

Efektywność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów w procesach uzdatniania wody

Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during water treatment processes

Aleksandra Bogdanowicz, Jacek Wąsowski^{*)}

Słowa kluczowe: farmaceutyki w środowisku wodnym, ekotoksykologia farmaceutyków, podstawowe procesy uzdatniania wody, koagulacja, filtracja, infiltracja, adsorpcja, utlenianie chemiczne, zaawansowane procesy uzdatniania wody, procesy membranowe, metody pogłębionego utleniania

Streszczenie

Obecność farmaceutyków w środowisku wodnym jest problemem ogólnoswiatowym, który z roku na rok staje się coraz bardziej poważny, ze względu na prężnie rozwijający się rynek farmaceutyczny. W niniejszym artykule zwrócono uwagę na potencjalne niebezpieczeństwo, jakie może wywoływać krótkoterminowa bądź długoterminowa (chroniczna) ekspozycja organizmów żywych na farmaceutyki, a także na skuteczność w zakresie usuwania leków z uzdatnianej wody. Ocenie poddano procesy konwencjonalne (koagulację, filtrację, infiltrację, adsorpcję, utlenianie chemiczne) oraz zaawansowane (techniki membranowe, metody pogłębionego utleniania). Okazało się, iż w procesach konwencjonalnych, stosowanych w większości stacji uzdatniania wody do celów spożywczych, nie jest możliwe efektywne obniżenie zawartości farmaceutyków odnośnie do ich zawartości w wodzie przed oczyszczaniem. Zdecydowanie najlepsze rezultaty uzyskiwano natomiast w procesach zaawansowanych, podczas których zawartość większości badanych substancji farmaceutycznych ulegała niemal całkowitej eliminacji.

Keywords: pharmaceuticals in the aquatic environment, ecotoxicology of pharmaceuticals, conventional drinking water treatment processes, coagulation, filtration, infiltration, adsorption, chemical oxidation, advanced water treatment processes, membrane processes, advanced oxidation processes

Summary

The presence of pharmaceuticals in the aquatic environment is a global problem, which gets more and more serious with time because of the growth of the pharmaceutical market. In this study the potential risk related to short-term or long-term (chronic) exposure of the living organisms to pharmaceuticals were shown and also some conventional processes (coagulation, filtration, infiltration, adsorption, chemical oxidation) and advanced processes (membrane processes, advanced oxidation processes) were assessed and compared based on their removal efficiency of pharmaceuticals contained in treated water. As expected, most of the conventional processes included in drinking water treatment plants are not able to decrease the amounts of pharmaceuticals or their metabolites in water intended for human consumption in regard to raw water. The advanced processes proved to be the most efficient regarding to the elimination of pharmaceuticals – test substances content was almost completely reduced.

1. Wstęp

Postęp w farmacji i intensywny wzrost używania leków, będące odpowiedzią na występowanie we współczesnym świecie przede wszystkim wielu chorób i schorzeń, z którymi stara się uporać medycyna i weterynaria, jest przyczyną obecności w środowisku farmaceutyków i ich pochodnych o zróżnicowanym rodzaju, stężeniu i oddziaływaniu. Zjawisko to stwarza nowe problemy o charakterze legislacyjnym, technologicznym, technicznym i ekonomicznym m.in. w obszarze zaopatrzenia ludzi w wodę przeznaczoną do spożycia, ujmowaną tradycyjnie ze źródeł podziemnych jak i powierzchniowych. Stwierdzona pod koniec XX wieku obecność farmaceutyków w źródłach wody, świadczy o potencjalnej możliwości obecności ich w wodzie do picia, a tym samym o niebezpieczeństwie negatywnych konsekwencji związanych z naszym zdrowiem.

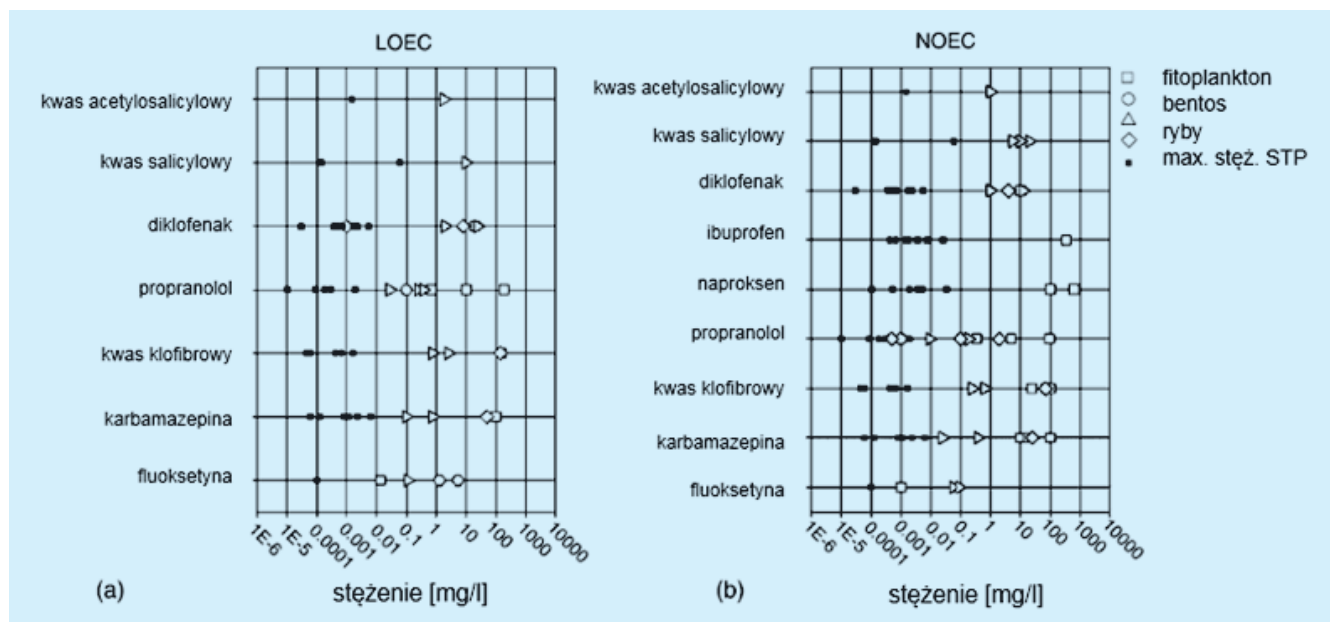
W niniejszym artykule przedstawiono analizę uzyskiwanych efektów usuwania farmaceutyków i ich pochodnych z wody w kon-

wencjonalnych i zaawansowanych procesach jednostkowych wykorzystywanych w technologii oczyszczania wody.

2. Ekotoksykologia farmaceutyków

Obecnie na całym świecie prowadzone są badania toksykologiczne w celu poznania wpływu substancji chemicznych zawartych w wodzie na organizmy żywe. Okazuje się, że pozostałości leków wprowadzone do środowiska mogą wywierać znaczący wpływ na ryby i mikroorganizmy wodne. Dane literaturowe podają, że większość substancji farmaceutycznych nie wywołuje negatywnego wpływu na organizmy badane w testach ostrych (krótkoterminowych), a dopiero w sytuacji długotrwałego oddziaływania na bioindykatory w testach chronicznych (leki charakteryzujące toksyczność przewlekłą) [8,19]. Wśród wskaźników służących do oceny ryzyka środowiskowego można wyróżnić NOEC (z ang. *No Observed Effects Concentration*) oraz LOEC (z ang. *Lowest Observed Effects Concentrations*). Przykładowe wartości obu

^{*)} Aleksandra Bogdanowicz, Jacek Wąsowski – Politechnika Warszawska, Wydział Instalacji Budowlanych, Hydrotechniki i Inżynierii Środowiska, ul. Nowowiejska 20, 00-653 Warszawa, e-mail: jacek.wasowski@pw.edu.pl



Rys. 1. Porównanie pomiędzy maksymalnymi stężeniami farmaceutyków w ściekach wprowadzanych do wód i ich chroniczna toksyczność względem organizmów wodnych: LOEC (a) i NOEC (b) [8]

Fig. 1. Comparison between maximal concentrations of pharmaceuticals in treated wastewater and their chronic toxicity in aquatic organisms: LOEC (a) and NOEC (b)

tych parametrów, oparte na danych empirycznych, w zależności od monitorowanych istot żywych (fitoplankton, bentos, zooplankton, ryby) wystawionych na długoterminową ekspozycję przedstawiono na rys. 1a i b. Czarne punkty prezentują maksymalne stężenia zmierzone w warunkach standardowych – STP (z ang. *Standard Temperature and Pressure*) [8].

Z wykresów wynika, iż wartości stężeń maksymalnych większości leków są o około 1–2 rzędy wielkości mniejsze od NOEC i LOEC. Sytuacja wygląda niebezpiecznie w przypadku diklofenaku, którego zakres stężeń w STP obejmuje parametr LOEC odniesiony do ryb. Na szczególną uwagę zasługują także: propranolol, karbamazepina i fluoksetyna, dla których wartości LOEC zbliżone są do najwyższych zaobserwowanych stężeń. Na tej podstawie można stwierdzić, że substancje takie jak diklofenak, propranolol, karbamazepina czy fluoksetyna charakteryzują się wąskim marginesem bezpieczeństwa, więc nie należy wykluczać możliwości wywoływania przez nie niebezpiecznych efektów chronicznych [8].

Do innych ważnych wskaźników pomocnych przy ocenie ryzyka środowiskowego zalicza się LC50 (z ang. *Lethal Concentration*) oraz EC50 (z ang. *Effective Concentration*). Badania pokazują, że najbardziej niebezpieczne są połączenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z innymi środkami farmakologicznie czynnymi. Na przykład mieszanina fluoksetyny i kwasu klofibrowego przyczyniła się do śmierci 50% populacji gatunków rozwielitki *Daphnia magna* (testy przeprowadzone zostały w warunkach laboratoryjnych w czasie 6 dni). Toksyczność wobec organizmów wodnych wykazują również leki należące do substancji farmaceutycznych regulujących gospodarkę lipidową. Dla bakterii z gatunku *Vibrio fischeri* najbardziej szkodliwym okazał się być fenofibrat (EC50 poniżej 1720 ng/l, czas ekspozycji – 30 minut), z kolei dla sinic z rodzaju *Anabaena* toksyczny był gemfibrozyl (EC50 = 4420 ng/l, czas ekspozycji – 24 h), który jest niebezpieczny również dla samców ryb karasia złocistego, ponieważ zaburza ich równowagę hormonalną, co skutkuje zaburzeniami rozrodu tego gatunku [17,19].

Poza rybami również inne zwierzęta są narażone na niebezpieczeństwo, jakie niesie obecność leków w środowisku. Od lat 90.

ubiegłego wieku zauważono spadek populacji sępów w Indiach. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że pozostałości diklofenaku obecne w organach zwierzęcych, którymi żywiły się sępy, doprowadziły do niewydolności nerek i w konsekwencji śmierci sępów [28].

Niezwykle niebezpieczną grupę farmaceutyków stanowią trudno biodegradowalne antybiotyki. Ich stałe wprowadzanie do środowiska powoduje, iż szczepy bakteryjne stają się na nie odporne, co prowadzi do niebezpiecznego zjawiska lekooporności [7,25]. Antybiotyki mają też negatywny wpływ na wzrost roślin wodnych, np. na algi zielone, gdyż hamują ich wzrost, syntezę protein i wybielają chloroplasty [19].

Należy podkreślić, iż nawet niewielkie ilości substancji farmaceutycznych zawartych w ściekach, wodach powierzchniowych i podziemnych, czy w wodzie pitnej mogą wyrządzić wiele nieodwracalnych szkód dla zdrowia i życia roślin, zwierząt oraz ludzi. Niestety przedstawione dane to wyniki dopiero niewielu badań w tym zakresie. Świadomość zagrożeń, jakie wynikają z obecności leków w środowisku i wtórnego ich spożywania skłaniają do wyciągnięcia właściwych wniosków i podjęcia aktywności w badaniu problemu, którego ranga nieustannie wzrasta.

3. Obecność farmaceutyków w środowisku

Substancje pochodzenia farmaceutycznego są obecne w środowisku odkąd tylko zaczęły być produkowane i stosowane, jednak dopiero od niedawna ta tematyka zaczęła wzbudzać zainteresowanie. Pierwsze dane dotyczące obecności leków w środowisku wodnym pojawiły się w Stanach Zjednoczonych w latach siedemdziesiątych XX wieku. Odkryto wówczas obecność kwasu salicylowego i kofeiny w ściekach oczyszczonych, jak również kwasu klofibrowego w ilości 0,8–2,0 mg/l [19]. Z kolei w Europie pierwsze obserwacje i pomiary zostały wykonane w 1981 r. w Wielkiej Brytanii. Ujawniono wtedy obecność leków w środowisku wodnym, a także w wodzie przeznaczonej do spożycia. Do wykrytych substancji należały m.in. preparaty psychotropowe, takie jak diazepam i metakwalon, jak również antybiotyki z grupy penicylin. Maksymalne stężenia farmaceutyków odnotowano na poziomie 1

Tabela 1. Zawartość wybranych leków w ściekach oczyszczonych, wodach powierzchniowych i wodzie pitnej, w ng/l [3,15,21,27]

Table 1. Occurrence of selected pharmaceuticals in treated wastewater, surface water and drinking water, concentrations in ng/l

Grupa terapeutyczna	Substancja czynna	Ścieki oczyszczone	Wody powierzchniowe	Woda pitna	Kraj
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Diklofenak	≤ 2100	≤ 1200	≤ 6	Niemcy
		≤ 300	≤ 41	≤ 2,5	Francja
	Ibuprofen	≤ 3400	≤ 530	≤ 3	Niemcy
		≤ 110	≤ 120	≤ 0,6	Francja
Regulatory tłuszczu	Bezafibrat	≤ 4600	≤ 3100	≤ 27	Niemcy
Leki przeciwdrgawkowe	Karbamazepina	≤ 6300	≤ 1100	≤ 30	Niemcy
Leki przeciwbakteryjne	Roksytromycyna	≤ 1000	≤ 560	< 20	Niemcy
Środki kontrastowe	Jopromid	≤ 11000	≤ 910	≤ 86	Niemcy

µg/l [20]. Gwałtowny wzrost zainteresowania tym tematem miał miejsce w 1998 roku, kiedy opublikowano wyniki monitoringu niemieckich rzek i strumieni pod względem zawartości pozostałości farmaceutycznych. Stwierdzono wtedy obecność aż 32 środków farmakologicznie czynnych i ich metabolitów. Oznaczone zostały głównie substancje z grupy NLPZ, takie jak diklofenak, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen, a oprócz tego wykryto również obecność regulatorów tłuszczu (bezafibrat), beta-blokerów (metoprolol, propranolol), leków przeciwdrgawkowych (karbamazepina) oraz niektóre metabolity (kwas klofi-

ich stężenia kształtują się na poziomie nawet kilku µg/l. Procesy samooczyszczania wód także nie gwarantują usuwania z nich pozostałości farmaceutyków, a zatem zanieczyszczona woda trafia do stacji uzdatniania wody. Jak się okazuje, podstawowe procesy uzdatniania wody niejednokrotnie są niewystarczające i w związku z tym w kolejnym etapie woda zawierająca farmaceutyki przekazywana jest do odbiorców. Różnice pomiędzy wartościami zaprezentowanymi w tabeli wynikają prawdopodobnie z odmiennych wzorców konsumpcji farmaceutyków w poszczególnych krajach [21].

Tabela 2. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w procesie koagulacji [22,24,26]

Table 2. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during chemical coagulation

Koagulant		Chlorek żelaza FeCl ₃	Siarczan glinu Al ₂ (SO ₄) ₃ 18H ₂ O	Chlorek żelaza FeCl ₃	Siarczan żelaza Fe ₂ (SO ₄) ₃
dawka koagulantu		7,7 mg Fe ³⁺ /l	6,3 mg Al ³⁺ /l	13,1 mg Fe ³⁺ /l	19,6 mg Fe ³⁺ /l
stężenie początkowe analitu		1 µg/l	10–250 ng/l	10–250 ng/l	30–40 µg/l
pH		7,5	6,8	6,8	4,5
rodzaj próbki (wody)		woda powierzchniowa			
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)			
NLPZ	diklofenak	< 10	< 20	–	30
	ibuprofen	–	< 20	–	< 10
	naproksen	–	< 20	–	–
regulatory tłuszczu	bezafibrat	< 10	–	–	< 10
	kwas klofibrowy	< 10	–	–	–
	gemfibrozyl	–	< 20	–	–
leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	< 20	< 20	–	< 10
	prymidon	< 10	–	–	–
psychoanaleptyki	kofeina	–	0	0	–
leki przeciwbakteryjne	sulfametoksazol	–	–	–	< 10
hormony płciowe	estron	–	< 10	< 10	–
	estradiol	–	< 10	0	–
	etynyloestradiol	–	0	0	–
	progesteron	–	< 10	< 10	–
	testosteron	–	< 20	–	–
leki przeciwkaszlowe	hydrokodon	–	24	< 20	–
środki kontrastowe	jopromid	–	< 20	–	–

browy, kwas fenofibrynowy) [20]. Pionierskie odkrycia dały początek lawinie kolejnych badań dotyczących obecności farmaceutyków w środowisku na całym świecie. W Polsce pierwsze wzmianki dotyczące obecności leków w środowisku na podstawie danych o zażywaniu leków ukazały się dopiero na początku XXI wieku [19].

Dane przedstawione w tab. 1 pokazują, że procesy stosowane w oczyszczalniach ścieków nie są odpowiednio przystosowane do usuwania farmaceutyków, gdyż leki obecne w ściekach oczyszczonych przedostają się do wód powierzchniowych, w których

4. Konwencjonalne i zaawansowane metody uzdatniania wody w aspekcie usuwania z niej farmaceutyków

Obecnie brak jest jakichkolwiek podstaw prawnych regulujących dopuszczalną ilość rozpatrywanych zanieczyszczeń zarówno w uzdatnionej wodzie, jak i w oczyszczonych ściekach, zatem należy przyjąć, że wszystkie leki obecne w wodzie przeznaczonej do spożycia mogą powodować uszczerbek na zdrowiu człowieka i w związku z tym należy dążyć do ich skutecznej eliminacji podczas procesów uzdatniania. W niniejszej pracy omówione zostały najczęściej stosowane procesy podstawowe (koagulacja, filtracja, infiltracja, adsorpcja, utlenianie chemiczne) oraz wybrane metody zaawansowane (procesy membranowe, metody pogłębio-utleniania).

Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika, iż bardzo słabe rezultaty w usuwaniu farmaceutyków uzyskano w procesie koagulacji (tab. 2). W niemal wszystkich przypadkach, niezależnie od zastosowanego rodzaju koagulantu, a także warunków

Tabela 3. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w procesach filtracji (pospiesznej, powolnej i brzegowej) [9,11,23]

Table 3. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during rapid sand filtration, slow sand filtration and bank filtration

Rodzaj filtracji		Pospieszna	Powolna	Infiltracja brzegowa
wypełnienie filtra (złożo filtracyjne)		piasek kwarcowy, antracyt	piasek	piasek, glina zwałowa
prędkość filtracji		12 m/h	5 cm/h	–
stężenie początkowe analitu		10–100 ng/l	100 µg/l	50–280 ng/l
rodzaj próbki (wody)		woda powierzchniowa		
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)		
NLPZ	diklofenak	8	< 10	100
	ibuprofen	12	75	–
	ketoprofen	13	–	–
	naproksen	10	–	–
regulatory tłuszczu	bezafibrat	27	–	100
	kwaskłobrowy	–	–	< 10
leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	7	0	< 10
	prymidon	–	–	< 10
leki przeciwbakteryjne	sulfametoksazol	–	< 20	–
beta-blokery	acebutolol	8	–	–
	atenolol	12	–	–
	metoprolol	11	–	–
	sotalol	5	–	–
leki oftalmologiczne i otologiczne	cyprofloksacyna	35	–	–

przewodzenia procesu (m.in. pH roztworu, stężenia poszczególnych leków czy dawki koagulantu), stopień usunięcia z wody badanych farmaceutyków nie przekroczył 20%. W procesie koagulacji formowanie kłaczków odbywa się przede wszystkim na zasadzie oddziaływań elektrostatycznych, zatem oczywiste jest, że substancje wykazujące neutralny charakter przy konkretnej wartości pH, takie jak karbamazepina, sulfametoksazol czy etynyloestradiol, nie zostały skutecznie usunięte. Z kolei farmaceutyki o charakterze kwasowym, zjonizowane ujemnie, czyli m.in. NLPZ (diklofenak, ibuprofen, naproksen), powinny w większym stopniu ulec koagulacji, jednakże również w ich przypadku efektywność procesu nie była zadowalająca. Główną przyczyną tak niskiej efektywności procesu w obydwu przypadkach były wysoka hydrofilność, wartości współczynnika n-oktanol/woda ($\log K_{ow}$) poniżej 5 oraz słabe właściwości sorpcyjne farmaceutyków, a także obecność rozpuszczonej materii organicznej w wodzie (szczególnie frakcji o małej masie cząsteczkowej), która skutecznie hamuje przebieg koagulacji, co zostało potwierdzone w niektórych pracach naukowych [12,13,14].

Do równie mało skutecznych procesów można zaliczyć filtrację, zarówno pospieszną, jak i powolną, a także infiltrację naturalną (brzegową). Zestawienie wybranych wyników badań nad tym zagadnieniem zaprezentowano w tab. 3. Głównym celem filtracji pospiesznej jest odseparowanie od przepływającej wody zawiesiny powstałej przede wszystkim po procesie koagulacji, jednakże farmaceutyki bardzo niechętnie biorą udział w tworzeniu się kłaczków, wobec czego nie są zatrzymywane w złożu filtracyjnym, co tłumaczy tak niską efektywność (7–35%). Niewielki efekt usunięcia z wody farmaceutyków (< 10%) uzyskano również w odniesieniu

do metod, w których ważną rolę odgrywają zjawiska o charakterze biologicznym, tj. filtracji powolnej i infiltracji. Pomimo obecności mikroorganizmów w złożach filtracyjnych, farmaceutyki nie uległy przemianom biochemicznym w takim stopniu jak można było przypuszczać. Jedynie bezafibrat, diklofenak oraz ibuprofen okazały się podatne na przemiany biochemiczne, gdyż ich zawartość w filtracie uległa znaczącemu obniżeniu ($\geq 75\%$) względem wody surowej [9,11,23].

Z kolei badania z zakresu adsorpcji farmaceutyków zawartych w wodzie pokazały, iż możliwe jest osiągnięcie bardzo wysokiej efektywności usuwania ich w tym procesie, na którą ma wpływ kilka czynników, tj. pH roztworu, rodzaj użytego adsorbentu oraz skład wody pod względem ilości i rodzaju leków, a także innych substancji w niej zawartych [6,14,18]. Zebrane wyniki doświadczeń dla różnych warunków prowadzenia procesu adsorpcji farmaceutyków obecnych w wodzie przedstawiono w tab. 4.

Większość publikacji bazuje na doświadczeniach przeprowadzanych na próbkach zawierających pojedyncze farmaceutyki, przez co na podstawie wyników

tych badań trudno jest formułować zdecydowanie jednoznaczne wnioski. Zazwyczaj efektywność usuwania poszczególnych substancji jest znacząco hamowana przez obecność innych leków w roztworze i w tym przypadku obserwowany jest drastyczny spadek skuteczności ich usuwania z wody, ale okazuje się, iż czasami występuje efekt odwrotny, tzn. synergiczny. Przypuszcza się, iż efekt ten może być wynikiem niekonkurencyjnego przebiegu procesu skutkującego formowaniem się struktur warstwowych złożonych ze wspomnianych leków. To z kolei wskazywałoby na występowanie pewnych wiązań, interakcji czy nawet reakcji pomiędzy farmaceutykami, indukujących jednoczesną adsorpcję rozpatrywanych związków na powierzchni adsorbentu [6].

Istotnym czynnikiem rzutującym na efektywność procesu adsorpcji prowadzącej do eliminacji leków z wody jest wartość pH roztworu. Większość analizowanych farmaceutyków i metabolitów to substancje o charakterze kwasowym – są to m.in. leki z grupy NLPZ, a także regulatory tłuszczu. Posiadają one niskie wartości parametru pK_a (poniżej 5) określającego moc kwasu, przez co łatwo ulegają deprotonacji (dla $pH > pK_a$). Inną istotną wielkością jest punkt zerowego ładunku PZC (z ang. *Point of Zero Charge*), który w zależności od pH roztworu determinuje charakter powierzchni adsorbentu. W związku z tym zapewnienie wysokiej skuteczności procesu wymaga ustalenia wartości pH na poziomie nieprzekraczającym wartości pK_a oraz PZC. Zapewnia to efektywną adsorpcję anionów na dodatnio naładowanej powierzchni adsorbentu. Im niższe pH roztworu, tym wyższy stopień redukcji. Dla $pH \leq 3$, kwasowe farmaceutyki zostały wyeliminowane z wody w zakresie od 95 do 100%, natomiast stężenie neutralnej karbamazepiny obniżyło się

Tabela 4. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w procesie adsorpcji [6,14,18]

Table 4. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during adsorption

Adsorbent		Pylisty węgiel aktywny	Pylisty węgiel aktywny	Mezoporowata krzemionka amorficzna
surowiec użyty do produkcji adsorbentu		łuski ryżu	pył korkowy	krzemionka
sposób aktywacji		fizyczna	fizyczna i chemiczna	fizyczna
całkowita objętość porów		brak danych	0,57 cm ³ /g	1,03 cm ³ /g
dawka adsorbentu		10 mg/l	2,5–10 mg/l	0,1–2 g/l
czas kontaktu		4 h (3 h)	4 h	1–120 min
stężenie początkowe analitu		0,1 mg/l	20–120 mg/l	100 µg/l
pH		7,2	2–11	3–9
rodzaj próbki (wody)		ultraczysta woda		
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)		
NLPZ	diklofenak	90 (90)	–	90 (pH = 3) 55 (pH = 5) 40 (pH = 6) < 20 (pH ≥ 7)
	ibuprofen	> 80 (40)	100 (pH = 2) 95 (pH = 4) 85 (pH = 5) 75 (pH = 9) 70 (pH = 11)	95 (pH = 3) 80 (pH = 5) 55 (pH = 6) < 10 (pH ≥ 7)
	ketoprofen	100 (75)	–	95 (pH = 3) 75 (pH = 5) 55 (pH = 6) < 20 (pH ≥ 7)
	naproksen	> 95 (> 80)	–	–
	indometacyna	100 (100)	–	–
	fenoprofen	90 (60)	–	–
	propyfenazon	100 (100)	–	–
regulatory tłuszczu	gemfibrozyl	> 95 (80)	–	–
	kwaskłobrowy	> 95 (40)	–	50 (pH = 3) < 20 (pH ≥ 5)
leki przeciwdrażkowe	karbamazepina	–	–	85 (pH = 3) 80 (pH = 5) 70 (pH = 6) 55 (pH = 7) 45 (pH = 9)

(w nawiasach podano wartości odpowiadające drugiej serii doświadczeń, w której przyjęto inny czas kontaktu z adsorbentem)

w wodzie o 85% [6,14,18]. Przy wartościach pH akceptowalnych w wodzie do picia, sprawność eliminacji farmaceutyków w procesie adsorpcji, poza adsorpcją na węglu wyprodukowanym z łusek ryżu, malała o ok. 30% (tab. 4).

Kolejnym, równie ważnym czynnikiem decydującym o skuteczności omawianego procesu jest sam adsorbent. Powszechnie na stacjach uzdatniania wody stosowane są węgle aktywne powstałe w wyniku aktywacji fizycznej, jednakże ich ograniczone właściwości strukturalne, m.in. niewystarczająca powierzchnia właściwa, zbyt mała objętość porów, a przede wszystkim obecność na powierzchni funkcyjnych grup tlenowych o charakterze kwasowym odpowiedzialnych za hamowanie procesu, nie sprzyjają skutecznemu usuwaniu leków. Dlatego coraz częściej wprowadza się dodatkowe modyfikacje chemiczne lub wykorzystuje nietypowe surowce, takie jak łuski ryżu [18], pył korkowy [14] czy krzemionkę [6], co w znacznym stopniu niweluje wspomniane problemy i usprawnia proces adsorpcji. Szczególnie obiecującym adsorbentem, nie tylko w zakresie uzdatniania wody, ale również oczyszczania ście-

ków pochodzących z przemysłu farmaceutycznego, wydaje się być SBA-15 (mezoporowata krzemionka amorficzna). Główną zaletą mezoporowatej krzemionki jest heterogeniczność jej powierzchni (obecność wielu rodzajów grup silanolowych), co sprawia, że zaadsorbowane cząsteczki nie mogą być zbyt łatwo, albo nawet wcale, oderwane. W publikacji [6] przedstawiono również badania z zakresu desorpcji potwierdzające niskie wartości (20–40%) tego zjawiska.

Ostatnia konwencjonalna metoda, która została wybrana do oceny pod kątem przydatności w usuwaniu farmaceutyków z wody, to utlenianie chemiczne. Proces ten zazwyczaj stanowi ostatni etap uzdatniania i służy do dezynfekcji, jednakże bardzo dobrze sprawdza się też w utlenianiu zanieczyszczeń organicznych, w tym farmaceutyków, co pokazują wyniki badań zebrane w tab. 5. W rozważaniach wzięto pod uwagę dwa utleniacze, tj. dwutlenek chloru i ozon, gdyż odznaczają się one wysokimi wartościami potencjału oksydacyjno-redukcyjnego, a zatem wykazują silne właściwości utleniające. Doświadczenia przeprowadzone przy użyciu pierw-

Tabela 5. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w procesie utleniania chemicznego [5,10,13]

Table 5. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during chemical oxidation

Utleniacz		Dwutlenek chloru ClO ₂	Ozon O ₃	Ozon O ₃
dawka utleniacza		11,5 mg/l (0,1 mg/l)	1–3 mg/l	0,5–1 mg/l
czas kontaktu		30 min (180 min)	1–10 min	30 min
stężenie początkowe analitu		1 µg/l (100 ng/l)	1–267 ng/l	0–40 ng/l
pH		7,2 (2–10)	6,5–8,5	brak danych
rodzaj próbki (wody)		ultraczysta woda	woda powierzchniowa (po filtracji)	woda powierzchniowa (po ozonowaniu wstępnym i filtracji)
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)		
NLPZ	diklofenak	100	–	–
	ibuprofen	< 10	–	–
	ketoprofen	< 10	–	–
	naproksen	–	85	–
	fenoprofen	0	–	–
	fenazon	100	–	–
	aminofenazon	100	–	–
	propyfenazon	100	–	–
	paracetamol	–	–	100
	indometacyna	–	–	100
regulatory tłuszczu	bezafibrat	< 10	–	–
	gemfibrozyl	41	–	–
	kwas kłobfibrowy	0	–	–
beta-blokery	atenolol	–	–	100
leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	< 20	50 – 60	100
leki psychoanaleptyczne i psycholeptyczne	kofeina	< 10	70 – 80	70
	diazepam	< 10	–	–
leki przeciwbakteryjne	trimetoprym	–	> 50	100
	roksytromycyna	(> 85)	–	100
	klarytromycyna	(> 85)	–	–
	azytromycyna	(> 95)	–	–
	sulfametoksazol	(100)	–	50
leki przeciwnowotworowe	cyklofosfamid	< 20	–	–
	ifosfamid	< 10	–	–
leki przeciwcukrzycowe	glibenklamid	29	–	–
leki rozszerzające naczynia obwodowe	pentoksyfilina	0	–	–
hormony płciowe (estrogeny)	estradiol	(100)	> 40	–
	estron	(100)	–	–
	etynyloestradiol	(100)	–	–

(w nawiasach podano wartości odpowiadające drugiej serii doświadczeń różniące się warunkami prowadzenia procesu)

szego z nich pokazały, iż zgodnie z jego selektywnym charakterem usunięte w znaczącym stopniu zostały tylko te farmaceutyki, które posiadają w swojej strukturze konkretne grupy funkcyjne, takie jak grupy fenolowe czy aminy trzyczłonowe. W związku z tym całkowicie, tj. w 100%, wyeliminowane zostały estrogeny (m.in. estron, estradiol), sulfonamidy (m.in. sulfametoksazol, sulfatiazol)

oraz pirazolony (m.in. aminofenazon, propyfenazon). Równie wysoki stopień utleniania, powyżej 85%, zaobserwowano także dla makrolidów (m.in. klarytromycyny, roksytromycyny) [10]. Z kolei drugi środek chemiczny, jest o wiele mniej selektywnym utleniaczem i reakcje z nim mogą zachodzić na dwa sposoby, tj. z ozonem cząsteczkowym lub wolnymi rodnikami, a dodatkowo zanieczysz-

Tabela 6. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w procesach membranowych [16]
 Table 6. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during membrane processes

Rodzaj procesu		Nanofiltracja	Odwrócona osmoza
stężenie początkowe analitu		0–2548 ng/l	
pH		5,6–6,1	
rodzaj próbki (wody)		woda podziemna (po wstępnym uzdatnianiu – filtracji i dezynfekcji UV)	
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)	
NLPZ	diklofenak	100	100 (100)
	ketoprofen	> 95	85 (> 95)
	propyfenazon	> 95	100 (95)
	kwask mefenamowy	30	70 (45)
	paracetamol	45	60 (85)
regulatory tłuszczu	gemfibrozyl	55	90 (50)
beta-blokery	metoprolol	> 95	100 (85)
	sotalol	100	100 (90)
leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	> 95	100 (> 95)
leki przeciwbakteryjne	sulfametoksazol	> 95	100 (100)
leki przeciwcukrzycowe	glibenklamid	> 85	85 (85)
leki moczopędne	hydrochlorotiazyd	90	95 (> 95)

(w nawiasach podano wartości odnoszące się do drugiego, równoległego ciągu technologicznego)

czenia organiczne w jego obecności wykazują sporą reaktywność, o czym świadczą wysokie wartości stałych szybkości reakcji dla poszczególnych związków, a także krótkie okresy półtrwania [5,10]. W związku z tym utlenianie przy zastosowaniu O_3 pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących rezultatów w zakresie eliminacji farmaceutyków i ich metabolitów z różnych grup, takich jak NLPZ, regulatory tłuszczu, beta-blokery, związki endokrynnie czynne czy leki przeciwbakteryjne [5,13].

Przytoczone wyniki doświadczeń pokazują, że procesy podstawowe nie zawsze radzą sobie z usuwaniem preparatów leczniczych z uzdatnianej wody, bądź eliminowane są tylko leki należące do konkretnych grup czy klas chemicznych. W takich sytuacjach dobrą alternatywę stanowią metody zaawansowane – szczególnie procesy membranowe, jak również zaawansowane procesy utleniania (AOPs, z ang. *Advanced Oxidation Processes*), które zazwyczaj doprowadzają do niemal całkowitej eliminacji zanieczyszczeń ($\geq 95\%$), niezależnie od ich rodzaju.

Analizie poddano rezultaty badań prowadzonych dla dwóch technik membranowych, tj. nanofiltracji (NF) i odwróconej osmozy (RO), które przede wszystkim służą do usuwania z roztworów jonów oraz związków małowymiarowych. Jak wynika z tab. 6, niemal wszystkie farmaceutyki uwzględnione w badaniach zostały skutecznie odseparowane od doprowadzonej do membrany wody – wartość współczynnika retencji R (tj. efektywności eliminacji) przekroczyła 90%. Aby móc w pełni zinterpretować zaobserwowane efekty, należy przede wszystkim wziąć pod uwagę poszczególne mechanizmy separacji. Dla związków niewykazujących ładunku (cząsteczki obojętne elektrycznie) rozdział zachodzi w sposób mechaniczny, a dokładniej na zasadzie sita molekularnego. Wynika stąd, że rozmiar zatrzymywanych molekuł jest uzależniony od porowatości przegrody, tak więc zatrzymaniu ulegają

cząstki większe od średnicy porów, zaś cząstki mniejsze zostają przepuszczone przez membranę. Efekt ten opisuje tzw. graniczna masa molowa (MWCO, z ang. *Molecular Weight Cut-Off*). Z kolei, w przypadku zanieczyszczeń polarnych i wykazujących ładunek, za separację odpowiadają oddziaływania elektrostatyczne z naładowaną (dodatnio lub ujemnie) przegrodą [1,16]. Wśród rozpatrywanej grupy farmaceutyków część z nich występowała w wodzie pod postacią niejonową. Były to zarówno związki o charakterze hydrofilowym (karbamazepina, acetaminofen, hydrochlorotiazyd, propyfenazon), jak i hydrofobowym (glibenklamid). Ostatni z wymienionych, glibenklamid, jest dość słabym kwasem ($pK_a = 6,3$), dlatego prawdopodobnie obecny był w roztworze w dwóch formach – niezdysoncjowanej i anionowej [16]. Zatem, zgodnie z przedstawionym wyżej mechanizmem, jego obojętne cząsteczki zagęszczały się na powierzchni membrany i wewnątrz porów podczas trwania procesu. Z kolei Braeken i inni [4] w swojej pracy wykazali, że zaadsorbowane molekuly, w odniesieniu do związków hydrofobowych, są w stanie dyfundować przez przegrodę do filtratu, zaś substancje hydrofilowe, które posiadają wysokie powinowactwo z fazą wodną, ulegają skutecznemu zatrzymaniu i nie przedostają się dalej (do filtratu). Tłumaczy to obniżenie skuteczności nanofiltracji oraz odwróconej osmozy w przypadku rozpatrywanego leku przeciwcukrzycowego ($R \approx 85\%$) w porównaniu z karbamazepiną, hydrochlorotiazylem oraz propyfenazonem ($R > 90\%$). Najslabszą efektywność usuwania spośród neutralnych substancji zaobserwowano dla paracetamolu. Podczas NF nie została zatrzymana nawet połowa tego farmaceutyku ($R \approx 45\%$), natomiast nieco lepsze rezultaty odnotowano dla RO – bo ok. 60% dla pierwszego ciągu technologicznego (składającego się z 20 modułów membranowych) i ok. 85% dla drugiego ciągu technologicznego (składającego się z 40 modułów membranowych). Wynika to z jego małej masy molowej nieprzekraczającej MWCO [16].

Kolejną analizowaną grupą były farmaceutyki o charakterze kwasowym ($pK_a < 5$), które w danych warunkach, tj. przy $pH \approx 6$, występują w postaci zjonizowanej, co powoduje, iż rozdział substancji następuje w tym przypadku na drodze oddziaływań elektrostatycznych. Do grona rozpatrywanych związków zaliczają się głównie leki z grupy NLPZ (ketoprofen, diklofenak, kwas mefenamowy), a także jeden regulator tłuszczu (gemfibrozyl). Ketoprofen oraz diklofenak zostały niemal całkowicie odseparowane od wody – współczynnik retencji R dla obu farmaceutyków przekroczył 95%. W pozostałych przypadkach zaobserwowano znacznie niższą efektywność, szczególnie podczas nanofiltracji – cząsteczki gemfibrozylu przeniknęły przez membranę w 50%, natomiast kwasu mefenamowego aż w 70%. Za tak drastyczny spadek skuteczności w separacji zanieczyszczeń mogły być odpowiedzialne jony wapnia obecne w nadawie. Bellona i inni [2] wy-

Tabela 7. Skuteczność usuwania farmaceutyków i ich metabolitów z wody w zaawansowanych procesach utleniania [12]

Table 7. Removal efficiency of pharmaceuticals and their metabolites during advanced oxidation processes

Rodzaj procesu		UV/O ₃	UV/H ₂ O ₂	UV/H ₂ O ₂ /O ₃
dawka utleniacza		0,5 mg/l (O ₃ rozpuszczony)	50 mg/l	2 mg/l (H ₂ O ₂) 0,5 mg/l (O ₃ rozpuszczony)
czas kontaktu		0–6 min	0–40 min	0–6 min
stężenie początkowe analitu		1 mg/l		
pH		7		
rodzaj próbki (wody)		ultraczysta woda		
grupa leków	nazwa leku	efektywność usunięcia (%)		
leki przeciwbakteryjne	trimetoprym	100 (< 1 min)	95 (po 20 min)	100 (< 1 min)
	cyprofloksacyna	> 95 (po 1 min)	> 95 (po 10 min)	99 (po 1 min)
leki przeciwnowotworowe	cyklofosfamid	85 (po 6 min)	70 (po 40 min)	> 95 (po 6 min)

kazali, iż dwuwartościowe kationy obniżają ładunek powierzchniowy membrany, co może skutkować obniżeniem efektywności nawet o 20–25% [16].

Pozostałe uwzględnione w analizie farmaceutyki, tj. sulfametoksazol, sotalol i metoprolol, można określić jako naładowane związki o charakterze hydrofilowym, o czym świadczą ich niskie wartości współczynnika podziału n-oktanol/woda ($\log K_{ow} < 2$). Mechanizm rozdziału w tym przypadku opiera się na konwekcji, w której siłą napędową jest różnica ciśnień. Sulfametoksazol posiada dwie podatne na jonizację grupy funkcyjne (aminowe) o następujących wartościach pK_a : 1,8 i 5,7. Wynika stąd, że cząsteczki tego leku były obecne w strumieniu zasilającym w dwóch formach, tj. neutralnej oraz ujemnie naładowanej. Współczynnik retencji R zarówno podczas NF, jak i RO wyniósł w przybliżeniu 100%. Tak skuteczne zatrzymanie sulfametoksazolu prawdopodobnie było wynikiem połączenia dwóch mechanizmów separacji, a mianowicie konwekcji oraz oddziaływań elektrostatycznych o charakterze odpychania pomiędzy elementami rozpuszczonymi a membraną. Zaskakująco wysokie wyniki ($R > 80\%$) zaobserwowano dla beta-blokerów. Sotalol i metoprolol przy danym pH ($pH \approx 6$) ulegają protonacji i występują w formie dodatnio naładowanych jonów. W związku z tym należałoby się spodziewać, że dojdzie do ich akumulacji na powierzchni ujemnie naładowanej membrany i zarazem łatwiej będą dyfundować w stronę permeatu. Jednakże zagęszczanie się dodatnich jonów w obrębie przegrody doprowadziło do jednego z efektów sterycznych, tzw. osłony przestrzennej, która w znaczny sposób wpłynęła na zmniejszenie intensywności oddziaływań elektrostatycznych o charakterze przyciągania, co usprawniło usuwanie powyższych substancji z wody [16].

Kolejna grupa metod, tj. AOPs, składa się z wielu różnych procesów, w których wykorzystuje się m.in. różne utleniacze chemiczne, katalizatory, promieniowanie UV. Według obecnego stanu wiedzy nie wszystkie metody pogłębionego utleniania zostały dokładnie poznane, dlatego w rozważaniach ujęto tylko te procesy AOPs, które dość często pojawiają się w publikacjach. Rezultaty zebrane w tab. 7 pokazują, iż kombinacje naświetlania UV z utlenianiem chemicznym (procesy fotokatalityczne) prowadzą do znaczącej eliminacji substancji leczniczych, dzięki wykorzystaniu wolnych rodników, które niezwykle szybko i przede wszystkim nieselektywnie wchodzi w reakcje. Zdecydowanie najlepsze wyniki uzyskano dla procesu UV/H₂O₂/O₃, podczas którego stopień utlenienia wszystkich rozpatrywanych

leków przekroczył 95% [28]. Stosując w oczyszczaniu wody metody AOPs, podobnie jak przy technice konwencjonalnego utleniania chemicznego, należy mieć na uwadze możliwość tworzenia się wtórnych zanieczyszczeń (UPU). Spośród omawianych farmaceutyków największe zagrożenie dla środowiska stanowi cyprofloksacyna (CIP). Lester i inni [12] w swojej pracy wykazali, iż w wyniku fotodegradacji tego związku powstaje 12 produktów ubocznych. Do reszt CIP zaangażowanych w fotodegradację i jednocześnie stanowiących składowe wtórnych zanieczyszczeń należy zaliczyć grupę karboksylową, pozostałość piperazy, a także atom fluoru. Analiza powstałych UPU pokazała, że

związki zawierające w swojej strukturze pozostałości piperazy mogą wciąż wykazywać właściwości antibakteryjne, tak jak substancja macierzysta, tj. CIP.

5. Podsumowanie

Obecność leków w wodzie stanowi zagrożenie dla organizmów żywych, w tym może negatywnie wpływać na zdrowie człowieka, a także szkodliwie oddziaływać na środowisko. Przeprowadzone dotychczas badania z zakresu ekotoksykologii wskazują na to, że niektóre farmaceutyki wykazują ostrą i/lub chroniczną toksyczność dla wybranych organizmów z następujących grup: fitoplankton, zooplankton, bentos, ryby. Tak więc, dopóki nie zostanie określony dokładny wpływ farmaceutyków na zdrowie człowieka oraz nie pojawią się odpowiednie podstawy prawne normalizujące dopuszczalną zawartość poszczególnych leków w wodzie przeznaczonej do spożycia, dopóty należy starać się, aby stężenia farmaceutyków i ich pochodnych w uzdatnionej wodzie były jak najniższe. Oznacza to, że spośród metod konwencjonalnych jedynie dwa procesy są w stanie znacząco zmniejszyć ilość produktów leczniczych obecnych w doprowadzanej wodzie, tj. adsorpcja na modyfikowanych chemicznie materiałach bądź adsorbentach, do produkcji których zastosowano nietypowe składniki (np. krzemionkę) oraz utlenianie chemiczne z wykorzystaniem ozonu. W przypadku technik zaawansowanych zarówno procesy membranowe (nanofiltracja, odwrócona osmoza), jak i metody pogłębionego utleniania (zwłaszcza UV/H₂O₂/O₃) niezwykle dobrze radzą sobie w zakresie skutecznej eliminacji farmaceutyków z wody.

LITERATURA

- [1] Anielak A. M. 2015. „Wysokoefektywne metody oczyszczania wody”. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- [2] Bellona C., J. Drewes. 2005. „The role of membrane surface charge and solute physico-chemical properties in the rejection of organic acids by NF membranes”. *Journal of Membrane Science* 249 (1-2): 227-234.
- [3] Boroń M., K. Pawlas. 2015. „Farmaceutyki w środowisku wodnym – przegląd literatury”. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 96 (2): 357-363.
- [4] Braeken L., R. Ramaekers, Y. Zhang i in. 2005. „Influence of hydrophobicity on retention in nanofiltration of aqueous solutions containing organic compounds”. *Journal of Membrane Science*. 252 (1-2): 195-203.
- [5] Broséus R., S. Vincent, K. Aboulfadl i in. 2009. „Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment”. *Water Research*. 43 (18): 4707-4717.

- [6] Bui T. X., H. Choi. 2009. „Adsorptive removal of selected pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15”. *Journal of Hazardous Materials*. 168 (2-3): 602-608.
- [7] Czerwiński J., A. Kłonica, J. Ozonek. 2015. „Pozostałości farmaceutyków w środowisku wodnym i metody ich usuwania”. *Czasopismo Inżynierii Łądowej, Środowiska i Architektury*. 62 (1): 27-42.
- [8] Fent K., A. A. Weston, D. Caminada. 2006. „Ecotoxicology of human pharmaceuticals”. *Aquatic Toxicology*. 76 (2): 122-159.
- [9] Heberer T., I. M. Verstraeten, M. T. Meyer i in. 2001. „Occurrence and fate of pharmaceuticals during bank filtration – preliminary results from investigations in Germany and the United States”. *Journal of Contemporary Water Research and Education*. 120: 4-17.
- [10] Huber M., S. Korhonen, T. Ternes i in. 2005. „Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide”. *Water Research*. 39 (15): 3607-3617.
- [11] Kuhlmann B., N. Zullei-Seibert, J. Nolte i in. 2006. „Behavior of selected drugs during slow sand filtration” [w:] Graham N.J.D. [red.]. “Recent progress in slow sand and alternative biofiltration processes”. London: IWA Publishing.
- [12] Lester Y., D. Avisar, I. Gozlan i in. 2011. „Removal of pharmaceuticals using combination of UV/H₂O₂/O₃ advanced oxidation process”. *Water Science & Technology*. 64 (11): 2230-2238.
- [13] Lin T., S. Yu, C. Wen. 2016. „Occurrence, removal and risk assessment of pharmaceutical and PPCPs in an ADWTP around Taihu Lake in China”. *Chemosphere*. 152: 1-9.
- [14] Mestre A.S., J. Pires, J.M.F. Nogueira i in. 2007. „Activated carbons for the adsorption of ibuprofen”. *Carbon*. 45 (10): 1979-1988.
- [15] Monteiro S., A. Boxall. 2010. „Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment”. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 202: 53-154.
- [16] Radjenović J., M. Petrović, F. Ventura i in. 2008. „Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment”. *Water Research*. 42 (14): 3601-3610.
- [17] Rosal R., I. Rodea-Palomares, K. Boltes i in. 2010. „Ecotoxicity assessment of lipid regulators in water and biologically treated wastewater using three aquatic organisms”. *Environmental Science and Pollution Research*. 17 (1): 135-144.
- [18] Simazaki D., J. Fujiwara, S. Manabe i in. 2008. „Removal of selected pharmaceuticals by chlorination, coagulation-sedimentation and powdered activated carbon treatment”. *Water Science & Technology*. 58 (5): 1129-1135.
- [19] Szymonik A., J. Lach. 2012. „Zagrożenie środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych”. *Inżynieria i Ochrona Środowiska*. 15 (3): 249-263.
- [20] Ternes T. 1998. „Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers”. *Water Research*. 32 (11): 3245-3260.
- [21] Ternes T. 2004. „Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse”. Raport końcowy projektu POSEIDON.
- [22] Ternes T., M. Meisenheimer, D. McDowell i in. 2002. „Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment”. *Environmental Science & Technology*. 36 (17): 3855-3863.
- [23] Vieno N., H. Härkki, T. Tuhkanen i in. 2007. „Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant”. *Environmental Science & Technology*. 41 (14): 5077-5084.
- [24] Vieno N., T. Tuhkanen, L. Kronberg. 2006. „Removal of pharmaceuticals in drinking water treatment: effect of chemical coagulation”. *Environmental Technology*. 27 (2): 183-192.
- [25] Wasik-Kot A., J. Dębska, J. Namieśnik. 2003. „Pozostałości środków farmaceutycznych w środowisku – przemiany, stężenia, oznaczenia”. *Chemia i Inżynieria Ekologiczna*. 10 (8): 723-750.
- [26] Westerhoff P., Y. Yoon, S. Snyder, i in. 2005. „Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes”. *Environmental Science & Technology*. 39 (17): 6649-6663.
- [27] World Health Organization. 2012. „Pharmaceuticals in drinking-water”. Genewa: World Health Organization.
- [28] Zhang Y., S. Geissen, C. Gal. 2008. „Carbamazepine and diclofenac. Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies”. *Chemosphere*. 73: 1151-1161. ■

Warunki prenumeraty „Gaz, Woda i Technika Sanitarna” na 2018 r.

Prenumeratę w Wydawnictwie można zamówić:

- **faksem:** (22) 891 13 74, 840 35 89, 840 59 49,
- **mailem:** prenumerata@sigma-not.pl, na stronach: www.sigma-not.pl,
- **listownie:** Zakład Kolportażu Wydawnictwa SIGMA-NOT Sp. z o.o., ul. Ku Wiśle 7, 00-707 Warszawa
- telefonicznie: (22) 840 30 86 lub 840 35 89 oraz
- **dokonyjąc wpłaty na konto Wydawnictwa SIGMA-NOT Sp. z o.o.:** ul. Ratuszowa 11, 00-950 Warszawa, skr. poczt. 1004, nr 24 1020 1026 0000 1002 0250 0577.

PORTAL INFORMACJI TECHNICZNEJ – tonajwiększą internetową bazę artykułów technicznych, umożliwiającą dostęp *on-line* do tysięcy publikacji z lat 2004–2016.

Naszym bezpośrednim prenumeratorom czasopism w wersji papierowej – prenumerata PLUS oferujemy dostęp do zawartości Portalu w obrębie zaprenumerowanych tytułów.

Każdemu oferujemy możliwość zakupu pojedynczych publikacji w wersji elektronicznej (płatność SMS-em, kartą płatniczą, przelewem on-line lub przelewem zwykłym).

Oferujemy następujące warianty prenumeraty:

- ★ prenumerata roczna, półroczna i kwartalna w wersji papierowej,
- ★ **prenumerata roczna PLUS (czasopisma w wersji papierowej + dostęp do Portalu Informacji Technicznej),**
- ★ prenumerata ulgowa – 30% zniżki (przysługuje osobom fizycznym, należącym do stowarzyszeń naukowo-technicznych oraz studentom i uczniom szkół zawodowych),
- ★ prenumerata ciągła (dotyczy prenumeraty PLUS po podpisaniu umowy – przedłużana automatycznie do odwołania) – 10% rabatu.

Prenumerata GWITS na 2018 r.

(ceny brutto z 5% VAT)

Cena 1 egz. – 28,50 PLN

Roczna prenumerata w wersji papierowej – 342,00 PLN

Roczna prenumerata PLUS – 441,00 PLN

Prenumerata ulgowa – 30% rabatu

Prenumerata ciągła – 10% rabatu

Do cen (poza prenumeratą PLUS) należy doliczyć opłatę roczną za dostawę czasopism w wys. 30,00 zł.