

تصفیه پساب‌های دارویی با استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی

شيرين فلامرزيان، اميد توکلی*، رضا ضرغامی

تهران، دانشگاه تهران، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشکده مهندسی شیمی

(تاریخ تحویل: ۹۳/۰۲/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۹/۰۳)

چکیده

در سال‌های اخیر، حضور ترکیبات دارویی در محیط زیست به علت تأثیر نامطلوب آن‌ها بر ارگانیسم‌های مختلف، توجه بسیاری را به سوی خود جلب کرده است. در نتیجه، نگرانی‌ها به علت ورود این ترکیبات به محیط زیست رو به افزایش است و در سال‌های اخیر تحقیقات بر یافتن راه‌های جدید و کارآمد برای حذف مؤثر این ترکیبات از خروجی واحدهای تصفیه پساب متمرکز شده است. یکی از روش‌هایی که در سال‌های اخیر به آن بسیار توجه شده است، استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی برای از میان بردن ترکیبات آلی است. در پژوهش پیش رو، تخریب سه ماده دارویی کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتوکسازول با استفاده از آب زیر و فوق‌بحرانی در رآکتور ناپیوسته در محدوده دمایی 50°C - 250°C و مدت زمان ۵ تا ۵۰ دقیقه بررسی شد. در اکثر موارد، حذف داروهای ذکر شده بیش از ۹۰ درصد بود که این میزان حذف از روش‌های مرسوم بیشتر است. همچنین نشان داده شد که حذف بهینه داروهای کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتوکسازول به ترتیب در دماهای 350°C ، 400°C و 300°C و مدت زمان ۲۰ دقیقه صورت پذیرفت. در نهایت، نتایج نشان می‌دهد که فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی برای حذف مؤثر ترکیبات دارویی از واحدهای تصفیه پساب مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی، بازده حذف، ترکیبات دارویی، رآکتور ناپیوسته، واحدهای تصفیه پساب.

۱. مقدمه و هدف

به تأثیرات منفی حضور ترکیبات دارویی در جریان پساب، آب‌های سطحی و آب‌های زیرزمینی در سال‌های اخیر بسیار توجه شده است و محققان به دنبال یافتن راه‌های جدیدی برای تصفیه پساب‌ها هستند. حضور آلاینده‌های آلی در محیط زیست در نتیجه تصفیه ناکافی ترکیبات دارویی در واحدهای تصفیه پساب می‌تواند در درازمدت تأثیرات سمی نیز داشته باشد [۱، ۲].

تاکنون بسیاری از مطالعه‌های انجام‌گرفته، ناکارایی روش‌های مرسوم تصفیه این ترکیب‌ها را نشان داده است. در

بررسی در زمینه زدایش هشت ترکیب دارویی از سوی استین و همکارانش، می‌بینیم که چهار ترکیب در واحدهای مرسوم تصفیه پساب که از روش مرسوم لجن فعال استفاده می‌کردند، به طور کامل تصفیه نشدند [۲]. در خروجی یک واحد تصفیه پساب در اسپانیا برخی از ترکیبات دارویی بتا بلاکر^۱ مانند متوپرولول^۲، پروپرانولول^۳، سوتالول^۴، داروهای روان‌پزشکی مانند کاربامازپین^۵ و هورمون‌ها مشاهده شد [۱]. بهارا و همکارانش با بررسی پنج واحد تصفیه پساب در کره جنوبی که از روش زیستی مرسوم برای تصفیه استفاده می‌کردند، متوجه زدایش ناکافی ۲۰ ترکیب دارویی در این

پساب و آب‌های سطحی، در نمونه‌های آب‌های زیرزمینی آلمان و امریکا نیز گزارش شده است [۱۲، ۱۳]. تخلیه مداوم آنتی‌بیوتیک‌ها از واحدهای تصفیه پساب موجب افزایش مقاومت انسان در مقابل تأثیر داروهای میکروبی می‌شود و این موضوع بر سلامت انسان و دیگر موجودات تأثیرگذار است و موجب افزایش نگرانی‌ها در این زمینه شده است [۱۴، ۱۵]. در تحقیق پیش رو، سه ماده دارویی کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول انتخاب شده است و تأثیر تغییر دما و زمان بر تخریب این ترکیب‌ها در شرایط آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی در رآکتور بسته^۸ بررسی شد.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. مواد شیمیایی

کاربامازپین و متوپرولول با خلوص ۹۸ درصد استفاده شده در این مطالعه، از کارخانه‌های لقمان، پورسینا و پارس‌دارو تهیه شد و سولفامتاکسازول از کارخانه روزدارو خریداری شد. آب مورد استفاده با تجهیزات آزمایشگاهی تقطیر و دی‌یونیزه شد.

۲.۲. تجهیزات آزمایشگاهی

رآکتور بسته لوله‌ای ساخته شده از فولاد ضد زنگ 316SUS (با حجم ۴۲ میلی‌لیتر، طول ۲۹/۴۸ سانتی‌متر، قطر داخلی ۲/۱۳ سانتی‌متر) برای این مطالعه ساخته شد. برای رسیدن به دما و فشار مورد نیاز بر مبنای محاسبات ترمودینامیکی از درهای Swedgelok استفاده شد. محلول هریک از داروها (با غلظت اولیه^۶ ۵۰ mg.L⁻¹ (۵۰ ppm)) با مقادیر ۵ تا ۳۰ میلی‌لیتر (با توجه به دما و فشار مورد نظر) به درون رآکتور تزریق شد. پس از آن رآکتور با استفاده از کوره الکتریکی گرم شد. واکنش‌های مورد نظر در محدوده دمایی ۴۹۸ تا ۷۷۳ کلوین و محدوده فشاری ۱۵ تا ۳۰ مگاپاسکال انجام گرفت. آزمایش پس از مدت زمان خاصی، با غوطه‌ورکردن رآکتور درون مخلوط آب و یخ به پایان رسید.

۲.۳. تهیه نمونه

پس از تخریب هیدروترمال ترکیبات دارویی با زمان اقامت ۳۰ دقیقه، محلول باقی‌مانده از رآکتور خارج شد و سانتریفیوژ و آنالیز شد. با آنالیز نمونه‌های حاصل از آزمایش‌هایی در دماهای مختلف، دمای بهینه برای هر ترکیب به دست آمد و

واحدها شدند [۳]. نتایج بررسی بازده زدایش ۵۷ ترکیب دارویی در تایوان نشان داده است که اغلب ترکیبات دارویی مانند آتنولول^۱، سولفامتاکسازول^۲، کاربامازپین و متوپرولول به مقدار مناسب به روش‌های مرسوم تصفیه نمی‌شوند [۴]. مطالعه‌های دیگری نیز بازده زدایش پایین ترکیباتی نظیر کلرامفنیکول^۳، متوپرولول، کاربامازپین، سولفامتازین^۴، سولفامتاکسازول و دیاپام^۵ را نشان می‌دهد [۵، ۶].

در سال‌های اخیر، به استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی به عنوان راه حلی برای تصفیه پساب توجه بسیاری شده است؛ زیرا آب در ناحیه نزدیک بحرانی، بحرانی (T_c=647.1 K, P_c= 22.1MPa, ρ_c=0.322 g.cm⁻³) و فوق‌بحرانی خواص ویژه و بی‌همتایی دارد [۷]. افزایش ضریب تفکیک خودبه‌خودی آب (k_w) در اثر افزایش دما تأثیر بسزایی بر هیدرولیز و تعادل اسید- باز دارد و در نتیجه آب می‌تواند به علت غلظت زیاد یون‌های H₃O⁺ و OH⁻ به صورت کاتالیست اسیدی یا بازی عمل کند [۷، ۸]. همچنین افزایش دما سبب افزایش ویسکوزیته (η) در دانسیته‌های شبه‌گاز و کاهش η در دانسیته‌های شبه‌مایع می‌شود که موجب افزایش سیالیت، تحرک مولکولی زیاد و در نتیجه هدایت گرمایی بالای آب می‌شود [۷]. ثابت دی‌الکتریک (ε) آب که رفتار حلال و تفکیک یونی نمک‌ها در آب را نشان می‌دهد، با افزایش دما و کاهش دانسیته کاهش می‌یابد (که باعث تبدیل آب به مولکول غیرقطبی می‌شود) و موجب انحلال مواد آبرگیز (HOC)^۶ در این شرایط می‌شود [۷-۱۰]. به طور خلاصه، آب فوق‌بحرانی حلال بسیار خوبی برای محیط‌های همگن بدون مرزهای فازی است که در آن واکنش‌ها بسیار سریع و به صورت کامل اتفاق می‌افتند [۸].

کاربامازپین، نوعی داروی ضد تشنج و تثبیت‌کننده اعصاب است که در مقابل روش‌های تصفیه زیستی مقاومت می‌کند و بازده زدایش آن در اغلب واحدهای تصفیه پساب کمتر از ۱۰ درصد است [۱۱]. متوپرولول، نوعی بتا بلاکر است که در محدوده غلظت میکرو گرم بر لیتر در خروجی واحدهای تصفیه پساب مشاهده شده است. در میان بتا بلاکرها، مختلف تنها حضور متوپرولول، پروپانولول و بیسوپرولول^۷ در آب‌های سطحی گزارش شده است [۱۲]. سولفامتاکسازول، نوعی آنتی‌بیوتیک سولفانوآمید است. حضور این ماده دارویی علاوه بر خروجی واحدهای مرسوم تصفیه

1. Atenolol
5. Diazepam

2. Sulfamethoxazole
6. Hydrophobic Organic Compounds

3. Chloramphenicol
7. Bisoprolol

4. Sulfamethazine
8. Batch reactor

بالا (HPLC) و برای آنالیز از ستون C18 با ویژگی‌های ۱۲۰ ODSA ۵ μm (25cm length×0.46cm i.d) استفاده شد. این دستگاه مجهز به سیستم نشانگر smartline PDA detector ۲۸۵۰ برای محدودهٔ طیف وسیعی از UV تا NIR است. ویژگی حلال‌های استفاده‌شده برای داروهای مورد نظر در جدول ۱ آورده شده است.

در ادامه دمای کوره در این دمای بهینه برای هر ترکیب ثابت شد و پس از آن، آزمایش‌ها با زمان‌های اقامت^۱ متفاوت ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۵ و ۵۰ دقیقه در دمای بهینه انجام پذیرفت.

۴.۲. آنالیز نمونه‌ها

برای آنالیز نمونه‌ها از دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی

جدول ۱. ویژگی حلال‌های استفاده‌شده برای داروهای کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول برای آنالیز HPLC

مادهٔ دارویی	فاز متحرک	طول موج (nm)	زمان ماند (min)
کاربامازپین	استونیتریل / آمونیوم استات ۰/۱M	۲۸۰	۶
متوپرولول	آب به همراه استیک اسید ۰/۲ درصد / متانول	۲۷۵	۶/۵
سولفامتاکسازول	بافر فسفات (K ₂ HPO ₄ , KH ₂ PO ₄) ۵۰ mM / استونیتریل	۲۵۰	۵

۲.۳. تأثیر زمان اقامت بر میزان تبدیل ترکیبات دارویی

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از قسمت قبل، دمای کوره در دمای بهینه برای هر یک از ترکیب‌ها قرار گرفت و تأثیر زمان‌های اقامت مختلف ۵ تا ۵۰ دقیقه بررسی شد. نتایج در شکل ۲ الف، ب، ۲. ج نشان داده شده است.

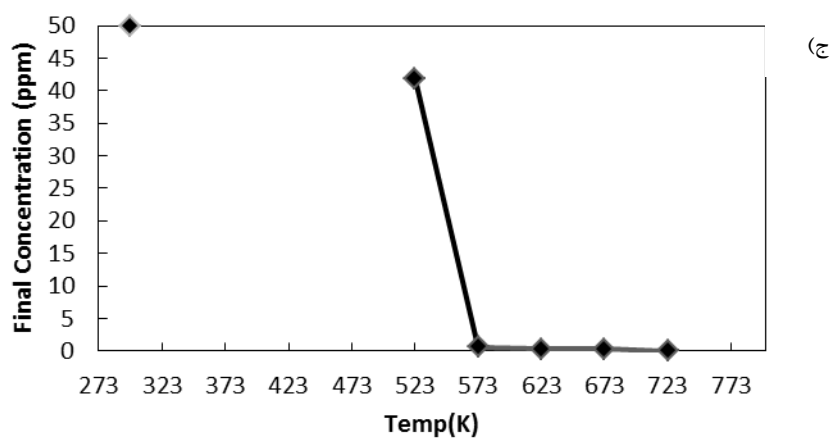
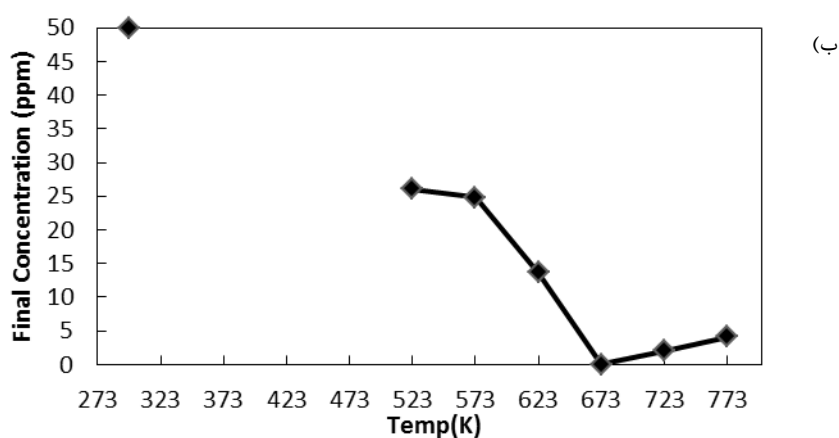
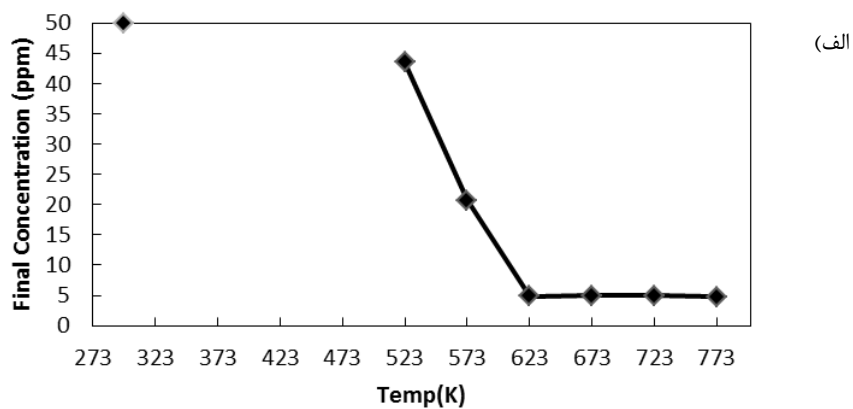
تبدیل ترکیبات دارویی با افزایش زمان آزمایش افزایش می‌یابد. مدت زمان اقامت بهینه برای هر سه ترکیب دارویی ۲۰ دقیقه است و در این مدت‌زمان، تبدیل کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول ۹۱، ۹۶ و ۹۶/۴ درصد است. جلیک و همکارانش نشان دادند که کاربامازپین و متوپرولول با استفاده از روش‌های زیستی در مدت ۱۶ روز به ترتیب ۱۱/۵ و کمتر از ۱ درصد تصفیه شدند [۵]. علاوه بر این مطالعهٔ لین و همکارانش در تایوان نشان داد که با استفاده از روش لجن فعال و HRT=۱۲hours، تبدیل کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول به ترتیب ۴۰، ۶۶ و ۲۶ درصد است [۴]. یو و همکارانش با استفاده از روش زیستی توانستند پس از ۱۴ روز به تبدیل ۵۹ درصد برای سولفامتاکسازول دست پیدا کنند [۱۶]. در نتیجه، نتایج نشان می‌دهد که یکی از مزایای استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی به منظور تصفیهٔ پساب، بازده زدایش بسیار زیاد این روش در مدت‌زمان بسیار کوتاه است.

۳. نتایج و بحث

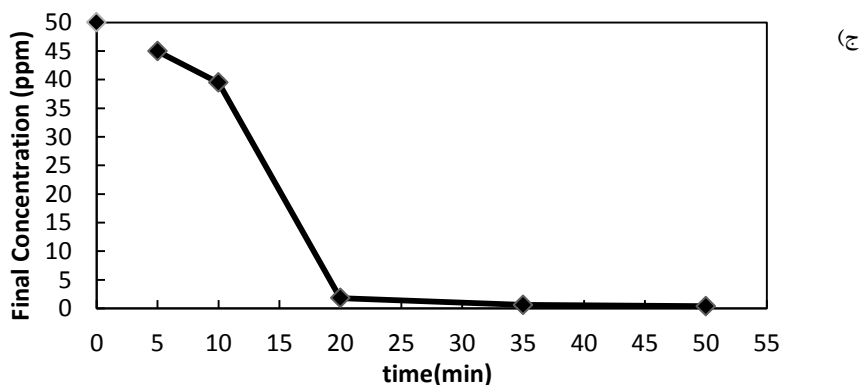
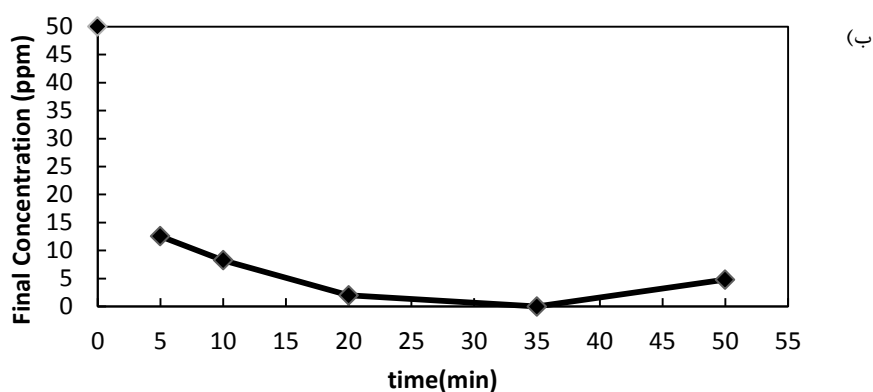
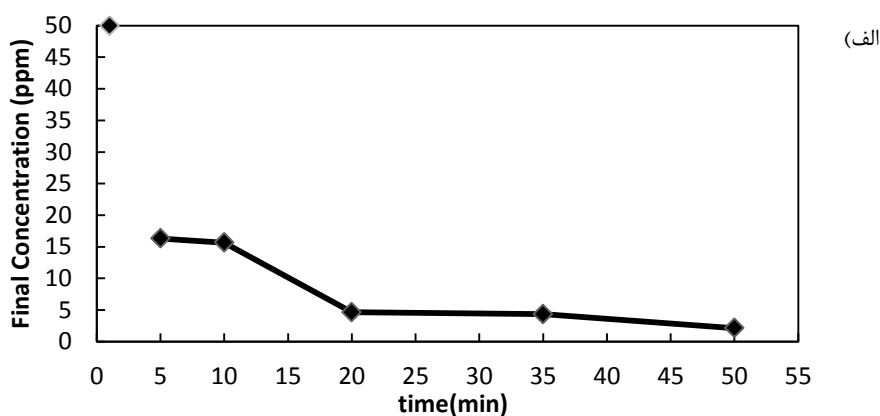
۱.۳. تأثیر دما بر میزان تبدیل ترکیبات دارویی

تأثیر افزایش دما از ۲۵۰-۵۰۰°C بر غلظت نهایی ترکیبات دارویی مورد مطالعه در زمان اقامت ثابت ۳۰ دقیقه در شکل ۱ الف، ب، ۱. ج نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل نشان داده شده است غلظت نهایی ترکیب‌ها با افزایش دما کاهش می‌یابد و دمای بهینه برای کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول ۳۵۰°C، ۴۰۰°C و ۳۰۰°C و درصد تبدیل آن‌ها به ترتیب ۹۰/۲۷ درصد، ۹۹/۹۹ درصد و ۹۸/۸۴۵ درصد است که همهٔ این دماها به نقطهٔ بحرانی آب نزدیک‌اند. این پدیده به علت کاهش ثابت دی‌الکتریک آب با افزایش دما است [۷] که موجب افزایش انحلال ترکیبات آلی در آب می‌شود. علاوه بر این، ضریب تفکیکی خودبه‌خودی آب (k_w) در حوالی نقطهٔ بحرانی به حداکثر خود می‌رسد [۷] و قدرت هیدرولیز آب در این شرایط افزایش می‌یابد.

البته شایان ذکر است که با افزایش دمای درون رآکتور، همزمان فشار نیز با سرعت کمتری نسبت به دما افزایش می‌یابد، پس می‌توان نتیجه گرفت که افزایش فشار، اثر مشابهی با افزایش دما نشان خواهد داد.



شکل ۱. تأثیر دما بر غلظت نهایی ترکیبات دارویی با زمان اقامت ۳۰ دقیقه: الف. کاربامازپین؛ ب. متوپرولول؛ ج. سولفامتاکسازول.



شکل ۲. تأثیر زمان اقامت بر غلظت نهایی ترکیبات دارویی با زمان اقامت ۳۰ دقیقه: الف. کاربامازپین؛ ب. متوپرولول؛ ج. سولفامتاکسازول.

در حال تعویض است- زوده شوند [۱۱]. مشکلات زیست‌محیطی حضور کاربامازپین حتی در غلظت‌های کم ($1-50 \mu\text{g/L}$) نیز شایان بحث است. در غلظت‌های بیشتر از $30/6 \text{ mg/L}$ کاربامازپین و $12/6 \text{ mg/L}$ متوپرولول، تأخیر در رشد و تغییر شکل دم جنین ماهی مشاهده شد. مطالعات سم‌شناسی^۱ هر دو دارو نشان می‌دهد که آن‌ها موجب

۳.۳. مزایای زیست‌محیطی استفاده از فناوری آب

زیربحرانی و فوق‌بحرانی نسبت به سایر روش‌ها

در اغلب پلنت‌های تصفیهٔ پساب از فرایندهای لجن فعال استفاده می‌شود که در آن از میکروارگانیسم‌ها برای تبدیل آلاینده‌ها به آب و دی‌اکسیدکربن یا تخریب آن‌ها استفاده می‌شود. آلاینده‌ها همچنین ممکن است از طریق جذب توسط هوا یا جذب سطحی توسط لجنی- که به طور مرتب

می‌توان نتیجه گرفت که کم بودن غلظت ترکیبات خروجی از واحدهای تصفیه پساب یک عامل بسیار مهم است. مقایسه بازده زدایش بین پلنت‌های تصفیه پساب مرسوم و استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی که به طور خلاصه در جدول ۲ نشان داده شده است، نشان می‌دهد که استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی برای کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول بیشترین بازده زدایش را نشان می‌دهد و محصول‌های به‌دست‌آمده از استفاده از این فرایند، ترکیبات سازگار با محیط زیست هستند.

مسمومیت شدید در غلظت‌های محیطی خود نمی‌شوند؛ اما تأثیرات مزمن آن‌ها در طول زمان نیاز به بررسی دارد [۱۷]. علاوه بر این، حضور متوپرولول در محیط‌های آبی موجب افزایش ضربان قلب دی. مگنا^۱ می‌شود و آثار سمی بر جلبک‌ها و دافنه‌ها^۲ دارد [۱۸، ۱۹]. سولفامتاکسازول در غلظت‌هایی در محدوده میکرو گرم بر لیتر در پساب‌های آبی و آب‌های سطحی مشاهده شده است. با وجود مقادیر کم آنتی‌بیوتیک‌ها، تخلیه دائم آن‌ها از واحدهای تصفیه پساب، نگرانی‌ها را به علت پتانسیل آن‌ها در مورد تأثیرات نامطلوب محیط زیستی و همکاری آن‌ها در افزایش مقاومت میکروب‌ها در مقابل داروها افزایش داده است که بر سلامت انسان‌ها تأثیرگذار است [۱۴، ۱۵].

جدول ۲. مقایسه روش آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی در حذف داروهای کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتاکسازول با سایر روش‌های مرسوم

استفاده از روش‌های مرسوم		استفاده از آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی			
ترکیب دارویی	درصد حذف	مرجع	دما (°C)	زمان (min)	درصد حذف
کاربامازپین	۳۱	[۱]			
	۲۳/۱	[۳]	۳۵۰	۳۰	۹۰/۲۷
	۲۲	[۵]			
	۴۰	[۴]	۳۵۰	۲۰	۹۰/۷
متوپرولول	۱۰	[۱۱]			
	۹۶	[۱]	۴۰۰	۳۰	۹۹/۹۹
	۲۳	[۳]			
	۳۲	[۵]	۴۰۰	۲۰	۹۶
سولفامتاکسازول	۶۶	[۴]			
	۵۱/۹	[۳]	۳۰۰	۳۰	۹۸/۸۴
	۴۴	[۴]			
	۵۹	[۱۶]	۳۰۰	۲۰	۹۶/۳۹
	۸۶	[۲۰]			

بررسی شد. برای این موضوع آزمایش‌هایی محدوده دمایی ۲۵۰-۵۰۰°C و محدوده زمانی ۵-۵۰ دقیقه روی سه ماده دارویی کاربامازپین، متوپرولول و سولفامتوکسازول در راکتور

۴. جمع‌بندی

در این پژوهش، استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی برای حذف ترکیبات دارویی موجود در پساب‌ها

روش‌های مرسوم تا حد زیادی افزایش دهد و به عنوان گزینه‌ای مناسب در حذف ترکیبات مضر بررسی شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر فرامرز در گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران که دستگاه HPLC خود را برای آنالیزهای این مطالعه در اختیار ما قرار دادند بسیار سپاسگزاریم.

بسته صورت گرفت. نتایج حاصل نشان می‌دهد که میزان حذف این ترکیب‌ها با افزایش دما و زمان افزایش می‌یابد. تبدیل ۹۰/۷ درصد در 35°C و زمان اقامت ۲۰ دقیقه برای کاربامازپین، ۹۶ درصد در 40°C و زمان اقامت ۲۰ دقیقه برای متوپرولول و ۹۶/۳۹ درصد در 30°C و زمان اقامت ۲۰ دقیقه برای سولفامتاکسازول به دست آمد. به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از فناوری آب زیربحرانی و فوق‌بحرانی می‌تواند بازده حذف ترکیبات دارویی را نسبت به

منابع

- [1]. Huerta-Fontela, M., Galceran, M. T., and Ventura F. (2011). "Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment", *Water research*, (45), 1432-1442.
- [2]. Steene, J. C. V. D., Stove, C. P., and Lambert, W. E. (2010). "A field study on 8 pharmaceuticals and 1 pesticide in Belgium: Removal rates in waste water treatment plants and occurrence in surface water", *Science of the Total Environment*, (408), 3448-3454.
- [3]. Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J.-E., and Park, H.-S. (2011). "Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea", *Science of the Total Environment*.
- [4]. Lin, A. Y.-C., Yu T.-H., and Lateef, S. K. (2009). "Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan", *Journal of Hazardous Materials*, (167), 1163-1169.
- [5]. Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., and Petrovic, M. (2011). "Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment", *Water research*, (45), 1165-1176.
- [6]. Ziylan, A., and H. Ince, N. (2011). "The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes", *Journal of Hazardous Materials*, (187), 24-36.
- [7]. Weingartner, H., and Franck, E. U. (2005). "Supercritical Water as a Solvent", *Angewandte chemie*, (44), 2672-2692
- [8]. Kruse, A., and Dinjus, E. (2007). "Hot compressed water as reaction medium and reactant: Properties and synthesis reactions", *J. of Supercritical Fluids*, (39), 362-380.
- [9] Carr, A. G., Mammucari, R., and Foster, N. R. (2011). "A review of subcritical water as a solvent and its utilisation for the processing of hydrophobic organic compounds", *Chemical Engineering Journal*, (172), 1-17.
- [10]. Hirth, Th., Schweppe, R., Jahnke, S., Bunte, G., Eisenreich, N., and Krause, H. (1996). "Degradation processes in sub- and supercritical water", *High pressure chemical engineering*, 163-168.
- [11]. Zhang, Y., Geißen, S.-U., and Gal, C. (2008). "Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies", *Chemosphere*, (73), 1151-1161.
- [12]. Heberer, T. (2002). "Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data", *Toxicology Letters*, (131), 5-17.
- [13]. Sacher, F., Lange, F. T., Brauch, H.-J., and Blankenhorn, I. (2001). "Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany", *J. Chromatogr.*, (938), 199-210.

- [14]. Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.-G., and Park, J. (2007). "Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea", *Environment International*, (33), 370-375.
- [15]. Kim, S. and Aga, D. S. (2007). "Potential Ecological and Human Health Impacts of Antibiotics and Antibiotic-Resistant Bacteria from Wastewater Treatment Plants", *Journal of Toxicology and Environmental Health, PartB: Critical Reviews*, (10), 559-573
- [16]. Yu, T.-H., Lin, A. Y.-C., Panchangam, S. C., Hong, P.-K. A., Yang, P.-Y., and Lin, C.-F. (2011). "Biodegradation and bio-sorption of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs using immobilized cell process", *Chemosphere.*, (84), 1216-1222.
- [17]. VandenBrandhof, E.-J., and Montforts, M. (2010). "Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, (73), 1862-1866
- [18]. Cleuvers, M. (2005). "Initial risk assessment for three [beta]-blockers found in the aquatic environment", *Chemosphere*, (59).
- [19]. Villegas-Navarro, A., Rosas-L, E., and Reyes, J. L. (2003). "The heart of *Daphnia magna*: effects of four cardioactive drugs", *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, (136).
- [20]. Xu, B., Maob, D., Luo, Y. and Xu, L. (2011). "Sulfamethoxazole biodegradation and biotransformation in the water-sediment system of a natural river", *Bioresource Technology*, (102), 7069-7076.