

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/250



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z1-3677
Naslov projekta	Zdravilne učinkovine s psihoaktivnim delovanjem in njihovi produkti razgradnje v postopkih čiščenja vod
Vodja projekta	27733 Tina Kosjek
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.08 Varstvo okolja
Družbeno-ekonomski cilj	02. Okolje

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.05
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.05 Vede o zemlji in okolju

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Zdravila so nepogrešljiv del sodobnega življenja, naraščanje njihove porabe pa je posledica napredka v zdravstvu, demografskih sprememb, pa tudi vse večje izpostavljenosti stresu, ki se pogosto odraža z vrsto duševnih sprememb. To prispeva k naraščajoči uporabi zdravil za zdravljenje duševnih motenj in bolezni, kot na primer antidepresivov, katerih predpisovanje v Sloveniji naraste za kar 15 % na letni ravni. Naraščajoča poraba se med drugim odraža z vse večjo obremenjenostjo okolja z ostanki psihoaktivnih zdravilnih učinkovin, katerih kroženje in učinki v okolju so v veliki meri

še neraziskani.

Cilj predlagane podoktorske raziskave je preučiti vpliv, ki ga imajo ostanki zdravilnih učinkovin s psihoaktivnim delovanjem na okolje, pri čemer bo raziskava vključevala in združevala izsledke analize kemije okolja, ekotoksikologije in ekotehnologije. Kot modelne zdravilne učinkovine v tej študiji bom izbrala štiri vodilne antidepressive, escitalopram, sertralin, paroksetin in fluoksetin, ter še štiri razširjena pomirjevala in uspaval, diazepam, bromazepam, alprazolam in zolpidem. Največja vrzel se kaže v poznavanju produktov razgradnje teh zdravilnih učinkovin, ki nastanejo bodisi tekom čiščenja na čistilnih napravah, bodisi v okolju. Prepoznavanje njihove identitete, kroženja in vpliva na okolje je ključnega pomena za pripravo celostne ocene tveganja zaradi prisotnosti ostankov zdravil v okolju, prinaša pa tudi nov izziv za čiščenje pitnih in odpadnih vod ter za njihovo ponovno uporabo. Zato bom v predlaganem projektu identificirala produkte razgradnje, nastale iz zdravilnih učinkovin s psihoaktivnim delovanjem, med simuliranimi procesi čiščenja odpadne ali pitne vode in v okolju. Nato bom ocenila prisotnost identificiranih produktov razgradnje, hkrati z izhodnimi zdravilnimi učinkovinami, v iztokih iz splošne in psihiatrične bolnišnice, na čistini naprave in v slovenskem vodnem okolju. Poleg tega bom primerjala ekotoksičnost posameznih spojin, torej izhodnih zdravilnih učinkovin s psihoaktivnim delovanjem in njihovih produktov razgradnje. Upoštevala bom tudi njihove potencialne interakcije, in sicer z določanjem ekotoksičnosti njihovih zmesi, ki nastanejo s simulacijo čiščenja. Ti podatki bodo uporabni kot osnova za oceno vpliva na okolje ostankov zdravilnih učinkovin s psihoaktivnim delovanjem. Rezultati predlaganega projekta bodo uporabni tudi za razvoj učinkovite in ekonomsko sprejemljive tehnologije za čiščenje vod, ki vsebujejo obstojna organska onesnažila, kot so na primer ostanki zdravilnih učinkovin.

ANG

Psychoactive drugs are a group of pharmaceuticals that are being dispensed in increasing quantities due to a developing health care system, demographic changes, increasing awareness of mental health issues and in response to the psychological stresses caused by modern life, which can result in various forms of psychiatric disorders. As a consequence, the use of antidepressants has been, for example in Slovenia, increasing at 15 % annually. The increasing consumption is reflected by higher burden posed to the environment with psychoactive pharmaceutical residues, the cycling, fate and effects of which have not yet been well recognised.

The aim of the proposed postdoctoral project is to fill in the knowledge gaps on the environmental impact of psychoactive drugs by combining research in environmental analytical chemistry, ecotechnology and ecotoxicology. The four leading antidepressants: escitalopram, sertraline, paroxetine and fluoxetine and four widespread drugs with tranquilizing and hypnotic effects: diazepam, bromazepam, alprazolam and zolpidem, were selected as model compounds to study. Since their degradation products formed during water treatment or in the environment have been identified to a minor extent only, and their behaviour, fate and environmental effects have not been recognised, an in-depth knowledge of these compounds is important not only to perform a comprehensive risk assessment involving both parent pharmaceuticals and their degradation products, but also provides a new challenge to treatment systems for potable water, wastewater and water reuse. The proposed postdoctoral project will in the first phase address identification of transformation products of selected psychoactive pharmaceuticals using a laboratory scale experiments simulating wastewater/drinking water treatment and environmental conditions. Once transformation products are identified, their occurrence will be, together with the parent pharmaceuticals, determined in psychiatric and general hospital discharges, in municipal wastewater treatment plants, as well as in Slovenian surface waters. Further, the ecotoxicity of the individual compounds, both parent psychoactive pharmaceuticals and their transformation products and their mixtures obtained by water treatment will also be determined in order to account for potential combinatory effects. These data will be then used to evaluate the environmental impact of psychoactive pharmaceutical residues, which may represent a basis for future environmental risk assessment. The results of the proposed research are also of economical importance as they may give decisive hints in development of efficient and cost-effective technologies for treating waters burdened with trace level persistent organic pollutants, such as pharmaceuticals.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Podoktorski projekt je bil sestavljen iz aktivnosti, pod vsako pa so opisani dosežki, rezultati in spoznanja: **Aktivnost 1 (KEM-1):** Razvoj analiznih metod za določanje ostankov psihoaktivnih učinkovin v vodnem okolju.

Razvila sem dve analizni metodi, eno za določanje antidepressivov (escitalopram, sertralin, paroksetin in fluoksetin), in drugo za določanje pomirjeval/uspaval v vodnih vzorcih. Analizna metoda za določanje antidepressivov vključuje ekstrakcijo na trdnem nosilcu, pri čemer sem med različnimi reverznofaznimi in ionsko izmenjevalnimi vrstami sorbentov izbrala šibki kationsko-izmenjevalni sorbent Strata-X-CW[®] 60mg/3cc (Phenomenex). Metodo za ekstrakcijo sem razvila na avtomatskem ekstraktorju AutoTrace[®] (Dionex). Posebnost optimizirane metode je elucija v bazičnem mediju, pri čemer sem, na podlagi hlapnosti in inertnosti za eluent izbrala 5% trietilamin v metanolu. Doseženi izkoristki ekstrakcije so do 90%. Za izboljšanje kromatografskih lastnosti in meje detekcije sem analite derivatizirala z zmesjo acetanhidrida in piridina (3/1) 30min pri 45°C. Za kvantitativno analizo sem uporabila interni standard devterirani fluoksetin (FLU-d5). Za instrumentalno analizo sem uporabila plinski kromatograf, sklopljen z masnim detektorjem na zajetje ionov.

Druga analizna metoda je bila razvita za določanje pomirjeval/uspaval (diazepam, bromazepam in oksazepam). Metoda vključuje izolacijo izbranih benzodiazepinov z reverznofazno ekstrakcijo s polimernim sorbentom iz nevtralnega vodnega matriksa (0.4L površinske vode oziroma 0.2L odpadne vode). Pri tem se kot interna standarda uporabljata devterirani oksazepam (OXA-d5) in devterirani diazepam (DZ-d5). Pred instrumentalno analizo oksazepam in njegov devterirani derivat ter bromazepam acetiliram z zmesjo acetanhidrida in piridina (3/1). Za uspešno derivatizacijo je potrebno uporabiti relativno ostre pogoje: 15ur pri 80 °C. Derivate določam na plinskem kromatografu, sklopljenem z masno-selektivnim detektorjem pri

elektronski ionizaciji (70 eV). Razvita analizna metoda dosega dobre izkoristke ekstrakcije (84 – 101 %), s standardnimi deviacijami med 2.9 in 14 %. Meje detekcije so za vse analite nižje od 3 ng/L, linearnost metode je dokazana z regresijskim koeficientom >0.98 v območju 10 – 300 ng/L. Ponovljivost metode znotraj dneva je 1.4 – 3.7 %, med dnevi pa 2.9 – 11 %.

Aktivnost 2 (KEM-2): Določanje prisotnosti izbranih PaP v komunalnih odpadnih vodah, iztokih iz bolnišnic in čistilnih naprav ter v slovenskih površinskih vodah.

Hkrati z razvojem analiznih metod sem na tri mesece vzorčila površinske in odpadne vode, ki sem jih analizirala vse hkrati, po končanem vzorčenju. Vzorčenje je potekalo na naslednjih lokacijah: reka Krka pred in za farmacevtsko tovarno, reka Ljubljanka na izoku čistilne naprave v reko in 300 m dolvodno, ter bolnišnica Ptuj, čistilna naprava mesta Ptuj in iztok v reko Dravo. Diazepam sem določila na vseh vtokih in iztokih čistilnih naprav v koncentracijah 7-111 ng/L in v večini površinskih vod v koncentracijah 9-69 ng/L. Bromazepam je bil določen v približno četrtini vzorcev vod iz čistilnih naprav (konc. 40-158 ng/L) in v polovici vzorcev površinskih vod (6-19 ng/L). Oksazepam je bil prisoten na vseh iztokih iz čistilnih naprav (srednja konc. 65 ng/L), določila pa sem ga tudi v približno polovici vzorcev vtokov na čistilno napravo in vzorcev površinskih vod. Rezultati torej kažejo, da so anksiolitiki in uspavala v veliki meri prisotni na čistilnih napravah, da se z obstoječimi tehnologijami čiščenja ne odstranjujejo v zadostni meri, in da so prisotni celo v slovenskih vodotokih.

Aktivnost 3 (EKO-1): Eliminacija PaP med simuliranimi procesi čiščenja vode ali razgradnje v okolju. Laboratorijski testi eliminacije diazepama in oksazepama so potekali na bioreaktorjih z aktivnim blatom. Tako sem določila učinkovitost eliminacije diazepama in oksazepama z aerobno razgradnjo, pri čemer se je eliminacija diazepama v aerobnem reaktorju tekom enega leta povežala iz začetnih 20% na 70%, aerobna razgradnja oksazepama pa je ostala nespremenjena, t.j. 20%. Določila sem tudi učinkovitost razgradnje diazepama v anoksičnem reaktorju (20%) in v sklopljenih sistemih anoksični-oksični (do 50%) in oksični-anoksični (do 90%).

Razen biorazgradnje sem izvajala tudi teste foto- in fotokemijske razgradnje. Rezultati so pokazali, da so za 97% odstranitev diazepama v odpadni vodi potrebni relativno ostri pogoji, in sicer 120min obsevanja z UV 254 nm monokromatsko svetlobo ob prisotnosti 1.6 g/L vodikovega peroksida. Pri filtrirani odpadni vodi, kot tudi v primeru destilirane vode pa so pogoji za učinkovito odstranitev diazepama blažji, t.j. 120min UV ob prisotnosti 0.33 g/L vodikovega peroksida, oziroma, v primeru destilirane vode, 30min UV ob prisotnosti 0.33 g/L vodikovega peroksida. Oksazepam je v splošnem lažje razgradljiv od diazepama: 93% se ga razgradi tekom 30 min v deionizirani vodi z 0.1% vodikovega peroksida; 99% tekom 120 min v filtrirani odpadni vodi z 0.1% vodikovega peroksida; in 97% tekom 120min v nefiltrirani odpadni vodi z 0.5% vodikovega peroksida.

Preizkušala sem tudi obstojnost antidepressivne učinkovine citaloprama na razgradnjo pod vplivom ozona, UV obsevanja in z oksidacijo s klorovim dioksidom. Z uporabo laboratorijskega generatorja ozona sem dosegla popolno razgradnjo citaloprama v 10 minutah. Citalopram se je pri tem pretvoril v bolj obstojen produkt razgradnje, ki po 120min uporabe ozona še vedno ni razpadel. Prav tako sem ugotovila tudi visoko stopnjo eliminacije citaloprama pod vplivom UV in z izpostavljenostjo klorovemu dioksidu.

Aktivnost 4 (KEM-3): Identifikacija produktov razgradnje, ki nastanejo med procesi čiščenja vod ali med razgradnjo v okolju;

Dokazala sem, da je oksazepam ne le metabolni produkt diazepama, ampak nastaja iz njega tudi tekom biorazgradnje. Ta razgradnja je pomembna tudi zato, ker se na ta način utemelji razmerje koncentracij oksazepama in diazepama po čiščenju odpadnih vod. S tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti, sklopljeno s hibridnim kvadrupolnim masnim detektorjem povezanim z masnim detektorjem na čas preleta ionov (UPLC-QqTOF-MS) sem identificirala 11 produktov transformacije diazepama, ki nastanejo tekom razgradnje s pritrjeno biomaso oz. tekom abiotične razgradnje. Poleg teh sem identificirala še štiri produkte razgradnje oksazepama.

Med produkti razgradnje citaloprama sem z UPLC-QqTOF-MS identificirala pet spojin, ki nastanejo med zgoraj opisanimi načini obdelave citaloprama. Med njimi sta bila dva poznana že od prej, trije pa doslej še niso bili opisani v znanstveni literaturi. Rezultate sem, v sodelovanju s kolegi iz »Department of Environmental Engineering, Technical University of Denmark« (Danska) in »Water and Environmental Engineering at Department of Chemical Engineering, Lund University« (Švedska) vključila v znanstveni članek z naslovom »Fate of Citalopram during water treatment with ozone, chlorine dioxide, UV and fenton oxidation«, ki je objavljen v reviji Chemosphere. Rezultate študije sem predstavila tudi na letni konferenci ASMS (American Society for Mass Spectrometry) v Vancouvru (BC, Kanada) in na delavnici LC/MS/MS v Buffalu (NY, USA).

Aktivnost 5 (KEM-4): Izolacija produktov razgradnje in razvoj analiznih metod za njihovo kvantitativno določanje v vodnem okolju.

Zaradi izjemno visoke cene analitskih standardov nekaterih spojin ni bilo mogoče nabaviti, zato sem jih izolirala iz tablet ter potrdila njihovo identiteto in preverila čistost. Paroksetin sem izolirala iz tablet Paroxat® s kolonsko kromatografijo na silikagelu, pri čemer sem za mobilno fazo (na osnovi rezultatov tenkoplastne kromatografije z UV detekcijo, TLC/UV) izbrala zmes metanola in diklormetana (1/10). Pozitivne frakcije sem združila na osnovi pregleda s TLC/UV, jih evaporirala in prekristalizirala v zmesi petrol etra in etilacetata. Paroksetin sem potrdila z ^1H jedrsko magnetno resonanco in z visokoločljivostno masno spektrometrijo.

Izolacijo iz tablet sem uporabila tudi za pridobivanje substrata za poskuse na laboratorijskih bioreaktorjih z aktivnim blatom. Na osnovi razlik v topnosti v različnih topilih sem pripravila raztopino diazepama iz tablet Apaurin 10mg in raztopino oksazepam iz tablet Praxiten 15mg.

Analizne metode za določanje produktov razgradnje so prilagojene analiznim metodam za določanje izhodnih zdravilnih učinkovin in so opisane pod Aktivnostjo 1.

Aktivnost 6 (EKO-2): Testiranje učinkovitosti sklopljenih tehnologij čiščenja za odstranjevanje izbranih PaP in njihovih produktov razgradnje;

Študije biorazgradnje na pilotnih bioreaktorjih sem izvedla v naslednjih konfiguracijah: A. Oksični (diazepam); B. Anoksični-oksični (diazepam); C. Oksični-anoksični (diazepam); D. Oksični-anoksični-oksični-anoksični (diazepam); E. Oksični (oksazepam). Pri tem sem spremljala učinkovitost razgradnje diazepama in oksazepama v različnih konfiguracijah in nastanek produktov transformacije, ki sem jih potem tudi identificirala. Kot najuspešnejša se je, po pričakovanjih, izkazala konfiguracija D, ki je dala povprečno eliminacijo diazepama $83 \pm 8.5\%$. Biorazgradnjo sem nadalje sklopila s fotokemično razgradnjo, kot dodatno tehnologijo čiščenja za izboljšanje eliminacije diazepama pa sem preizkusila še adsorpcijo na aktivno oglje. Pri tem sem uspela znižati koncentracijo diazepama iz začetnih 100 ug/L na 16 ng/L, pri čemer je nastajal in se tudi odstranjeval oksazepam, in sicer do končne koncentracije 10 ng/L.

Aktivnost 7 (KEM-5): Določanje prisotnosti produktov razgradnje v komunalnih odpadnih vodah, bolnišničnih iztokih ter v slovenskih površinskih vodah;

Med identificiranimi produkti razgradnje PaP sem določila oksazepam, ki je bil prisoten na vseh vzorčenih iztokih iz čistilnih naprav (srednja konc. 65 ng/L). Ker ta spojina nastaja iz diazepama tekom biološke razgradnje, nam to razloži, zakaj je prisoten v večji meri na iztokih kot na vtokih. Sicer je bil oksazepam določen tudi na približno polovici vtokov na čistilno napravo (28-133 ng/L) in v površinskih vodah (11-31 ng/L).

Aktivnost 8 (TOX-1): Testiranje in primerjava ekotoksičnosti izbranih PaP, produktov razgradnje in njihovih zmesi, nastalih v simuliranih procesih čiščenja.

Testiranje ekotoksičnosti je pokazalo, da je tekom UV razgradnje pomirjevala in antiepileptika karbamazepina prišlo do bistvenega zvišanja toksičnosti zmesi, v primerjavi s toksičnostjo same izhodne učinkovine. Relativno na izhodno spojino karbamazepin je pokazalo višjo toksičnost tudi testiranje posamičnih produktov razgradnje, akridina in akridona. Ti rezultati potrjujejo hipotezo, da so produkti transformacije v iztokih iz čistilnih naprav lahko bolj toksični za vodno okolje, kot same izhodne učinkovine. Rezultati te študije so objavljeni v članku, ki smo ga objavili v reviji Science of the Total Environment, skupaj z znanstveniki iz Univerze v Južni Avstraliji, Univerze v Middlesexu in Danske tehniške univerze.

Prav tako je bilo ugotovljeno, da so ostrizi, ki so bili izpostavljeni pomirjevalu in produktu transformacije oksazepamu, ki ga podrobno obravnava ta projekt, postali drznejši, asocialni in bolj agresivni, zaradi česar je bila že izražena bojazen, da bi to lahko porušilo naravno ekološko ravnovesje.

Aktivnost 9 (KEM+EKO+TOX): Ocena vpliva ostankov PaP na okolje in izbor najučinkovitejše tehnologije za omejevanje izpusta ostankov PaP v okolje.

O izboru najučinkovitejše tehnologije za omejevanje izpusta ostankov PaP v okolje podrobno diskutiramo v članku Kosjek et al., Water Research 46 (2012) 335-368, izsledki študije pa so bili predstavljeni tudi na konferencah: LC-MS/MS workshop v Buffalu (NY, USA) junija 2011, ICCE 2011 v Zurichu (Švica) septembra 2011, v Portlandu (OR, USA) in v Vancouvru (BC, Kanada) maja 2012.

Razen tega so rezultati te aktivnosti zajeti tudi dveh poglavjih v knjigi Halogenated Heterocycles: Synthesis, Application and Environment (Topics in heterocyclic chemistry, 27); COBISS.SI-ID 25603879 in COBISS.SI-ID 25604135.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Kot je razvidno iz teksta pod točko 4, so bili realizirani vsi zastavljeni cilji projekta Z1-3677:

- razvoj in validacija analizne metode za določanje antidepresivov;
- razvoj in validacija analizne metode za določanje pomirjeval / uspaval;
- ocena njihove prisotnosti v okoljskih in komunalnih in bolnišničnih odpadnih vodah v Sloveniji;
- testi razgradnje na laboratorijskih (bio)reaktorjih ali drugih testnih sistemih, ki simulirajo razgradnjo na čistilnih napravah ali razgradnjo v okolju (biorazgradnja, obsevanje: monokromatska 254nm UV in UV-vis svetloba, fotokemično čiščenje, oksidacija s klorovim dioksidom, fentonovim reagentom, ozoniranje, adsorpcija na aktivno oglje);
- določanje učinkovitosti posamičnih tehnologij za čiščenje vod;
- določanje učinkovitosti sklopljenih sistemov za čiščenje vod;
- identifikacija produktov razgradnje, ki nastanejo med procesi čiščenja vod ali s simulacijo razgradnje v okolju;
- izolacija produktov razgradnje in razvoj analiznih metod za njihovo kvantitativno določanje v vodnem okolju;

- določanje prisotnosti produktov razgradnje v komunalnih odpadnih vodah, bolnišničnih iztokih ter v slovenskih površinskih vodah;
- testiranje in primerjava ekotoksičnosti izbranih PaP, produktov razgradnje in njihovih zmesi, nastalih v simuliranih procesov čiščenja;
- ocena vpliva ostankov PaP na okolje in izbor najučinkovitejše tehnologije za omejevanje izpusta ostankov PaP v okolje.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Kot je razvidno iz zastavljenih aktivnosti in izpolnjenih ciljev, do sprememb programa raziskovalnega projekta ni prišlo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	25246759	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Prisotnost v okolju, kroženje in transformacija benzodiazepinov med čiščenjem vod
		ANG	Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment
	Opis	SLO	Derivati benzodiazepina se globalno predpisujejo v velikih količinah in jih potencialno lahko uvrščamo med t.i. "nova organska onesnažila". Pregled literature kaže, da so na voljo pomanjkljivi podatki o njihovi prisotnosti, obstojnosti in usodi v okolju. Te pomanjkljivosti delno odpravi predložen članek, ki zajema pregled literature, oceno prisotnosti izbranih benzodiazepinov (diazepam, oksazepam and bromazepam) v vtokih in iztokih s čistilnih naprav in slovenskih površinskih vodah. Posebej je v članku poudarjena uspešnost čiščenja na čistilnih napravah ter identifikacija med čiščenjem nastalih transformacijskih produktov.
		ANG	Benzodiazepine derivatives are prescribed in large quantities globally and are potentially new emerging environmental contaminants. Unfortunately, a dearth of data exists concerning occurrence, persistence and fate in the environment. This paper addresses this by reviewing existing literature, assessing the occurrence of selected benzodiazepine anxiolytics (diazepam, oxazepam and bromazepam) in wastewater influent and effluent and surface water from Slovenia, evaluating their removal during water treatment and identifying the transformation products formed during water treatment. Results reveal the recalcitrant nature of benzodiazepine derivatives and suggest that only combinational treatment is sufficient to remove them. In addition, eight novel diazepam and four novel oxazepam transformation products are reported.
	Objavljeno v	Pergamon Press.; Water research; 2012; Vol. 46, issue 2; 355-368; Impact Factor: 4.865; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.311; A": 1; A': 1; WoS: IH, JA, ZR; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Perko Silva, Zupanc Mojca, Zanoški Hren M., Landeka Dragičević T., Žigon Dušan, Heath Ester	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	23683367	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Orodja za določanje ostankov selektivnih zaviralcev privzema serotonina v okolju
		ANG	Tools for evaluating selective serotonin re-uptake inhibitor residues as environmental contaminants
			Objava je pregled dosedanjega dela na področju analiznih orodij za določanje prisotnosti, kroženja in transformacij selektivnih zaviralcev

	Opis	SLO	privzema serotoninina (SSRI) v okolju. Cilj tega članka je definirati še neraziskano in na ta način stimulirati razvoj v okoljski analizi SSRI. V tem smislu je poudarjen pomen kombiniranja rezultatov napredka v instrumentalnih analiznih tehnikah, pripravi vzorcev in novih pristopov v toksikologiji.	
		ANG	This article highlights the state-of-art in the analytical tools for determining environmental occurrence, fate and transformation of selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) residues, and refers to the importance of combining the chemical and the effect analysis. The aim of this paper is to define the gaps in current knowledge, and in doing so, to encourage the on-going environmental analysis of SSRI. In this view, we emphasize the importance of combining advances in the instrumental analysis, novel sample preparation techniques and new approaches in toxicological analysis.	
	Objavljeno v	Elsevier; TrAC; 2010; Vol. 29, issue 8; str. 832-847; Impact Factor: 6.602;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.148; A'': 1;A': 1; WoS: EA; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Heath Ester		
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
3.	COBISS ID	26348071		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ekotoksičnost karbamazepina in transformacijskih produktov njegove fotorazgradnje	
		ANG	Ecotoxicity of carbamazepine and its UV photolysis transformation products	
	Opis	SLO	Antiepileptik karbamazepin je težko razgradljiv s klasičnimi postopki čiščenja odpadnih vod. Predložena raziskava preučuje fotolizo karbamazepina (KBZ) z UV s poudarkom na strupenosti razgradnih produktov, ki nastanejo med fotolizo. Za oceno toksičnosti smo uporabili tri ekotoksične teste (bakterije, alge in raki). Raztopino karbamazepina (6 mg/L) smo obsevali 120 min in periodično vzorčili ter vzorce, ki so vsebovali ostanke izhodne spojine ter nastale razgradne produkte, izpostavili ekotoksičnim testom. Rezultati kažejo, da je s časom obsevanja naraščala toksičnost obsevanih raztopin, hkrati pa sta se istočasno z razgradnjo karbamazepina tvorila razgradna produkta akridin in akridon. Poleg testiranja obsevane raztopine smo z istimi testi preverili tudi toksičnost posameznih spojin (izhodna spojina in razgradni produkti) in pokazali, da so razgradni produkti veliko bolj strupeni kot karbamazepin. Na osnovi teh rezultatov sklepamo, da lahko med postopki čiščenja odpadnih vod z UV in/ali drugimi fotoinduciranimi postopki čiščenja odpadnih vod pride do povečane toksičnosti. Zato je pri izdelavi ocene tveganja, ki jo predstavljajo ostanki zdravilnih učinkovin v okolju, nujno poznati tvorbo in obstojnost s toksikološkega vidika pomembnih razgradnih produktov.	
	ANG	Carbamazepine, an anti-epileptic pharmaceutical agent commonly found in wastewater, is highly recalcitrant to standard wastewater treatment practices. This study investigated the mixture toxicity of carbamazepine transformation products formed during ultraviolet (UV) photolysis using three standard ecotoxicity assays (representing bacteria, algae and crustaceans). UV-treatment of 6 mg/L carbamazepine solution was carried out over a 120 min period and samples were removed periodically over the course of the experiment. Quantification results confirmed the degradation of carbamazepine throughout the treatment period, together with concurrent increases in acridine and acridone concentrations. Ecotoxicity was shown to increase in parallel with carbamazepine degradation indicating that the mixture of degradation products formed was more toxic than the parent compound. Single compound toxicity testing also confirmed the higher toxicity of measured degradation products relative to the parent compound. These results show that transformation products considerably		

		more toxic than carbamazepine itself may be produced during UV-treatment of wastewater effluents and/or photo-induced degradation of carbamazepine in natural waters. This study highlights the need to consider mixture toxicity and the formation and persistence of toxicologically relevant transformation products when assessing the environmental risks posed by pharmaceutical compounds.
	Objavljeno v	Elsevier; Science of the total environment; 2012; Vol. 443; str. 870-876; Impact Factor: 3.286; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.978; A': 1; WoS: JA; Avtorji / Authors: Donner Erica, Kosjek Tina, Qualmann Signe, Kusk Kresten Ole, Heath Ester, Revitt D. Michael, Ledin Anna, Andersen Henrik Rasmus
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	25895975 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Razgradnja citaloprama med čiščenjem vode z O ₃ , ClO ₂ , UV in z oksidacijo s fentonom
		<i>ANG</i> Fate of citalopram during water treatment with O ₃ , ClO ₂ , UV and fenton oxidation
	Opis	<i>SLO</i> V okviru te raziskave smo preučevali usodo citaloprama (CIT) pri neutralnem pH z uporabo naprednih postopkov čiščenja, ki vključujejo O ₃ , oksidacijo s ClO ₂ , UV obsevanje in oksidacijo s Fentonom. Ozoniranje je pokazalo 80% odstranitev CIT v 30 min, z oksidacijo s ClO ₂ (0.1 mg/L) pa smo odstranili >90% CIT. Po 5 minutah obsevanja z UV smo odstranili 85% CIT, s Fentonom z dodatkom 14 mg/L (Fe ²⁺) pa 90% CIT. Med postopki čiščenja smo opazili tvorbo razgradnih produktov citaloprama, med katerimi smo jih pet uspeli identificirati z visokoločljivostno masno spektrometrijo. Med njimi sta bila desmetil-citalopram in citalopram- N oksid, ki sta bila predhodno identificirana kot humana metabolita. Preostali trije razgradni produkti pa so objavljeni prvič (hidroksilirani dimetilamino, butirolaktonski in defluoriran derivat citaloprama).
		<i>ANG</i> In the present study we investigate the fate of citalopram (CIT) at neutral pH using advanced water treatment technologies that include O ₃ , ClO ₂ oxidation, UV irradiation and Fenton oxidation. The ozonation resulted in 80% reduction after 30 min treatment. Oxidation with ClO ₂ removed >90% CIT at a dosage of 0.1 mg/L. During UV irradiation 85% reduction was achieved after 5 min, while Fenton with addition of 14 mg/L (Fe ²⁺) resulted in 90% reduction of CIT. During these treatment experiments transformation products (TPs) were formed from CIT, where five compounds were identified by using high resolution and tandem mass spectrometry. Among these desmethyl-citalopram and citalopram N oxide have been previously identified as human metabolites, while three are novel and published here for the first time. The three TPs are a hydroxylated dimethylamino-side chain derivative, a butyrolactone derivative and a defluorinated derivative of CIT.
	Objavljeno v	Pergamon Press.; Chemosphere; 2012; Vol. 89, issue 2; str. 129-135; Impact Factor: 3.206; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.978; A': 1; WoS: JA; Avtorji / Authors: Hörsing Maritha, Kosjek Tina, Andersen Henrik R., Heath Ester, Ledin Anna
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	25603879 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Halogenirani heterosikli kot zdravilne učinkovine
		<i>ANG</i> Halogenated heterocycles as pharmaceuticals
		Zdravilne učinkovine, ki v svoji kemijski strukturi vsebujejo halogeniran heterocikel spadajo v različne farmakološke skupine. Med njimi so najbolj znane nevroleptične učinkovine (pomirjevala ali uspavala in antipsihotiki),

	Opis	SLO	poleg teh pa še fluorokinolonski antibiotiki, tiazidni diuretiki, antiparazitiki in protirakave ter protiglivične učinkovine. Poglavlje obravnavava odvisnosti med kemijsko strukturo in farmakološko učinkovitostjo, mehanizme delovanja in klinično uporabo halogeniranih heterocikličnih zdravilnih učinkovin.
		ANG	Pharmaceuticals, which involve halogenated heterocyclic moiety, belong to various pharmacological groups. The majority act as central nervous system depressants (tranquilants or sleep inducing agents and antipsychotics). Further, widespread pharmacological groups with halogenated heterocyclic moiety are also fluoroquinolone antibiotics, thiazide diuretics, parasite and cancer chemotherapeutics, and antifungal agents. This chapter discusses the structure-activity relationship, mechanisms of action and a clinical use of pharmaceuticals involving the halogenated heterocyclic moiety.
	Objavljeno v	Springer; Halogenated heterocycles; 2012; Str. 219-246; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Heath Ester	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	25057319	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Antidepresivi in pomirjevala v okolju
		ANG	Antidepressant and tranquilizing pharmaceuticals in the environment
	Opis	SLO	Na konferenci "EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment" (ICCE 2011) sem predstavila rezultate raziskav v okviru projekta Z1-3677 Zdravilne učinkovine s psihoaktivnim delovanjem in njihovi produkti razgradnje v postopkih čiščenja vod. Kot modelne spojine sem izbrala štiri najbolj znane antidepresive: escitalopram, sertralin, paroksetin in fluoksetin, ter tri benzodiazepine s pomirjevalnim in uspavalnim učinkom: diazepam, oksazepam in bromazepam. Opisani sta bili dve analizi metodi za določanje izbranih spojin v sledovih v vodnem okolju, ocena njihove prisotnosti v okolju, ter rezultati študije kroženja diazepam in oksazepam v pretočnih bioreaktorjih s pritrjeno biomaso pod oksidnimi in anoksičnimi pogoji. Zaradi slabe biorazgradljivosti teh spojin, sem njihovo razgradnjo izboljšala z abiotskim fotokemičnim odstranjevanjem. Nadalje sem sekvenco oksidni-anoksični-fotokemični reaktor sklopila še z adsorpcijo na aktivno oglje, in v končni fazi dosegla zmanjšanje koncentracije tarčnih spojin za faktor 104. Visoka učinkovitost čiščenja umešča tehnologijo med potencialno uporabne za čiščenje farmacevtskih odpadnih vod, vendar je pri tem potreben še prenos na večjo skalo in študija ekonomske učinkovitosti.
		ANG	The presentation on the "EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment" (ICCE 2011) discussed the results of the project Z1-3677 Psychoactive pharmaceuticals and their transformation products in water treatment processes. Model compounds include four leading antidepressants: escitalopram, sertraline, paroxetine and fluoxetine and three widespread benzodiazepines with tranquilizing and hypnotic effects: diazepam, bromazepam and oxazepam. We describe two analytical methods for trace level determination in aqueous environmental matrices, discuss the results of experiments investigating the fate of diazepam and oxazepam using laboratory scale flow-through bioreactors with activated sludge under aerobic and anoxic conditions. To improve the removal of poorly biodegradable diazepam and oxazepam the aerobic and anoxic

		treatment are combined with abiotic experiments including photolytic and photocatalytic breakdown. Finally the aerobic-anoxic-photocatalytical treatment is coupled to the adsorption to activated carbon, where the residual pharmaceuticals are removed. In total, the sequenced treatment results in factor 100 reduction in concentration of target pharmaceuticals, which makes this technology potentially useful for treatment of pharmaceutical wastewaters, though, after a scale-up and economic feasibility studies.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	ETH; Abstracts; 2011; Str. 180; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Perko Silva, Zupanc Mojca, Zanoški Hren M., Landeka Dragičević T., Kompore Boris, Heath Ester
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	24853799 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Prisotnost in kroženje psihoaktivnih učinkovin v okolju
		<i>ANG</i> Occurrence and fate psychoactive pharmaceuticals in the environment
	Opis	<i>SLO</i> Zdravila so nepogrešljiv del moderne civilizacije in so proizvedena v tisočih tonah letno, z razvojem zdravstva, zaradi demografskih sprememb in zaradi vse večje izpostavljenosti stresu pa njihova uporaba še narašča. Posledica tega je tudi večja obremenjenost okolja in s tem povezano tveganje zaradi prisotnosti ostankov zdravil, med njimi tudi psihoaktivnih zdravilnih učinkovin, njihovih metabolitov in produktov razgradnje, področje, ki ostaja razmeroma nepreučeno. V predavanju na LC-MS/MS delavnici sem se osredotočila na analitiko, povezano z določanjem in kroženjem ostankov psihoaktivnih zdravilnih učinkovin v okolju ter med čiščenjem na čistilnih napravah. Kot modelne spojine sem izbrala štiri najbolj znane antidepresive: escitalopram, sertralin, paroksetin in fluoksetin, ter tri benzodiazepine s pomirjevalnim in uspavalnim učinkom: diazepam, oksazepam in bromazepam.
		<i>ANG</i> Psychoactive drugs are a group of pharmaceuticals that are being dispensed in increasing quantities due to a developing health care system, demographic changes, increasing awareness of mental health issues and in response to the various forms of psychiatric disorders caused by the stresses of modern living. As consumption increases so does the burden placed on the environment from psychoactive pharmaceutical residues - the cycling, fate and effects of which have not yet been well recognised. The presentation given on LC-MS/MS workshop focused on the analytical issues related to assessment of occurrence and fate of psychoactive pharmaceuticals in the aqueous environment and during water treatment. Model compounds include four leading antidepressants: escitalopram, sertraline, paroxetine and fluoxetine and three widespread benzodiazepines with tranquilizing and hypnotic effects: diazepam, bromazepam and oxazepam.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	s. n.]; Book of abstracts; 2011; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Heath Ester
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	25832231 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Prisotnost in razgradnja benzodiazepinov v okolju
		<i>ANG</i> Occurrence and transformation of benzodiazepine pharmaceuticals in the environment
	Opis	<i>SLO</i> Na konferenci NWQMC (National Monitoring Conference "Water: one resource - shared effort - common future") v Portlandu (OR, ZDA) sem predstavila našo študijo prisotnosti in razgradnje benzodiazepinov v okolju,

		ki je objavljena v reviji Water Research 2012. Predavanje je poželo veliko pohval in zanimanja, še posebej zato, ker je razgradnja zdravil v okolju za ZDA relativno novo področje raziskav.
	ANG	I attended the conference NWQMC (National Monitoring Conference "Water: one resource - shared effort - common future") in Portland (OR, USA) to present our study on environmental occurrence and transformation of benzodiazepines, which was published in Water Research in 2012. The lecture received considerable attention, particularly in regards to transformation of drugs, since this is a novel research field in USA.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Kosjek Tina, Perko Silva, Heath Ester
	Tipologija	3.15 Prispevek na konferenci brez natisa
4.	COBISS ID	24069415Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Sožitje generacij raziskovalcev
	ANG	Coexistence of generations of researchers: a desire or also reality?
	Opis	SLO Kot predstavnica mlajše generacije znanstvenikov sem se udeležila okrogle mize, ki jo je organizirala Sloveska znanstvena fundacija. Udeleženci smo predstavili svoje razumevanje sožitja med različnimi generacijami. Kako ga sami doživljamo, kaj ocenjujemo kot dobro oziroma znosno in kaj iz slovenske stvarnosti raziskovalcem ni v ponos ali spodbudo.
	ANG	As a representative of young generation I participated a roundtable organised by Slovenian Science Foundation. The discussions were held on our understanding and experience of coexistence among different generations of researchers.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Kosjek Tina
	Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
5.	COBISS ID	26264615Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Predstavitev porabe SPE diskov in metod v praksi
	ANG	SPE in the environmental analysis: practical aspects
	Opis	SLO Ker imam veliko izkušenj na področju razvoja novih analiznih metod za določanje najrazličnejših mikropolutantov v okoljskih vodnih vzorcih, me je zastopnik podjetja Waters (Instrumentalia d.o.o.) povabil, da predavam na delavnici "Total Solutions for Environmental Monitoring and Analysis From Sampling to Results". Govorila sem o vpeljavi metod z uporabo sorbentov za ekstrakcijo na trdnem nosilcu. Udeleženci delavnice so bili večinoma analitiki iz slovenskih zavodov za zdravstvo ali industrije, kjer se ukvarjajo s podobno tematiko. Glede na to, da se ti ljudje, kadar imajo vprašanja, večkrat obrnejo name, ocenjujem, da je bila predstavitev zanje koristna.
	ANG	Due to my experience in field of new analytical method developement for determination of different micropollutants in environmental aqueous samples, I was invited by a Waters Corporation representative to give a lecture for a workshop "Total Solutions for Environmental Monitoring and Analysis From Sampling to Results". The lecture was on application of solid phase extraction sorbents in the environmental analysis. The workshop participants came mostly from institutes for public health or industry. According to the positive response of the participants, and because they still contact me for an advice, I asume that my lecture was beneficial for them.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Kosjek Tina

Tipologija	3.16 Vabljen predavatelj na konferenci brez natisa
------------	--

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Ker je prostor pod dosežki imejen, navajam še druge znanstvene in družbeno-ekonomske dosežke:

1. \ KOSJEK, Tina: vodenje SLO-HR bilateralnega projekta (2012-2013)
2. \ HEATH, Ester, KOSJEK, Tina. Potential emerging environmental contaminants : benzodiazepine pharmaceuticals and their transformation products during water treatment. V: 60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, May 2012, Vancouver, Canada. [COBISS.SI-ID 26602279] - Prispevek na konferenci
3. \ KOSJEK, Tina, HEATH, Ester. Transformation of citalopram during water treatment. V: 60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, May 2012, Vancouver, Canada. [COBISS.SI-ID 26602535] - Prispevek na konferenci
4. \ HEATH, Ester, KOSJEK, Tina. Sources, occurrence and fate of halogenated heterocyclic pharmaceuticals in the environment. V: ISKRA, Jernej (ur.), DECKER, Alicia. Halogenated heterocycles: synthesis, application and environment, (Topics in heterocyclic chemistry, 27), Springer, 2012, str. 247. [COBISS.SI-ID 25604135] - Poglavlje v monografski publikaciji
5. \ ZUPANC, Mojca, KOSJEK, Tina, PETKOVŠEK, Martin, DULAR, Matevž, KOMPARE, Boris, ŠIROK, Brane, BLAŽEKA, Željko, HEATH, Ester. Removal of pharmaceuticals from wastewater by biological processes, hydrodynamic cavitation and UV treatment. Ultrason. sonochem., 2013, 20/4, str. 1104. [COBISS.SI-ID 26582055], kategorija: 1A1 (Z1, A'', A'); - Izvirni znanstveni članek
6. \ KOSJEK, Tina, PERKO, Silva, HEATH, Ester, KRALJ, Bogdan, ŽIGON, Dušan. Application of complementary mass spectrometric techniques to the identification of ketoprofen phototransformation products. J. mass spectrom., 2011, 46/4, str. 391. [COBISS.SI-ID 24579111], kategorija: 1A1 (Z1, A') - Izvirni znanstveni članek
7. \ KOSJEK, Tina, HEATH, Ester. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. TrAC, Trends anal. chem., 2011, 30/7, 1065. [COBISS.SI-ID 24832295], kategorija: 1A1 (Z1, A'', A') - Izvirni znanstveni članek

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Projektna naloga vključuje naslednje elemente izvirnosti, na osnovi katerih se bo razvijala stroka:

- Originalni analizni metodi za določanje uspaval / hipnotikov (diazepam, bromazepam in oksazepam) in antidepresivov (citalopram, sertralina, fluoksetin in paroksetin) v vodnih vzorcih. Po literaturnih podatkih za bromazepam in oksazepam doslej še ni bila vpeljana tovrstna analitika.
 - Ocena prisotnosti PaP v slovenskem vodnem okolju. V R Sloveniji je to prva raziskava, ki se ukvarja s psihoaktivnimi zdravilnimi učinkovinami kot onesnažili.
 - Sklopitev različnih tehnologij čiščenja vod za izboljšanje eliminacije obstojnih zdravilnih učinkovin.
 - Identifikacija doslej nepoznatih produktov razgradnje zdravil, ki nastanejo na čistilnih napravah ali v okolju, predstavlja tako v svetu kot v Sloveniji povsem novo dimenzijo raziskav na področju okoljskih znanosti. Ker so tovrstne raziskave izjemno zahtevne, tako iz vidika specifične opreme kot tudi potrebne ekspertize, so le redki laboratoriji, med njimi tudi Skupina za organsko analizo kemije Odseka za znanosti v okolju (IJS), kos tej nalogi.
- Podoktorski projekt povezuje področja analize kemije, ekotehnologije in ekotoksikologije. Rezultati raziskave so izjemnega pomena za svetovno strokovno javnost, saj je to prva raziskava, ki se loteva preučevanja ostankov psihoaktivnih učinkovin v okolju na tako kompleksen način. Bistven poudarek je posvečen produktom transformacije psihoaktivnih učinkovin, o katerih doslej ni še domala nič znanega.
- Rezultati projekta so objavljeni v štirih znanstvenih člankih, vseh iz skupine A1, in dveh poglavjih v monografski publikaciji, predstavljeni pa so bili na štirih mednarodnih konferencah.

Glede na odmevnost tematike se pričakuje tudi visoka citiranost rezultatov podoktorske projektne naloge.

ANG

The postdoctoral research project is based on the previous experience of the project leader involving the following elements of originality to induce further scientific development:

- Original analytical methods for determination of tranquilizers / hypnotics (bromazepam, oxazepam, diazepam) and for determination of antidepressants (citalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline) in environmental water matrices. To my knowledge the analytical method for determination of bromazepam and oxazepam has so far not yet been implemented.
- The assessment of occurrence of psychoactive pharmaceuticals in Slovene water environment. This is the first research to be performed in Slovenia, which deals with psychoactive pharmaceuticals as pollutants.
- Coupling different treatment technologies to improve the elimination of persistent pharmaceuticals.
- The identification of unknown pharmaceutical transformation products, formed during water treatment or in the environment, is a new dimension in research in the field of environmental sciences. In view of sophisticated instrumental equipment and the expertise of the project leader, there are only few laboratories (including the Group for organic analytical chemistry, Department of Environmental Sciences, JSI) capable to perform this kind of research.

The postdoctoral project combines the research in environmental analytical chemistry, ecotechnology and ecotoxicology. This complexity will improve interpretation of the findings, which may meet a wide response in the scientific community. Despite a high relevance, there exist hardly any information regarding the identity, fate and effects of psychoactive pharmaceuticals' transformation products; therefore the main focus of the proposed project will be devoted to this segment.

The results of the first year of the project are published in four original research articles, two book chapters and were presented in four international conferences. In view of the emerging importance of this research area a high number of citations on this research are expected.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

V Sloveniji doslej še ni bilo raziskav, ki bi vključevale problematiko prisotnosti, kroženja in razgradnje antidepresivov, uspaval in pomirjeval v okolju. Ta zdravila se vse pogostejše uporabljajo, pa tudi zlorabljajo. Raziskava bo vplivala na ozaveščenost ljudi o razširjenosti ostankov zdravilnih učinkovin v okolju, pitni vodi, in o njihovi potencialni toksičnosti. V tem smislu smo v okviru projekta Z1-3677 nadaljevali s promocijo naših raziskav, tako v strokovno znanstvenih, kot tudi v bolj poljudnih krogih. To bo vplivalo na dvig splošne družbene zavesti o nevarnosti nepravilnega odlaganja zdravil in stimuliralo k ločevanju odpadkov. S članki, ki smo jih objavili v uglednih mednarodnih revijah, z referati na mednarodnih konferencah in z reševanjem okoljskih problemov, ki so pereči ne le za Slovenijo, temveč tudi v svetovnem merilu, promoviramo slovensko znanost in državo Slovenijo. O pomembnosti problematike priča nedavna raziskava, ki bazira na izsledkih naše študije, objavljene v reviji *Water Research* 46 (2012). Tako so švedski znanstveniki v bazen z ostrizi dodali oksazepam in ugotovili, da so ribe kmalu postale agresivnejše, bolj asocialne ter požrešnejše. Raziskava je objavljena v reviji *Science* 15 (2013), (DOI: 10.1126/science.1226850) in citira naše delo. Agresivnost ostriz je le eden izmed mnogih učinkov, ki jih lahko imajo ostanki zdravil na vodno okolje. Pričakujemo, da bodo rezultati projekta prešli uporabnost institucionalnih mej in bodo vplivali na prihodnje izboljšave zakonodaje tudi na nivoju EU.

ANG

To our knowledge, there have not yet been any projects in Slovenia addressing the issue of the occurrence, fate and degradation of antidepressants, sleeping agents and tranquilisers in the environment. These compounds are increasingly applied and often abused. Outcomes of our research will influence general public awareness on the burden that pharmaceutical residues pose on the environment and drinking water, and also on their potential toxic effects. In this sense, we have in the framework of project Z1-3677 continued with promotion of our research within scientific and general public circles. This will impact the public understanding regarding the importance of proper disposal of pharmaceuticals and waste in general. We believe that our scientific papers and conference presentations related to this project have contributed towards

promotion of Slovene science and the country. This is confirmed with a recent publication that has been carried out with the funds from this project and was published in Water Research in 2012. In regards to our publication Swedish researchers exposed perch to an anti-anxiety drug and transformation product oxazepam, finding that the drug altered behaviour of fish from natural populations. The study was published in the journal Science 15 (2013), DOI: 10.1126/science.1226850, and cites our research. The aggressiveness is only one of numerous effects that the pharmaceutical residues may have on the aquatic environment. It is expected that through in-depth knowledge on fate and cycling of pharmaceuticals in the environment, the scientific community will contribute to the improvement of European legislation regarding limiting the discharge of pharmaceuticals into the environment.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev					

	dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
4.			
5.			

	Komentar	
	Ocena	

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Diapozitiv s sliko in opisom izjemnega dosežka je v priponki.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Institut "Jožef Stefan"

Tina Kosjek

ŽIG

Kraj in datum: Ljubljana 14.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/250

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

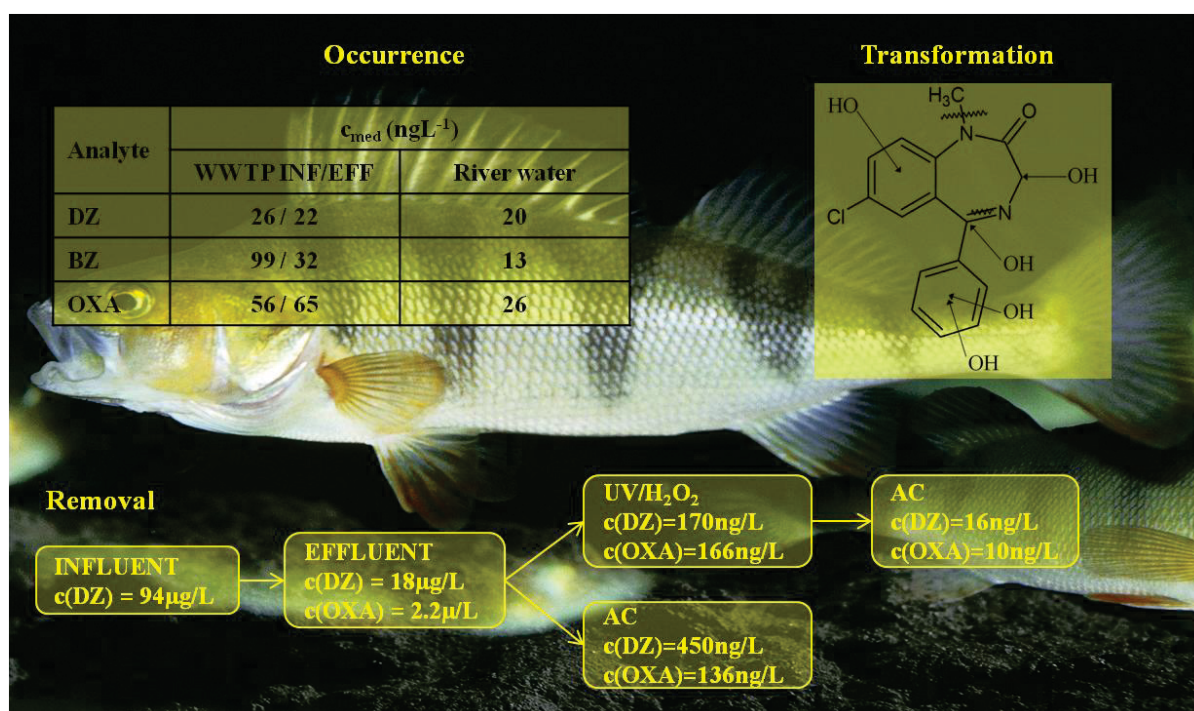
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

C2-FA-19-98-B5-FD-C3-6A-B4-EE-BD-0C-F3-DE-CE-8A-D4-F4-87-21

VEDA

Področje: 1.08 – Varstvo okolja

Dosežek 1 : Kosjek Tina, Perko Silva, Zupanc Mojca, Zanoški Hren M., Landeka Dragičević T., Žigon Dušan, Heath Ester, Prisotnost v okolju, kroženje in transformacija benzodiazepinov med čiščenjem vod. Vir: Water research; 2012; Vol. 46, issue 2; 355-368.



Derivati benzodiazepina se globalno predpisujejo v velikih količinah in jih potencialno lahko uvrščamo med t.i. "nova organska onesnažila". Pregled literature kaže, da so na voljo pomanjkljivi podatki o njihovi prisotnosti, obstojnosti in usodi v okolju. Te pomanjkljivosti delno odpravi predložen članek, ki zajema pregled literature, oceno prisotnosti izbranih uspaval in anksiolitikov (diazepam, oksazepam and bromazepam) v vtokih in iztokih s čistilnih naprav in slovenskih površinskih vodah. Posebej je v članku poudarjena uspešnost čiščenja na čistilnih napravah ter identifikacija med čiščenjem nastalih produktov transformacije.