

Zastosowanie klinoptylolitu do usuwania kolistyny z wody

Application of clinoptilolite for removing colistin from water

Monika Olearczyk, Justyna Kwaśny^{*)}

Słowa kluczowe: siarczan kolistyny, adsorpcja, zeolit, farmaceutyki, antybiotyki

Streszczenie

Farmaceutyki poprzez różne źródła, np. ścieki szpitalne, ścieki z gospodarstw domowych, weterynaryjne oraz przemysł farmaceutyczny, przedostają się do wody powierzchniowej i gruntowej. Dzieje się tak m.in. dlatego, że powszechne metody oczyszczania wody i ścieków nie są w stanie całkowicie wyeliminować substancji farmaceutycznych z wody. Długotrwałe przebywanie farmaceutyków w wodzie niesie za sobą poważne konsekwencje dla ludzi, zwierząt oraz roślin. U zwierząt są przyczyną: zwiększonej śmiertelności, zaburzeń hormonalnych, uszkodzenia narządów wewnętrznych, lub niewydolności nerek. U roślin zakłócają syntezę białek, a u ludzi prowadzą do zwiększenia odporności na dane leki i w konsekwencji do stosowania ich wyższych dawek. Jedną z metod stosowanych do usuwania farmaceutyków z wody jest adsorpcja. W niniejszej pracy przeprowadzono adsorpcję siarczanu kolistyny z roztworów wodnych za pomocą naturalnego adsorbentu klinoptylolitu. Zbadano wpływ dawki adsorbentu, czasu adsorpcji oraz stężenia kolistyny na efektywność usuwania farmaceutyku z wody.

Keywords: colistin sulfate, adsorption, zeolite, pharmaceuticals, antibiotics

Abstract

Pharmaceuticals are released into surface and ground water through various sources, such as hospital sewage, household sewage, veterinary medicine and the pharmaceutical industry. This is because common water and sewage treatment methods are not able to completely eliminate pharmaceutical substances from water. Long-term presence of pharmaceuticals in water has serious consequences for humans, animals and plants. In animals, they cause: increased mortality, hormonal disorders, damage to internal organs, or kidney failure. In plants, they disrupt protein synthesis, and in humans, they lead to increased resistance to given drugs and, consequently, to the use of higher doses. One of the methods used to remove pharmaceuticals from water is adsorption. In this work, adsorption of colistin sulfate from aqueous solutions was carried out using the natural adsorbent clinoptilolite. The effect of the adsorbent dose, adsorption time and colistin concentration on the efficiency of removing the pharmaceutical from water was examined.

Wstęp

Obecność substancji farmaceutycznych w środowisku wodnym stwierdzono już w latach osiemdziesiątych XX wieku [11,27]. Rozwój technik analitycznych pozwala określać stężenia tych substancji we wszystkich matrycach środowiskowych [8,17,25,35,40] na coraz niższych granicach oznaczalności i z większą dokładnością. Na przestrzeni lat możliwe było również zbadanie wpływu oddziaływania śladowych ilości (ng/L) tych substancji na organizmy wodne [5,6,8,17,25,30,40]. Stosowanie substancji aktywnych biologicznie, które wykazują określone efekty terapeutyczne, przynosi wyraźne korzyści humanitarne, ale może powodować długoterminowe zagrożenie dla zdrowia ludzi oraz innych organizmów żywych [33,35,40]. Mikrozanieczyszczeniami organicznymi z tej grupy związków są nie tylko substancje farmakologiczne, stosowane w leczeniu ludzi oraz w celach profilaktycznych, ale również produkowane na potrzeby weterynaryjne i hodowli zwierząt [3,9,23,25,46]. Do głów-

nych źródeł tych zanieczyszczeń zalicza się przemysł farmaceutyczny, obiekty hodowlane, a także szpitale i gospodarstwa domowe [7,23,25,27,35,36]. Największymi emiterami substancji farmakologicznych, powodujących punktowe zanieczyszczenia środowiska wodnego, są oczyszczalnie ścieków [3,39]. Farmaceutyki i ich metabolity są obecne w wodach powierzchniowych, ponieważ stosowane powszechnie technologie oczyszczania ścieków nie powodują całkowitego usunięcia występujących w nich mikrozanieczyszczeń [3,14,42]. Zastosowanie zaawansowanych i nowoczesnych procesów oczyszczania, również nie przynosi zamierzonych efektów, ponieważ substancje te są usuwane w różnym stopniu [3,7,9,23,25,27,36,37]. Dodatkowe utrudnienie powoduje obserwowana sezonowość wzrostów wartości stężeń tych zanieczyszczeń w ciągu roku [9,23,47]. Obecność farmaceutyków w wodzie powierzchniowej i podziemnej jest efektem przenikania zanieczyszczeń antropogenicznych i ściśle wiąże się z działalnością człowieka.

* Justyna Kwaśny, Monika Olearczyk, Katedra Technologii Środowiskowych, Wydział Inżynierii Środowiska i Energetyki, Politechnika Krakowska im. T. Kościuszki, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków, justyna.kwasny@pk.edu.pl

Występowanie substancji farmaceutycznych w wodzie

Najpowszechniej występującymi w środowisku lekami są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antybiotyki takie jak sulfametoksazol i trimetoprim, a także antybiotyki makrolidowy – erytromycyna, leki hipolipemiczne, do których zalicza się kwas klofibrowy i bezafibrat; środki hormonalne: estradiol, estron, etynyloestradiol; leki psychotropowe: karbamazepina i fluoksetyna, a także beta-blokery określane również jako beta adrenolityki lub sympatykolityki, takie jak metoprolol, atenolol, propanolol [9,22,41]. Ich obecność stwierdza się również w wodach podziemnych [40], wodzie do spożycia przez ludzi [23], a także w glebie [42]. Zawartość wybranych farmaceutyków w wodach powierzchniowych i ściekach oczyszczonych przedstawiono w tab. 1.

Substancje farmakologiczne i ich metabolity można podzielić na trzy grupy, w zależności od procesów jakim ulegają w środowisku wodnym. Do pierwszej grupy zalicza się substancje łatwo rozkładające się, np. kwas acetylosalicylowy. Ich obecność stwierdza się tylko w pobliżu źródła emisji, w sytuacji kiedy uwolniono odpowiednio dużą ilość tej substancji. Druga grupa składa się z farmaceutyków rozpuszczalnych w wodzie i stabilnych, odpornych na działanie czynników fizykochemicznych i biologicznych w oczyszczalni ścieków. W rezultacie te substancje nie są usuwane i przedostają się ze ściekami oczyszczonymi do wód powierzchniowych. Trzecią grupę stanowią farmaceutyki rozpuszczalne w tłuszczach i stabilne, które podczas oczyszczania ścieków ulegają adsorpcji na cząstkach osadów ściekowych. W przypadku przedostania się tych leków do środowiska wodnego będą sorbowane

Tabela 1. Zawartość wybranych farmaceutyków w wodach powierzchniowych i ściekach oczyszczonych, ng/dm³ (na podstawie danych literaturowych)
Table 1. Content of selected pharmaceuticals in surface water and purified sewage, ng/dm³ (based on literature data)

Grupa terapeutyczna	Substancja czynna	Stężenie, ng/dm ³	
		Wody powierzchniowe	Ścieki oczyszczone
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Kwas acetylosalicylowy		23,5 – 51,5 Francja, Hérault [9]
	Diklofenak	470 (Polska, Odra [9]) 2,80 – 45,50 (Polska, Wisła [22]) 175,36 – 182,22 (Polska, Dunajec [22]) 105,7 (Polska, Rudawa [22]) 116,21 (Polska, Poprad [22]) 25 – 170 (Szwecja, Fyris [9]) 24 – 931 (Węgry, Dunaj [9]) 22,8 – 136 (Chiny, Rzeka Żółta [9]) 9 – 40 (Wielka Brytania, Taff [9]) 1,36 – 33,2 (Francja, Hérault [9])	869 (Berlin, Ruhleben [7]) 210,7 – 486,4 (Francja, Hérault [9]) 3,3 (Hiszpania, Llobregat [9])
	Ibuprofen	4,5 (Francja, Hérault [9])	679 (Polska, Gdańsk [11]) 516 (Polska, Szczecin [11]) 412 (Polska, Lublin [11]) 87 (Berlin, Ruhleben [7]) 17,7 – 219,0 Francja, Hérault [9] 216 Hiszpania, Llobregat [9]
	Ketoprofen	14,5 (Francja, Hérault [9])	94 (Polska, Gdańsk [11]) 62 (Polska, Szczecin [11]) 87 (Polska, Lublin [11]) 99 (Berlin, Ruhleben [7]) 21,8 – 1080,6 Francja, Hérault [9]
	Naprosken	100 (Polska, Warta [9]) 10,5 – 18 (Chiny, Rzeka Żółta [9]) 9,1 (Francja, Hérault [9]) 5,7 – 62 (Węgry, Dunaj [9])	82 (Polska, Gdańsk [11]) 74 (Polska, Szczecin [11]) 56 (Polska, Lublin [11]) 224 (Berlin, Ruhleben [7]) 42,1 – 289,1 (Francja, Hérault [9]) 91,6 (Hiszpania, Llobregat [9])
	Indometacyna		46 (Berlin, Ruhleben [7])
Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne	Paracetamol	10,6 – 72,3 (Francja, Hérault [9])	108,1 – 11308,9 (Francja, Hérault [9])
	Propyfenazon (paracetamol + kofeina)		309 (Berlin, Ruhleben [7])
Antybiotyki	Sulfametoksazol	2 – 165 (Chiny, Pearl [9]) 4 – 23 (Japonia, Tamagawa [9]) 110 (Korea Południowa, Youngsan [9]) 53,3 (Portugalia, Douro [9])	
	Trimetoprim	100 (Japonia, Tamagawa [12]) 10 – 20 (Korea Południowa, Youngsan [12]) 15,7 (Portugalia, Douro [12]) 30 – 120 (Wielka Brytania, Taff [12]) 5 – 20 (Wietnam, Mekong [12])	
	Erytromycyna	<LOQ* – 42,60 (Polska, Wisła [22]) 68,03 – 184,22 (Polska, Dunajec [22]) 412,32 (Polska, Rudawa [22]) 245,51 (Polska, Poprad [22]) 21 – 448 (Japonia, Tamagawa [9]) 13 – 423 (Chiny, Pearl [9]) 11 – 21 (Wielka Brytania, Taff [9]) 9 – 11 (Wietnam, Mekong [9]) 0 – 450 (Korea Południowa, Youngsan [9])	0,8 – 4,8 (Hiszpania, Llobregat [9])

Leki hipolipemiczne	Kwas klobfibrowy	24 (Hiszpania, Henares [9]) 8 – 11 (Wielka Brytania, Taff [9])	178 (Berlin, Ruhleben [7]) 14,3 (Hiszpania, Llobregat [9])
	Kwas fenofibrowy		705 (Berlin, Ruhleben [7])
	Bezafibrat	16 (Polska, Warta [9]) 234 (Hiszpania, Tagus [9]) 231 (Szwecja, Fyris [9])	257 (Berlin, Ruhleben [7]) 68,7 (Hiszpania, Llobregat [9])
	Gemfibrozil	62,2 (Chiny, Hai [9]) 2,3 (Francja, Hérault [9])	16 (Berlin, Ruhleben [7]) 13,3 – 17,2 (Francja, Hérault [9])
β-blokery	Atenolol	679 (Hiszpania, Tagus [9]) 190 – 560 (Wielka Brytania, Taff [9])	418 – 5250 (Polska, pomorskie) [12] 53 (Polska, Gdańsk [11]) 62 (Polska, Szczecin [11])
	Metoprolol,	41 (Hiszpania, Guadarrama [9]) 8 – 11 (Wielka Brytania, Taff [9])	
	Propranolol	18 (Hiszpania, Tagus [9]) 9 – 40 (Wielka Brytania, Taff [9]) 3,18 (Portugalia, Douro [9])	
Leki psychotropowe, przeciwpadaczkowe, przeciwdrgawkowe	Karbamazepina	1075 (Niemcy [9]) 530 (Chiny, Rzeka Żółta [9]) 178 (Portugalia, Douro [9]) 56,3 (Francja, Hérault [9])	2282 (Berlin, Ruhleben [7]) 157,7 – 293,4 (Francja, Hérault [9]) 180 – 17 300 (Hiszpania [10]) 3400 (Norwegia [9]) 1100 (Grecja [9])
	Fluoksetyna	<LOQ* – 17,56 (Polska, Wisła [22]) 12,45 – 16,48 (Polska, Dunajec [22]) 13,06 (Polska, Rudawa [22]) 22,02 (Polska, Poprad [22])	485 – 2580 (Polska, pomorskie) [12]
	Diazepam		114 (Polska, Gdańsk [11]) 163 (Polska, Szczecin [11])
	Oksazepam		153 (Berlin, Ruhleben [7])
	Prymidon		734 (Berlin, Ruhleben [7])
Środki hormonalne	Estradiol	0,3 – 2,1 (Niemcy [9])	227 (Polska, Gdańsk [11]) 432 (Polska, Szczecin [11])
	Estron	0,3 – 3,5 (Francja [9])	249 (Polska, Gdańsk [11]) 236 (Polska, Szczecin [11])
Środek stymulujący	Kofeina	522,1-974,2 (Polska, Wisła [9]) 13,0-107,2 (Francja, Hérault [9])	315 (Polska, Szczecin [11]) 216 (Polska, Gdańsk [11]) 94 (Polska, Lublin [11]) 255,1-2212,7 (Francja, Hérault [9]) 378 (Hiszpania, Llobregat [9])

*LOQ – Limit of Quantification

na cząstkach osadów dennych. Przedstawicielami tej grupy są fluorochinolony, stosowane przy ciężkich infekcjach bakteryjnych [23]. Po dostaniu się do środowiska wodnego, substancje biologicznie aktywne mogą ulegać różnym procesom, np. biodegradacji lub fotodegradacji, w wyniku czego powstają nowe związki, które mogą być mniej lub bardziej toksyczne niż związki macierzyste. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za eliminację farmaceutyków z wód naturalnych jest fotoliza [42].

Wpływ substancji farmaceutycznych na organizmy wodne

Obecność farmaceutyków w środowisku wodnym powoduje, że bytujące tam organizmy żywe są poddawane tzw. oddziaływaniu subtelnemu. Polega ono na wywoływaniu łagodnych, często niezauważalnych zmian m.in. u ważnych z ekologicznego punktu widzenia organizmów, które będą utrwalane przez wiele pokoleń. W efekcie może to doprowadzić do powstania trwałych i nieodwracalnych zmian, które przekroczą zdolności adaptacyjne wielu gatunków zamieszkujących wody powierzchniowe [6]. Przykładem jest działanie diklofenaku i sulfametoksazolu, dla których wskaźniki toksyczności ostrej IC/LC/EC50 wynoszą odpowiednio 0,23 – 224 mg/L i 0,52 – 562 mg/L. Natomiast oddziaływanie subtelne zaob-

serwować można już od 0,001 mg/L dla diklofenaku i 0,01 mg/L dla sulfametoksazolu [25]. Diklofenak jest najslabiej usuwanym w procesach oczyszczania ścieków lekiem z grupy NLPZ, przez co jego dopływ do wód powierzchniowych jest nieprzerwany. Substancjami farmakologicznymi, które w sposób szczególnie istotny wpływają na dziką faunę i florę środowiska wodnego, są środki hormonalne. W wyniku ciągłego i niewielkiego (pod względem stężenia substancji) kontaktu samców różnych gatunków organizmów wodnych z hormonami żeńskimi, może dojść do wytworzenia u nich cech żeńskich, co ograniczy zdolności reprodukcyjne tych osobników [1,13]. W efekcie zostanie zmniejszona bioróżnorodność gatunkowa [13,23]. Antybiotyki takie jak amoksylicyna, erytromycyna, lewofloksacyna, norfloksacyna i tetracyklina wykazują działanie toksyczne dla zielonych alg *Pseudokirchneriella subcapitata*, a dla mieszaniny tych związków zaobserwowano efekty synergistyczne [15]. Badania ryb słodkowodnych wykazały obecność w ich osoczu farmaceutyków, których niewielkie ilości zostały oznaczone w miejscu bytowania. Przykładowo, wysokie stężenia NLPZ (np. diklofenaku: 6,8–8,7 ng/ml) stwierdzono w osoczu sumy (*Clarias spp.*), co odzwierciedlało wysoki poziom pozostałości NLPZ w otaczającej wodzie (np. diklofenak: 490 ± 110 ng/L) [30]. Podobnie w przypadku gemfibrozylu (lek przeciwhiperlipidemiczny), którego stosunkowo wysokie stężenia oznaczono w osoczu sumy (*Clarias spp.*) (3,4–9,7 ng/ml),

tilapii (*Oreochromis spp.*) (0,47-1,8 ng/mL) i karpia (*Cyprinidae*) (1,3-7,7 ng/mL). Badane ryby bytowały w jeziorze, gdzie oznaczono wysokie stężenia tej substancji (360 ± 92 ng/L) [30]. Dodatkowo stwierdzono, że chlorfeniramina i triklosan wykazują specyficzne gantunkowo czynniki bioakumulacji, gdyż stężenia oznaczone w osoczu badanych ryb znacznie przekraczały stężenia oznaczone w otaczającej wodzie [30]. Obecność w środowisku naturalnym substancji farmakologicznych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, czyli antybiotyków i środków przeciwgrzybiczych, może powodować przyspieszenie rozwoju i rozprzestrzeniania się lekoopornych bakterii i grzybów [13]. Niektóre farmaceutyki obecne w wodzie, stanowią prekursorzy substancji rakotwórczych. Przykładowo ranitydyna, lek przeciwhistaminowy jest silnym prekursorem rakotwórczego związku N-nitrozodimetyloaminy, który powstaje w procesie chlorowania wody z zastosowaniem chloramin [19].

Usuwanie farmaceutyków z wody i ścieków

Badania [39] prowadzone w oczyszczalniach ścieków w Krakowie (Polska), wykazały różnicowaną efektywność usuwania farmaceutyków. Wysoką skuteczność usuwania, ponad 90% stwierdzono w przypadku ibuprofenu, ketoprofenu, naproksenu, steroidowych estrogenów, leków antibakteryjnych i antybiotyków oraz środków stymulujących i ich metabolitów (amfetamina, kokaina i kokaetylen). Trudno biodegradowalnymi substancjami farmakologicznymi, wobec których stwierdzono istotne wartości ujemnych bilansów masy, są O-demetylotramadol (ok. 200%), feksofenadyna (ok. 70%), psychotrop o działaniu nasennym temazepam (37–47%), lek przeciwdepresyjny wenlafaksyna (19–28%) i lek o działaniu znieczulającym – ketamina (45%). Ograniczone usuwanie obserwowano również w przypadku oksazepam, który tak jak temazepam należy do benzodiazepin. Wzrost stężenia tych substancji w ściekach oczyszczonych, w porównaniu ze ściekami nieoczyszczonymi, spowodowany jest rozpadem ich koniugatów podczas procesów mikrobiologicznych w oczyszczalni. Oksazepam i temazepam są wydalane z organizmu w postaci koniugatów, czyli kompleksów zawierających lek i jego nośnik. Następnie zachodzi rozpad i „uwolnienie” substancji czynnej z kompleksu. Proces ten nazywa się dekoniuacją metabolitów do związków macierzystych [4,39,44]. Również karbamazepina, pochodna dibenzodiazepin jest odporna na działanie osadu czynnego [31]. Niewystarczającą efektywność oczyszczania tego leku przeciwpadaczkowego, potwierdzają oznaczenia stężeń tej substancji w ściekach oczyszczonych, które przykładowo wynosiły do 1,1 $\mu\text{g/l}$ w Grecji [21], do 3,4 $\mu\text{g/l}$ w Norwegii [24] oraz do 17,3 $\mu\text{g/l}$ w Hiszpanii [10]. Również zastosowanie procesów fizycznych, np. koagulacji do usuwania karbamazepiny, skutkowało niską wydajnością, na poziomie 10% [45]. W przypadku innych trudno biodegradowalnych leków, wzrost stężenia w ściekach oczyszczonych może wynikać z rozpuszczania trwałych zanieczyszczeń zaadsorbowanych na osadach w zbiornikach oczyszczalni [39].

Najbardziej popularnymi metodami usuwania zanieczyszczeń z wody są flokulacja i koagulacja, oczyszczanie biologiczne, utlenianie, odwrócona osmoza, wymiana jonowa, elektrodializa i adsorpcja. Tradycyjne metody oczyszczania ścieków, bazujące na różnych modyfikacjach technologii osadu czynnego w połączeniu z chemiczną koagulacją, nie są wystarczająco efektywne w eliminacji mikro-zanieczyszczeń. Zastosowanie koagulantu glinowego ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ przy $\text{pH}=6$ i siarczana żelaza ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ przy $\text{pH}=4,5$ skutkowało usunięciem diklofenaku, ibuprofenu, bezafibratu z efektywnością wynoszącą odpowiednio 77%, 50% i 36% [18]. W kontekście usuwania farmaceutyków zastosowanie znajdują filtracja z węglem aktywnym, filtracja membranowa [38], nanofiltracja [35], zaawansowane procesy utleniania [29,32], włączając w to procesy inicjowane światłem widzialnym [26,42] oraz promieniowaniem UV [3], reakcję Fentona [22], ozonowanie [20]. Adsorpcja jest uważana za jedną z prefero-

wanych metod usuwania farmaceutyków ze względu na wysoką wydajność, łatwość obsługi, dobrą odwracalność i efektywność ekonomiczną [35,38]. Rozwój metod adsorpcyjnych ukierunkowany jest na otrzymywanie nowych adsorbentów, charakteryzujących się niskimi kosztami eksploatacyjnymi, łatwością regeneracji i wysoką efektywnością adsorpcji. Do tradycyjnych adsorbentów można zaliczyć bioadsorbenty, krzemionkę, tlenek glinu, węgiel aktywny, tlenki metali, w tym tlenek tytanu [35]. Współczesne badania dotyczą adsorbentów, takich jak modyfikowany montmorylonit [38], nanoadsorbenty na bazie węgla, biowęgla [16,34], krzemionki [35], nanocząstki metali o właściwościach katalitycznych [29] i fotokatalitycznych [28,43].

Siarczan kolistyny

W niniejszych badaniach skupiono się na adsorpcji siarczana kolistyny z roztworów wodnych. Kolistyna (polimyksyna E) o wzorze sumarycznym $\text{C}_{52}\text{H}_{98}\text{N}_{19}\text{O}_{13}$ to antybiotyk peptydowy, odkryty w 1949 roku w Japonii, wytwarzany przez *Bacillus polymyxa* [2]. Polimyksyny składają się z części peptydowej i reszty kwasu tłuszczowego, co czyni je amfifilowymi ze względu na ich hydrofobowe i hydrofilowe grupy. Rodzina polimyksyn obejmuje pięć odrębnych związków (polimyksyny A, B, C, D i E), ale tylko polimyksyna B i polimyksyna E są stosowane w leczeniu medycznym. Kolistyna jest dostępna w dwóch formach do zastosowań klinicznych:

- prolek kolistymetatu sodu (CMS) – do stosowania pozajelitowego,
- siarczan kolistyny (CS) – do stosowania doustnego, wziewnego lub miejscowego [2].

Amfifilowa struktura kolistyny pozwala jej łatwo przenikać do komórek bakteryjnych i integrować się z fosfolipidami błony komórkowej, zaburzając jej strukturę. Działając jako detergent, kolistyna zwiększa przepuszczalność bakteryjną błony komórkowej, co prowadzi do zniszczenia komórek.

Kolistyna początkowo stosowana była u ludzi i zwierząt, ale w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX wieku przerwano jej używanie u ludzi. Niedawno kolistyna ponownie została wprowadzona do medycyny jako ostateczna metoda leczenia zakażeń wywołanych przez wielolekooporne bakterie Gram-ujemne, szczególnie w bardzo ciężkich przypadkach chorób takich jak: bakterie, zapalenie płuc i posocznica. Jest również uważana za alternatywną metodę leczenia różnych innych zakażeń, w tym zakażeń dróg moczowych, zapalenia opon mózgowych, zakażeń przewodu pokarmowego, ropni [2].

Obecnie kolistyna pozostaje szeroko stosowanym antybiotykiem w weterynarii, szczególnie w leczeniu zakażeń jelitowych u świń, wywołanych przez *Enterobacteriales*, podawanym doustnie. U cieląt kolistynę stosuje się doustnie w leczeniu chorób przewodu pokarmowego, wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Podczas przemysłowej produkcji trzody chlewnej kolistynę stosowano profilaktycznie, podając ją w paszy lub wodzie przeznaczonej do spożycia przez ludzi wszystkim zwierzętom w gospodarstwie, w tym zdrowym. Praktyka ta stwarza wysokie ryzyko oporności, dlatego jej zastosowanie powinno być ograniczone tylko do leczenia infekcji jelitowych.

Kolistyna, występująca w znacznych ilościach w ściekach z ferm trzody chlewnej, jest powiązana z toksycznością bakterii, odpowiedzialnych za utlenianie amoniaku. Antybiotyki podawane zwierzętom i ludziom nie są w pełni metabolizowane, a wiele z nich jest wydalanych w postaci aktywnej z kałem lub moczem [2]. Jest to szczególnie widoczne w przypadku kolistyny podawanej doustnie, która pozostaje niewchłonięta w przewodzie pokarmowym, działając wyłącznie na bakterie przewodu pokarmowego i nie przenikając do płynu mózgowo-rdzeniowego ani jamy opłucnej i otrzewnej. Po podaniu dożylnym kolistyna jest wydalana w niezmięnionej postaci przez nerki, co czyni ją odpowiednią do leczenia zakażeń dróg moczowych. Jej aktywność jest hamowana przez Ca^{2+} i Mg^{2+} .

Kolistyna ma liczne skutki uboczne, w tym neurotoksyczność i nefrotoksyczność, co wyklucza jej stosowanie u osób z niewydolnością nerek. Ponadto może ona wyzwać uwalnianie histaminy i serotoniny przez monocyty, potencjalnie powodując ostrą niewydolność oddechową, co wymaga ostrożności przy podawaniu w postaci aerozolu. Pomimo podobieństwa do polimiksyny B, kolistyna jest mniej toksyczna.

Metodyka badań

Celem pracy było przeprowadzenie adsorpcji za pomocą naturalnego adsorbentu klinoptylolitu, w celu usunięcia siarczanu kolistyny z wody oraz analiza uzyskanych wyników. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem sześciu różnych roztworów wzorcowych, czterech różnych dawek adsorbentu oraz czterech różnych czasów mieszania. Uzyskane roztwory końcowe poddano procesowi sączenia, a następnie dokonano pomiaru absorbancji przesączów w spektrofotometrze UV-Vis. Sporządzono wykresy zależności absorbancji od długości fali oraz stężenia od absorbancji. Ostatnim punktem było znalezienie dawki adsorbentu oraz czasu mieszania, dla których efektywność procesu adsorpcji była największa.

Charakterystyka farmaceutyka

Stosowany w badaniach siarczan kolistyny w formie proszkowej, pochodził od SigmaAldrich i jego parametry jakościowe odpowiadały Pharmaceutical Secondary Standards.

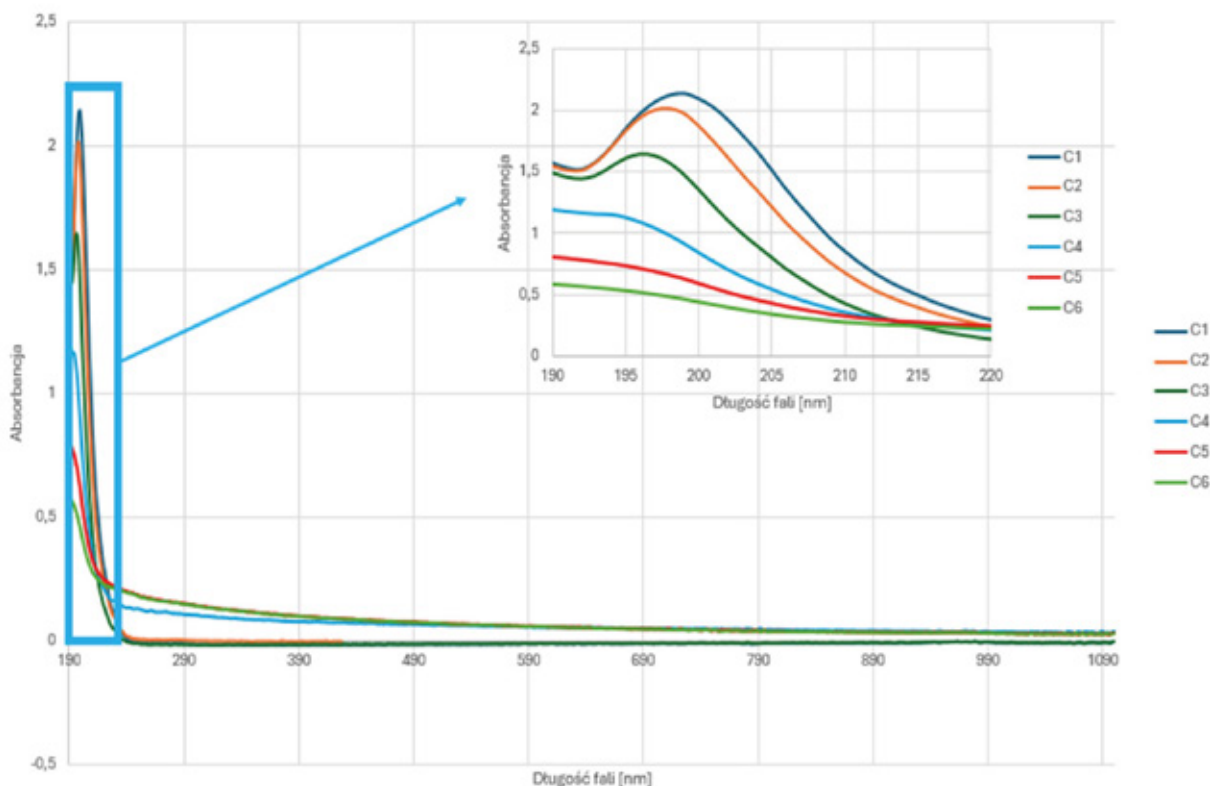
Charakterystyka adsorbentu

Jako materiał adsorpcyjny zastosowano handlowy zeolit. W skład zastosowanego zeolitu wchodzi: klinoptylolit > 84%, krystobalit 8%, glina 4%, plagioklaz 3-4% oraz rutil 0,1-0,3%. Klinoptylolit składa się z pierwiastków śladowych, takich jak: potas, sód, wapń, magnez i żelazo.

Procedura badań

Badania prowadzono w temperaturze wynoszącej 20 °C. Przebieg eksperymentu podzielony był na kilka etapów:

- pierwszy etap – przygotowanie roztworów wzorcowych (roztwór wodny siarczanu kolistyny o określonych stężeniach wg. tab. 2);
- drugi etap – odmierzanie mas zeolitu. W doświadczeniu stosowano następujące dawki adsorbentów: 0,1 g/l; 0,5 g/l; 1,0 g/l; 2,0 g/l, które zostały przeliczone i odważone w odniesieniu do objętości stosowanego roztworu wzorcowego;
- trzeci etap – przygotowanie próbek do sorpcji. Do buteleczek szklanych z korkiem ze szlifem przenoszono, w sposób ilościowy, odpowiednie dawki adsorbentu. Objętość roztworu wzorcowego wynosiła 50 ml i była odmierzona za pomocą cylindra miarowego;
- czwarty etap – mieszanie powstałych roztworów w wytrząsarce, w stałej temperaturze. Czas mieszania roztworów wzorcowych z adsorbentem ustalono na 15 min, 30 min, 60 min i 120 min. Buteleczki z roztworami umieszczono w wytrząsarce POL-EKO SK L330 PRO, która znajdowała się w ciepłarni. Dzięki temu możliwe było przeprowadzenie procesu adsorpcji w stałej temperaturze wynoszącej 20°C.;
- piąty etap – sączenie z zastosowaniem zestawu do sączenia próżniowego oraz sączków membranowych MCE o porowatości 0,45 µm i średnicy 47 mm;
- szósty etap – pomiar absorbancji roztworów wzorcowych oraz przesączów w spektrofotometrze UV-Vis photoLab 7600UV-VIS Xylem Analytics Germany (WTW). Badanie prowadzono w całym możliwym zakresie długości fali, tj. od 190-1100 nm. Stosowano kuwetę kwarcową o długości drogi optycznej wynoszącej 10 mm. Początkowo zarejestrowano linię odniesienia poprzez pomiar absorbancji dla wody destylowanej.



Rys. 1. Zależność absorbancji od długości fali dla roztworów wzorcowych
Fig. 1. Dependence of absorbance on wavelength for standard solutions

Tabela 2. Stężenia roztworów siarczanu kolistyny
Table 2. Concentrations of colistin sulfate solutions

Oznaczenie roztworu wzorcowego	Stężenie roztworu wzorcowego, [g/l]
C ₁	0,100
C ₂	0,075
C ₃	0,050
C ₄	0,025
C ₅	0,010
C ₆	0,005

Wyniki badań

Pierwszym krokiem podczas analizy wyników było określenie zależności absorbancji od długości fali dla sześciu roztworów wzorcowych (Rys. 1).

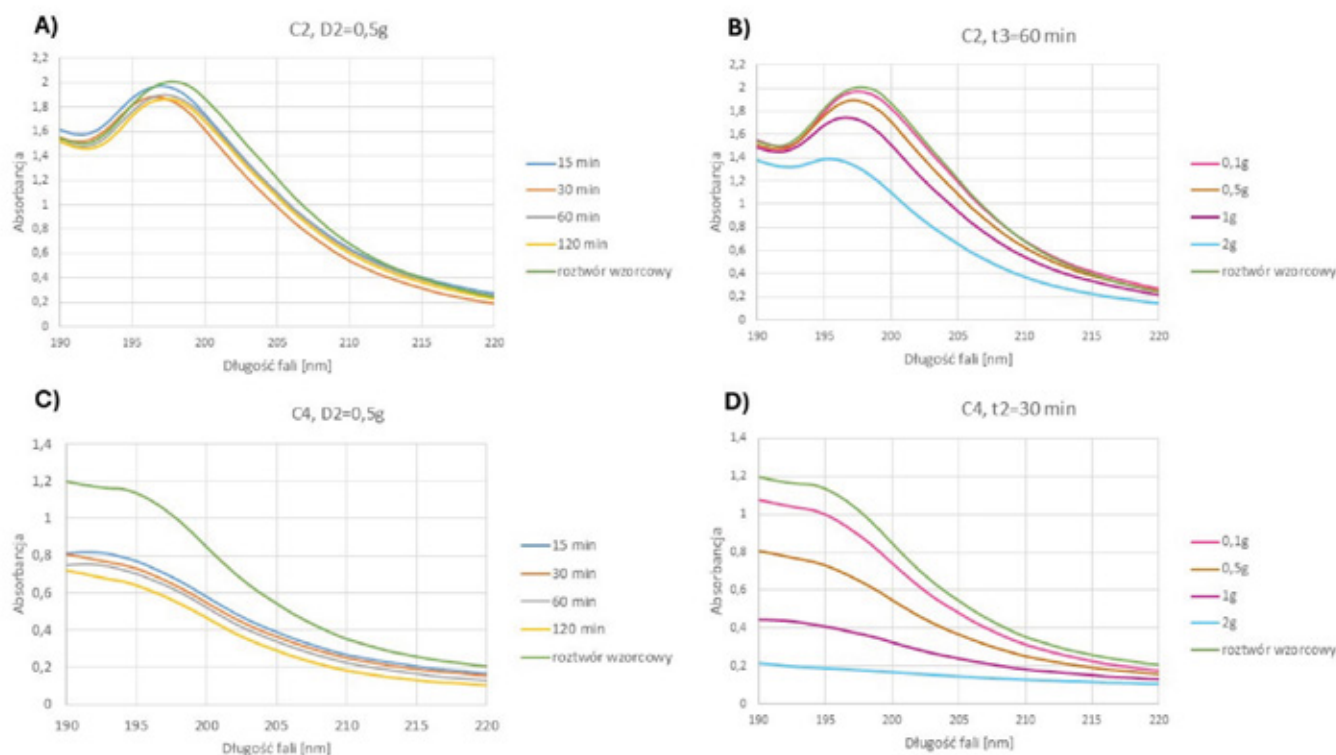
Uzyskane widma absorbancji dla roztworów wyjściowych pozwalają stwierdzić, że wraz ze spadkiem stężenia roztworu jego absorbancja spada. Widma były mierzone w zakresie 190-1100 nm, jednak ze względu na to, że od 220 nm krzywa jest już stała i bliska zeru to wszystkie kolejne wykresy sporządzono w zakresie od 190 do 220 nm.

Dalsze opracowanie wyników przeprowadzono osobno dla każdego stężenia roztworu wzorcowego. Analizowano zależność absorbancji od długości fali ze względu na stałe dawki adsorbentu i różne czasy mieszania lub ze względu na stały czas mieszania i różne dawki adsorbentu. Przykładowe wyniki przedstawiono na rys. 2.

Dla roztworu wzorcowego C₁, którego stężenie początkowe wynosiło 0,1 g/l, zauważono, że dawki adsorbentu 0,1g i 0,5g były niewystarczające, aby zaszedł proces efektywnej adsorpcji. Wartości absorbancji przy zastosowaniu tych dawek były takie same jak dla roztworu wzorcowego. Dla dawki adsorbentu równej 1g, wartość absorbancji miała najwyższą wartość, co jest zgodne z założeniami teoretycznymi. Można stwierdzić, że w tym przypadku adsorpcja zaszła, ale w bardzo niewielkim stopniu. Dla dawki 2g adsorpcja zaszła. Najlepszy rezultat uzyskano dla czasu mieszania 120 minut. Podczas mieszania 15, 30 i 60 minut proces adsorpcji przebiegł podobnie. Jeżeli chodzi o analizę wyników względem stałego czasu, to dla każdego okresu pomiarowego najlepszy rezultat uzyskano stosując dawkę 2g. Wraz z wydłużaniem czasu mieszania, efektywność adsorpcji utrzymywała się na podobnym poziomie. Najlepszy wynik uzyskano dla dawki 2g i czasu mieszania równego 120 minut.

Dla roztworu wzorcowego C₂ stwierdzono, że dawka adsorbentu równa 0,1g była niewystarczająca do zajścia procesu adsorpcji. Dla dawki adsorbentu równej 0,5 g, adsorpcja zaszła w niewielkim stopniu niemalże identycznie dla każdego czasu mieszania. Dla dawki 1g proces adsorpcji zaszedł podobnie dla każdego czasu mieszania i był nieznacznie efektywniejszy niż dla poprzedniej dawki. W przypadku dawki 2g proces adsorpcji zaszedł efektywniej niż dla dawki 1g i identycznie pod względem czasu mieszania. Czas mieszania równy 15 min był efektywny jedynie dla dawki adsorbentu równej 2g. Wydłużanie czasu mieszania w bardzo niewielkim stopniu poprawiało proces adsorpcji, jednak nie wpływało na jej efektywność w takim stopniu jak zwiększanie dawki. Najlepszy rezultat osiągnięto dla dawki adsorbentu równej 2g przy dowolnym czasie mieszania.

W przypadku roztworu wzorcowego C₃ stwierdzono, że dla dawki adsorbentu 0,1g, widmo jest podobne jak dla dwóch wcześniejszych roztworów wzorcowych. Ze względu na niemal identyczne krzy-



Rys. 2. Zależność absorbancji od długości fali dla roztworu wzorcowego: A) C₂ oraz stałej dawki adsorbentu D₂=0,5g; B) C₂ oraz stałego czasu mieszania t₂=30 min; C) C₄ oraz stałej dawki adsorbentu D₂=0,5g; D) C₄ oraz stałego czasu mieszania t₂=30 min.

Fig. 2. Dependence of absorbance on wavelength for the standard solution: A) C₂ and a constant dose of adsorbent D₂=0.5 g; B) C₂ and a constant mixing time t₂=30 min; C) C₄ and a constant dose of adsorbent D₂=0.5 g; D) C₄ and a constant mixing time t₂=30 min

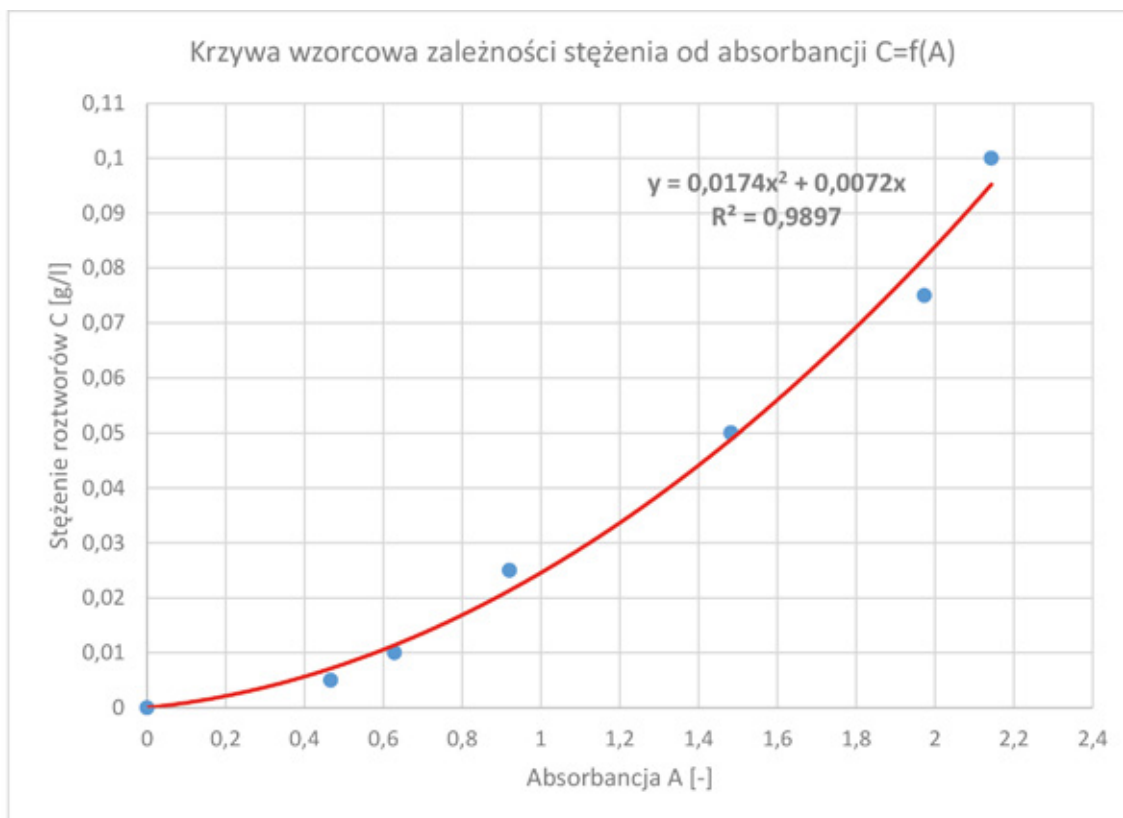
we, adsorpcja nie zaszła dla każdego czasu mieszania. Dla dawki 0,5g adsorpcja zaszła w niewielkim stopniu, porównywalnie dla wszystkich okresów mieszania. Dla dawki 1g proces adsorpcji był efektywniejszy niż dla dawki 0,5g a ponadto porównując ten sam wykres dla dwóch poprzednich stężeń (C_1 , C_2) stwierdzono, że w tym przypadku także uzyskano lepsze rezultaty, co oczywiście wiąże się z mniejszym stężeniem antybiotyku w roztworze C_3 . Dla dawki 2g proces adsorpcji zaszedł już efektywnie. Najlepszy rezultat uzyskano dla czasu 120 minut. Jeżeli chodzi o analizę wyników względem stałego czasu, to dla każdego okresu pomiarowego najlepszy rezultat uzyskano stosując dawkę 2g. Podobnie jak w poprzednim przypadku, wydłużanie czasu mieszania w niewielkim stopniu poprawiało adsorpcję, jednak nie wpływało na jej efektywność tak, jak zwiększanie dawki. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki adsorbentu 2g przy czasie mieszania równym 120 minut.

Analizując wykresy absorbancji dla roztworu wzorcowego C_4 stwierdzono, że dla dawki 0,1g zaszła zmiana w porównaniu do wcześniejszych roztworów wzorcowych, ponieważ taka dawka okazała się wystarczająca, aby w niewielkim stopniu zaszedł proces adsorpcji. Dodatkowo najlepszy rezultat uzyskano dla 120 minut mieszania. Pozostałe czasy dały podobny wynik. Dla dawki 0,5g efektywność adsorpcji wzrosła. W tym przypadku obserwujemy, że czas mieszania miał wpływ na proces adsorpcji. Tak jak zakłada teoria, najlepsze rezultaty dało mieszanie roztworu 120 minut, następnie 60 minut, kolejno 30 minut i ostatecznie 15 minut. Dla dawki 1g efektywność adsorpcji ponownie wzrosła w porównaniu do dawki 0,5g. Najbardziej wydajne okazało się mieszanie roztworu 120 minut. W przypadku pozostałych czasów wyniki były bardzo zbliżone. Ostatecznie zastosowanie dawki 2g niemalże całkowicie wyeliminowało antybiotyk z wody. Ponownie najlepszą efektywność adsorpcji uzyskano dla czasu mieszania równego 120 minut. Analizując widma pod względem stałości

czasu można stwierdzić, że dla czasów mieszania: 15, 30 i 60 minut są one bardzo zbliżone do siebie. Dopiero mieszanie roztworu 120 minut znacząco poprawiło efektywność adsorpcji dla dawki 1g i w niewielkim stopniu dla dawek: 0,1g, 0,5g, 2g. Najlepszy rezultat usuwania antybiotyku uzyskano dla dawki 2g i czasu mieszania równego 120 minut.

Dla roztworu wzorcowego C_5 stwierdzono, że adsorpcja zaszła dla każdej dawki adsorbentu. Dla stałej dawki 0,1g wydłużenie czasu mieszania poprawiło efektywność adsorpcji. Dawka 0,5g znacząco polepszyła wydajność procesu adsorpcji. Zwiększenie dawki do 1g poprawiło proces adsorpcji jednak w niewielkim stopniu, tak samo jak zastosowanie dawki 2g. Dla tego stężenia roztworu wzorcowego zauważono, że wydłużanie czasu mieszania znacząco poprawia proces adsorpcji. Największą różnicę stwierdzono przy wydłużeniu czasu mieszania z 30 minut do 60 minut, trochę mniejszą podczas wydłużenia czasu mieszania z 60 minut na 120 minut. Można wywnioskować, że zwiększanie dawki adsorbentu i wydłużenie czasu mieszania w podobnym stopniu poprawiają efektywność procesu adsorpcji. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki 2g i czasu mieszania 120 minut.

Dla roztworu wzorcowego C_6 stwierdzono, że zastosowanie najniższej dawki adsorbentu efektywnie wpłynęło na proces adsorpcji. Dla czasu mieszania 120 min. absorbancja zmalała prawie do zera. Zastosowanie dawki 0,5g również poprawiło proces adsorpcji, jednak nie w tak dużym stopniu jak w przypadku dawki 0,1g. Dawka adsorbentu równa 1g poprawiła adsorpcję roztworu o czasie mieszania równym 30 minut. Natomiast dawka 2g prawie w ogóle nie poprawiła procesu adsorpcji. Tak jak dla poprzedniego roztworu widzimy, że im dłuższy czas mieszania tym większa wydajność procesu. Największą zmianę widzimy poprzez wydłużenie czasu mieszania z 30 minut na 60 minut. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki adsorbentu równej 2g i czasu mieszania równego 120 minut.



Rys. 3. Krzywa wzorcową zależności stężenia od absorbancji
 Fig. 3. Standard curve of the dependence of concentration on absorbance

Kolejnym krokiem było wyznaczenie krzywej wzorcowej zależności stężenia C od absorbancji A dla danej długości fali. Wybrano taką długość fali dla której wartość absorbancji roztworu wzorcowego C₁ była najwyższa, czyli wartość 2,143 dla długości fali równej 199 nm. Dla uzyskanej długości fali odczytano wartości absorbancji dla pozostałych roztworów wzorcowych (C₂, C₃, C₄, C₅, C₆). Uzyskane wyniki zamieszczono w tabeli 3, dodając jeszcze punkt początku układu współrzędnych (0,0).

Tabela 3. Wartości absorbancji roztworów wzorcowych dla długości fali równej 199 nm

Table 3. Absorbance values of standard solutions for a wavelength of 199 nm

Nazwa	Absorbancja dla długości fali 199 nm, [-]	Stężenie roztworu wzorcowego C, [g/l]
Początek układu współrzędnych	0,000	0,000
C ₆	0,466	0,005
C ₅	0,628	0,010
C ₄	0,920	0,025
C ₃	1,482	0,050
C ₂	1,973	0,075
C ₁	2,143	0,100

Na podstawie danych zawartych w tab. 3 sporządzono wykres zależności stężenia roztworu od absorbancji, który przedstawiono na rysunku 3.

Do uzyskanych punktów dopasowano wielomianową linię trendu o równaniu:

$$y=0,0174x^2+0,0072x \quad (1)$$

Współczynnik determinacji R² = 0,9897.

Podstawiając za x – absorbancje A otrzymujemy wzór na stężenie roztworu po procesie adsorpcji C_a:

$$C_a = 0,0174 \cdot A^2 + 0,0072 \cdot A \left[\frac{g}{l} \right] \quad (2)$$

Kolejnym wzorem wykorzystanym w dalszej analizie jest wzór na wydajność procesu adsorpcji:

$$W = \frac{C - C_a}{C} \cdot 100 [\%] \quad (3)$$

gdzie:

C – stężenie roztworu wzorcowego [g/l],

C_a – stężenie roztworu po procesie adsorpcji [g/l].

Korzystając ze wzorów: (2) oraz (3) obliczono stężenie farmaceutyku po adsorpcji wraz z wydajnością procesu adsorpcji dla każdego z 96 pomiarów. Uzyskane wyniki zamieszczono na rys. 4. Na rysunku zastosowano oznaczenie np. C1_01_15, które oznacza wyniki dla adsorpcji roztworu o stężeniu C₁ przy zastosowaniu dawki adsorbentu 0,1 g/l i czasie adsorpcji 15 minut.

Dla roztworu wzorcowego C₁ i dawki adsorbentu 0,1g adsorpcja zaszła w niewielkim zakresie. Wraz ze zwiększaniem dawki wydajność procesu adsorpcji rosła. Dla tego roztworu tylko w przypadku dawki 2g widzimy zależność poprawy wydajności adsorpcji od czasu mieszania. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki adsorbentu równej 2g i czasu mieszania 120 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 53,6%.

Dla roztworu wzorcowego C₂ i dawki adsorbentu 0,1g adsorpcja nie zaszła. Dawka 0,5g była już wystarczająca, aby proces adsorpcji zaszedł w niewielkim stopniu. Dla tego roztworu nie widzimy zależności poprawy wydajności adsorpcji wraz ze zwiększaniem

czasu mieszania. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki adsorbentu równej 2g i czasu mieszania równego 30 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 57,5%.

Dla roztworu wzorcowego C₃ i dawki adsorbentu 0,1g adsorpcja zaszła w niewielkim stopniu dla 15 minut i 120 minut. Wraz ze zwiększaniem dawki wydajność procesu adsorpcji rosła. W tym przypadku podobnie jak dla roztworu C₂ nie występuje zależność poprawy wydajności adsorpcji wraz ze zwiększaniem czasu mieszania. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki adsorbentu równej 2g i czasu mieszania równego 15 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 86,0 %.

Dla roztworu wzorcowego C₄ i dawki adsorbentu 0,1g adsorpcja zaszła już w ponad 30%. Wraz ze zwiększaniem dawki adsorbentu wydajność procesu rośnie. Dodatkowo wydłużenie czasu mieszania również poprawia efektywność procesu adsorpcji. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki 2g i czasu mieszania równego 120 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 96,3%.

Dla roztworu wzorcowego C₅ adsorpcja zaszła w każdym przypadku. Wraz ze zwiększaniem dawki adsorbentu wydajność procesu rośnie. Dodatkowo wydłużenie czasu mieszania również poprawia efektywność procesu adsorpcji. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki 2g i czasu mieszania równego 120 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 94,4%.

Dla roztworu wzorcowego C₆ najniższa wydajność adsorpcji wyniosła aż 38,1% dla dawki 0,1g i czasu mieszania równego 15 minut. Podobnie jak dla dwóch wcześniejszych roztworów wraz ze zwiększaniem dawki adsorbentu wydajność procesu rośnie. Dodatkowo wydłużenie czasu mieszania również poprawia efektywność procesu adsorpcji. Najlepszy rezultat uzyskano dla dawki 1g i czasu mieszania równego 120 minut. Efektywność procesu adsorpcji wyniosła 90,7%.

Podsumowanie

Celem prowadzonych badań było przeprowadzenie adsorpcji przy użyciu naturalnego adsorbentu klinoptylolitu, w celu usunięcia siarczanu kolistyny z roztworu wodnego oraz analiza uzyskanych wyników.

Z przeprowadzonej analizy można wnioskować, że na efektywność procesu adsorpcji miało wpływ kilka czynników, takich jak: początkowe stężenie farmaceutyku (stężenie roztworu wzorcowego), zastosowana dawka adsorbentu oraz czas mieszania roztworu w wytrząsarce.

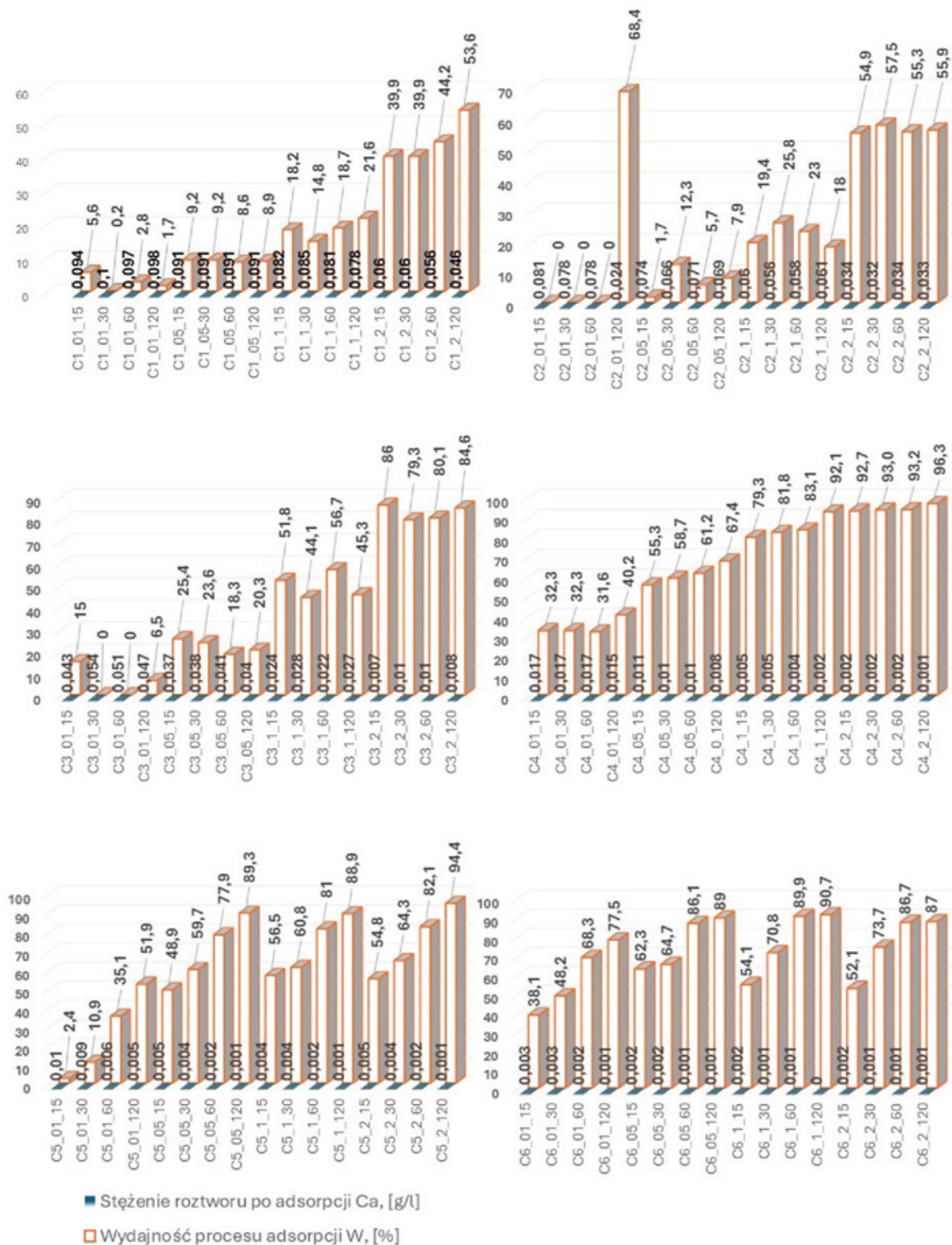
Przy wysokich stężeniach farmaceutyku (roztwory C₁, C₂) konieczne jest zastosowanie wyższych dawek adsorbentu (1g, 2g), aby adsorpcja zaszła. Chociaż nawet dla najwyższej badanej dawki adsorbentu, efektywność procesu adsorpcji nie jest wystarczająca, bo wynosi dla roztworu C₁ – 53,6% a dla roztworu C₂ – 57,5%.

Wraz ze zmniejszaniem stężenia farmaceutyku efektywność adsorpcji rośnie. Najlepszą wydajność procesu uzyskano dla roztworu C₄. Jednak biorąc pod uwagę wszystkie wyniki dla danego roztworu, to dla roztworu C₆ są one najwyższe, gdyż dla każdej zastosowanej dawki adsorpcja była efektywna.

Jeżeli chodzi o zależność efektywności adsorpcji od dawki adsorbentu, to dla każdego roztworu obserwujemy, że wraz ze zwiększaniem dawki poprawia się również wydajność procesu. Dodatkowo dla roztworów C₁, C₂, C₃, C₄ zwiększenie dawki adsorbentu ma większy wpływ na wydajność adsorpcji niż wydłużenie czasu mieszania.

W przypadku czasu mieszania dla pierwszych trzech roztworów wzorcowych, nie zaobserwowano jego dużego wpływu na wydajność procesu adsorpcji. Dla roztworów C₄, C₅, C₆ widzimy, że wraz z wydłużeniem czasu mieszania, efektywność procesu adsorpcji rośnie. Dodatkowo dla roztworów: C₅ oraz C₆ wydłużenie czasu mieszania ma większy wpływ na wydajność adsorpcji niż zwiększenie dawki.

Dla roztworów: C₄, C₅ oraz C₆ najlepsze rezultaty efektywności wynoszą ponad 90% co jest już dobrym wynikiem usuwania farmaceutyku z wody.



rys. 4. Zestawienie obliczonych wartości stężenia roztworu po adsorpcji C_a i wydajność adsorpcji siarczanu kolistyny z roztworów wodnych o stężeniach C_1 - C_6 w zależności od dawki adsorbentu (0,1, 0,5, 1, 2 g) oraz czasu mieszania.

Fig. 4. Comparison of the calculated values of the solution concentration after Ca adsorption and the adsorption efficiency of colistin sulfate from aqueous solutions with C_1 - C_6 concentrations depending on the adsorbent dose (0.1, 0.5, 1, 2 g) and mixing time

Dla wszystkich roztworów wynik określający najlepszą efektywność procesu zawiera przynajmniej jedną ze zmiennych: dawka adsorbentu równa 2 g, czas mieszania równy 120 minut (w połowie przypadków aż dwie z nich). Co świadczy o tym, że teoretyczne założenia związane z poprawą efektywności adsorpcji poprzez zwiększenie dawki adsorbentu lub wydłużenie czasu mieszania mają pokrycie w praktyce.

Podsumowując, ogólny zarys badań pokazał, że adsorpcja jest skuteczną metodą usuwania farmaceutyków z wody, a najlepszy rezultat uzyskamy przy odpowiednim dobraniu dawki adsorbentu i czasu mieszania do stężenia farmaceutyku. Dodatkowo wykazano, że klinoptylolit, który zaliczany jest do grupy sorbentów mineralnych, również może znaleźć zastosowanie w procesach adsorpcji kolistyny z roztworów wodnych.

LITERATURA

- [1] Akkam, Y.; Omari, D.; Alhמוד, H.; Alajmi, M.; Akkam, N.2023."Aljarah, I. Assessment of Xenoestrogens in Jordanian Water System: Activity and Identification". *Toxics*, 11, 63. <https://doi.org/10.3390/toxics11010063>.
- [2] Andrade F.F., Silva D., Rodrigues A., Pina-Vaz C. 2020."Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges", *Microorganisms*, , Nov; 8 (11): 1716.
- [3] Anielak, A.M.; Styszko, K.; Kłeczek, A.; Lomińska-Płatek, D. 2022."Humic Substances—Common Carriers of Micropollutants in Municipal Engineering." *Energies*, 15, 8496. <https://doi.org/10.3390/en15228496>.
- [4] Baker, D.R.; Kasprzyk-Hordern, B. 2013."Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: new developments." *Sci. Total Environ*: 454–455, 442–456.
- [5] Baus, T.; Michalska, A. 2018."Presence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment on the Example of Antibiotics and their Impact on Ecosystems". *Eng. Prot. Environ.*, 22, 89 DOI: 10.17512/ios.2019.1.8.
- [6] Bielińska, M.; Nałęcz-Jawecki, G. , 2009 ."Zanieczyszczenie środowiska przyrodniczego lekami. Ocena toksyczności trzech fluorochinolonów dla rzęsy drobnej Lemna Minor". *Biul. Wyd. Farm. WUM*, 4, 24-30.
- [7] Bodzek, M. 2013."Przegląd możliwości wykorzystania technik membranowych w usuwaniu mikroorganizmów i zanieczyszczeń organicznych ze środowiska wodnego". *Inż. Ochr. Środ.* 16, 5.
- [8] Bogdanowicz, A.; Wąsowski, J. 2018."Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during water treatment processes". *Gaz Woda*, 2, 63 DOI: 10.15199/17.2018.2.5.
- [9] Boroń, M.; Pawlas, K. 2015."Pharmaceuticals in aquatic environment – literature review". *Probl. Hig. Epidemiol.*, 96, 357.
- [10] Camacho-Munoz, D., Martin, J., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E.2010."Occurrence, temporal evolution and risk assessment of pharmaceutically active compounds in Doñana Park (Spain)". *J. Hazard. Mater.*, , 183, 602-608.
- [11] Czerwiński, J.; Kłonica, A.; Ozonek, J. 2015."Endocrine disrupting compounds (EDCs) in the aquatic environment and methods of their removal". *Czas. Inż. Ląd. Śr. Archi.*, 62, 27.
- [12] Dogan, A.; Kempinska-Kupeczyk, D.; Kubica, P.; Kot-Wasik, A. 2020."Analysis of chiral pharmaceutical residues in influent and effluent samples at racemic and enantiomeric level using liquid chromatography-tandem mass spectrometry". *Microchem. J.*, 159, 1
- [13] European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>
- [14] Garduño-Jiménez, A.-L.; Durán-Álvarez, J.-C.; Gomes, R.L. 2022."Meta-analysis and machine learning to explore soil-water partitioning of common pharmaceuticals". *Sci. Total Environ.*, 837, 155675.
- [15] Gonzalez-Pleiter, M.; Gonzalo, S.; Rodea-Palomares, I.; Leganes, F.; Rosal, R.; Boltes, K.; Marco, E.; Fernandez-Pinas, F.2013." Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment". *Water Res.* 47 2050–2064, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.020>
- [16] Grisales-Cifuentes, C.M.; Galvis, E.A.S; Porras, J.; Florez, E.; Torres-Palma, R.A.; Acelas, N.2012." Kinetics, isotherms, effect of structure, and computational analysis during the removal of three representative pharmaceuticals from water by adsorption using a biochar obtained from oil palm fiber". *Bioresour. Technol.*, 326, 124753
- [17] Huang, L.; Shen, R.; Shuai, Q. Adsorptive removal of pharmaceuticals from water using metal organic frameworks: A review. *J. Environ. Manage.* 2021, 277, 1
- [18] Khan, N.A.; Ahmed, S.; Vambol, V.; Vambol, S. 2021. *Pharmaceutical Wastewater Treatment Technologies: Concepts and Implementation Strategies*; IWA Publishing: London, UK,
- [19] Kiszkiel-Taudul, I. 2021."Determination of antihistaminic pharmaceuticals in surface water samples by SPE-LC-MS/MS method". *Microchem. J.*, 162, 105874.
- [20] Kosiniak, M. 2019."Study of the effectiveness of diclofenac removal from treated wastewater using Polish ozonation technology". *Instal*, 3:34-39.
- [21] Kosma, C.I., Lambropoulou, D.A., Albanis, T.A.2010."Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece", *J. Hazard. Mater.*, 170, 804-817.
- [22] Kuc, J.; Thomas, M.; Grochowalska, I.; Kulczyk, R.; Mikosz, G.; Mrózek, F.; Janik, D.; Korta, J.; Cwynar, K. 2022."Determination and Removal of Selected Pharmaceuticals and Total Organic Carbon from Surface Water by Aluminum Chlorohydrate Coagulant". *Molecules*, 27, 5740. <https://doi.org/10.3390/molecules27175740>.
- [23] Kwaśny, J. 2021."Pollution of the aquatic environment with pharmaceuticals. Strategic approach to the problem". *Przem. Chem.*, 9/100, 850-854. DOI: 10.15199/62.2021.9.14.
- [24] Langford, K.H., Thomas, K.V. 2009."Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works", *Environ. Int.* 35, 766-770.
- [25] Miksch K. et al. 2016. *Mikrozanieczyszczenia w środowisku – występowanie, interakcje, usuwanie*, Wydawnictwo Środkowo-Pomorskiego Towarzystwa Naukowego Ochrony Środowiska, Koszalin .
- [26] Miksch, K.; Felis, E. 2015."Wykorzystanie sztucznego światła słonecznego do usuwania wybranych farmaceutyków ze środowiska wodnego". *Inż. Ap. Chem.*, 54, 3, 109.
- [27] Mrowiec, B.2015. „Pharmaceuticals – threat to the aquatic environment”. *Edu. Biol. Środ.*, 4, 25.
- [28] Murgolo, S.; De Ceglie, C.; Di Iaconi, C.; Mascolo, G. 2021."Novel TiO₂-based catalysts employed in photocatalysis and photoelectrocatalysis for effective degradation of pharmaceuticals (PhACs) in water: A short review". *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 30, 100473.
- [29] Nava-Andrade, K.; Carbajal-Arizaga, G.G.; Obregon, S.; Rodriguez-Gonzalez, V. 2021."Layered double hydroxides and related hybrid materials for removal of pharmaceutical pollutants from water". *J. Environ. Manage.*, 288, 112399.
- [30] Nozaki, K.; Tanoue, R.; Kunisue, T.; Tue, N.M.; Fujii, S. et al. 2023."Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface water and fish from three Asian countries: Species-specific bioaccumulation and potential ecological risks". *Sci. Total Environ.* 866, 161258.
- [31] Rezka, P.; Balcerzak, W.; Kwaśny, J. 2015."Carbamazepine and other anti-epileptic drugs in the aquatic environment". *Tech. Trans. Environment Eng.*, 1, 18, 111-118. <https://doi.org/10.4467/2353737XCT.15.189.4394>.
- [32] Russo, D.; Siciliano, A.; Guida, M.; Andreozzi, R.; Reis, N.M.; Puma, G.L.; Marotta, R. 2018."Removal of antiretroviral drugs stavudine and zidovudine in water under UV254 and UV254/H₂O₂ processes: Quantum yields, kinetics and ecotoxicology assessment". *J. Hazard. Mater.*, 349, 195–204.

- [33] Service request supporting the Evaluation of Directive 91/271/EEC concerning urban waste water treatment. Evaluative Study. 2019, https://ec.europa.eu/environment/water/water-urbanwaste/pdf/Evaluative%20study_final.pdf
- [34] Shin, J.; Kwak, J.; Lee, Y.-G.; Kim, S.; Choi, M. et al. 2021. "Competitive adsorption of pharmaceuticals in lake water and wastewater effluent by pristine and NaOH-activated biochars from spent coffee wastes: Contribution of hydrophobic and π - π interactions". *Environ. Pollut.* 270, 116244.
- [35] Sigonya, S.; Mokhothu, T.H.; Mokhena, T.C.; Makhanya T.R. 2023. "Mitigation of Non-Steroidal Anti-Inflammatory and Antiretroviral Drugs as Environmental Pollutants by Adsorption Using Nanomaterials as Viable Solution—A Critical Review". *Appl. Sci.* 13, 772. <https://doi.org/10.3390/app13020772>.
- [36] Strade, E.; Kalnina, D.; Kulezycka, J. 2020. "Water efficiency and safe re-use of different grades of water – Topical issues for the pharmaceutical industry". *Water Resour. Ind.*, 24, 1.
- [37] Styszko, K.; Duraka, J.; Malicka, A.; Bochnia, T.; Żaba T. 2021. "The occurrence of chemicals of emerging concern in samples of surface water and wastewater collected in Kraków, Poland". *Desalination Water Treat.* 232, 308-323. doi: 10.5004/dwt.2021.27502.
- [38] Styszko, K.; Nosek, K.; Motak, M.; Bester K. 2015. "Preliminary selection of clay minerals for the removal of pharmaceuticals, bisphenol A and triclosan in acidic and neutral aqueous solutions". *C. R. Chimie* 18, 1134–1142.
- [39] Styszko, K.; Proctor, K.; Castrignanò, E.; Kasprzyk-Hordern, B. 2021. "Occurrence of pharmaceutical residues, personal care products, lifestyle chemicals, illicit drugs and metabolites in wastewater and receiving surface waters of Krakow agglomeration in South Poland". *Sci. Total Environ.*, 768, 1.
- [40] 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". *Emerg. Contam.*, 1, 14-24.
- [41] Szymonik A, Lach J. 2012. "Zagrożenie środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych". *Inż Ochr Śr*, 3, 249-263.
- [42] Śliwka-Kaszyńska, M.; Jakimska-Nagórska, A.; Wasik, A.; Kot-Wasik A. 2019. "Phototransformation of three selected pharmaceuticals, naproxen, 17 α -Ethinylestradiol and tetracycline in water: Identification of photoproducts and transformation pathways". *Microchem. J.* 148, 673–683.
- [43] Velepini, T.; Prabakaran, E.; Pillay, K. 2021. "Recent developments in the use of metal oxides for photocatalytic degradation of pharmaceutical pollutants in water—a review". *Mater. Today Chem.*, 19, 100380.
- [44] Verlicchi, P.; Al Aukidy, M.; Zambello, E. 2012. "Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—a review". *Sci. Total Environ.*, 429, 123.
- [45] Vieno, N.; Tuhkanen, T.; Kronberg, L. 2006. "Removal of Pharmaceuticals in Drinking Water Treatment: Effect of Chemical Coagulation". *Environ. Technol.*, 27, 183–192.
- [46] Wöhler, L.; Niebaum, G.; Krol, M.; Hoekstra, A.Y. 2020. "The grey water footprint of human and veterinary pharmaceuticals". *Water Res.*, X, 7, 100044.
- [47] Wolff, E.; van Vliet, M.T.H. 2021. "Impact of the 2018 drought on pharmaceutical concentrations and general water quality of the Rhine and Meuse rivers". *Sci. Total Environ.*, 778, 1.