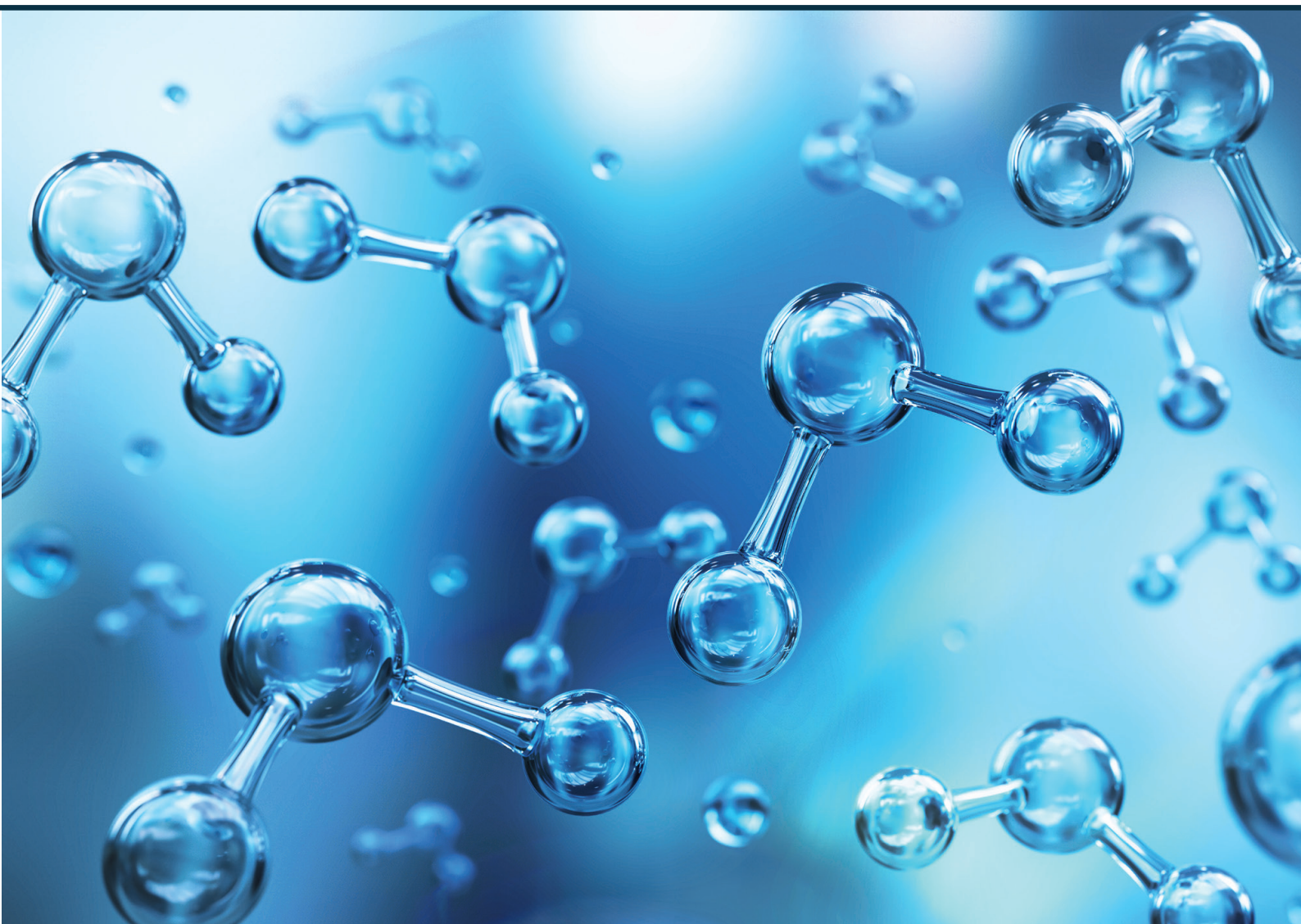


Elīna Strade

**FARMACEITISKĀS RAŽOŠANAS ŪDEŅU
BIOLOĢISKĀS ATTĪRĪŠANAS PROCESA
OPTIMIZĒŠANA MULTISTRESA APSTĀKĻOS**

Promocijas darba kopsavilkums



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūts

Elīna Strade

Doktora studiju programmas “Ķīmijas tehnoloģija” doktorante

**FARMACEITISKĀS RAŽOŠANAS ŪDEŅU
BIOLOĢISKĀS ATTĪRĪŠANAS PROCESA
OPTIMIZĒŠANA MULTISTRESA APSTĀKĻOS**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātniskā vadītāja
asociētā profesore *Dr. chem.*
DAINA KALNIŅA

RTU Izdevniecība
Rīga 2023

Strade, E. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu bioloģiskās attīrīšanas procesa optimizēšana multistresa apstākļos. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2023. 36 lpp.

Iespiests saskaņā ar promocijas padomes “RTU P-01” 2023. gada 9. augusta lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/55.

Promocijas darbs sagatavots, izmantojot RTU doktorantu grantu Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātes finansējumu.

PATEICĪBAS

Paldies promocijas darba vadītājai asociētajai profesorei Dainai Kalniņai par dalīšanos zināšanās un pieredzē un nesavtīgo palīdzību darba izstrādē!

Paldies manai darba vietai AS “Grindeks” par iespēju apvienot darbu ar studijām un īstenot pētījumus Notekūdeņu attīrīšanas nodaļā! Paldies uzņēmuma vadībai un maniem kolēģiem par atbalstošo attieksmi pētījumu īstenošanā!

Sirsnīgākais paldies manai ģimenei, kas vienmēr ticējusi maniem spēkiem un bijis liels atbalsts visā doktorantūras studiju laikā!

<https://doi.org/10.7250/9789934229657>
ISBN 978-9934-22-965-7 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2023. gada 17. oktobrī plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Paula Valdena ielā 3/7, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Asociētā profesore *Dr. sc. ing.* Linda Mežule,
Rīgas Tehniskā universitāte

Profesors *Dr. sc. ing.* Edmunds Teirumnieks,
Rēzeknes Tehnoloģiju akadēmija, Latvija

Profesors *Dr. biol.* Uldis Kalnenieks,
Latvijas Universitāte, Latvija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Elīna Strade (paraksts)

Datums:

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Tas ietver piecas zinātniskās publikācijas. Publikācijas zinātniskajos žurnālos uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms ir 65 lpp.

SATURS

SAĪSINĀJUMI.....	5
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	6
Tēmas aktualitāte.....	6
Pētījuma mērķi un uzdevumi.....	7
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	7
Darba struktūra un apjoms.....	8
Darba aprobācija un publikācijas	8
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	10
1. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu bioloģiskās attīrīšanas procesu ietekmējošo stresa faktoru identifikācija	10
2. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu toksicitātes novērtēšana	12
3. Bioaugmentācijai piemērotu mikroorganismu kultūru atlase mērķa AFV un ĶSP degradācijas paaugstināšanai farmācijas NAI.....	15
4. Fosfora trūkuma problēmas risinājumi farmācijas notekūdeņu bioloģiskajās attīrīšanas sistēmās	22
5. Ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējas un ierobežojumi farmācijas rūpniecībā	23
SECINĀJUMI	28
LITERATŪRAS SARAKSTS	30
PIELIKUMI	36

Pielikums. Promocijas darbā pētīto farmācijas NAI raksturojums (pieejams pēc pieprasījuma).

SAĪSINĀJUMI

AEŠH-MS	augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija – masspektrometrija
AFV	aktīvā farmaceitiskā viela
BSP	bioķīmiskais skābekļa patēriņš
ES	Eiropas Savienība
GNAI	AS “Grindeks” notekūdeņu attīrīšanas iekārtas
GZF	gatavā zāļu forma
<i>H</i>	Šenona indekss
<i>I. U.</i>	starptautiskās vienības
KOO	kopējais organiskais ogleklis
KVV	koloniju veidojošās vienības
ĶSP	ķīmiskais skābekļa patēriņš
$\log K_{ow}$	oktanola ūdens sadalījuma koeficienta logaritmiskā vērtība
NAI	notekūdeņu attīrīšanas iekārtas
N_{kop}	kopējais slāpeklis
P_{kop}	kopējais fosfors
PP	vājpiena pulveris
PVO	Pasaules Veselības organizācija
<i>Q</i>	plūsma, m ³ /h

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Kā liecina Pasaules Veselības organizācijas (PVO) dati, ūdens ir visvairāk izmantotais resurss farmaceitiskajā rūpniecībā [1]. To lieto gan kā izejvielu un šķīdinātāju aktīvo farmaceitisko vielu (AFV) sintēzē un gatavo zāļu formu (GZF) ražošanā, gan iekārtu mazgāšanā, kā arī tehniskiem mērķiem – dzesēšanai un tvaika ražošanai. Ūdens daudzveidīgais lietojums liek farmaceitiskajām rūpnīcām efektīvi pārvaldīt gan ieejošās, gan izejošās ūdens plūsmas ražotnē un izmantot atšķirīgus attīrīšanas risinājumus ūdens sagatavošanā, lai garantētu tā kvalitātes atbilstību reglamentētajām prasībām.

Farmaceutiskās ražošanas tehnoloģiskajos procesos rodas ķīmiski piesārņotas ražošanas ūdeņu plūsmas, kas būtiski atšķiras pēc ķīmiskā sastāva, apjoma un toksicitātes [2]–[4]. Atkarībā no specifiskā AFV sintēzes procesa tās var būt piesārņotas ar dažādiem organiskajiem šķīdinātājiem, AFV atliekām, slāpekli saturošiem heterocikliskiem savienojumiem, kā arī dažādiem neorganiskiem sāļiem [2].

Augstās piesārņojuma koncentrācijas un plūsmas fluktuācijas un daudzveidīgais ražošanas ūdeņu piesārņojuma sastāvs rada multistresa apstākļus un var izraisīt bioloģisko notekūdeņu attīrīšanas iekārtu (NAI) darbības traucējumus, negatīvi ietekmējot to spēju nodrošināt likumdošanas aktu prasībām atbilstošu notekūdeņu attīrīšanas pakāpi. Lai arī bioloģiskā attīrīšana ir viena no visbiežāk izmantotajām tehnoloģijām farmācijas notekūdeņu attīrīšanā [3], aizvien vairāk pētījumos uzsvērts, ka bioloģiskās NAI nepietiekami attīra notekūdeņus no AFV atliekām un kaitīgiem savienojumiem, tādēļ, lai panāktu augstu attīrīšanas efektivitāti, tā ir jākombinē ar fizikāli ķīmiskajām attīrīšanas tehnoloģijām [4]–[6]. Bet arī šādai pieejai ir savi ierobežojumi, jo, piemēram, ozonējot halogēnus saturošus ražošanas ūdeņus, toksicitāte var pieaugt [7]. Alternatīvs risinājums ražošanas ūdeņu bioloģiskās attīrīšanas efektivitātes paaugstināšanai var būt aktīvo dūņu sistēmu bioaugmentācija ar mikroorganismu kultūrām [8], kas savukārt prasa veikt priekšizpēti, nosakot bioaugmentācijai piemērotākās kultūras. Papildu izaicinājumus farmācijas rūpniecībā rada mainīgais pieprasījums pēc dažādām AFV, kas liek ātri pārorientēt ražošanu un prognozēt, kā izmaiņas ražošanā ietekmēs NAI spēju attīrīt jaunā veida piesārņojumu. Līdz ar to jaunu risinājumu, ar kuru palīdzību var prognozēt un preventīvi novērst vai mazināt dažādu stresa faktoru ietekmi uz bioloģiskās attīrīšanas procesu un uzlabot attīrīšanas pakāpi, izstrāde un ieviešana ir ļoti aktuāla.

Atšķirīgais AFV sintēzēs izmantoto izejvielu klāsts un tehnoloģisko procesu specifika nosaka, ka farmaceitiskās ražošanas ūdeņu piesārņojuma pakāpe, biogēno elementu un sāļu saturs dažādās ražotnēs var būtiski atšķirties. Savukārt atšķirīgie bioloģiskajās NAI lietotie inženiertehniskie risinājumi var dažādi ietekmēt sistēmas noturību pret dažādiem stresa faktoriem un izmaiņām notekūdeņu sastāvā [9]. Tas prasa izmantot individuālu pieeju arī bioloģisko attīrīšanu ietekmējošo stresa faktoru izvērtēšanā un piemērotāko procesu optimizācijas risinājumu izstrādē.

Pāreja uz aprites ekonomikas modeli notekūdeņu attīrīšanas jomā liek fokusēties ne tikai uz rūpnieciskā piesārņojuma samazināšanu un attīrīšanu, bet arī ūdens un ķīmisko vielu atgūšanu

un otrreizēju izmantošanu [10]. Neraugoties uz to, ka ūdens atkārtota izmantošana ir atzīta kā prioritārā darbība, lai samazinātu ūdens patēriņu ražotnēs un veicinātu ilgtspējīgas attīstības mērķu sasniegšanu [11], [12], trūkst pētījumu, kuros, izmantojot visaptverošu pieeju, būtu analizēti aprites ekonomikas ieviešanas aspekti farmaceitiskajā ražotnē, vērtējot tos kontekstā ar specifiskajām farmācijas nozarei noteiktajām ūdens kvalitātes prasībām, līdz ar to tas ir aktuāls pētījumu virziens.

Pētījuma mērķi un uzdevumi

Promocijas darba mērķi ir:

1) izstrādāt risinājumus farmaceitiskās ražošanas ūdeņu bioloģiskās attīršanas efektivitātes paaugstināšanai multistresa apstākļos;

2) izvērtējot ūdens izmantošanu farmaceitiskajā ražotnē un labas ražošanas prakses vadlīnijās, farmakopejās un Eiropas Medicīnas aģentūras un Pasaules Veselības organizācijas vadlīnijās noteiktās farmaceitiskajā ražošanā izmantojamā ūdens kvalitātes prasības, identificēt ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējas un ierobežojumus farmācijas rūpniecībā.

Mērķa sasniegšanai noteikti šādi darba uzdevumi:

1) balstoties AS “Grindeks” NAI (GNAI) darbības analīzē trīs gadu laikā, identificēt galvenos farmaceitiskās ražošanas ūdeņu bioloģisko attīršanu ietekmējošos stresa faktorus;

2) izstrādāt metodi ķīmiski piesārņotu ražošanas ūdeņu toksicitātes uz aktīvo dūņu mikroorganismiem novērtēšanai;

3) laboratorijas apstākļos noteikt bioaugmentācijai piemērotākās mikroorganismu kultūras AFV un ķīmiskā skābekļa patēriņa (ĶSP) degradācijas efektivitātes paaugstināšanai bioloģiskajās NAI, kas pakļautas multistresa apstākļiem;

4) rekomendēt alternatīvos P avotus optimālā barības vielu līmeņa nodrošināšanai farmācijas notekūdeņu bioloģiskās attīršanas procesā, lai mazinātu atkarību no komerciālās H_3PO_4 .

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darba ietvaros izstrādāti risinājumi multistresa ietekmes mazināšanai farmācijas NAI, kas balstās uz individuālu plūsmu toksicitātes analīzi, bioaugmentācijas stratēģijas pielietojumu AFV un ĶSP degradācijas efektivitātes paaugstināšanai, un ietver arī priekšlikumus ķīmiski piesārņotu farmaceitiskās ražošanas ūdeņu plūsmu otrreizējai izmantošanai atbilstoši aprites ekonomikas principiem.

Promocijas darbā izstrādāta jauna metode ķīmiski piesārņotu notekūdeņu toksicitātes uz aktīvo dūņu biocenozi novērtēšanai, kas ieviesta GNAI un ir adaptējama arī citu ķīmiski piesārņotu rūpniecisko notekūdeņu bioloģisko NAI laboratoriju darbā, īpaši ražotnēs, kas rada mainīga ķīmiskā sastāva notekūdeņu plūsmas, kas satur potenciāli toksiskas ķīmiskās vielas.

Veiktā pētījuma rezultātā pirmo reizi identificēti farmaceitiskās ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas ierobežojumi farmācijas ražotnē, akcentējot farmaceitiskās rūpniecības īpašo lomu ūdensietilpīgo rūpniecības nozaru vidū. Darbā piedāvātie un praksē ieviestie risinājumi

ražošanas ūdeņu otrreizējai izmantošanai kā ķīmiskajām vielām dažādās farmācijas notekūdeņu bioloģiskā attīrīšanas procesa stadijās parāda jaunu pieeju, kā veicināt cirkulāru materiālu plūsmu ražotnē, tādējādi mazinot ķīmisko vielu patēriņu un notekūdeņu attīrīšanas izmaksas.

Bioaugmentācijai piemērotu mikroorganismu kultūru atlase dod iespēju tālākiem NAI darbības optimizēšanas pasākumiem bioaugmentācijas ceļā, lai uzlabotu ķīmiskā piesārņojuma – īpaši AFV degradēšanas – efektivitāti. Tas var būt īpaši aktuāli, ieviešot jaunas normatīvo aktu prasības AFV emisiju kontrolē no farmācijas ražotnēm, ko pamato Eiropas Savienības (ES) stratēģiskā pieeja attiecībā uz farmaceitiskajām vielām vidē [13], un palielinot farmaceitisko ražotāju atbildību par AFV piesārņojuma, kas rodas no to produktu lietošanas, attīrīšanu kontekstā ar plānotajām izmaiņām Direktīvā 91/271/EEK par komunālo notekūdeņu attīrīšanu [14].

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par: a) ķīmiski piesārņotu farmaceitiskās ražošanas ūdeņu toksicitātes uz aktīvo dūņu biocenozi metodes izstrādi (**1. publikācija**); b) bioaugmentācijas stratēģijas lietojumu AFV attīrīšanas efektivitātes paaugstināšanai bioloģiskajās NAI (**2. publikācija**); c) ŪSP attīrīšanas efektivitātes paaugstināšanas iespējām, izmantojot bioaugmentāciju ar selektīvām mikroorganismu kultūrām (**3. publikācija**); d) aprites ekonomikas principos balstītu fosfora pārvaldību (**4. publikācija**); e) ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējām un ierobežojumiem farmācijas rūpniecībā (**5. publikācija**).

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti izklāstīti piecās zinātniskajās publikācijās. Pētījuma rezultāti prezentēti četrās zinātniskajās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. **Strade E.**, Kalnina, D. Cost Effective Method for Toxicity Screening of Pharmaceutical Wastewater Containing Inorganic Salts and Harmful Organic Compounds. *Environ. Clim. Technol.* **2019**, 23, 52–63.

2. Neibergs, M., **Strade, E.**, Nikolajeva, V., Susinskis, I., Rozitis, Dz., Kalnina, D. Application of bioaugmentation to improve pharmaceutical wastewater treatment efficiency. *Key Eng. Mater.* **2019**, 800, 122–131.

3. Rozitis, D., **Strade, E.** COD Reduction Ability of Microorganisms Isolated from Highly Loaded Pharmaceutical Wastewater Pre-Treatment Process. *J. Mater. Environ. Sci.* **2015**, 6, 507–512.

4. Smol, M., Preisner, M., Bianchini, A., Rossi, J., Hermann, L., Schaaf, T., Kruopienė, J., Pamakštys, K., Klavins, M., Ozola-Davidane, R., Kalnina, D., **Strade, E.**, Voronova, V., Pachel, K., Yang, X., Steenari, B.-M., Svanström, M. Strategies for Sustainable and Circular

Management of Phosphorus in the Baltic Sea Region: The Holistic Approach of the InPhos Project. *Sustainability* **2020**, *12*, 2567.

5. **Strade, E.**, Kalnina, D., Kulczycka, J. Water efficiency and safe re-use of different grades of water-Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water Resour. Ind.* **2020**, *24*, 100132.

Publikācija kolektīvā monogrāfijā

Olsson, L.E., **Strade, E.**, Ekenberg, E., Torresi, E., Quadri, L., Morgan-Sagastume F. Il Sistema MBBR per il trattamento degli scarichi da industrie farmaceutiche: aspetti tecnici ed esperienze gestionali. In *La gestione degli impianti di depurazione MBBR*; Vaccari, M., Favali, G., Eds.; Maggioli Editore: Santarcangelo di Romagna, **2021**, pp. 172–183 (italian).

Dalība zinātniskajās konferencēs

1. Neibergs, M., **Strade, E.**, Nikolajeva, V., Susinskis, I., Rozitis, Dz., Kalnina, D. Application of bioaugmentation to improve pharmaceutical wastewater treatment efficiency. *59th International Scientific Conference of Riga Technical University Section of Materials Science and Applied Chemistry*. Riga, Latvia, 26 October, **2018**.

2. **Strade, E.** The pollution of water with pharmaceutical residues: a growing environmental concern. *60th International Scientific Conference of Riga Technical University Section of Materials Science and Applied Chemistry*. Riga, Latvia, 24 October, **2019**.

3. **Strade, E.** Biological nitrogen removal from pharmaceutical wastewater. *61th International Scientific Conference of Riga Technical University Section of Materials Science and Applied Chemistry*. Riga, Latvia, 23 October, **2020**.

4. **Strade, E.**, Kalnina, D., Kulczycka, J. Water Diversity and Problems in Water Re-use in Pharmaceutical Enterprises. *12th Eastern European Young Water Professionals Conference*. Riga, Latvia, 1–2 April, **2021**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

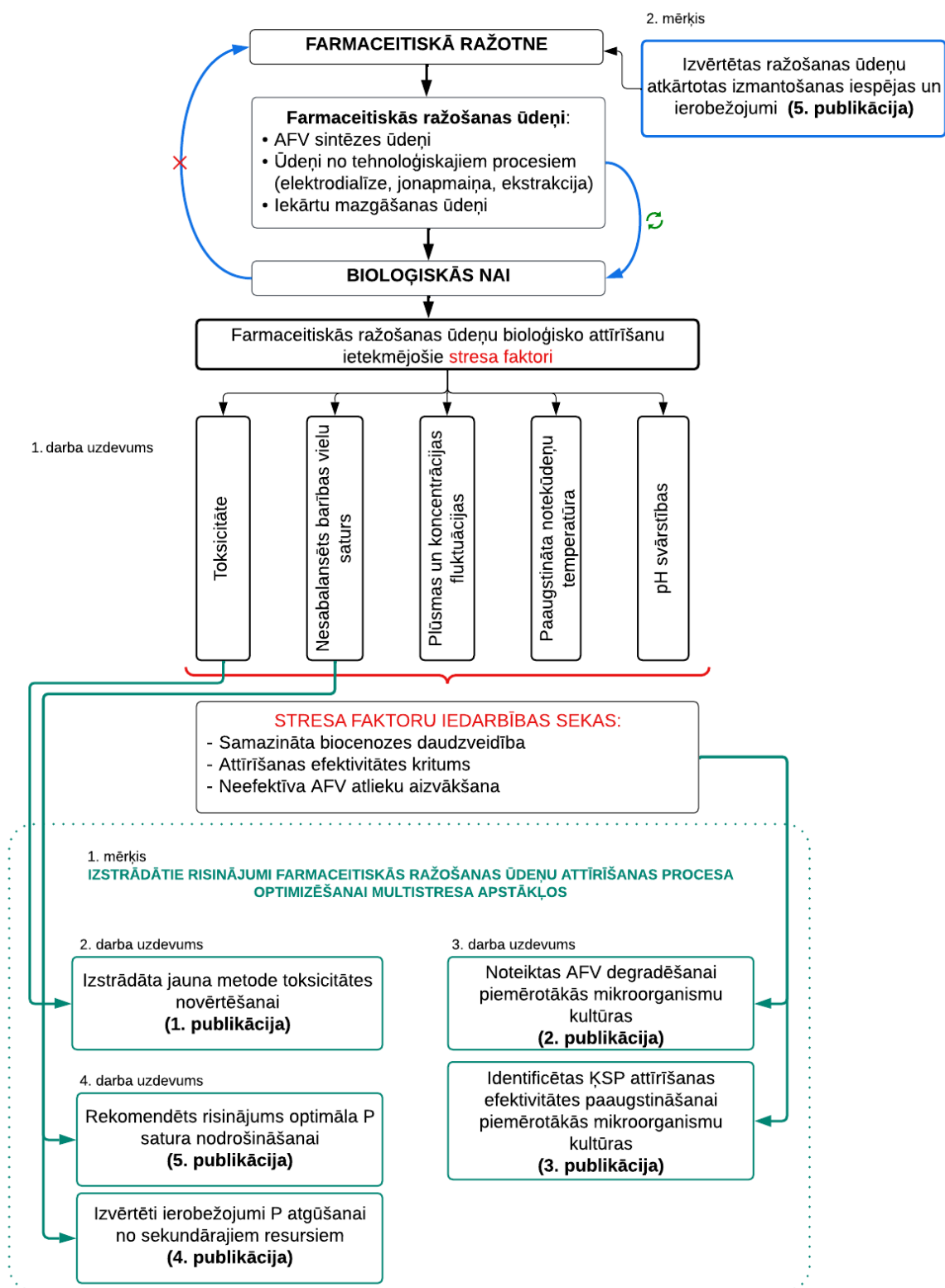
1. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu bioloģisko attīrīšanu ietekmējošo stresa faktoru identifikācija

Veicot GNAI tehnoloģiskā procesa izpēti un izvērtējot uzkrātos monitoringa datus par notekūdeņu ķīmisko un fizikālo parametru raksturlielumiem un aktīvo dūņu mikrobioloģiskajiem parametriem, tika identificēti pieci galvenie farmācijas notekūdeņu bioloģisko attīrīšanu ietekmējošie faktori: toksicitāte; nesabalansēts barības vielu saturs; plūsmas un koncentrācijas fluktuācijas; paaugstināta notekūdeņu temperatūra; pH svārstības (1. att.). Katrs no šiem faktoriem izraisa aktīvo dūņu mikroorganismu stresu un negatīvi ietekmē bioloģiskā attīrīšanas procesa darbību, bet visbiežāk šo faktoru iedarbība notiek vienlaikus, radot multistresa apstākļus.

Atsevišķu stresa faktoru, piemēram, pH svārstību, plūsmas un koncentrācijas fluktuāciju, ietekmi uz bioloģiskā notekūdeņu attīrīšanas procesa efektivitāti var mazināt, tehnoloģiski regulēt vai pilnībā novērst, paredzot atbilstošus tehnoloģiskos risinājumus jau NAI projektēšanas laikā [15], [16]. Tomēr tādus notekūdeņu raksturlielumus kā toksicitāte un barības vielu sastāvs nav iespējams prognozēt ilgtermiņā, jo ražošanas ūdeņu sastāvs var krasi mainīties atkarībā no izmaiņām ražoto produktu klāstā un globālā pieprasījuma pēc specifiskām zālēm.

Promocijas darbā izstrādātie risinājumi farmaceutiskās ražošanas ūdeņu bioloģiskā attīrīšanas procesa optimizēšanai multistresa apstākļos atspoguļoti zinātniskajās publikācijās, kuru sasaiste ar promocijas darba mērķiem un uzdevumiem atspoguļota 1. attēlā.

Dati par GNAI tehnoloģisko procesu, GNAI ieplūdes notekūdeņu ķīmiskajiem un fizikālajiem raksturlielumiem, kā arī aktīvo dūņu mikrobioloģiskajiem parametriem, kas izmantoti stresa faktoru identifikācijai, apkopoti pielikumā, kas pieejams pēc pieprasījuma.



1. att. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu bioloģisko attīrīšanu ietekmējošie stress faktori un promocijas darba struktūra.

2. Farmaceutiskās ražošanas ūdeņu toksicitātes novērtēšana

Notekūdeņu ķīmiskie raksturlielumi nedod tiešu informāciju par notekūdeņu toksicitāti. Tādēļ, lai nepieļautu, ka toksisku vielu iedarbībā iet bojā aktīvo dūņu biocenoze un nav iespējams nodrošināt likumdošanas aktu prasībām atbilstošu notekūdeņu attīrīšanas pakāpi, svarīgi ķīmiskās analīzes papildināt ar toksicitātes testiem un veikt preventīvus pasākumus, ja toksicitāte konstatēta.

Lai objektīvi novērtētu NAI ieplūstošo ūdeņu toksicitāti, kā testa organismus svarīgi izmantot aktīvās dūņas no konkrētās attīrīšanas stacijas, jo toksicitātes testa rezultāts ir atkarīgs no izvēlēta testa organisma un atsaucis funkcijas [17]. Pētījumi liecina, ka NAI sistēmai nespecifiski testa organismi, piemēram, luminiscējošās baktērijas *Vibrio qinghaiensis* un *Vibrio fischeri*, var uzrādīt paaugstinātu jutību, neatspoguļojot notekūdeņu reālo toksicitāti uz NAI biocenozi [18]–[20], savukārt citos gadījumos īsais inkubācijas laiks var būt iemesls tam, ka tiek iegūti pazemināti toksicitātes rezultāti [21], neatbilstoši novērtējot potenciālo kaitējumu un toksicitātes risku.

1. publikācijā [22] ir aprakstīta izstrādātā metode sistemātiskai ķīmiski piesārņotu ražošanas ūdeņu toksicitātes un biodegradācijas potenciāla novērtēšanai, balstoties uz bioķīmiskā skābekļa patēriņa (BSP) mērījumiem, kas veikti paplašinātā sākuma koncentrāciju diapazonā. Izmantojot šo metodi, tiek iegūtas eksperimentālās raksturlīknes, kas ļauj spriest par to, kā notekūdeņu biodegradācijas spēja un toksicitāte uz aktīvo dūņu mikroorganismiem mainās atkarībā no atšķaidījuma pakāpes. Ja BSP vērtības izteikti pieaug, pieaugot atšķaidījumam, tas liecina, ka ūdenī ir vielas, kas paaugstinātā koncentrācijā inhibējoši iedarbojas uz aktīvo dūņu biocenozi un var izraisīt attīrīšanas procesa traucējumus. Ja līkne ātri sasniedz plato, turklāt attiecība BSP/ĶSP ir augsta ($\geq 50\%$), tas liecina par labu biodegradācijas spēju aktīvo dūņu sistēmā un zemu toksicitātes līmeni [23]. Turpretī, ja attiecība BSP/ĶSP saglabājas zema ($< 10\%$) un nemainās atkarībā no atšķaidījuma pakāpes, tas liecina, ka testētie notekūdeņi ir toksiski un to sastāvā esošie organiskie savienojumi nav bioloģiski noārdāmi [24], tādēļ tos nevar novadīt bioloģiskajās NAI, lai neizraisītu mikroorganismu toksisko šoku.

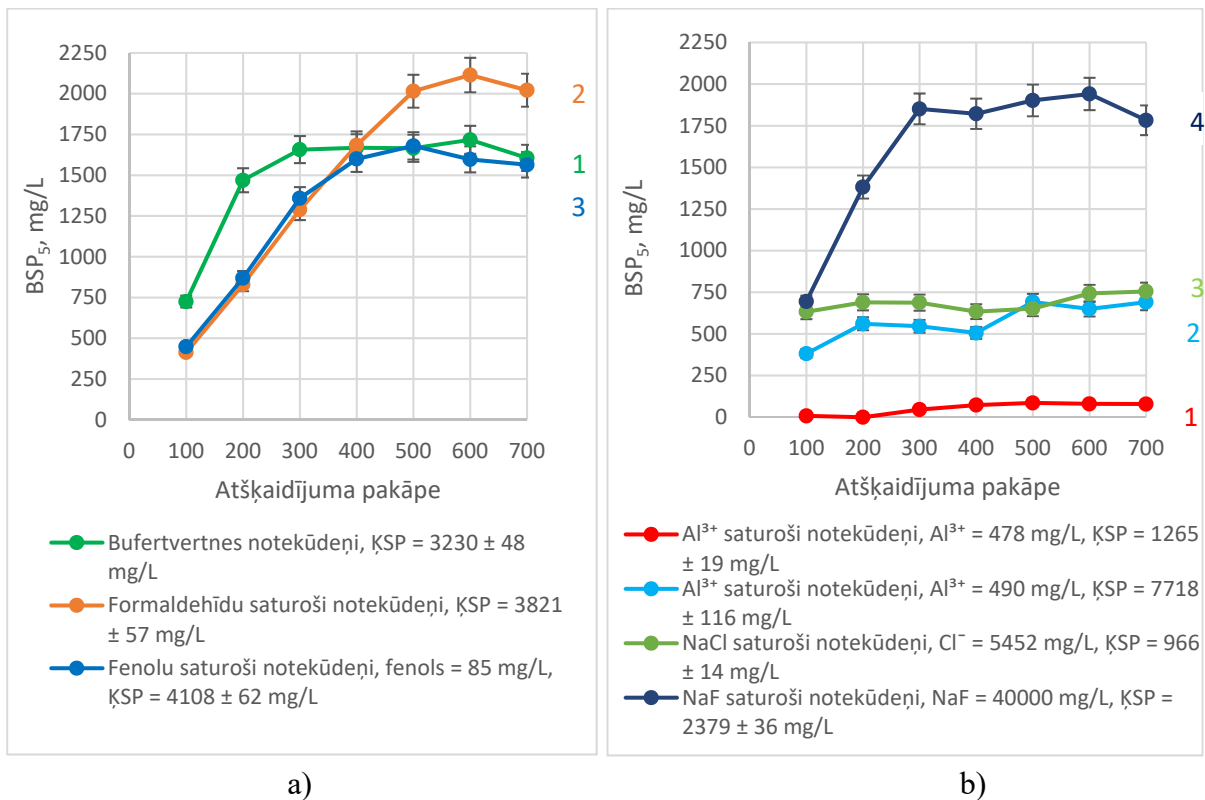
Metodes lietojums uzskatāmi demonstrēts, analizējot GNAI ieplūdes (bufertvertnes) notekūdeņus un specifiskas farmaceitiskās ražošanas ūdeņu plūsmas, kas piesārņotas ar organiskiem savienojumiem un neorganiskiem sāļiem. Notekūdeņu paraugi un informācija par galveno ķīmisko piesārņotāju un tā koncentrāciju notekūdeņos tika saņemta no ražošanas departamenta un izmantota notekūdeņu identifikācijai. Tādēļ ĶSP analīzes tika izmantotas kā piemērots indikators kopējā notekūdeņu organiskā piesārņojum raksturošanai.

Paraugi tika testēti pie atšķaidījuma pakāpes robežās no 100 līdz 700, kas atbilst reālajam dienā radītajam notekūdeņu daudzumam un to reāli iespējamajam atšķaidījumam GNAI bufertvertnē (izlīdzinātājtvertnē). Ūdens ar sējmateriālu tika izmantots kā kontroles paraugs. Skābekļa patēriņš kontroles paraugā piecu dienu inkubācijas periodā nedrīkst pārsniegt 1,5 mg/L. Testi tika veikti divos atkārtojumos.

2. a attēlā redzams, ka analizētā bufertvertnes notekūdeņu parauga BSP vērtības atkarībā no atšķaidījuma pakāpes mainās maz. Inhibējošā iedarbība uz aktīvo dūņu mikroorganismiem tiek

novērota, ja atšķaidījuma pakāpe ir 100, savukārt līkne sasniedz plato fāzi jau tad, kad atšķaidījuma pakāpe ir 200. Līknes raksturs liecina, ka notekūdeņi ir relatīvi labi biodegradējami un nav sagaidāma spēcīga toksiska iedarbība uz aktīvo dūņu mikroorganismiem. Atkarībā no atšķaidījuma pakāpes attiecība BSP/ĶSP variē 22–53 % robežās (1. tab.).

Iegūtās eksperimentālās līknes liecina, ka aktīvo dūņu mikroorganismus spēcīgi inhibē fenolu un formaldehīdu saturoši farmaceitiskās ražošanas ūdeņi. Kā redzams 2. a attēlā, abu notekūdeņu plūsmu testēšanas laikā iegūto toksicitātes līkņu raksturs ir līdzīgs – biodegradācijas spēja ir izteikti atkarīga no parauga atšķaidījuma pakāpes, un līkne sasniedz plato fāzi tikai tad, ja atšķaidījuma pakāpe ir 500, kas atbilst notekūdeņu atšķaidījuma pakāpei testa šķīdumā. Lai nepieļautu mikroorganismu intoksikācijas riskus, šāda tipa notekūdeņus, kas ir biodegradējami, bet augstās koncentrācijās toksiski aktīvo dūņu biocenozei, var uzkrāt atsevišķos rezervuāros un kontrolēti dozēt kopējā notekūdeņu plūsmā.



2. att. Toksicitātes raksturlīknes: a) bufertvertnes notekūdeņiem, fenolu un formaldehīdu saturošiem ražošanas notekūdeņiem; b) neorganiskos sāļus saturošiem ražošanas notekūdeņiem.

Izvērtējot neorganiskos sāļus saturošu farmācijas notekūdeņu toksicitāti, secināts, ka izteikti toksiska iedarbība uz aktīvo dūņu biocenozē ir Al^{3+} jonus saturošiem ūdens šķīdumiem, kas rodas AFV milnaciprāna hidrogēnhlorīda sintēzē, kur kā Luisa skābi izmanto AlCl_3 . Toksicitātes testi tika veikti notekūdeņu paraugiem ar atšķirīgu organisko vielu saturu (ĶSP koncentrāciju) un praktiski vienādu Al^{3+} koncentrāciju. Kā redzams 1. tabulā, attiecība BSP/ĶSP abiem paraugiem saglabājas zema arī tad, ja parauga atšķaidījuma pakāpe ir augsta

un nepārsniedz 10 %, liecinot, ka šie notekūdeņi ir praktiski nedegradējami, turklāt toksicitāte nemainās atkarībā no ĶSP, kas apliecina, ka toksisko ietekmi izraisa Al^{3+} . Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka Al^{3+} saturošus notekūdeņus nedrīkst ievadīt bioloģiskajās attīrīšanas iekārtās, jo tas var izraisīt mikroorganismu toksisko šoku un iznīcināt aktīvo dūņu biocenozi. Šādām toksiskām un nebiodegradējamām notekūdeņu plūsmām ražošanas iecirkņos jānodrošina atsevišķa savākšana un pirms ievadīšanas bioloģiskajās NAI jāveic priekšapstrāde vai tie jānodod utilizācijai kā bīstamie atkritumi.

Analizējot NaCl saturošu notekūdens plūsmu, toksiska ietekme uz aktīvo dūņu mikroorganismiem netika konstatēta, veicot salīdzināšanu pie vienādiem atšķaidījumiem (2.b att.). To var skaidrot ar faktu, ka NaCl saturs testētajā notekūdeņu paraugā atbilst sāls koncentrācijai fizioloģiskajā šķīdumā un BSP mērījumi tika veikti lielā atšķaidījumā. Eksperimentālie rezultāti ļauj secināt, ka notekūdeņos esošie organiskie savienojumi ir ar labu biodegradācijas spēju – attiecība BSP/ĶSP ir lielāka par 65 % (1. tab.). Veicot toksicitātes testu NaF saturošai notekūdens plūsmai, inhibējošais efekts uz aktīvo dūņu mikroorganismiem tika novērots tikai tad, ja atšķaidījuma pakāpe ir 100 (2. b att.), savukārt, ja atšķaidījuma pakāpe ir 200, attiecība BSP/ĶSP jau sasniedz 58 % (1. tab.), kas liecina, ka šādā atšķaidījumā fluorīdi vairs neietekmē notekūdenī esošo organisko vielu biodegradāciju.

1. tabula

Attiecība BSP/ĶSP (%) atkarībā no notekūdeņu atšķaidījuma pakāpes

Notekūdeņu veids	ĶSP, mg/L	Attiecība BSP/ĶSP, %						
		Atšķaidījuma pakāpe						
		100	200	300	400	500	600	700
Bufertvertnes notekūdeņi	3230 ± 48	22,4	45,4	51,3	51,6	51,5	53,2	49,7
Formaldehīdu saturoši notekūdeņi	3821 ± 57	10,8	21,7	33,7	44,1	52,7	55,3	52,9
Fenolu saturoši notekūdeņi fenols = 85 mg/L	4108 ± 62	10,9	21,2	33,1	38,9	40,9	38,9	38,1
Al^{3+} saturoši notekūdeņi $Al^{3+} = 478$ mg/L	1265 ± 19	0,6	0,5	3,6	5,8	6,8	6,3	6,3
Al^{3+} saturoši notekūdeņi $Al^{3+} = 490$ mg/L	7718 ± 116	5,0	7,3	7,1	6,6	9,0	8,4	9,0
NaCl saturoši notekūdeņi $Cl^- = 5452$ mg/L	966 ± 14	65,5	71,4	71,3	65,6	67,5	76,9	78,2
NaF saturoši notekūdeņi NaF = 40000 mg/L	2379 ± 36	29,2	58,1	77,8	76,6	79,9	81,6	75,0

Eksperimentāli iegūtie dati uzskatāmi parāda, ka farmaceitiskās ražošanas ūdeņiem attiecība BSP/ĶSP vienādas atšķaidījuma pakāpes gadījumā var atšķirties pat desmitkārtīgi (1. tab.). Tas apstiprina, ka ūdeņi no dažādiem tehnoloģiskajiem procesiem būtiski atšķiras pēc to biodegradācijas spējas un toksicitātes uz aktīvo dūņu mikroorganismiem, ko tieši ietekmē atšķirīgais piesārņojošo vielu sastāvs un savienojumu ekotoksicitāte.

Rezultāti liecina, ka izstrādātā toksicitātes metode ir pietiekami jutīga, ļauj salīdzināt atšķirīgas ražošanas ūdeņu plūsmas un identificēt NAI biocenozei toksiskos savienojumus. Testēšanā izmantotais paplašinātais sākuma koncentrāciju diapazons parāda, kādā atšķaidījuma pakāpē notekūdeņu toksicitāte mainās, un to var izmantot, lai prognozētu, kādu ietekmi uz attīrīšanas procesu var radīt produktu ražošanas apjomu palielināšana. Būtiska metodes priekšrocība ir salīdzinoši zemās izmaksas un spēja noteikt toksisko vielu iedarbību uz konkrētu attīrīšanas iekārtu biocenozi, izmantojot to kā sējmateriālu.

3. Bioaugmentācijai piemērotu mikroorganismu kultūru atlase mērķa AFV un ĶSP degradācijas paaugstināšanai farmācijas NAI

AFV atliekām, kas ar nepietiekami attīrītiem farmaceitiskās ražošanas notekūdeņiem nonāk apkārtējā vidē, pēdējās desmitgadēs tiek pievērsta pastiprināta uzmanība, jo pētījumi liecina, ka zāļu ražotnes var būt nozīmīgs punktveida AFV emisiju avots [25], [26], bet šīs vielas ir bioloģiski aktīvas arī ļoti zemās koncentrācijās, un vairāki pētījumi apstiprina, ka to nonākšana ūdens ekosistēmā izraisa negatīvas sekas gan uz ūdens organismiem, gan cilvēku veselību [27].

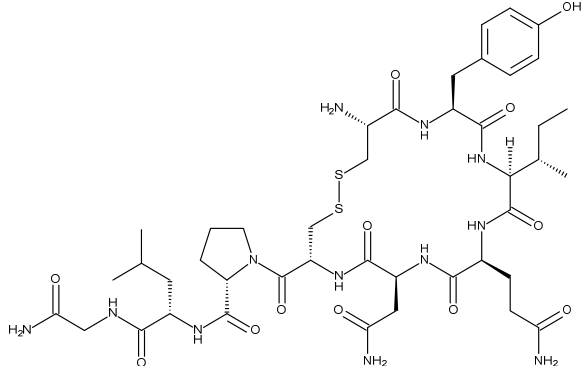
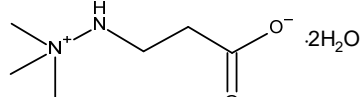
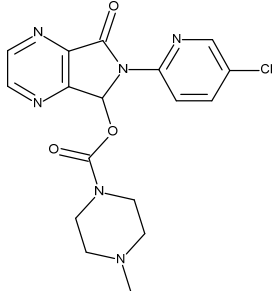
Aktīvo dūņu sistēmu bioaugmentācija ar selektīvām mikroorganismu kultūrām ir viena no tehnoloģijām, ko var lietot AFV mikropiesārņojuma degradācijas efektivitātes paaugstināšanai gan sadzīves, gan farmaceitiskās ražošanas ūdeņu bioloģiskajās NAI [28], [29]. Bioaugmentācijai piemērotu kultūru atlase ir viens no galvenajiem aspektiem, kas nosaka bioaugmentācijas stratēģijas efektivitāti. Kultūrām ir jānodrošina ne tikai augsta mērķa savienojumu degradācijas spēja, bet arī jābūt noturīgām pret notekūdeņu vides apstākļiem, toksicitāti un jāspēj izdzīvot konkurencē ar citiem aktīvo dūņu mikroorganismiem [30].

Farmācijas notekūdeņos piesārņojošo vielu klāsts ir ļoti plašs. Tādēļ, lai bioaugmentācija būtu efektīva un tiktu nodrošināts, ka summārie ūdens piesārņojuma rādītāji NAI izplūdē atbilst likumdošanas aktu prasībām, izmantotajām mikroorganismu kultūrām jānodrošina ne tikai augsta AFV attīrīšanas pakāpe, bet arī jāspēj efektīvi degradēt pārējie ūdenī esošie ķīmiskie savienojumi. Citu autoru pētījumi apliecina, ka bioaugmentācijas stratēģija ļauj intensificēt farmācijas notekūdeņu attīrīšanas pakāpi un uzlabot ĶSP degradācijas efektivitāti [31], tādēļ promocijas darba izstrādes gaitā tika meklēti bioaugmentācijai piemērotākie mikroorganismi, kas spēj nodrošināt gan augstu mērķa AFV degradācijas pakāpi, gan efektīvi samazina ĶSP un būtu piemēroti kandidāti notekūdeņu attīrīšanas efektivitātes paaugstināšanai GNAI.

Promocijas darba **2. publikācijā** [32] prezentēti skrīninga rezultāti, kas iegūti, testējot desmit baktēriju, desmit raugu un trīs mikroskopisko sēņu, kas izdalītas no GNAI aktīvajām dūņām, spēju degradēt trīs AFV ar atšķirīgu ķīmisko uzbūvi un terapeitisko iedarbību – ciklisko nonapeptīdu oksitocīnu, heterociklisku slāpekļa savienojumu zopiklonu un hidrazīna atvasinājumu meldonija dihidrātu (2. tab.). Šīs AFV pētījumam izvēlētas kā modeļa savienojumi, jo to mikrobioloģiskā degradācija līdz šim ir maz pētīta, bet pēc ražošanas apjoma tās ieņem būtisku vietu AS “Grindeks” produktu klāstā, turklāt to ražošanas laikā rodas liels apjoms ķīmiski piesārņotu ražošanas ūdeņu. 2. tabulā uzskatāmi redzams, ka izvēlētie savienojumi būtiski atšķiras pēc ķīmiskajām īpašībām, kas nosaka to uzvedību ūdenī, t. i., šķīdības ūdenī un oktanolā ūdens sadalījuma koeficienta logaritmiskās vērtības $\log K_{ow}$.

2. tabula

Bioaugmentācijas pētījumos izmantotās AFV

AFV	Ķīmiskā formula un struktūra	Molmasa, g/mol	CAS Nr.	Šķīdība ūdenī, g/L	log K_{ow}	Terapeitiskā klase
Oksitocīns	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ 	1007,19	50-56-6	12	-6,27	Hormons
Meldonija dihidrāts	$C_6H_{14}O_2N_2 \cdot 2 H_2O$ 	182,26	86426-17-7	20,2	0,45	Sirds un asinsvadu slimību līdzeklis
Zopiklons	$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ 	388,81	43200-80-2	0,151	1,54	Sedatīvs līdzeklis

Pētījumi tika veikti laboratorijas mēroga eksperimentos, testējot mikroorganismu spēju aizvākt AFV kā vienīgo oglekļa avotu un kometabolisma ceļā, kā papildu barības vielu pievienojot vājpiena pulveri (PP). PP tika izvēlēts kā papildu barības viela, balstoties *Quintina* u. c. publicētajos rezultātos, kas liecina, ka piena pulvera pievienošana ļauj kometaboliski degradēt tās AFV, kas nevar tikt utilizētas kā vienīgais oglekļa un enerģijas avots [33]. AFV aizvākšanas efektivitāte % 168 h inkubācijas periodā, kas noteikta, veicot AEŠH-MS analīzes, apkopota 3.–4. tabulā. Izvēlētais inkubācijas laiks atbilst ilgākajam iespējamajam hidrauliskās aiztures laikam GNAI. AFV aizvākšana no šķīduma ir sorbcijas un biodegradācijas kopējais rezultāts. Promocijas darba pētījumā šie abi procesi netika diferencēti, tomēr oktanola-ūdens sadalījuma koeficienta logaritmiskās vērtības $\log K_{ow}$ izvēlētajām AFV ir zemas (2. tab.), kas liecina, ka sorbcijai uz aktīvajām dūņām attīrīšanas procesā ir nebūtiska loma [34].

Lielākā daļa pārbaudīto mikroorganismu kultūru – t. sk. baktērijas *Acinetobacter schindleri*, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium balustinum*, *Myroides odoratus*, *Sphingobacterium thalpophilum*; raugi *Apiotrichum montevidense*, *Cutaneotrichosporon arboriforme*, *Trichosporon asahii* un mikroskopiskā sēne *Fusarium udum* – 168 h laikā pilnībā (> 99 %) utilizēja visu oksitocīnu šķīdumā, kur AFV bija vienīgais oglekļa avots. Vājpiena pulvera pievienošana attiecībā 1 : 10 pret AFV sākuma koncentrāciju būtiski uzlaboja oksitocīna aizvākšanas efektivitāti biodegradācijas testos ar raugiem *Candida inconspicua* 1, *Cutaneotrichosporon cutaneum*, *Farysia acheniorum* un mikroskopisko sēni *Talaromyces radicus*.

Pētījumi liecina, ka oksitocīna molekula ūdens šķīdumos nav stabila, paaugstinātā temperatūrā notiek tās degradācija un zūd bioloģiskā aktivitāte [35], [36]. Bioaugmentācijas eksperimentu laikā oksitocīna degradācija kontroles paraugā bez mikroorganismu pievienošanas 168 h laikā bija 12 %, kas apstiprina, ka mikrobioloģiskā degradācija veiktajos pētījumos tomēr bija primārais oksitocīna degradācijas veids.

Literatūrā pieejama limitēta informācija par heterocikliskā slāpekļa savienojuma zopiklona biodegradācijas spēju. Attīrot slimnīcas notekūdeņus membrānu bioreaktorā, tā aizvākšanas efektivitāte bija mazāka par 10 % [37]. Promocijas darba pētījumos zopiklona degradācijas efektivitāte būtiski variēja starp dažādām mikroorganismu grupām. Raugs *Apiotrichum domesticum* aizvāca > 99 % zopiklona no testa šķīduma vājpiena pulvera klātbūtnē, savukārt pārējie raugi uzrādīja limitētu zopiklona degradēšanas spēju. *Pseudomonas putida* un *Moraxella osloensis* tika identificētas kā efektīvākās baktēriju kultūras selektīvai zopiklona degradācijai un uzrādīja attiecīgi 85 % un 89 % attīrīšanas efektivitāti 168 h inkubācijas periodā. Savukārt mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum* aizvāca vairāk nekā 90 % zopiklona gan testos, kur šī AFV bija kā vienīgais oglekļa avots, gan vājpiena pulvera klātbūtnē, liecinot par šo kultūru tālākas lietošanas augsto potenciālu AFV degradēšanas mērķim.

3. tabula

AFV aizvākšanas efektivitāte (%) 168 h inkubācijas periodā testa šķīdumos, kur AFV ir vienīgais oglekļa avots (AFV sākuma koncentrācija 20 mg/L), un PP klātbūtnē (AFV sākuma koncentrācija 5 mg/L), izmantojot bioaugmentāciju ar baktēriju kultūrām

	Oksito- cīns	Oksito- cīns + PP	Zopik- lons	Zopik- lons + PP	Meldonija dihidrāts	Meldonija dihidrāts + PP
<i>Acinetobacter schindleri</i>	> 99	> 99	54	82	4,7	35
<i>Aeromonas caviae</i>	99	99	59	71	1,3	1,8
<i>Bacillus cereus</i>	> 99	> 99	63	60	3,0	12
<i>Chryseobacterium balustinum</i>	> 99	> 99	68	81	5,2	13
<i>Comamonas testosteroni</i>	99	> 99	63	67	12	23
<i>Moraxella osloensis</i>	69	57	89	91	14	40
<i>Myroides odoratus</i>	> 99	> 99	64	60	24	27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58	57	50	79	10	18
<i>Pseudomonas putida</i>	73	68	85	87	19	34
<i>Sphingobacterium thalpophilum</i>	> 99	> 99	75	84	17	91
Kontroles paraugs bez mikroorganismiem	12	12	25	17	17	10

Meldonija dihidrāts tika identificēts kā noturīgākais savienojums pret biodegradāciju. Lielākā daļa testēto mikroorganismu kultūru nespēja degradēt meldonija dihidrātu kā vienīgo oglekļa avotu. Raugs *Apiotrichum domesticum* kometabolisma ceļā degradēja 65 % meldonija dihidrāta 168 h laikā, savukārt citas raugu kultūras uzrādīja zemu attīrīšanas efektivitāti (< 20 %). No visām 10 pārbaudītajām baktēriju sugām tikai *Sphingobacterium thalpophilum* uzrādīja augstu meldonija dihidrāta degradācijas efektivitāti vājpiena pulvera klātbūtnē – 91 % 168 h laikā, savukārt pārējās baktērijas utilizēja meldonija dihidrātu 1,3–40 % robežās 168 h inkubācijas periodā gan testa šķīdumos, kur meldonija dihidrāts bija vienīgais oglekļa avots, gan kopā ar vājpiena pulveri. Mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum* testa šķīdumos, kur meldonija dihidrāts bija vienīgais oglekļa avots, uzrādīja attiecīgi 21 % un 46 %

degradācijas efektivitāti, savukārt vājpiena pulvera klātbūtnē degradācijas efektivitāte būtiski pieauga, sasniedzot attiecīgi 91 % un 94 %.

4. tabula

AFV aizvākšanas efektivitāte (%) 168 h inkubācijas periodā testa šķīdumos, kur AFV ir vienīgais oglekļa avots (AFV sākuma koncentrācija 20 mg/L), un PP klātbūtnē (AFV sākuma koncentrācija 5 mg/L), izmantojot bioaugmentāciju ar raugu un mikroskopisko sēņu kultūrām

	Oksito- cīns	Oksito- cīns + PP	Zopik- lons	Zopik- lons + PP	Meldonija dihidrāts	Meldonija dihidrāts + PP
Raugi						
<i>Apiotrichum domesticum</i>	98	> 99	42	> 99	17	65
<i>Apiotrichum montevidense</i>	> 99	> 99	21	44	14	11
<i>Candida inconspicua</i> 1	13	51	29	35	6,7	8,5
<i>Candida inconspicua</i> 2	98	> 99	56	26	12	3,5
<i>Cutaneotrichosporon arboriforme</i>	> 99	> 99	0,7	32	6,0	8,0
<i>Cutaneotrichosporon cutaneum</i>	1,0	7,1	16	29	1,6	15
<i>Farysia acheniorum</i>	11	> 99	14	28	13	25
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	91	61	16	47	13	14
<i>Saprochaete gigas</i>	45	81	64	59	7,6	16
<i>Trichosporon asahii</i>	> 99	> 99	7,7	24	4,4	2,8
Mikroskopiskās sēnes						
<i>Fusarium solani</i>	99	> 99	98	> 99	21	91
<i>Fusarium udum</i>	> 99	> 99	> 99	91	46	94
<i>Talaromyces radicus</i>	12	98	2,3	26	5,8	11
Kontroles paraugs bez mikroorganismiem	12	12	25	17	17	10

Lai arī meldonija degradācijas procesi un metabolīti cilvēka un dzīvnieku organismā ir salīdzinoši plaši pētīti [38]–[41], literatūrā nav atrodami pētījumi, kuros būtu analizēti šīs AFV mikrobioloģiskās degradācijas mehānismi aktīvo dūņu sistēmās vai ar selektīvām mikroorganismu kultūrām un vērtēta kometabolisma loma degradācijas procesā. Zemie meldonija degradācijas rezultāti liecina, ka vairumam pētīto mikroorganismu nav atbilstošu enzīmu, lai veiktu šīs AFV noārdīšanu, bet mikroorganismi *Sphingobacterium thalpophilum*,

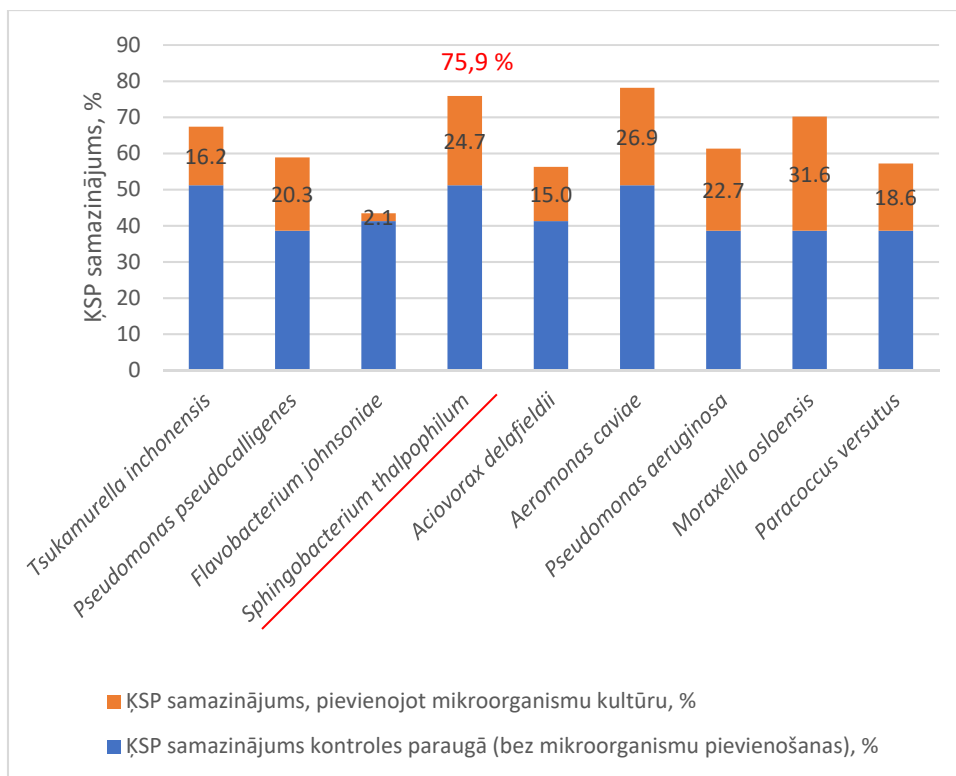
Fusarium solani un *Fusarium udum* spēj efektīvi degradēt meldoniju tikai papildu oglekļa avota klātbūtnē.

Apkopojot iegūtos AFV degradācijas skrīninga rezultātus, secināts, ka efektīvākās kultūras mērķa AFV degradācijai ir baktērija *Sphingobacterium thalpophilum* un mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum*. Šīs mikroorganismu kultūras spēja degradēt visas trīs pārbaudītās AFV ar efektivitāti virs 84 % 168 h inkubācijas periodā.

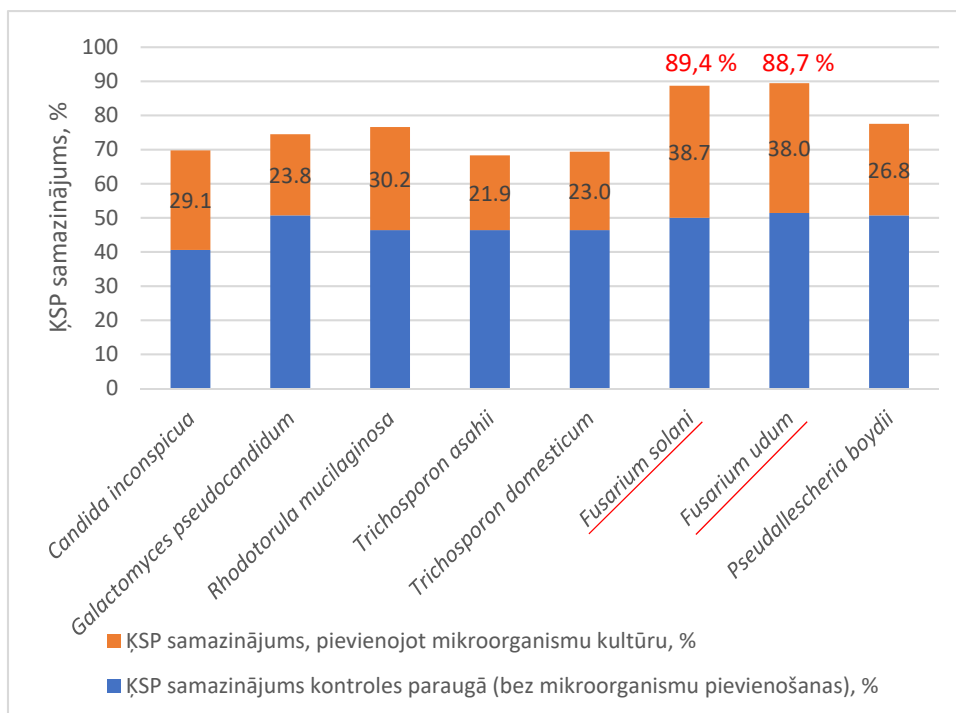
Citos AFV degradācijas pētījumos sēne *Fusarium solani* ir identificēta kā piemērota kultūra AFV diklofenaka un ketoprofēna aizvākšanai no notekūdeņiem [42], savukārt baktērija *Sphingobacterium thalpophilum* uzrādījusi antibiotikas nitrofurantoīna degradācijas spēju [43]. Saskaņā ar analizētajiem literatūras avotiem, *Fusarium udum* loma AFV degradācijas efektivitātes paaugstināšanā līdz šim nav pētīta.

3. publikācijā [44] apkopotie eksperimentālie dati liecina, ka starp 65 pārbaudītajiem mikroorganismu izolātiem, baktērija *Sphingobacterium thalpophilum* un mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum* ir starp tām kultūrām, kas uzrādījušas arī augstāko ŪSP samazinājumu, attīrot farmācijas notekūdeņus. Farmācijas notekūdeņu paraugi testiem tika ņemti no GNAI bufertvertnes, kurā nonāk un samaisās ražošanas ūdeņi no visiem ražošanas iecirkņiem, pirms tie tiek novadīti attīrīšanai pirmajā bioreaktorā. Izmantojot šādu kompleksu paraugu, ir iespējams pārliecināties par mikroorganismu spēju degradēt plaša spektra ķīmiskos savienojumus, kas ir būtisks nosacījums, lai mainīgajos ražošanas apstākļos bioaugmentācija būtu efektīva.

Kā redzams 3.–4. attēlā apkopotajos rezultātos, 120 h inkubācijas laikā baktērija *Sphingobacterium thalpophilum* un mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum* samazināja ŪSP attiecīgi par 75,9 %; 89,4 % un 88,7 %. ŪSP ir summārs notekūdeņu organiskā piesārņojuma līmeņa rādītājs, kas iekļauts arī normatīvo aktu prasībās, kas reglamentē maksimāli pieļaujamās piesārņojuma koncentrācijas NAI izplūdē, tāpēc augstie ŪSP samazinājuma rādītāji, kas iegūti mikroorganismu skrīninga testos, apstiprina, ka *Sphingobacterium thalpophilum*, *Fusarium solani* un *Fusarium udum* kultūras var būt piemēroti kandidāti farmācijas notekūdeņu attīrīšanas efektivitātes paaugstināšanai bioaugmentācijas ceļā.



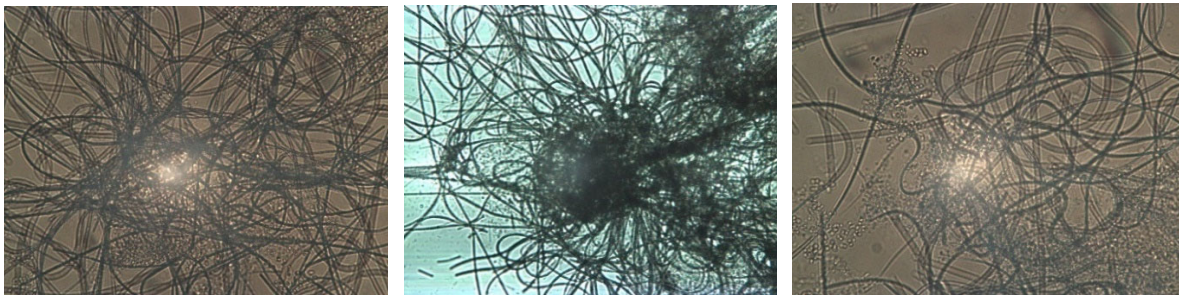
3. att. ĶSP samazināšanas efektivitāte, izmantojot bioaugmentāciju ar baktēriju kultūrām.



4. att. ĶSP samazināšanas efektivitāte, izmantojot bioaugmentāciju ar raugu un mikroskopisko sēņu kultūrām.

4. Fosfora trūkuma problēmas risinājumi farmācijas notekūdeņu bioloģiskajās attīrīšanas sistēmās

Saskaņā ar GNAI notekūdeņu piesārņojuma monitoringa datiem, KSP un N_{kop} koncentrācijas mediāna GNAI ieplūdē ir attiecīgi 5500 mg/L un 160 mg/L, savukārt vidējais $\text{PO}_4\text{-P}$ saturs ir tikai 3 mg/L, kas ir nepietiekami, lai nodrošinātu attīrīšanas procesam optimālo $\text{KSP} : \text{N} : \text{P}$ attiecību 100 : 5 : 1. Fosfora trūkums notekūdeņos pasliktina bioloģiskās attīrīšanas efektivitāti, veicina filamentu baktēriju attīstību (5. att.), izraisa dūņu tilpuma pieaugumu un struktūras izmaiņas, kas negatīvi ietekmē to nostādināšanas un atūdeņošanas kvalitāti [45]–[48]. Lai nodrošinātu optimālu P līmeni bioloģiskās attīrīšanas procesā, kā papildu P avots parasti tiek izmantota H_3PO_4 .



5. att. P deficīta izraisīta filamentu baktēriju dominānce GNAI aktīvajās dūņās (palielinājums 100 x, gaismas mikroskops *Optika B-600 Tiph*).

Tomēr fosforskābes pieejamība pēdējo gadu laikā ir būtiski samazinājusies. Viens no šādas situācijas galvenajiem iemesliem ir dabisko P resursu straujais izsīkums [49] un fakts, ka fosfātiežu atradnes pasaulē ir izvietotas tikai dažos reģionos ārpus Eiropas Savienības (ES) galvenokārt, Ķīnā, Marokā, ASV un Krievijā, kas padara ES valstis pilnībā atkarīgas no P savienojumu importa un pieaugošām cenām. Šo apstākļu dēļ H_3PO_4 iegūšanā izmantotie fosfātieži un fosfors ir iekļauti Eiropas ekonomikai kritisko izejvielu sarakstā [50], īpaši uzsverot arī nepieciešamību atgūt P savienojumus no dažādām atkritumu plūsmām un meklēt optimālākos risinājumus pārejai uz cirkulāru P apriti ne tikai valsts, bet arī reģionālā līmenī.

4. publikācijā [51], analizējot dažādas P plūsmas un to līdzšinējās pārvaldības praksi Baltijas jūras reģiona valstīs, pasaulē pieejamos tehnoloģiskos risinājumus P savienojumu atgūšanai no sekundārajiem resursiem un reģionam specifiskos apstākļus, secināts, ka, neraugoties uz to, ka ir identificēti vairāki P saturoši sekundārie resursi – tajā skaitā notekūdeņi, notekūdeņu dūņas un dūņu pelni (5. tab.), P atgūšana no tiem Baltijas jūras reģiona valstīs netiek plaši izmantota galvenokārt sarežģītās pārstrādes un augsto P atgūšanas tehnoloģiju uzstādīšanas un ekspluatācijas izmaksu, kā arī atbilstoša likumdošanas regulējuma trūkuma dēļ [51].

5. publikācijā [52] norādīts alternatīvs risinājums P trūkuma problēmas novēršanai GNAI. Noteikts, ka vienīgais tehnoloģiskais process, kurā rodas ar ortofosfātiem bagāti ražošanas ūdeņi ($C = 10 \text{ g/L PO}_4\text{-P}$), AS “Grindeks” ražotnē ir AFV ipidakrīna sintēze. Lai novērstu ekstrēmus fosfātu koncentrācijas pieaugumus un fosfora pārdozēšanu šīs AFV ražošanas stadijas laikā, kas ilgst tikai dažas nedēļas gadā, saskaņā ar darbā sniegtajām rekomendācijām ražošanas cehā šie ūdeņi ($\sim 10 \text{ m}^3$ jeb $\sim 50 \%$ no gada apjoma) tiek savākti atsevišķi un atkārtoti

izmantoti kā P avots periodos, kad ortofosfātu saturs GNAI ieplūdes ūdeņos ir zems vai nepietiekams. Šāda prakse ļauj samazināt gada vidējo H_3PO_4 patēriņu par ~ 30 %. Patlaban ipidakrīna sintēzes ūdeņu izmantošanu pilnā apjomā limitē GNAI ierobežotā platība un iespēja ilgstoši uzglabāt atsevišķos konteineros savāktos ražošanas ūdeņus tālākai izmantošanai.

5. tabula

Atkritumu plūsmas, kas identificētas kā iespējamie sekundārie P resursi

Nozare	Sekundārie P resursi
Rūpniecība	Rūpnieciskie notekūdeņi, rūpniecisko notekūdeņu dūņas, rūpniecisko notekūdeņu dūņu pelni, fosforģipsis, biomasas pelni
Lauksaimniecība	Kūtsmēsli, gaļas un kaulu milti, zivjaudzētavu dūņas
Komunālais sektors	Sadzīves notekūdeņi, sadzīves notekūdeņu dūņas, sadzīves notekūdeņu dūņu pelni, pārtikas atkritumi

Literatūras dati liecina, ka AFV sintēzēs var rasties arī ar fosfora organiskajiem savienojumiem piesārņoti ūdeņi, ko tiešā veidā kā biopieejamu fosfora avotu aktīvo dūņu mikroorganismiem izmantot nevar. Veiktie pētījumi ar antibiotikas fosfomicīna sintēzes ūdeņiem liecina, ka piemērots risinājums P atgūšanai no šādām farmaceitiskās ražošanas ūdeņu plūsmām ir mitrā gaisa oksidācija, lai sašķeltu organiskos fosfora savienojumus neorganiskos fosfātos, kam seko izgulsnēšana hidroksiapatīta un struvīta formā [53].

Neraugoties uz to, ir secināts, ka P trūkumu nevar attiecināt uz visām farmācijas NAI. Pretstatā GNAI raksturīgajam nepietiekamajam P saturam ražošanas ūdeņos citi pētījumi rāda, ka var būt arī pretēja situācija un ortofosfātu saturs farmaceitiskās ražošanas ūdeņos var sasniegt pat 380 mg/L (ja K_{SP} un N_{kop} koncentrācija ir attiecīgi 4200 mg/L un 410 mg/L), kas izslēdz nepieciešamību dozēt papildu P avotu bioloģiskās attīrīšanas reaktoros [54]. Taču ar fosfātiem bagātu ražošanas ūdeņu no vienas ražotnes izmantošana citas ražotnes NAI nav ekonomiski pamatota augsto ūdens transportēšanas izmaksu un sarežģītās loģistikas dēļ.

5. Ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējas un ierobežojumi farmācijas rūpniecībā

Pāreja uz aprites ekonomikas modeli notekūdeņu attīrīšanas jomā liek izvērtēt iespēju no notekūdeņiem atgūt ne tikai P, bet arī citas ķīmiskās vielas, vienlaikus iegūstot otrreizēji izmantojamu ūdeni, lai tādā veidā mazinātu resursu patēriņu un ražošanas procesu ietekmi uz apkārtējo vidi.

Sērijveida vairākpakāpju ražošanas procesi, ražošanas ūdeņu plūsmu dažādība un tehnoloģisko procesu fragmentācija neļauj piemērot universālu risinājumu ūdens attīrīšanai un otrreizējai izmantošanai farmācijas rūpniecībā. Savukārt individuālu risinājumu piemērošana katrai ūdens plūsmai ir tehniski sarežģīta un dārga, tāpēc limitē aprites ekonomikā balstītu tehnoloģiju ieviešanu plašā mērogā.

Farmācijas nozares specifika nosaka arī to, ka jebkādam izmaiņām ražošanas procesos ir jābūt validētām, saskaņotām ar atbildīgajām institūcijām un klientu apstiprinātām [55], kas ir

laikietilpīgi, dārgi un nemotivē farmaceitiskās ražotnes ieviest izmaiņas farmaceitisko produktu ražošanas tehnoloģiskajos procesos.

5. publikācijā veiktās izpētes rezultātā secināts, ka augsto ūdenim noteikto ķīmiskās un mikrobioloģiskās tīrības prasību dēļ attīrītu ražošanas ūdeņu otrreizēja izmantošana nav iespējama ražošanas procesos, kur ūdens nonāk tiešā kontaktā ar farmaceitisko produktu. Atkarībā no ražošanas stadijas, kurā ūdeni izmanto, kā arī formulācijas un ievadīšanas veida, ūdenim jāatbilst dzeramā ūdens vai Farmakopejās definētajām farmaceitiskās tīrības pakāpes ūdens kvalitātes prasībām (6. tab.). Pieejamās notekūdeņu attīrīšanas tehnoloģijas nevar garantēt tik augstu ūdens attīrīšanas pakāpi, bet farmaceitisko produktu kontaminācija var radīt nopietnus riskus pacientu veselībai, tāpēc tā netiek pieļauta atbilstoši nozarei noteiktajām labas ražošanas prakses prasībām [56]. Īpaši jāņem vērā tas, ka multiproduktu farmaceitiskajās rūpnīcās ražošanas ūdeņos nonāk arī farmaceitisko vielu atliekas, kas, atkārtoti izmantojot nepietiekami attīrītu ūdeni, var radīt AFV šķērskontaminācijas riskus. Ņemot vērā to, ka AFV ir bioloģiski aktīvas arī ļoti zemā koncentrācijā, produktu šķērskontaminācija var kritiski ietekmēt zāļu kvalitāti un drošību [57].

6. tabula
Farmaceutiskajā ražošanā izmantotajam ūdenim noteiktās kvalitātes prasības un atbilstošais izmantošanas veids [58]

Ūdens klase	Kvalitātes prasības atbilstoši Eiropas farmakopejai	Lietotās attīrīšanas tehnoloģijas	Izmantošana ražošanā
Dzeramais ūdens	Atbilstība PVO vadlīnijām dzeramā ūdens kvalitātei	Netiek specificētas	AFV starpproduktu sintēze Ražošanas iekārtu, telpu mazgāšana Farmaceutiskās klases ūdens sagatavošana
Attīrītais ūdens	KOO < 500 µg/L Elektrovadītspēja ≤ 4,3 µS/cm (20 °C) Nitrāti ≤ 0,2 mg/L Aerobās baktērijas ≤ 100 KVV/mL	Jonapmaiņa, ultrafiltrācija, reversā osmoze, destilācija, aktīvās ogles filtrācija	AFV gala produkta izdalīšana un attīrīšana Nesterilu GZF ražošana Ražošanas iekārtu, taras beigu skalošana
Ūdens injekcijām	KOO < 500 µg/L Elektrovadītspēja ≤ 1,1 µS/cm (20 °C) Nitrāti ≤ 0,2 mg/L Aerobās baktērijas ≤ 10 KVV/mL Bakteriālie endotoksīni ≤ 1.U./mL	Reversā osmoze, elektrodejonizācija, ultrafiltrācija, nanofiltrācija	Sterilu farmaceitisko produktu ražošana

Pētījumā secināts, ka pašas farmaceitiskās tīrības pakāpes ūdens sagatavošanas sistēmas rada lielus ūdens zudumus. Saskaņā ar AS “Grindeks” pieredzi, augsto attīrītajam ūdenim

noteikto tīrības prasību dēļ līdz pat 50 % no ieplūdes ūdens attīrītā ūdens sistēmas reversās osmozes moduļos tiek novadīti kanalizācijā kā notekūdeņi. Tomēr šis ūdens joprojām ir pietiekami tīrs, lai to atkārtoti izmantotu ražošanas tehnoloģiskajos procesos, kur ūdens nenonāk tiešā kontaktā ar farmaceitisko produktu, piemēram, dzesēšanas sistēmās, kas identificēts kā ūdens ietilpīgākais tehnoloģiskais process farmaceitisko produktu ražošanā. Konstatēts, ka, īstenojot šādu pieeju, uzņēmums varētu samazināt gada vidējo ūdens patēriņu par 7000 m³, kas atbilst 12 % no kopējā ražošanā izmantotā dzeramā ūdens apjoma.

Izvērtējot bioloģiski attīrītu farmācijas notekūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējas tehnoloģiskiem mērķiem, secināts, ka bez papildu trešējās attīrīšanas to otrreizēja izmantošana, piemēram, dzesēšanas sistēmās, nav iespējama šādu iemeslu dēļ:

1) augsta ūdenī izšķīdušo neorganisko sāļu satura dēļ šādu notekūdeņu izmantošana var veicināt cauruļvadu aizaugšanu un koroziju;

2) notekūdeņos atlikušās barības vielas un aktīvo dūņu daļiņas var veicināt bioplēves attīstību un nogulumu veidošanos ūdens sistēmās, tādējādi mazinot siltuma pārejas procesa efektivitāti;

3) notekūdeņu temperatūra pēc bioloģiskās attīrīšanas var sasniegt pat 42 °C, kas ir pārāk augsta, lai tos izmantotu dzesēšanas mērķim;

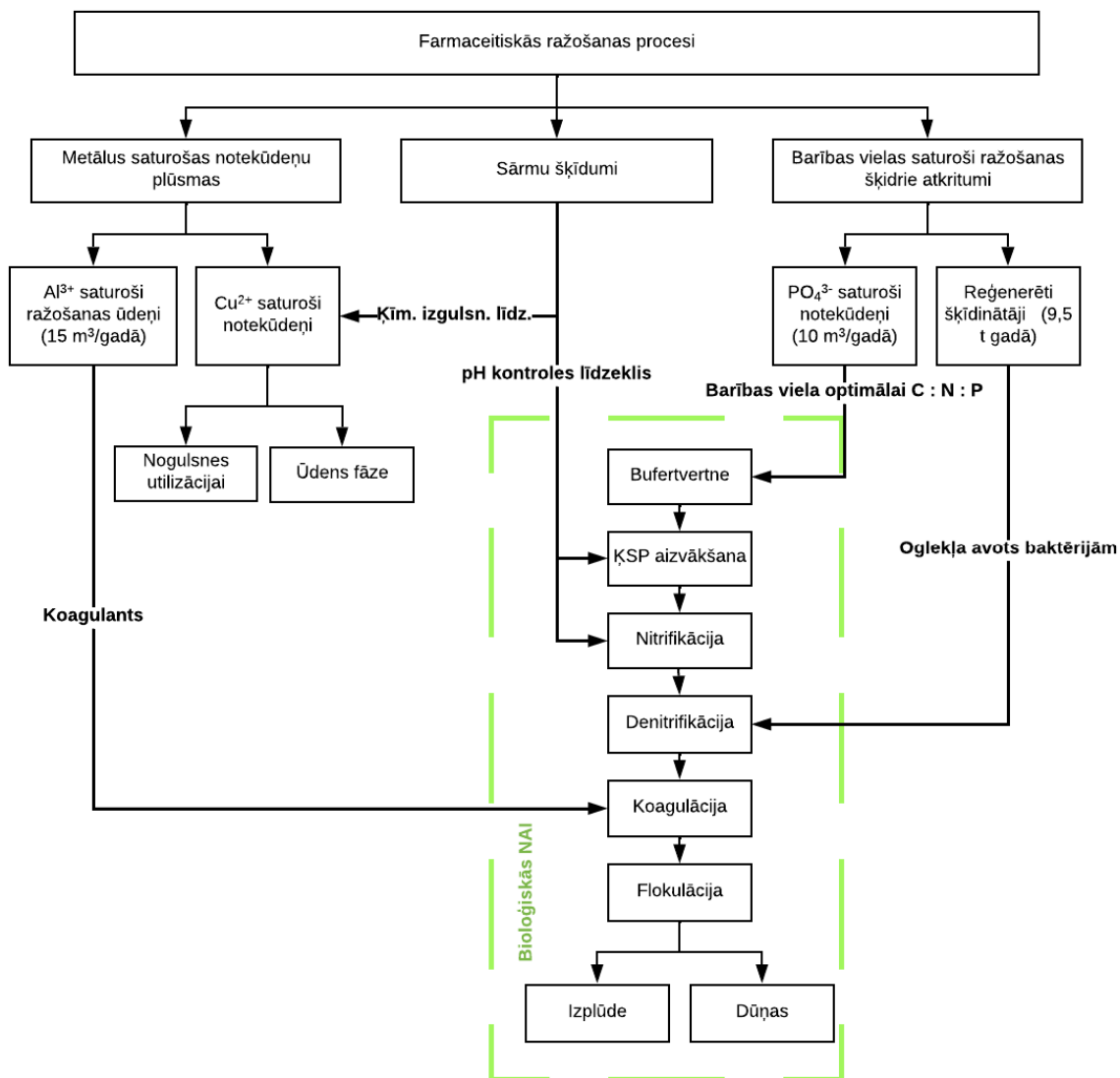
4) notekūdeņos palikušie ķīmiskie savienojumi var nebūt savietojami ar dzesēšanas sistēmās izmantotajiem materiāliem un var izraisīt neprognozējamas ūdens noplūdes un farmaceitisko produktu ķīmiskās un mikrobioloģiskās kontaminācijas riskus.

Fizikāli ķīmisko un termisko notekūdeņu attīrīšanas tehnoloģiju vai to kombināciju lietošana ļauj attīrīt farmaceitiskos notekūdeņus līdz tādai pakāpei, kas ļauj tos atkārtoti izmantot tehnoloģiskajos procesos, kur ūdens nenonāk kontaktā ar AFV vai GZF, tajā skaitā dzesēšanas sistēmās un tvaika ģeneratoros [59], [60]. Taču šādu tehnoloģiju ieviešanas pamatotība jāvērtē kontekstā ar lokālo ūdens pieejamību un izmaksām. Ņemot vērā to, ka, lai nodrošinātu attīrīto notekūdeņu kvalitātes atbilstību atkārtotas izmantošanas specifikācijai, ir jālieto ķīmiski un enerģētiski intensīvi notekūdeņu attīrīšanas procesi, atsevišķos gadījumos notekūdeņu atkārtota izmantošana var radīt lielāku ietekmi uz vidi nekā tīra ūdens izmantošana [61].

Neraugoties uz šiem ierobežojumiem, praksē ieviestie un pārbaudītie risinājumi, kas atspoguļoti **5. publikācijā**, parāda, ka aprites ekonomikas elementus var ieviest farmācijas notekūdeņu pārvaldības praksē, otrreizēji izmantojot specifiskas ražošanas ūdeņu plūsmas un ražošanas šķidros atkritumus kā resursus dažādās notekūdeņu bioloģiskajās attīrīšanas stadijās pat bez iepriekšējās attīrīšanas (6. att.), ja tiek nodrošināta efektīva sadarbība starp ražošanas nodaļu un NAI.

Kā uzsvērts iepriekšējā nodaļā, PO₄³⁻ saturošie notekūdeņi no AFV ipidakrīna ražošanas NAI tiek izmantoti kā P avots optimālās barības vielu attiecības nodrošināšanai aktīvo dūņu mikroorganismiem periodos, kad PO₄³⁻ saturs ieplūdes notekūdeņos ir zems. Al³⁺ saturoši ūdens šķīdumi no AFV milnaciaprāna hidrogēnhlorīda sintēzes, kur kā Luisa skābi izmanto AlCl₃, tika identificēti kā izteikti toksiski aktīvo dūņu biocenozei (skat. nodaļu "Farmaceitiskās ražošanas ūdeņu toksicitātes novērtēšana"), tādēļ būtu jānodod utilizācijai kā bīstamie atkritumi. Atsevišķā pētījumā noteikts, ka šos ūdeņus var atkārtoti izmantot kā koagulantu liekā

fosfora izgulsnēšanā un dūņu atdalīšanai bioloģiskajās NAI. Ņemot vērā šī brīža ražošanas jaudas, Al^{3+} saturošo ražošanas ūdeņu apjoms veido $15\text{ m}^3/\text{gadā}$, un tie pilnā apjomā tiek izmantoti koagulācijas procesā, aizstājot komerciālo $FeCl_3$ koagulantu un tādējādi samazinot ķīmisko vielu patēriņu un notekūdeņu attīrīšanas izmaksas. Praksē pārbaudīts, ka organiskos šķīdinātājus, kas pēc vairākiem reģenerācijas cikliem vairs nav derīgi izmantošanai farmaceitiskās ražošanas procesos, var izmantot kā oglekļa avotu denitrifikācijas procesā, lai nodrošinātu NO_3^- un NO_2^- redukciju līdz N_2 gāzei. Gada laikā AS “Grindeks” šim mērķim izlieto $\sim 9,5\text{ t}$ organisko šķīdinātāju (galvenokārt, etilspirta), kas veido $\sim 3,5\%$ no rūpnīcā reģenerēto šķīdinātāju apjoma. Turklāt uzņēmuma pieredze liecina, ka koncentrētus sārmu šķīdumus, kas rodas ražošanas procesos, var savākt atsevišķi un izmantot pH regulācijai NAI bioreaktoros vai smago metālu, piemēram, vara izgulsnēšanai no citām ražotnes notekūdeņu plūsmām. Kopumā uzrādītie piemēri ļauj secināt, ka ražošanas šķidro atkritumu otrreizēja izmantošana atbilstoši aprites ekonomikas principiem ir izdevīga gan apkārtējās vides piesārņojuma mazināšanas, gan ekonomisko apsvērumu dēļ, jo ļauj samazināt gan utilizācijai nododamo bīstamo atkritumu apjomu un izmaksas, gan uzlabot notekūdeņu attīrīšanas efektivitāti un ķīmiski piesārņotu ūdens plūsmu pārvaldību farmācijas ražotnē.



6. att. Specifisku farmaceitiskās ražošanas ūdeņu atkārtotas izmantošanas iespējas.

SECINĀJUMI

1. Veicot GNAI darbības analīzi, kā galvenie farmaceitiskās ražošanas ūdeņu bioloģisko attīrīšanu ietekmējoši stresa faktori tika identificēti:

- 1) toksicitāte, kas saistīta ar ražošanas ūdeņu ķīmiskā sastāva specifiku;
- 2) nesabalansēts barības vielu saturs (> 93 % dienu gadā attiecība $\text{KSP} : \text{N}_{\text{kop}}$ neatbilst optimālajam līmenim $100 : 5$; analizētajā trīs gadu periodā 58 – 74 % dienu gadā $\text{PO}_4\text{-P}$ saturs NAI ieplūdes ūdeņos < 5 mg/L);
- 3) paaugstināta notekūdeņu temperatūra bioreaktoros (analizētajā trīs gadu periodā 2 – 3 % dienu gadā $t > 39$ °C);
- 4) plūsmas un koncentrācijas fluktuācijas (notekūdeņu plūsmas fluktuācijas: $Q = 6$ – 21 m³/h, koncentrācijas fluktuācijas: KSP koncentrācija GNAI ieplūdes ūdeņos pārsniedz NAI projektēto slodzi 15 – 21 % dienu gadā, N_{kop} koncentrācija 26 – 28 % dienu gadā);
- 5) pH svārstības NAI ieplūdes ūdeņos (pH = $4,3$ – 12).

2. Izstrādāta jauna metode ķīmiski piesārņotu notekūdeņu toksicitātes uz aktīvo dūņu biocenozi novērtēšanai. Metode nodrošina to, ka, veicot ražošanas ūdeņu BSP mērījumus plašā sākumkoncentrāciju diapazonā, var iegūt eksperimentālās raksturliķnes, kas ļauj:

- 1) identificēt aktīvo dūņu biocenozei toksiskās ūdens plūsmas;
- 2) salīdzināt atšķirīgu ķīmiski piesārņotu ražošanas ūdeņu toksicitāti;
- 3) prognozēt bioloģiskā notekūdeņu attīrīšanas procesa efektivitāti, ja tiek intensificēta ražošana un palielinās notekūdeņu apjoms vai specifisku piesārņojošo vielu koncentrācija notekūdeņos.

3. No promocijas darbā pētītajām mikroorganismu kultūrām kā piemērotākie kandidāti KSP un AFV degradācijas efektivitātes paaugstināšanai bioaugmentācijas ceļā ir identificēta baktērija *Sphingobacterium thalpophilum* un mikroskopiskās sēnes *Fusarium solani* un *Fusarium udum*.

4. Papildu oglekļa avota (vājpiena pulvera) pievienošana būtiski uzlabo AFV meldonija dihidrāta degradāciju ar baktēriju *Sphingobacterium thalpophilum* un mikroskopiskajām sēnēm *Fusarium solani* un *Fusarium udum*.

5. Izstrādāti un GNAI ieviesti šādi aprites ekonomikas elementi:

- 1) aktīvo dūņu biocenozei toksisko Al^{3+} saturošu ūdeņu no AFV milnaciprāna hidrogēnhlorīda ražošanas ($V = 15$ m³/gadā) otrreizēja izmantošana aktīvo dūņu koagulācijas procesā un liekā P ķīmiskā izgulsnēšanā, aizstājot komerciālo FeCl_3 ;
- 2) koncentrētu sārmu šķīdumu no farmaceitiskās ražošanas procesiem otrreizēja izmantošana optimālā pH nodrošināšanai dažādās notekūdeņu attīrīšanas procesa stadijās;
- 3) fosfātus saturošu AFV ipidakrīna ķīmiskās sintēzes ūdeņu ($C = 10$ g/L $\text{PO}_4\text{-P}$) otrreizēja izmantošana optimālā P satura nodrošināšanai GNAI bioreaktoros, kas ļauj samazināt komerciālās H_3PO_4 patēriņu par 30 % gada laikā;

- 4) reģenerēto šķīdinātāju kā oglekļa avota otrreizēja izmantošana denitrifikācijas procesā, kas ļauj samazināt utilizācijai nododamo organisko šķīdinātāju apjomu par ~ 3,5 % gada laikā.

LITERATŪRAS SARAKSTS

- [1] “Annex 2 WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use 1.” Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs970-annex2-gmp-water-pharmaceutical-use.pdf?sfvrsn=39eb16b8_0.
- [2] C. Gadipelly *et al.*, “Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 53, no. 29. American Chemical Society, pp. 11571–11592, Jul. 23, 2014. doi: 10.1021/ie501210j.
- [3] A. M. Deegan *et al.*, “Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies,” *Int. J. Environ. Sci. Tech*, vol. 8, no. 3, pp. 649–666, 2011.
- [4] P. Loganathan, S. Vigneswaran, J. Kandasamy, A. K. Cuprys, Z. Maletskyi, and H. Ratnaweera, “Treatment Trends and Combined Methods in Removing Pharmaceuticals and Personal Care Products from Wastewater – A Review,” *Membranes (Basel)*, vol. 13, no. 2, Feb. 2023, doi: 10.3390/membranes13020158.
- [5] R. Changotra, H. Rajput, and A. Dhir, “Treatment of real pharmaceutical wastewater using combined approach of Fenton applications and aerobic biological treatment,” *J. Photochem. Photobiol., A*, vol. 376, pp. 175–184, May 2019, doi: 10.1016/j.jphotochem.2019.02.029.
- [6] A. khalidi-idrissi *et al.*, “Recent advances in the biological treatment of wastewater rich in emerging pollutants produced by pharmaceutical industrial discharges,” *Int. J. Environ. Sci. Technol.* Institute for Ionics, 2023. doi: 10.1007/s13762-023-04867-z.
- [7] Q. Y. Wu, Y. T. Zhou, W. Li, X. Zhang, Y. Du, and H. Y. Hu, “Underestimated risk from ozonation of wastewater containing bromide: Both organic byproducts and bromate contributed to the toxicity increase,” *Water Res.*, vol. 162, pp. 43–52, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.WATRES.2019.06.054.
- [8] E. Raper, T. Stephenson, D. R. Anderson, R. Fisher, and A. Soares, “Industrial wastewater treatment through bioaugmentation,” *Process Saf. Environ. Prot.*, vol. 118. Institution of Chemical Engineers, pp. 178–187, Aug. 01, 2018. doi: 10.1016/j.psep.2018.06.035.
- [9] S. Saini, S. Tewari, J. Dwivedi, and V. Sharma, “Biofilm-mediated wastewater treatment: a comprehensive review,” *Mater. Adv.* Royal Society of Chemistry, Feb. 13, 2023. doi: 10.1039/d2ma00945e.
- [10] M. Smol, C. Adam, and M. Preisner, “Circular economy model framework in the European water and wastewater sector,” *J. Mater. Cycles Waste Manage.*, vol. 22, no. 3, pp. 682–697, May 2020, doi: 10.1007/s10163-019-00960-z.
- [11] K. Obaideen, N. Shehata, E. T. Sayed, M. A. Abdelkareem, M. S. Mahmoud, and A. G. Olabi, “The role of wastewater treatment in achieving sustainable development goals (SDGs) and sustainability guideline,” *Energy Nexus*, vol. 7, p. 100112, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.nexus.2022.100112.
- [12] V. Lazarova, T. Asano, A. Bahri, and J. Anderson, *Milestones in water reuse : the best success stories*. IWA Publishing, 2013.

- [13] European Commission, “European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment,” 2019. Accessed: May 22, 2023. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52019DC0128&qid=1605854880622>.
- [14] European Commission, “Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL concerning urban wastewater treatment (recast),” 2022. Accessed: May 22, 2023. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52022PC0541>.
- [15] L.-E. Olsson, E. Strade, Ekenber Maria, E. Torresi, L. Quadri, and F. Morgan-Sagastume, “Il Sistema MBBR per il trattamento degli scarichi da industrie farmaceutiche: aspetti tecnici ed esperienze gestionali,” in *La gestione degli impianti di depurazione MBBR*, M. Vaccari and G. Favali, Eds., Santarcangelo di Romagna: Maggioli Editore, 2021, pp. 172–183.
- [16] T. Brinkmann, G. Giner Santonja, H. Yükseler, S. Roudier, and L. Delgado Sancho, “Best Available Techniques (BAT) Reference Document for Common Waste Water and Waste Gas Treatment/Management Systems in the Chemical Sector – Industrial Emissions Directive 2010/75/EU (Integrated Pollution Prevention and Control),” 2016.
- [17] B. Cebere, E. Faltina, N. Zelcāns, and D. Kalnina, “Toxicity Tests For Ensuring Successful Industrial Wastewater Treatment Plant Operation,” *Environ. Clim. Technol.*, vol. 3, no. 3, pp. 41–47, 2009, doi: 10.2478/v10145-009-0005-8.
- [18] M. Gutiérrez, J. Etxebarria, and L. de las Fuentes, “Evaluation of wastewater toxicity: comparative study between Microtox® and activated sludge oxygen uptake inhibition,” *Water Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 919–924, 2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00299-8](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00299-8).
- [19] G. Ricco, M. C. Tomei, R. Ramadori, and G. Laera, “Toxicity assessment of common xenobiotic compounds on municipal activated sludge: comparison between respirometry and Microtox®,” *Water Res.*, vol. 38, no. 8, pp. 2103–2110, 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.01.020>.
- [20] K. Ma, Z. Qin, Z. Zhao, C. Zhao, and S. Liang, “Toxicity evaluation of wastewater collected at different treatment stages from a pharmaceutical industrial park wastewater treatment plant,” *Chemosphere*, vol. 158, pp. 163–170, 2016, doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.05.052.
- [21] K. Froehner, T. Backhaus, and L. H. Grimme, “Bioassays with *Vibrio fischeri* for the assessment of delayed toxicity,” *Chemosphere*, vol. 40, no. 8, pp. 821–828, 2000, doi: [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00274-X](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00274-X).
- [22] E. Strade and D. Kalnina, “Cost Effective Method for Toxicity Screening of Pharmaceutical Wastewater Containing Inorganic Salts and Harmful Organic Compounds,” *Environ. Clim. Technol.*, vol. 23, no. 1, pp. 52–63, Jan. 2019, doi: 10.2478/rtuct-2019-0004.
- [23] S. A. Mirbagheri, M. Bagheri, S. Boudaghpour, M. Ehteshami, and Z. Bagheri, “Performance evaluation and modeling of a submerged membrane bioreactor treating combined municipal and industrial wastewater using radial basis function artificial

- neural networks,” *J. Environ. Health Sci. Eng.*, vol. 13, no. 1, Mar. 2015, doi: 10.1186/s40201-015-0172-4.
- [24] A. C. Bader, H. J. Hussein, and M. T. Jabar, “BOD: COD Ratio as Indicator for Wastewater and Industrial Water Pollution,” *Int. J. Spec. Educ.*, vol. 37, no. 3, pp. 2164–2171, 2022.
- [25] D. G. J. Larsson, “Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives,” *Philos. Trans. R. Soc. B: Biol. Sci.*, vol. 369, no. 1656. Royal Society of London, Nov. 19, 2014. doi: 10.1098/rstb.2013.0571.
- [26] D. G. J. Larsson, C. de Pedro, and N. Paxeus, “Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 148, no. 3, pp. 751–755, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.jhazmat.2007.07.008.
- [27] M. Patel, R. Kumar, K. Kishor, T. Mlsna, C. U. Pittman, and D. Mohan, “Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods,” *Chem. Rev.*, vol. 119, no. 6. American Chemical Society, pp. 3510–3673, Mar. 27, 2019. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00299.
- [28] B. Dalecka, M. Strods, P. Cacivkins, E. Ziverte, G. K. Rajarao, and T. Juhna, “Removal of pharmaceutical compounds from municipal wastewater by bioaugmentation with fungi: An emerging strategy using fluidized bed pelleted bioreactor,” *Environ. Adv.*, vol. 5, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.envadv.2021.100086.
- [29] H. Fang, Y. Jia, S. Zhou, L. Lu, L. Sun, and H. Lu, “A novel biotechnology for enhanced ciprofloxacin removal via bioaugmentation of *Paraclostridium* sp.,” *Bioresour. Technol. Rep.*, vol. 20, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.biteb.2022.101246.
- [30] M. Herrero and D. C. Stuckey, “Bioaugmentation and its application in wastewater treatment: A review,” *Chemosphere*, vol. 140. Elsevier Ltd, pp. 119–128, Dec. 01, 2015. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.033.
- [31] M. Vuković Domanovac, M. Šabić Runjavec, and E. Meštrović, “Bioaugmentation effect of *Aeromonas hydrophila* and *Pseudomonas putida* on kinetics of activated sludge process in treating pharmaceutical industrial wastewater,” *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 94, no. 8, pp. 2721–2728, Aug. 2019, doi: 10.1002/jctb.6085.
- [32] M. Neibergs, E. Strade, V. Nikolajeva, I. Susinskis, D. Rozitis, and D. Kalnina, “Application of bioaugmentation to improve pharmaceutical wastewater treatment efficiency,” in *Key Eng. Mater.*, Trans Tech Publications Ltd, 2019, pp. 122–131. doi: 10.4028/www.scientific.net/KEM.800.122.
- [33] J. B. Quintana, S. Weiss, and T. Reemtsma, “Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor,” *Water Res.*, vol. 39, no. 12, pp. 2654–2664, 2005, doi: 10.1016/j.watres.2005.04.068.
- [34] A. Sellier, S. Khaska, and C. Le Gal La Salle, “Assessment of the occurrence of 455 pharmaceutical compounds in sludge according to their physical and chemical properties: A review,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 426. Elsevier B.V., Mar. 15, 2022. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.128104.

- [35] C. Avanti *et al.*, “A new strategy to stabilize oxytocin in aqueous solutions: II. Suppression of cysteine-mediated intermolecular reactions by a combination of divalent metal ions and citrate,” *Mol. Pharmaceutics*, vol. 9, no. 3, pp. 554–562, Mar. 2012, doi: 10.1021/mp200622z.
- [36] K. Wiśniewski, J. Finnman, M. Flipo, R. Galyean, and C. D. Schteingart, “On the mechanism of degradation of oxytocin and its analogues in aqueous solution,” *Biopolymers*, vol. 100, no. 4, pp. 408–421, Jul. 2013, doi: 10.1002/bip.22260.
- [37] Grundfos BioBooster A/S, “Full scale advanced wastewater treatment at Herlev Hospital. Treatment performance and evaluation,” 2016. Accessed: May 22, 2023. [Online]. Available: <https://www.dhigroup.com/global/news/2016/08/hospital-wastewater-from-a-pollution-problem-to-new-water-resources>.
- [38] D. G. Fujimori, “A novel enzymatic rearrangement,” *Chem. Biol.*, vol. 17, no. 12. Elsevier Ltd, pp. 1269–1270, Dec. 22, 2010. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.12.003.
- [39] L. Henry, I. K. H. Leung, T. D. W. Claridge, and C. J. Schofield, “ γ -Butyrobetaine hydroxylase catalyses a Stevens type rearrangement,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 22, no. 15, pp. 4975–4978, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.06.024.
- [40] I. K. H. Leung *et al.*, “Structural and mechanistic studies on γ -butyrobetaine hydroxylase,” *Chem. Biol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1316–1324, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.chembiol.2010.09.016.
- [41] K. Yoshisue *et al.*, “Pharmacokinetics and Biological Fate of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium)Propionate Dihydrate (MET-88), a Novel Cardioprotective Agent, in Rats,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 28, no. 6, p. 687, Jun. 2000.
- [42] B. Dalecka, T. Juhna, and G. K. Rajarao, “Constructive use of filamentous fungi to remove pharmaceutical substances from wastewater,” *J. Water Process. Eng.*, vol. 33, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jwpe.2019.100992.
- [43] A. Pacholak, W. Smułek, A. Zgoła-Grzeškowiak, and E. Kaczorek, “Nitrofurantoin—microbial degradation and interactions with environmental bacterial strains,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, no. 9, May 2019, doi: 10.3390/ijerph16091526.
- [44] D. Rozitis and E. Strade, “COD reduction ability of microorganisms isolated from highly loaded pharmaceutical wastewater pre-treatment process,” *J. Mater. Environ. Sci.*, vol. 6, no. 2, pp. 507–512, 2015.
- [45] I. Turtin, A. Vatansever, and F. Dilek Sanin, “Phosphorus deficiency and sludge bulking,” *Environ. Technol.*, vol. 27, no. 6, pp. 613–621, 2006, doi: 10.1080/09593332708618677.
- [46] J. Guo, Y. Peng, S. Wang, X. Yang, and Z. Yuan, “Filamentous and non-filamentous bulking of activated sludge encountered under nutrients limitation or deficiency conditions,” *Chem. Eng. J.*, vol. 255, pp. 453–461, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.cej.2014.06.075.
- [47] F. Yang *et al.*, “Phosphorus deficiency leads to the loosening of activated sludge: The role of exopolysaccharides in aggregation,” *Chemosphere*, vol. 290, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.133385.

- [48] J. Bhatena, B. T. Driscoll, T. C. Charles, and F. S. Archibald, “Effects of Nitrogen and Phosphorus Limitation on the Activated Sludge Biomass in a Kraft Mill Biotreatment System,” *Water Environ. Res.*, vol. 78, no. 12, pp. 2303–2310, Nov. 2006, doi: 10.2175/106143006x95401.
- [49] D. Cordell, J. O. Drangert, and S. White, “The story of phosphorus: Global food security and food for thought,” *Glob. Environ. Change*, vol. 19, no. 2, pp. 292–305, May 2009, doi: 10.1016/j.gloenvcha.2008.10.009.
- [50] “European Commission, Study on the EU’s list of Critical Raw Materials – Final Report (2020)”, doi: 10.2873/11619.
- [51] M. Smol *et al.*, “Strategies for sustainable and circular management of phosphorus in the baltic sea region: The holistic approach of the inPhos project,” *Sustainability (Switzerland)*, vol. 12, no. 6, Mar. 2020, doi: 10.3390/su12062567.
- [52] E. Strade, D. Kalnina, and J. Kulczycka, “Water efficiency and safe re-use of different grades of water-Topical issues for the pharmaceutical industry,” *Water Resour. Ind.*, vol. 24, 2020, doi: 10.1016/j.wri.2020.100132.
- [53] G. Qiu, Y. Song, P. Zeng, S. Xiao, and L. Duan, “Phosphorus recovery from fosfomycin pharmaceutical wastewater by wet air oxidation and phosphate crystallization,” *Chemosphere*, vol. 84, no. 2, pp. 241–246, 2011, doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.04.011.
- [54] W. Sun *et al.*, “Effective treatment of high phosphorus pharmaceutical wastewater by chemical precipitation,” *Can. J. Chem. Eng.*, vol. 95, no. 8, pp. 1585–1593, Aug. 2017, doi: 10.1002/cjce.22799.
- [55] “EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation.,” 2015. Accessed: May 24, 2023. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf.
- [56] “EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials,” 2014. Accessed: May 24, 2023. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2014-08_gmp_part1_0.pdf.
- [57] E. V. Sargent *et al.*, “The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future,” *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 79, pp. S3–S10, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.029.
- [58] E. Medicines Agency, “Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on the quality of water for pharmaceutical use,” 2020. Accessed: May 02, 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf.
- [59] A. J. Tóth, D. Fózer, P. Mizsey, P. S. Varbanov, and J. J. Klemeš, “Physicochemical methods for process wastewater treatment: powerful tools for circular economy in the chemical industry,” *Rev. Chem. Eng.*, 2022, doi: doi:10.1515/revce-2021-0094.

- [60] K. Patel, R. Aghera, D. Mistry, and E. Jasrotia, "A Zero Liquid Discharge in Pharmaceutical Industry," *Int. Res. J. Eng. Technol.*, vol. 4, no. 5, pp. 1110–1114, 2017.
- [61] C. Baresel, L. Dalgren, M. Almemark, and A. Lazic, "Environmental performance of wastewater reuse systems: Impact of system boundaries and external conditions," *Water Sci. Technol.*, vol. 73, no. 6, pp. 1387–1394, 2016, doi: 10.2166/wst.2015.624.

PIELIKUMI

Promocijas darbā pētīto farmācijas NAI raksturojums (pieejams pēc pieprasījuma)



Elīna Strade (dz. Faltiņa) dzimusi 1986. gadā Ērgļos. Rīgas Tehniskajā universitātē ieguvusi inženierzinātņu bakalaura (2008) un inženierzinātņu maģistra grādu ķīmijas tehnoloģijā (2010). Darba gaitas sākusī Latvijas Organiskās sintēzes institūtā 2005. gadā. Kopš 2006. gada strādā AS "Grindeks". Patlaban ir Notekūdeņu attīrīšanas nodaļas vadītāja. No 2011. līdz 2015. gadam bijusi arī SIA "Vides, bioenerģētikas un biotehnoloģijas kompetences centrs" pētniece. Zinātniskās intereses saistītas ar rūpniecisko notekūdeņu bioloģisko attīrīšanu un aprites ekonomikas principu ieviešanu notekūdeņu pārvaldībā.