

# FARMACEUTICI I METODE OBRADNE OTPADNE VODE IZ FARMACEUTSKE INDUSTRIJE

dr. sc. Stanka Zrnčević, red. prof. u miru  
Fakultet kemijskog inženjerstva i  
tehnologije, Sveučilišta u Zagrebu  
Marulićev trg 19, Zagreb  
szmce@fkit.hr

Potrošnja farmaceutika za humanu i veterinarsku primjenu u uzlaznoj je putanji, kao i njihovo otpuštanje u okoliš. Farmaceutici su nađeni u ispuštima nakon obrade otpadnih voda, površinskim vodama, tlu i vodovodnoj vodi. Premda su te koncentracije općenito niske, raste zabrinutost zbog mogućeg dugoročnog utjecaja na ljude i vodene organizme uslijed trajne izloženosti ovim spojevima. Zbrinjavanje takvih voda vrlo je specifično i složeno te redovito zahtijeva kombinaciju različitih postupaka obrade kako bi se ove vode učinile neškodljive te zadovoljili propisani zakonski kriteriji za ispušt u okoliš.

U radu su navedeni izvori te mogući štetni utjecaji farmaceutika na okoliš. Dani su podatci o sastavu otpadnih voda nastalih u proizvodnji farmaceutika kemijskom sintezom te su naznačena mjesta u procesu na kojima nastaju. Dan je literaturni pregled konvencionalnih i naprednih metoda obrade te su navedene njihove prednosti i nedostaci.

**Ključne riječi:** farmaceutici, mikrozagađivala, otpadne vode, procesi obrade

## 1. UVOD

Zbog rastućeg broja stanovništva, urbanizacije i industrijalizacije potrošnja vode po stanovniku se u nekoliko posljednjih desetljeća višestruko povećala, pa je u današnjem društvu voda postala visokovrijedno dobro. Načela održivog razvoja i poslovanja nalažu osiguranje što manjih gubitaka sirovina, pa tako i svježih vode. Regeneracija i recirkulacija vode u proces te učinkovitija obrada otpadnih voda prije ispuštanja u okoliš metode su kojima se održivo poslovanje može ostvariti uz pozitivan ekonomski učinak (EPA, 1997.; APPCB, 1999.).

Industrijske otpadne vode predstavljaju posebnu opasnost za okoliš, budući da nerijetko sadrže štetne i toksične tvari organskog i anorganskog podrijetla koje imaju izrazito negativan utjecaj na prijemnike takvih otpadnih voda. Osim što prilikom razgradnje troše kisik iz vode, zagađivala organskog podrijetla mogu uzrokovati i akutno trovanje živih organizama, što za posljedicu ima narušavanje osjetljive ravnoteže ekosustava. Zbog toga su kvaliteta industrijskih otpadnih voda i maksimalno dopuštene količine opasnih i toksičnih spojeva u vodama regulirane zakonskim propisima. U Republici Hrvatskoj

pokazatelji kakvoće industrijskih otpadnih voda koje se ispuštaju u sustav javne odvodnje ili u površinske vodotokove te njihove granične vrijednosti uređene su Zakonom o zaštiti okoliša (NN 80/13), Zakonom o vodama (NN 153/09;63/11;130/11;56/13 i 14/14), Pravilnikom o graničnim vrijednostima emisija otpadnih voda (80/13) te Uredbom o standardu kakvoće voda (NN 73/13; 151/14).

Međutim, osim prioritarnih zagađivala čije je unošenje u okoliš ograničeno propisima, postoji velik broj antropogenih spojeva od kojih posebno mjesto zauzimaju farmaceutski spojevi za koje nisu doneseni kriteriji za procjenu ekotoksikološkog rizika, te stoga nije predviđeno niti njihovo stalno praćenje u okolišu.

Njihov ulazak u okoliš moguć je iz više raznovrsnih izvora, pri čemu se glavina zagađujućih tvari ispušta iz postrojenja za obradu komunalnih otpadnih voda. Brojna istraživanja pokazuju da je uklanjanje mnogih farmaceutskih spojeva u konvencionalnim uređajima često nepotpuno te stoga dolazi do zagađenja prirodnih vodotokova (McArdell et al., 2003.; Miège et al., 2009.; Gros et al., 2007.; Zang et al., 2008.; Behera et al., 2011.). Premda su koncentracije uglavnom niske ( $\mu\text{g dm}^{-3}$  ili manje), raste zabrinutost zbog mogućeg dugoročnog utjecaja na zdravlje ljudi te kopnene i vodene ekosustave uslijed trajne izloženosti ovim spojevima (Kümmerer, 2010.; Narvaez i Jiminez, 2012.; Patneedi i Prasadu, 2015.).

U radu su navedeni izvori te mogući štetni utjecaji farmaceutika na okoliš. Dani su podatci o sastavu otpadnih voda farmaceutске industrije, mjesta u procesu proizvodnje na kojima nastaju, ukratko su opisane metode obrade te njihove prednosti i nedostaci.

## 2. IZVORI FARMACEUTIKA - UTJECAJ NA OKOLIŠ

Farmaceutici pripadaju skupini novih zagađivala koja obuhvaćaju različite skupine lijekova i dodataka prehrani koji se koriste u humanoj medicini i veterini. U svijetu se prema nekim procjenama za humanu medicinu koristi oko 4000 aktivnih farmaceutskih supstanci koje imaju različitu terapijsku primjenu, čija godišnja proizvodnja iznosi više od 100000 tona (IWW, 2014.). Većinom su to organski spojevi molekulske mase od 200 do 500 daltona koji su umjereno topljivi i lipofilni kako bi bili bioraspoloživi i biološki aktivni. Pripadaju grupi mikrozagađivala, budući da su u vodenoj sredini prisutni u mikrogramskim ili nanogramskim koncentracijama.

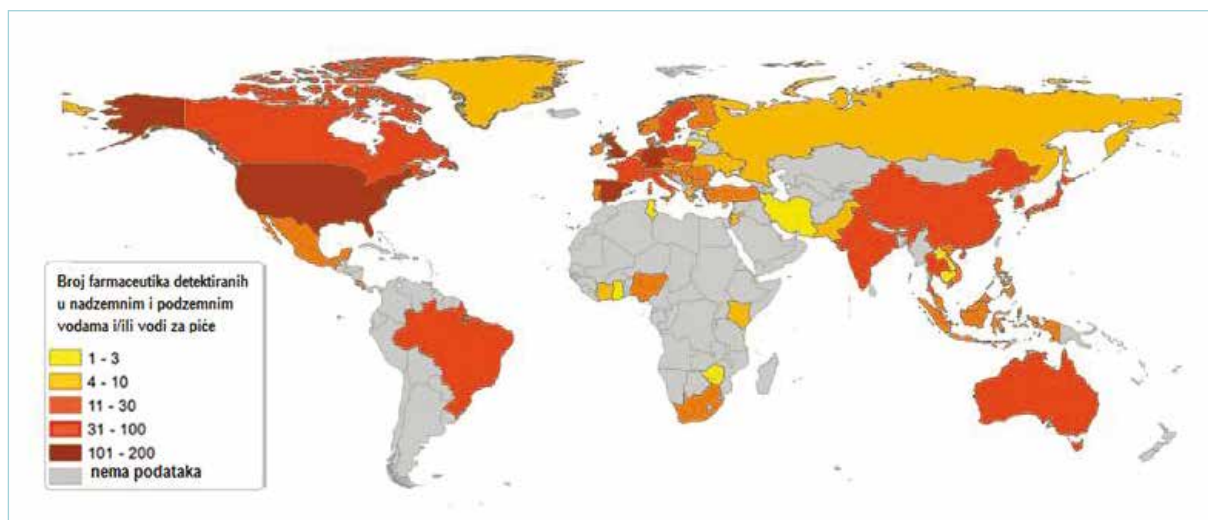
Nakon primjene, jedan dio lijeka u ljudskom organizmu prolazi kroz različite metaboličke procese, pri čemu nastaju metaboliti koji su često polarniji od polaznog spoja. Zbog toga su topljivi u vodi, a time i često otrovniji od polazne supstance (Testa et al. 2012.). Nakon primjene i izlučivanja dospijevaju u komunalne otpadne vode. Pri tom su se konvencionalni uređaji za obradu otpadnih voda pokazali nedovoljno učinkoviti za uklanjanje velikog broja farmaceutika i njihovih metabolita (Gros et al., 2007.;

Degan et al., 2011.; Martz, 2012.; Behera et al., 2011.; IWW, 2014.). Ovisno o učinkovitosti obrade i kemijskom sastavu spoja, farmaceutski aktivne tvari mogu dospjeti u površinske i podzemne vode. Nakon što dospije u okoliš, koncentracija nekog lijeka ili metabolita u pojedinom dijelu ekosustava ovisi o njegovoj biogeokemijskoj reaktivnosti, tj. o otpornosti na fotokemijsku i mikrobiološku razgradnju te afinitetu vezanja na krute čestice. Farmaceutici koji pokazuju tendenciju sorbiranja na krute matrice akumuliraju se u tlu i sedimentima, dok se topljive tvari transportiraju u površinske i podzemne vode gdje su podložne daljnjoj biotičkoj transformaciji (Sui et al., 2015.). Važan način ulaska farmaceutika u okoliš su bolnice (Emmanuel et al., 2005.; Heberer i Feldmann, 2005.), nepropisno odlaganje neiskorištenih lijekova (Holm et al., 1995.) te farme na kojima se lijekovi, posebice antibiotici, dodaju životinjskoj hrani u svrhu poboljšanja rasta, bolje iskoristivosti prehrane, te radi liječenja ili preveniranja bolesti (Pinheiro et al., 2013.; Srinivasan et al., 2014.). Upotrebom stajskog gnojiva antibiotici se mogu prenijeti na poljoprivredno zemljište, a ispiranjem zemljišta i u podzemne vode (Carter et al. 2014.). Farmaceutici mogu dospjeti u tlo i gnojenjem poljoprivrednih površina aktivnim muljem koji je produkt obrade komunalnih otpadnih voda (Galdos et al., 2009.). Izvor zagađenja površinskih i podzemnih voda je i farmaceutska industrija (EPA, 1997.; Larsson, 2014.; Patneedi i Prasadu, 2015.). Premda su gubitci iz proizvodnih pogona relativno mali, pogoni se ipak mogu smatrati značajnim točkastim izvorima zagađenja okoliša.

Iako je postojanost lijekova u okolišu relativno mala, oni su sveprisutni, budući je brzina kojom se ispuštaju u okoliš mnogo veća od brzine njihove degradacije i transformacije. Ostatci lijekova ili njihovi razgradivi produkti nakon obrade otpadnih voda nađeni su u ispustima, površinskim i podzemnim vodama, vodovodnoj vodi te tlu (slika 1).

Kako se radi o biološki aktivnim spojevima, koji su razvijeni da izazivaju biološke učinke pri vrlo niskim dozama, dovoljni su i tragovi farmaceutskih preparata za nepoželjno djelovanje na ljude i vodene organizme. Problemi vezani uz prisutnost lijekova u okolišu uključuju poremećaje fizioloških procesa i reproduktivne funkcije organizma, razvoj rezistentnih bakterija te povećanje toksičnosti nekih farmaceutski aktivnih supstanci.

Prva znanstvena upozorenja o farmaceutskom zagađenju voda objavljena su početkom devedesetih godina prošlog stoljeća kad su znanstvenici otkrili masovnu pojavu »feminiziranih« riba mužjaka i to u područjima rijeka koje se nalaze nizvodno od postrojenja za obradu otpadnih voda (Jobling et al., 1998.). Takva patološka feminizacija povezana je s djelovanjem  $17\alpha$ -etinil estradiola sintetskog estrogenog hormona koji se koristi za kontracepciju. Osim estrogenih spojeva, u vodama su otkriveni lijekovi poput antiepileptika karbamazepina, zbog kojeg se naglo smanjuje populacija vodenih kukaca (Oetken et al., 2005.), te antidepressiva,



Slika 1. Broj farmaceutika detektiran u nadzemnim, podzemnim i vodi za piće (IWW, 2014.).

kao što je fluoksetin koji nepovoljno utječe na mriještenje školjaka (Pery et al., 2008.). Beta blokatori, propranolol i metoprolol, koji predstavljaju membranske stabilizatore pokazuju toksičan efekt na planktonsku vrstu *Daphnia magna* koja često predstavlja bioindikator zagađenja voda (Stanley et al., 2006.). Također je otkriveno da je lijek diklofenak, poznatiji kao voltaren, skoro uzrokovao izumiranje bengalskih i indijskih tankokljunih supova. Voltaren se upotrebljavao kao protuupalno sredstvo za stoku čijim su se uginulim ostacima hranili supovi (Green et al., 2004.).

Većina radova koja se bavi analizom tragova lijekova u vodi usredotočena je na antibiotike čija prisutnost u vodi izaziva niz medicinskih i ekoloških problema (Kümmerer, 2010.; Allen et al., 2010.; Narvaez i Jimenez, 2012; Priyanka i Nandan, 2014.). Konstantno izlaganje bakterija malim koncentracijama antibiotika uzrokuje pojavu rezistentnosti, čime se ugrožava zdravlje ljudi i životinja, budući se sve veći broj infekcija ne može liječiti postojećim antibioticima. Zabrinjavajuća je činjenica da je više od 70% bakterijskih sojeva neosjetljivo na barem jedan antibiotik, a mnogi pokazuju višestruku rezistentnost. Smatra se da je najviše rezistentnosti stvoreno prema penicilinima, posebice ampicilinu, a zatim tetraciklinima i makrolidima kao što je eritromicin (Odonkor i Addo, 2011.; Penesyant et al., 2015.). Drugi problem koji uzrokuju antibiotici u vodi jesu kemijske reakcije sa sredstvima za obradu voda. Najčešće se radi o postupku kloriranja. Kloriranje otpadnih, ali i pitkih voda provodi se radi uklanjanja štetnih tvari ili patogenih bakterija. Zbog reakcija s klorom antibiotici se u vodi pregrađuju u druge kemijske tvorbe koje mogu biti mnogo toksičnije od početnoga farmaceutskoga spoja (Al-Bahry et al., 2014.). Prema tome, ako prežive kemijsku obradu voda antibiotici u svom originalnom obliku mogu uzrokovati stvaranje kolonija „superbakterija“, a ako tijekom kemijske obrade promijene svoju strukturu mogu se pojaviti u mnogo štetnijem obliku za ljude i okoliš.

### 3. KEMIJSKA SINTEZA FARMACEUTIKA I SASTAV OTPADNIH VODA

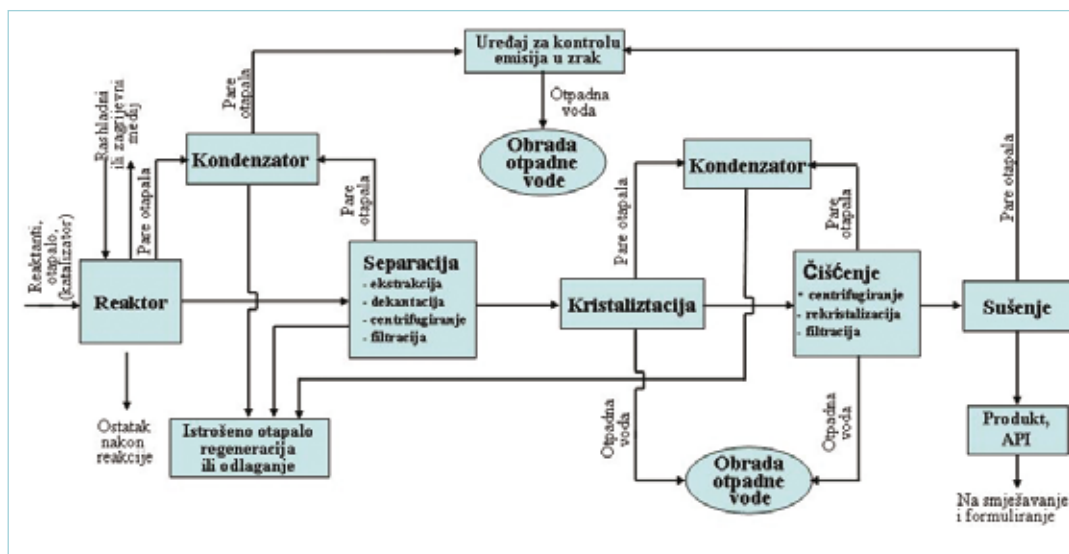
Spojevi koji se u današnje vrijeme koriste kao farmaceutici većinom su proizvedeni kemijskom sintezom šaržnim procesima u višenamjenskim postrojenjima. To su primjerice kardiovaskularni agensi, agensi koji djeluju na središnji živčani sustav, vitamini, kemoterapeutici, antibiotici, antihistaminici i mnogi drugi (EPA, 1997.).

Proizvodnja farmaceutskih spojeva kemijskom sintezom uglavnom je vrlo kompleksna i može uključivati veliki broj reakcijskih stupnjeva (obično između 5 i 30) koji se provode jedan za drugim, dok u konačnici ne nastane željeni spoj. Nakon svakog reakcijskog stupnja dobiveni međuprodukti se izdvajaju različitim separacijskim tehnikama (ekstrakcija, filtracija, kristalizacija, destilacija), peru, suše i koriste kao sirovina u daljnjem postupku proizvodnje (slika 2).

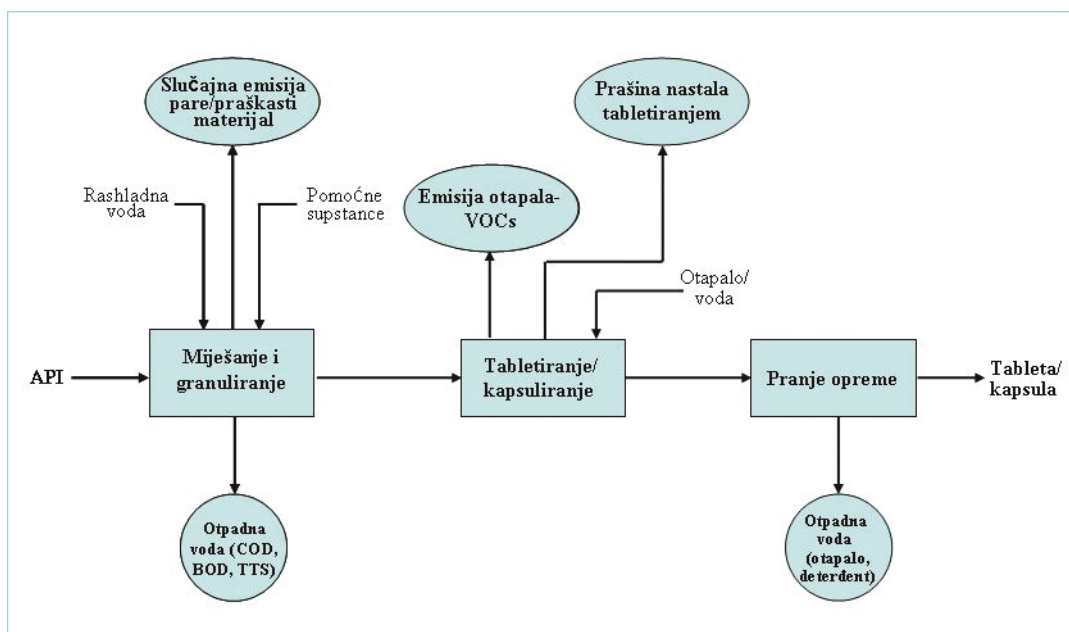
Konačni produkt, tj. aktivna farmaceutska supstanca se zatim melje/mikronizira, te miješa s pomoćnim sredstvima koja su nosioci različitih specijaliziranih farmaceutskih funkcija (otapaju, suspendiraju, ugušćuju, razrjeđuju, emulgiraju, stabiliziraju, konzerviraju, boje, aromatiziraju), oblikuju ljekovitu supstancu u učinkovit i prikladan dozirni oblik, a mogu pomoći i u terapijskom učinku lijeka i pridonijeti njegovoj boljoj podnošljivosti. Odabir odgovarajuće tehnologije za ugradnju aktivne farmaceutske supstance u ljekoviti oblik jedan je od ključnih čimbenika kvalitetnog proizvoda (slika 3).

Uz definiranje formulacije i tehnologije izrade za kvalitetu proizvoda važan je i pravilan izbor pakirnog materijala, obzirom na značajke aktivne farmaceutske supstance (osjetljivost na svjetlost, vlagu, kisik) i specifičnosti dozirnog oblika, pri čemu pakiranje čuva integritet farmaceutika tijekom skladištenja, distribucije i primjene.

Važno je napomenuti da u svakom segmentu proizvodnog procesa može doći do nastajanja tekućeg,



Slika 2. Pojednostavljeni shematski prikaz procesa za proizvodnju farmaceutika kemijskom sintezom (EPA, 1997.).



Slika 3. Pojednostavljeni shematski prikaz procesa za kompaundiranje i formuliranje farmaceutika (EPA, 1997.).

plinovitog i krutog otpada. E-faktor (eng. Environmental factor) kao pokazatelj okolišno prihvatljivog procesa, za farmaceutsku industriju iznosi od 25 do  $>100 \text{ kg}_{\text{otpada}}/\text{kg}_{\text{produkta}}$ , što je posljedica klasične sinteze aktivnih farmaceutskih supstanci (Sheldon, 1997.). Sintaza kompleksnih kemikalija, kao što su farmaceutski spojevi, uglavnom se provodi u više stupnjeva, koriste se velike količine organskih otapala toksičnih za okoliš, te se reagensi veoma često koriste u ne stehiometrijskom odnosu (EPA, 1997.; Gadipelly et al., 2014.).

Sastav otpada koji nastaje tijekom kemijske sinteze farmaceutika ovisi o polaznoj sirovini, tehnološkim postupcima i procesima te otpadnim produktima. U gotovo svakom stupnju proizvodnog procesa nastaje matična otopina koja sadrži neizreagirane reaktante, međuprodukte, ostatke produkata, tj. aktivnih farmaceutskih tvari, katalizatore te aditive u organskom

otapalu. Također mogu nastati kiseline, baze, halidi, nitrati, sulfati, cijanidi te različiti metali. Procjenjuje se da gotovo 80% materijala korištenog u farmaceutskoj industriji otpada na otapala čija iskoristivost nakon recikliranja iznosi 50–80%. Osim što su većinom toksična i zagađuju okoliš, također su energetski zahtjevna s obzirom na postupke pročišćavanja i recikliranja (James et al., 2012.). Koriste se za izdvajanje produkata, za čišćenje, te kao reakcijski medij. Uobičajeno se istrošeno otapalo oporavlja destilacijom ili ekstrakcijom, pri čemu također nastaje otpad–mulj, kao ostatak nakon destilacija. Korištenje hlapivih organskih otapala može rezultirati i njihovom emisijom u zrak, što se može smanjiti korištenjem skrubera ili kondenzera, međutim i u tom slučaju nastaju otpadne vode koje sadrže manje koncentracije otapala. Otpadne vode mogu nastati i pranjem međuprodukata i konačnog produkta te kao

rezultat pranja opreme i površina tijekom određenih procesa proizvodnje farmaceutika. Premda su količine otpadnih voda koje nastaju u farmaceutskoj industriji relativno male, općenito su vrlo složenog sastava, često toksične, obojene i imaju loš miris. Opterećene su visokim sadržajem organskih, ali i anorganskih tvari, te ih, kao što se vidi iz [tablice 1](#), karakteriziraju visoke vrijednosti kemijske (KPK) i biokemijske potrošnje kisika (BPK<sub>5</sub>), ukupnog organskog ugljika (TOC) te ukupnih otopljenih tvari (TDS) s pH od 3 do 11. Zbrinjavanje takvih voda vrlo je specifično i složeno te redovito zahtijeva kombinaciju različitih postupaka obrade kako bi se ove vode učinile neškodljivim za okoliš te zadovoljili propisani zakonski kriteriji za ispušt u okoliš. U Republici Hrvatskoj granične vrijednosti emisija otpadnih voda iz objekata i postrojenja farmaceutске industrije navedene su u prilogu 15, Pravilnika o graničnim vrijednostima emisija otpadnih voda (NN 80/13).

## 4. OBRADA OTPADNIH VODA

Prednost otpadnih voda farmaceutске industrije je njihov poznati sastav, zbog čega je moguća ciljano obrada voda kako bi se zadovoljili zakonom propisani uvjeti. U nastavku teksta dan je pregled najčešće korištenih metoda te su navedene prednosti i nedostaci svakog od postupka.

### 4.1. Biološki procesi obrade

Biološki procesi tradicionalno se koriste za obradu otpadnih voda farmaceutске industrije. Temelje se na upotrebi mikroorganizama koji svojim metabolizmom i enzimatskim procesima razgrađuju zagađenja prisutna u vodi. Otapala, aktivne farmaceutске tvari, međuprodukti, te polazne sirovine predstavljaju biološki teže razgradive tvari koje mogu utjecati na učinkovitost biološkog sustava koji se primjenjuje za obradu vode. Količina farmaceutika koja će biti uklonjena ovisi o

Tablica 1. Sastav otpadne vode farmaceutске industrije (kemijska sinteza farmaceutika).

Literatura	pH	KPK, mg dm <sup>-3</sup>	BPK <sub>5</sub> , mg dm <sup>-3</sup>	TOC, mg dm <sup>-3</sup>	TKN, mg dm <sup>-3</sup>	TDS, mg dm <sup>-3</sup>	NH <sub>3</sub> -N mg dm <sup>-3</sup>	TP, mg dm <sup>-3</sup>
Peng i sur., 2004.	8,8-9,6	250-500	130-280		90-240		80-200	1-2
Melero i sur., 2009.	5,6	1901	381	860			4,8	
Karunya i sur., 2015.	5,95	394	1,3					
Nitesh i sur., 2013.	6,0	1920	500			1100		
Gome i Upadhyay, 2013.	6,9	490	120			1550		
Elmola i sur., 2012.	4,36	1352±40	765±25				6,8±2	18,1±2,5
Shaikh i sur., 2015.	9,6	1160						
Idris i sur., 2013.	5,6-6,8					136-193		
Hathi i Patel, 2015.	7,6-7,8	250-370				1900-2100		
Saleem, 2007.	6,2-7,0	2500-3200	1300-1800			600-1300		
Chen i sur., 2008.	6-7	5000-60000	750-10800	3593-6287			36,31-260,2	51,41-120,4
Dominguez i sur., 2012.	8,5	12000		1600				
Kavitha i sur., 2012.	7,43	7280	4132			2846		
Lokhande i sur., 2011.	3,6-6,7	2268-3185	995-1097					
Fayyad i Ahmad, 2008.	11,5	16800				26880		
Deshpande i sur., 2011.	6,8	34400	21000		370			
Wei i sur., 2012.	7,2-8,5	2000-3500	480-1000		80-164		74-116	18-47
Ali I al-Hashimi i sur., 2007.	7,2-8,4	740-1100	298-400				1,1-7,6	1,9-5,0
Chelliapan i Sallis, 2011.	5,2-6,7	7000±800	3500±500		364±50			
Abd El-Gawad i Aly, 2011.	7,7-8,0	250-800	110-350					
Abou-Elala i sur., 2012.	6,5	35950	12000		49,3		2,8	7
Xin Li, 2015.	4-8	2000-10000	1000-2500					50-250
Zheng i sur., 2010.	6,5-8	4000-6000	300-1500					
Madukasi i sur., 2010.	6,6	8480±932	146,7±0,7			1600±1,1		
Sun i sur., 2010.	7,0-8,1	8200-16700	430-920					6,8-1,5
<b>Raspon vrijednosti</b>	<b>3,6-11,5</b>	<b>250-60000</b>	<b>1,3-21000</b>	<b>860-6287</b>	<b>49,3-370</b>	<b>136-26880</b>	<b>1,1-260,2</b>	<b>1-250</b>

Kratice: KPK- kemijska potrošnja kisika, BPK<sub>5</sub> - petodnevna biokemijska potrošnja kisika, TOC – ukupni organski ugljik, TKN upni dušik po Kjeldahl-u, TDS - ukupne otopljene tvari, NH<sub>3</sub>-N – amonijak, TP - ukupni fosfor

kemijskim i biološkim značajkama spoja koji se uklanja, o značajkama otpadne vode, uvjetima provedbe procesa te o primijenjenoj tehnologiji. Ovisno o podrijetlu otpadne vode, za uklanjanje raspršenih i otopljenih organskih tvari primjenjuju se aerobni ili anaerobni procesi obrade koji se temelje na različitom odnosu mikroorganizama prema otopljenom kisiku (Deegan et al., 2011.). Pritom značajke otpadnih voda imaju važnu ulogu pri odabiru načina biološke obrade.

#### 4.1.1. Aerobni procesi

Aerobni procesi obrade otpadnih voda zasnivaju se na dodavanju kisika u svrhu mikrobiološke razgradnje organskih tvari, pri čemu nastaje ugljični dioksid, voda i nerazgradiv ostatak. Najčešće korišteni aerobni procesi su: postupak s aktivnim muljem i membranski bioreaktor.

*Konvencionalni postupak s aktivnim muljem* je najčešće korišten biološki postupak za obradu otpadnih voda farmaceutske industrije. Međutim, treba istaknuti da je postupak učinkovit ako KPK otpadne vode nije veći od  $4000 \text{ mg dm}^{-3}$ . Prednosti postupka su relativno niski investicijski troškovi u usporedbi s naprednim oksidacijskim procesima, relativno jednostavna izvedba uređaja, visok stupanj eliminacije ukupne suspendirane tvari i  $\text{BPK}_5$ , dobra eliminacija dušika kod nitrifikacije i denitrifikacije te ekološki prihvatljiviji proces od kloriranja. Iako je postupak učinkovit, njegovi nedostaci su velika potrošnja energije zbog intenzivne aeracije, proizvodnja velike količine mulja kojeg je potrebno obraditi prije odlaganja te problem vezan uz stvaranje pjene zbog umnožavanja filamentnih bakterija, što otežava taloženje mulja (Zrnčević, 2008.). Čimbenici koji utječu na učinkovitost postupka s aktivnim muljem su hidrauličko vrijeme zadržavanja, temperatura, *pH*, otopljeni kisik, mikroba zajednica kao i prisutnost toksičnih i biološki teže razgradivih tvari.

Biološka razgradnja farmaceutika može biti različita, premda spadaju u istu terapijsku grupu lijekova. Primjerice, Salgado et al. (2012.) navode da između nesteroidnih antiupalnih lijekova biorazgradivost diklofenaka je manja od 25%, dok je biorazgradnja ibuprofena i ketoprofena veća od 75%. Slaba biorazgradnja sulfa lijekova (sulfometaksazola, karbamezapina i diklofenakana) zapažena je u radu Deegana et al. (2011.). Lijekovi iz skupine kinolona i  $\beta$ -laktama osjetljivi su na aerobnu oksidaciju.  $\beta$ -laktamski antibiotici pokazuju veliki stupanj biorazgradnje zbog hidrolitičkog cijepanja  $\beta$ -laktamskog prstena, dok su linkomicin i sulfonamidi slabije biorazgradivi u postupku s aktivnim muljem (Joss et al., 2005.). Kao i za steroidne hormone, biorazgradnja estrona i estradiola je veća od 75% (Suarez et al., 2010.; Clara et al., 2005.). Samars et al. (2013.) su pronašli da se bisfenol A koji uzrokuje poremećaje endokrinog sustava (jer oponaša hormone tijela te može negativno utjecati na zdravlje) vrlo uspješno razgrađuje aerobnim postupkom (>80%).

Nadeno je da se spojevi koji imaju tendenciju adsorbiranja na mulju u većoj mjeri uklanjaju iz otpadnih voda (Camacho-Muñoz et al., 2012.). Verlicci sa sur. (2012.) navodi da je adsorpcija većine farmaceutika beznačajna (<5%). Međutim, za neke spojeve kao što je diklofenak, galaksolid i triklosan, adsorpcija je glavni mehanizam njihove eliminacije iz otpadnih voda (Clara et al., 2011.; Salgado et al., 2012.).

*Membranski bioreaktor (MBR)*. MBR tehnologija je spoj konvencionalne obrade otpadne vode s aktivnim muljem i membranskom filtracijom, čime se dobiva tehnologija pročišćavanja koja ima niz prednosti pred klasičnom biološkom obradom. Efluent kao produkt obrade otpadne vode u MBR sustavu sadrži vrlo nisku koncentraciju bakterija, ukupnih suspendiranih krutih čestica, organskih spojeva i fosfora. Također ne sadrži otopljene spojeve koji nisu biorazgradivi i koji se uklanjaju zajedno s muljem. Nadalje, moguća je potpuna kontrola hidrauličkog vremena zadržavanja. Dodatne pogodnosti MBR sustava su mali problemi vezani uz stvaranje pjene, manji prostorni zahtjevi te mogućnost nadogradnje postojećeg sustava (Luo et al., 2014.). Najveći nedostatak MBR sustava su visoki troškovi (najviše zbog potrošnje energije koja se koristi za zračno provjetravanje membrane) u usporedbi s drugim konvencionalnim sustavima s aktivnim muljem. Učinkovitost procesa ovisi o starosti i koncentraciji mulja, sastavu otpadne vode, postojanju anoksnih i anaerobnih zona, temperaturi, *pH* i vodljivosti (Kovalova et al., 2012.).

MBR tehnologije učinkovito uklanjaju cijeli niz mikrozagađivala i spojeva koji su rezistentni na obradu aktivnim muljem. Trinh sa suradnicima (2012.) istraživao je uklanjanje mikrozagađivala iz otpadne vode rabeći komercijalni MBR, te je uklanjanje većine spojeva bilo veće od 90%. Međutim, uklanjanje nekih lijekova, primjerice amitriptilina, karbamazepina, diklofenaka, floksitina, omeprazola, sulfametoksazola i trimetoprima je bilo nepotpuno i iznosilo je od 24 do 68%. Primjenom MBR tehnologije (eng. membrane aerated biofilm reactor) za obradu otpadnih voda farmaceutske industrije učinkovitost uklanjanja KPK kretala se oko 90%, dok je uklanjanje  $\text{NH}_3\text{-N}$  iznosilo 98%. Chang et al. (2008.) uporabom MBR tehnologije iz otpadnih voda farmaceutske industrije uklonili su preko 95% KPK i 99% BPK. Radjenovic sa sur. (2007.) uspoređivala je učinkovitost konvencionalnog i MBR procesa za uklanjanje ibuprofena, paroksetina, acetaminofena i hidroklorotiazida. Rezultati su pokazali da je u većini slučajeva znatno veća eliminacija postignuta uporabom MBR (>80%). Membranski bioreaktori pokazali su se učinkovitim i za uklanjanje 17- $\alpha$ -estradiola, 17- $\beta$ -estradiola, 17- $\alpha$ -dihidroekvilina trimegestona, estriola, medrogestona i norgestrela blizu ili ispod granica detekcije, dok su estron, etinilestradiol i venlafaksin mnogo otporniji na MBR obradu (Helming et al., 2007.). Jedno od mogućih objašnjenja je činjenica da su farmaceutski spojevi općenito manji od pora membrane

te da se samo supstance adsorbirane na česticama mogu zadržati unutar reaktora (Radjenovic et al., 2007.). Kako bi se iz otpadnih voda uklonili manji spojevi, Clara et al. (2005.) predlažu upotrebu membrana koje se koriste za reverznu osmozu i ultrafiltraciju. Međutim, cijena ovih membrana sprječava njihovu širu upotrebu.

#### 4.1.2. Anaerobni procesi

Anaerobna razgradnja je biokemijski proces u kojem se biorazgradivi organski spojevi razgrađuju mikrobiološkim procesima bez prisutnosti kisika. Tijekom razgradnje nastaje ugljični dioksid, metan i voda, te mnogo manje novih stanica nego kod aerobne razgradnje (oko 5%). Na provedbu procesa utječu različiti parametri: vrsta i sastav spoja, temperatura, *pH*, raspoloživost hranjivih tvari, prisutnost toksičnih i inhibirajućih komponenata, miješanje, hidrauličko vrijeme zadržavanja te vrijeme zadržavanja čvrste tvari. Neke od prednosti anaerobnih procesa obrade otpadnih voda u odnosu na aerobne su mogućnost čišćenja jako opterećenih otpadnih voda (KPK > 3000 mg dm<sup>-3</sup>), mala proizvodnja mulja zbog sporijeg rasta mikroorganizama te proizvodnja energije iz metana koji nastaje kao nusprodukt anaerobne razgradnje organske tvari. Nedostatci su manja učinkovitost od aerobnih procesa, nemogućnost oksidacije dušikovih spojeva, te velika osjetljivost na male promjene procesnih parametara. Anaerobna obrada otpadnih voda provodi se u različitim tipovima reaktora.

Koristeći UASR reaktor (eng. up-flow anaerobic stage reactor) za obradu realne otpadne vode koja je sadržavala antibiotike tilozin i avilamycin, Chelliapan et al. (2011.) postigli su visok stupanj uklanjanja KPK i lijekova. Za hidrauličko vrijeme zadržavanja od 4 dana i organskog opterećenja od 0,43 do 1,86 kg KPK m<sup>-3</sup>d<sup>-1</sup>, smanjenje KPK iznosilo je 70–75%, dok je prosječno smanjenje koncentracije tilozina bilo 95%. Međutim, povećanjem organskog opterećenja (3,73 kg KPK m<sup>-3</sup>d<sup>-1</sup>) došlo je do smanjenja KPK koji je iznosio svega 45%. Isti tip reaktora pokazao se učinkovit i za uklanjanje otpadnih voda farmaceutske industrije koje sadrže visoke koncentracije organskih spojeva. Provedbom procesa pri 55 °C i masenoj koncentraciji organske tvari od 9 kg KPK m<sup>-3</sup>d<sup>-1</sup> postignuto je dobro uklanjanje KPK (65–75%) i BPK<sub>5</sub> (80–94%) (Sreekanth et al., 2009.) Primjenom AFFR reaktora (eng. anaerobic fixed film reactor) uspješno je obrađena otpadna voda koja je sadržavala veliku količinu suspendirane krutine (Rao et al., 2004.). Postignuto je zadovoljavajuće uklanjanje KPK (60–70%), BPK<sub>5</sub> i TDS (80–90%). Upotrebom HUASBR reaktora (eng. hybrid up-flow anaerobic sludge blanket reactor) za obradu sintetske otpadne vode čiji je KPK iznosio između 40000 i 60000 mg dm<sup>-3</sup> postignuto je smanjenje KPK od 60 do 65% (Otkem et al., 2007.).

Spomenuti biološki procesi nisu podesni za obradu otpadnih voda koje sadrže velike koncentracije farmaceutika, budući da aktivne molekule mogu inhibirati

metabolički put mikroorganizama ili u potpunosti uništiti bakterijsku floru. U posljednja dva desetljeća intenziviraju se istraživanja vezana uz primjenu enzima (biokatalizatora) za obradu otpadnih voda. Enzimi nisu biološki živi sustavi, već biokemijski, te mogu degradirati organske spojeve pri blagim reakcijskim uvjetima (*pH*, temperatura). Demarche et al. (2012.) navode da su oksidoreduktaze EC1 (npr. peroksidaze, polifenol oksidaze), hidrolaze EC3 (npr. proteaze, esteraze, lipaze i celulaze) i liaze EC4 vrlo pogodne za obradu otpadnih voda. Korištenjem lakaze, lipaze ili celulaze moguće je inaktivirati antibiotike prisutne u otpadnoj vodi te spriječiti zagađenje okoliša (DeGunzburg i Bensoussan, 2012.). Enzimi poput oksidoreduktaze (peroksidaza i lakaza) mogu reagirati s velikim brojem organskih spojeva. Ovi ekstracelularni enzimi koji se dobivaju ekstrakcijom iz ligninolitčkih gljiva su vrlo učinkoviti za uklanjanje farmaceutika i proizvoda za osobnu njegu iz industrijskih otpadnih voda.

#### 4.2. Fizikalno-kemijski procesi obrade

Kao što se vidi iz prethodnog poglavlja, konvencionalne metode obrade nisu učinkovite za uklanjanje svih farmaceutika iz industrijskih otpadnih voda. Stoga neke složene organske molekule sintetskog podrijetla zahtijevaju dodatne metode obrade. Destilacija, adsorpcija, membranski procesi te kemijska oksidacija su metode obrade koje služe toj svrsi. Premda se destilacija koristi i za obradu otpadnih voda, ova je metode ipak pogodnija za rekuperaciju otapala iz efluenta (Tóth et al., 2011.).

**Membranski procesi** su pogodni za uklanjanje velikog broja organskih i anorganskih tvari prisutnih u otpadnim vodama farmaceutske industrije. Prema separacijskom mehanizmu, membrane su mikro (nanofiltracija, NF), mezo (ultrafiltracija, UF) i makroporozni (mikrofiltracija, MF) pregradni slojevi čije je najznačajnije svojstvo polupropusnost. Mehanizam separacije ovisi o brojnim čimbenicima kao što su, primjerice, značajke membrane, uvjeti provedbe procesa, značajke mikrozagađivala te prljanje membrane (Schäfer et al., 2011.). Prednosti membranske separacije su kontinuirana provedba, manji energetske troškovi, lako se kombinira s drugim separacijskim procesima, separacija se izvodi pri blagim uvjetima, membranska svojstva su varijabilna i mogu se podešavati te nema potrebe za aditivima. Membranski postupci kao i svi procesi imaju i svoje mane. Nedostatci su im visoka cijena, kratak životni vijek (između 5 i 10 godina), niska selektivnost, dolazi do koncentracijske polarizacije te taloženje materijala na površini i/ili u porama, što izaziva promjenu radnih svojstava membrane.

Jermann et al. (2009.) istražili su sudbinu ibuprofena i estradiola te utjecaj trovanja NOM-om (eng. natural organic matter) na učinkovitost UF procesa. Bez trovanja, upotrebom UF s hidrofилnom membranom uklonjeno je svega 8% estradiola, dok je uklanjanje ibuprofena bilo beznačajno. S hidrofobnom membranom zadržano je

više od 80% estradiola i više od 25% ibuprofena. Košutić et al. (2007.) ispitali su uklanjanje osam veterinarskih antibiotika s komercijalnim RO/NF membranama. Korištenjem reverzno osmotskih i gustih NF membrana zadržavanje antibiotika bilo je veće od 98%, dok je s rahlim NF membranama zadržavanje iznosilo manje od 65%. Razlog većeg zadržavanja estradiola je veća vrijednost  $K_{oc}$  (eng. carbon-water partitioning coefficient) u usporedbi s ibuprofenom. Kombinacija MF i RO procesa za uklanjanje mikrozagađivala iz otpadnih voda ispitana je u radu Garcia et al. (2013.). Nađeno je da upotrebom MF procesa smanjenje koncentracije nekih spojeva primjerice bis-(2-etilheksil) ftalata iznosi 50%. Međutim, u kombinaciji s RO procesom, učinkovitost uklanjanja za većinu mikrozagađivala, osim ibuprofena i nonilfenola, iznosilo je od 65 do 90%. Isto tako, MF/RO proces pokazao je vrlo učinkovito zadržavanje (>95%) većine istraženih farmaceutika izuzev mefanemične kiseline i kafeina (Sui et al., 2010.). Koyuncu et al. (2008.) istražili su uklanjanje različitih tetraciklina i sulfanamida upotrebom NF membrane koja ima MWCO (eng. molecular weight cut of) 300 Da. Zaključeno je da učinkovitost uklanjanja raste s molekulskom masom tvari i veće je od 95% nakon molekulske mase od 300 Da. Potpuno uklanjanje dobiveno je za tetracikline koji imaju molekulsku masu veću od 450 Da. Yangali-Quintanilla et al. (2011.) usporedili su učinkovitost NF i RO procesa za uklanjanje različitih mikrozagađivala. Našli su da je za neutralna zagađivala prosječna učinkovitost zadržavanja NF membrane 82%, a za ionska 97%. Uporabom RO membrane učinkovitost zadržavanja neutralnih i ionskih zagađivala iznosila je 85, odnosno 99%.

**Adsorpcija** je jedan od postupka koji se koristi za obradu otpadnih voda farmaceutske industrije. Osim aktivnog ugljena (u obliku praha ili granula), kao adsorbensi se koriste zeoliti, gline te različiti sintetički polimeri. U posljednje vrijeme mnogobrojna istraživanja provedena su s ciljem pronalaska jeftinih alternativnih materijala kao potencijalnih adsorbensa. Općenito učinkovitost postupka ovisi o površinskom afinitetu adsorbensa (aktivni ugljen) i adsorptiva (nečistoća u vodi), o  $pH$  i temperaturi vode, površini i strukturi pora adsorbensa, vremenu zadržavanja te značajkama adsorptiva (Boehler et al., 2012.). Prednosti postupka su u jednostavnosti te fleksibilnosti izvedbe i provedbe procesa, visokom stupnju pročišćavanja i neosjetljivosti na toksične supstance. Glavni nedostatak je visoka cijena aktivnog ugljena, potreba za izdvajanjem iz vode te zbrinjavanje nakon uporabe (Snyder et al. 2007.). Izdvajanje iz vode može se provesti sedimentacijom, za što je potrebno koristiti taložne reagense ili (membranskom) filtracijom što zahtijeva dodatnu energiju.

Cyr et al. (2002.) su istražili učinkovitost uklanjanja thimerosala (organski spoj koji sadrži živu) iz sintetske farmaceutske otpadne vode uporabom serije kolona ispunjenih granuliranim aktivnim ugljenom. Našli

su da je postupak učinkovit za uklanjanje organskih i anorganskih spojeva koji sadrže živu (99%) za uklanjanje bakra (90%), fenola (96%), mutnoće i boje vode. U sljedećem radu istražena je uspješnost uklanjanja 62 farmaceutika i EDCs (eng. endocrine disrupting chemicals) uporabom praškastog aktivnog ugljena (Westerhoff et al., 2005.). Zaključeno je da aktivni ugljen djelomično uklanja sve spojeve, a učinkovitost uklanjanja ovisi o njegovim fizikalno kemijskim značajkama. Snyder et al. (2007.) su našli da aktivni ugljen u obliku granula i praha iz otpadnih voda uklanja 90% estrogena. Međutim, otopljeni organski spojevi, humične kiseline i surfaktanti kompetiraju za ista aktivna mjesta površine uzrokujući začepjenje pora i pad djelotvornosti adsorpcije. Clara et al. (2005.) u svom radu navode da je adsorpcija spojeva kada je  $\log K_D$  (koeficijent adsorpcije) manji od 2 neznatna, dok je adsorpcija vrlo velika kada je  $\log K_D$  veći od 4. Vrijednosti  $\log K_D$  za neke estrogene (estron,  $17\beta$ -estradiol i  $17\alpha$ -etinilestradiol) kreću se između 2,2-2,8 te Carballa sa sur. (2008.) zaključuje da je adsorpcija podesan mehanizam za uklanjanje ovih spojeva. Grover et al. (2011.) proučavali su učinkovitost komercijalnog adsorpcijskog sustava za uklanjanje farmaceutika i steroidnih estrogena iz otpadnih voda. Nađeno je da uklanjanje mebeverina, indometacina i diklofenaka iznosi od 84 – 99%, dok je uklanjanje nekih spojeva poput karbamazepina i propranola znatno manje (17-23%). Unatoč učinkovite obrade proces se mora vrlo pažljivo voditi, budući da učinkovitost obrade opada tijekom vremena zbog zasićenja adsorpcijskih centara. Kovalova sa sur. (2013.) izučavala je utjecaj vremena zadržavanja na učinkovitost uklanjanja mikrozagađivala uporabom praškastog aktivnog ugljena. Ovim postupkom uz dodatak 8, 23 i 43 mg  $dm^{-3}$  aktivnog ugljena i vremena zadržavanja 2 dana postignut je visok stupanj uklanjanja (>86%) gotovo svih farmaceutika i metabolita prisutnih u vodi. Hernández-Leal sa sur. (2011.) također je postigao dobro uklanjanje (>94%) različitih mikrozagađivala uz uporabu 1250 mg  $dm^{-3}$  praškastog aktivnog ugljena uz početnu koncentraciju spojeva od 0,1–1,6 mg  $dm^{-3}$  i vrijeme zadržavanja 5 min.

Bez obzira na to koliko se separacijski postupci mogu usavršiti i koliko im je moguće povećati učinkovitost i minimizirati investicijske troškove i troškove održavanja, konačan produkt će uz pročišćenu otpadnu vodu biti i zagađivalo. Uklonjena toksična ili štetna organska tvar se nakon separacije mora dodatno obraditi, bilo spaljivanjem, čime dolazi do onečišćenja zraka, bilo odlaganjem, čime se pojavljuje rizik od onečišćenja tla. Stoga su s ekološkog stajališta metode obrade industrijskih otpadnih voda u kojima se štetne i biološki nerazgradive tvari uništavaju prihvatljivija opcija.



### 4.3. Ozoniranje i napredni oksidacijski procesi

Naprednim oksidacijskim procesima (AOPs) smatraju se procesi u kojima se organska tvar oksidira hidroksil radikalima pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi. S ekonomskog stajališta su vrlo zanimljivi budući se odvijaju pri blagim reakcijskim uvjetima. U ovu grupu procesa spadaju ozonizacija, fotokatalitička oksidacija, Fentonov i Fentonu slični procesi, te procesi u kojima se stvaranje hidroksil radikala iz oksidansa postiže pomoću UV zračenja. Učinkovitost različitih AOPs-a ovisi o brzini stvaranja slobodnih radikala i vremenu kontakta između radikala i organskih spojeva. Glavna prednost AOPs-a, u odnosu na biološke, fizičko-kemijske i klasične kemijske procese obrade otpadnih voda, je njihova izrazito destruktivna priroda koja rezultira djelomičnom ili potpunom mineralizacijom organskih tvari te uklanjanjem nekih toksičnih metala koji su prisutni u otpadnim vodama. Također se smatra da tehnologije koje se temelje na AOPs-u ne stvaraju otpad ili je njegova količina vrlo mala (Gogate i Pandit, 2004.). Premda su neki od ovih procesa pokazali vrlo veliku učinkovitost, njihovo ograničenje je u relativno visokim investicijskim i operativnim troškovima procesa, mogućnosti stvaranja toksičnih međuprodukata (stoga je potrebno stalno monitoriranje procesa) te manjoj primjenjivosti za razrijeđene otpadne vode kada je  $KPK \leq 5000 \text{ mg dm}^{-3}$  (Andreozzi et al. 1999.). Ovisno o tome koje se oksidacijsko sredstvo upotrebljava (zrak, kisik, ozon, vodikov peroksid) i na koji je način ostvarena proizvodnja radikala (katalizator, UV, mikrovalovi, ultrazvuk ili kombinacija) razlikuje se nekoliko različitih postupaka.

**Postupak ozonom/vodikovim peroksidom.** Ozon je vrlo jak oksidans koji se u vodi može raspasti na hidroksil radikale koji su jače oksidacijsko sredstvo od ozona (indirektna oksidacija). Također može reagirati vrlo selektivno sa spojevima koji imaju specifične funkcionalne grupe kao što su nezasićeni i aromatski ugljikovodici s hidroksilnim, amino i drugim grupama (direktna oksidacija). Koji će od ova dva mehanizma biti favoriziran, ovisi o uvjetima provedbe procesa, prije svega o *pH*, temperaturi i kemijskom sastavu vode. Premda se radi o procesu kojim se uspješno uklanja loš miris, boja i anorganske tvari te razaraju organske tvari prisutne u otpadnim vodama, nedostaci ozonacije su relativno visoki investicijski troškovi, potrošnja energije za stvaranje ozona, te mogućnost stvaranja potencijalno opasnih međuprodukata, ako voda sadrži ione broma, klora i joda.

Neki farmaceutski spojevi prisutni u vodi, primjerice naproksen i karbamazepin, mogu se razložiti i ozonom i hidroksil radikalima nastalim njegovim raspadom, dok su, primjerice, klorirani organofosforni spojevi (TCEP i TCPP) neosjetljivi na oba načina oksidacije (Gerrity et al., 2011.). Hernández-Leal sa sur., (2011.) ispitao je učinkovitost ozoniranja za uklanjanje mikrozagađivala nakon biološke obrade sive vode. Korištenjem ozona u koncentraciji od  $15 \text{ mg dm}^{-3}$  postignuto je značajno uklanjanje svih spojeva

(>79%) prisutnih u vodi. U drugoj studiji, koju su proveli Sui et al. (2010.), sa znatno manjom koncentracijom ozona ( $5 \text{ mg dm}^{-3}$ ) postignuto je zadovoljavajuće uklanjanje gotovo svih mikrozagađivala. Koncentracija karbamazepina, diklofenaka, indometacina, sulpirida i trimetoprima smanjena je za više od 95%, dok je razgradnja metoprolola i dietiltoluamida bila neznatna.

Daleko bolji rezultati postižu se kombinacijom ozona i vodikovog peroksida, ozona i UV zračenja te ozona, vodikovog peroksida i UV zračenja, jer u njihovim međusobnim interakcijama nastaju hidroksil i peroksil radikali, čime raste učinkovitost obrade otpadnih voda.

Kim i Tanaka (2010.) ispitali su učinkovitost  $O_3$ ,  $O_3/H_2O_2$  i  $O_3/UV$  procesa za uklanjanje mikrozagađivala iz otpadne vode farmaceutske industrije. Dobiveni rezultati ukazuju na činjenicu da se za 10 min uz  $O_3/H_2O_2$  i  $O_3/UV$  procese koncentracija kafeina, N,N-dimetil-metaltoluamida i ciklofosfamida smanjila za 84, 89 i 46% te da je ostatak manje količine otopljenog ozona spriječio stvaranje bromat iona. Provedbom procesa ozoniranja bez prisutnosti vodikovog peroksida koncentracija bromat iona je rasla s vremenom trajanja procesa. Primjena  $O_3/H_2O_2$  procesa pokazala se uspješnom i za uklanjanje PPCPs (eng. pharmaceuticals and personal care products) i steroidnih hormona (Gerrity et al., 2011.). Nađeno je da je djelotvornost uklanjanja gotovo svih zagađivala veća od 90%, osim za tris (2-karboksietil) fosfin (13%), tris (1-kloro-2-propil) fosfat (26%), meprobamat (80%) i ibuprofen (83%). Kombinacija  $O_3$  i  $H_2O_2$  pokazala se učinkovitom i za obradu vode koja je sadržavala antibiotike na bazi penicilina. Smanjenje KPK u prisutnosti  $O_3$  iznosilo je 29%, dok se dodatkom vodikovog peroksida KPK smanjio za 90% (Balcioglu i Otker, 2003.). Kim et al. (2009.) istražili su učinkovitost UV i UV/ $H_2O_2$  procesa za uklanjanje 41 farmaceutskog spoja. Upotrebom UV procesa postignuto je znatno uklanjanje (>90%) samo nekoliko spojeva, primjerice ketoprofena, diklofenaka i antipirina, dok je uklanjanje makrolida iznosilo od 24 do 34%. Uz dodatak  $H_2O_2$  djelotvornost uklanjanja za 39 od 41 spoja bila je veća od 90%. Obrada 32 mikrozagađivala (farmaceutici, inhibitori korozije i biocidi/pesticidi) prisutna u efluentu iz konvencionalnog uređaja za obradu voda istražena je upotrebom UV i UV/ $H_2O_2$  procesa (De la Cruz et al., 2012.). S UV procesom unutar 10 min postignuta je 46% -tna ukupna razgradnja mikrozagađivala. Tijekom procesa diklofenak, ketoprofeni diuron su u potpunosti uklonjeni, dok je smanjenje koncentracije gabapentina, trimetoprima, metformina, primidona, azitromicina i klaritromicina bilo manje od 10%. Upotrebom UV/ $H_2O_2$  procesa ukupna razgradnja organskih spojeva nakon 90 minuta obrade iznosila je 81%.

**Fentonov proces** se temelji na reakciji  $Fe^{2+}$  iona s vodikovim peroksidom, pri čemu nastaju hidroksil radikali. Iako se postupak uspješno koristiti za obezbojenje, uklanjanje mirisa, okusa i razgradnju zagađivala, postupak je učinkovit jedino pri *pH* ~ 3. Povećanjem *pH* vrijednosti

dolazi do taloženja ferihidroksokompleksa, a nastali mulj se na kraju obrade mora ukloniti. Učinkovitost procesa ovisi o koncentraciji  $\text{Fe}^{2+}$  iona i vodikovog peroksida, molarnom omjeru  $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{pH}$  vrijednosti sustava i temperaturi.

Brojna istraživanja potvrđuju da je Fentonov proces učinkovit za razgradnju tvrdokornih organskih zagađivala do manje toksičnih, koji se zatim mogu ukloniti nekim od bioloških postupaka. Tekin et al. (2006.) istražili su učinkovitost Fentonovog procesa za obradu otpadne vode farmaceutske industrije čiji je KPK bio između 900 i 7000  $\text{mg dm}^{-3}$ .

Kod molarnog omjera  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+} = 155$ , koncentracije  $\text{H}_2\text{O}_2 = 0,3 \text{ mol dm}^{-3}$  i  $\text{Fe}^{2+} = 0,002 \text{ mol dm}^{-3}$  stupanj uklanjanja KPK iznosio je 45 - 65%. Obradom otpadne vode koja je sadržavala kloramfenikol, paracetamol i KPK  $\sim 12000 \text{ mg dm}^{-3}$  postignuto je uklanjanje KPK veće od 95% (Badawy i Wahaab, 2009.). Utjecaj reakcijskih parametara na učinkovitost obrade bolničke otpadne vode Fentonovim procesom istražili su Zahid i Farooq (2014.). Našli su da je pri optimalnim reakcijskim uvjetima ( $\text{H}_2\text{O}_2 : \text{Fe}^{2+} = 1,5:1$ ,  $\text{pH}=3$  i vremenu kontakta 2 sata) konverzija paracetamola, ciprofloksacina i eritromicina iznosila 81, 84 i 97%. Mahmood (2012.) je pokazao da je Fentonov proces vrlo učinkovit za uklanjanje diklofenaka iz otpadnih voda te da stupanj uklanjanja diklofenaka i KPK iznosi 74 i 72%. Znatno bolja razgradnja organskih zagađivala postiže se uporabom Foto-fentonovog procesa. Tako je primjerice za 40 minuta penicilin u potpunosti uklonjen iz otpadne vode (Arslan-alton i Dogruel, 2004.). Korištenjem Foto-fentonovog procesa iz otpadne vode koja je sadržavala različita mikrozagađivala nakon 90 minuta obrade uklonjeno je 100% KPK, dok je uz Foto-fentonovu oksidaciju posredovanu sunčevom svjetlošću stupanj uklanjanja KPK iznosio 47% (De la Cruz et al., 2012.). Baydum et al. (2012.) ispitali su djelotvornost  $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$  i  $\text{UV}/\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$  procesa za razgradnju propranola. Na osnovi dobivenih rezultata zaključili su da je Foto-fentonov proces uspješniji od Fentonovog procesa budući je uklanjanje KPK u prvom slučaju iznosilo 69%, a u drugom 52%. Učinkovitost modificiranog Foto-fentonovog procesa ( $\text{UV-Vis}/\text{ferioksalat}/\text{H}_2\text{O}_2$ ) za uklanjanje antibiotika (amoksicilin, kloksacilin) ispitao je Chaudhuri sa sur. (2013.). Pri optimalnim reakcijskim uvjetima ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KPK}=2,75$ ;  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{3+}=75$ ;  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4=37,5$ ;  $\text{pH}=3$ ) i vremenu trajanja procesa od 90 min. uklonjeno je 78% KPK, 45%  $\text{NH}_3\text{-N}$  i 52% TOC. Također se povećao omjer petodnevne biokemijske potrošnje kisika i kemijske potrošnje kisika ( $\text{BPK}_5/\text{KPK}$ ) s 0 na 0,35, čime je postignuta bolja biorazgradivost.

Ograničenja Fentonovog i Foto-fentonovog procesa zbog uporabe homogenog katalizatora, uskog  $\text{pH}$  područja, stvaranja i percipitacije Fe-oksihidroksida, gubitka katalizatora i potrebe njegovog izdvajanja iz vode mogu se izbjeći uporabom heterogenih katalizatora (Fentonu-slične reakcije). Fentonu-slične reakcije uspješno se koriste kao oksidacijski procesi za obradu

industrijskih otpadnih voda (Malero et al., 2009.; Maduna Valkaj et al., 2011. i 2014.; Siprom et al., 2015.), uključujući vode farmaceutske industrije (Tekin et al., 2006.; Gadipelly et al. 2014.; Kim i Ihn, 2011.). Iako je katalitičkom oksidacijom u kapljevinu moguće postići potpunu oksidaciju organske tvari (mineralizacija do ugljičnog dioksida i vode), najčešće se zbog ekonomskih razloga ove metode primjenjuju u kombinaciji s biološkom obradom. Pri tome se štetni i toksični organski spojevi katalitičkom oksidacijom prevode u biorazgradive spojeve koji se onda mogu uspješno obraditi klasičnim biološkim postupkom. Integracija Fentonu-sličnih procesa u već postojeća postrojenja za obradu industrijskih otpadnih voda može znatno poboljšati kvalitetu obrađene vode prije ispuštanja u prirodne vodotokove ili sustav javne odvodnje.

**Fotokataliza** u kapljevinu je proces u kojem hidroksil radikali nastaju apsorpcijom UV zračenja na poluvodičkom katalizatoru (metalni oksidi). Usprkos mnogim pokušajima pronalaženja "idealnog" fotokatalizatora, titanijev(IV)oksid,  $\text{TiO}_2$  u anatasnom obliku još je uvijek visoko na listi katalizatora koji se danas rabe u fotokatalizi. Glavni nedostatak procesa je uski apsorpcijski spektar valnih duljina za čisti  $\text{TiO}_2$  te veliki investicijski i operativni troškovi procesa. Učinkovitost procesa je moguće povećati dopiranjem  $\text{TiO}_2$  katalizatora različitim metalnim kationima s ciljem proširenja apsorpcijskog spektra valnih duljina, te kombinacijom različitih naprednih oksidacijskih procesa (Deegan et al., 2011.).

Fotokataliza je vrlo pogodan postupak za transformaciju tvrdokornih organskih zagađivala i obradu voda s visokim sadržajem KPK. Okhovat et al. (2015.) istražili su učinkovitost fotokatalitičkog postupka za obradu realne otpadne vode koja je sadržavala 80  $\text{mg dm}^{-3}$  metronidazola, a KPK je iznosio 900  $\text{mg dm}^{-3}$ . Ispitali su utjecaj reakcijskih parametara na aktivnost nanočestica  $\text{TiO}_2$ . Pri optimalnim procesnim uvjetima stupanj uklanjanja metronidazola i KPK iznosio je 58,32% i 34,32%. Isti postupak korišten je u radu Chonga i Jina (2012.) za uklanjanje karbamazepina iz sintetske bolničke vode. Upotrebom  $\text{UV}/\text{TiO}_2$  uspjeli su za 4 sata ukloniti 78% antiepileptika. Heter et al. (2000.) istražili su mogućnost uklanjanja 17- $\beta$ -estradiola uporabom  $\text{TiO}_2$  impregniranog na Ti-6Al-4V leguru. Za 40 minuta uklonjeno je 50%, a za 3,5 sata 98% steroidnog hormona. Adishkumar i Kanmani (2010.) istražili su utjecaj  $\text{H}_2\text{O}_2$  na učinkovitost fotokatalitičkog procesa. Dodatkom  $\text{H}_2\text{O}_2$  pospješeno je uklanjanje fenola i KPK, a povećao se i omjer ( $\text{BPK}_5/\text{KPK}$ ) s 0 na 0,44, čime je postignuta i bolja biorazgradivost. Također je pokazano da kombinacija fotokatalize i ozonacije pospješuje uklanjanje penicilina i KPK iz otpadne vode farmaceutske industrije (Alaton et al., 2004.). S ekonomskog stanovišta fotokatalitički procesi trebali bi se provoditi uz sunčevu iradijaciju, budući da  $\text{UV}/\text{TiO}_2$  proces troši 17 kWh po kg uklonjenog KPK.

**Elektrokemijske metode.** U posljednje se vrijeme velika pažnja posvećuje proučavanju elektrokemijskih metoda za obradu otpadnih voda koje sadrže organska zagađivala. Činjenica da se tvari potrebne za obradu voda generiraju elektrokemijski u reaktoru („*in situ*“), da ne ovise o temperaturnim promjenama ulaznog efluenta i ne zahtijevaju dodavanje kemikalija daje značajnu prednost ovim metodama u odnosu na biološke i kemijske metode (Oreščanin, 2014.). Ostale prednosti se odnose na mogućnost višestruke namjene, visoku energetska učinkovitost, mogućnost automatizacije te veliku sigurnost, budući da postupak radi pri blagim uvjetima (Martínez – Huitle i Brillas, 2009.).

Značajke anode su jedan od najvažnijih čimbenika o kojima ovisi selektivnost i uspješnost elektrokemijskog procesa. Idealni elektrodni materijal koji se koristi za oksidaciju organskih zagađivala mora u elektrolitskom mediju biti stabilan, relativno jeftin te vrlo aktivan za oksidaciju organske tvari i slabo aktivan za sporedne reakcije (Brillas et al., 2009.).  $PbO_2$  anoda pokazala se pogodnom za elektrokemijsku oksidaciju aspirina (Dai et al., 2012.). Ispitan je utjecaj koncentracije elektrolita i koncentracije aspirina, gustoće struje te koncentracije dodanog  $H_2O_2$  na učinkovitost elektrokemijskog procesa. Pri optimalnim reakcijskim uvjetima (konc. aspirina =  $500\text{ mg dm}^{-3}$ ; gustoća struje =  $50\text{ mA cm}^{-2}$ ; konc. elektrolita ( $Na_2SO_4$ ) =  $0,1\text{ mol dm}^{-3}$  i konc.  $H_2O_2$  =  $1000\text{ mg dm}^{-3}$ ) nakon 150 min od početka reakcije smanjenje koncentracije aspirina, KPK i TOC iznosilo je 94%, 81% i 61%. Također je zaključeno da dodatak vodikovog peroksida pospješuje razgradnju mikrozagađivala. Dominguez et al. (2012.) su postigli zadovoljavajuće uklanjanje TOC-a iz realne otpadne vode upotrebom borom dopirane ugljikove anode (BDD) koja posjeduje veću otpornost na koroziju. Uz odgovarajuću kombinaciju brzine protoka i gustoće struje postigli su gotovo 100%-tno smanjenje KPK. Babu et al. (2012.) koristili su elektrokemijsku oksidaciju za razgradnju gentamicina i deksametazona prisutnih u otpadnoj vodi farmaceutske industrije. Uz NaCl kao elektrolit, obrada je provedena u kontinuiranom protočnom reaktoru pri različitim gustoćama struje ( $2\text{--}5\text{ A dm}^{-2}$ ) i brzine protoka ( $10\text{--}40\text{ dm}^3\text{ h}^{-1}$ ). Pri brzini protoka od  $10\text{ dm}^3\text{ h}^{-1}$  te gustoći struje  $4\text{ A dm}^{-2}$  smanjenje KPK iznosilo je oko 86%. Prisutnost kloriranih organskih spojeva ili dodavanje NaCl radi povećanja vodljivosti medija tijekom elektrooksidacije može doći do oslobađanja klora. Kao sekundarni produkt može nastati hipoklorasta kiselina koja je jako oksidacijsko sredstvo i pomaže čišćenju vode putem indirektnog procesa oksidacije (Körbahti i Tanyolaç, 2003.). Elektrokemijskom oksidacijom diklofenaka i paracetamola primjenom BDD elektrode postignuto je smanjenje TOC-a za više od 97% (Brillas et al., 2010.). Brzina razgradnje antibiotika raste s porastom koncentracije dopiranog bora i smanjenjem debljine elektrode. Učinkovitost elektrooksidacije može se povećati sinergijskim djelovanjem otopljenog željeza (Elektro-fentonov proces) koji katalizira raspad vodikovog

peroksida do hidroksil radikala. Sires et al. (2007.) pokazali su učinkovitost EAOP procesa na razgradnji klorofenolne kiseline. Kao međuprodukti reakcije detektirani su 4-klorofenol, 4-klorokatehol, hidrokinon, *p*-benzokinon i 2-hidroksizobuterna, tartronska, maleinska, fumarna, formična te oksalna kiselina. U Elektro-fentonovom procesu konačni produkt reakcije, oksalna kiselina tvori s ionima željeza  $Fe^{3+}$ -oksalat kompleks koji se u potpunosti razgradi na BDD anodi.

#### 4.4. Kombinirani postupci obrade

S obzirom na kompleksnost sastava otpadnih voda farmaceutske industrije, često je potrebno primijeniti kombinirani pristup obrade kako bi se postigao najviši stupanj detoksifikacije te udovoljilo zakonskim propisima (Deegan et al., 2011.; Gadipelly et al., 2014.). Brojni istraživači kombinacijom različitih postupaka postigli su uklanjanje mikrozagađivala veće od 90%.

Khanga et al. (2011.) koristili su kombinaciju katalitičke mokre oksidacije zrakom (katalizator  $CuO/Al_2O_3$ ) i anaerobnu biološku oksidaciju za obradu procesne otpadne vode iz proizvodnje vitamina  $B_6$ , čiji je KPK iznosio  $70000\text{--}120000\text{ mg dm}^{-3}$ . Kombinacijom postupka postignuto je uklanjanje KPK preko 94,66%. Sponza i Çelebi (2012.) istražili su obradu modelne farmaceutske otpadne vode koja je sadržavala oksitetraciklin koristeći kombinaciju AMCBR (eng. anaerobic multi chamber bed reactor) i CSTR (eng. continuous stirred tank reactor) reaktora. Zaključili su da kombinacija anaerobnog i aerobnog reaktora vrlo uspješno uklanja oksitetraciklin iz voda s iskorištenjem većim od 95%. Dolar et al. (2013.) ispitali su djelotvornost kombinacije Fentonovog procesa, pješčane filtracije, NF, UF i RO za obradu visoko opterećene otpadne vode iz farmaceutske industrije (KPK =  $25000\text{ mg dm}^{-3}$ , TOC =  $4940\text{ mg dm}^{-3}$ ,  $\kappa$  =  $40000\text{ mg dm}^{-3}$ , UN =  $4054\text{ mg dm}^{-3}$ ). Tijekom predtretmana (Fenton, pješčani filter, UF) uklanjanje KPK, TOC,  $\kappa$  i UN iznosilo je 62%, 56%, 10% i 88%. U sljedećem stupnju uporabom nanofiltracije postignuto je daljnje smanjenje KPK (87%), TOC (71%),  $\kappa$  (24%) i UN (32%). U završnom stupnju (NF i RO) dobiven efluent mogao se ispustiti u sustav javne odvodnje bez straha za okoliš. Varatharajan i Kanmani (2007.) koristili su kombinaciju solarnog Foto-fentonovog procesa i konvencionalnog procesa s aktivnim muljem za obradu otpadne vode farmaceutske industrije sa sljedećim značajkama KPK ( $25600\text{ mg dm}^{-3}$ ),  $BPK_3$  ( $4890\text{ mg dm}^{-3}$ ) i s omjerom  $BPK_3/KPK = 0,19$ . Kombinacijom postupka stupanj smanjenja KPK i  $BPK_3$  iznosio je 93% i 95%, dok je biorazgradivost povećana s 0,19 na 0,4. Borski et al. (2009.) kombinacijom elektrokoagulacije i  $UV/TiO_2/H_2O_2$  procesa postigli su 86%-tno smanjenje KPK i 90%-tno smanjenje mutnoće. Koristeći MBR reaktor u seriji s TPAD (eng. two-phase anaerobic digestion) sustavom koji je uključivao CSTR reaktor i UASBAF (eng. up-flow anaerobic sludge blanket-anaerobic filter) filter, Chen et al. (2008.) postigli su 99%-tno smanjenje KPK.

Iz prikazanog je vidljivo da se najviši stupanj uklanjanja farmaceutika i njihovih metabolita postiže kombinacijom različitih metoda obrade.

## 5. ZAKLJUČCI

Iz iznesenih je podataka moguće zaključiti da otpadne vode farmaceutske industrije zbog kompleksnosti sastava te dokazanog toksičnog učinka predstavljaju značajan rizik kako za sastavnice okoliša tako i za ljudsko zdravlje. Prije nego se ispuste u okoliš potrebno ih je na odgovarajući način obraditi kako bi se zadovoljili zakonom propisani uvjeti i granične vrijednosti emisija.

Biološki postupci su najčešće i najekonomičnije metode obrade farmaceutskih otpadnih voda. Međutim, pojedine farmaceutske tvari mogu biti otporne na klasični biološki način obrade ili je njihovo uklanjanje iz otpadnih voda samo djelomično. S druge strane, naprednim tehnologijama, kao što su membranski procesi, adsorpcija aktivnim ugljem i membranska destilacija moguće je dobiti vodu visoke kvalitete. Međutim, primjenom ovih procesa dolazi do prijenosa zagađujućih tvari iz jedne faze u drugu uz neophodnu daljnju obradu, bilo spaljivanjem, čime dolazi do onečišćenja zraka, bilo odlaganjem, čime se pojavljuje

rizik od onečišćenja tla. Napredni oksidacijski procesi su destruktivne metode obrade koje omogućavaju razgradnju postojećih organskih zagađivala prevodeći ih u biorazgradive spojeve ili mineralizirajući ih do  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ . Ozonizacija, kombinacija ozona i UV zračenja, kombinacija peroksida i UV zračenja, kao i kombinacija UV zračenja i fotokatalizatora te Fenoton i Fentonu slični postupci su najčešće proučavani AOP procesi. Glavni nedostatak karakterističan za sve AOP procese su visoki troškovi održavanja, što donekle limitira širu praktičnu primjenu ovih izuzetno učinkovitih tehnologija. Posljednjih se godina intenziviraju istraživanja temeljena na primjeni elektrokemijskih metoda obrade koje imaju značajnu prednost u odnosu na biološke i kemijske metode. S obzirom na kompleksnost sastava otpadnih voda, često je potrebno primijeniti kombinirani pristup obrade kako bi se postigao najviši stupanj detoksifikacije te udovoljilo zakonskim propisima.

Potpuna mineralizacija organskih zagađujućih tvari je uglavnom ekonomski neisplativa i nije uvijek neophodna. Djelomična oksidacija polaznog spoja do manje stabilnih međuprodukata je moguća alternativa, posebice ukoliko su nastali međuprodukti podložni daljnjoj degradaciji u okolišu i ne predstavljaju opasnost po zdravlje ljudi te kopnene i vodene ekosustave. ■

## LITERATURA

- Abd El-Gawad H.A.; Aly M.A. (2011.): Assessment of aquatic environmental for wastewater management quality in the hospitals: a case study. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5, 474–782.
- Abou-Elala S.I.; Abou Taleb E.; Ali M.; Badar NN.; Abdel Halim W. Environmental management of pharmaceutical wastes: Experience from Egypt. *Sixteenth International Water Technology Conference (IWTC 16, 2012)*, May 7–10, 2012, Istanbul, Turkey, pp.1–11.
- Adishkumar S.; Kanmani, S. (2010.): Treatment of phenolic wastewaters in single baffle reactor by solar/ $\text{TiO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$  process. *Desalination Water Treatment*, 24, 67–73.
- Alaton I. A.; Dogruel S.; Baykal E.; Gerone G. (2004.): Combined chemical and biological oxidation of penicillin formulation effluent. *Journal of Environmental Management*, 73, 155–163.
- Al-Bahry S.N.; Mahmoud I.Y.; Paulson J.R.; Al-Musharafi S.K. (2014.): Survival and growth of antibiotic resistant bacteria in treated wastewater and water distribution system and their implication in human health: A review. *The International Arabic Journal of Anti microbial Agents*, 4, 2–11.
- Allen H.K.; Donato J.; Wang H.H.; Cloud-Hansen K.A.; Davies J.; Handelsman J. (2010.): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*, 8, 251–259.
- Andreozzi, R.; Caprio, V.; Insola, A.; Marotta, R. (1999.): Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery. *Catalysis Today*, 53, 51–59.
- Ali I.; Al-Hashimi, M.; Hadi Abbas, A. (2007.): Sequential anaerobic/aerobic treatment of pharmaceutical wastewater. *Tikrit Journal of Engineering Sciences*, 14, 1–29.
- A.P. Pollution Control Board, Hyderabad. (1999.): Opportunities for waste minimization in bulk drug and dye intermediate industries. *APPCB Information Bulletin*, Publication 105, 1–4.
- Arslan-alton I.; Dogruel S. (2004.): Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes. *Journal of Hazardous Materials*, 112, 105–113.
- Babu B.R.; Venkatesan P.; Kanimozhi R.; Basha C.A. (2009.): Removal of pharmaceuticals from wastewater by electrochemical oxidation using cylindrical flow reactor and optimization of treatment conditions. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 44, 985–994.
- Badawy M.I.; Wahaab, R.A. (2009.): Fenton-biological treatment processes for the removal of some pharmaceuticals from industrial wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 167, 567–574.
- Balcioglu I.A.; Otker M. (2003.): Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by  $\text{O}_3$  and  $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$  processes. *Chemosphere*, 50, 85–95.

- Baydum V. P. A.; Dantas R. F.; Teixeira A.; Pacheco J. G. A.; Silva V. L. (2012.): Pre-treatment of propranolol effluent by advanced oxidation processes. *Afinidad*, 69, 211-216.
- Behera S.K.; Kim H.W.; Oh J.-E.; Park H.-S. (2011.): Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of the Total Environment*, 409, 4351-4360.
- Boehler M.; Zwickenpflug B.; Hollender J.; Ternes T.; Joss A.; Siegrist H. (2012.): Removal of micropollutants in municipal wastewater treatment plants by powder-activated carbon. *Water Science & Technology*, 66, 2115-2121.
- Boroski M.; Rodrigues A. C.; Garcia J. C.; Sampaio L. C.; Nozaki J.; Hioka N. (2009.): Combined electrocoagulation and TiO<sub>2</sub> photoassisted treatment applied to wastewater effluents from pharmaceutical and cosmetic industries. *Journal of Hazardous Materials*, 162, 448-454.
- Brillas E.; Sirés I.; Oturan M. A. (2009.): Electro-fenton process and related electrochemical technologies based on Fenton's reaction chemistry. *Chemical Reviews*, 109, 6570-6631.
- Brillas E.; Garcia-Segura S.; Skoumal M.; Arias C. (2010.): Electrochemical incineration of diclofenac in neutral aqueous medium by anodic oxidation using Pt and boron-doped diamond anodes. *Chemosphere*, 79, 605-612.
- Camacho-Muñoz D.; Martín J.; Santos J.L.; Aparicio I.; Alonso E. (2012.): Effectiveness of conventional and low-cost wastewater treatments in the removal of pharmaceutically active compounds. *Water, Air & Soil Pollution*, 223, 2611-2621.
- Carballa M.; Fink G.; Omil F.; Lema J.; Ternes T. (2008.): Determination of solid-water distribution coefficient ( $K_p$ ) for pharmaceutical, estrogens and musk fragrances in digested sludge. *Water Research*, 42, 287-295.
- Carter L.J.; Harris E.; Williams M.; Ryan J.J.; Kookana R.S.; Boxall A.B.A. (2014.): Fate and uptake of pharmaceuticals in soil plant systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 816-825.
- Chang C.Y.; Chang J.S.; Vigneswaran S.; Kandasamy J. (2008.): Pharmaceutical wastewater treatment by membrane bioreactor process-A case study in southern Taiwan. *Desalination*, 234, 393-401.
- Chaudhuri M.; Wahap M.Z.B.A.; Affam A.C. (2013.): Treatment of aqueous solution of antibiotics amoxicillin and cloxacillin by modified Photo-fenton process. *Desalination and Water Treatment*, 51, 37-39.
- Chelliapan S.; Wilby T.; Sallis P.J. (2011.b). Effect of hydraulic retention time on up-flow anaerobic stage reactor performance at constant loading in the presence of antibiotic tylosin. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 28, 51-61.
- Chen Z.; Ren N.; Wang A.; Zhang Z.; Shi Y.A. (2008.): A novel application of TPAD-MBR system to the pilot treatment of chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater. *Water Research*, 42, 3385-3392.
- Chong M.N.; Jin, B. (2012.): Photocatalytic treatment of high concentration carbamazepine in synthetic hospital wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 199-200, 135-142.
- Clara M.; Strenn B.; Gans O.; Martinez E.; Kreuzinger N.; Kroiss H. (2005.): Removal of selected pharmaceuticals, fragrance and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Research*, 39, 4797-4807.
- Cyr P.J.; Suri R.P.; Helmig E.D. (2002.): A pilot scale evaluation of removal of mercury from pharmaceutical wastewater using granular activated carbon. *Water Research*, 36, 4725-4734.
- Dai Q.; Xia Y.; Jiang L.; Li X.; Wang J.; Chen J. (2012.): Enhanced degradation of aspirin by electrochemical oxidation with modified PbO<sub>2</sub> electrode and hydrogen peroxide. *International Journal of Electrochemical Science*, 7, 12895 - 12906.
- Deegan A.M.; Shaik B.; Nolan K.; Urell K.; Oelgemöller M.; Tobin J.; Morrissey A. (2011.): Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies. *International Journal of Environmental Science & Technology*, 8, 649-666.
- De Gunzburg J.; Bensoussan C. Methods for the inactivation of antibiotic. WO 2012007536 A1, 19.siječanja 2012.
- De la Cruz N.; Giménez J.; Esplugas S.; Grandjean, de Alencastro L.F.; Pulgarín C. (2012.): Degradation of 32 emergent contaminants by UV and neutral photo-fenton in domestic wastewater effluent previously treated by activated sludge. *Water Research*, 46, 1947-1957.
- Demarche p., Junghanns C.; Nair R.R. Agathos S.N. (2012.): Harnessing the power of enzymes for environmental stewardship. *Biotechnology Advances*, 30, 933-953.
- Deshpande A.M.; Satyanarayan S. (2011.): Toxicity evaluation of through fish bioassay raw drug industry wastewater after electrochemical treatment. *Iran Journal of Environmental Health Science & Engineering*, 8, 373-380.
- Dolar D.; Košutić K.; Ignjatić Zokić T.; Sipos L.; Markić M.; Župan M. (2013.): Pharmaceutical wastewater treatment\_A case study of high recovery. *Polish Journal of Environmental Science*, 6, 1677-1683.
- Dominguez J. R.; González, T.; Palo P. (2012.): Electrochemical degradation of a real pharmaceutical effluent. *Water, Air & Soil Pollution*, 223, 2685-2694.
- Elmola E.S.; Ramdass N.; Chaudhuri M. (2012.): Optimization of sequencing batch reactor operating conditions for treatment of high-strength pharmaceutical wastewater. *Journal of Environmental Science and Technology*, 1-8.
- Emmanuel E.; Perrodin Y.; Keck G.; Blanchard J. M.; Vermande P. (2005.): Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network. *Journal of Hazardous Material A*, 117, 1-11.

- EPA (1997.): Profile of the pharmaceutical manufacturing industry, *Office of Compliance Sector Notebook Project*.
- Fayyad M.; Ahmad, J. (2008.): Evaluation of biokinetic parameters for pharmaceutical wastewater using aerobic oxidation. *Dirasat, Engineering Sciences*, 35, 17-24.
- Gadipelly C.; Pérez-González A.; Yadav G.D.; Ortiz I.; Ibáñez R.; Rathod V.K.; Marathe K.V. (2014.) Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53, 11571–11592.
- Galdos M.V.; De Maria I.C.; Otávio Antonio De Camargo O.A.; Dechen S.C.F. (2009.): Sewage sludge application on cultivated soils: effects on runoff and trace metal load. *Scientia Agricola*, 66, 368–376.
- García N.; Moreno J.; Cartmell E.; Rodríguez-Roda I.; Judd S. (2013.): The application of microfiltration –reverse osmosis/nanofiltration to trace organics removal for municipal wastewater reuse. *Environmental Technology*, 34, 3183–3189.
- Gerrity D.; Gamage S.; Holady J.C.; Mawhinney D.B.; Quinones O.; Trenholm R.A.; Snyder S.A. (2011.): Pilot-scale evaluation of ozone and biological activated carbon for trace organic contaminant mitigation and disinfection. *Water Research*, 45, 2155–2165.
- Gogate P.R.; Pandit A.B. (2004.): A review of imperative technologies for wastewater treatment. Oxidation technologies at ambient conditions. *Advances in Environmental Research*, 8, 501–551.
- Gome A.; Upadhyay K. (2013.) Biodegradability assessment of pharmaceutical wastewater treated by ozone. *International Research Journal of Environmental Sciences*, 2, 21–25.
- Green R.E.; Newton I.; Shultz S.; Cunningham A.A.; Gilbert M.; Pain D.J.; Prakash V. (2004.): Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *Journal of Applied Ecology*, 41, 793–800.
- Gros M.; Petrović M.; Barceló D. (2007.): Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26, 1553–1562.
- Grover D.P.; Zhou J.L.; Frickers P.E.; Readman J.W. (2011.): Improved removal of estrogenic and pharmaceutical compounds in sewage effluent by full scale granular activated carbon: Impact on receiving river water. *Journal of Hazardous Material*, 185, 1005–1011.
- Hathi S.R.; Patel R. (2015.): Advanced treatment of treated pharmaceutical effluent with  $\text{TiO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ . *International Journal of Advance Research in Engineering, Science & Technology*, 2, 1–4.
- Heberer T.; Feldmann D. (2005.): Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents—modelling versus measurements. *Journal of Hazardous Material*, 122, 211–218.
- Hernández-Leal L.; Temmink H.; Zeeman G.; Buisman C.J.N. (2011.): Removal of micropollutants from aerobically treated grey water via ozone and activated carbon. *Water Research*, 45, 2887–2896.
- Holm J.V.; Rüge, K.; Bjerg P.L.; Christensen T.H. (1995.): Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill. *Environmental Science and Technology*, 29, 1415–1420.
- Idris M.A.; Kolo B.G.; Garba S.T.; Ismail M.A. (2013.): Physico-chemical analysis of pharmaceutical effluent and surface water of river Gorax in Minna, Niger State, Nigeria. *Bulletin of Environmental Pharmacology Life Sciences*, 2, 45–49.
- IWW-Rheinisch-Westfälisches Institut für Wasser. (2014.): Pharmaceuticals in the environment – the global perspective: Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM.
- James S.L.; Adams C.J.; Bolm C.; Braga D.; Collier P.; Friščić T.; Grepioni P.; Harris K.D.M.; Hyett G.; Jones W.; Krebs A.; Mack J.; Maini L.; Orpen A.G.; Parkin I.P.; Shearouse W.C.; Steed J.W.; Waddell D.C. (2012.): Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews*, 41 (2012) 413–447.
- Jermann D.; Pronk W.; Boller M.; Schäfer A.I. (2009.): The role of NOM fouling for the retention of estradiol and ibuprofen during ultrafiltration. *Journal of Membrane Science*, 329, 75–84.
- Jobling S.; Nolan M.; Tyler C.R.; Brighty G.; Sumpter J.P. (1998.): Widespread sexual disruption in wild fish. *Environmental Science & Technology*, 32, 2498–2506.
- Joss A.; Keller E.; Alder A.C.; Göbel A.; McArdell C.S.; Ternes T.; Siegrist H. (2005.): Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Research*, 39, 3139–3152.
- Kang J.; Zhan W.; Li D.; Wang X.; Song J.; Liu D. (2011.): Integrated catalytic wet air oxidation and biologic treatment of wastewater from vitamin  $\text{B}_6$  production. *Physics and Chemistry of the Earth*, 36, 455–458.
- Kavitha R.V.; Krishna Murthy V.; Makam R.; Asith K. A. (2012.): Physico-chemical analysis of effluents from pharmaceutical industry and its efficiency study. *International Journal of Engineering Research and Applications*, 2, 103–110.
- Karunya S.; Feroz S.; Al Harassi S.; Kishore S. (2015.): Treatment of Oman pharmaceutical industry wastewater using low cost adsorbents. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology*, 2, 339–341.
- Kim I.; Yamashita N.; Tanaka H. (2009.): Performance of UV and UV/ $\text{H}_2\text{O}_2$  processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. *Journal of Hazardous Materials*, 166, 1134–1140.
- Kim I.; Tanaka H. (2010.): Use of ozone-based processes for the removal of pharmaceuticals detected in a wastewater treatment plant. *Water Environment Research*, 82, 294–301.

- Kim K.H.; Ihm S.K. (2011.): Heterogeneous catalytic wet air oxidation of refractory organic pollutants in industrial wastewater: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 186, 16-34.
- Körbahti B.K.; Tanyolaç, A. (2003.): Continuous electrochemical treatment of phenolic wastewater in a tubular reactor. *Water Research*, 37, 1505-1514.
- Koyuncu, Arkan O.A.; Wiesner M.R.; Rice C. (2008.): Removal of hormones and antibiotics by nanofiltration membranes, *Journal of Membrane Science*, 309, 94-101.
- Košutić K.; Dolar D.; Ašperger D.; Kunst B. (2007.) Removal of antibiotics from a model wastewater by RO/NF membranes, *Separation and Purification Technology*, 53, 244-249.
- Kovalova L.; Siegrist H.; Singer H.; Wittmer A.; McArdell C.S. (2012.): Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental Science & Technology*, 46, 1536-1545.
- Kovalova L.; Siegrist H.; von Gunten U.; Eugster J.; Hagenbuch M.; Wittmer A.; Abegglen C.; Thonney D.; Chèvre N.; Schärer M.; Barry D.A. (2013.): Elimination of micropollutants during post-treatment of hospital wastewater with powdered activated carbon, ozone, and UV. *Environmental Science & Technology*, 47, 7899-7808.
- Kümmerer K. (2010.): Pharmaceuticals in the environment. *Annual Review of Environment and Resources*, 35, 57-75.
- Larsson D.G.J. (2014.): Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 369, 1-7.
- Lokhande R.S.; Singare P.U.; Pimple D.S. (2011.): Toxicity study of heavy metals pollutants in wastewater effluents samples collected from Talaja Industrial Estate of Mumbai, India. *Resources and Environment*, 1, 13-19.
- Luo Y.; Guo W.; Ngo H. Hao.; Nghiem L.; Duc, Hai F.; Ibney, Zhang J.; Liang, S. (2014.): A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of the Total Environment*, 473-474, 619-641.
- Madukasi E.I.; Dai X.; He C.; Zhou J. (2010.): Potentials of phototrophic bacteria in treating pharmaceutical wastewater. *International Journal of Environment Science & Technology*, 7, 165-174.
- Maduna Valkaj K.; Katovic A.; Zrnčević S. (2011.): Catalytic properties of Cu/13X zeolite based catalyst in catalytic wet peroxide oxidation of phenol. *Industrial Engineering Chemistry and Research*, 50, 4390-4397.
- Maduna Valkaj K.; Kaselja I.; Smolkovića J.; Zrnčevića S.; Kumar N.; Murzin D. Yu. (2014.): Catalytic wet peroxide oxidation of olive oil mill wastewater over zeolite based catalyst. *Chemical Engineering Transaction*, 43, 1-6.
- Mahamood B.M. (2012.) Degradation kinetics of diclofenac in water by Fenton's oxidation. *Journal of Sustainable Energy & Environment*, 3, 173-176.
- Martínez-Huitle C.A.; Brillas E. (2009.): Decontamination of wastewaters containing synthetic organic dyes by electrochemical methods: a general review. *Applied Catalysis B: Environmental*, 87, 105-145.
- Martz M. (2012.): Effective wastewater treatment in the pharmaceutical industry. *Pharmaceutical Engineering*, 32, 1-12.
- McArdell C.S.; Molnar E.; Suter M.J.F.; Giger W. (2003.): Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed, Switzerland, *Environmental Science & Technology*, 37, 5479-5486.
- Melero J. A.; Botas J. A.; Molina R.; Pariente M. I.; Mart F. (2009.): Heterogeneous catalytic wet peroxide oxidation systems for the treatment of an industrial pharmaceutical wastewater. *Water Research*, 43, 4010-4018.
- Miège C.; Choubert J. M.; Ribeiro L.; Eusèbe M.; Coquery M. (2009.): Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environmental Pollution*, 157, 1721-1726.
- Narvaez J.F.; Jimenez C.C. (2012.): Pharmaceutical products in the environment: Sources, Effects and risks. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 19, 93-108
- Nitesh P.; Kanjan U. (2013.): Treatability study of pharmaceutical wastewater by coagulation process. *International Journal of ChemTech Research*, 5, 2278-2283.
- Oetken M.; Nentwig G.; Löffler D.; Ternes T.; Oehlmann J. (2005.): Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 49, 533-561.
- Odonkor S.T.; Addo K.K. (2011.): Bacteria Resistance to Antibiotics: Recent Trends and Challenges. *International Journal of Biological & Medical Research*, 2, 1204 - 1210.
- Okhovat N.; Hashemi M.; Golpayegani A.A. (2015.): Photocatalytic decomposition of Metronidazole in aqueous solutions using titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Materials and Environmental Science*, 6, 792-799.
- Orešćanin V. (2014.): Procjedne vode odlagališta otpadno-kemijski sastav, toksični učinci i metode pročišćavanja, *Hrvatske vode*, 22, 1-12.
- Otkem Y.A.; Ince O.; Sallis P.; Donnelly T.; Inc e B.K. (2007.): Anaerobic treatment of a chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater in hybrid upflow anaerobic sludge blanket reactor. *Bioresource Technology*, 99, 1089-1096.
- Patneedi C.B.; Prasadu K.D. (2015.): Impact of pharmaceutical wastes on human life and Environment. *Rasayan Journal of Chemistry*, 8, 67-70.
- Penesyan A.; Gillings M.; Paulsen I.T. (2015.): Antibiotic Discovery: Combating Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. *Molecules*, 20, 5286-5298

- Peng Y. Z.; Li Y. Z.; Peng C. Y.; Wang S. Y. (2004.): Nitrogen removal from pharmaceutical manufacturing wastewater with high concentration of ammonia and free ammonia via partial nitrification and denitrification. *Water Science and Technology*, 50, 31–36.
- Pery A.; Gust M.; Vollat B.; Mons R.; Ramil M.; Fink G.; Ternes T.A.; Garric J. (2008.): Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates. *Chemosphere*, 73, 300–304.
- Pinheiro A.; Albano R.M.R.; Alves T.C.; Kaufmann V.; Rival da Silva M. (2013.): Veterinary antibiotics and hormones in water from application of pig slurry to soil. *Agricultural Water Management*, 129, 1–8.
- Priyanka U.; Nandan A. (2014.): Bacterial Dynamics in Antibiotic Wastewater Treatment – A Review. *International Journal of Occupational Health & Safety, Fire&Environment*, 2, 1–8.
- Radjenovic J.; Petrovic M.; Barceló D. (2007.): Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 1365–1377.
- Rao A.G.; Naidu G.V.; Prasad K.K.; Rao N.C.; Mohan S.V.; Jetty A.; Sarma P.N. (2004.): Anaerobic treatment of wastewater with high suspended solids from a bulk drug industry using fixed film reactor (AFFR). *Bioresource Technology*, 93, 241–247.
- Saleem M. (2007.): Pharmaceutical wastewater treatment: A physicochemical study. *Journal of Research (Science), BahauddinZakariyaUniversity, Multan, Pakistan*, 18, 125–134.
- Salgado R.; Marques R.; Noronha J.P.; Carvalho G.; Oehmen A.; Reis M.A.M. (2012.): Assessing the removal of pharmaceuticals and personal care products in a full-scale activated sludge plant. *Environmental Science Pollution Research*, 19, 1818–1827.
- Samaras V.G.; Stasinakis A.S.; Mamais D.; Thomaidis N.S.; Lekkas T.D. (2013.): Fate of selected pharmaceuticals and synthetic endocrine disrupting compounds during wastewater treatment and sludge anaerobic digestion. *Journal of Hazardous Materials*, 244, 245–259.
- Schäfer A.I.; Akanyeti I.; Semião A.J.C. (2011.): Micropollutant sorption to membrane polymers: A review of mechanisms for estrogens. *Advances in Colloid and Interface Science*, 164, 100–117.
- Shaikh I.A.; Ahmed F.; Manzoor-ul-Haq Rajput, Ahmad I.; Amjad R. (2015.): Eco-friendly approach to remove COD, TSS and colour from the effluent originating from the pharmaceutical industry. *Pakistan Journal of Nutrition* 14, 146–149.
- Sheldon R.A. (1997.): Catalysis: The key to waste minimization. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 68, 381–388.
- Sirés I.; Arias C.; Cabot P. L.; Centellas F.; Garrido J. A.; Rodríguez R. M.; Brillas E. (2007.): Degradation of clofibric acid in acidicaqueous medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton. *Chemosphere*, 66, 1660–1669.
- Sriprom P.; Neramittagapong S.; Lin C.; Wantala K.; Neramittagapong A.; Grisdanurak N. (2015.): Optimizing chemical oxygen demand removal from synthesized wastewater containing lignin by catalytic wet-air oxidation over CuO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 65, 828–836.
- Snyder S.; Redding A.; Cannon F.; DeCarolis J.; Oppenheimer J.; Wert E.; Yoon Y. (2007.): Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceutical. *Desalination*, 202, 156–181.
- Sponza D.T.; Çelebi H. (2012.): Removal of oxytetracycline in a synthetic pharmaceutical wastewater by a sequential anaerobic multichamber bed reactors (AMCBR) /completely stirred tank reactor (CSTR) system: Biodegradation and inhibition kinetics. *Bioresource Technology*, 104, 100–110.
- Sreekanth D.; Sivaramakrishna D.; Himabindu V.; Anjaneyulu Y. (2009.): Thermophilic treatment of bulk drug pharmaceutical industrial wastewater by using hybrid up-flow anaerobic sludge blanket reactor. *Bioresource Technology*, 100, 2534–2539.
- Srinivasan P.; Sarmah A.K.; Manley-Harris M. (2014.): Sorption of selected veterinary antibiotics onto dairy farming soils of contrasting nature. *Science of the Total Environment*, 472, 695–703.
- Stanley J.K.; Ramirez A.J.; Mottaleb M.; Chambliss C.K.; Brooks B.W. (2006.): Enantiospecific toxicity of the beta-blocker propranolol to *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25, 1780–1786.
- Suárez S.; Lema J.M.; Omil F. (2010.): Removal of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) under nitrifying and denitrifying conditions. *Water Research*, 44, 3214–3224.
- Sui Q.; Huang J.; Deng S.; Yu G.; Fan Q. (2010.): Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*, 44, 417–426.
- Sui Q.; Cao X.; Lu S.; Zhao W.; Qiu Z.; Yu G. (2015.): Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerging Contaminants*, 1, 14–24.
- Sun S.L.; Wu B.; Zhao D.Y.; Zhang X.X.; Zhang Y.; Li W.X.; Cheng S.P. (2009.): Optimization of Xhjh strain biodegradation with metal ions for pharmaceutical wastewater treatment. *Journal of Environmental Biology*, 30, 877–882.
- Tekin H.; Bilkay O.; Ataberk S.S.; Balta T.H.; Ceribasi I.H.; Sanin F.D.; Dilek F.B.; Yetis U. (2006.): Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 136, 258–265.
- Testa B.; Pedretti A.; Vistoli G. (2012.): Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discovery Today*, 17, 549–560.



- Tóth J.E.; Gergely F.; Mizsey P. (2011.): Physicochemical treatment of pharmaceutical wastewater: Distillation and membrane processes. *Chemical Engineering*, 55, 59-67.
- Trinh T.; van den Akker B.; Stuetz R.M.; Coleman H.M.; Le-Clech P.; Khan S.J. (2012.): Removal of trace organic chemical contaminants by a membrane bioreactor. *Water Science & Technology*, 66, 1856-1863.
- Varatharajan B.; Kanmani S. (2007.): Treatability study of pharmaceutical wastewater by combined sola Photo-fenton and activated sludge process. *Journal of Industrial Pollution Control*, 23, 157-164.
- Wei, X.; Li, B.; Zhao, S.; Wang, L.; Zhang, H.; Li, C.; Wang, S. (2012.): Mixed pharmaceutical wastewater treatment by integrated membrane-aerated biofilm reactor. *Bioresource Technology*, 122, 189-195.
- Westerhoff P.; Yoon Y.; Snyder S.; Wert E. (2005.): Fate of endocrinedisruptor, pharmaceutical and personal care product chemicals during simulated drinking water process. *Environmental Science & Technology*, 39, 6449-6663.
- Zahid F.; Farooq U. (2014.) Removal of active pharmaceutical ingredients from water ba Fentons method. *Science International (Lahore)*, 26, 2123-2127.
- Xin Li.; A Review: Pharmaceutical wastewater treatment technology and research in China, *Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference (AP3ER 2015)*, June 13-14, 2015., Zhuhai, China, 345-348.
- Yangali-Quintanilla V.; Maeng S.K.; Fujioka T.; Kennedy M.; Li Z.; Amy G. (2011.): Nanofiltration vs. reverse osmosis for the removal of emerging organic contaminants in water reuse. *Desalination and Water Treatment*, 34, 50-56.
- Zhang Y.; GeiBen S.U.; Gal C. (2008.): Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73, 1151-1161.
- Zheng W.; Li X.; Hao Z.; Wang D.; Yang Q.; Zeng G. (2010.): Coal cinder filtration as pretreatment with biological processes to treat pharmaceutical wastewater. *Water Science & Technology*, 62.1, 15-20.
- Zrnčević S. (2008.): Biološko čišćenje voda zagađenih organskim spojevima, *Technoeco*, 6, 68-71.

## PHARMACEUTICALS AND METHODS OF TREATING WASTEWATER FROM PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Abstract.** The consumption of pharmaceuticals for human and veterinary uses shows an upward trend, as well as their release into the environment. Pharmaceuticals are found in discharges after wastewater treatment, in surface waters, soil and tap water. Although these concentrations are generally low, there is a growing concern about the possible long-term effects on humans and aquatic organisms due to a prolonged exposure to these compounds. The treatment of such water is very specific and complex, and regularly requires a combination of different treatment methods to render such water harmless and fulfil the legislative criteria for discharges into the environment.

The paper lists the sources and potential adverse effects of pharmaceuticals on the environment and includes data about the composition of wastewater generated in the production of pharmaceuticals in the process of chemical synthesis, with indications of exact phases in the process when they are generated. An overview of conventional and advanced treatment methods, including their advantages and shortcomings, is also provided.

**Key words:** pharmaceuticals, micropollutants, wastewater, treatment processes

## PHARMAZEUTIKA UND METHODEN ZUR BEHANDLUNG VON ABWASSER AUS DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE

**Zusammenfassung.** Die Freisetzung von human- und veterinärmedizinischen Pharmazeutika in die Umwelt steigt parallel zu ihrem Verbrauch. Die Pharmazeutika werden nach der Abwasserbehandlung in den Auslässen, in Oberflächengewässern, im Boden und in der Wasserleitung gefunden. Obwohl die Konzentrationen im Allgemeinen niedrig sind, steigt die Sorge um mögliche Auswirkungen auf Menschen und Wasserorganismen wegen dauerhafter Aussetzung zu solchen Verbindungen. Die Entsorgung dieser Abwässer ist spezifisch und komplex, und in der Regel ist eine Kombination von verschiedenen Behandlungsverfahren erforderlich, um die Abwässer unschädlich zu machen und die gesetzlich vorgeschriebenen Kriterien für die Freisetzung in die Umwelt zu erfüllen.

Im Artikel werden die Quellen sowie mögliche schädliche Auswirkungen von Pharmazeutika auf die Umwelt angegeben. Die Angaben über die Zusammensetzung der aus chemischer Synthese in der Arzneimittelherstellung entstandenen Abwässer werden angeführt, sowie die Stellen im Prozess, wo die Abwässer entstehen. Eine Übersicht über die Literatur über konventionelle und fortgeschrittene Behandlungsmethoden einschließlich der Vorteile und Nachteile dieser Methoden ist auch erstellt worden.

**Schlüsselwörter:** Pharmazeutika, Mikroverschmutzer, Abwasser, Behandlungsverfahren