

# Farmaceutici u okolišu

M. Periša\* i S. Babić

Zavod za analitičku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije  
Marulićev trg 19, 10 000 Zagreb

## || Sažetak

Farmaceutici su spojevi koji se upotrebljavaju za liječenje ili sprječavanje bolesti ljudi i životinja te kao promotori rasta u veterinarskoj medicini. Posljedica upotrebe farmaceutika je njihova prisutnost u okolišu gdje se zbog različitih fizikalno-kemijskih svojstava vežu na tlo i sediment ili podliježu abiotičkim (hidroliza i fotoliza) ili biotičkim (biološka razgradnja bakterijama i gljivicama) procesima razgradnje. Rezultat navedenih procesa vodi smanjenju koncentracije početne molekule farmaceutika te nastanku novih spojeva koji mogu biti više ili manje stabilni i toksični u odnosu na početnu molekulu farmaceutika. U većini dosadašnjih istraživanja određivane su koncentracije farmaceutika u okolišu, a još uvijek se malo zna o njihovu ponašanju i sudbini u okolišu. Stoga su kroz pojedina poglavlja u ovom radu objašnjeni procesi kojima su farmaceutici podvrgnuti u okolišu.

## || Ključne riječi

Farmaceutici u okolišu, fotoliza, hidroliza, biološka razgradnja, sorpcija

## Uvod

Istraživanjem okoliša posljednjih nekoliko desetljeća pozornost je pomaknuta s konvencionalnih prioritetnih zagađivala kao što su poliklorirani bifenili i policiklički aromatski ugljikovodici na tzv. nova zagađivala.<sup>1,2</sup> Pojam nova zagađivala podrazumijeva spojeve kojima se do sada nije pridavalo značenje kao zagađivalima i koji se sve više ispuštaju u okoliš u količinama koje bi mogle predstavljati potencijalnu opasnost za ekosustav te za koje ne postoji zakonska regulativa o njihovom ispuštanju u okoliš. Jednu od najvažnijih skupina novih zagađivala predstavljaju farmaceutici i sredstva za osobnu higijenu. Navedena skupina obuhvaća velik broj kemijskih spojeva kao što su farmaceutici ili farmaceutski aktivne tvari koje se upotrebljavaju u humanoj i veterinarskoj medicini, sredstva za osobnu higijenu kao i sredstva koja se upotrebljavaju u kućanstvu u svrhu poboljšanja kvalitete svakodnevnog života.<sup>3</sup>

Iako prisutni u niskim koncentracijama, kontinuiran unos farmaceutika u okoliš kao vrlo kompleksnih smjesa može rezultirati većim koncentracijama, dugoročnim i negativnim utjecajima na vodene i kopnene organizme. Stoga se tri farmaceutika, etinil-estradiol,  $\beta$ -estradiol i diklofenak, uz još neka druga zagađivala nalaze na tzv. "listi promatranja" Okvirne direktive o vodama EU-a.<sup>4,5</sup>

## Farmaceutici u okolišu

Farmaceutici se unose u okoliš putem izlučevina, nepropisnim odlaganjem neupotrijebljenih farmaceutika ili far-

maceutika kojima je istekao rok trajanja te upotrebom u akvakulturi kao dodataka prehrani, čime se izravno unose u vodu. Međutim, najvećim izvorom farmaceutika u okoliš smatraju se postrojenja za obradu otpadnih voda, pri čemu učinkovitost njihova uklanjanja ovisi o procesu obrade vode, kao i o uvjetima primijenjenim tijekom procesa.<sup>6,7</sup> U nekim slučajevima izmjerena je veća koncentracija farmaceutika na izlaznom toku postrojenja za obradu otpadnih voda nego na ulaznom toku, što se može povezati s pretvorbom metabolita u početni spoj.<sup>8-14</sup> Prema tome, neučinkovitim uklanjanjem u postrojenjima za obradu otpadnih voda farmaceutici dospijevaju u okoliš putem vodenih tokova kao i putem aktivnog mulja.

## Ponašanje farmaceutika u okolišu

Prilikom procjene ponašanja i sudbine farmaceutika u okolišu važno je poznavanje njihovih fizikalno-kemijskih svojstava poput koeficijenta razdiobe oktanol/voda ( $K_{ow}$ ), koeficijenta razdiobe ( $K_d$ ), konstante ionizacije ( $K_k$ ) te koeficijenta sorpcije na organski ugljik ( $K_{oc}$ ). Navedena fizikalno-kemijska svojstva određuju sorpciju farmaceutika na tlo i sedimenta kao i njihovu sklonost abiotičkim ili biotičkim procesima razgradnje. Abiotički procesi razgradnje uključuju hidrolizu i fotolizu, dok biološka razgradnja podrazumijeva razgradnju farmaceutika bakterijama i gljivicama.

Rezultat procesa razgradnje je smanjenje koncentracije početne molekule farmaceutika te nastanak novih spojeva, tzv. razgradnih i transformacijskih produkata. Pojam transformacija podrazumijeva promjenu u strukturi početne molekule farmaceutika, pri čemu molekulska masa ostaje ista, dok razgradnjom dolazi do cijepanja početne molekule i nastajanja spojeva s drugačijom molekulskom masom.

\* Autor za dopisivanje: dr. sc. Martina Periša  
e-pošta: mperisa@fkit.hr

Razgradni i transformacijski produkti mogu imati drugačija fizikalno-kemijska svojstva od početne molekule farmaceutika, a ima i slučajeva kada su produkti razgradnje toksičniji od početne molekule.

Smanjenje koncentracije farmaceutika ne mora biti nužno rezultat procesa razgradnje s obzirom na to da neki farmaceutici pokazuju izrazitu sklonost sorpciji na čestice tla, sedimenta ili suspendirane čestice prisutne u vodenoj fazi.

## Sorpcija farmaceutika

Sorpcija i desorpcija važni su procesi koji utječe na raspodjelu farmaceutika između vodene i čvrste faze.<sup>15</sup> Postoje različiti mehanizmi sorpcije farmaceutika, kao što su hidrofobne interakcije, sorpcija na organsku tvar, ionska izmjena, tvorba kompleksa s ionima poput  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  ili  $\text{Al}^{3+}$  kao i vodikove veze.<sup>16,17</sup> Sorpcija farmaceutika na tlo i sediment ne ovisi samo o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima ( $K_d$ ,  $K_{oc}$ ,  $K_{ov}$ ,  $K_k$ ) nego i o tipu matice (udio organske tvari i minerala) kao i uvjetima okoliša (pH, temperatura).<sup>18</sup> S obzirom na to da isti farmaceutici u različitim čvrstim uzorcima imaju različite vrijednosti  $K_d$ ,<sup>17</sup> za predviđanje njihova ponašanja u okolišu preporučuje se primjenjivati vrijednosti  $K_{oc}$ .<sup>19</sup> Sorpcija farmaceutika ne ovisi samo o postotku organske tvari nego i o ionskom obliku farmaceutika pri vrijednostima pH značajnima za okoliš. Promjenom pH dolazi do protoniranja ili deprotoniranja ionizirajućih farmaceutika, čime se mijenjaju njihova fizikalno-kemijska svojstva, a time i njihova sklonost sorpciji.<sup>20-22</sup> Osim o pH, sorpcija farmaceutika na čvrstu maticu ovisi i o ionskoj jakosti,<sup>23</sup> kao u slučaju tetraciklina<sup>24</sup> i fluorokinolona,<sup>19,25</sup> koji tvore komplekse s višivalentnim kationima.

Veza farmaceutika na čestice tla i sedimenta ili kompleksiranjem s prisutnim ionima dolazi do smanjenja njihove aktivnosti u okolišu.<sup>26</sup> Međutim, ako farmaceutici pokazuju slabiju sklonost sorpciji na tlo i sediment, postoji mogućnost njihova lakšeg prodiranja u podzemne i površinske vode.

## Biološka razgradnja farmaceutika

Biološka razgradnja farmaceutika ovisi o dvije važne skupine mikroorganizama, bakterijama i gljivicama. Gljivice su prije svega važne za razgradnju farmaceutika u tlu, dok su za njihovu biološku razgradnju u podzemnim i površinskim vodama odgovorne bakterije.<sup>27,28</sup> Mikroorganizmi se koriste farmaceuticima za energiju te kao gradivnim blokovima za svoj rast. Međutim, osim *kataboličke razgradnje* pri kojoj se farmaceutici upotrebljavaju kao jedini izvor ugljika i energije, *kometabolička razgradnja* u prisutnosti prikladnog supstrata za rast (acetat, metanol, glukoza) također je važna. Iako svi navedeni supstrati ubrzavaju biološku razgradnju farmaceutika,<sup>29-33</sup> najpogodniji supstrat su huminske kiseline, sveprisutne komponente prirodnih voda i prirodni izvor organskog ugljika.<sup>34</sup>

Koja će od dva navedena tipa biološke razgradnje, katabolička ili kometabolička, prevladavati ovisi o početnoj kon-

centraciji farmaceutika. Ako je koncentracija farmaceutika velika, tada samo oni služe kao izvor ugljika i energije za mikroorganizme, čak i uz dodatak supstrata za rast u nižim koncentracijama. Kometabolička razgradnja prevladava tek pri veoma niskim koncentracijama farmaceutika i većim koncentracijama pogodnog supstrata.<sup>35</sup> Prema tome, može se pretpostaviti da će kometabolička razgradnja farmaceutika u okolišu prevladavati zbog vrlo niskih koncentracija pri kojima su farmaceutici prisutni u njemu.

Nadalje, brža biološka razgradnja farmaceutika može se očekivati u sedimentu nego u vodi zbog većeg broja mikroorganizama kao i njihove raznolikosti.<sup>27,34,36</sup> Biološka razgradnja farmaceutika uobičajeno ide na početku veoma sporo budući da mikroorganizmima treba određeno vrijeme da prilagode svoje enzime i krenu se koristiti farmaceuticima kao hranom i time ubrzaju njihovu razgradnju.<sup>37</sup> Iz svega navedenog može se zaključiti da razgradnja mikroorganizmima ovisi o mnogo čimbenika, što je uzrok podijeljenosti mišljenja znanstvenika o biološkoj razgradnji pojedinih farmaceutika. Osim svih navedenih čimbenika, biološka razgradnja ovisi i o metodama primijenjenim za procjenu razgradnje farmaceutika. Prilikom utvrđivanja biološke razgradnje farmaceutika preporučuju se postupci ISO 11734:1995 i OECD 301D.<sup>38</sup>

Rezultat biološke razgradnje može biti djelomična razgradnja farmaceutika ili njihova potpuna mineralizacija do ugljikova dioksida i anorganskih soli poput sulfata i nitrata. Međutim, ako biološka razgradnja nije potpuna, rezultat mogu biti produkti stabilniji od početne molekule farmaceutika s različitim toksičnim svojstvima i mogućnošću akumulacije.

## Hidroliza farmaceutika

Hidroliza je jedan od dva važna abiotička procesa razgradnje farmaceutika u prirodnim vodama, osobito za one koji su se pokazali otpornim na razgradnju mikroorganizmima.

Iako je hidroliza jedna od najčešćih kemijskih reakcija kojima farmaceutici mogu biti podvrgnuti u okolišu, literaturnih podataka o njihovoj hidrolitičkoj stabilnosti odnosno nestabilnosti je vrlo malo. Razgradnja hidrolizom pokazala se vrlo značajnom u slučaju  $\beta$ -laktamskih antibiotika gdje do otvaranja  $\beta$ -laktamskog prstena (npr. kod penicilina) može doći zbog hidrolize ili djelovanja  $\beta$ -laktamaze, enzima prisutnog kod bakterija.<sup>28</sup>

Također, postoje znanstvena istraživanja o hidrolitičkoj stabilnosti sulfonamida koja su suprotna. Prema jednim istraživanjima navedeni antibiotici su hidrolitički stabilni, dok su prema drugima nestabilni.<sup>39</sup> Važno je napomenuti da su navedena istraživanja provedena prema različitim testovima. Prema preporukama Europske agencije za medicinu i Uprave za hranu i lijekove laboratorijska ispitivanja za utvrđivanje hidrolitičke stabilnosti farmaceutika u vodi pri vrijednostima pH koja su značajna za okoliš (pH 4 – 9) trebala bi se provoditi prema postupku 111 OECD-a.<sup>40</sup>

Prema tome, ispitivanja hidrolitičke stabilnosti farmaceutika mogu doprinijeti procjeni o njihovoj sudbini u okolišu.

## Fotolitička razgradnja farmaceutika

Za farmaceutike koji su pokazali otpornost na hidrolizu i biološku razgradnju, fotolitička razgradnja je važan abiotički proces njihove razgradnje. Ona se uglavnom javlja u čistim površinskim vodama, dok u zamućenim vodama, rijekama ili jezerima koja su u sjeni drveća ili ako su spojevi prekriveni sedimentom ili tlom ne dolazi do razgradnje zbog nedostatka Sunčeve svjetlosti.<sup>27,41</sup>

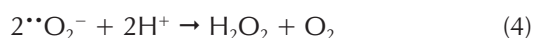
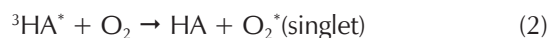
Farmaceutici imaju aromatske prstene,  $\pi$ -konjugirane sustave, heteroatome i druge funkcijske kromoforne skupine koje mogu apsorbirati Sunčevo zračenje. Također, neki farmaceutici imaju skupine poput nitro, fenolnih i nftoksilnih koje su vrlo slične skupinama u pesticidima za koje je pokazano da su podložni fotolitičkoj razgradnji.<sup>42,43</sup> Prema tome, da bi neki farmaceutik bio podložan fotolitičkoj razgradnji, njegov apsorpcijski spektar trebao bi se preklapati sa spektrom Sunčeva zračenja<sup>44</sup> iako većina farmaceutika apsorbira u nižem području elektromagnetskog zračenja kao npr. naproksen ( $\lambda_{\max} = 230$  nm) i diklofenak ( $\lambda_{\max} = 273$  nm).<sup>45</sup>

Naime, apsorpcijom fotona molekula prelazi u pobuđeno stanje u kojem ostaje relativno kratko. Nakon različitih fizikalnih i kemijskih relaksacijskih procesa u pobuđenom stanju, molekula se vraća u početno stanje. Za fotolitičku razgradnju farmaceutika bitni su samo oni procesi koji uzrokuju kemijske promjene u početnoj molekuli te vode smanjenju njihove koncentracije. Omjer množine potrošenog reaktanta (početne molekule farmaceutika) ili nastalog produkta i množine apsorbiranih fotona definiran je kao kvantno iskorištenje ( $\phi$ ).<sup>46</sup> Vrijednosti kvantnog iskorištenja kreću se između 0 i 1, premda su vrijednosti između 0,0001 i 0,1 karakteristične za spojeve koji se razgrađuju pod utjecajem Sunčeva zračenja u nekom razumnom vremenskom razdoblju (vrijeme poluraspada od nekoliko minuta do nekoliko dana).<sup>47</sup> Prema tome, učinkovitost fotolitičke razgradnje ne ovisi samo o apsorpcijskom spektru spoja nego i o njegovu kvantnom iskorištenju. Veće vrijednosti kvantnog iskorištenja i lošije preklapanje apsorpcijskog spektra spoja i Sunčeva zračenja može voditi boljoj razgradnji nego u slučaju manje vrijednosti kvantnog iskorištenja i boljeg preklapanja apsorpcijskog spektra spoja i spektra Sunčeva zračenja.

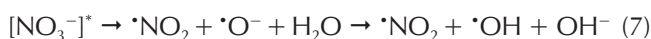
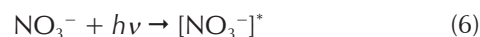
Nadalje, struktura farmaceutika jako utječe na njegovu fotolitičku razgradnju. Drugačije ponašanje uočeno je kod farmaceutika koji pripadaju istoj skupini, poput farmaceutika iz skupine antacida,<sup>47</sup> benzodiazipena<sup>48</sup> te nesteroidnih antiupalnih farmaceutika.<sup>45</sup> Dakle, farmaceutici koji pripadaju istoj skupini ili imaju sličnu strukturu mogu se ponašati sasvim različito. Prema tome, za farmaceutike koji apsorbiraju Sunčevo zračenje (290 – 800 nm) izravna fotolitička razgradnja predstavlja značajan put njihove razgradnje.<sup>49</sup> Za ispitivanje izravne fotolitičke razgradnje eksperimenti se provode u deioniziranoj vodi u koju se dodaje određena koncentracija farmaceutika.<sup>50,51</sup> Međutim, istraživanjem fotolitičke razgradnje farmaceutika u različitim uzorcima voda uočeno je drukčije ponašanje s obzirom na deioniziranu vodu.<sup>52-55</sup>

Drukčije ponašanje farmaceutika u prirodnim vodama može se pripisati otopljenim organskim tvarima i nitrat-

nim ionima, koji su sveprisutni u prirodnom okruženju. Huminske kiseline (HA), kao glavni predstavnici otopljenih organskih tvari, apsorbiraju UV-zračenje u širokom području valnih duljina uzrokujući sporiju fotolitičku razgradnju farmaceutika.<sup>22,23,42</sup> S druge strane, huminske kiseline pod utjecajem UV-zračenja prelaze u pobuđeno stanje ( $^3\text{HA}^*$ ) u kojem izravno reagiraju s molekulama farmaceutika ubrzavajući njihovu razgradnju ili reagiraju s kisikom stvarajući ne samo hidroksilne radikale ( $^{\bullet}\text{OH}$ ) nego i druge reaktivne vrste poput superoksida ( $\text{O}_2^-$ ) te singletnog kisika  $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ :<sup>56-58</sup>



Nitratni ioni također ubrzavaju fotolitičku razgradnju farmaceutika stvaranjem vrlo reaktivnih radikala  $^{\bullet}\text{OH}$  (> 280 nm), koji u konačnici reagiraju s molekulom farmaceutika:<sup>58-60</sup>



Ako je reakcija između farmaceutika i  $^{\bullet}\text{OH}$  radikala zanemariva,<sup>60</sup> rezultat je sporija fotolitička razgradnja. Da bi se ispitalo utječu li radikali  $^{\bullet}\text{OH}$  na fotolitičku razgradnju farmaceutika, u njegovu otopinu se mogu dodati metanol ili propan-2-ol koji uklanjaju radikale  $^{\bullet}\text{OH}$ .<sup>61-63</sup> Ako radikali utječu na fotolitičku razgradnju, drugi razlog sporije razgradnje može biti apsorpcija nitratnih iona u području 200 – 240 nm u kojem i farmaceutici obično imaju svoje maksimume apsorpcije.

Reakcije molekula farmaceutika s reaktivnim vrstama pri čemu dolazi do njihove razgradnje karakteristika je neizravne fotolitičke razgradnje.<sup>48,49,53,57,64</sup> Neizravna fotolitička razgradnja je važan proces za farmaceutike čiji se apsorpcijski spektri slabo preklapaju sa spektrom Sunčeva zračenja i koji imaju malo kvantno iskorištenje. Ispitivanje neizravne fotolitičke razgradnje može se provoditi u prirodnim vodama ili sintetski pripremljenoj vodi. Bolji izbor je sintetski pripremljena voda budući da se može testirati na koji način i u kojoj koncentraciji svaka tvar prisutna u matici uzorka utječe na fotolitičku razgradnju farmaceutika.<sup>50</sup>

Neizravna fotolitička razgradnja važna je za farmaceutike koji su se pokazali otpornim na izravnu fotolitičku razgradnju, kao u slučaju azitromicina.<sup>58</sup> Različiti utjecaj huminskih kiselina na fotolitičku razgradnju potvrđen je za farmaceutike karbamazepin, diklofenak, klofibričnu kiselinu, ofloksacin i propranolol.<sup>59,65</sup> U prva dva slučaja fotolitička razgradnja brža je u prisutnosti huminskih kiselina za razliku od ostala tri farmaceutika za koje je uočena sporija razgradnja. U slučaju nitratnih iona, brža fotolitička raz-

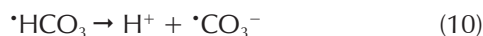


gradnja zapažena je u slučaju karbamazepina, diklofenaka i ofloksacina, dok je fotolitička razgradnja propranolola sporija.

Za razliku od prethodno navedenih slučajeva u kojima su huminske kiseline i nitratni ioni ubrzavali ili usporavali fotolitičku razgradnju farmaceutika, u slučaju tetraciklina navedene tvari nisu imale nikakav utjecaj.<sup>66</sup> Također zane-mariv utjecaj nitratnih iona i huminskih kiselina zabilježen je u slučaju dvaju makrolida, klaritromicina i roksitromicina. Budući da makrolidi ne apsorbiraju Sunčevo zračenje iznad 290 nm, kompleksi s metalnim ionima poput  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  i  $\text{Zn}^{2+}$  mogli bi biti važni za njihovu fotolitičku razgradnju.<sup>58</sup> Kompleksi s  $\text{Fe}^{2+}$  smatraju se fotokemijski najaktivnijima, te bi mogli biti vrlo važni za fotolitičku razgradnju makrolida, što se i pokazalo u slučaju klaritromicina i roksitromicina.<sup>67</sup>

Budući da se prirodne vode razlikuju svojim sastavom kao i koncentracijom prisutnih tvari, vrlo je važno ispitati utjecaj koncentracije pojedinih sastojaka vode na fotolitičku razgradnju farmaceutika. Znanstvenim istraživanjima utvrđeno je da veće koncentracije nitratnih iona i huminskih kiselina mogu rezultirati kraćim<sup>49,62</sup> ili duljim<sup>56</sup> vremenima poluraspada, ovisno o farmaceutiku koji se istražuje.

Osim nitratnih iona i drugi anorganski ioni prisutni u prirodnim vodama, poput kloridnih, fosfatnih, sulfatnih i hidrogenkarbonatnih mogu također utjecati na fotolitičku razgradnju farmaceutika. Hidrogenkarbonatni ioni vežu radikale  $\cdot\text{OH}$ , pri čemu nastaju radikali  $\cdot\text{CO}_3^-$  koji su selektivniji i manje reaktivni od radikala  $\cdot\text{OH}$ .<sup>42,49,60,63</sup>



Rezultat je sporija fotolitička razgradnja farmaceutika ili razgradnja samo lako oksidirajućih organskih spojeva.

Osim različitih koncentracija tvari prisutnih u prirodnim vodama, brzina fotolitičke razgradnje farmaceutika ovisi i o koncentraciji samog farmaceutika. Općenito, povećanje koncentracije farmaceutika vodi smanjenju brzine fotolitičke razgradnje.<sup>44,60,62,68</sup> Nadalje, farmaceutici su vrlo kompleksne molekule s različitim kiselim i baznim funkcij-skim skupinama koje se pod određenim vrijednostima pH ioniziraju ili neioniziraju. Budući da prirodne vode imaju različite vrijednosti pH, može se očekivati da će to uvelike utjecati na fotolitičku razgradnju farmaceutika, što je i potvrđeno za neke farmaceutike.<sup>44,62,63,68</sup>

Nadalje, većina znanstvenih istraživanja temelji se na ispitivanju fotolitičke razgradnje pojedinačnih otopina farmaceutika, što zapravo nije stvarna slika onoga u prirodi. Budući da se farmaceutici u prirodi nalaze u smjesama, vrlo je važno ispitati kako se oni ponašaju u smjesama kada su izloženi Sunčevu zračenju.<sup>50</sup>

Osim spomenutih čimbenika koji utječu na fotolitičku razgradnju farmaceutika u prirodnim vodama, vrlo važni čimbenici su i dubina vode, geografska širina, godišnje doba, vremenski uvjeti (sunčani i oblačni dani), intenzitet Sun-

čeva zračenja.<sup>42,69</sup> Kako bi se procijenio utjecaj navedenih čimbenika, postoje računalni programi, poput GCSOLAR-a ili ABIWAS-a, koji izračunavaju teorijsko vrijeme poluraspada farmaceutika za svaki mjesec na određenoj geografskoj širini. Za proračun vremena poluraspada potrebni su ulazni podatci poput kvantnog iskorištenja, vrijednosti molarog apsorpcijskog koeficijenta u rasponu 290 – 400 nm, intenzitet Sunčeva zračenja, broj sunčanih dana i dubina vode. Kvantno iskorištenje određuje se u deioniziranoj vodi aktinometrijskom metodom.

Rezultat fotolitičke razgradnje farmaceutika mogu biti stabilniji i toksičniji produkti u odnosu na početnu molekulu farmaceutika. U nekim slučajevima i nakon potpune razgradnje početne molekule farmaceutika razgradni produkti ostaju prisutni u otopini, čime potencijalno mogu imati negativan učinak na okoliš. Stoga, osim praćenja brzine fotolitičke razgradnje, važno je identificirati i utvrditi strukture razgradnih produkata.

## Određivanje farmaceutika u vodi

Vrlo niske koncentracije farmaceutika u kompleksnim uzorcima iz okoliša velik su problem prilikom njihove identifikacije i kvantitativnog određivanja. Osim farmaceutika u okolišu su prisutni i njihovi produkti razgradnje nastali kao rezultat različitih biotičkih i abiotičkih procesa. Za određivanje farmaceutika u okolišu uglavnom se primjenjuju plinska i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC) vezane sa spektrometrijom masa (MS).

Primjena plinske kromatografije za analizu farmaceutika ograničena je zbog njihovih fizikalno-kemijskih svojstava poput polarnosti, nehlapljivosti i nestabilnosti pri povišenim temperaturama.<sup>70</sup> Stoga se tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti pokazala kao vrlo dobra tehnika za određivanje polarnih i termički nestabilnih farmaceutika i njihovih metabolita u uzorcima iz okoliša,<sup>71</sup> kao što se može vidjeti iz tablice 1.

Posljednjih nekoliko godina HPLC-MS metode sve više zamjenjuju analitičke metode koje se koriste detektorom s nizom dioda i fluorescentnim detektorom. Fluorescentnim detektorom mogu se postići niske granice dokazivanja, ali u nekim slučajevima potrebno je provesti derivatizaciju kako bi se poboljšala fluorescencijska svojstva analita,<sup>72</sup> dok je detektor s nizom dioda moguće upotrebljavati za određivanje spojeva koji apsorbiraju u području UV/VIS-a te kada se analiziraju jako opterećene otpadne vode u kojima su koncentracije farmaceutika relativno visoke. Iz navedenih razloga spektrometar masa se sve više upotrebljava za identifikaciju i kvantitativno određivanje farmaceutika u uzorcima iz okoliša. Uz niže granice dokazivanja i kvantifikacije, HPLC-MS metode omogućuju određivanje molekulske mase farmaceutika kao i utvrđivanje struktura nepoznatih spojeva.

Kompleksni uzorci iz okoliša s velikim brojem prisutnih interferencija kao i niske koncentracije farmaceutika onemogućavaju njihovo izravno mjerenje. Stoga je potrebno provesti pripremu uzorka s ciljem prevođenja analita u oblik pogodan za analizu, uklanjanja interferencija, čime se po-

većava selektivnost metode, te koncentriranja analita u svrhu njegove lakše identifikacije i kvantitativnog određivanja. U tu svrhu najčešće se primjenjuje ekstrakcija čvrstom fazom (SPE). U usporedbi s tradicionalnim metodama, kao što su ekstrakcija po Soxhletu i ekstrakcija tekuće-tekuće, SPE ima brojne prednosti poput povećane selektivnosti, specifičnosti, manje potrošnje organskog otapala, kraćeg vremena pripreve, jednostavnijeg rukovanja kao i mogućnosti automatizacije.<sup>73</sup>

Kao što se može vidjeti iz tablice 1, koncentracije farmaceutika u podzemnim i površinskim vodama su reda veličine  $\text{ng l}^{-1}$ , dok se veće vrijednosti koncentracija ( $\mu\text{g l}^{-1}$ ) mogu očekivati u otpadnim vodama i izlaznim strujama postrojenja za obradu otpadnih voda. Iako prisutni u malim koncentracijama, farmaceutici mogu utjecati na kvalitetu vode, potencijalno ugroziti izvor pitke vode, ekosustav i ljudsko zdravlje s obzirom na to da se kontinuirano unose u okoliš.

Tablica 1 – Pregled metoda određivanja farmaceutika u različitim uzorcima voda  
Table 1 – Review of methods for pharmaceuticals determination in different water samples

Farmaceutik Pharmaceutical	Matica Matrix	Analitička metoda Analytical method	LOQ/LOD	Iskoristivost Recovery	Kvantificirane koncentracije Quantified concentrations	Lit. izvori Refs.
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	68 $\text{ng l}^{-1}$ /np	102 %	nd	[14]
sulfametazin sulfamethazine			42 $\text{ng l}^{-1}$ /np	98 %	39 $\text{ng l}^{-1}$	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			62 $\text{ng l}^{-1}$ /np	101 %	343–641 $\text{ng l}^{-1}$	
trimetoprim trimethoprim			21 $\text{ng l}^{-1}$ /np	47 %	110–168 $\text{ng l}^{-1}$	
<i>N</i> <sup>4</sup> -acetilsulfametoksazol <i>N</i> <sup>4</sup> -acetylsulfamethoxazole			212 $\text{ng l}^{-1}$ /np	91 %	518–943 $\text{ng l}^{-1}$	
+ makrolidi + macrolides			3–214 $\text{ng l}^{-1}$ /np	47–108 %	22–641 $\text{ng l}^{-1}$	
sulfadiazin sulfadiazine			podzemna voda	SPE-LC-QqLIT-MS	2,15 $\text{ng l}^{-1}$ /0,65 $\text{ng l}^{-1}$	
sulfametazin sulfamethazine	groundwater površinska voda	143 $\text{ng l}^{-1}$ /43 $\text{ng l}^{-1}$	103 %		10,7 $\text{ng l}^{-1}$	
sulfametoksazol sulfamethoxazole	surfacewater otpadna voda	0,83 $\text{ng l}^{-1}$ /0,25 $\text{ng l}^{-1}$	< 50 %		241,6 $\text{ng l}^{-1}$	
<i>N</i> <sup>4</sup> -acetilsulfametazin <i>N</i> <sup>4</sup> -acetylsulfamethazine	wastewater	1536 $\text{ng l}^{-1}$ /460 $\text{ng l}^{-1}$	92 %		< LOD	
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/1,6 $\text{ng l}^{-1}$	88–93 %	< LOD	[74]
sulfametazin sulfamethazine			np/0,9 $\text{ng l}^{-1}$	92–93 %	< LOD	
sulfametoksazol sulfamethaxazole			np/1,7 $\text{ng l}^{-1}$	102–103 %	206–542 $\text{ng l}^{-1}$	
<i>N</i> <sup>4</sup> -acetilsulfametazin <i>N</i> <sup>4</sup> -acetylsulfamethazine			np/0,7 $\text{ng l}^{-1}$	102 %	< LOD	
<i>N</i> <sup>4</sup> -acetilsulfametoksazol <i>N</i> <sup>4</sup> -acetylsulfamethoxazole			np/1,4 $\text{ng l}^{-1}$	107 %	35–66 $\text{ng l}^{-1}$	
trimetoprim trimethoprim			np/1,1 $\text{ng l}^{-1}$	92–100 %	16–349 $\text{ng l}^{-1}$	
sulfametoksazol sulfamethoxazole	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/50 $\text{ng l}^{-1}$	120 %	< LOD	[75]
<i>N</i> <sup>4</sup> -acetilsulfametoksazol <i>N</i> <sup>4</sup> -acetylsulfamethoxazole	površinska voda		np/50 $\text{ng l}^{-1}$	56 %	690–2200 $\text{ng l}^{-1}$	
trimetoprim trimethoprim	surface water		np/10 $\text{ng l}^{-1}$	123 %	83–270 $\text{ng l}^{-1}$	

Farmaceutik Pharmaceutical	Matica Matrix	Analitička metoda Analytical method	LOQ/LOD	Iskoristivost Recovery	Kvantificirane koncentracije Quantified concentrations	Lit. izvori Refs.
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/0,01–1,38 ng l <sup>-1</sup>	60–80 %	8,75–286 ng l <sup>-1</sup>	[76]
sulfametazin sulfamethazine			–	30–50 %	0,458–36,4 ng l <sup>-1</sup>	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			–	30–100 %	10,8–284 ng l <sup>-1</sup>	
N <sup>4</sup> -acetilsulfametazin N <sup>4</sup> -acetylsulfamethazine			–	35–70 %	0,43–16,4 ng l <sup>-1</sup>	
N <sup>4</sup> -acetilsulfametoksazol N <sup>4</sup> -acetylsulfamethoxazole			–	30–110 %	3,23–67,4 ng l <sup>-1</sup>	
+ drugi sulfonamidi + other sulfonamides			–	30–120 %	0,08–522 ng l <sup>-1</sup>	
sulfadiazin sulfadiazine	otpadna voda wastewater izvorska voda spring water	SPE-LC-ESI-MS/MS	10 ng l <sup>-1</sup> /1 ng l <sup>-1</sup>	90,4–117,4 %	14,1–697,4 µg l <sup>-1</sup>	[77]
sulfametazin sulfamethazine			5 ng l <sup>-1</sup> /0,5 ng l <sup>-1</sup>	87,4–106,0 %	nd	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			5 ng l <sup>-1</sup> /0,5 ng l <sup>-1</sup>	93,1–111,4 %	0,5–12,5 µg l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim			50 ng l <sup>-1</sup> /5 ng l <sup>-1</sup>	47,0–117,0 %	1,6–3,5 µg l <sup>-1</sup>	
ciprofloksacin ciprofloxacin			10 ng l <sup>-1</sup> /1 ng l <sup>-1</sup>	46,5–68,9 %	nd	
enrofloksacin enrofloxacin			5 ng l <sup>-1</sup> /0,5 ng l <sup>-1</sup>	61,5–79,2 %	1,06–84,2 µg l <sup>-1</sup>	
norfloksacin norfloxacin			10 ng l <sup>-1</sup> /1 ng l <sup>-1</sup>	72,4–114,0 %	0,05–0,06 µg l <sup>-1</sup>	
febantel febantel			1 ng l <sup>-1</sup> /0,1 ng l <sup>-1</sup>	96,0–99,5 %	0,003–0,4 µg l <sup>-1</sup>	
prazikvantel praziquantel			1 ng l <sup>-1</sup> /0,1 ng l <sup>-1</sup>	64,3–116,5 %	nd	
sulfametoksazol sulfamethoxazole	voda za piće drinking water	SPE-UPLC- -QqLIT-MS/MS	18 ng l <sup>-1</sup> /5,5 ng l <sup>-1</sup>	81 %	432 ng l <sup>-1</sup>	[78]
trimetoprim trimethoprim	podzemna voda		8,1 ng l <sup>-1</sup> /2,4 ng l <sup>-1</sup>	67 %	259 ng l <sup>-1</sup>	
ciprofloksacin ciprofloxacin	ground water površinska voda		23 ng l <sup>-1</sup> /7 ng l <sup>-1</sup>	140 %	278 ng l <sup>-1</sup>	
albedazol albednazole	surface water		10,5 ng l <sup>-1</sup> /3,2 ng l <sup>-1</sup>	130 %	nd	
+ drugi + others	otpadna voda wastewater		–	22–146 %	5–20130 ng l <sup>-1</sup>	
sulfadiazin sulfadiazine	površinska voda surface water	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/1 ng l <sup>-1</sup>	92 %	10–1000 ng l <sup>-1</sup>	[79]
sulfametazin sulfamethazine			np/1 ng l <sup>-1</sup>	93 %		
sulfametoksazol sulfamethoxazole			np/3 ng l <sup>-1</sup>	87 %		
N <sup>4</sup> -acetilsulfadiazin N <sup>4</sup> -acetylsulfadiazine			np/5 ng l <sup>-1</sup>	104 %		
N <sup>4</sup> -acetilsulfametazin N <sup>4</sup> -acetylsulfamethazine			np/5 ng l <sup>-1</sup>	95 %		
N <sup>4</sup> -acetilsulfametoksazol N <sup>4</sup> -acetylsulfamethoxazole			np/5 ng l <sup>-1</sup>	91 %		

Farmaceutik Pharmaceutical	Matica Matrix	Analitička metoda Analytical method	LOQ/LOD	Iskoristivost Recovery	Kvantificirane koncentracije Quantified concentrations	Lit. izvori Refs.
sulfadiazin sulfadiazine			15 µg l <sup>-1</sup> /10 µg l <sup>-1</sup>	94,1–97,8 %		
sulfametazin sulfamethazine	površinska voda		15 µg l <sup>-1</sup> /10 µg l <sup>-1</sup>	92,7–93,3 %		
trimetoprim trimethoprim	surface water	SPE-LC-DAD	25 µg l <sup>-1</sup> /15 µg l <sup>-1</sup>	94,4–97,6 %	np	[80]
enrofloksacin enrofloxacin	otpadna voda wastewater		1 µg l <sup>-1</sup> /0,5 µg l <sup>-1</sup>	91,0–96,9 %		
norfloksacin norfloxacin			0,75 µg l <sup>-1</sup> /0,5 µg l <sup>-1</sup>	92,3–93,4 %		
sulfadiazin sulfadiazine			0,8 µg l <sup>-1</sup> /0,3 µg l <sup>-1</sup>	49–61 %	100 ng l <sup>-1</sup>	
sulfametazin sulfamethazine	površinska voda		3,6 µg l <sup>-1</sup> /1,3 µg l <sup>-1</sup>	68–75 %	nd	
sulfametoksazol sulfamethoxazole	surface water	SPE-LC-ESI-MS/MS	2,5 µg l <sup>-1</sup> /0,9 µg l <sup>-1</sup>	77–81 %	2460 ng l <sup>-1</sup>	[81]
+ drugi sulfonamidi + other sulfonamides	otpadna voda wastewater		0,2–3,7 µg l <sup>-1</sup> / 0,6–10,2 µg l <sup>-1</sup>	32–93 %	5 ng l <sup>-1</sup>	
sulfadiazin sulfadiazine			20 µg l <sup>-1</sup> /10 µg l <sup>-1</sup>	93,0 %	111,4 µg l <sup>-1</sup>	
sulfametazin sulfamethazine	otpadna voda wastewater		20 µg l <sup>-1</sup> /10 µg l <sup>-1</sup>	94,5 %	107–500 µg l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim	površinska voda	SPE-HPLC-DAD	30 µg l <sup>-1</sup> /10 µg l <sup>-1</sup>	97,9 %	nije kvantificiran not quantified	[82]
enrofloksacin enrofloxacin	surface water		1,5 µg l <sup>-1</sup> /0,1 µg l <sup>-1</sup>	95,6 %	23,7 µg l <sup>-1</sup>	
+ drugi + others			60–100 µg l <sup>-1</sup> / 30–40 µg l <sup>-1</sup>	11,3–89,5 %	211,1 µg l <sup>-1</sup>	
sulfametazin sulfamethazine			np/40–90 ng l <sup>-1</sup>	37–64 %	nd	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			np/50–60 ng l <sup>-1</sup>	56–65 %	395–575 ng l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim			np/40–50 ng l <sup>-1</sup>	98–109 %	40–705 ng l <sup>-1</sup>	
enrofloksacin enrofloxacin	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	np/40 ng l <sup>-1</sup>	92–97 %	nd	[83]
ciprofloksacin ciprofloxacin			np/20–30 ng l <sup>-1</sup>	90–98 %	100–160 ng l <sup>-1</sup>	
norfloksacin norfloxacin			np/30 ng l <sup>-1</sup>	95–106 %	nd	
+ drugi + others			np/20–30 ng l <sup>-1</sup>	65–129 %	205–305 ng l <sup>-1</sup>	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			14 µg l <sup>-1</sup> /4,2 µg l <sup>-1</sup>	51–86 %	0,047–0,096 µg l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim	površinska voda		4 µg l <sup>-1</sup> /1,2 µg l <sup>-1</sup>	55–102 %	0,087 µg l <sup>-1</sup>	
ciprofloksacin ciprofloxacin	surface water	SPE-LC-ESI-MS	2 µg l <sup>-1</sup> /0,6 µg l <sup>-1</sup>	28–99 %	0,072 µg l <sup>-1</sup>	[84]
norfloksacin norfloxacin			2,7 µg l <sup>-1</sup> /0,8 µg l <sup>-1</sup>	34–103 %	0,024–0,048 µg l <sup>-1</sup>	

Farmaceutik Pharmaceutical	Matica Matrix	Analitička metoda Analytical method	LOQ/LOD	Iskoristivost Recovery	Kvantificirane koncentracije Quantified concentrations	Lit. izvori Refs.
sulfonamidi sulfonamides			0,05–0,05 µg l <sup>-1</sup> / 0,015–0,15 µg l <sup>-1</sup>	92,03–121,93 %	31,08–60 µg l <sup>-1</sup>	
metaboliti sulfonamida sulfonamides metabolites			0,10–0,50 µg l <sup>-1</sup> / 0,030–0,15 µg l <sup>-1</sup>	99,76–108,88 %	nd	
fluorokinoloni fluoroquinolones	otpadna voda wastewater	SPE-LC-ESI-MS/MS	0,25–0,50 µg l <sup>-1</sup> / 0,075–0,15 µg l <sup>-1</sup>	89,15–97,51 %	4,96–26,31 µg l <sup>-1</sup>	[85]
antihelmintici antehmintics			0,05–0,50 µg l <sup>-1</sup> / 0,015–0,030 µg l <sup>-1</sup>	82,61–94,31 %	1,26–16,72 µg l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim			0,10 µg l <sup>-1</sup> / 0,030 µg l <sup>-1</sup>	89,77 %	nd	
sulfametoksazol sulfamethoxazole			np/150 ng <sup>-1</sup>		< 0,15–0,96 µg l <sup>-1</sup>	
trimetoprim trimethoprim	otpadna voda wastewater	SPE-UPLC-Q-TOF- MS	np/10 ng l <sup>-1</sup>		np < 0,005–0,65 µg l <sup>-1</sup>	[86]
+ drugi + others			np/20–500 ng l <sup>-1</sup>		< 0,05–19,5 µg l <sup>-1</sup>	

- np – nije poznato  
unknown  
nd – nije dokazano  
not proven

## Zaključak

Farmaceutici, kao važna skupina tzv. novih zagađivala za koje ne postoji zakonska regulativa o njihovu ispuštanju u okoliš, na različite načine dopijevaju u okoliš. Njihova karakteristika je da ne moraju biti postojani da bi uzrokovali negativne učinke budući da se kontinuirano unose u okoliš ("pseudopostojani"). Rezultat abiotičkih i biotičkih procesa kojima su farmaceutici podvrgnuti u okolišu razgradni su produkti koji mogu biti više ili manje stabilni i toksični u odnosu na početnu molekulu farmaceutika. Stoga je istraživanje prisutnosti farmaceutika u okolišu iznimno važno s ekološkog aspekta kako bi se u budućnosti ozakonile njihove maksimalne dopuštene koncentracije.

## ZAHVALA

Ovaj je rad sufinancirala Hrvatska zaklada za znanost projektom IP-2014-09-2353.

## Popis kratica

### List of abbreviations

- HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti  
– high performance liquid chromatography  
MS – spektrometrija masa  
– mass spectrometry

SPE – ekstrakcija čvrstom fazom  
– solid phase extraction

ESI – ionizacija elektroraspršenjem  
– electrospray ionization

LOQ – granica kvantifikacije  
– limit of quantification

LOD – granica dokazivanja  
– limit of detection

UPLC – tekućinska kromatografija ultravisoke djelotvornosti  
– ultra high performance liquid chromatography

DAD – detektor s nizom dioda  
– diode array detector

Q – kvadrupolni analizator masa  
– quadrupole mass analyzer.

LIT – linearni analizator masa s ionskom klopkom  
– linear ion trap

TOF – analizator masa s mjerenjem vremena preleta  
– time-of-flight analyser

## Literatura

### References

1. Q. Bu, B. Wang, J. Huang, S. Deng, G. Yu, Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review, *J. Hazard. Mater.* **262** (2013) 189–211, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.08.040>.
2. C. G. Daughton, Emerging Chemicals as Pollutants in the Environment: a 21st Century Perspective, *Renew. Resour. J.* **23** (2005) 6–23.



3. B. A. Boxall, M. A. Rudd, B. W. Brooks, D. J. Caldwell, K. Choi, S. Hickmann, E. Innes, K. Ostaplyk, J. P. Staveley, T. Verlycke, G. T. Ankley, K. F. Beazley, S. E. Belanger, J. P. Berninger, P. Carriquiriborde, A. Coors, P. C. DeLeo, S. D. Dyer, J. F. Ericson, F. Gagne, J. P. Giesy, T. Gouin, L. Hallstrom, M. V. Karlsson, D. G. J. Larsson, J. M. Lazorchak, F. Mastrocco, A. McLaughlin, M. E. McMaster, R. D. Meyerhoff, R. Moore, J. L. Parrott, J. R. Snape, R. Murray-Smith, M. R. Servos, P. K. Sibley, J. O. Straub, N. D. Szabo, E. Topp, G. R. Tetreault, V. L. Trudeau, G. V. Der Kraak, Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What are the Big Questions?, *Env. Health. Perspect.* **120** (2012) 1221–1229, doi: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104477>.
4. [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-12-59\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-12-59_en.htm) (21. 5. 2015.)
5. A. Zenker, M. R. Cicero, F. Prestinaci, P. Bottoni, M. Carere, Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment, *J. Environ. Manag.* **133** (2014) 378–387, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.12.017>.
6. N. Le-Minh, S. J. Khan, J. E. Drewes, R. M. Stuetz, Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes, *Water Res.* **44** (2010) 4295–4323, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2010.06.020>.
7. S. Suarez, M. Carballa, F. Omil, J. M. Lema, How are pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters?, *Rev. Env. Sci. Biotechnol.* **7** (2008) 125–138, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11157-008-9130-2>.
8. J. Wang, P. R. Cardinali, Identification of phase II pharmaceutical metabolites in reclaimed water using high resolution benchtop Orbitrap mass spectrometry, *Chemosphere* **107** (2014) 65–73, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.03.021>.
9. O. A. H. Jones, N. Voulvoulis, J. N. Lester, Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes, *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **35** (2005) 401–427, doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10643380590956966>.
10. A. Joss, S. Zabczynski, A. Gobel, B. Hoffmann, D. Loffler, C. S. McArdell, T. A. Ternes, A. Thomsen, H. Siegrist, Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme, *Water Res.* **40** (2006) 1686–1696, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2006.02.014>.
11. N. Vieno, T. Tuhkanen, L. Kronberg, Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland, *Water Res.* **41** (2007) 1001–1012, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2006.12.017>.
12. M. Clara, B. Strenn, N. Kreuzinger, Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration, *Water Res.* **38** (2004) 947–954, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2003.10.058>.
13. A. Gobel, C. S. McArdell, A. Joss, H. Siegrist, W. Giger, Fate of sulfonamides, macrolides and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, *Sci. Total. Environ.* **372** (2007) 361–371, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.07.039>.
14. A. Gobel, C. S. McArdell, M. J. F. Suter, W. Giger, Trace Determination of Macrolides and Sulfonamide Antimicrobials, a Human Sulfonamide Metabolite, and Trimethoprim in Wastewater Using Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Tandem Mass Spectrometry, *Anal. Chem.* **76** (2004) 4756–4764, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ac0496603>.
15. G.-G. Ying, J.-L. Zhao, L.-J. Zhou, S. Liu, Fate and Occurrence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment (Surface Water and Sediment), u M. Petrović, D. Barcelo (ur.), *Comprehensive Analytical Chemistry – Analysis, removal, effects and risk of pharmaceuticals in the water cycle, Occurrence and transformation in the environment*, Elsevier, Amsterdam, 2013., str. 453–550.
16. M. Xie, W. Chen, Z. Xu, S. Zheng, D. Zhu, Adsorption of sulfonamides to demineralized pine wood biochars prepared under different thermochemical conditions, *Environ. Pollut.* **186** (2014) 187–194, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2013.11.022>.
17. P. Srinivasan, A. K. Sarmah, M. Manley-Harris, Sorption of selected veterinary antibiotics onto dairy farming soils of contrasting nature, *Sci. Total. Environ.* **472** (2014) 695–703, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.104>.
18. D. Mutavdžić Pavlović, L. Čurković, D. Blažek, J. Župan, The sorption of sulfamethazine on soil samples: Isotherms and error analysis, *Sci. Total. Environ.* **497-498** (2014) 543–552, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.018>.
19. Y. Pico, V. Andreu, Fluoroquinolones in soil – risks and challenges, *Anal. Bioanal. Chem.* **387** (2007) 1287–1299, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-006-0843-1>.
20. T. L. Ter Laak, W. A. Gebbink, J. Tolls, The effect of pH and ionic strength on the sorption of sulfachloropyridazine, tylosin, and oxytetracycline to soil, *Environ. Toxicol. Chem.* **25** (2006) 904–911, doi: <http://dx.doi.org/10.1897/05-232R.1>.
21. G. G. Anskjaer, K. A. Krogh, B. Halling-Sorensen, Dialysis experiments for assessing the pH-dependent sorption of sulfonamides to soil clay fractions, *Chemosphere* **95** (2014) 116–123, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.08.048>.
22. S. T. Kurwadkar, C. D. Adams, M. T. Meyer, D. W. Kolpin, Effects of Sorbate Speciation of Selected Sulfonamides in Three Loamy Soils, *J. Agric. Food Chem.* **55** (2007) 1370–1376, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jf060612o>.
23. F. Polesel, K. Lehnberg, W. Dott, S. Trapp, K. V. Thomas, B. G. Plosz, Factors influencing sorption of ciprofloxacin onto activated sludge: Experimental assessment and modelling implications, *Chemosphere* **119** (2015) 105–111, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.048>.
24. S. Babić, D. Mutavdžić Pavlović, Analysis of PhACs in Solid Environmental Samples (Soil, Sediment, and Sludge), u M. Petrović, D. Barcelo (ur.), *Comprehensive Analytical Chemistry – Analysis, removal, effects and risk of pharmaceuticals in the water cycle, Occurrence and transformation in the environment*, Elsevier, Amsterdam, 2013., str. 129–164.
25. L. M. Peruchi, A. H. Fostier, S. Rath, Sorption of norfloxacin in soils: Analytical methods, kinetics and Freundlich isotherms, *Chemosphere* **119** (2015) 310–317, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.06.008>.
26. K. Kummerer, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges, *J. Environ. Manag.* **90** (2009) 2354–2366, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.023>.
27. K. Kummerer, *Pharmaceuticals in the Environment*, Springer, Berlin, 2008., doi: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5>.
28. R. Alexy, K. Kummerer, Antibiotics for Human Use, u T. Reemtsma, M. Jekel (ur.), *Organic pollutants in the Water Cycle – Properties, Occurrence, Analysis and Environmental Relevance of Polar Compounds*, WILEY-VCH, Weinheim, 2006., str. 65–86.
29. R. Alexy, T. Kumpel, K. Kummerer, Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test, *Chemosphere* **57** (2004) 505–512, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.06.024>.

30. P. Drilla, S. N. Dokianakis, M. S. Fountoulakis, M. Kornaros, K. Stamatelatou, G. Lyberatos, On the occasional biodegradation of pharmaceuticals in the activated sludge process: The example of the antibiotics sulfamethoxazole, *J. Hazard. Mater.* **122** (2005) 259–265, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.009>.
31. H. Gauthier, V. Yargeau, D. G. Cooper, Biodegradation of pharmaceuticals by *Rhodococcus rhodochrous* and *Aspergillus niger* by co-metabolism, *Sci. Total. Environ.* **408** (2010) 1701–1706, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.12.012>.
32. E. Muller, W. Schussler, H. Horn, H. Lemmer, Aerobic biodegradation of the sulfonamide antibiotic sulfamethoxazole by activated sludge applied to co-substrate and sole carbon and nitrogen source, *Chemosphere* **92** (2013) 969–978, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.02.070>.
33. D. O'Grady, S. Evangelista, V. Yargeau, Removal of Aqueous 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol by *Rhodococcus* Species, *Environ. Eng. Sci.* **26** (2009) 1393–1400, doi: <http://dx.doi.org/10.1089/ees.2008.0272>.
34. B. Xu, D. Mao, Y. Luo, L. Xu, Sulfamethoxazole biodegradation and biotransformation in the water-sediment system of the natural water, *Bioresour. Technol.* **102** (2011) 7069–7076, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2011.04.086>.
35. K. M. Onesios, J. T. Yu, E. J. Bouwer, Biodegradation and removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Treatment Systems: A Rev., *Biodegrad.* **20** (2009) 441–466, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10532-008-9237-8>.
36. F. Ingerslev, L. Torang, M.-L. Loke, B. Halling-Sorensen, N. Nyholm, Primary biodegradation of veterinary antibiotics in aerobic and anaerobic surface water simulation systems, *Chemosphere* **44** (2001) 865–872, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00479-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00479-3).
37. M. J. Garcia-Galan, T. Fromel, J. Muller, M. Peschka, T. Knepper, S. Diaz-Cruz, D. Barcelo, Biodegradation studies of N<sup>4</sup>-acetylsulfapyridine and N<sup>4</sup>-acetylsulfamethazine in environmental water applying mass spectrometry techniques, *Anal. Bioanal. Chem.* **402** (2012) 2885–2896, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-012-5751-y>.
38. W. Baran, E. Adamek, J. Ziemianska, A. Sobczak, Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health, *J. Hazard. Mater.* **196** (2011) 1–15, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082>.
39. A. Bialk-Bielinska, S. Stolte, M. Matzke, A. Fabianska, J. Moszkowska, M. Kołodziejaska, B. Liberek, P. Stepnowski, J. Kumirska, Hydrolysis of sulphonamides in aqueous solutions, *J. Hazard. Mater.* **221-222** (2012) 264–274, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.04.044>.
40. OECD (2004), Test No. 111: Hydrolysis as a Function of pH.
41. K. Kummerer, Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I, *Chemosphere* **75** (2009) 417–434, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>.
42. D. Fatta-Kassinos, M. I. Vasquez, K. Kummerer, Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes – Degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency, *Chemosphere* **85** (2011) 693–709, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.082>.
43. A. L. Boreen, W. A. Arnold, K. McNeill, Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment: A review, *Aquat. Sci.* **65** (2003) 320–341, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00027-003-0672-7>.
44. D. Prabhakaran, P. Sukul, M. Lamshoft, M. A. Maheswari, S. Zuhlke, M. Spiteller, Photolysis of difloxacin and sarafloxacin in aqueous systems, *Chemosphere* **77** (2009) 739–746, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.08.031>.
45. J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibrac acid, and ibuprofen, *Aquat. Sci.* **65** (2003) 342–351, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00027-003-0671-8>.
46. A. Albini, E. Fasani, *Drugs: Photochemistry and Photostability*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998., doi: <http://dx.doi.org/10.1039/9781847550712>.
47. W. A. Arnold, K. McNeill, Transformation of pharmaceuticals in the environment: Photolysis and other abiotic processes, u M. Petrović, D. Barcelo (ur.), *Comprehensive Analytical Chemistry – Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle*, Elsevier, Amsterdam, 2007., str. 361–385.
48. V. Calisto, M. R. M. Domingues, V. I. Esteves, Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environment – Kinetics and photodegradation products, *Water Res.* **45** (2011) 6097–6106, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.09.008>.
49. M. W. Lam, S. A. Mabury, Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters, *Aquat. Sci.* **67** (2005) 177–188, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00027-004-0768-8>.
50. S. Babić, M. Periša, I. Škorić, Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media, *Chemosphere* **91** (2013) 1635–1642, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.12.072>.
51. M. Periša, S. Babić, I. Škorić, T. Fromel, T. P. Knepper, Photodegradation of sulfonamides and their N<sup>4</sup>-acetylated metabolites in water by simulated sunlight irradiation: kinetics and identification of photoproducts, *Environ. Sci. Pollut. Resear. Int.* **20** (2013) 8934–8946, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-013-1836-1>.
52. N. D. H. Khaleel, W. M. M. Mahmoud, G. M. Hadad, R. A. Abdel-Salam, K. Kummerer, Photolysis of sulfamethoxy-pyridazine in various aqueous media: Aerobic biodegradation and identification of photoproducts by LC-UV-MS/MS, *J. Hazard. Mater.* **244-245** (2013) 654–661, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.10.059>.
53. A. G. Trovo, R. F. P. Nogueira, A. Aguera, C. Sirtori, A. R. Fernandez-Alba, Photodegradation of sulfamethoxazole in various aqueous media: Persistence, toxicity and photoproducts assessment, *Chemosphere* **77** (2009) 1292–1298, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.065>.
54. P. Calza, S. Marchisio, C. Medana, C. Baiocchi, Fate of antibacterial spiramycin in river waters, *Anal. Bioanal. Chem.* **396** (2010) 1539–1550, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-009-3318-3>.
55. M. J. Garcia-Galan, M. S. Diaz-Cruz, D. Barcelo, Kinetic studies and characterization of photolysis products of sulfamethazine, sulfapyridine and their acetylated metabolites in water under simulated solar irradiation, *Water Res.* **46** (2012) 711–722, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.035>.
56. Y. Li, J. Niu, W. Wang, Photolysis of Enrofloxacin in aqueous systems under simulated sunlight irradiation: Kinetics, mechanism and toxicity of photolysis products, *Chemosphere* **85** (2011) 892–897, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.07.008>.
57. Y. Chen, K. Zhang, Y. Zuo, Direct and indirect photodegradation of estriol in the presence of humic acid, nitrate and iron complexes in water solutions, *Sci. Total. Environ.* **463-464** (2013) 802–809, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.026>.
58. L. Tong, P. Eichhorn, S. Perez, Y. Wang, D. Barcelo, Photodegradation of azithromycin in various systems under simulated and solar radiation: Kinetics and identification of photoproducts



- ucts, *Chemosphere* **83** (2011) 340–348, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.025>.
59. R. Andreozzi, M. Raffaele, P. Nicklas, Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, *Chemosphere* **50** (2003) 1319–1330, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00769-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00769-5).
60. S.-L. Ding, X.-K. Wang, W.-Q. Jiang, X. Meng, R.-S. Zhao, C. Wang, X. Wang, Photodegradation of the antimicrobial triclocarban in aqueous systems under ultraviolet radiation, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **20** (2013) 3195–3201, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-012-1239-8>.
61. C. Sirtori, A. Aguera, W. Gernjak, S. Malato, Effect of water-matrix composition on Trimethoprim solar photodegradation kinetics and pathways, *Water Res.* **44** (2010) 2735–2744, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2010.02.006>.
62. S. Jiao, S. Zheng, D. Yin, L. Wang, L. Chen, Aqueous photolysis of tetracycline and toxicity of photolytic products to luminescent bacteria, *Chemosphere* **73** (2008) 377–382, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.05.042>.
63. J. Xu, Z. Hao, C. Guo, Y. Zhang, Y. He, W. Meng, Photodegradation of sulfapyridine under simulated sunlight irradiation: Kinetics, mechanism and toxicity evolution, *Chemosphere* **99** (2014) 186–191, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.10.069>.
64. V. Homem, L. Santos, Degradation and removal of antibiotics from aqueous matrices – A review, *J. Environ. Manag.* **92** (2011) 2304–2347, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2011.05.023>.
65. D. Vogna, R. Marotta, R. Andreozzi, A. Napolitano, M. d'Ischia, Kinetic and chemical assessment of the UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment of antiepileptic drug carbamazepine, *Chemosphere* **54** (2004) 497–505, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00757-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00757-4).
66. Y. Chen, C. Hu, J. Qu, M. Yang, Photodegradation of tetracycline and formation of reactive oxygen species in aqueous tetracycline solution under simulated sunlight irradiation, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **197** (2008) 81–87, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.12.007>.
67. D. Vione, J. Feitosa-Felizzola, C. Minero, S. Chiron, Phototransformation of selected human-used macrolides in surface water: Kinetics, model predictions and degradation pathways, *Water Res.* **43** (2009) 1959–1967, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2009.01.027>.
68. J. Shaojun, Z. Shourong, Y. Daqiang, W. Lianhong, C. Liangyan, Aqueous oxytetracycline degradation and the toxicity change of degradation compounds in photoirradiation process, *J. Environ. Sci.* **20** (2008) 806–813, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1001-0742\(08\)62130-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1001-0742(08)62130-0).
69. S. Mompelat, B. Le Bot, O. Thomas, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environ. Int.* **35** (2009) 803–814, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.10.008>.
70. M. Kostopoulou, A. Nikolaou, Analytical problems and the need for sample preparation in the determination of pharmaceuticals and their metabolites in aqueous environmental matrices, *TrAC Trends. Anal. Chem.* **27** (2008) 1023–1035, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.011>.
71. M. Petrović, M. D. Hernando, M. S. Diaz-Cruz, D. Barcelo, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review, *J. Chromatogr. A* **1067** (2005) 1–14, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2004.10.110>.
72. P. Vinas, C. L. Erroz, N. Campillo, M. Hernandez-Cordoba, Determination of sulphonamides in foods by liquid chromatography with postcolumn fluorescence derivatization, *J. Chromatogr. A* **726** (1996) 125–131, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)01096-3](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9673(95)01096-3).
73. D. Mutavdžić Pavlović, S. Babić, A. J. M. Horvat, M. Kaštelan-Macan, Sample preparation in analysis of pharmaceuticals, *TrAC Trends. Anal. Chem.* **26** (2007) 1062–1075, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2007.09.010>.
74. N. Le-Minh, R. M. Stuetz, S. J. Khan, Determination of six sulfonamide antibiotics, two metabolites and trimethoprim in wastewater by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Talanta* **89** (2012) 407–416, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2011.12.053>.
75. M. J. Hilton, K. V. Thomas, Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **1015** (2003) 129–141, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673\(03\)01213-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673(03)01213-5).
76. M. J. Garcia-Galan, S. G. Blanco, R. L. Roldan, S. Diaz-Cruz, D. Barcelo, Ecotoxicity evaluation and removal of sulfonamides and their acetylated metabolites during conventional wastewater treatment, *Sci. Total. Environ.* **437** (2012) 403–412, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.038>.
77. S. Babić, D. Mutavdžić Pavlović, D. Ašperger, M. Periša, M. Zrnčić, A. J. M. Horvat, M. Kaštelan-Macan, Determination of multi-class pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* **398** (2010) 1185–1194, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-010-4004-1>.
78. M. Petrović, B. Škrbić, J. Živančev, L. Ferrando-Climent, D. Barcelo, Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia, *Sci. Total. Environ.* **468-469** (2014) 415–428, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.079>.
79. K. Stoob, H. P. Singer, C. W. Goetz, M. Ruff, S. R. Mueller, Fully automated online solid phase extraction coupled directly to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Quantification of sulfonamide antibiotics, neutral and acidic pesticides at low concentrations in surface waters, *J. Chromatogr. A* **1097** (2005) 138–147, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2005.08.030>.
80. D. Mutavdžić Pavlović, S. Babić, D. Dolar, D. Ašperger, K. Košutić, A. J. M. Horvat, M. Kaštelan-Macan, Development and optimization of the SPE procedure for determination of pharmaceuticals in water samples by HPLC diode array detection, *J. Sep. Sci.* **33** (2010) 258–267, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jssc.200900571>.
81. C. Hartig, T. Storm, M. Jekel, Detection and identification of sulphonamide drugs in municipal waste water by liquid chromatography coupled with electrospray ionisation tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **854** (1999) 163–173, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673\(99\)00378-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9673(99)00378-7).
82. S. Babić, D. Ašperger, D. Mutavdžić, A. J. M. Horvat, M. Kaštelan-Macan, Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater, *Talanta* **70** (2006) 732–738, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2006.07.003>.
83. J. E. Renew, C.-H. Huang, Simultaneous determination of fluoroquinolone, sulfonamide, and trimethoprim antibiotics in wastewater using tandem solid phase extraction and liquid chromatography-electrospray mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **1042** (2004) 113–121, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2004.05.056>.
84. R. N. Rao, N. Venkateswarlu, R. Narasimha, Determination of

- antibiotics in aquatic environment by solid-phase extraction followed by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **1187** (2008) 151-164, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2008.02.021>.
85. M. Periša, S. Babić, Simultaneous determination of pharmaceuticals and some of their metabolites in wastewater by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry, *J. Sep. Sci.* **37** (2014) 1289-1296, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jssc.201301135>.
86. M. Petrović, M. Gross, D. Barcelo, Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **1124** (2006) 68-81, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2006.05.024>.

## SUMMARY

### Pharmaceuticals in the Environment

*Martina Periša\* and Sandra Babić*

Pharmaceuticals are used for the purpose of preventing or treating diseases in humans and animals, as well as growth promoters in veterinary medicine. The consequence of using pharmaceuticals is their presence in the environment. Once they reach the environment, many processes occur, such as abiotic processes (hydrolysis and photolysis) and biotic processes (biodegradation by bacteria and fungi) or sorption to soil and sediment. These processes lead to the reduction of pharmaceuticals concentration in the environment. Furthermore, the mentioned processes could result in different products that are more or less stable and toxic than the parent compound. Numerous papers have reported the levels of pharmaceuticals in the environment, while little is still known about their behaviour and fate in the environment. Therefore, in this paper, all the mentioned processes are described and discussed.

#### Keywords

*Pharmaceuticals in the environment, photolysis, hydrolysis, biodegradation, sorption*

*Department of Analytical Chemistry  
Faculty of Chemical Engineering and Technology  
Marulićev trg 19, 10 000 Zagreb*

Review  
Received May 21, 2015  
Accepted June 23, 2015