

# NOVA MIKROONEČIŠĆIVALA U VODENOM OKOLIŠU

**Antonija Tomić, mag. ing. chem.**

Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Savska cesta 16, Zagreb, Hrvatska  
atomic@fkit.hr

**prof. dr. sc. Hrvoje Kušić**

Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Savska cesta 16, Zagreb, Hrvatska

**prof. dr. sc. Tomislav Bolanča**

Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 20, Zagreb, Hrvatska

**prof. dr. sc. Ana Lončarić Božić**

Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Savska cesta 16, Zagreb, Hrvatska

Farmaceutici se, uz druga mikroonečišćivala kao što su pesticidi i mikroplastika, ubrajaju u nova onečišćivala koja izazivaju zabrinutost. Prisutnost farmaceutika u okolišu je posljedica njihove proizvodnje, uporabe u liječenju i proizvodnji hrane te nepropisnog odlaganja. Dospijeće farmaceutika u vodeni okoliš može rezultirati njihovim unosom u hranidbeni lanac. Posljedično, izloženost ljudi farmaceuticima iz okoliša povezuje se s konzumacijom hrane biljnog i životinjskog porijekla te pitke vode. Dosadašnjim studijama detektirani su brojni farmaceutici u okolišu te utvrđene njihove koncentracije, no vrlo malo se zna o njihovom ponašanju i sudbini u okolišu, kao i negativnom utjecaju na zdravlje ljudi. Istraživanje prisutnosti farmaceutika u okolišu je vrlo važno s ekološkog aspekta kako bi se u budućnosti regulirale maksimalne dopuštene koncentracije farmaceutika u vodi. Koncentracija i utjecaj farmaceutika u okolišu najviše ovise o fizikalno-kemijskim svojstvima te okolišnim parametrima, izvorima onečišćenja te primijenjenim tehnologijama obrade otpadnih voda. Ispusti iz uređaja za pročišćavanje otpadnih voda prepoznati su kao jedan od glavnih izvora dospijeća farmaceutika u okoliš budući da su konvencionalne metode obrade nedovoljno učinkovite u njihovu uklanjanju iz vode. Stoga hibridne tehnologije koje uključuju napredne metode obrade kao što su napredni oksidacijski procesi (AOP-i) pokazuju velik potencijal u nalaženju rješenja za problem unosa farmaceutika i ostalih mikroonečišćivala u vodeni okoliš.

**Ključne riječi:** nova mikroonečišćivala, farmaceutici, okolišni čimbenici, metode obrade voda, AOP-i

## 1. UVOD

Voda je iznimno važan resurs i preduvjet života na Zemlji. Stoga rastuće onečišćenje voda brojnim industrijskim i prirodnim kemijskim spojevima predstavlja jedan od ključnih problema današnjice. U Europskoj uniji registrirano je > 100 000 kemikalija od kojih je u svakodnevnoj uporabi 30 000 – 70 000. Iako ih većina tijekom životnog ciklusa pronađe put do vodnog okoliša, podaci o njihovoj toksičnosti javno su dostupni za samo 1–5 % kemikalija (OECD, (2018.)). Unaprjeđenje upravljanja vodama te učinkovite mjere

zaštite voda značajno ovise o kvalitetnom monitoringu, razvoju osjetljivih analitičkih tehnika te o praćenju novih onečišćivala koja izazivaju zabrinutost javnosti (engl. *Contaminants of Emerging Concern*, CECs). CEC-ovi se u okolišu pojavljuju u vrlo malim koncentracijama ( $\mu\text{g/L}$  –  $\text{ng/L}$ ), ali na globalnoj razini. Obuhvaćaju farmaceutike, pesticide, proizvode za osobnu njegu, spojeve životne svakodnevnice kao što je kofein te druge tvari koje izazivaju zabrinutost zbog potencijalne bioakumulacije i toksičnosti (Sauvé i Desrosiers, (2014.)), a nisu regulirane

posebnim propisima (Richardson i Ternes, (2018); Patel i dr. (2020.)). Nova mikroonečišćivala predstavljaju sve veći problem u sustavima za pročišćavanje otpadnih voda i vodenim prijemnicima te se nastoje zakonski regulirati. Teško ih je detektirati i kategorizirati zbog niskih koncentracija i nedovoljno poznatih učinaka na okoliš. Posljednjih godina sve je aktualniji problem mikroplastike u vodenom okolišu koja ispunjava sve uvjete za svrstavanje u navedenu kategoriju onečišćivala (Wu i dr.(2018.)). Mikroplastiku (MP) čine čestice plastike promjera < 5 mm (Kokalj i dr. (2021.)). Svrstava se u dva osnovna tipa, ovisno o tome da li se ciljano proizvodi ili nenamjerno nastaje trošenjem i procesima fragmentacije. MP se dodaje u brojne proizvode, među ostalim u gnojiva, sredstva za zaštitu bilja, kozmetiku te deterdžente za upotrebu u kućanstvu i industriji (ECHA, 2020.). Poznati primjer su proizvodi za čišćenje lica i tijela kojima se kao abrazivi dodaju čestice MP, ali mogu imati i druge funkcije, kao što su kontrola gustoće, izgleda i stabilnosti proizvoda. Najveći pojedinačni izvor je granularni materijal za ispunu sportskih terena, iz kojih se ispusti i do 16 000 tona MP/god. (ECHA, 2020.). MP nastaje habanjem materijala kao što su automobilske gume i sintetički tekstil odnosno degradacijom i fragmentacijom vrećica, boca i ribarskih mreža te većih komada plastičnog otpada (Bourguignon, (2017.)) čije je nepropisno odlaganje dovelo do njegove akumulacije u okolišu (Richardson i Ternes, (2018.)). Gutanje MP dovodi do problema u probavnom traktu i unutarnjim organima te može biti pogubna za vodene i kopnene organizme (Vieira i dr. (2021.); Richardson i Ternes (2018.)). Veličini problema doprinosi i aktualna COVID-19 pandemija zbog koje se povećala potrošnja plastičnih materijala za jednokratnu upotrebu kao što su medicinske maske, rukavice i zaštitna odijela (Klemeš i dr. (2020.); Ricciardi i dr. (2021.)). Zaštitna oprema ima ključnu ulogu u ograničavanju širenja zaraze, ali u cilju sprječavanja daljnjeg rizika za zdravlje ljudi i okoliš nužno je odgovorno postupanje nastalim otpadom. Nepropisnim odlaganjem samo 1 % medicinskih maski rezultiralo bi raspršivanjem 40 000 kg plastike i posljedično povećanjem MP u okolišu (Ricciardi i dr. (2021.)). Pesticidi su također grupa spojeva koji izazivaju zabrinutost, a koriste se za suzbijanje štetnika u poljoprivredi. Svrstavaju se u nekoliko zasebnih skupina na temelju njihova ciljane učinka, a najzastupljeniji su insekticidi, herbicidi i fungicidi. Prosječno se godišnje koristi 2 milijuna tona pesticida, posebice u Kini, SAD-u, Argentini, Indiji, Japanu, Kanadi, Brazilu, Francuskoj, Italiji koje se ubrajaju u najveće potrošače (Sharma i dr. (2019.)). U posljednja tri desetljeća, nova onečišćivala koje izazivaju zabrinutost detektirana su na svim kontinentima u gotovo svim sastavnicama okoliša uključujući površinske vode (jezera, rijeke, potoke, estuarije, mora i oceane) (McArdell i dr. (2003.); Mohapatra i dr. (2014.)), podzemne vode (Fick i dr. (2009.)), otpadne vode i mulj iz postrojenja za obradu voda (Homem i dr. (2011.); Golovko i dr. (2021.)). Primjerice, studijom iz 2019. u europskim površinskim vodama pronađeno je 381 različiti farmaceutik i 66 metabolita (Zhou i dr. (2019.)). Vrlo je teško utvrditi

prisutnost svih potencijalno štetnih spojeva u okolišu, a još teže kontrolirati njihovo ispuštanje. Uspostavljanjem EU Okvirne direktive o vodama (engl. *Water Framework Directive*, WFD) donesena je lista prioritetnih tvari u vodenom okolišu te popis praćenja (tzv. *Watch* lista) u koji su uključeni neki od pesticida i farmaceutika. Najveći broj farmaceutika detektiran je upravo u zemljama u kojim se najčešće radi monitoring: Velika Britanija, Španjolska, Njemačka što ukazuje na nedostatan monitoring u ostalim zemljama (aus der Beek i dr. (2016.)).

Procjenom rizika za okoliš (engl. *Environmental risk assessments*, ERA) utvrđuju se podaci o toksičnosti farmaceutika za okoliš, koji su ključni u postupku njihova stavljanja na tržište. ERA je osnovni preduvjet za određivanje prioriteta, za mjere ublažavanja rizika i mjere praćenja u sektoru zaštite okoliša, a time i preduvjet za sustavno smanjenje izloženosti okoliša farmaceuticima. Međutim, čak se i ERA dokumenti nedovoljno koriste za sustavno smanjenje farmaceutika u okolišu. Iz razloga povjerljivosti, nedostaje razmjena informacija radi uspostavljanja standarda kakvoće okoliša (engl. *Environmental quality standards*, EQS), a utvrđene vrijednosti učinka pojedinih tvari, uglavnom se ne prenose tijelima za zaštitu i praćenje stanja okoliša (Agency, (2018.)).

## 2. FARMACEUTICI U OKOLIŠU

Na području Europe u uporabi je 4000 različitih farmaceutika. Njihova uporaba neprekidno raste, a time i pojava novih neistraženih spojeva u okolišu što izaziva zabrinutost za kvalitetu vode, zdravlje ljudi te cjelokupni ekosustav (Patrolecco i dr. (2014.)). Farmaceutici detektirani u okolišu grupiraju se na sljedeći način: (i) protuupalni analgetici (ii) antibiotici (iii) antiepileptici (iv) antidepresivi (v) antihistaminici (vii)  $\beta$ -blokatori (viii) druge tvari (barbiturati, opojne droge) (Sauberan i Bradley, (2018); Patel i dr. (2020.)). Za razliku od konvencionalnih kemijskih industrijskih onečišćenja, farmaceutici kojima je molekulska masa manja od 500 Da (a) mogu formirati kemijski složenije molekule širokog raspona molekularne mase, različitih struktura te funkcionalnih skupina; (b) polarne su molekule s više ionizirajućih skupina, liofilni, te srednje ili slabo topljivi u vodenom mediju; (c) postojani u okolišu (d) podvrgavaju se metaboličkim reakcijama koje izmjenjuju njihovu strukturu (Rivera-Utrilla i dr. (2013.)). Uporaba antibiotika je najzastupljenija te je i njihova rasprostranjenost u okolišu velika, što rezultira razvojem multirezistentnih bakterija rizičnih za ljude i životinje (Grenni i dr. (2018.)). Područja najveće detekcije su otpadne vode iz bolnica (Verlicchi i dr. (2015.)), postrojenja za obradu voda te tla tretirana stajskim gnojem (Ory i dr. (2016.); Kay i dr. (2004.); Patrolecco i dr. (2014.)). Velike koncentracije antibiotika u okolišu su posljedica njihove postojanosti i kontinuiranog dotoka u okoliš. Primjerice, pencilin se lako razgrađuje, no fluorokinoloni, makrolidi i tetraciklini su znatno postojaniji, što rezultira njihovim nakupljanjem u višim koncentracijama (Blackwell i dr. (2005.); Lin i dr. (2010.)).

**Tablica 1:** Prikaz zemalja Europe po broju otkrivenih farmaceutičkih supstanci u površinskim vodama, podzemnim vodama i vodama za piće svijeta (aus der Beek i dr. (2016.))

Kategorija	Naziv zemalja	Broj detektiranih farmaceutika
1.	Estonija, Litva	1-3
2.	Ukrajina, Rusija, Slovačka, Grčka	4-10
3.	Portugal, Irska, Belgija, Luksemburg, Norveška, Finska, Češka, Austrija, Slovenija, Hrvatska, Mađarska, Srbija, Rumunjska, Bugarska, Turska	11-30
4.	Švedska, Francuska, Italija, Švicarska	31-100
5.	Francuska, Velika Britanija, Njemačka	101-200
6.	Latvija, Bjelorusija, Bosna i Hercegovina, Moldavija, Sjeverna Makedonija, Crna Gora, Kosovo, Albanija	nema podataka

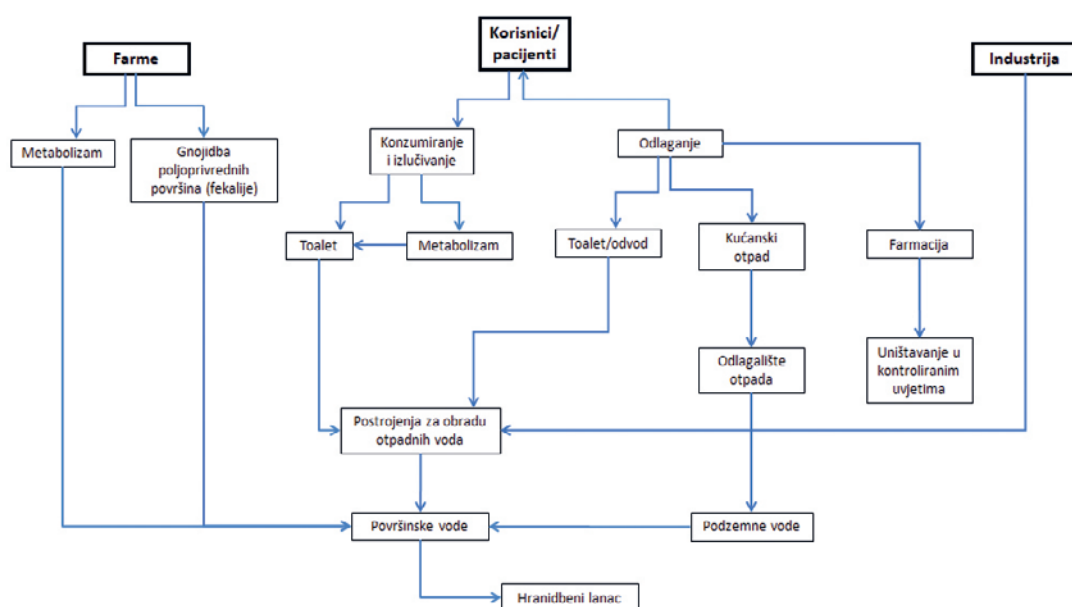
U **tablici 1** prikazano je stanje zemalja Europe po broju otkrivenih farmaceutika u vodenom okolišu. U netaknutim polarnim dijelovima Zemlje pronađena je prisutnost farmaceutika (González-Alonso i dr. (2017.)). Odnosno, na sjevernoj Antarktici detektirano je nekoliko antimikrobnih i sintetičkih estrogena (Esteban i dr. (2016.)), dok je nedavno njemački znanstveni tim opsežno prikupio podatke o prisutnosti farmaceutika u okolišu u 71 zemlji diljem svijeta (aus der Beek i dr. (2016.)). Mnoga područja u Europi treba istražiti u pogledu farmaceutika u okolišu, kao što su srednja i jugoistočna Europa kojom teče rijeka Sava. Važno je pratiti njenu kvalitetu zbog okolnih poljoprivrednih i industrijskih aktivnosti budući da opskrbljuje vodonosnike podzemnim vodama (Milačić i dr. (2017.)). Objavljeno je nekoliko studija u svrhu određivanja prioritarnih onečišćivala u rijeci Savi za pojedine regije, koje pokrivaju spojeve poput poliakromatskih ugljikovodika (PAH) i CEC onečišćivala (Smital i dr. (2013.); Tousova i

dr. (2017.)). Detektirano je i 48 CEC onečišćivala, od kojih je 10 farmaceutika te je na taj način prvi put izvršena procjena rizika na okoliš na temelju koncentracije CEC onečišćivala u rijeci Savi (Česen i dr. ((2019.)).

## 2.1. Dospijeaće farmaceutika u okoliš

Farmaceutici i njihovi metaboliti u okoliš dospijevaju iz različitih izvora, kao što je prikazano na **slici 1**.

Glavni izvori dospijeaća farmaceutika u okoliš su postrojenja za pročišćavanje voda i ispiranje odlagališta (Ebele i dr. (2017.)). Vrlo često nisu u potpunosti uklonjeni tijekom konvencionalnih obrada voda te se nerijetko detektiraju u velikom broju, zajedno s metabolitima, što dovodi do njihova sinergijskog djelovanja (Coimbra i dr. (2021.); Jones i dr. (2005.)). Time se stvaraju kompleksniji i opasniji spojevi koji dospijevaju u površinske vode u koncentracijama ng/L - mg/L (Chen i dr. (2013.)).

**Slika 1:** Prikaz dospijeaća farmaceutika u okoliš (Ebele i dr. (2017.))

Kontaminacija pitke vode posljedica je i izlučivanja fekalija iz ljudskog ili životinjskog organizma u kanalizacijski sustav, budući da se kanalizacijska otpadna voda nakon pročišćavanja koristi za navodnjavanje poljoprivrednih površina. Drugi veliki izvor onečišćenja je industrija farmaceutika. Uzrok tome je izravno ispuštanje otpadne vode iz proizvodnog pogona u postrojenje za obradu voda (Fick i dr. (2009.)). Zaostali mulj koji sadrži male koncentracije farmaceutika, nakon obrade se koristi za gnojidbu, a tekući dio se ispušta izravno u vodeni okoliš, što uzrokuje onečišćenje pitke vode (Patel i dr. (2019.)). Farme su također jedan od velikih izvora farmaceutika i njihovih metabolita u okoliš, a može se reći i jedan od najopasnijih izvora, jer često dolazi do direktnog ispuštanja izlučevina u površinske vode bez njihove prethodne obrade što čini njihovu kontrolu i praćenje puno izazovnijim (Patel i dr. (2020.)). Na taj način dospijevaju u tlo i vode te potom i u hranidbeni lanac (Ebele i dr. (2017.)). Zanimljiv je podatak istraživanja u sjeveroistočnoj Engleskoj gdje 66 % populacije nepropisno odlaže neiskorištene farmaceutike u kućanski otpad, 12 % putem kućnih odvoda završi u kanalizacijskim sustavima, a samo se 22 % neiskorištenih lijekova pravilno zbrinjava povratkom farmaceutskim ustanovama (Patel i dr. (2019.)). Posljednja dva desetljeća provedena su brojna istraživanja na temu detekcije farmaceutika u okolišu, posebice antibiotika i endokrinih disruptora zbog njihove sve veće uporabe, čemu svjedoče brojna provedena istraživanja (Paszczynski, (2012.); Schwartz i dr. (2021.); Wastewater, (2020.); Wang i dr. (2021.)).

## 2.2. Transformacija farmaceutika u okolišu

Topivost farmaceutika i njihova bioaktivnost mogu olakšati biotransformaciju i njihovo uklanjanje iz okoliša. Međutim, mnogi farmaceutici koji u okoliš dospijevaju iz ljudskog i životinjskog organizma čine smjesu farmaceutika i njihovih metabolita (Fent i dr. (2006.)). Praćenje metabolita u okolišu ograničeno je nedostatkom referentnih standarda farmaceutskih metabolita u okolišu, što rezultira oskudnim informacijama o razinama pojave, ponašanju te poluživotima metabolita u okolišu. Detektirana koncentracija karbamazepin epoksida (metabolita karbamazepina) u otpadnim vodama je između 880 i 4026 ng/L, dok je koncentracija matičnog spoja (karbamazepina) bila < 1,5 i 113 ng/L (Awfa i dr. (2018.); Wales i dr. (2008.)). Farmaceutici su dizajnirani kao kemijski stabilni spojevi, međutim podliježu fizikalno-kemijskim i biotičkim transformacijama (Khetan i Collins, (2007.)). Razumijevanje biorazgradnje, konjugacije i dekonjugacije farmaceutika, metabolitički putevi, postojanost kao i sorpcija su važni procesi transformacije farmaceutika kojima se može predvidjeti njihova sudbina u okolišu (Patel i dr. (2019.)). Unatoč kemijskoj stabilnosti farmaceutika, metaboliti farmaceutika, koji nastaju oksidacijom, redukcijom ili hidrolizom, često su podložni transformacijama što ih čini manje stabilnim u okolišu u odnosu na primarnu supstancu (Löffler i dr. (2005.)). Kontinuiranim unosom farmaceutika u okoliš postaju pseudopostojani iako prolaze kroz procese

biorazgradnje, fotorazgradnje te procese sorpcije (Ebele i dr. (2017.)). Procesima halogenacije farmaceutika nastoji se povećati stabilnost i biorazpoloživost kod pacijenata no treba obratiti posebnu pažnju prilikom formuliranja zakona o podzemnim vodama te rizika za okoliš (Küster i Adler, (2014.)). Procesi biodegradacije, fotodegradacije te abiotski procesi transformacije kao što su hidroliza, mogu utjecati na smanjenje koncentracije farmaceutika u okolišu djelomičnom razgradnjom ili mineralizacijom (Pal i dr. (2010.); Lapworth i dr. (2012.)). Istraživanja (Chiron i dr. (2006.)) otkrivaju da u simuliranim uvjetima vode estuarija fotorazgradnjom karbamazepina nastaje međuprodukt akridin koji je toksičniji, mutagen i kancerogen u odnosu na primarni karbamazepin. Drugo istraživanje provedeno u rijeci Elbi pokazalo je kako se antibiotik tetraciklin adsorbira na sediment te ne podliježe fotorazgradnji (Wiegel i dr. (2004.)). Međutim, prema istraživanjima analgetik diklofenak se može razgraditi vrlo učinkovito direktnom fotolizom u periodu od 1h (Ebele i dr. (2017.)).

Farmaceutici prilikom biološke obrade voda kao i dospijecem u okoliš reagiraju s prirodnom mikrobnom florom što dovodi do nastanka transformacijskih produkata (Helbling i dr. (2010.)). Oenesois i dr. (2009.) su dali sveobuhvatan pregled biorazgradnje i uklanjanja farmaceutika te PPCP produkata, čime je utvrđeno da biorazgradnju nije moguće predvidjeti na temelju funkcija PPCP-a. Za mikroorganizme koji koriste PPCP spojeve kao izvor ugljika ili energije može se očekivati povećani rast mikrobne zajednice, što rezultira daljnju degradaciju PPCP-a. Međutim povećanje koncentracije može inhibirati biorazgradnju što utječe na toksičnost za mikroorganizme. Unatoč početnom rastućem trendu razgradnje do koncentracije 100 mg/L, niti jedan od ispitivanih PPCP-a: biosol, p-kloro-m-ksilenol, gemfibrozil, ketoprofen i fenitoin, nije postigao najveću razgradnju pri koncentraciji od 1000 mg/L, što ukazuje na zasićenje enzima pri visokim koncentracijama (Onesios i dr. (2014.)). Zwiener i dr. (2002.) su proučavali transformaciju ibuprofena provodeći eksperimente u reaktoru za biofilm uz primjenu aktivnog mulja kontaminiranog ibuprofenom. Rezultat je pokazao da je hidroksibrufen glavni metabolit ibuprofena u oksidnim uvjetima te karboksihidratropna kiselina u anoksidnim uvjetima. Dok je karboksibrufen pronađen kao glavni metabolit u oba uvjeta. Predstavljeni produkti transformacije nastali posredstvom mikroorganizama u postrojenjima za obradu otpadnih voda u ovisnosti o fizikalno-kemijskim svojstvima, zatim u okolišu ili pak generirani ljudskim metabolizmom vrlo često su opasniji od primarnih farmaceutika (Ferrando-Climent i dr. (2012.); Xia i dr. (2005.))

### 2.2.1. Utjecaj fizikalno-kemijskih svojstava

Farmaceutici se razlikuju u fizikalno-kemijskim svojstvima kao što su topljivost u vodi, hidrofobnost i hlapljivost što značajno može utjecati na sudbinu farmaceutika u okolišu (Yamamoto i dr. (2009.); Pal i dr. (2010.); Lapworth i dr. (2012.)). Konstanta disocijacije ( $pK_a$ ), koeficijent raspodjele krutina-voda ( $\log K_{ow}$ ), koeficijent

sorpcije organskog ugljika ( $\log K_{oc}$ ) te koeficijent raspodjele oktanol-voda ( $\log K_{ow}$ ) također utječu na transformaciju i sudbinu farmaceutika u okolišu uslijed sorpcije, hidrolize, fotodegradacije i biodegradacijskih procesa (Pal i dr. (2010.); Lapworth i dr. (2012.)). Mnogi farmaceutici imaju kiselu ili bazičnu funkcionalnu skupinu, tako da u okolišnim uvjetima mogu postojati u kationskom, anionskom, neutralnom i ceterionskom obliku. Ovisi o  $pK_a$  i  $\log K_{ow}$  vrijednostima koje se razlikuju za svaki pojedini spoj što povećava složenost razumijevanja ponašanja farmaceutika u okolišu (Patel i dr. (2019.)). Henrijev koeficijent ( $K_H$ ) je također jedan od važnih parametara za farmaceutike u okolišu. Neka istraživanja sugeriraju da se farmaceutske frakcije dobivene hlapljenjem trebaju zanemariti zbog niske vrijednosti Henrijevog koeficijenta (Radjenovic i dr. (2007.); Joss i dr. (2005.)). Uloga kiralnosti molekula ima vrlo veliku važnost u sudbini farmaceutika u okolišu, jer se gotovo polovica farmaceutika prodaje kao pojedinačni enantiomeri (Kasprzyk-Hordern, (2010.)). Međutim metabolizam može promijeniti enantiomerski udio racemičnih lijekova u okolišu (Vazquez-Roig i dr. (2014.)). Mikrobiološkom transformacijom racemičnih farmaceutika može se proizvesti različite spojeve iz svakog enantiomera, selektivno mijenjajući jedan enantiomer u kojem su oba prisutna (Hühnerfuss i Shah, (2009.); Vazquez-Roig i dr. (2014.)). Stoga, mikrobnim metabolizam može obogatiti određeni enantiomer kako je prikazano u istraživanju tijekom biorazgradnje napraksena u postrojenjima za obradu otpadnih voda (Hashim i dr. (2011.)). (S) enantiomer se uslijed mikrobiološke aktivnosti pretvorio u O-desmetilnapraksen, obogaćujući enantiomerni višak (R) enantiomera, što dovodi do porasta toksičnosti (Hühnerfuss i dr. (2010.)).

### 2.2.2. Utjecaj okolišnih čimbenika

Transformacija farmaceutika ovisi o mnogim okolišnim parametrima, kao što su pH vrijednosti, temperatura, intenzitet sunčeve svjetlosti, razrjeđenja, adsorpcija u sedimentima i klima te suspendirane čestice (Li, (2014.); Huschek i dr. (2004.)). Zatim, zamućenost, hidraulički režim, uvjeti graničnog sloja, prisutnosti fotosenzibilnih agensa, mikrobne zajednice su također čimbenici koji utječu na određivanje koncentracije farmaceutika u okolišu kao i njihove transformacije (Kunkel i Radke, (2012.); Crane i dr. (2006.)). Salinitet također utječe na prirodnu degradaciju te distribuciju u okolišu, posebice gdje se miješaju slatka i slana voda (Pal i dr. (2010.)). Primjerice koncentracija estrona se smanjuje povećanjem udjela vodene faze što pospješuje adsorpciju farmaceutika na sediment (Cruzeiro i Rocha, (2013.)). Farmaceutici su postojani u odnosu na mikrobne zajednice što ukazuje na manji broj farmaceutika koje je moguće mikrobiološki razgraditi. Za mnoge farmaceutike prisutnost fotosenzibilnih funkcionalnih skupina čini njihovo uklanjanje fotodegradacijom iz površinskih voda uspješnijim (Fatta-Kassinos i dr. (2011.)). Učinkovitost fotodegradacije ovisi o intenzitetu sunčeva zračenja, dubini vode, temperaturi, eutrofnim uvjetima, zemljopisnoj širini i vremenskim zonama, suspendiranosti

čestica te zasjenjenju vegetacije (Ebele i dr. (2017.); Smith i dr. (2007.); Nikolaou i dr. (2007.); Petrie i dr. (2015.); Henrique i dr. (2018.)).

Poznato je da propanolol, ketoprofen, napraksen i ibuprofen podliježu fotodegradaciji nakon ispuštanja u okoliš (In i Einhard, (2005.)). Prisutnost suspendiranih organskih čestica te otopljenih organskih tvari kao huminska kiselina može smanjiti ili povećati fotorazgradnju farmaceutika u okolišu (West i Rowland, (2012.)). Učinak huminskih kiselina ovisi o apsorpcijskom spektru spoja. Huminska kiselina i nitrati djeluju kao fotosenzibilizatori, čestice koje apsorbiraju sunčevu svjetlost i stvaraju reaktivne spojeve koji uzrokuju fotokatalitičku razgradnju. Utvrđeno je da neizravnim fotolitičkim procesima huminska kiselina pospješuje fotorazgradnju farmaceutika diklofenaka te napraksena (Koumaki i dr. (2015.)). Andreozzi i dr. (2017.) su utvrdili da huminska kiselina ili nitrati pospješuju kinetiku fotorazgradnje klorofibrinčne kiseline, pripisujući to neizravnom fotolitičkom učinku. Sciences i Kingdom, (2005.) su proveli istraživanje fotodegradacije enrofloksacina u mezokozmosu te su došli do zaključka da je djelovanjem Sunčeva svjetla poluživot farmaceutika 0,8 dana, dok se fotodegradacijom u sjeni vrijeme poluživota povećava na 72 dana. Fotoliza fluorokinona u sedimentima je ograničena samo na prvih nekoliko par milimetara površine, te su dobiveni varijabilni rezultati s vremenima poluživota od 6 do 34 dana (Xu i dr. (2009.); Lai i Lin, (2009.)). Tetraciklini su vrlo podložni fotolizi, no istraživanja pokazuju da je u slučaju učinkovite fotolitičke razgradnje oksitetraciklina stupanj mineralizacije relativno mali. Primjerice 90 % uklanjanja oksitetraciklina popraćeno je smanjenjem sadržaja organskog ugljika od samo 13 % (Zhao i dr. (2013.)). Porast u toksičnosti nakon fotolize upućuje na toksične međuprodukte razvijene tijekom procesa. Velik broj farmaceutika je postojan u okolišu te pokazuje veliku hidrolitičku stabilnost, što dovodi do akumulacije u okolišu (Godoy i dr. (2015.)). Brzina hidrolize raste ili pada s promjenom pH vrijednosti, dok se poluživot farmaceutika mijenja s promjenom temperature, brzine protoka te intenziteta svjetlosti. Längin i dr. (2009.) su pokazali kako se  $\beta$ -laktami razgrađuju gubitkom  $\text{CO}_2$ , a fluorokinolonski antibiotici pokazuju otpornost na hidrolizu (Doorslaer i dr. 2014)).

Biorazgradnja farmaceutika odvija se posredstvom mikrobnih organizama u okolišu, ali i u postrojenjima za obradu voda gdje biodegradacija može biti dominirajući proces obrade (Küster i Adler, (2014.)). Antibiotici ampicilin, oksitetraciklin, doksiciklin su pokazali značajne rezultate razgradnje u sedimentima u morskim uzgajalištima, dok je josamicin ostao u potpunosti nepromijenjen (In i dr. (2006.)). To ukazuje da su bakterije otporne na antibiotik i ne mogu ga razgraditi ili drugi antibiotici u sedimentima inhibiraju bakterije otporne na josamicin (In i dr. (2006.)).

## 3. RIZICI FARMACEUTIKA ZA OKOLIŠ I ZDRAVLJE LJUDI

Izloženost ljudi farmaceuticima je posljedica izravnog (posljedica terapeutske primjene farmaceutika) i neizravnog

(izloženost putem okoliša) utjecaja. Indirektna izloženost farmaceutika povezana je s izloženošću antimikrobnih rezistentnih organizama (AMR) te predstavlja ozbiljniju prijetnju za zdravlje ljudi i životinja. Prisutnost antibiotika u okolišu kao što su ciprofloksacin i sulfametoksazol može utjecati na razvoj i širenje AMR bakterija, gljivica te biofilma (From i dr. (2019.); O'Flynn i dr. (2021.)). Nadalje, dokazano je da AMR bakterije prisutne u ribama prenose tu otpornost na ljude (Rhodes i dr. (2000.)). Međutim istraživanja potencijalnog štetnog utjecaja farmaceutika iz okoliša na ljudski organizam nisu u potpunosti provedena te su potrebna daljnja istraživanja. U slučaju ispitivanja toksičnosti i potencijalne štetnosti farmaceutika na životinjski i biljni svijet ustanovljeni su zabrinjavajući rezultati o njihovom učinku. Ribe, beskralješnjaci, alge i biljke iz vodenih sustava su četiri kategorije koje se istražuju prilikom određivanja krajnjih točaka u ekotoksikologiji. Istraživanja potencijalne toksičnosti azitromicina na alge *Chlorella pyrenoidosa* i slatkovodne račiće *Daphnia magna* koja su proveli (Li i dr. (2020.)) dovelo je do zaključka da je azitromicin inhibirao probavne enzime te uzrokovao oksidativni stres unutar organizma *Daphnia magna*. To je dovelo do promjene načina hranjenja i posljedično azitromicin je inhibirao porast te nakupljanje masti, polisaharida i proteina u slučaju organizama *Chlorella pyrenoidosa* (Li i dr. (2020.)). Fu i dr. (2017.) su istraživali toksičnost 13 antibiotika na slatkovodnim zelenim algama te je dokazano da od 13 antibiotika najveću toksičnost ima azitromicin. Sulfametoksazol se može klasificirati kao vrlo toksičan za fotosintetske organizme, posebice za vodene biljke, alge i cijanobakterije (Kovalakova i dr. (2020.)). Mehanizam djelovanja sulfametoksazola uključuje inhibiciju sinteze folata u bakterijama. Navedeni način djelovanja je sličan mnogim fotosintetskim organizmima koji uzrokuju inhibiciju rasta grbastih vodenih leća (Stolte i dr. (2011.)). Nadalje, istraživanja koja su proveli Jijie i dr. (2021.) pokazala su da izlaganje zdravih ličinki zebra riba sulfametoksazolu dovodi do upale imunološkog sustava što je rezultiralo kasnijem izlijeganju embrija sa skraćenom duljinom tijela. Za ciprofloksacin je utvrđeno da je vrlo toksičan za najosjetljivije organizme vodenog ekosustava, posebno za organizme kao što su gram negativne bakterije u obliku štapića *Pseudomonas putida*, slatkovodne i morske cijanobakterije *Microcystis aeruginosa* i *Synechococcus leopoldensis* te plaktone *Cyclotella meneghiniana* (Munch i dr. (2009.)). Prema istraživanju Martins i dr. (2012.), izlaganje *D. magna* niskim koncentracijama ciprofloksacina smanjilo je plodnost, veličinu ličinki u prvom leglu i broj legla po ženki. Diklofenak ima vrlo visoku biološku aktivnost koja potencijalno može biti toksična za neciljane organizme (Parolini, (2020.)). Dokazano je da diklofenak uzrokuje oksidativni stres i utječe na metabolizam ugljikohidrata i masnih kiselina u *C. pyrenoidosa* u niskim koncentracijama (Zhang i dr. (2019.)). To je također povezano sa smanjenim rastom jajašaca kod japanske medake što uzrokuje smanjenu sposobnost izlijeganja jajašaca (Lee i dr. (2011.)). Uočeno je da diklofenak također utječe na biokemijske funkcije kalifornijske pastve što rezultira oštećenjem

tkiva (Emmert i dr. (2013.)). Izloženost desvenlafaksinu, metabolitu venflaksina, značajno povećava hiperaktivnost ličinki *Danio rerio* za otprilike 25 % (Loos i dr. (2018.); Jijie i dr. (2021.)). Nadalje, istraživanje koje su proveli Ainter i dr. (2009.) pokazalo je da male doze venlafaksina smanjuje reakcije bijega grabežljivca *Pimephales promelas*. Međutim, kod većih doza takvo ponašanje nije primijećeno. U okolišu se farmaceutici obično nalaze kao višekomponentna smjesa farmaceutika te je potrebno proučavati učinak smjese koja predstavlja veći rizik u odnosu na pojedinačno djelovanje farmaceutika. Kombinacija nekoliko lijekova može uzrokovati sinergijski efekt (učinak smjese je veći od zbroja učinka pojedinačnih farmaceutika), aditivan efekt (učinak smjese je zbroj učinka pojedinačnih farmaceutika) ili antagonistički efekt (smjesa farmaceutika ima manji učinak od pojedinačnih farmaceutika) (Li i dr. (2012.)). Provedena istraživanja toksičnosti sulfametoksazola i diklofenaka na organizmima *Vibrio fischeri*, *Daphnia magna* i vodenoj leći (engl. *Lemna minor*) potvrdila su sinergijsko djelovanje dvaju farmaceutika te djelomično aditivni učinak na testne organizme (Drzyma i Kalka, (2020.)). Također, provedena istraživanja o kroničnoj toksičnosti sulfametoksazola i ciprofloksacina na morskim perifitnim algama i bakterijama su pokazala inhibiciju sposobnosti organizama da metaboliziraju izvore ugljika u ovisnosti o koncentraciji. Ova promjena u metabolizmu dovodi do promjene u biološkoj raznolikosti te funkciji zajednice (Johansson i dr. (2014.)).

#### 4. METODE UKLANJANJA FARMACEUTIKA

Procjenjuje se da gotovo 80 % farmaceutika u trenutnoj uporabi završi u okolišu u izvornom obliku ili kao metabolizirani produkti (Zheng i dr. (2012.)). Međutim, mnoga postrojenja za obradu otpadnih voda nisu adekvatna za potpuno uklanjanje farmaceutika te njihovih metabolita. Kao posljedica nepotpunog uklanjanja farmaceutika pojavljuju se kao ostatak u sedimentima, mulju, otpadnim vodama te u konačnici u površinskim vodama (Oluwole i dr. (2020.)). Ova nepotpuna učinkovitost postrojenja za obradu voda može se pripisati njihovoj konvencionalnoj upotrebi kao integriranog procesa za biološku obradu i mikrobiološku razgradnju složenih organskih tvari. Učinkovitost uklanjanja farmaceutika u postrojenjima za obradu otpadnih voda kreće se između 50 i 90 % (Qing i dr. (2013); Gracia-lor i dr. (2013)) a ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima farmaceutika, konfiguraciji bioloških reaktora i operativnih parametara (Li i dr. (2016.)).

Najčešće detektiran farmaceutik – karbamazepin, otporan je na biorazgradnju, čineći gotovo nemogućom učinkovitu mineralizaciju i uklanjanje u uobičajenom biološkom procesu obrade (Oluwole i dr. (2020.); Blair i dr. (2015.)). Wu i dr. (2015.) su izvijestili kako je učinkovitost uklanjanja karbamazepina 23 %, nakon pročišćavanja otpadnih voda u uobičajenom postupku pročišćavanja. Učinkovitost uklanjanja drugih farmaceutika poput ibuprofena, naproksena, ketoprofena, diklofenaka, bezafibrata, sulfametoksazola i trimetoprima kreće se u rasponu od 60 do 100 % (Oluwole i dr. (2020.)). Razlike

u učinkovitosti uklanjanja mogu biti posljedica brojnih čimbenika, uključujući karakteristike aktivnog mulja, koncentraciju onečišćenja, optimalno radno stanje postrojenja za obradu voda te sastav vode.

Konvencionalna postrojenja za obradu voda uz biološke metode koriste i druge metode kao što su procesi koagulacije, flokulacije i sedimentacije, aktivni mulj te membranske bioreaktore, (Wang i Wang, (2016.); Gomes i dr. (2020.)). Berset i dr. (2010.) izvijestili su da korištenjem konvencionalnih metoda bez bioloških procesa, koji uključuju postupke dioksikloriranja i filtriranja pijeskom, kokain i benzoilekgonin nisu uklonjeni, dok su u potpunosti uklonjeni kada je korišten postupak ozoniranja (Berset i dr. (2010.)). Nakon tretiranja smjese farmaceutika, dioksikloriranjem i filtriranjem pijeskom, diklofenak (preko 99 %) je gotovo u potpunosti uklonjen; naproksen je polovično uklonjen (48 %), dok je ibuprofen neznatno uklonjen (14 %) (Berset i dr. (2010.)). No, kad se postupak ozoniranja koristio kao postupak obrade, više od 40 % ibuprofena, naproksena i diklofenaka je uklonjeno (Rosa i dr. (2011.)). S obzirom na nedovoljnu učinkovitost konvencionalnih metoda na uklanjanje farmaceutika iz okoliša sve veća pažnja se obraća na napredne metode obrade voda.

#### 4.1. Napredni oksidacijski procesi

Sveprisutnost farmaceutika u vodenom okolišu kao i njihova pseudo postojanost iziskuje potrebu za naprednim metodama obrade voda. Budući da konvencionalne obrade otpadnih voda imaju brojne nedostatke u vidu ograničene primjene za uklanjanje farmaceutika, napredni oksidacijski procesi (engl. *Advanced Oxidation Processes*, AOPs) predstavljaju velik potencijal (Kasprzyk-Hordern i dr. (2003.)). Definišu se kao procesi obrade voda čija se učinkovitost temelji na aktivnosti *in-situ* generiranih visoko reaktivnih radikala, kao što su hidroksilni radikali koji mogu razgraditi i mineralizirati postojeća organska onečišćivala pri čemu se konstante brzina reakcije kreću u rasponu  $10^6 - 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Generiraju se u dovoljnoj količini za pročišćavanje vode, odnosno farmaceutici kao organska mikroonečišćivala se razlažu u jednostavne i bezopasne anorganske molekule (Kurt i dr. (2017.)). AOP-i se mogu koristiti samostalno, ali češće kao procesi predobrade u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda u svrhu povećanja biorazgradivosti organskih onečišćivala ili kao procesi postobrade za uklanjanje specifičnih onečišćivala, primjerice farmaceutika. AOP-i su u početku uvedeni za pročišćavanje pitke vode, a kasnije za pročišćavanje različitih otpadnih voda 1980-ih (Deng i Zhao, (2015.)).

AOP-i se mogu klasificirati u dvije skupine ovisno o tome da li su potpomognuti UV zračenjem (Wang i dr. (2017.); Oluwole i dr. (2020.)):

- (i) fotokemijski procesi: UV oksidacija, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/O<sub>3</sub>, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>, UV/ultrazvuk, foto-Fenton, fotokataliza ((TiO<sub>2</sub>, ZnO, BiO<sub>2</sub>, CuO)/UV), sonofotokataliza
- (ii) nefotokemijski procesi: ozonacija, ultrazvuk, UZV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UZV/O<sub>3</sub>, UZV/Fenton, elektrokemijska

oksidacija, ionizacijsko zračenje, zračenje elektronskim snopom, oksidacija mokrim zrakom.

Jedna od najčešće korištenih metoda AOP-a je proces fotokatalize primjenom TiO<sub>2</sub> fotokatalizatora. Proces je ekološki prihvatljiv, biokompatibilan, stabilan te je fotokatalizator široko dostupan i financijski prihvatljiv, a proces vrlo učinkovit u uklanjanju organskih onečišćivala iz vodenih sustava (Homem i Santos, (2011.); Adeyemi i dr. (2021.); Deng i Zhao, (2015.); Ding i Hu, (2020.)). Fotokatalitička razgradnja vrlo je učinkovita i djelotvorna zbog sljedećih čimbenika; (i) odgovarajući radni uvjeti pri sobnoj temperaturi i tlaku, (ii) smanjenje onečišćenja ili potpuna mineralizacija u CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O, (iii) nema nastanka čvrstog otpada, (iv) iskorištavanje Sunčeve svjetlosti kao izvora energije za proces, (v) stvaranje netoksičnih nusproizvoda i (vi) niska cijena (Oluwole i dr. (2020.)). Međutim, neki od izazova s kojima se susrećemo kod uporaba fotosenzibilnih poluvodiča kao katalizatora su brza rekombinacija fotogeneriranih šupljina, što se pospješuje modifikacijom, primjerice dopiranjem metalima (Oluwole i dr. (2020.)). Objavljeni su mnogobrojni znanstveni radovi koji ukazuju da mineralizacija farmaceutika rezultira učinkom od 99 % u različitim periodima od 1 do 3 h, pod različitim uvjetima provedbe fotokatalitičkih procesa uz TiO<sub>2</sub> kao fotokatalizator. Primjerice, fotokatalitička mineralizacija tetraciklina, paracetamola, kofeina i atenolola kao pojedinačnih komponenti te u smjesama provedena je fotokatalitičkim procesom uz TiO<sub>2</sub> djelovanjem simuliranog Sunčeva zračenja, pri čemu uklanjanje tetraciklina doseže 90 % nakon 35 minuta, dok su uklanjanja paracetamola, kofeina i atenolola iznosila između 80 i 90 % nakon 6h. Razgradnja smjese ovih lijekova nakon 6 sati postigla je iznos 60 % pod istim uvjetima (Rimoldi i dr. (2016.)). Rezultati mnogobrojnih istraživanja pokazali su prednosti AOP-a u odnosu na konvencionalne metode, obzirom na učinkovito uklanjanje postojanih, novih mikroonečišćivala, uključujući farmaceutike i njihove smjese (He i dr. (2017.); Rimoldi i dr. (2016.); Mohapatra i dr. (2014.); Gomes i dr. (2020.); Awfa i dr. (2018.)).

U cilju daljnjeg povećanja učinkovitosti pojedinih AOP-a istraživane su različite kombinacije koje uključuju: sonofotolizu, fotokatalitičku ozonaciju, sono-biofotokatalizu, fotoelektrokatalizu, elektro-perokson, sono-Fenton (Deng i Zhao, (2015.)). Utvrđeno je da se kroz doprinos različitih mehanizama stvaranja radikala u istraživanim sustavima ostvaruje sinergijski učinak, što rezultira bržom razgradnjom farmaceutika i većim stupnjem mineralizacije odnosno većom učinkovitošću procesa obrade. Naddeo i dr. (2015.) su proučavali primjenu ultrazvuka u kombinaciji s ozonom za uklanjanje farmaceutika diklofenaka, karbamazepina i sulfametoksazola iz vode. Zabilježili su povećanje učinkovitosti kombiniranog procesa u odnosu na pojedinačne, pri čemu značajnu ulogu ima protok ozona zbog poboljšanog prijenosa mase ozona. Ghafoori i dr. (2015.) istraživali su mogućnost obrade sintetske farmaceutske otpadne vode koristeći smjesu kloramfenikola, diklofenaka, salicilne kiseline i paracetamola te fenola, aminofenola i benzojeve

kiseline, primjenom ultrazvuka (UZV), ultraljubičastog zračenja (UV) i oksidansa ( $H_2O_2$ ) i njihove kombinacije. Pojedinačnim te UZV/UV i UZV/ $H_2O_2$  procesima ostvaren je nizak stupanj mineralizacije (< 20 %) dok je značajnije povećanje učinkovitosti zabilježeno u slučaju UV/ $H_2O_2$  procesa (70 %). Kombiniranim UZV/UV/ $H_2O_2$  procesom sadržaj TOC-a smanjen je za čak > 90 %, a ovako visoka učinkovitost obrade pripisana je UZV efektu mikrostrujanja i intenzivnijem nastajanju hidroksilnih radikala u sustavu. Sonoliza u kombinaciji s drugim AOP-ima postiže se veći stupanj mineralizacije (Mendez-Arriaga i dr. (2009.); Naddeo i dr. (2015.)). Također, kombinacija ozonacije s  $TiO_2$  fotokatalizom pospješuje razgradnju amoksicilina i diklofenaka do potpune mineralizacije (Moreira i dr. (2015.)).

Iako su brojna istraživanja pokazala da se različitim AOP-ima mogu vrlo učinkovito ukloniti farmaceutici i druga postojana mikroonečišćivala iz voda, glavna ograničenja njihove šire primjene povezuju se s troškovima obrade. Stoga se hibridne tehnologije u kojima se AOP-i integriraju s konvencionalnim metodama obrade nameću kao učinkovito i ekonomski prihvatljivo rješenje. (Schroder i dr. (2016. ); Oller i dr. (2011.)). U studiji provedenoj na realnoj farmaceutskoj otpadnoj vodi demonstrirana je učinkovitost Fentonovog procesa uz Sunčevo zračenje u kombinaciji s aerobnom biološkom obradom (Sirtori i dr. (2009.)). Pokazano je da primjena AOP-a za obradu otpadne vode, koja sadrži antibiotik kinolonskog tipa koji nije podložan biološkoj razgradnji, rezultira potpunom konverzijom antibiotika te djelomičnom mineralizacijom

(33 %). Slijednom biološkom obradom postignut je vrlo visok stupanj mineralizacije (95 %), što potvrđuje učinkovitost hibridnog AOP/biološkog procesa uz prihvatljive troškove obrade. U realnim sustavima ne može se očekivati 100 %-tna učinkovitost, stoga su daljnja istraživanja i razvoj hibridnih tehnologija obrade otpadnih voda usmjerena na kontrolu zaostalih razradnih produkata te s njima povezanim rizicima za ljude i okoliš (Kanakaraju i dr. (2018.)).

## 5. ZAKLJUČAK

U okolišu su prisutna nova mikroonečišćivala koja zbog svojih potencijalno štetnih učinaka izazivaju zabrinutost. Važnu skupinu čine farmaceutici koji imaju nezamjenjivu ulogu u liječenju ili sprječavanju bolesti ljudi i životinja. Brojne studije detektirale su farmaceutike u vodenom okoliš što je posljedica njihove proizvodnje, široke primjene te nepravilnog odlaganja. Na njihovu sudbinu i ponašanje te posljedične rizike za zdravlje i okoliš utječu njihova svojstva, ali i okolišni čimbenici. Ispusti iz uređaja za pročišćavanje otpadnih voda prepoznati su kao jedan od glavnih izvora dospjeća farmaceutika u okoliš budući da su konvencionalne metode obrade nedovoljno učinkovite u njihovu uklanjanju iz vode. Napredni oksidacijski procesi, temeljeni na aktivnosti *in-situ* generiranih radikala, pokazuju visoku učinkovitost u razgradnji različitih postojećih mikroonečišćivala, a glavna ograničenja njihove šire primjene povezuju se s troškovima obrade. Stoga se hibridne tehnologije u kojima se AOP-i integriraju s konvencionalnim metodama obrade nameću kao učinkovito i ekonomski prihvatljivo rješenje. ■

## LITERATURA

- Adeyemi, J.O., Ajiboye, T., Onwudiwe, D.C. (2021.): Mineralization of Antibiotics in Wastewater Via Photocatalysis. *Water, Air, Soil Pollut.*, 232, 1–28.
- Agency, G.E. (2018.): Recommendations for reducing micropollutants in waters. Ger. Environ. Agency.
- Ainter, M., Uerkley, M., Ulius, M., Ajda, A. V, Orris, D. (2009.): Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behaviour of larval fathead (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28, 2677–2684.
- Andreozzi, R., (2017.). Pharmaceuticals in STP Effluents and Their Solar Photodegradation in Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, 50, 1319–1330.
- aus der Beek, T., Weber, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016.): Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.*, 35, 823–835.
- Berset, J., Brenneisen, R., Mathieu, C. (2010.): Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography – Electrospray tandem mass spectrometry (HPLC – MS/MS). *Chemosphere*, 81, 859–866.
- Blackwell, P.A., Boxall, A.B.A., Kay, P., Noble, H. (2005.): Evaluation of a lower tier exposure assessment model for veterinary medicines. *J. Agric. Food Chem.*, 53, 2192–2201.
- Blair, B., Nikolaus, A., Hedman, C., Klaper, R., Grundl, T. (2015.): Evaluating the degradation, sorption, and negative mass balances of pharmaceuticals and personal care products during wastewater treatment. *Chemosphere*, 134, 395–401.
- Bourguignon, D. (2017.): Plastics in a circular economy: Opportunities and challenges. *European Parliamentary Research Service*, 1–8.
- Caban, M., Stepnowski, P. (2021.): How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. *Environ. Chem. Lett.*, 63, 80–104.
- Česen, M., Ahel, M., Terzić, S., Heath, D.J., Heath, E. (2019.). The occurrence of contaminants of emerging concern in Slovenian and Croatian wastewaters and receiving Sava river. *Sci. Total Environ.*, 650, 2446–2453.



- Chen, W., Xu, J., Lu, S., Jiao, W., Wu, L., Chang, A.C., (2013.): Fates and transport of PPCPs in soil receiving reclaimed water irrigation. *Chemosphere*, 93, 2621–2630.
- Chiron, S., Minero, C., Vione, D., (2006.): Photodegradation processes of the antiepileptic drug carbamazepine, relevant to estuarine waters. *Environ. Sci. Technol.*, 40, 5977–5983.
- Coimbra, R.N., Escapa, C., Otero, M. (2021.): Removal of pharmaceuticals from water: Conventional and alternative treatments. *Water (Switzerland)*, 13, 1–6.
- Commission, E., (2019.): Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, and the European Economic and Social Committee. EU Commission, 128, 1–13.
- Cory, V., Welch, A., Ramirez, J., N., Rein, L. (2019.): Naproxen and Its Phototransformation Products : Persistence and Ecotoxicity to Toad Tadpoles (*Anaxyrus terrestris*), Individually and in Mixtures. *Environmentally Toxicology and Chem.*, 72, 467–470.
- Crane, M., Watts, C., Boucard, T. (2006.): Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Sci. Total Environ.*, 367, 23–41.
- Cruzeiro, C., Rocha, E. (2013.): Determination of 17 endocrine disruptor compounds and their spatial and seasonal distribution in the Sado River Estuary ( Portugal ). *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95, 237–253.
- Deng, Y., Zhao, R. (2015.): Advanced Oxidation Processes ( AOPs ) in Wastewater Treatment. *Water Pollution*, 1, 167–176.
- Ding, H., Hu, J. (2020.): Degradation of ibuprofen by UV-A-LED / TiO<sub>2</sub> / persulfate process : Kinetics, mechanism, water matrix effects, intermediates and energy consumption. *Chemical Engineering Journal*, 397, 1–11.
- Doorslaer, X. Van, Dewulf, J., Langenhove, H. Van, Demeestere, K., (2014.): Fluoroquinolone antibiotics : An emerging class of environmental micropollutants. *Sci. Total Environ.*, 500–501, 250–269.
- Drzyma, J., Kalka, J. (2020.) Ecotoxic interactions between pharmaceuticals in mixtures: Diclofenac and sulfamethoxazole. *Chemosphere*, 259, 127407.
- Ebele, A.J., Abou-Elwafa Abdallah, M., Harrad, S. (2017.): Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg. Contam.*, 3, 1–16.
- ECHA, (2020.): European Chemicals Agency, Hot Topics; Microplastics, <https://echa.europa.eu/hot-topics/microplastics>.
- Emmert, U., Either, A., Urri, Eber, K., Chmidt, T., Umpter, J., Artmann, A., (2013.): Diclofenac: New data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environmental Toxicology*, 32, 442–452.
- Esteban, S., Moreno-Merino, L., Matellanes, R., Catalá, M., Gorga, M., Petrovic, M., López de Alda, M., Barceló, D., Durán, J.J., López-Martínez, J., Valcárcel, Y., Valcárcel, Y. (2016.): Presence of endocrine disruptors in freshwater in the northern Antarctic Peninsula region. *Environ. Res.*, 147, 179–192.
- Fatta-kassinos, D., Meric, S., Nikolaou, A. (2011.) Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal. Bioanal. Chem.*, 399, 251–275.
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D. (2006.): Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *aquatic Toxicology*, 76, 122–159.
- Ferrando-Climent, L., Collado, N., Buttiglieri, G., Gros, M., Rodriguez-Roda, I., Rodriguez-Mozaz, S., Barceló, D. (2012.): Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment. *Sci. Total Environ.*, 438, 404–413.
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J. (2009.) Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.*, 28, 2522–2527.
- Fu, L., Huang, T., Wang, S., Wang, X., Su, L., Li, C., Zhao, Y. (2017.): Toxicity of 13 different antibiotics towards freshwater green algae *Pseudokirchneriella subcapitata* and their modes of action. *Chemosphere*, 168, 217–222.
- Ghafoori, S., Mowla, A., Jahani, R., Mehrvar, M., Chan, P.K. (2015.): Sonophotolytic degradation of synthetic pharmaceutical wastewater: statistical experimental design and modeling. *J. Environ. Manag.*, 150, 128–137.
- Godoy, A.A., Kummrow, F., Augusto, P., Pamplin, Z. (2015.): Occurrence , ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment - A review. *Chemosphere*, 138, 281–291.
- Golovko, O., Örn, S., Söregård, M., Frieberg, K., Nassazzi, W., Lai, F.Y., Ahrens, L. (2021.): Occurrence and removal of chemicals of emerging concern in wastewater treatment plants and their impact on receiving water systems. *Sci. Total Environ.*, 754, 1–9.
- Gomes, J., Domingues, E., Gmurek, M., Quinta-ferreira, R.M. (2020.): Advanced oxidation processes for recalcitrant compounds removal comparison with biofiltration by *Corbicula fluminea*. *Energy Reports*, 6, 666–671.
- González-Alonso, S., Merino, L.M., Esteban, S., López de Alda, M., Barceló, D., Durán, J.J., López-Martínez, J., Aceña, J., Pérez, S., Mastroianni, N., Silva, A., Catalá, M., Valcárcel, Y. (2017.): Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region. *Environ. Pollut.*, 229, 241–254.
- Gracia-lor, E., Bijlsma, L., Morales, E., Pastor, L., Hernández, F. (2013.): Removal of emerging contaminants in sewage water subjected to advanced oxidation with ozone. *Journal of Hazardous Materials*, 260, 389–398.
- Grenni, P., Ancona, V., Barra Caracciolo, A. (2018.): Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchem. J.*, 136, 25–39.

- Gretchen M., B., Richard, C., P., Snyder., A., S. (2010.): Toxicological Relevance of Pharmaceuticals in Drinking Water. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 5619–5626.
- Hashim, N.H., Nghiem, L.D., Stuetz, R.M., Khan, S.J. (2011.): Enantiospecific fate of ibuprofen, ketoprofen and naproxen in a laboratory-scale membrane bioreactor. *Water Res.*, 45, 6249–6258.
- Helbling, D.E., Hollender, J., Kohler, H.P.E., Singer, H., Fenner, K. (2010.). High-throughput identification of microbial transformation products of organic micropollutants. *Environ. Sci. Technol.*, 44, 6621–6627.
- Henrique, B., Kristofco, L.A., Mara, C., Oliveira, R. De, Brooks, B.W. (2018.): Global review and analysis of erythromycin in the environment: Occurrence, bioaccumulation and antibiotic resistance hazards. *Environ. Pollut.*, 238, 440–451.
- Homem, V., Santos, L. (2011.): Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices - A review. *J. Environ. Manage.*, 92, 2304–2347.
- Houtman, C.J., Kroesbergen, J., Lekkerkerker-Teunissen, K., Peter, J., Hoek, V. Der, (2014.): Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci. Total Environ.*, 496, 54–62.
- Hühnerfuss, H., Shah, M.R., (2009.): Enantioselective chromatography-A powerful tool for the discrimination of biotic and abiotic transformation processes of chiral environmental pollutants. *J. Chromatogr. A.*, 1216, 481–502.
- Huschek, G., Hansen, P.D., Maurer, H.H., Kregel, D., Kayser, A. (2004.): Environmental risk assessment of medicinal products for human use according to European Commission recommendations. *Environ. Toxicol.*, 19, 226–240.
- Lin Yu-Chen, A., Reinhard, M. (2005.): Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river wate. *Environ. Toxicol.*, 24, 1303–1309.
- Jijie, R., Mihalache, G., Balmus, I., Strungaru, S., Baltag, E.S., Ciobica, A., Nicoara, M., Faggio, C. (2021.): Zebrafish as a Screening Model to Study the Single and Joint Effects of Antibiotics . *Pharmaceuticals*, 14, 1–26.
- Johansson, C.H., Janmar, L., Backhaus, T. (2014.): Toxicity of ciprofloxacin and sulfamethoxazole to marine periphytic algae and bacteria. *Aquat. Toxicol.*, 156, 248–258.
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N. (2005.): Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, 35, 401–427.
- Joss, A., Keller, E., Alder, A.C., Göbel, A., McDardell, C.S., Ternes, T., Siegrist, H. (2005.): Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Res.*, 39, 3139–3152.
- Kanakaraju, D., Glass, B., D., Oelgemoller, M., (2018.): Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. *Journal of Environmental Management*, 219, 189–207.
- Kasprzyk-Hordern, B. (2010.): Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality. *Chem. Soc. Rev.*, 39, 4466–4503.
- Kasprzyk-hordern, B., Ziółek, M., Nawrocki, J. (2003.): Catalytic ozonation and methods of enhancing molecular ozone reactions in water treatment. *Applied Catalysis*, 46, 639–669.
- Kay, P., Blackwell, P.A., Boxall, A.B.A. (2004.): Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environ. Toxicol. Chem.*, 23, 1136–1144.
- Khetan, S.K., Collins, T.J. (2007.): Human pharmaceuticals in the aquatic environment: A challenge to green chemistry. *Chem. Rev.*, 107, 2319–2364.
- Kıdak, R., Dogan, S. (2018.): Medium-high frequency ultrasound and ozone based advanced oxidation for amoxicillin removal in water. *Ultrason. Sonochem.*, 40, 131–139.
- Klemeš, J.J., Fan, Y. Van, Tan, R.R., Jiang, P. (2020.): Minimising the present and future plastic waste, energy and environmental footprints related to COVID-19. *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 127, 1–7.
- Knapp, C., W., Cardoza, L., A., Hawes, J., N., Wellington, M., H., Larive, C., K., Graham, D., W. (2005.): Fate and Effects of Enrofloxacin in Aquatic Systems under Different Light Conditions. *Environ. Sci. Technol.*, 39, 9140–9146.
- Kokalj, A.J., Hartmann, N.B., Drobne, D., Potthoff, A., Kühnel, D. (2021.): Quality of nanoplastics and microplastics ecotoxicity studies: Refining quality criteria for nanomaterial studies. *J. Hazard. Mater.*, 415, 1–12.
- Koumaki, E., Mamais, D., Noutsopoulos, C., Nika, M.C., Bletsou, A.A., Thomaidis, N.S., Eftaxias, A., Stratogianni, G. (2015.): Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: The effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photodegradation by-products. *Chemosphere*, 138, 675–681.
- Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T.J., Marsalek, B., Feng, M., Sharma, V.K. (2020.): Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment : A review. *Chemosphere*, 251, 1–15.
- Kunkel, U., Radke, M. (2012.): Fate of pharmaceuticals in rivers: Deriving a benchmark dataset at favorable attenuation conditions. *Water Res.*, 46, 5551–5565.
- Küster, A., Adler, N. (2014.): Pharmaceuticals in the environment: Scientific evidence of risks and its regulation. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, 369, 1–8.
- Lai, H., Lin, J. (2009.): Degradation of oxolinic acid and flumequine in aquaculture pond waters and sediments. *Chemosphere*, 75, 462–468.
- Längin, A., Alexy, R., König, A., Kümmerer, K. (2009.): Deactivation and transformation products in biodegradability testing of  $\beta$ -lactams amoxicillin and piperacillin. *Chemosphere*, 75, 347–354.
- Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M.E., Ward, R.S. (2012.): Emerging organic contaminants in groundwater: A

- review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.*, 163, 287–303.
- Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M.E., Ward, R.S. (2012.). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.*, 163, 287–303.
- Lee, J., Ji, K., Lim, Y., Kim, P., Choi, K. (2011.): Ecotoxicology and Environmental Safety Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 74, 1216–1225.
- Li, G., Nie, X., Gao, Y., An, T. (2016.): Environmental Can environmental pharmaceuticals be photocatalytically degraded and completely mineralized in water using  $g\text{-C}_3\text{N}_4/\text{TiO}_2$  under visible light irradiation? Implications of persistent toxic intermediates. *Applied Catal. B. Environ.*, 180, 726–732.
- Li, W.C. (2014.): Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ. Pollut.*, 187, 193–201.
- Li, Y., Ma, Y., Yang, L., Duan, S., Zhou, F., Chen, J., Liu, Y., Zhang, B. (2020.): Ecotoxicology and Environmental Safety Effects of azithromycin on feeding behavior and nutrition accumulation of *Daphnia magna* under the different exposure pathways. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 197, 1–7.
- Li, Z., Lu, G., Yang, X., Wang, C. (2012.): Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21, 353–361.
- Lin, J.S., Pan, H.Y., Liu, S.M., Lai, H.T. (2010.): Effects of light and microbial activity on the degradation of two fluoroquinolone antibiotics in pond water and sediment. *J. Environ. Sci. Heal. - Part B Pestic. Food Contam. Agric. Wastes*, 45, 456–465.
- Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., Ternes, T.A. (2005.): Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environ. Sci. Technol.*, 39, 5209–5218.
- Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D., Lettieri, T. (2018.) Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch. *Publication Office of the European Union*, 1–260.
- Martins, N., Pereira, R., Abrantes, N., Pereira, J., Gonc, F., Marques, C.R. (2012.): Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. *Ecotoxicology*, 21, 1167–1176.
- 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. *Environ. Sci. Technol.*, 37, 5479–5486.
- Mendez-Arriaga, F., Torres-Palma, R.A., Petrier, C., Esplugas, S., Gimenez, J., Pulgarin, C. (2009.): Mineralization enhancement of a recalcitrant pharmaceutical pollutant in water by advanced oxidation hybrid processes. *Water. Res.*, 43, 3984–3991.
- Milačić, R., Zuliani, T., Vidmar, J., Oprčkal, P., Ščančar, J. (2017.): Potentially toxic elements in water and sediments of the Sava River under extreme flow events. *Sci. Total Environ.*, 625–606, 894–905.
- Mohapatra, D P, Brar, S.K., Dagher, R., Tyagi, R.D., Picard, P., Surampalli, R.Y., Drogui, P. (2014.): Photocatalytic degradation of carbamazepine in wastewater by using a new class of whey-stabilized nanocrystalline  $\text{TiO}_2$  and ZnO. *Sci. Total Environ.*, 485–486, 263–269.
- Mohapatra, D. P., Brar, S.K., Tyagi, R.D., Picard, P., Surampalli, R.Y. (2014.): Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine. *Sci. Total Environ.*; 470–471, 58–75.
- Munch, A., Markussen, B., Baun, A., Halling-sørensen, B. (2009.): Probabilistic environmental risk characterization of pharmaceuticals in sewage treatment plant discharges. *Chemosphere*, 77, 351–358.
- Naddeo, V., Uyguner-Demirel, C., S., Prado, M., Cesaro, A., Belgiorno, V., Ballesteros, F., (2015.): Enhanced ozonation of selected pharmaceutical compounds by sonolysis. *Environ. Technol.*, 36, 1876–1883.
- Nikolaou, A., Meric, S., Fatta, D. (2007.): Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Anal Bioanal Chem.*, 387, 1225–1234.
- O'Flynn, D., Lawler, J., Yusuf, A., Parle-Mcdermott, A., Harold, D., Mc Cloughlin, T., Holland, L., Regan, F., White, B. (2021.): A review of pharmaceutical occurrence and pathways in the aquatic environment in the context of a changing climate and the COVID-19 pandemic. *Anal. Methods*, 13, 575–594.
- OECD, (2018.): OECD workshop on Managing Contaminants of Emerging Concern in Surface Waters: Scientific developments and cost-effective policy responses, 5 February 2018 Summary Note.
- Oller, I., Malato, S., & Sánchez-Pérez, J., A. (2011.): Combination of Advanced Oxidation Processes and biological treatments for wastewater decontamination—A review. *Science of The Total Environment*, 20, 4141–4166.
- Onesios, K., M., Yu, J., T., Bouwer, E. J., (2009.): Biodegradation and removal of pharmaceuticals and personal care products in treatment systems: A review. *Biodegradation*, 20, 441–466.
- Onesios-Barry, K., M., Berry, D., Proescher, J., B., Sivakumar, I., K., Bouwer, E., J. (2014.): Removal of pharmaceuticals and personal care products during water recycling: microbial community structure and effects of substrate concentration. *Appl. Environ. Microbiol.*, 80, 2440–2450.
- Ory, J., Bricheux, G., Togola, A., Bonnet, J.L., Donnadiou-Bernard, F., Nakusi, L., Forestier, C., Traore, O. (2016.): Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent. *Environ. Pollut.*, 214, 635–645.

- Pal, A., Gin, K.Y.H., Lin, A.Y.C., Reinhard, M. (2010): Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci. Total Environ.*, 408, 6062–6069.
- Pal, A., Gin, K.Y.H., Lin, A.Y.C., Reinhard, M. (2010.): Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Sci. Total Environ.*, 408, 6062–6069.
- Parolini, M., (2020.): Toxicity of the Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: a review. *Sci. Total Environ.*, 740, 1–56.
- Paszczynski, A.J. (2012.): Emerging Contaminants in Water: Detection, Treatment, and Regulation. *Enzyme Microb. Technol.*, 1, 57–74.
- Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman, C.U., Mohan, D., (2019.): Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chem. Rev.*, 119, 3510–3673.
- Patel, N., Khan, Z.A., Shahane, S., Rai, D., Chauhan, D., Kant, C., Chaudhary, V.K. (2020.): Emerging pollutants in aquatic environment: Source, effect, and challenges in biomonitoring and bioremediation- A review. *Pollution*, 6, 99–113.
- Patrolocco, L., Capri, S., Ademollo, N. (2014.): Occurrence of selected pharmaceuticals in the principal sewage treatment plants in Rome ( Italy ) and in the receiving surface waters. *Environ Sci Pollut Res.*, 22, 5864–5876
- Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B. (2015.): A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.*, 72, 3–27.
- Qing, D., Gersberg, R.M., Hua, T., Zhu, J., Kumar, M., Jern, W., Keat, S. (2013.): Fate of pharmaceutical compounds in hydroponic mesocosms planted with *Scirpus validus*. *Environ. Pollut.*, 181, 98–106.
- Radjenovic, J., Petrovic, M., Barceló, D. (2007.): Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Anal. Bioanal. Chem.*, 387, 1365–1377.
- Rhodes, G., Huys, G., Swings, J., Gann, P.M.C., Hiney, M., Smith, P., Pickup, R.W. (2000.): Distribution of Oxytetracycline Resistance Plasmids between Aeromonads in Hospital and Aquaculture Environments : Implication of Tn 1721 in Dissemination of the Tetracycline Resistance Determinant Tet A. *Appl Environ Microbiol.*, 66, 3883–3890.
- Ricciardi, M., Pironti, C., Motta, O., Miele, Y., Proto, A., Montano, L. (2021.): Microplastics in the aquatic environment: Occurrence, persistence, analysis, and human exposure. *Water (Switzerland)*, 13, 1–32.
- Richardson, S.D., Ternes, T.A. (2018.): Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Anal. Chem.*, 90, 398–428.
- Rimoldi, L., Meroni, D., Falletta, E., Falciola, L., Cappelletti, G., Ardizzone, S. (2016.): Emerging pollutant mixture mineralization by TiO<sub>2</sub> photocatalysts. The role of the water medium. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 16, 60–66.
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M.Á., Prados-Joya, G., Ocampo-Pérez, R. (2013.): Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93, 1268–1287.
- Rosa, M., Teresa, M., Ventura, F. (2011.): Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant ( DWTP ) using combined conventional and ultra filtration and reverse osmosis ( UF / RO ) treatments. *Environ. Pollut.*, 159, 1584–1591.
- Sauvé, S., Desrosiers, M., (2014.): A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal*, 8, 1–7.
- Schwartz, H., Marushka, L., Chan, H.M., Batal, M., Sadik, T., Ing, A., Fediuk, K., Tikhonov, C. (2021.): Pharmaceuticals in source waters of 95 First Nations in Canada 112. *Canadian Journal of Public Health*, 112, 133–153.
- Schröder, P., Helmreich, B., Škrbić, B., Carballa, M., Papa, M., Pastore, C., Emre, Z., Oehmen, A., Langenhoff, A., Molinos, M., Dvarioniene, J., Huber, C., Tsagarakis, K.P., Martinez-Lopez, E., Pagano, S.M., Vogelsang, C., Mascolo, G. (2016.): Status of hormones and painkillers in wastewater effluents across several European states-considerations for the EU watch list concerning estradiols and diclofenac. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 12835–12866.
- Sharma, A., Kumar, V., Shahzad, B., Tanveer, M., Sidhu, G.P.S., Handa, N., Kohli, S.K., Yadav, P., Bali, A.S., Parihar, R.D., Dar, O.I., Singh, K., Jasrotia, S., Bakshi, P., Ramakrishnan, M., Kumar, S., Bhardwaj, R., Thukral, A.K. (2019.): Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *Appl. Sci.*, 1, 1–16.
- Sirtori, C., Zapata, A., Oller, I., Gernjak, W., Agüera, A., Malato, S. (2009.): Decontamination industrial pharmaceutical wastewater by combining solar photo-Fenton and biological treatment. *Water Res.*, 43, 661–668.
- Smital, T., Terzić, S., Lončar, J., Senta, I., Žaja, R., Popović, M., Mikac, I., Tollefsen, K.E., Thomas, K. V., Ahel, M. (2013.): Prioritisation of organic contaminants in a river basin using chemical analyses and bioassays. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 20, 1384–1395.
- Smith, A.J., Balaam, J.L., Ward, A. (2007.): The development of a rapid screening technique to measure antibiotic activity in effluents and surface water samples. *Marine Pollution Bulletin*, 54, 1940–1946.
- Stolte, S., Arning, J., Uebers, U., Bösch, A., Stepnowski, P., Białk-bielin, A., Matzke, M. (2011.): Ecotoxicity

- evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere*, 85, 928–933.
- Tousova, Z., Oswald, P., Slobodnik, J., Blaha, L., Muz, M., Hu, M., Brack, W., Krauss, M., Di Paolo, C., Tarcai, Z., Seiler, T.B., Hollert, H., Koprivica, S., Ahel, M., Schollée, J.E., Hollender, J., Suter, M.J.F., Hidas, A.O., Schirmer, K., Sonavane, M., Ait-Aissa, S., Creusot, N., Brion, F., Froment, J., Almeida, A.C., Thomas, K., Tollefsen, K.E., Tufi, S., Ouyang, X., Leonards, P., Lamoree, M., Torrens, V.O., Kolkman, A., Schriks, M., Spirhanzlova, P., Tindall, A., Schulze, T. (2017.): European demonstration program on the effect-based and chemical identification and monitoring of organic pollutants in European surface waters. *Sci. Total Environ.*, 601–602, 1849–1868.
- Vazquez-Roig, P., Kasprzyk-Hordern, B., Blasco, C., Picó, Y. (2014a.): Stereoisomeric profiling of drugs of abuse and pharmaceuticals in wastewaters of Valencia (Spain). *Sci. Total Environ.*, 494–495, 49–57.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E. (2015.): What have we learned from worldwide experiences on the management and treatment of hospital effluent? An overview and a discussion on perspectives. *Sci. Total Environ.*, 514, 467–491.
- Vieira, Y., Lima, E.C., Foletto, E.L., Dotto, G.L. (2021.): Microplastics physicochemical properties, specific adsorption modeling and their interaction with pharmaceuticals and other emerging contaminants. *Sci. Total Environ.*, 753, 1–12.
- Wales, S., Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J. (2008.): The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*, 42, 3498–3518.
- Wang, C., Ye, D., Li, X., Jia, Y., Zhao, L., Liu, S., Xu, J., Du, J., Tian, L., Li, J., Shen, J., Xia, X. (2021.): Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in bottled water and assessment of the associated risks. *Environ. Int.*, 155, 1–8.
- Wang, J., Wang, S. (2016.): Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. *J. Environ. Manage.*, 182, 620–640.
- Wang, Y., Liu, J., Kang, D., Wu, C., Wu, Y. (2017.): Removal of pharmaceuticals and personal care products from wastewater using algae-based technologies: a review. *Rev. Environ. Sci. Bio/Technology*, 16, 717–735.
- West, C.E., Rowland, S.J. (2012.): Aqueous Phototransformation of Diazepam and Related Human Metabolites under Simulated Sunlight. *Environmental Sci. Tech.*, 46, 4749–4756.
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., Von Tümpling, W., Wanke, A. (2004.): Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, 57, 107–126.
- Wu, C., Zhang, K., Xiong, X. (2018.): Freshwater Microplastics, *Handbook of Environmental Chemistry*. Springer Open, Frankfurt, Germany.
- Wu, H., Fan, J., Yang, Y., Liu, E., Hu, X. (2015.): Hydrothermal Synthesis of Graphene-TiO<sub>2</sub> Nanowire with an Enhanced Photocatalytic Activity. *Russ. J. Phys. Chem.*, 89, 1189–1194.
- Xia, K., Bhandari, A., Das, K., Pillar, G. (2005.): Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Biosolids. *J. Environ. Qual.*, 34, 91–104.
- Xu, W., Zhang, G., Li, X. (2009.): Transport and adsorption of antibiotics by marine sediments in a dynamic environment This is the Pre-Published Version . Transport and adsorption of antibiotics by marine sediments in a dynamic environment. *J Soils Sediments*, 9, 364–373.
- Yamamoto, H., Nakamura, Yudai, Moriguchi, S., Nakamura, Yuki, Honda, Y., Tamura, I., Hirata, Y., Hayashi, A., Sekizawa, J. (2009.): Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: Laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Res.*, 43, 351–362.
- Zhang, Yonggang, Guo, J., Yao, T., Zhang, Yalei, Zhou, X., Chu, H. (2019.): The influence of four pharmaceuticals on *Chlorellapyrenoidosa* culture. *Sci Rep.*, 9, 1624, 1–10.
- Zhao, C., Pelaez, M., Duan, X., Deng, H., Shea, K.O., Fattakassinos, D., Dionysiou, D.D. (2013.): Environmental Role of pH on photolytic and photocatalytic degradation of antibiotic oxytetracycline in aqueous solution under visible/solar light: Kinetics and mechanism studies. *Applied Catal. B, Environ.*, 134–135, 83–92.
- Zheng, L., Zheng, Y., Chen, C., Zhan, Y., Lin, X. (2012.): Facile One-Pot Synthesis of ZnO/ SnO<sub>2</sub> Heterojunction Photocatalysts with Excellent Photocatalytic Activity and Photostability. *ChemPlusChem*, 77, 217–223.
- Zhou, S., Di Paolo, C., Wu, X., Shao, Y., Seiler, T.B., Hollert, H. (2019.): Optimization of screening-level risk assessment and priority selection of emerging pollutants. The case of pharmaceuticals in European surface waters. *Environ. Int.*, 128, 1–10.
- Zwiener C., Seeger S., Glauner T., Frimmel F., H. (2002.): Metabolites from biodegradation of pharmaceutical residues of ibuprofen in biofilm reactors and batch experiments. *Anal. Bioanal. Chem.*, 372, 569–75.

## NEW MICROPOLLUTANTS IN THE AQUATIC ENVIRONMENT

**Abstract.** Pharmaceuticals, in addition to other micropollutants such as pesticides and microplastics, are among the new contaminants of emerging concern. The presence of pharmaceuticals in the environment is a consequence of their production, their use in treatment and in food production, and their improper disposal. The release of pharmaceuticals into the aquatic environment may result in their uptake into the food chain. Consequently, human exposure to pharmaceuticals from the environment has been linked to the consumption of plant and animal origin food and to drinking water. Studies have so far detected numerous pharmaceuticals in the environment and determined their concentrations; however, very little is known about how they behave and where they end up in the environment, or about their negative impact on human health. Research into the presence of pharmaceuticals in the environment is very important from environmental aspects, so that maximum permissible concentrations of pharmaceuticals in water could be regulated in the future. The concentration and impact of pharmaceuticals in the environment mostly depend on their physico-chemical properties and environmental parameters, the sources of pollution and implemented wastewater treatment technologies. Discharges from wastewater treatment plants have been identified as one of the main sources of the pharmaceuticals' release into the environment, since the conventional treatment methods are insufficiently effective in their removal from wastewater. For this reason, hybrid technologies that include advanced treatment methods, such as advanced oxidation processes (AOPs), show great potential in view of finding solutions to the problem of the release of pharmaceuticals and other micropollutants into the aquatic environment.

**Key words:** new micropollutants, pharmaceuticals, environmental factors, water treatment methods, AOPs

## NEUE MIKROSCHADSTOFFE IN DER AQUATISCHEN UMWELT

**Zusammenfassung.** Neben anderen Mikroschadstoffen wie Pestiziden und Mikroplastik zählen die Arzneimittel zu neuen Schadstoffen, die Sorge bereiten. Die Arzneimittel gelangen in die Umwelt aus der Produktion, nach ihrer Anwendung in der medizinischen Behandlung, aus der Nahrungserzeugung und wegen der unangemessenen Entsorgung. Wenn die Arzneimittel in die aquatische Umwelt gelangen, können sie auch in die Nahrungskette gelangen. Folglich wird die Aussetzung von Menschen den Arzneimittelrückständen in der Umwelt mit der Aufnahme von pflanzlichen und tierischen Lebensmittel sowie Trinkwasser verbunden. In bisherigen Studien wurden in der Umwelt zahlreiche Arzneimittel gefunden und ihre Konzentrationen ermittelt, allerdings weiß man noch immer nur sehr wenig über das Verhalten und die Auswirkungen von Arzneimitteln in der Umwelt sowie über ihre negative Wirkung auf die menschliche Gesundheit. Die Untersuchung des Vorkommens von Arzneimitteln in der Umwelt ist aus ökologischer Sicht sehr wichtig, damit in der Zukunft die maximal erlaubten Arzneimittelkonzentrationen in Wasser reguliert werden können. Die Konzentration und die Auswirkung von Arzneimitteln in der Umwelt hängen vor allem von physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie von Umweltparametern, Verschmutzungsquellen und von angewandten Technologien zur Abwasserbehandlung ab. Der Auslauf von Kläranlagen ist einer der Hauptwege, über die die Arzneimittel in die Umwelt gelangen, weil die konventionellen Behandlungsmethoden in ihrer Entfernung aus Wasser unzureichend wirksam sind. Deswegen zeigen die Hybridtechnologien, einschließlich der fortschrittlichen Behandlungsmethoden wie fortschrittliche Oxidationsprozesse (engl. advanced oxidation processes, AOPs), großes Potential hinsichtlich der Lösung dieses Problems des Eintrags von Arzneimittelrückständen und anderen Mikroschadstoffen in die aquatische Umwelt.

**Schlüsselwörter:** Mikroschadstoffe, Arzneimittel, Umweltfaktoren, Methoden zur Wasseraufbereitung, fortschrittliche Oxidationsprozesse (AOPs)