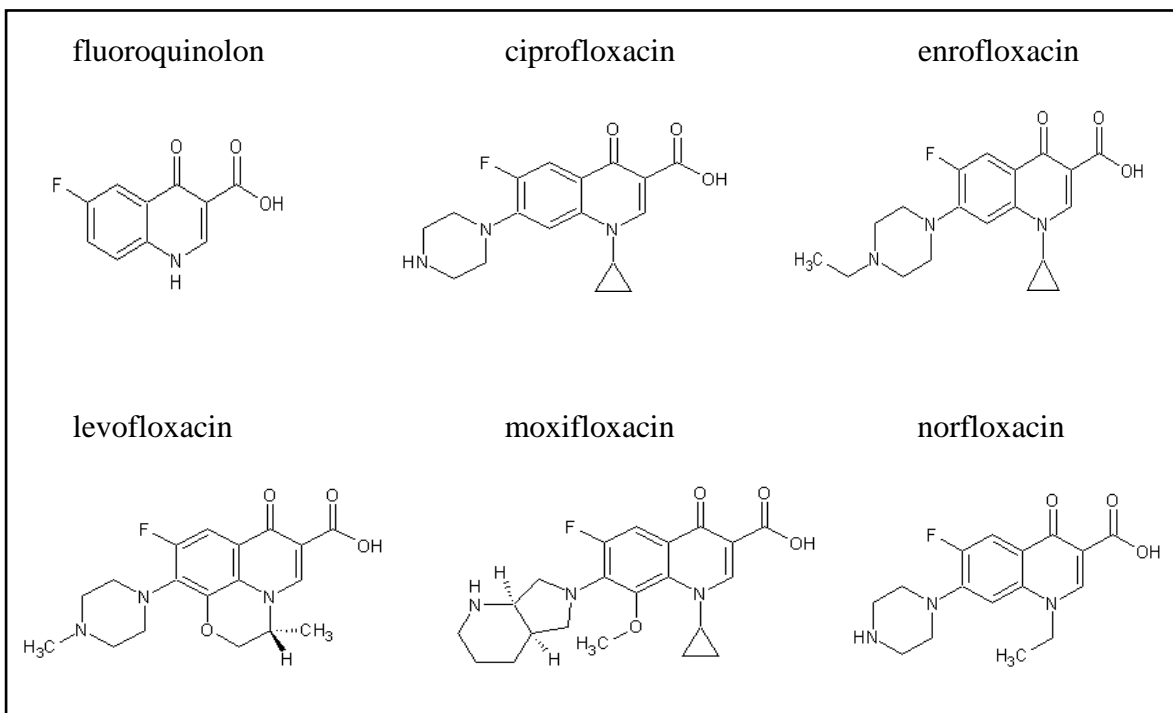
ÚVOD .....	1
MATERIÁL A METODY .....	11
VÝSLEDKY .....	14
DISKUZE .....	21
ZÁVĚR .....	22
POUŽITÁ LITERATURA .....	24
PŘÍLOHA 1	
PŘÍLOHA 2	

## ÚVOD:

Ciprofloxacin je antibiotikum, které patří do skupiny fluoroquinolonových antibiotik.

Fluoroquinolony byly syntetizovány jako antibiotika pro humánní i veterinární lékařství, kde se používají k léčbě chorob působených patogenními enterobakteriemi. Působí jak proti gram-negativním bakteriím, např. *Pseudomonas aeruginosa*, tak i na infekce působené gram-pozitivními koky, např. *Staphylococcus aureus*<sup>[1], [2]</sup>. Jak ale vyplývá ze studie Hoopera<sup>[3]</sup>, jsou fluoroquinolony k léčbě infekcí působených gram-pozitivními koky využívány až jako antibiotika druhé volby, protože tyto bakterie jsou vůči nim částečně rezistentní kvůli mutaci v DNA polymeráze, což vede k velké rozmnožovací schopnosti bakterie, a použitá dávka antibiotika je obvykle nedostačující.

Fluoroquinolony vznikly modifikací quinolonového jádra. Oproti běžnému quinolonovému jádru mají v pozici C-6 vložen atom fluoru a v pozici C-7 piperazinylovou skupinu či jiný dusíkový heterocyklus<sup>[4]</sup>. Struktura fluoroquinolonu a příklady strukturních vzorců několika zástupců fluoroquinolonových antibiotik jsou znázorněny na Obr.1.



Obr.1: Struktura několika vybraných zástupců fluoroquinolonových antibiotik: fluoroquinolonu, ciprofloxacinu, enrofloxacinu, levofloxacinu, moxifloxacinu a norfloxacinu.

Kromě fluoroquinolonů uvedených na Obr.1 jsou hojně používanými fluoroquinolony jsou kys. nalidixová, cinoxacin, rufloxacin, lomefloxacin, ofloxacin a sarafloxacin.

Fluoroquinolony inhibují enzymy účastnící se DNA replikace a prokaryotické transkripce a to DNA-gyrázu (někdy označovanou jako topoizomerázu II) a topoizomerázu IV. V důsledku této inhibice se bakterie nemůže rozmnožovat. O tom, na jakou bakterii bude antibiotikum účinné, rozhoduje substituční skupina v pozici C-7. Atom fluoru v pozici C-6 umožňuje snadnější pronikání do bakteriální buňky <sup>[5]</sup>. Podle studie Anderssona et al. <sup>[6]</sup> mají fluoroquinolony široké spektrum využití a nízké vedlejší účinky. Použití fluoroquinolonových antibiotik je uváděno nejen u velkochovů drůbeže a skotu, ale také při léčbě onemocnění domácích mazlíčků <sup>[7], [8]</sup>. V lidském organismu podléhají fluoroquinolony metabolické přeměně jen zčásti – více jak 50 % je z organismu vyloučeno močí (ciprofloxacin metabolizován z 20 – 40 %) <sup>[1]</sup>. Jak uvádí ve své studii Sharma et al. <sup>[1]</sup>, biologické poločasy jednotlivých fluoroquinolonů se významně liší, např. kyselina nalidixová má biologický poločas 60 – 90 min <sup>[2]</sup>, norfloxacin 3,7 hodin, ciprofloxacin 4,2 hodin, levofloxacin 6,78 hodin, moxifloxacin 9,6 hodin a rufloxacin 34,3 hodiny.

Podle studie autorů Giger et al. <sup>[9]</sup> je jedním z nejpoužívanějších fluoroquinolonových antibiotik ciprofloxacin – systematickým chemickým názvem 1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-[1-piperazinyl]-3-quinolon-karboxylová kyselina.

Toto antibiotikum s širokým spektrem účinku je podle praktického klasifikačního systému pro klinické využití fluoroquinolonů, který je rozděluje do čtyř generací na základě jejich účinku vůči pneumokokům a anaerobním mikroorganismům, členem tzv. druhé generace fluoroquinolonů. Antibiotika druhé generace, kam vedle ciprofloxacinu patří norfloxacin, lomefloxacin, ofloxacin a levofloxacin jsou účinná vůči aerobním gram-pozitivním bakteriím a zároveň jsou účinnější vůči gram-negativním bakteriím oproti první generaci fluoroquinolonů, kam patří např. kyselina nalidixová a cinoxacin. Nicméně antibiotika druhé generace stále nejsou významněji účinná vůči anaerobním bakteriím, jak ve své studii uvádí Andriole et al. <sup>[5]</sup>.

Ciprofloxacin byl poprvé uveden na trh v roce 1987, v současné době je dostupný v generických lékových ekvivalentech. Ciprofloxacin je využíván při infekcích močového nebo dýchacího ústrojí, ale také při léčbě kapavky, akutní osteomyelitidy, při onemocnění kostí, kloubů a trávicího traktu <sup>[5]</sup>; je též indikován na bakteriální infekce očí ve formě kapek <sup>[10]</sup>.

Fluoroquinolony jakožto antibiotika působí primárně na bakterie. Ovšem mnoho studií prokázalo jejich toxicitu vůči dalším organismům.

Podle Evropské legislativy <sup>[11]</sup> je ciprofloxacin klasifikován jako „velmi toxický pro vodní organismy“ s hodnotou EC<sub>50</sub> pod 1 mg/l <sup>a</sup> a „toxický pro půdní organismy“. Toxicita pro vodní organismy byla zkoumána např. ve studii Hallinga et al. <sup>[12]</sup>, kdy bylo stanoveno EC<sub>50</sub> pro bakterie žijící v odpadním kalu na 0,006 – 0,61 mg/l, pro sinici *Microcystic aeruginosa* bylo stanoveno EC<sub>50</sub> na 0,005 mg/l. Pro vodní rostlinu *Lemna gibba* byla stanovena EC<sub>50</sub> = 0,25 mg/l <sup>[13]</sup>. Pro řasu *Selenastrum capricornutum* byla však zaznamenána vyšší hodnota (EC<sub>50</sub> = 2,97 mg/l) <sup>[12]</sup>, což souvisí s tím, že sinice je prokaryotický organismus, zatímco řasa je eukaryotický organismus.

Jak uvádí Andriole <sup>[5]</sup>, fluoroquinolony vykazují genotoxické účinky, zejména po expozici UV záření. Proto je při léčbě infekcí těmito preparáty doporučováno vyhnout se expozici slunečního záření. Prokázali, že zářením vyvolaný nejvyšší genotoxický účinek vykazoval lomefloxacin, menší fleroxacin a nejméně účinný byl ciprofloxacin. Studie Mina et al. <sup>[14]</sup> prokázala, že genotoxicita je významně ovlivněna polohou a sterickými vlastnostmi substituentů navázaných na quinolonové jádro. Vyšší genotoxicitu vykazují fluoroquinolony, které mají navázaný substituent s větším objemem nebo kladným nábojem v pozici 1 a substituent s malým objemem nebo negativním nábojem v pozicích 7 a 8 (čísluje se od heteroatomu dusíku proti směru hodinových ručiček).

Kvůli širokému použití fluoroquinolonů ve veterinární medicíně byly v Evropské unii upraveny normy jejich zbytkových koncentrací v produktech živočišné výroby podle Nařízení komise (EU) č.37/2010 <sup>[15]</sup> z roku 2009 o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních reziduí v potravinách živočišného původu. Tak např. pro enrofloxacin, jehož zbytková koncentrace v produktech živočišné výroby je stanovena jako součet koncentrace enrofloxacinu a jeho metabolitu ciprofloxacinu v hovězím mase, je stanovena maximální hodnota 100 µg/kg a maximálně 300 µg/kg v ledvinách.

---

<sup>a</sup> EC<sub>50</sub> je definována jako střední účinná koncentrace, tedy poloviční hodnota mezi nulou a maximální koncentrací způsobující daný efekt při zvoleném čase působení.



Vzhledem k tomu, že velké množství fluoroquinolonů se vylučuje z organismů v nezměněné podobě, dostávají se tyto látky z nemocnic a chovných zařízení do odpadních vod. Koncentrace těchto látek se pohybuje obvykle v jednotkách až desítkách  $\mu\text{g/l}$ , jak ukazují údaje z Tab. I.

Tab. I.: Koncentrace fluoroquinolonů v odpadních vodách.

místo	antibiotikum	koncentrace [ $\mu\text{g/l}$ ]	zdroj
nemocnice Viet Duc v Hanoi (Vietnam)	ciprofloxacin	10,9	[16]
	norfloxacin	3,4	
Univerzitní nemocnice v Curychu (Švýcarsko)	ciprofloxacin	21,2	[17]
	norfloxacin	5,6	
Nemocnice v Santa Fe (Nové Mexiko)	ofloxacin	4,9	[18]
chovná zařízení (Kalifornie)	monensin	0,4	[19]

Ciprofloxacin je detekován obvykle v koncentracích  $\text{ng/l}$  až  $\mu\text{g/l}$ . Jsou ale známy i případy řádově vyšších koncentrací, např. v odtoku z čistírny odpadních vod farmaceutického průmyslu v Indii byla zaznamenána koncentrace vyšší než  $31 \text{ mg/l}$  <sup>[20]</sup>. V přírodních vodách byly detekovány fluoroquinolony v koncentracích jednotek až stovek  $\text{ng/l}$ . Zuccato et al. <sup>[21]</sup> detekovali fluoroquinolony v italské řece Po v rozmezí koncentrací  $5\text{-}10 \text{ ng/l}$ . Brown et al. <sup>[18]</sup> ovšem detekovali fluoroquinolony v řece Rio Grande v Novém Mexiku o koncentraci  $300 \text{ ng/l}$ .

Koncentrace antibiotik v přírodních vodách je závislá na stabilitě antibiotika v podmínkách daného vodního tělesa <sup>[22]</sup>. Koncentrace může být snížena sorpcí na sedimentech nebo chemickými reakcemi, z nichž nejvýznamnější role je přisuzována obvykle hydrolýze a biotransformaci, jak uvádí ve své práci Kotyza et al <sup>[23]</sup>. Mohou se ale uplatnit i další reakce, např. fotochemická degradace.

Podle studie Kotyzy et al. <sup>[23]</sup> a Chemy et al. <sup>[24]</sup> fluoroquinolony nejsou efektivně odbourány v čistírnách odpadních vod (například míra odstranění ciprofloxacinu se pohybuje kolem  $60 \%$ ), k jejich významnému ale zdaleka ne úplnému odstranění dochází sorpcí na aktivovaném kalu <sup>[25]</sup> nebo aktivním uhlí <sup>[26]</sup>. Efektivní je také sorpce na montmorillonitu <sup>[25]</sup>. To je využíváno při čištění odpadních vod, kdy je  $80\text{-}90 \%$

ciprofloxacinu odstraněno sorpcí na kalu. Sbíraný kal pak obsahuje ciprofloxacin obvykle okolo 3 mg/kg [27].

V prostředí přírodních vod, kam se odtokem z čistíren dostávají, se pak chovají jako perzistentní látky, protože jsou odolné vůči hydrolýze a biodegradaci [22], [28], [29], [30]. V důsledku toho představují značné riziko, neboť mohou významně přispívat k rozvoji bakteriální rezistence [31]. Např. u drůbeže byla objevena bakterie *Campylobacter jejuni*, která je rezistentní vůči fluoroquinolonům [32].

Neodbourané léky se též dostávají do potravního řetězce - bylo prokázáno, že dochází k akumulaci v rybách. Např. studie autorů Gao et al. [33] zmiňuje biokoncentrační faktor ciprofloxacinu u karase obecného 3262 l/ kg <sup>b</sup>. A studie He et al. [34] uvádí zbytkovou koncentraci norfloxacinu v mase králíčkovce tmavého 254 ng/g.

Povrchové vody jsou často využívány jako zdroje pitné vody. Vzhledem ke kontaminaci povrchových vod antibiotiky, dostávají se do řek a nádrží, které slouží jako zdroje pitné vody, do popředí zájmu ohledně obsahu antibiotik včetně antibiotik fluoroquinolonových. Příkladem takové práce je studie Ye et al. [35], kteří zkoumali obsah fluoroquinolonových antibiotik v zásobních zdrojích pitné vody v Severní Karolíně. Jejich výsledky ukazují, že v pěti zkoumaných nádržích byla tato skupina látek nalezena a to v koncentracích: ciprofloxacin v rozmezí 8,3-70 ng/l, norfloxacin v rozmezí 37-64 ng/l, enrofloxacin v rozmezí 20-49 ng/l a sarafloxacin 15 ng/l .

V důsledku kontaminace přírodních vod polutanty obecně je vyvíjeno velké úsilí o nacházení procesů, kterými by bylo možno tyto antropogenní znečišťující látky z vodního prostředí odstranit.

---

<sup>b</sup> biokoncentrační faktor (BCF) vyjadřuje jakou má chemická látka tendenci se akumulovat v živém organismu. Lze ho určit buď počtetně jako  $\log K_{ow}$  – v tomto případě je bezrozměrnou veličinou a nabývá obvyklých hodnot 1 – 1000 000, nebo bioakumulačním testem, kdy  $BCF = \text{koncentrace látky v rybě (mg/kg)} / \text{koncentrace látky v okolním prostředí, (obvykle mg/l)}$ . Jednotka BCF je tedy l/kg. BCF může být také vyjádřen jako rychlostní konstanta příjmu ( $k_1$ )/ rychlostní konstanta vyloučení ( $k_2$ ).

U resistantních antibiotik, u nichž přirozené procesy jako hydrolýza a biodegradace jsou málo účinné, bylo vyzkoušeno mnoho způsobů odstraňování z vodních zdrojů – některé z nich jsou uvedeny v Tab. II.

Tab. II.: Procesy pro odstranění fluoroquinolonů.

proces	zdroj
koagulace, sedimentace	[36]
biodegradace (houba <i>Gloeophyllum striatum</i> )	[37]
fototransformace	[38]
chlorace	[39]
ozonizace	[40]
adsorpce	[41]
	[42]
	[43]

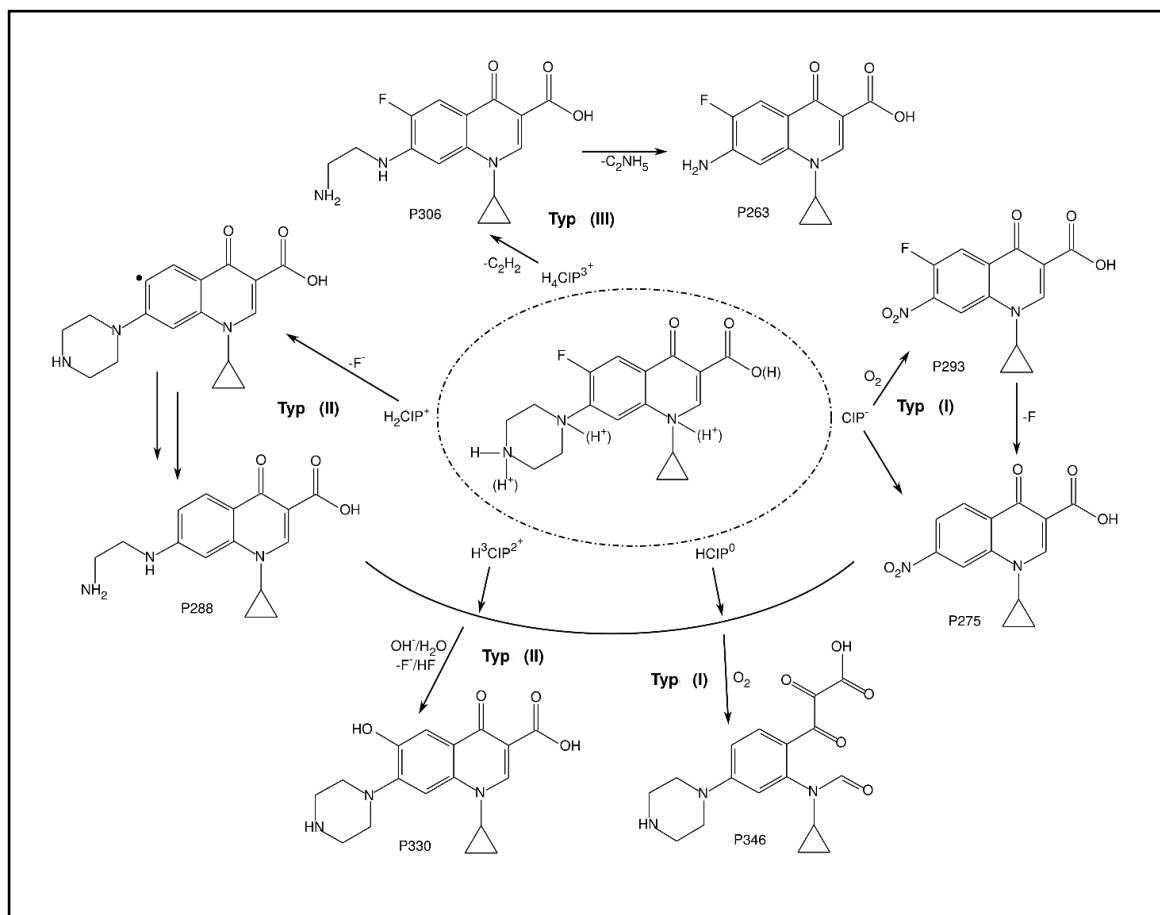
Fotochemickou degradací antibiotik ze skupiny fluoroquinolonů se zabývá řada prací, v mnohých z nich je používáno sluneční nebo simulované sluneční světlo jako zdroj záření.

Ve studii autorů Sturini et al. <sup>[44]</sup> byla studována fotochemická degradace marbofloxacinu a enrofloxacinu v povrchových vodách vystavených letnímu slunečnímu záření (45° sev. šířky, 25-30 °C). S použitím roztoků o koncentraci 5-50 µg/l bylo pozorováno úplné odbourání po jednogodinové expozici. Na rychlost odbourávání měly negativní vliv jednak ionty Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup> a jednak přídavek huminových kyselin (docházelo ke zpomalení reakce), naopak ionty fosforečnanu způsobily urychlení.

V práci autorů Ge et al. <sup>[45]</sup> byla studována kinetika odbourávání ciprofloxacinu, enrofloxacinu, levofloxacinu a dalších fluoroquinolonů za podmínek simulovaného slunečního záření odpovídajícího 45° severní šířky v létě. Poločasy reakcí se pohybovaly od jednotek minut (1,25 min pro enrofloxacin) do jedné hodiny (58 minut pro balofloxacin). I v této práci byl pozorován inhibiční efekt huminových kyselin a některých dalších látek jako dusičnanů či monochloroctové kyseliny.

Studie autorů Wei et al. <sup>[46]</sup> se zabývaly fotoreaktivitou protonizovaných forem ciprofloxacinu při ozáření simulovaným slunečním zářením. U formy dominantní v kyselém pH (pH = 2), H<sub>4</sub>CIP<sup>3+</sup>, fotolýze podléhá především piperazinylový kruh, zatímco forma H<sub>2</sub>CIP<sup>+</sup> dominantní při pH = 4,5 podléhá především defluorinaci a pro formy

$H_3CIP^{2+}$  (pH = 7),  $HCIP^0$  (pH = 9,5), a  $CIP^-$  (pH = 12) je charakteristická oxidace. Všech 5 forem může odštěpit fluor reakcí s hydroxylovým radikálem za vzniku hydroxylovaných produktů, ale  $H_2CIP^+$  může odštěpovat  $F^-$  a alkylový radikál. Reakční schéma je znázorněno na Obr.2.



Obr.2: Vzniklé protonizované formy ciprofloxacinu při jeho ozařování simulovaným slunečním záření v závislosti na pH.

Odbourávání ciprofloxacinu, norfloxacinu a enrofloxacinu v různých vodách (řeka a syntetická odpadní voda odpovídající složení vody z farmaceutického průmyslu) při ozáření simulovaným slunečním zářením sledovali Babic et al. [47]. Zjistili, že na typ reakce u ciprofloxacinu má vliv pH – zatímco při pH = 4 byly hlavními procesy reakce na quinolonovém jádře, při pH = 8 dominovaly reakce na postranních řetězcích.

Fotodegradaci ciprofloxacinu, enrofloxacinu, danofloxacinu, marbofloxacinu a levofloxacinu ve vodě z městské čistírny odpadních vod vystavené v otevřené skleněné nádobě (hloubka 20 mm a vystavený povrch 280 x 200 mm) záření slunečního simulátoru

s výkonem  $250 \text{ Wm}^{-2}$  se zabývali Sturini et al. [4]. Sledovali účinnost odbourávání, identifikovali některé produkty reakce a provedli též test toxicity fotoproduktů na *V. fischeri*. Rychlostní konstanta odbourávání ciprofloxacinu v městské čistírně odpadních vod byla  $0,1106 \text{ min}^{-1}$ , identifikovány byly čtyři fotoprodukty.

V některých pracích byl studován fotochemický rozklad fluoroquinolonů vlivem vysokoenergetického UV záření, tzv. fotolýza, při níž se obvykle využívají nízkotlaké rtuťové výbojky poskytující monochromatické světlo o vlnové délce 254 nm.

V práci autorů Guo et al. [48] byla jako zdroj záření použita nízkotlaká rtuťová výbojka (254 nm, 17 W) a fotochemický rozklad ciprofloxacinu byl proveden v otevřeném skleněném fotoreaktoru (objem 60 ml, průměr 8,8 cm). V této práci byl zkoumán vliv pH na degradaci ciprofloxacinu, přičemž bylo zjištěno, že ciprofloxacin se nejlépe fotolyticky degraduje při  $\text{pH} = 7$  (degradace 81%), v zásaditém prostředí efektivita degradace klesá (při  $\text{pH} = 9,2$  degradace 73 % , při  $\text{pH} = 11$  degradace 66 %), nejhůře se však degraduje v kyselém prostředí (při  $\text{pH} = 2,3$  degradace 12% a při  $\text{pH} = 4$  téměř žádná degradace – pouze 1%). Autoři zkoumali též vliv  $\text{H}_2\text{O}_2$  na rychlost fotodegradace a zjistili, že optimální koncentrace  $\text{H}_2\text{O}_2$  je 5 mM (při nižší koncentraci je reakce zpomalena nedostatek vzniklých  $\cdot\text{OH}$ , naopak při vyšších koncentracích  $\text{H}_2\text{O}_2$  předpokládají autoři absorpci záření peroxidem vodíku). Degradace je inhibována také přítomností  $\text{CO}_3^{2-}$ .

V práci autorů Mahdi et al. [49] byla jako zdroj pro degradaci ciprofloxacinu použita nízkotlaká rtuťová výbojka (254 nm, 15W), přidáván byl  $\text{H}_2\text{O}_2$  a hydrogenperoxosíran, reakce byla prováděna při teplotě  $25^\circ\text{C}$ . Pomocí HPLC /MS byly bez přídavku hydrogenperoxosíranu identifikovány 4 fotoprodukty, z nichž tři byly shodné s fotoprodukty P306, P330 a P263 z Obr.2. V reakční směsi s přídavkem hydrogenperoxosíranu vznikalo 9 fotoproduktů. Bylo zjištěno, že mineralizace (měřena jako TOC) je závislá na koncentraci hydrogenperoxosíranu. Rychlost mineralizace vzrůstala z 12% na 100% pokud koncentrace hydrogenperoxosíranu vzrostla z 0,2 mM na 2,5 mM. Pokud byl poměr  $[\text{hydrogenperoxosíran}]/[\text{ciprofloxacin}] = 20$  došlo k úplné mineralizaci ciprofloxacinu po 60 min. Bylo zjištěno, že  $\text{HCO}_3^-$  je schopný aktivovat hydrogenperoxosíran.

Pro degradaci fluoroquinolonů byly zkoušeny i další techniky.

Např. v přehledném článku autorů Poyatos et al. [50] jsou popsány jednotlivé pokročilé oxidační procesy, během nichž se generují  $\cdot\text{OH}$ , ty pak oxidují polutant na  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  a anorganický ion. Tyto procesy se dělí na procesy probíhající v homogenním roztoku

a procesy probíhající v přítomnosti polovodičového katalyzátoru v heterogenní fázi. Homogenní procesy pak mohou využívat energii UV záření často v kombinaci s oxidačními činidly jako peroxid vodíku, ozón či foto - Fentonovu reakci (kombinace  $\text{Fe}^{2+}$  a peroxidu vodíku), energii ultrazvuku (opět v některých případech v kombinaci s oxidačními činidly jako peroxid vodíku a ozón) případně elektrochemickou oxidací či chemickou katalytickou oxidací.

U heterogenních procesů se využívá nejčastěji fotokatalýza na polovodičích, případně katalytická a fotokatalytická ozonizace.

V práci autorů Taicheng et al. [51] byl ciprofloxacin degradován procesem heterogenní fotokatalýzy při  $25^\circ\text{C}$  (intenzita záření  $0,38 \text{ mW/cm}^2$ ). Jako zdroj záření byla použita vysokotlaká rtuťová výbojka (maximální energie při  $365 \text{ nm}$ , příkon  $125\text{W}$ ) a jako katalyzátor  $1,5 \text{ g/l TiO}_2$  (forma anatas). V závislosti na pH byla měřena rychlostní konstanta a poločas rozpadu. Optimální pH pro degradaci ciprofloxacinu bylo stanoveno na hodnotu 7 (rychlostní konstanta  $0,25 \text{ min}^{-1}$  a poločas rozpadu  $2,8 \text{ min}$ ). Při  $\text{pH} = 11$  však byl rychlý pokles rychlostní konstanty na  $0,07 \text{ min}^{-1}$  (poločas rozpadu  $9,4 \text{ min}$ ).

Identifikací produktů fotochemické degradace ciprofloxacinu se zabývá řada prací [31], [52], [53], [54] a [55].

V práci Hubicka et al. [52] byl ciprofloxacin vystaven záření o vlnových délkách  $240 \text{ nm} - 280 \text{ nm}$  po dobu  $96 \text{ h}$ , identifikovány byly dva produkty a to 7-amino-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-qunolin-3-karboxylová kyselina a 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-qunolin-3-karboxylová kyselina.

Stejně produkty byly nalezeny u degradace ciprofloxacinu v práci Hubicka et al. [53], v níž byl ciprofloxacin (ale též moxifloxacin, norfloxacin a ofloxacin) vystaven UVA záření ( $320 - 400 \text{ nm}$ ) po dobu  $113 \text{ dní}$  při  $20^\circ\text{C}$  a relativní vlhkoti  $60 \%$ . Za těchto podmínek byla degradace ciprofloxacinu málo účinná ( $15,56 \%$  odbouráno). U všech studovaných látek byla pozorována tvorba produktů, které vznikají dealkylací v pozici C-7 a otevřením kruhu.

Batchu et al. [31] zmiňuje 8 fotodegradačních produktů ciprofloxacinu za použití simulovaného slunečního záření o vlnové délce  $254 \text{ nm}$ . Výsledky ukazují, že vznikaly monohydroxylované a dihydroxylované (záměna F za OH) produkty, hlavními produkty však byly 7-amino-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-qunolin-3-karboxylová

kyselina a 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyklopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-karboxylová kyselina, tedy produkty zmíněné identifikované též Hubickou et al.<sup>[52]</sup>. Dále byly identifikovány produkty C5, C6, C7 a C8, přičemž produkt C7 vznikl dehalogenací.

V práci autorů Ou et al.<sup>[54]</sup> byla zkoumána degradace ciprofloxacinu ozářeného UV-LED zdrojem světla o vlnových délkách 280 a 310 nm, v reakční směsi o koncentraci ciprofloxacinu 10 mg/l při pH= 6,5 – 7,2 (fosfátový pufr 5,0 mM) při teplotě 25°C, za absence i za přítomnosti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (reakce zastavena přidáním Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), byly identifikovány pouze 3 produkty (substituce C-F pomocí OH, připojení OH na cyklohexen a rozpojení piperazinového kruhu).

Práce autorů Sayed et al.<sup>[55]</sup> využila pro degradaci ciprofloxacinu gamma záření, kdy byl ciprofloxacin o koncentraci 4,6 mg/l skoro úplně degradován při absorbované dávce 870 Gy. Hlavním degradačním produktem byly organické kyseliny, které byly detekovány pomocí UPLC-MS/MS a IC ve formě CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> a HCOO<sup>-</sup>.

Pokud jde o kinetiku odbourávání, je reakce popisována kinetikou prvního řádu<sup>[7], [4], [56], [45], [44], [57], [47], [58], [55], [59]</sup>.

Podle některých studií<sup>[37,60]</sup> ciprofloxacin ztrácí toxické účinky defluorací, dekarboxylací, hydroxylací nebo oxidací aminové skupiny. K těmto reakcím dochází při fotochemických reakcích fluoroquinolonů.

Chemickými a fotochemickými reakcemi obecně mohou vznikat též látky, které mají stejnou, případně i vyšší toxicitu než původní látka. Studie autorů Paula et al.<sup>[61]</sup> uvádí, že toxicita ozářených roztoků ciprofloxacinu vůči *Escherichia coli* je zanedbatelná oproti neozářenému roztoku ciprofloxacinu. Naproti tomu existuje studie autorů Sturini et al.<sup>[62]</sup>, která zmiňuje vysokou toxicitu ozářených roztoků ciprofloxacinu na *E.coli* a také studie autorů Ge et al.<sup>[63]</sup>, v níž je řečeno, že toxicita fotoproduktů ciprofloxacinu na *E.coli* je stejná jako ciprofloxacinu samotného. Ve studii autorů Sory et al.<sup>[64]</sup>, kdy byla zkoumána toxicita ciprofloxacinu a jeho fotoproduktů na korýši *Daphnia magna*, zelené řase *Pseudokirchneriella subcapitata* a luminiscenční bakterii *Vibrio fischeri* se píše, že ozářené i neozářené roztoky vykazují stejně vysokou toxicitu, protože quinolonové jádro zůstalo během fotodegradace zachováno.

Velmi zajímavá je studie autorů Silvy et al.<sup>[65]</sup>, v níž zkoumali toxicitu reakční směsi ciprofloxacinu ozářeného v přítomnosti polovodiče TiO<sub>2</sub>; toxicita ozařovaného roztoku vůči *Vibrio fischeri* zpočátku klesala s dobou ozáření, ale po 15 min výrazně vzrostla na

55% původní hodnoty a po 45 min na 70%, což dokazuje vznik toxického produktu z meziproductů reakce.

Fotochemicky podmíněná je také tzv. fototoxicita. Tento termín se používá tehdy, jestliže po vpravení látky do organismu se projeví negativní zdravotní následky při expozici organismu slunečnímu záření.

Podle studie autorů Hayashi et al.<sup>[66]</sup>, v níž byla testována fototoxicita fluoroquinolonů na myších, souvisí fototoxicita se substituenty navázanými v pozici 1 a 8 na quinolonovém jádře. Pokud byl v pozici 8 atom halogenu, tak molekula byla toxicitější než pokud byl navázán vodík a v případě navázání methoxy skupiny již fluoroquinolony nebyly významně toxické. Pokud však byl v pozici 1 navázán cyklopropyl nebo ethyl, vykazovaly tyto molekuly stejnou fototoxicitu jako ty, které měly v pozici 8 navázaný atom halogenu.

## **MATERIÁLY A METODY:**

Ciprofloxacin ( $M = 331,3 \text{ g/mol}$ ) v čistotě  $\geq 98 \%$  byl zakoupen od firmy Sigma – Aldrich. Zásobní roztok ciprofloxacinu byl připraven rozpuštěním 3,3 mg ciprofloxacinu ve 2 ml 0,1M HCl a 98 ml deionizované vody. Pro úpravu pH byl použit hydroxid sodný o koncentraci 40 %.

$\text{FeCl}_3$  byl zakoupen u firmy Lachema, jeho roztok byl připraven rozpuštěním v 0,2 M HCl na výslednou koncentraci 0,16 mol/l.

UV – VIS spektra byla měřena přístrojem UV – VIS spectrophotometer SHIMADZU typu UV – 1601 s použitím softwaru UV Probe.

Chromatografická stanovení pomocí HPLC byla prováděna na přístroji Thermo Scientific Dionex Ultimate system (USA) s kolonou Phenomenex Kinetex<sup>®</sup> 5 mm EVO C18, 100Å LC, 30 x 2,1 mm. Jako mobilní fáze byla použita směs 0,1 % HCOOH ve vodě a acetonitrilu (1:1 ve vodě) v poměru 92:8. Eluce byla prováděna isokraticky. Průtok mobilní fáze byl 1 ml/min, nastříkovaný objem vzorku byl 20  $\mu\text{l}$ . Pro zpracování chromatografických dat byl použit program Chromeleon. Pro detekci byly použity detektory – spektrofotometrický s diodovým polem PDA 3000RS a fluorescenční FLD 3000RS s excitační vlnovou délkou 289 nm a emisní vlnovou délkou 446 nm. Vlnové délky spektrofotometrické detekce byly 280 nm a 317 nm.



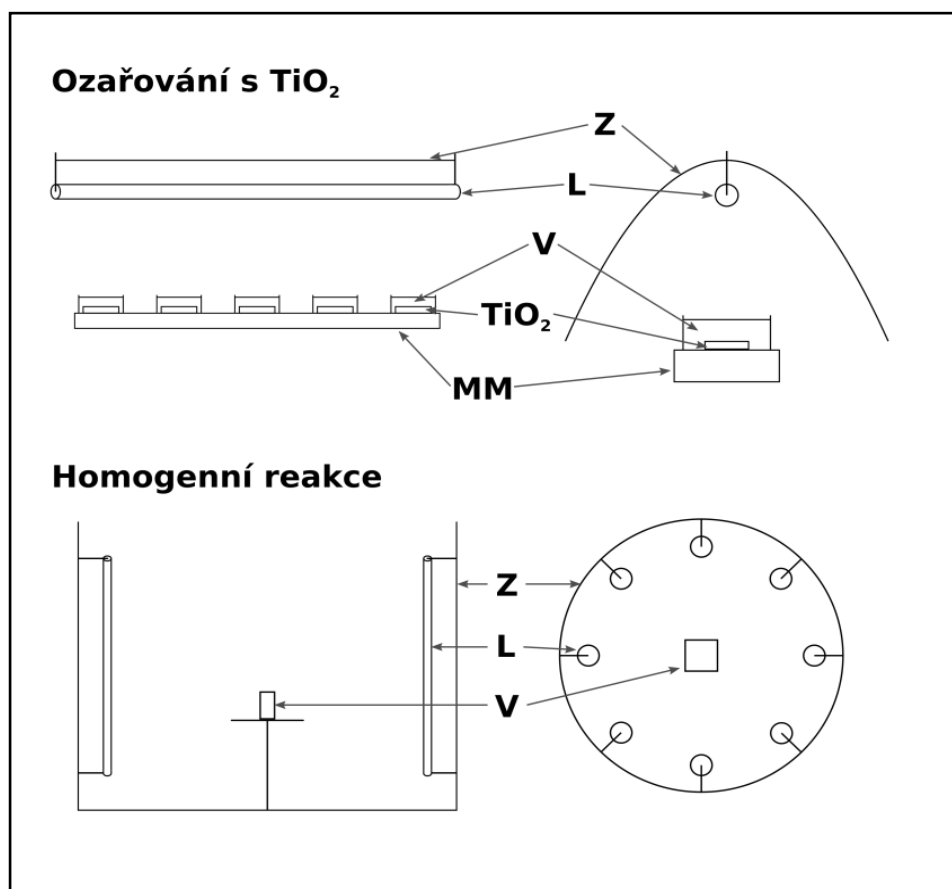
Při reakci v homogenní fázi v neutrálním i v kyselém prostředí byly ozařovány vzorky o objemu 3 ml. Pokud bylo přidáváno  $\text{Fe}^{3+}$ , bylo odměřeno 30 ml roztoku ciprofloxacinu a k němu přidáno 5  $\mu\text{l}$  zásobního roztoku  $\text{FeCl}_3$ . Ze vzniklého roztoku byly pipetovány vždy 3 ml pro ozařování. Ozařování bylo prováděno ve skleněných kyvetách s víčkem v reaktoru Ravonet RPR 100 osazeném 14 lampami RPR 3000Å, které emitují záření v rozmezí 250 – 350 nm; použitím skleněných kyvet bylo odstraněno záření o vlnových délkách kratších než 300 nm.

Přítomnost  $\text{F}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  a  $\text{HCOO}^-$  v ozářeném i neozářeném roztoku ciprofloxacinu s přidavkem i bez přidavku  $\text{Fe}^{3+}$  byla stanovena metodou iontové chromatografie. Chromatografická stanovení pomocí IC byla prováděna na přístroji Dionex ISC 3000 s kolonou Dionex Ion Pack AS11 – HC, 2 x 250 mm, při teplotě 18 °C, za použití předkolonky Dionex Ion Pack AG 11 - HC. Jako mobilní fáze byl použit KOH tvořený generátorem eluentu EG C III KOH, s použitím supresoru AERS 500. Průtok mobilní fáze byl 0,3 ml/min, kdy byl testován gradient 0 – 50 mmol/l  $\text{OH}^-$ . Důležité píky (fluorid, octan, mravenčan) byly měřeny isokraticky při 1 mmol/l  $\text{OH}^-$ . Nastříkované množství činilo 30 ml a 15 ml. Naměřené hodnoty byly zpracovány softwarem Chromeleon 7.

Heterogenní fotokatalýza byla prováděna na imobilizovaném  $\text{TiO}_2$ . Do pěti krystalizačních misek s plochým dnem bylo odpipetováno po 5 ml roztoku ciprofloxacinu, který byl připraven rozpuštěním 4,1 mg ciprofloxacinu ve 4 ml 0,1M HCl a 96 ml destilované vody. Pro úpravu pH (reakce v neutrálním prostředí) byl použit NaOH. V každé misce bylo umístěno mikroskopické podložní sklo s vrstvou  $\text{TiO}_2$  ( $0,5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) a magnetické míchadlo tak, aby se nedotýkaly. Vzorky byly ozařovány na pětímístné magnetické míchače IKA RO 5. Jako zdroj záření byla použita lampa Phillips TL-D 15W/08, která emituje záření 350 - 410 nm. Teplota během ozařování byla cca 31,5 °C. Kyselé vzorky byly nejprve ozařovány po dobu 0, 1, 2, 4, 6 a 9 minut. Protože však byl zjištěn malý úbytek ciprofloxacinu, byla provedeno nové ozařování kyselých vzorků a to po dobu 0, 8, 17, 25, 35 a 45 minut. Tyto ozářené vzorky byly kvantitativně převedeny do odměrných baněk (10 ml). Neutrální vzorky byly ozařovány jen po dobu 0, 1, 2, 4, 6 a 9 minut.

Zářivý tok byl měřen pomocí Lutron UV A, celkový zářivý tok v oblasti vlnových délek 320 - 390 nm (rozsah přístroje) vyzářený za jednotku času byl spočítán pro ozařovanou plochu; jeho hodnota pro reaktor Rayonet byla 4,5 W, pro lampu Phillips TL-D 15W/08 byla 9,3 W.

Schéma obou aparatur používaných k ozařování jsou zobrazena na Obr.3.

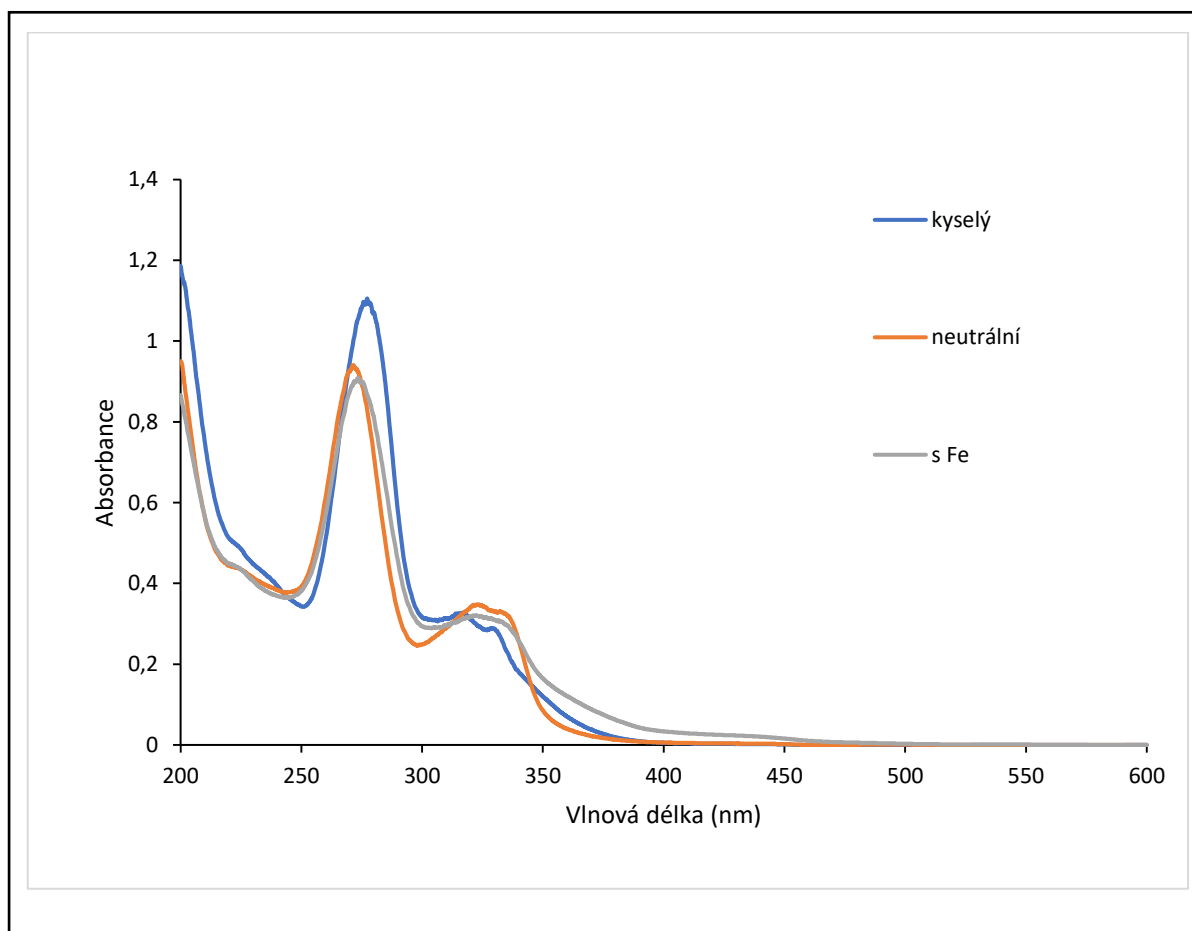


Obr.3: Schémata aparatur na ozařování s TiO<sub>2</sub> a pro homogenní reakci: Z – zrcadlo, L – lampa, V – vzorek k ozáření, TiO<sub>2</sub> – vrstva TiO<sub>2</sub> imobilizovaná na skle, MM – magnetická míchačka.

## VÝSLEDKY:

Absorpční spektrum ciprofloxacinu v UV a VIS oblasti je znázorněno na Obr. 4. Jak je patrné z Obr.4, ciprofloxacin významně absorbuje v UV oblasti (maximum u 277,4 nm), má ale též nezanedbatelnou absorbanci v oblasti nad 300 nm. Může tedy absorbovat krátkovlnnou část slunečního záření dopadajícího na zemský povrch. Přídavek železitých iontů nezmění nijak zásadně absorpční spektrum, jen mírně zvýší absorbance od 400 nm k 350 nm.

V kyselém pH má roztok ciprofloxacinu vyšší absorbanci při vlnové délce 280 nm než v neutrálním pH. Oblast 300 – 370 nm není vlivem pH nijak výrazně ovlivněna.



Obr.4: Absorpční spektra vodného roztoku ciprofloxacinu o koncentraci  $2,5 \times 10^{-5}$  M (8,25 mg/l) při pH = 2,78 v kyselém prostředí, při pH = 6,99 v neutrálním prostředí a s přídavkem Fe (III) v koncentraci 1,8 mg/l.

U roztoku ciprofloxacinu bylo testováno, jaká je u rozpuštěného antibiotika stabilita po rozpuštění ve vodě v závislosti na pH. Test byl prováděn při dvou teplotách, při teplotě 25°C a při teplotě 4°C, a to jak pro samotný ciprofloxacin tak pro ciprofloxacin s přídavkem Fe (III) o koncentraci 1,8 mg/l ve formě FeCl<sub>3</sub>. Roztoky byly po celou dobu uchovávány ve tmě. Roztoky, u nichž byla testována stabilita při nižší teplotě byly do automatického dávkovače pro HPLC analýzu vkládány těsně před začátkem měření. Výsledky testování stability po dobu 72 hodin v neutrálním roztoku (pH = 6,99) shrnuje Obr.5.

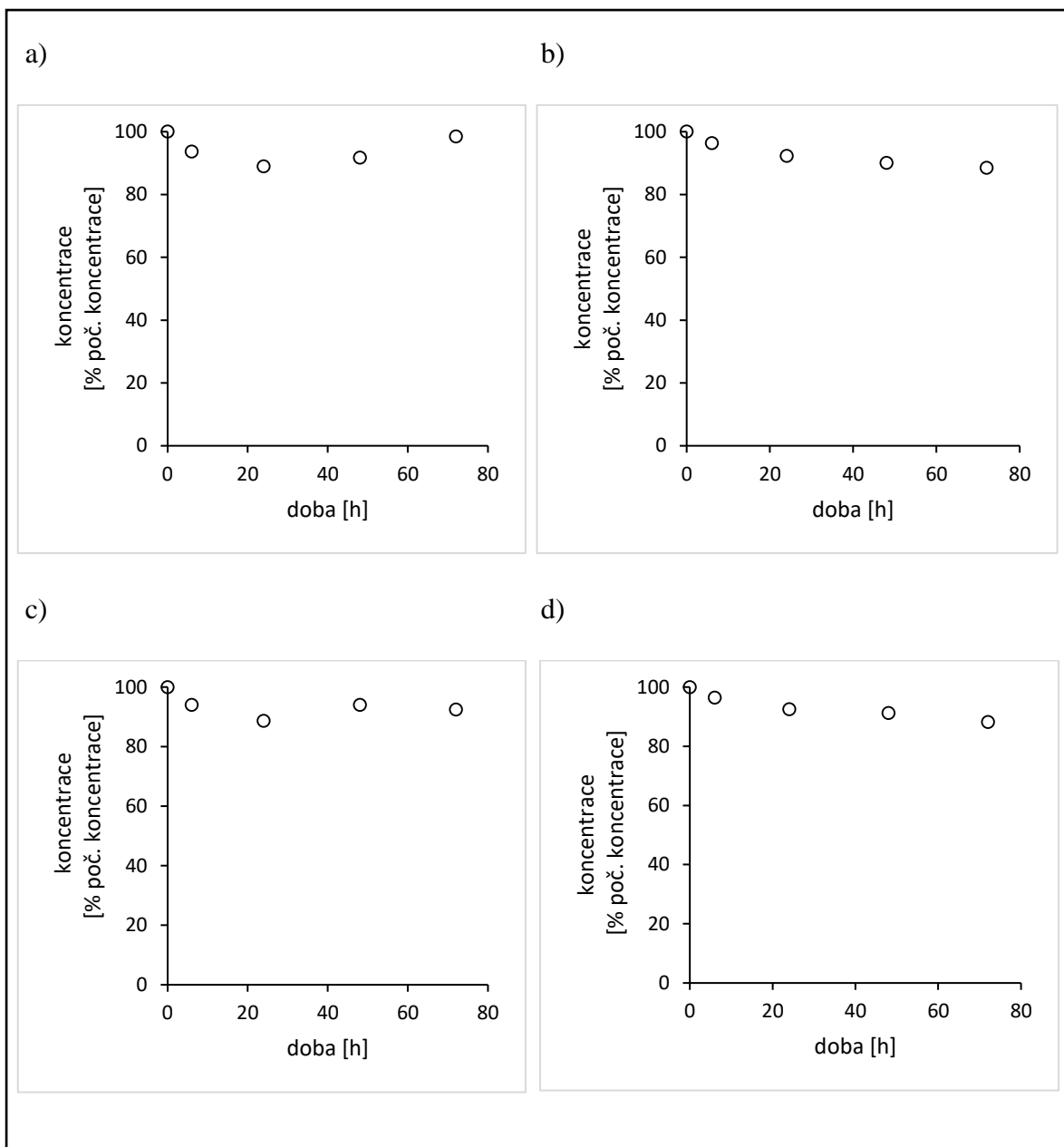
Jak je vidět z Obr.5, v průběhu sledovaného intervalu tří dnů (72 hodin) nedošlo k významnému poklesu koncentrace ciprofloxacinu.

Analogický test byl proveden i s roztokem ciprofloxacinu v kyselém prostředí (pH = 2,78), ani tam nedocházelo k úbytku ciprofloxacinu v intervalu 72 hodin.

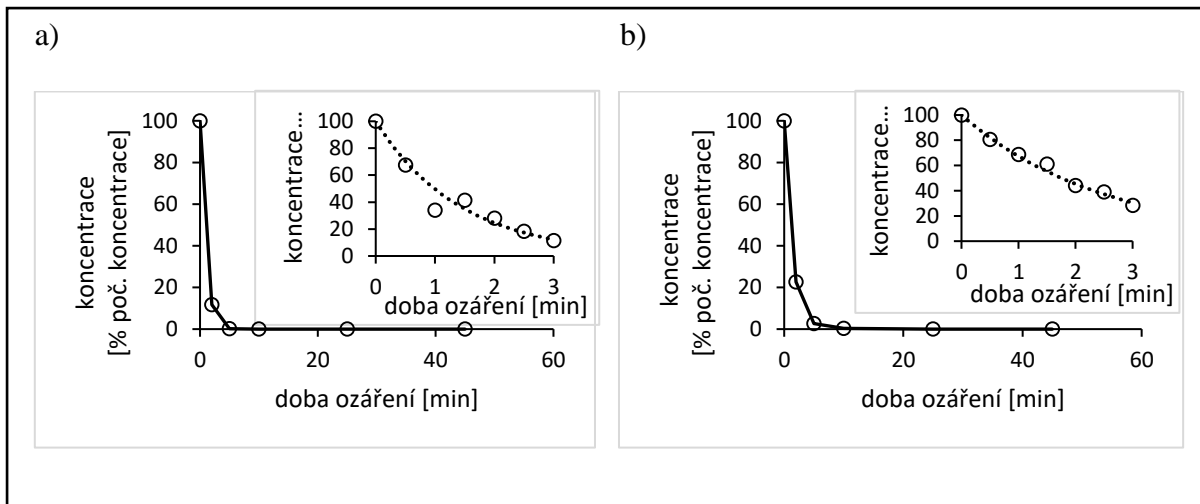
Fotochemická degradace vodného roztoku ciprofloxacinu byla prováděna v kyselém a v neutrálním prostředí a to jak bez přídavku tak s přídavkem Fe (III).

Výsledky fotochemické degradace ciprofloxacinu (34 mg/l) v neutrálním prostředí (pH = 6,85) ukazuje Obr. 6. V obou případech došlo k velmi rychlému odbourání ciprofloxacinu – po 5 minutách v reakční směsi bez Fe a po 10 minutách v reakční směsi s Fe (1,8 mg/l) byl veškerý ciprofloxacin degradován. Ve výřezu Obr.6 jsou ukázány výsledky proměření fotodegradace v kratším časovém intervalu; z těchto průběhů byly získány hodnoty rychlostních konstant s použitím kinetiky 1. řádu.

Stanovená rychlostní konstanta degradace ciprofloxacinu bez přídavku Fe v neutrálním pH je 0,701 min<sup>-1</sup>, rychlostní konstanta degradace ciprofloxacinu s přídavkem Fe v neutrálním pH je 0,406 min<sup>-1</sup>.

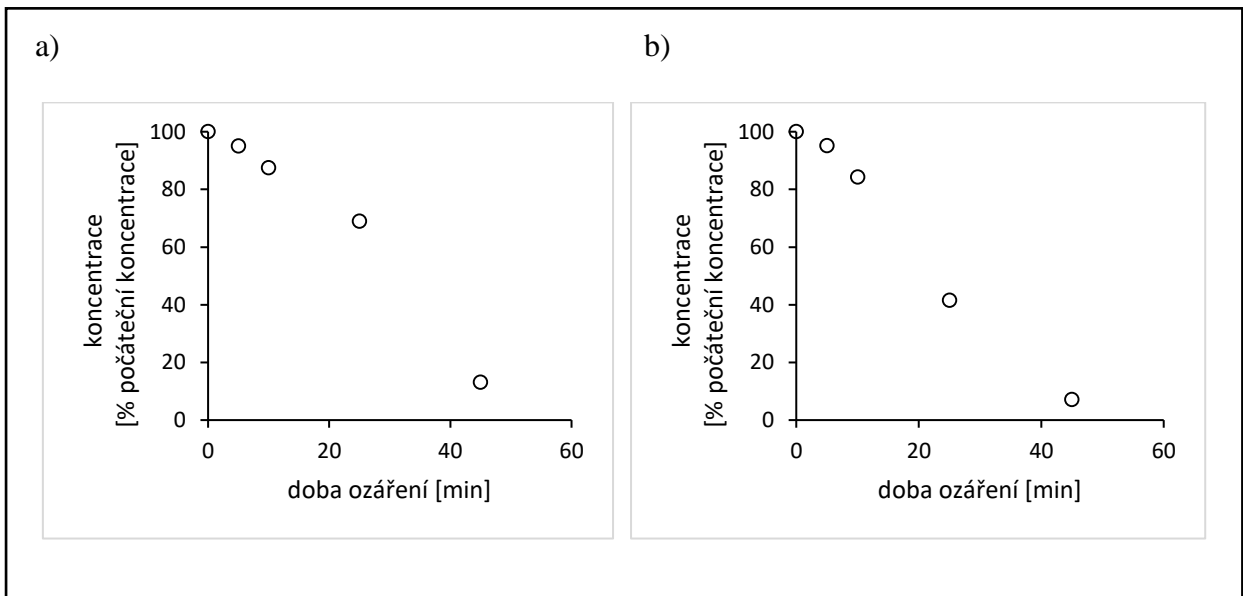


Obr.5: Ciprofloxacin test stability v neutrálním prostředí (pH = 6,99), počáteční koncentrace ciprofloxacinu 33 mg/l: a) bez Fe, 4 °C; b) bez Fe, 25 °C; c) s Fe, 4 °C; d) s Fe, 25 °C.



Obr.6: Degradace ciprofloxacinu v neutrálním prostředí (pH = 6,85): a) bez Fe, 25°C; b) s Fe, 25°C.

V kyselém prostředí (pH = 2,50) byl průběh fotochemického rozkladu ciprofloxacinu zásadně odlišný od průběhu v neutrálním prostředí. Jak ukazuje Obr.7, v reakční směsi bez přidaného Fe (III) dochází k téměř lineárnímu poklesu ve sledovaném intervalu, po 45 minutách je odbouráno 87 % počátečního množství ciprofloxacinu.



Obr.7: Degradace ciprofloxacinu (36 mg/l) v kyselém prostředí (pH = 2,50): a) bez Fe, 25°C; b) s Fe, 25°C.

V případě reakční směsi s Fe (III) je na počátku patrná prodleva, od cca 10. minuty dochází opět k prakticky lineárnímu poklesu koncentrace, po 45 minutách ozářování bylo odbouráno 93 % počátečního množství ciprofloxacinu.

Celkem bylo detekováno 7 degradačních produktů, které jsou označeny A – G podle retenčního času, v němž se při chromatografickém stanovení s použitím UV detektoru nebo fluorescenčního detektoru postupně objevují. Tyto produkty a jejich retenční časy jsou shrnuty v Tab.III. Produkty B, C, D a F byly nalezeny ve všech čtyřech experimentálních uspořádáních (kyselé x zásadité pH, bez přidaného Fe x s přidaným Fe). Produkty E, G v kyselém prostředí úplně chybí, produkt A ve 45 minutách v reakční směsi bez Fe na hranici detekovatelnosti, nevzniká však v roztoku s Fe. Nárůst fotodegradačních produktů s časem ozářování v neutrálním prostředí (pH = 6,85) s Fe i bez Fe je znázorněn v Příloze 1, nárůst fotodegradačních produktů v kyselém prostředí (pH = 2,50) s Fe i bez Fe je znázorněn v Příloze 2.

Produkty B, D mají v kyselém prostředí podobný průběh a produkt F vzniká v kyselém prostředí výrazně pomaleji oproti neutrálnímu prostředí.

Za hypotetického předpokladu, že by molární absorpční koeficient produktů degradace byl shodný s molárním absorpčním koeficientem ciprofloxacinu a za předpokladu stechiometrie tvorby produktu z ciprofloxacinu 1:1 byla vypočítána množství vzniklých produktů ve 3 minutách ozáření a výsledky byly zaneseny do Tab.IV.

Tab.III: Retenční časy degradačních produktů A-G.

<b>degradační produkt</b>	<b>retenční čas (min)</b>
A	1,77
B	1,92
C	2,13
D	2,43
E	2,96
F	3,21
G	3,54

Tab.IV: Množství jednotlivých produktů degradace ciprofloxacinu.

produkty (dle retenčního času)	neutrální prostředí UV detektor		kyselé prostředí UV detektor/ FLD	
	bez Fe [%]	s Fe [%]	bez Fe [%]	s Fe [%]
A	1,9	1	0/0	0/0
B	5,8	5,1	0/0,2	0/0,2
C	18,8	19,8	0,2/0,1	0,2/0,2
D	10,8	8,1	0,2/1,2	0,2/1,1
E	0,3	0,3	0/0	0/0
F	0,6	0,9	1/3,9	3/11,6
G	11,8	3,5	0/0	0/0

Z Tab.IV je vidět, že v neutrálním prostředí jsou nejhojněji zastoupené produkty C, D a G – produktu C je stejné množství v obou reakčních směsích, tj. bez přidaného Fe a s přidavkem Fe. Produkt D je v reakční směsi s přidaným Fe zastoupen poněkud méně, produkt B se pak tvoří v reakční směsi bez přidaného Fe ve více než trojnásobném množství. V kyselém prostředí je množství všech produktů A až G výrazně menší než v neutrálním.

Metodou IC byly v roztoku ciprofloxacinu v neutrálním prostředí (ozářeném x neozářeném, s přidavkem Fe x bez přidavku Fe) detekovány fluoridové ionty, octanové a mravenčanové ionty. Koncentrace těchto iontů byly uvedeny v Tab.V.

Tab.V: Naměřené koncentrace fluoridových, mravenčanových a octanových iontů v reakční směsi po ozáření.

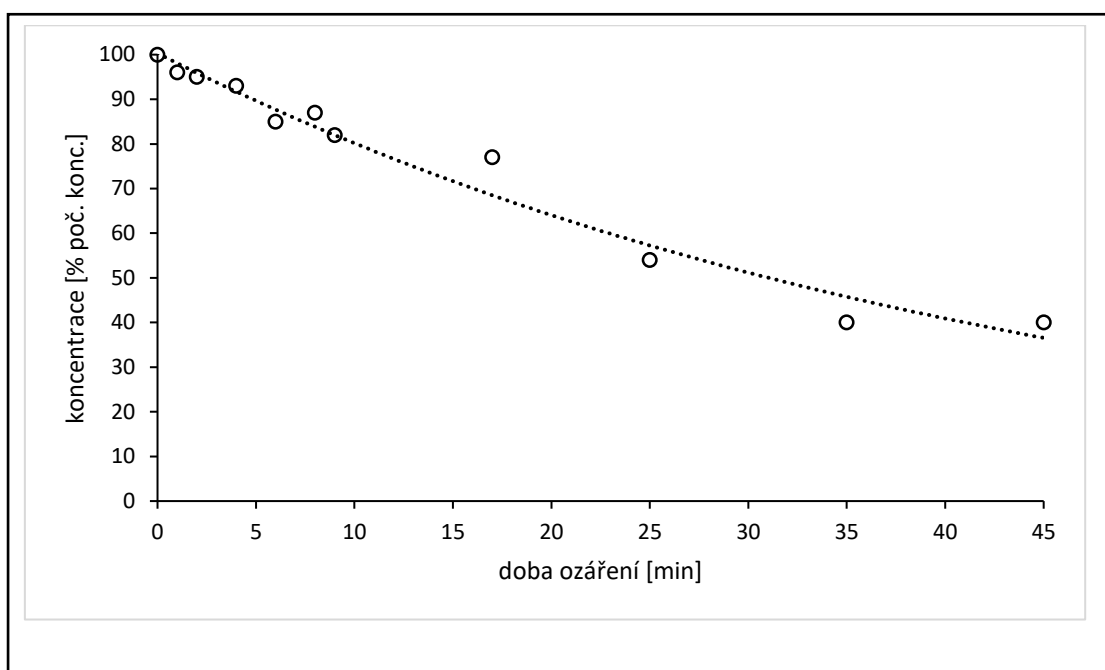
	bez Fe		s Fe	
	neozářený	ozářený	neozářený	ozářený
<b>koncentrace F<sup>-</sup> [mol/l]</b>	$2,63 \times 10^{-7}$	$3,37 \times 10^{-4}$	$5,65 \times 10^{-5}$	$4,55 \times 10^{-4}$
<b>koncentrace CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> [mol/l]</b>	$4,01 \times 10^{-6}$	$1,83 \times 10^{-4}$	$4,47 \times 10^{-6}$	$2,52 \times 10^{-5}$
<b>koncentrace HCOO<sup>-</sup> [mol/l]</b>	$1,98 \times 10^{-6}$	$2,42 \times 10^{-5}$	$2,55 \times 10^{-6}$	$1,43 \times 10^{-5}$

Z tabulky je vidět, že v neozářeném roztoku bez Fe jsou koncentrace všech iontů (F<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> i HCOO<sup>-</sup>) nejnižší. V neozářeném roztoku s přidavkem Fe je koncentrace fluoridových iontů asi 210 krát vyšší než v neozářeném roztoku bez přidavku Fe, ale koncentrace CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> a HCOO<sup>-</sup> se oproti neozářenému roztoku bez přidavku Fe moc neliší. V ozářeném roztoku bez Fe byly detekovány 1281 krát vyšší koncentrace fluoridových



iontů, 46 krát vyšší koncentrace  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  a 12 krát vyšší koncentrace  $\text{HCOO}^-$  než v neozářeném roztoku bez Fe. Nejvyšší koncentrace fluoridových iontů byla detekována v ozářeném roztoku s přidavkem Fe (byla 1730 krát vyšší než u neozářeného roztoku bez přidavku Fe). Koncentrace  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  i  $\text{HCOO}^-$  byla však nižší než u ozářeného roztoku bez přidavku Fe.

Fotochemická degradace ciprofloxacinu na imobilizovaném  $\text{TiO}_2$  byla prováděna v kyselém i v neutrálním prostředí. Výsledky ozařování roztoku ciprofloxacinu v kyselém prostředí (pH = 2,45) ukazuje Obr.8.



Obr.8: Heterogenní degradace ciprofloxacinu (41 mg/l) v kyselém prostředí (pH = 2,45).

Stanovená rychlostní konstanta měla hodnotu  $0,022 \text{ min}^{-1}$ .

V neutrálním prostředí (pH = 7,35) probíhala degradace ciprofloxacinu při ozařování na  $\text{TiO}_2$  výrazně rychleji než v kyselém prostředí. Za 9 minut byl úbytek ciprofloxacinu v neutrálním prostředí 33 %, zatímco v kyselém prostředí za stejnou dobu ozařování byl úbytek ciprofloxacinu jen 18 %. Stanovená rychlostní konstanta heterogenní degradace ciprofloxacinu v neutrálním prostředí je  $0,058 \text{ min}^{-1}$ .

Při experimentu na  $\text{TiO}_2$  v kyselém prostředí (pH = 2,45) byly pomocí HPLC s UV detektorem detekovány čtyři fotoprodukty. Tři z nich – B, C a F byly podle retenčních časů shodné s fotoprodukty detekovanými při homogenní degradaci ciprofloxacinu v kyselém prostředí.

Nově zde však vznikal fotoprodukt H, který měl nejnižší retenční čas ze všech fotoproduktů. V neutrálním prostředí produkt H nevznikal, objevily se zde však fotoprodukty B, C, D, F a G, které byly podle retenčních časů shodné s fotoprodukty detekovanými při homogenní degradaci ciprofloxacinu v neutrálním prostředí.

## **DISKUZE:**

Jak uvádí řada studií, nejsou fluoroquinolony efektivně odbourány <sup>[23], [24]</sup> či odstraněny adsorpcí na různých materiálech <sup>[25], [26]</sup> v čistírnách odpadních vod. K hydrolyze a biodegradaci v prostředí přírodních vod jsou tyto látky rezistentní <sup>[22], [28], [29], [30]</sup>.

Protože ciprofloxacin vykazuje absorpci v oblasti vlnových délek vyšších než 300 nm, přichází v úvahu možnost přímé fotochemické transformace. Z výsledků prezentovaných v této práci skutečně vyplývá, že v neutrálním prostředí dochází k relativně rychlému odbourávání ciprofloxacinu ve vodném prostředí i bez přidaného katalyzátoru - rychlost odbourávání se významně neliší v prostředí bez přidaného Fe a v prostředí s přídavkem Fe (v reakční směsi s Fe je rychlost odbourávání dokonce o něco nižší). Tento výsledek může znamenat buďto, že k fotokatalyzované reakci ciprofloxacinu stačí stopové množství katalyzátoru, což bylo pozorováno i u fotochemických přeměn jiných látek, např. u hydrokortizonu <sup>[67]</sup> nebo může jít o přímou přeměnu zářením excitované molekuly.

Sturini et al. <sup>[4]</sup> naměřili rychlostní konstantu fotochemického odbourávání ciprofloxacinu v odpadní vodě vystavené záření slunečního simulátoru, jimi změřená rychlostní konstanta je cca 4 krát nižší než rychlostní konstanta naměřená v podmínkách použitých v této práci v reakční směsi s přídavkem kovu. Vzhledem k tomu, že Sturini et al. <sup>[44]</sup> pozorovali negativní efekt iontů některých kovů a přítomnost organických (huminových) látek na rychlost odbourávání fluoroquinolonů při expozici slunečnímu záření, je zpomalení odbourávání ciprofloxacinu v odpadní vodě z městské čistírny, kde je přítomno mnoho organických látek stejně jako iontů kovů. Sayed et al. <sup>[55]</sup> navíc prokázali, že inhibiční efekt na rychlost degradace ciprofloxacinu mají také ionty  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$  a  $\text{HCO}_3^-$ , protože zhašejí hydroxylové radikály a hydratované elektrony.

Některé studie např. Babic et al. <sup>[47]</sup> se zabývaly vlivem pH na odbourávání ciprofloxacinu a zjistili, že pH má vliv na reakční mechanismus (vznikají odlišné produkty). To je v souladu s průběhem rychlosti odbourávání prezentované zde, protože v kyselém prostředí je odbourávání výrazně pomalejší a navíc na začátku reakce je výrazná prodleva. Lze spekulovat

o tom, že v tomto případě by mohlo jít o autokatalytickou reakci, kdy prodleva je nutná k nahromadění látky působící jako katalyzátor.

Vliv pH se projevuje i při fotolytickém rozkladu (s vysokoenergetickým zářením o vlnové délce 254 nm), jak ukázal Guo et al. [48] – nejrychleji docházelo k odbourávání při neutrálním pH, pomaleji v silně alkalickém pH a nejpomaleji v kyselém pH.

Metodou iontové chromatografie bylo zjištěno, že se při odbourávání ciprofloxacinu odštěpuje  $F^-$  a vzniká kyselina mravenčí a kyselina octová. Stejný výsledek zaznamenal ve své práci Sayed et al. [55] při ozařování vodného roztoku ciprofloxacinu gama zářením. Rychlostní konstanta 2. řádu při reakci hydroxylových radikálů s ciprofloxacinem byla stanovena na  $2,64 \times 10^9 \text{ mol dm}^3 \text{ s}^{-1}$ .

Taicheng et al. [51] prováděli heterogenní degradaci ciprofloxacinu s přidavkem  $TiO_2$  do reakční směsi. V neutrálním pH činila hodnota jimi stanovené rychlostní konstanty na  $0,25 \text{ min}^{-1}$ , což je asi 5 krát vyšší hodnota než hodnota naměřená v této práci. Li et al. [68] ve své práci však uvádí, že rychlostní konstanta degradace ciprofloxacinu závisí také na koncentraci  $TiO_2$ . Jím stanovená rychlostní konstanta ( $0,5 \text{ g/l } TiO_2$ ;  $0,03 \text{ mmol/l}$  ciprofloxacinu) měla hodnotu  $0,022 \text{ min}^{-1}$ .

Při homogenní degradaci (za přítomnosti i bez přidavku Fe) v kyselém prostředí vznikalo 5 degradačních produktů, některé ovšem na hranici detekovatelnosti a až po delších ozařovacích časech, v neutrálním prostředí vznikaly tytéž (dle retenčních časů) degradační produkty jako v kyselém pH (od začátku reakce a ve větších množstvích) a navíc dva další produkty, v kyselém prostředí nevznikající. Při heterogenní degradaci ciprofloxacinu byla situace analogická – v kyselém prostředí vznikaly čtyři produkty – z toho tři totožné s fotodegradací v homogenním prostředí a jeden další produkt, který v homogenním prostředí nebyl nalezen. V neutrálním prostředí vznikalo pět produktů, všechny totožné s fotodegradací v homogenním prostředí. Průběhy všech degradačních produktů při heterogenní degradaci byly odlišné oproti průběhům vzniku produktů v homogenní degradaci. Jestli produkty pozorované v této práci odpovídají produktům uváděným v práci Wei et al. [46], by bylo možné ověřit pomocí HPLC-MS, což ale nebylo předmětem této práce.

## **ZÁVĚR:**

Ciprofloxacin má nezanedbatelnou absorbanci v oblasti nad 300 nm - může docházet k jeho odbourávání při ozáření slunečním světlem v přírodě.

Stabilita ciprofloxacinu v řádu desítek hodin není výrazně ovlivněna pH, teplotou ani přidavkem Fe.

Fotochemická degradace v homogenním prostředí je ovlivněna hodnotou pH a koncentrací katalyzátoru. Reakce je rychlejší v neutrálním pH než v kyselém, přidavek Fe má mírně inhibiční efekt. Stanovené rychlostní konstanty činí  $0,701 \text{ min}^{-1}$  v neutrálním prostředí bez Fe respektive  $0,406 \text{ min}^{-1}$  v neutrálním prostředí s přidavkem Fe.

Fotochemická degradace v heterogenním prostředí je ovlivněna hodnotou pH. Reakce je opět – stejně jako v homogenním prostředí - rychlejší v neutrálním pH než v kyselém. Stanovené rychlostní konstanty činí  $0,058 \text{ min}^{-1}$  v neutrálním a  $0,022 \text{ min}^{-1}$  v kyselém pH.

Bylo prokázáno, že při fotochemické degradaci v homogenním prostředí se z molekuly ciprofloxacinu odštěpují fluoridové ionty a anionty nízkomolekulárních karboxylových kyselin, mravenčí a octové.

## **POUŽITÁ LITERATURA:**

[1] Sharma P.CH., Jain A., Jain S. (2009): Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, mikrobiology and therapeutic prospects, *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, **66**, 587-604.

[http://www.ptfarm.pl/pub/File/acta\\_pol\\_2009/6\\_2009/587-604.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/acta_pol_2009/6_2009/587-604.pdf) , staženo 30.října 2017.

[2] King D. (2000): New classification and update on the quinolone antibiotics, *American Family Physician*, **61**, 2741 – 2748.

<https://www.aafp.org/afp/2000/0501/p2741.html> , staženo 30.října 2017.

[3] Hooper D. (2002): Fluoroquinolone resistance among gram – positive cocci, *The Lancet infectious diseases*, **2**, 530 – 538.

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(02\)00369-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(02)00369-9.pdf), staženo 30.října 2017.

[4] Sturini M., Speltini A., Maraschi F., Pretali L., Ferri E.N., Profumo A. (2015): Sunlight-induced degradation of fluoroquinolones in wastewater effluent: Photoproducts identification and toxicity, *Chemosphere*, **134**, 313 – 318.

[http://www.academia.edu/15481104/Sunlightinduced\\_degradation\\_of\\_fluoroquinolones\\_in\\_wastewater\\_effluent\\_Photoproducts\\_identification\\_and\\_toxicity](http://www.academia.edu/15481104/Sunlightinduced_degradation_of_fluoroquinolones_in_wastewater_effluent_Photoproducts_identification_and_toxicity), staženo 30. října 2017.

[5] Andriole V.T., Ed. (2000): The quinolones: past, present, and future. 3rd edition. Academic press, San Diego, California.

<https://books.google.cz/books?id=zQjHMXb1RwcC&pg=PA412&lpg=PA412&dq=genotoxicity+of+fluoroquinolones&source=bl&ots=FavonlACqK&sig=raXqZPT51DshODDO7Mn8ewuuz94&hl=cs&sa=X&ved=0ahUKEwj2haSRtLHXAhVB2aQKHTbjBCoQ6AEIPjAC#v=onepage&q=genotoxicity%20of%20fluoroquinolones&f=false>, staženo 30.října 2017.

[6] Andersson M.I., MacGowan A.P. (2003): Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **51**, 1 – 11.

[https://watermark.silverchair.com/dkg212.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAb0wggG5BgkqhkiG9w0BBwaggGqMIIBpgIBADCCAZ8GCSqGSIB3DQEHATAeBgIghkGBZQMEAS4wEQQMCUTNslDd8XyBz7rWA](https://watermark.silverchair.com/dkg212.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAb0wggG5BgkqhkiG9w0BBwaggGqMIIBpgIBADCCAZ8GCSqGSIB3DQEHATAeBgIghkGBZQMEAS4wEQQMCUTNslDd8XyBz7rWA)

[gEQgIIBcAuaEDO2nQv-Pntef\\_Gh0oEawxjmbDh-4jWXirZ3F15a061m65j94xAu-ly8LGWa8x8Fxotnh-oOCElcqMrn9tqdIcLh\\_fy4UjxZTSpwtxbgbeqvs237uNFF\\_dLvxOYIJxpFRc4RhZAlqTXvskZzZpf5itZZTAAzSxR5Od5PzbLLCNziIJ16Qm\\_hNItMd6Qs\\_u2ceYdEITC03Br4lBcyTbe4o9wH-vaf0vhkIziE25ImpIibAdh5yJuq0eyXWkagT-F-yCYgSWK9ma2Itf8B6y-nihlBB1W-k\\_w0b3stojhtHh6uWbIoeHd8\\_ZDk4yd9fb8FPWB3q4Kcu9FhEOldzhYjKySM\\_CtkP0001iiJsnVVVDmblucJs4CejtIaXWtdJiltO4B0OLLdLwgmcrY2ILRUaG6OPpJoa\\_jW7NhrdExRDJq-duLqQDEfH0NFclBwvLNUCCfnaH0VhbQxjTBcxthjE7CcYyLPhHXuGR5hkX](#) ,  
staženo 30.října 2017.

[7] Troughon T., Lefebvre S. (2016): A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use, *Open Journal of Veterinary Medicine*, **6**, 40 – 58.  
[https://www.researchgate.net/publication/295907744\\_A\\_Review\\_of\\_Enrofloxacin\\_for\\_Veterinary\\_Use](https://www.researchgate.net/publication/295907744_A_Review_of_Enrofloxacin_for_Veterinary_Use) , staženo 30.října 2017

[8] Pallo – Zimmermann L.M., Byron J.K., Graves T.K. (2010): Fluoroquinolones: Then and Now, *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*.

[9] Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.P.E., McArdell C.S., Molnar E., et al. (2003): Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters, *Chimia*, **57**, 485 – 491.  
[https://www.researchgate.net/publication/5366030\\_Occurrence\\_Fate\\_and\\_Antibiotic\\_Resistance\\_of\\_Fluoroquinolone\\_Antibacterials\\_in\\_Hospital\\_Wastewaters\\_in\\_Hanoi\\_Vietnam](https://www.researchgate.net/publication/5366030_Occurrence_Fate_and_Antibiotic_Resistance_of_Fluoroquinolone_Antibacterials_in_Hospital_Wastewaters_in_Hanoi_Vietnam), staženo 30.října 2017.

[10] Ke T.L., Cagle G., Schleich B. (2001): Ocular bioavailability of ciprofloxacin in sustained release formulations, *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, **17**, 555.

[11] European Commission, Commission Directive 93/21/EEC of 27 April 1993 adapting to technical progress for the 18th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances in Off.J.Eur.1993.

<http://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-084.pdf>, staženo 30.října 2017.

[12] Halling B. - Sorensen, Lützhof H.C.H., Andersen H.R., Ingersiev F. (2000): Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin, *J.Antimicrob.Chemother.*, **46**, 53 – 58.

<https://pdfs.semanticscholar.org/b670/e772e185880afcc2d4f456d4935564d9312f.pdf> , staženo 30.října 2017.

[13] Brain R.A., Johnson D.J., Richards S.M., Sanderson H., Sibley P.K., Solomon K.R. (2004): Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven - day static – renewal test. *Environmental toxicology and chemistry*, **23**, 371 – 382.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982384>, staženo 30.října 2017.

[14] Min L., Wei D., Zhao H., Du Y. (2014): Genotoxicity of quinolones: substituents contribution and transformation products QSAR evaluation using 2D and 3D models, *Chemosphere*, **95**, 220 – 226.

[https://ac.els-cdn.com/S0045653513012204/1-s2.0-S0045653513012204-main.pdf?\\_tid=d50ec72d-d85b-4316-b983-](https://ac.els-cdn.com/S0045653513012204/1-s2.0-S0045653513012204-main.pdf?_tid=d50ec72d-d85b-4316-b983-7b0b4e3e1cda&acdnat=1520951432_ab4f3817c6a4686f922b470e1869abfd)

[7b0b4e3e1cda&acdnat=1520951432\\_ab4f3817c6a4686f922b470e1869abfd](https://ac.els-cdn.com/S0045653513012204/1-s2.0-S0045653513012204-main.pdf?_tid=d50ec72d-d85b-4316-b983-7b0b4e3e1cda&acdnat=1520951432_ab4f3817c6a4686f922b470e1869abfd), staženo 30.října 2017.

[15] Nařízení komise EU č.37/ 2010 ze dne 22.12.2009 o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních reziduí v potravinách živočišného původu,

<http://eur-lex.europa.eu/legal->

[content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&from=CS](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&from=CS), staženo 30.října 2017.

[16] Duong H.A., Pham N.H., Nguyen H.T., Hoang T.T., Pham H.V., Pham V.C., Berg M., Giger W., Alder A.C. (2008): Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere*, **72**, 968 – 973.

[https://www.researchgate.net/publication/5366030\\_Occurrence\\_Fate\\_and\\_Antibiotic\\_Resistance\\_of\\_Fluoroquinolone\\_Antibacterials\\_in\\_Hospital\\_Wastewaters\\_in\\_Hanoi\\_Vietnam](https://www.researchgate.net/publication/5366030_Occurrence_Fate_and_Antibiotic_Resistance_of_Fluoroquinolone_Antibacterials_in_Hospital_Wastewaters_in_Hanoi_Vietnam), staženo 30.října 2017.

[17] Alder A.C., McArdell C.S., Golet E.M., Kohler H.-P.E., Molnar E., Pham T.N.A., Siegrist H., Suter M.J.F., Giger W. (2004): Environmental exposure of antibiotics in wastewaters, sewage sludges and surface waters, chapter from book *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks* (pp.55-66).

[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-09259-0\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-09259-0_5), staženo 30.října 2017.

[18] Brown K.D., Kulis J., Thomson B., Chapman T.H., Mawhinney D.B. (2006): Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy, effluent, municipal wastewater and the Rio Grande in New Mexico, *The Science of total environment*, **366**, 772 – 783.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16313947>, staženo 30.října 2017.

[19] Watanabe N., Harter T.H., Bergamaschi B.A. (2008): Environmental occurrence and shallow ground water detection of the antibiotic monensin from dairy farms, *Journal of environmental quality*, **37**, 78 – 85.

[https://www.researchgate.net/publication/51433401\\_Environmental\\_Occurrence\\_and\\_Shallow\\_Ground\\_Water\\_Detection\\_of\\_the\\_Antibiotic\\_Monensin\\_from\\_Dairy\\_Farms](https://www.researchgate.net/publication/51433401_Environmental_Occurrence_and_Shallow_Ground_Water_Detection_of_the_Antibiotic_Monensin_from_Dairy_Farms),

staženo 30.října 2017.

[20] Larsson D.G., de Pedro C., Paxeus N. (2007): Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals, *Journal of Hazardous Materials*, **148**, 751 – 755.

[https://www.researchgate.net/publication/6134174\\_Effluent\\_From\\_Drug\\_Manufactures\\_Contains\\_Extremely\\_High\\_Levels\\_of\\_Pharmaceuticals](https://www.researchgate.net/publication/6134174_Effluent_From_Drug_Manufactures_Contains_Extremely_High_Levels_of_Pharmaceuticals), staženo 30.října 2017.

[21] Zuccato E., Castiglioni S., Bagnati R., Melis M., Fanelli R. (2010): Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment, *Journal of Hazardous Materials*, **179**, 1042 – 1048.

[22] Gartsler S., Urich E., Alexy R. Kummerer K. (2007): Ultimate biodegradation and elimination of antibiotics in inherent tests, *Chemosphere*, **67**, 604 – 613.

[23] Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T. (2009): Léčiva - „nový“ environmentální polutant, *Chemické Listy*, **103**, 540 – 547.

[http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009\\_07\\_540-547.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_07_540-547.pdf), staženo 30.října 2017.



[24] Chem C.E., Zhang H., Ying G.G., Jones K.C. (2013): Evidence and recommendations to support the use of a novel passive water sampler to quantify antibiotics in wastewaters, *Environmental Science and Technology*, **47**, 13587 – 13593.

[25] Wu Q., Li Z., Hong H., Yin K., Tie L. (2010): Adsorption and intercalation of ciprofloxacin on montmorillonite, *Applied Clay Science*, **50**, 204 – 211.

[26] Budyanto S., Soedjono S., Irawati W. and Indraswatin. (2008): Studies of adsorption equilibria and kinetics of amoxicillin from simulated wastewater using activated carbon and natural bentonite, *Journal of Environmental Protection Science*, **2**, 72 – 80.

<http://aes.asia.edu.tw/Issues/JEPS2008/BudyantoS2008.pdf>, staženo 30.října 2017.

[27] Golet E.M., Strehler A., Alder A.C., Giger W. (2002): Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction, *Analytical Chemistry*, **74** (21), 5455 – 5462.

[28] Girardi C., Greve J., Lanshöft M., Fetzer I., Miltner A., Schäffer A., Kästner M. (2011): Biodegradation of ciprofloxacin in water and soil and its effects the microbial communities, *Journal of Hazardous Materials*, **198**, 22 – 30.

[https://ac.els-cdn.com/S0304389411012325/1-s2.0-S0304389411012325-main.pdf?\\_tid=a39438be-1412-4f9c-a227-](https://ac.els-cdn.com/S0304389411012325/1-s2.0-S0304389411012325-main.pdf?_tid=a39438be-1412-4f9c-a227-1be3579970e7&acdnat=1520952174_0365ac8cd81e8090a5ced8fb04aea268)

[1be3579970e7&acdnat=1520952174\\_0365ac8cd81e8090a5ced8fb04aea268](https://ac.els-cdn.com/S0304389411012325/1-s2.0-S0304389411012325-main.pdf?_tid=a39438be-1412-4f9c-a227-1be3579970e7&acdnat=1520952174_0365ac8cd81e8090a5ced8fb04aea268), staženo 30.října 2017.

[29] Ge L.K., Chen J.W., Wei X.X., Zhang S.Y., Quiao X.L., Cai X.Y., Xie Q. (2010): Aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: Kinetics, pathways, and multivariate effects of main water constituents, *Environmental Science and Technology*, **44**, 2400 – 2405.

<http://media.paper.edu.cn/uploads/scholar/2015/08/24/chenjingwen119747-201508-18.pdf>, staženo 30.října 2017.

[30] Knapp C.W., Cardoza L.A., Haves J.N., Wellington E.N.H., Larive C.K., Graham D.W. (2005): Fate and effects of enrofloxacin in aquatic systems under different light conditions. *Environmental Science and Technology*, **39**, 9140 – 9146.

[31] Batchu S.R., Panditi V.R., O'Shea K.E., Gardinaly P.R. (2014): Photodegradation of antibiotics under simulated solar radiation: implications for their environmental fate, *The science of the total environment*, **470 – 471**, 299 – 310.

[https://ac.els-cdn.com/S0048969713010954/1-s2.0-S0048969713010954-main.pdf?\\_tid=2e47763b-5ed9-4d1d-9a65-](https://ac.els-cdn.com/S0048969713010954/1-s2.0-S0048969713010954-main.pdf?_tid=2e47763b-5ed9-4d1d-9a65-407cb68184dc&acdnat=1520952474_daf6fdd7864934a415d45485f3c3ff19)

[407cb68184dc&acdnat=1520952474\\_daf6fdd7864934a415d45485f3c3ff19,](https://ac.els-cdn.com/S0048969713010954/1-s2.0-S0048969713010954-main.pdf?_tid=2e47763b-5ed9-4d1d-9a65-407cb68184dc&acdnat=1520952474_daf6fdd7864934a415d45485f3c3ff19) staženo 30.října 2017.

[32] Gaunt P.N., Piddock L.J.V. (1996): Ciprofloxacin resistant *Campylobacter* spp. in humans: an epidemiological and laboratory study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **37**, 747-757.

[https://watermark.silverchair.com/37-4-](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)

[747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAA](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[bcwggGzBgkqhkiG9w0BBwagggGkMIIBoAIBADCCAzkGCSqGSIb3DQEHATAeBgI](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[ghkgBZQMEAS4wEQQMdya4RII2vtIuLB1wAgEQgIIBajcucLmvNvh4rm5g839ffUXN](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[d3L\\_5y6wtN9MWy9P9JPZkKOb-5PkGJcq2IBFOVxzfE7ID-](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)

[mK7f98FmAWc9LNFB4fbOrO3mTUDDONhnYzNgCvaZia9iZGQb9fBGkrsE2ECuKu](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[eRmbpsLY4m9mayuGVDOZui4I-LwkVvyud69i7JNKuREoVEOaaacq1A-](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)

[tR4WDeiDtDprhe-7U-P3SSKiE-](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)

[tTW6mEZ09wnqjZGwAycrGKZdGaYVKOzBVtmmj5D3OOYSy16gPLAFTXDGYipio](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[N05hWCAPLRF8t4av2HgKA63mraeCsnNHkInr9owF1ADlij9vuajbP-](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)

[tg2pNeys3B4FV5z2SZI\\_bDvPeGNfOmcqIvpqzmRsowsB9hyRUZpeOmyXrGocduHgdo](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[j8cD9Cqlr8wq6XoIv\\_ZABbN4yQk6rSnejFSj7OiWwNQyOOz\\_geypqkr2M6OvALcFlPd](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA)  
[w8uO\\_peIvjevYzZwU-jaX3I,](https://watermark.silverchair.com/37-4-747.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9khhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA) staženo 30.října 2017.

[33] Gao L., Shi Y., Li W., Liu J., Cai Y. (2012): Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Haihe River in China, *Journal of environmental monitoring*, **14**, 1247 – 1254.

[34] He X., Deng M., Wang Q., Yang Y., Yang Y., Nie X. (2016): Residues and health risk assessment of quinolones and sulfonamides in cultured fish from Pearl River Delta, China, *Aquaculture*, **458**, 38 – 46.

[35] Ye Z., Weinberg H.S. and Meyer M.T. (2007): Occurrence of antibiotics in drinking water, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **387**, 1365 – 1377.

- [36] Boyd G.R., Reemtsma H., Grimm D.A. and Mitra S. (2003): Pharmaceuticals and personal care products in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada, *The Science of the total environment*, **311**, 135 – 149.
- [37] Wetzstein H.G., Stadler M., Tichy H. -V., Dalhoff A., Karl W. (1999): Degradation of ciprofloxacin by basidiomycetes and identification of metabolites generated by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*, *Applied and Environmental Microbiology*, **65**, 1556 – 1563.
- [38] Pereira V.J., Lindane K.G. and Weiberg H.S. (2007): Evaluation of UV irradiation for photolytic and oxidative degradation of pharmaceutical compounds in water, *Water Research*, **41**, 4413 – 4423.  
<https://cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/index.cfm/fuseaction/display.files/fileID/14247>,  
staženo 30.října 2017.
- [39] Boyd G.R., Zhang S. and Grimm D.A. (2005): Naproxen removal from water by chlorination and biofilm processes, *Water Research*, **39**, 668 – 676.  
[https://ac.els-cdn.com/S004313540400538X/1-s2.0-S004313540400538X-main.pdf?tid=76823566-b65f-4f1e-88ae-422e94de5e98&acdnat=1520952978\\_f66ee6a18a7c0d6bec55849a6d4d6a28](https://ac.els-cdn.com/S004313540400538X/1-s2.0-S004313540400538X-main.pdf?tid=76823566-b65f-4f1e-88ae-422e94de5e98&acdnat=1520952978_f66ee6a18a7c0d6bec55849a6d4d6a28),      staženo  
30.října 2017.
- [40] Ternes T.A., Stuber J., Herrmann N., McDowelly D., Ried A., Kampmann M. and Teiser B. (2003): Ozonation : A toll for removal of pharmaceutical, contrast media and musk fragrances from wastewater, *Water Research*, **37**, 1976 – 1982.
- [41] Cahskan E. and Gokturk S. (2010): Adsorption characteristic of sulfamethoxazole and Metronidazole on activated carbon, *Separation Science and Technology*, **45**, 244 – 255.
- [42] Cuerda-Correa E.M., Guez D. - Vargas J.R., Oivares-Marin S.J. and de Heredia B.J. (2010): On the use of carbon blacks as potential low-cost adsorbents for the removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs from river water, *Journal of Hazardous Materials*, **177**, 1046 – 1053.
- [43] Putra E.K., Pranowo R., Sunarso J., Indraswati N. and Ismanji S. (2009): Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: Mechanism, isotherms and kinetics, *Water Research*, **43**, 2419 – 2430.

[https://ac.els-cdn.com/S0043135409001468/1-s2.0-S0043135409001468-](https://ac.els-cdn.com/S0043135409001468/1-s2.0-S0043135409001468-main.pdf?_tid=3aa688c3-fdf4-4d22-bfb8-)  
[main.pdf?\\_tid=3aa688c3-fdf4-4d22-bfb8-](https://ac.els-cdn.com/S0043135409001468/1-s2.0-S0043135409001468-main.pdf?_tid=3aa688c3-fdf4-4d22-bfb8-)

[a466eeef8d6d&acdnat=1520953073\\_ca23f000c19d2ecff99e639a0023ff7f](https://ac.els-cdn.com/S0043135409001468/1-s2.0-S0043135409001468-main.pdf?_tid=3aa688c3-fdf4-4d22-bfb8-a466eeef8d6d&acdnat=1520953073_ca23f000c19d2ecff99e639a0023ff7f), staženo  
30.října 2017.

[44] Sturini M., Speltini A., Maraschi F., Profumo A., Pretali L., Fasani E., Albini A. (2010): Photochemical degradation of marbofloxacin and enrofloxacin in natural waters, *Environmental Science and Technology*, **44**, 4564 – 4569.

[http://www.academia.edu/15481092/Photochemical\\_Degradation\\_of\\_Marbofloxacin\\_and\\_Enrofloxacin\\_in\\_Natural\\_Waters](http://www.academia.edu/15481092/Photochemical_Degradation_of_Marbofloxacin_and_Enrofloxacin_in_Natural_Waters), staženo 30.října 2017.

[45] Ge L., Chen J., Wei X., Zhang S., Qiao X., Cai X., and Xie Q. (2010): Aquatic Photochemistry of Fluoroquinolone Antibiotics: Kinetics, Pathways, and Multivariate Effects of Main Water Constituents, *Environmental Science and Technology*, **44**, NO.7.

[46] Wei X.X., Chen J.W., Xie Q., Zhang S.Y., Ge L.K., Qiao X.L. (2013): Distinct photolytic mechanisms and products for different dissociation species of ciprofloxacin, *Environmental Science and Technology*, **47**, 4284 – 4290.

[47] Babic S., Perišaa M., Škoricb I. (2013): Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media, *Chemosphere*, **91**, 1635 – 1642.

[48] Guo H.G., Gao N.Y., Chu W.H., Zhang Y.J., Gu J.S., Gu Y.L. (2013): Photochemical degradation of ciprofloxacin in UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> process: kinetics parameters, and products, *Environ.Sci. Pollut. Res.*, **20**, 3202 – 3213.

[49] Mahdi M.- Ahmed, Chiron S. (2014): Ciprofloxacin oxidation by UV-C activated peroxymonosulfate in wastewater, *Journal of Hazardous Materials*, **265**, 41 – 46.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389413008856>, staženo 30.října  
2017.

[50] Poyatos J.M., Munio M.M., Almecija M.C., Torres J.C., Hontoria E., et al. (2010): Advanced Oxidation processes for Wastewater Treatment: State of the Art., *Water Air Soil Pollut*, **205**, 187 – 204.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11270-009-0065-1.pdf>, staženo  
30.října 2017.

- [51] Taicheng A., Hai Y., Guiying L., Weihna S., William J.C., Xiangping N., (2010): Kinetics and mechanism of advanced oxidation processes (AOPs) in degradation of ciprofloxacin in water. *Applied Catalysis B: Environmental*, **94**, 288 – 294.  
[https://ac.els-cdn.com/S0926337309004585/1-s2.0-S0926337309004585-main.pdf?\\_tid=2f0b91eb-12cb-41d1-97ce-d793d2ec5da4&acdnat=1520953875\\_bd6d401604dceade9776155544b2db8c](https://ac.els-cdn.com/S0926337309004585/1-s2.0-S0926337309004585-main.pdf?_tid=2f0b91eb-12cb-41d1-97ce-d793d2ec5da4&acdnat=1520953875_bd6d401604dceade9776155544b2db8c), staženo 30.října 2017.
- [52] Hubicka U., Krzek J. (2008): Effect of selected metal ions on the photodegradation of ciprofloxacin in solid phase, *JAOAC Int*, **91**, 1331 – 1338.
- [53] Hubicka U., Zmudzki P., Talik P., Zuromska B. - Witek, Krzek J. (2013): Photodegradation assessment of ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin in the presence of excipients from tablets by UPLC-MS/MS and DSC, *Chemistry Central Journal*, **7**, 133.
- [54] Ou H., Ye J., Ma S., Wei Ch., Gao N., He J. (2016): Degradation of ciprofloxacin by UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via multiple – wavelength ultraviolet light – emitting diodes: effectiveness, intermediates and antibacterial activity, *Chemical Engineering Journal*, **289**, 391 – 401.
- [55] Sayed M., Smail M., Khan S., Tabassum S. and Khan H.M. (2016): Degradation of ciprofloxacin in water by advanced oxidation process: kinetics study, influencing parameters and degradation pathways, *Environmental Technology*, **37**, 590 – 602.
- [56] Li Y., Niu J.F., Wang W.L. (2011): Photolysis of enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products, *Chemosphere*, **85**, 892 – 897.
- [57] Prabhakaran D., Sukul P., Lamshöft M., Maheswari M.A., Zühlke S., Spitteller M. (2009): Photolysis of difloxacin and sarafloxacin in aqueous systems, *Chemosphere*, **77** (6), 739 – 746.
- [58] Sun S.P., Guo H.Q., Qiang Ke Q., Sun J.H., Shi S.H., Thang M.L., Zhou Q. (2009): Degradation of antibiotic ciprofloxacin hydrochloride by photo - Fenton oxidation, *Environmental Engineering Science*, **26**, 753 – 759.

- [59] Sturini M., Speltini A., Maraschi F., Profumo A., Pretali L., Irastorza E.A., Fasani E., Albini A. (2012a): Photolytic and photocatalytic degradation of fluoroquinolones in untreated river water under natural sunlight. *Appl.Catal.B- Environ.*, 119 - 120, 32 – 39.
- [60] Wetzstein H.G., Schneider J., Karl W. (2009): Comparative biotransformation of fluoroquinolone antibiotics in matrices of agricultural relevance, in : Veterinary Pharmaceuticals in the Environment, *American Chemical Society, Washington DC*, 67 – 91.
- [61] Paul T., Dodd M.C., Strathmann TJ. (2010): Photolytic and photocatalytic decomposition of aqueous ciprofloxacin: transformation products and residual antibacterial activity, *Water Research*, **44**, 3121 – 3132.
- [62] Sturini M., Speltini A., Maraschi F., Pretali L., Profumo A., Fasani E., Albini A., Miigliavacca R., Nucleo E. (2012): Photodegradation of fluoroquinolones in surface water and antimicrobial activity of the photoproducts, *Water Research*, **46**, 5575 – 5582.
- [63] Ge L., Na G., Zhang S., Li K., Zhang P., Ren H., Yao Z. (2015): New insights into the aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: Direct photodegradation, hydroxyl-radical oxidation, and antibacterial activity changes, *The Science of the Total Environment*, **527 – 528**, 12 – 17.
- [64] Sora I.N., Fumagalli D. (2017): Fast photocatalytic degradation of pharmaceutical micropollutants and ecotoxicological effects, *Environmental science and pollution research international*, **24**, 12556 – 12561.
- [65] Silva A.R., Martins P.M., Teixeira S., Carabineiro S.A.C., Kuehn K., Cuniberti G., Alves M.M., Lanceros S. – Mendez, Pereira L. (2016): Ciprofloxacin wastewater treated by UVA photocatalysis: contribution of irradiated TiO<sub>2</sub> and ZnO nanoparticles on the final toxicity as assessed by *Vibrio fischeri*, *The Royal Society of Chemistry*, **6**, 95494 – 95503. [https://nano.tu-dresden.de/pubs/reprints/Silva\\_Ciprofloxacin\\_2016.pdf](https://nano.tu-dresden.de/pubs/reprints/Silva_Ciprofloxacin_2016.pdf), staženo 30.října 2017.
- [66] Hayashi N., Nakata Y., Yazaki A. (2004): New findings on the structure – phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1, *Antibacterial Agents and chemotherapy*, **48 (3)**, 799 – 803. <http://aac.asm.org/content/48/3/799.full>, staženo 30.října 2017.

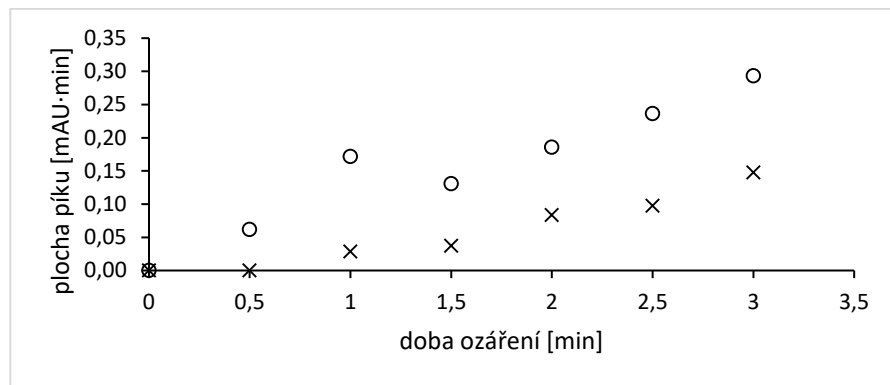
[67] Klementova S., Kahoun D., Doubkova L., Frejlachova K., Dusakova M., Zlamal M. (2017): Catalytic photodegradation of pharmaceuticals – homogeneous and heterogeneous photocatalysis. *Photochem. Photobiol. Sci.* 16, 67-71.

[68] Li W., Guo Ch., Su B., Xu J. (2012): Photodegradation of four fluoroquinolone compounds by titanium dioxide under simulated solar light irradiation, *J.Chem. Technol. Biotechnol.*, **87**, 643 -650

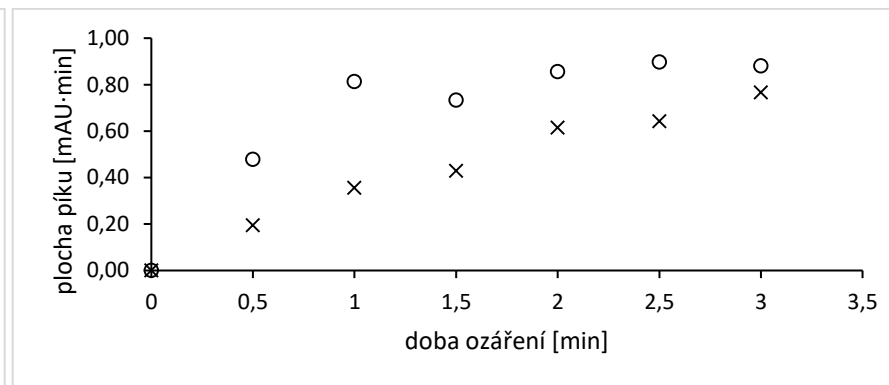
.

Příloha 1: Produkty degradace v neutrálním prostředí (pH = 6,85; poč.koncentrace ciprofloxacinu 34 mg/l) – porovnání podle retenčních časů, kolečko bez Fe, křížek s Fe.

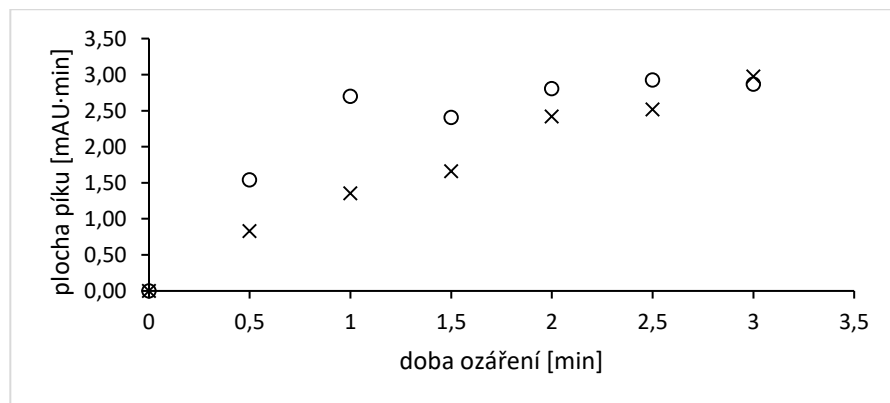
produkt A



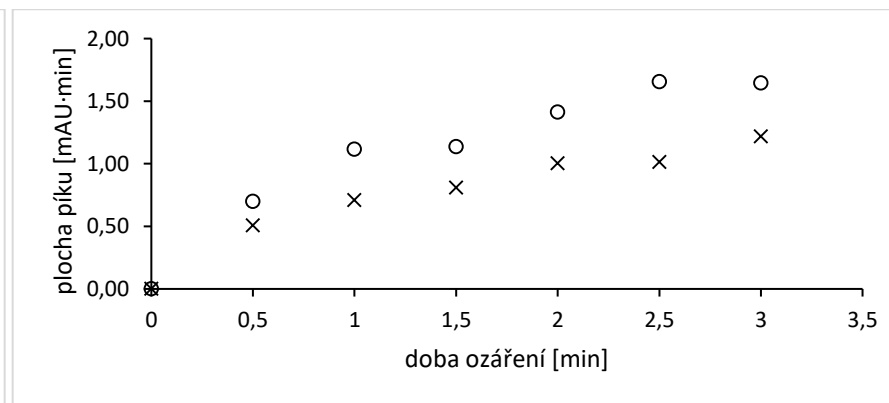
produkt B



produkt C

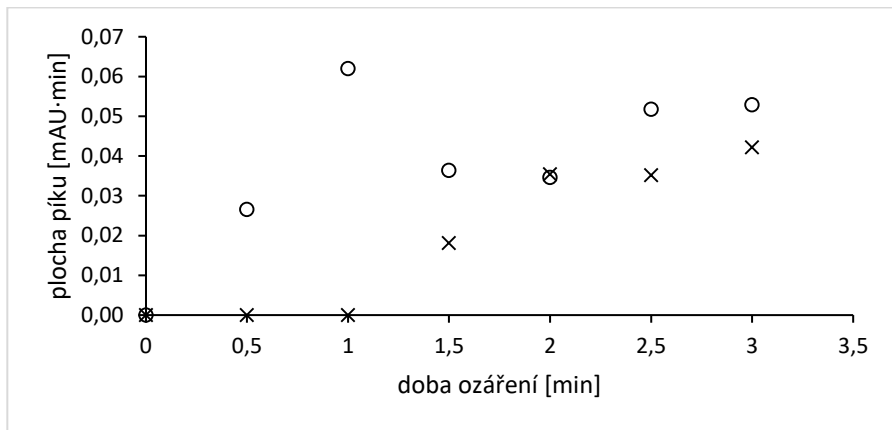


produkt D

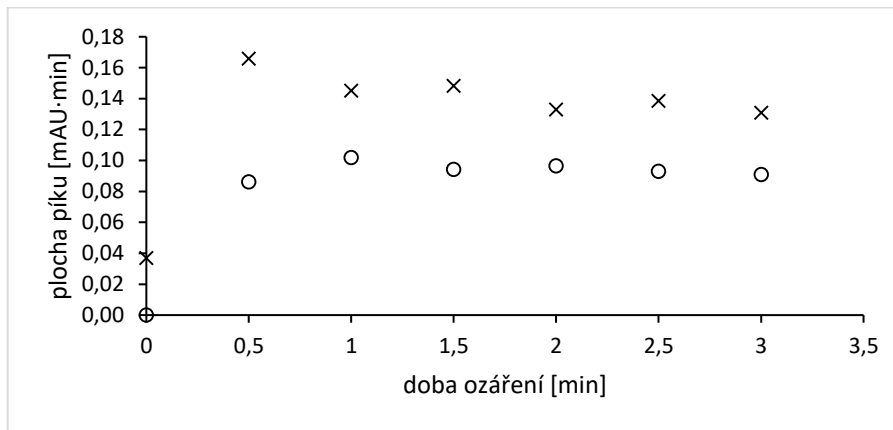




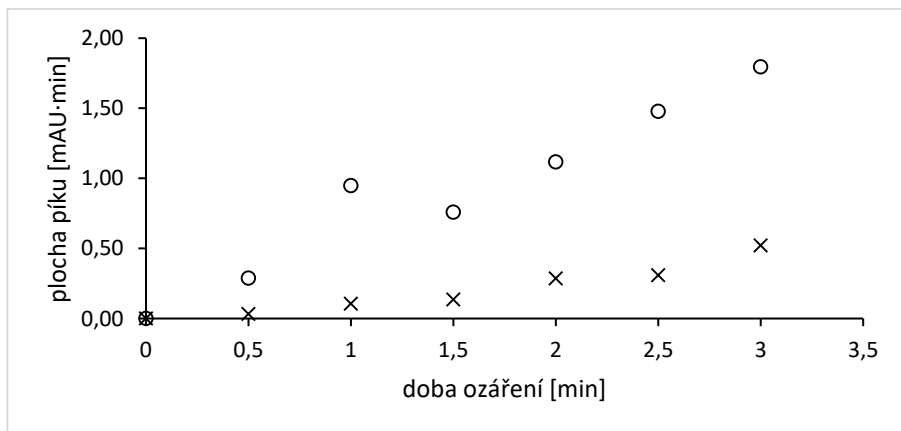
produkt E



produkt F

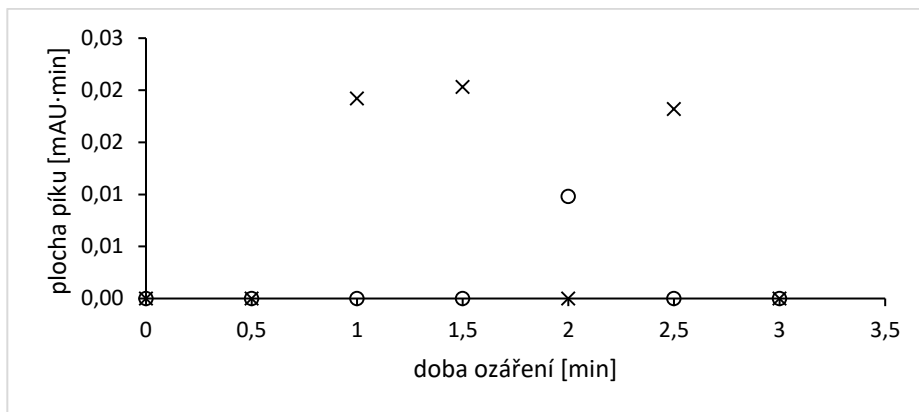


produkt G

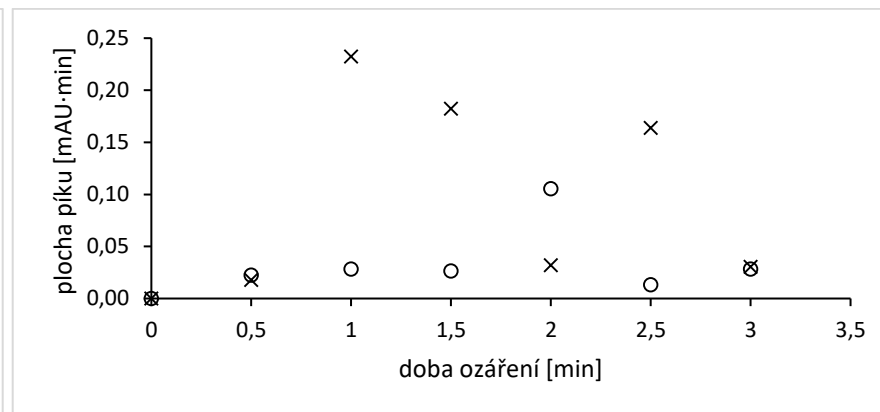


Příloha 2: Produkty degradace v kyselém prostředí (pH =2,50; poč.koncentrace ciprofloxacinu 36 mg/l) – porovnání podle retenčních časů, kolečko bez Fe, křížek s Fe.

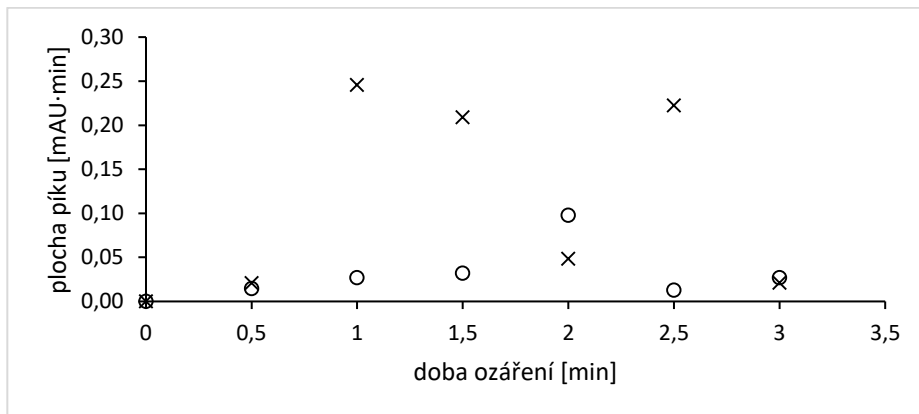
produkt B



produkt C



produkt D



produkt F

