



TALLINNA TEHNICAÜLIKOOL  
INSENERITEADUSKOND  
Materjali- ja keskkonnatehnoloogia instituut

**KORTIKOSTEROIDI LAGUNDAMINE VEES  
KOROONA IMPULSS-ELEKTRILAHENDUSE  
KOMBINATSIOONIL PERSULFAATIDEGA**

**DEGRADATION OF CORTICOSTEROID IN WATER BY  
PULSED CORONA DISCHARGE COMBINED WITH  
PERSULFATES**

MAGISTRITÖÖ

Üliõpilane: Birgit Ashour

Üliõpilaskood: 192329KAKM

Juhendajad: Eneliis Kattel-Salusoo, teadur  
Liina Onga, doktorant-nooremteadur

## **AUTORIDEKLARATSIOON**

Olen koostanud lõputöö iseseisvalt.

Lõputöö alusel ei ole varem kutse- või teaduskraadi või inseneridiplomit taotletud.

Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

“26” mai 2021

Autor: Birgit Ashour  
/ digitaalselt allkirjastatud /

Töö vastab magistritööle esitatud nõuetele

“26” mai 2021

Juhendaja: Eneliis Kattel-Salusoo  
/ digitaalselt allkirjastatud /

Kaitsmisele lubatud

“.....” .....2021.

Kaitsmiskomisjoni esimees: Marina Trapido  
/ digitaalselt allkirjastatud /

**Materjali- ja keskkonnatehnoloogia instituut**

**LÕPUTÖÖ ÜLESANNE**

**Üliõpilane:** Birgit Ashour, 192329KAKM  
**Õppekava, peeriala:** KAKM02/18 - Keemia- ja keskkonnakaitse tehnoloogia  
**Juhendajad:** teadur Eneliis Kattel-Salusoo, 6202854  
doktorant-nooremteadur Liina Onga, 6202823

**Lõputöö teema:**

Kortikosteroidi lagundamine vees koroona impulss-elektrilahenduse kombinatsioonil persulfaatidega

*Degradation of corticosteroid in water by pulsed corona discharge combined with persulfates*

**Lõputöö põhieesmärgid:**

1. Koostada ülevaade kortikosteroidide levikust ja mõjudest keskkonnas ning nende võimalikest vesikeskkonnast eemaldamise meetoditest
2. Võrrelda omavahel koroona impulss-elektrilahenduse (KIEL), KIEL/persulfaat ja KIEL/peroksümonosulfaat süsteemide efektiivsust deksametasooni lagundamisel ja mineraliseerimisel
3. Uurida persulfaatide doosi ja vesikeskkonna pH mõju valitud aine lagundamisele töös kasutatud protsesside puhul

**Lõputöö etapid ja ajakava:**

Nr	Ülesande kirjeldus	Tähtaeg
1.	Teemakohase kirjandusega tutvumine: kortikosteroidid ja nendega seotud keskkonnamõjud, vesikeskkonnast eemaldamise meetodid jne	10.2020
2.	Eksperimentaalse osa teostamine: kortikosteroidide klassi kuuluva ravimi lagundamine vesilahuses koroona impulss-elektrilahenduse ja persulfaatide kombineerimisel	03.2021
3.	Töö kirjalik vormistamine: kirjanduse ülevaade, eksperimentaalne osa, tulemuste analüüs jne	05.2021

**Töö keel:** eesti

**Lõputöö esitamise tähtaeg:** "26" mai 2021

**Üliõpilane:** Birgit Ashour ..... "23" september 2021  
/allkiri/

**Juhendaja:** Eneliis Kattel-Salusoo ..... "23" september 2021  
/allkiri/

**Programmijuht:** Marina Trapido ..... "30" september 2021  
/allkiri/

# SISUKORD

Lühendite ja tähiste loetelu .....	5
SISSEJUHATUS .....	6
1 KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	7
1.1. Kortikosteroidid.....	7
1.1.1Deksametasoon .....	8
1.2. Kortikosteroidid veekeskkonnas .....	9
1.3. Kortikosteroidide keskkonnamõjud ja toksilisus .....	12
1.4. Ravimite lagundamise meetodid .....	14
1.4.1Kortikosteroidide lagundamine .....	17
1.5. Töö eesmärgid .....	22
2 EKSPERIMENTAALNE OSA .....	24
2.1. Kasutatud kemikaalid ja lahused .....	24
2.2. Katsete teostamise meetodika .....	24
2.3. Analüütilised meetodid .....	25
3 KATSETE TULEMUSED JA ARUTELU .....	27
3.1 DXM lagundamine PCDga erinevatel pH väärtusel.....	27
3.2 DXM lagundamine erinevate PS ja PMS dooside juures PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides .....	29
3.3 pH mõju DXM lagundamisele PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides .....	31
KOKKUVÕTE .....	35
ABSTRACT .....	37
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU .....	38

## Lühendite ja tähiste loetelu

CE <sub>C50</sub>	50% populatsiooni juurdekasvu inhibitsioon
DXM	deksametasoon
EC50	keskmine kontsentratsioon, kus avaldub 50 % isenditel eeldatav toime
KHT	keemiline hapnikutarve
PCD	koroona impulss-elektrilahendus ( <i>pulsed corona discharge</i> )
PS	persulfaat
PMS	peroksümonosulfaat
TOC	üldine orgaaniline süsinik ( <i>total organic carbon</i> )

## SISSEJUHATUS

Tähelepanu ravimijääkidele keskkonnas ning mõju erinevatele organismidele on tõusmas üle maailma. Paralleelselt tõuseb ka ravimite kasutamine ning areneb ravimitööstus, kus sünteesitakse veelgi tugevamatoimelisi ning lagundamisele vastupidavaid modifikatsioone. Seega läbivad mitmed ravimijäägid nii reoveepuhastuse kui ka joogiveepuhastuse protsessid, jõudes lõpuks joogivette. Samuti on tähelepanu all pikaajaline mõju looduses elutsevatele organismidele [1].

Üheks levinud ravimiklassiks, kuid võrdlemisi vähese tähelepanu all on kortikosteroidid. Antud ühendid kuuluvad steroidhormoonide rühma, kuhu kuuluvad ka suguhormoonid. Siiani on teadmised ravimijääkidest, nende kontsentratsioonidest ja mõjust keskkonnas puudulikud, et piisavalt hinnata võimalikke ohte. Kuid siiski tõstatavad ravimijääkide leiud nii heitvees, veekogudes kui ka põhjavees võimaliku negatiivse mõju pikaajalisel kokkupuutel [2].

Üheks nii reo- kui ka joogivees olevate ravimijääkide lagundamise võimalikuks lahenduseks on erinevad süvaoksüdatsiooniprotsessid ning nende kombineerimine, genereerides kõrge reaktsioonivõimega hüdroksüülradikaale ning teisi reageerivaid osakesi, olenevalt valitud tehnoloogiast. Üheks võimalikuks oksüdeerijaks on persulfaat või peroksümonosulfaat, saades seega samuti kõrge reageerimisvõimega sulfaatradiikaale, suurendades potentsiaalselt ravimijääkide lagundamist veelgi [3].

Käesoleva töö eesmärgiks oli kirjanduse põhjal uurida kortikosteroidide levikut ja mõju keskkonnas ning nende võimalikke lagundamistehnoloogiaid. Katseliselt uuriti korona impulss-elektrilahenduse (PCD) efektiivsust glükokortikoidi esindaja deksametasooni (DXM) lagundamiseks ning mineraliseerimiseks ülipuhtas vees, kombineerides PCD persulfaadi ja peroksümonosulfaadiga. Töö käigus uuriti pH ja oksüdeerija doosi mõju deksametasooni lagundamiseks.

# 1 KIRJANDUSE ÜLEVAADE

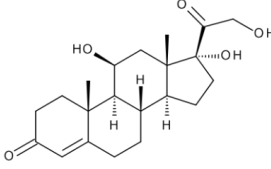
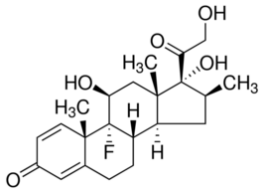
## 1.1. Kortikosteroidid

Kortikosteroidid on steroidhormoonid, mida leidub nii loomulikult inimorganismis kui ka on kasutusel ravimina [4]. Kortikosteroidid mõjutavad ainevahetust, elektrolüütide ja vee tasakaalu, samuti südame ja veresoonekonna, neerude, närvisüsteemi ja teiste oluliste organite ning kudede tööd. Ravimina kasutatakse kortikosteroidide allergia, astma, autoimmuunhaiguste ning neerupealise ebatõhusa töö ravimiseks [5]. Kortikosteroidid jagunevad kahte peamisse gruppi: glükokortikoidid ja mineralokortikoidid (Tabel 1.1) [4].

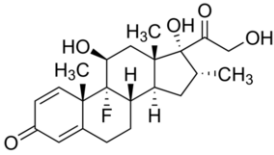
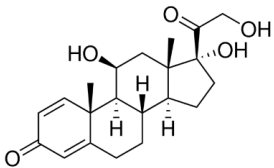
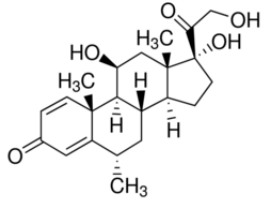
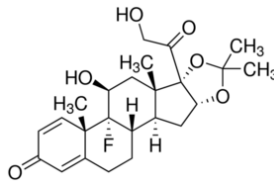
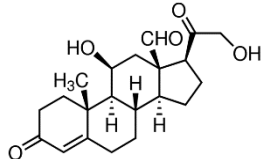
Glükokortikoidid on peamiselt põletikuvastaste omadustega, osaledes väga erinevates organismis toimuvates protsessides nagu ainevahetus, vee ja elektrolüütide tasakaal, immuunsüsteemi talitus, organismi kasv, paljunemine ja areng. Ravimina on glükokortikoidid väga laialt kasutuses, kaasa arvatud veterinaarias [6].

Mineralokortikoidid reguleerivad elektrolüütide tasakaalu organismis: naatriumi ja kaaliumi absorptsioon neerudes, süljenäärmetes ning jämesooles [7]. Peamine esindaja on aldosteroon, mis reguleerib vererõhku ja elektrolüütide transporti läbi epiteelkoe [8].

Tabel 1.1 Levinumad glüko- ning mineralokortikoidid

Glükokortikoid	Valem	Struktuur	Kirjeldus	Viide
Kortisool (Hüdrokortisoon)	$C_{21}H_{30}O_5$		Üks peamisi glükokortikoide, mida toodetakse neerupealistes, eriti stressi korral. Põletikuvastane ja ainevahetust reguleeriv, immuunsüsteemi aktiivsust vähendav. Kõrge kortisoolitaseme korral pika aja vältel vähendab lihasmassi ja suurendab rasva kogunemist kehas, põhjustab luude hõrenemist ja mitmeid teisi probleeme. Kontsentratsioon kehas muutub päeva vältel, inimene eritab kortisooli uriini, sülje ja higi kaudu.	[9, 10]
Beetametasoon	$C_{22}H_{29}FO_5$		Sünteesiline. Põletikuvastane ravim, kasutatakse sisenõrenäärmete, astma, seedekulglu ja reumaatiliste probleemide ravimiseks. Samuti kasutatakse erinevate nahahaiguste raviks.	[11, 12]

Tabel 1.1 Levinumad glükokortikoidid ning mineralokortikoidid (jätk)

Glükokortikoid	Valem	Struktuur	Kirjeldus	Viide
Deksametason	$C_{22}H_{29}FO_5$		Sünteetiline. Põletikuvastane, kasutatakse polüskleroosi, allergia, astma, ajuturse ja nahaprobleemide raviks. Samuti keemiaravi kõrvalnähtude leevendamiseks.	[13, 14]
Prednisoloon	$C_{21}H_{28}O_5$		Sünteetiline. Kasutatakse põletikuvastase, allergia ja immuunsüsteemiga seotud haiguste ravimiseks.	[15, 16]
Metüülprednisoloon	$C_{22}H_{30}O_5$		Sünteetiline. Põletikuvastane, sisenõrenäarmete, seedekulgla, verehaiguste, hingamisteede ja silmade vaevuste raviks. Samuti astma ja teatud vähitüüpide raviks. Kasutatakse ka dopinguinena.	[17, 18]
Triamkinoloon atsetoniid	$C_{24}H_{31}FO_6$		Sünteetiline. Kasutatakse kelloidarmide ja erinevate silmahaiguste raviks.	[19, 20, 21]
Mineralokortikoid	Valem	Struktuur	Kirjeldus	Viide
Aldosteroon	$C_{21}H_{28}O_5$		Toodetakse neerupealistes. Vererõhu hoidmine läbi naatriumi, kaaliumi ja rakuvälise vedeliku tasakaalu.	[22, 23]

### 1.1.1 Deksametason

DXM on orgaaniline valge, tahke, pulbriline aine molekulaarse valemiga  $C_{22}H_{29}FO_5$ , molekulmassiga 392,5 g/mol ning lahustuvusega metanoolis 25 mg/ml [13].

DXM on edukalt kasutuses polüskleroosi, allergiate, ajuturse, põletike, astma ja atoopilise dermatiidi raviks ning Cushingi sündroomi tuvastamiseks. Samuti kasutatakse



DXM keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise leevenduseks [8] ning Covid-19 raviks raskelt haigete patsientide puhul, vähendades oluliselt surmasid [24]. DXM kuulub ka WHO esmavajalike ravimite loetellu (*World Health Organization Model List of Essential Medicines*), olles seega riikide eduka ravisüsteemi toimimise eelduseks [25].

DXM doosid tablettides on vahemikus 0,5 - 6 mg. Lisaks manustatakse DXM ka süstimisel ja emulsioonina nahal. Põletiku korral on DXM annus vahemikus 0,75 - 9 mg päevas, polüskleroosi puhul 4 - 30 mg päevas. Kõrgeid doose ei soovitata kasutada rohkem kui 2 kuni 3 päeva järjest, enamiku teiste haiguste raviks madalamatel doosidel on ravikuurid 7 - 30 päeva pikkused, vähendades pidevalt DXM annust [14].

Veterinaarias kasutatakse DXM rangete piirangutega vastavalt Euroopa Liidu direktiividele. Lubatud on kasutus vaid ravi eesmärgil. Kortikosteroidid suurendavad olulisel määral looma kehakaalu, olles atraktiivsed lihloomade kasvatuses. Siiski kasutatakse ravimit legaalselt nii raviks kui ka illegaalselt loomade kasvu soodustamiseks, mida saab edukalt määrata loomade uriinist [26].

DXM on samuti mitmeid tõsiseid kõrvaltoimeid nagu võimalik luude hõrenemine, kehakaalu muutused, insuliiniresistentsus, vaimse tasakaalu häired, veresuhkru ja triglütseriidide sisalduse tõus veres [27].

## **1.2. Kortikosteroidid veekeskkonnas**

Erinevad laialt kasutatavad orgaanilised saasteained, sh ravimijäägid, pestitsiidid, kosmeetikajäägid, lõhnaained, plastifikaatorid, puhastustooted ja nende jäägid jõuavad läbi reoveepuhastusjaama heitvee veekogudesse [28], olles järjest suureneva tähelepanu all. Peale võimaliku negatiivse mõju veekogudes olevatele elusorganismidele, on veelgi murettekitavam saasteainete sattumine puhastatud joogivette. Nimetatud risk on suurem piirkondades, kus asulate heitveed suubuvad pinnavette, mida kasutatakse ka joogivee tootmise toorveena. Lisaks jõuab ravimeid teatud määral ka põhjavette [1].

Erinevate ravimirühmade kontsentratsioone veekeskkonnas mõjutavad mitmed tegurid. Vee ja ravimite tarbimise harjumused või kasutuskeelud võivad erineda piirkonniti, samuti ka reovee kogumisala suurus, populatsiooni suurus ning tihedus [27]. Ravimijääkide kontsentratsiooni veekogudes mõjutab ka kliima, kus päikesepaistelisel suvekuudel lagunevad UV kiirguse toimele ravimijäägid suuremal määral kui talvel miinuskraadide juures ja jääkate olemasolul. Kõige ohtlikumateks keskkonnale peetakse seedekulgla, kardiovaskulaarseid, sedatiivseid ja antiviraalseid ravimeid, anksiolüütikume, antipsühhootikume ja kortikosteroide [1].

Oluline on ka ravimitööstuse areng, kus arendatakse järjest uusi, tugevatoimelisi ja biolagunemisele ravimeid [29]. Paljud kortikosteroidid on halogeenitud, mis suurendab ravimi stabiilsust organismis. Tõenäoliselt suurendab see ka kortikosteroidide vastupidavust keskkonnas, aeglustades nende biolagunemist. Üldiselt manustatakse glükokortikoidide väikeste doosidena võrreldes teiste enamlevinud ravimitega, kuid kuna peale suukaudse ravimina on glükokortikoidid kasutusel ka kreemides, siis satuvad need reovette ka otse nahalt maha pestes [2].

Euroopas kasutatakse umbes kaks kolmandikku ravimitest inimeste poolt, üks kolmandik aga veterinaarias [30]. Glükokortikoidide, sh DXMi, kasutatakse laialt veterinaarias [2]. Loomade väljaheiteid laotatakse väetisena põldudele, kust ravimijäägid võivad jõuda pinnasesse, sealt omakorda pinnavette ja ka põhjavette [30]. Näiteks leiti veiste uriini uuringus glükokortikoidide, sh DXMi, peale manustamist uriinist nii 20-päevase ravikuuri vältel kui ka 5 päeva hiljem [26].

Kortikosteroidide, eelkõige glükokortikoidide, on leitud mitmete riikide heitveest, veekogudest ja joogiveest. Üldiselt jäävad nende keskkonnas leitud kontsentratsioonid ng/l piiresse, manustatavad doosid jäävad vahemikku 100 µg kuni 500 mg [2]. DXMi manustatavad doosid on aga oluliselt madalamad – umbes 0,2 – 30 mg [14].

2006. aasta Hiina reoveepuhastusjaama heitvee uuringust selgus, et kuigi reovee ravimitest puhastamise efektiivsus on kõrge (>98%), leiti siiski jõgede veest erinevaid glükokortikoidide. DXM, mida leiti vaid üksikutest heitvee proovidest, määrati kõige tihedamini jõeveest (30 proovi 32-st) kontsentratsioonidel 0,02 – 0,31 ng/l [31]. Kuus erinevat glükokortikoidi leiti Jaapanis heitveest maksimumkontsentratsioonidel 1,7 – 7,6 ng/l [32] ning DXM ja betametasooni Prantsusmaa väikelinna Pierre-Bénite heitveest kombineerituna 7 ng/l [33]. Prantsusmaal leiti farmaatsiatehase lähedalt jõest DXM kontsentratsiooniga 10 µg/l [34] ning Malaisia kraaniveeuuringutes tuvastati DXM suurima kontsentratsiooniga 2,11 ng/l [35].

Glükokortikoididel on keskkonnale sarnane negatiivne mõju, mistõttu on soovitatav arvestada ka nende summaarse kontsentratsiooniga keskkonnas [2]. Šveitsi ja Tšehhi ühises uuringus määrati 17 erineva glükokortikoidi, seitsme mineralokortikoidi ning steroidi kontsentratsioone reovees, heitvees ning jõgedes [36].

Šveitsis määrati kortikosteroidide haigla reovees, reoveepuhastusjaama sissevoolus ning heitvees. Haigla reovees oli glükokortikoidide summaarne kontsentratsioon 3423 ng/l, millest kõrgeim summaarne kontsentratsioon beetametasoonil ja DXM oli 1720 ng/l. Samuti tuvastati kõrge summaarne prednisolooni ja prednisooni kontsentratsioon 1221

ng/l ja kortisooli puhul 378 ng/l. Ülejäänud kortikosteroidide kontsentratsioonid jäid võrdlemisi madalaks: 2 – 82 ng/l [36].

Reoveepuhastusjaama sissevoolus eemaldati 92% glükokortikoididest - summaarne glükokortikoidide kontsentratsioon sissevoolus oli 656 ng/l ja väljavoolus 54 ng/l. Sissevoolus tuvastati suurema kontsentratsiooniga samad glükokortikoidid nagu haiglavees, vastavalt 106 ng/l, 336 ng/l ja 160 ng/l. Heitvees oli kõige enam kortisooli 26 ng/l ning DXM ja beetametasooni kokku 15 ng/l [36].

Šveitsi jõgedest leitud glükokortikoidide kontsentratsioonid olid vahemikus <1 – 13 ng/l. Kõrgemaid määratud kontsentratsioonid (10 - 13 ng/l) olid samuti eelnevalt väljatoodud glükokortikoididel (beetametasoon + DXM, prednisoloon + prednisoon, kortisool). Tšehhi reoveepuhastusjaama väljavoolus oli summaarselt glükokortikoidide 96 ng/l, jõgedes jäid summaarsed kontsentratsioonid vahemikku 23 – 31 ng/l. Kõrgeima kontsentratsiooniga esines summaarselt beetametasooni ja DXM 8 - 15 ng/l [36].

Brasiilia jões uuriti 28 erineva ravimijäägi, sh beetametasooni ja prednisolooni, sisaldust. Proovid võeti kuuest erinevast joogiveepuhastusjaamast, kus võetakse toorvett jõest. Beetametasooni suurimad kontsentratsioonid erinevates joogivee toorvetes varieerusid vahemikus 2986 - 11960 ng/l ning prednisoloonil 855 - 8105 ng/l. Uuritud ravimitest esines kõige tihedamini joogivees beetametasoon kõrgeimatel kontsentratsioonidel 564 - 2620 ng/l ja prednisoloon vastavalt 20 – 6323 ng/l. Ühendite eemaldamise efektiivsused oli vastavalt vahemikus 61 - 91% ja 32 - 99%. Kõige suuremad leitud kontsentratsioonid määrati kuival sügise- ja talveperioodil. Samuti varieerus joogivee puhastusefektiivsus ravimitest aasta läbi, mistõttu võivad tõhusamad eemaldamise tulemused oleneda toorvee lahjenemisest [37].

Sarnaselt uuriti ka Hiinas kahes erinevas joogiveepuhastusjaamas ravimijääkide sisaldusi. Eraldi vaadeldi erinevate puhastusetappide efektiivsust ja määrati ravimijääkide sisaldused, sh prednisoon, prednisoloon, metüülprednisoloon, kortisoon ja DXM. Esimese joogiveepuhastusjaama tehnoloogiline protsess oli järgmine: toorvesi, koagulatsioon/flokulatsioon, selitus, filtratsioon ja kloorimine. Toorvees esinesid nimetatud kortikosteroidid kontsentratsioonidel vahemikus 0,65 - 1,62 ng/l ning enne kloorimist vastavalt 0,16 – 0,40 ng/l. Peale kloorimist oli kõikide kortikosteroidide sisaldus alla määramispiiri, välja arvatud DXM - 0,05 ng/l [38].

Teises jaamas oli kasutusel järgnev tehnoloogiline protsess: toorvesi, eelsoonimine, selitamine, filtreerimine, järelosoonimine, aktiivsöe adsorptsioon ja UV-kiirgusega desinfitseerimine. Toorvees olid eelnevalt nimetatud kortikosteroidide sisaldused vahemikus 0,17 – 1,44 ng/l. Peale järelosoonimist oli kõikide kortikosteroidide sisaldus

alla määramispiiri. Seega mitmeetapiline osoonimine eemaldas joogiveest kortikosteroidide kõige efektiivsemalt [38].

Hispaanias uuriti erinevate ravimijääkide, sh kortikosteroidide beetametasooni, kortisooni ning flumetasooni, sisaldust piimaveistele pakutavas joogivees. 53-st võetud proovist leiti beetametasooni kolmel korral kontsentratsioonivahemikus 14 - 46 ng/l, kortisooni kahel korral kontsentratsioonil 34 ng/l ja flumetasooni samuti kahel korral kontsentratsioonidel 31 ja 49 ng/l. Seega manustasid veised päevas umbes 0,185 µg beetametasooni ja 0,450 µg kortisooni. Siiski on selline ravimite kontsentratsioon loomade kehakaalu kohta on väga väike, et mõjutada seniste andmete põhjal looma tervist [39].

### **1.3. Kortikosteroidide keskkonnamõjud ja toksilisus**

Teadmised glükokortikoidide mõjust vees elutsevatele organismidele on siiani väga vähesed. Võrreldes teiste levinud ravimitega, on glükokortikoidide manustatavad doosid väikesed ning seega keskkonnas olevad kontsentratsioonid madalad. Olles aga vastupidavad biolagunemisele ning laialt ravimitena kasutusel, akumul eeruvad ravimijäägid ajapikku keskkonnas [2].

Uuringus glükokortikoidide mõjust forellidele leiti, et ka väga madalal ja keskkonnas realistlikul kontsentratsioonil (100 ng/l) esineb potentsiaalne mõju kaladele. Seega immuunsusvastust mõjutava ravimina võivad glükokortikoidid muuta kalad haigustele rohkem vastuvõtlikumaks [2].

Mitmetes uuringutes on leitud erinevate kortikosteroidide negatiivset mõju kalade reproduktiivsusele. Kokkupuutel beetametasooniga kontsentratsioonil 1 µg/l, vähenes kaladel marja kogus [40]. Samuti on leitud, et glükokortikoidid vähendavad sarnaselt inimestele kalade valgete verelibledede kogust organismis [2]. Kortikosteroidide kõrvalnähuks peetakse ka suurenenud diabeediriski, mida täheldati ka kaladel: kortisooli mõjul suurenes kalade glükoosi kontsentratsioon vereplasmas 2-5 korda [41].

DXM-ga pikema aja vältel kokkupuutudes täheldati kaladel negatiivset mõju immuunsüsteemi talitlusele ja organismi kasvule, suurendades vastuvõtlikkust patogeenidele, vähendades kalade kaalu [42] ja muutes emased kalad maskuliinsemaks [40]. Samuti täheldati DXMi mõjul deformeerunud luid lõpustel. Looduses võivad taolised deformatsioonid muuta kalad parasiitidele, bakteritele ja haigustele vastuvõtlikumaks. Siiski oli nimetatud katse puhul DXM-i kontsentratsioon 500 µg/l, mis ei ole veekeskkonnas tuvastatud [34].

Chen jt [43] järeldasid, et glükokortikoidide summaarsed kontsentratsioonid veekeskkonnas võivad olla piisavalt suured (ng/l) mõjutamaks kalade geneetikat, verenäitajaid, süsivesikute metabolismi ning reproduktiivsust. Erinevate liikide vastuvõtlikkus ravimitele on samuti erinev, mistõttu näiteks DXM mõju imetajatele on suurem kui kaladele. Glükokortikoidide tegeliku mõju hindamiseks oleks vaja uurida mõju liikidele laiemalt. Lisaks leidub keskkonnas mitmete teiste ravimite jääke, mis võivad koos glükokortikoididega mõjutada organisme suuremal määral, kui laboritingimustes läbiviidud katsetel.

Loomade peal sooritatud uuringutes on järeldatud mitmeid sünteetiliste glükokortikoidide kõrvalmõjusid loote arengule nagu käitumuslikud, endokriinsed ning metaboolsed ebanormaalsused [44]. Tiinetele rottidele beetametasooni manustamisel (0,1 mg/kg päevas) tuvastati järglastel mitmeid kõrvaltoimeid nagu väiksem sünnikaal, isastel rottidel testosterooniga madalam tase ning hilinenud puberteediiga võrreldes kontrollgrupiga. Samuti kahanes isastel järglastel oluliselt viljakus [45] ja täheldati seksuaalse huvi vähenemist [44]. Emastel järeltulijatel täheldati suurenenud varajast tiinuse katkemist ning loote kaalu vähenemist [46].

DXM-ga kokkupuutel tiinuse vältel (100 µg/kg päevas) suurenes rottide järeltulijatel lihassmass protsentuaalselt kogu kehamassist võrreldes kontrollgrupiga. Vähenes aga testgrupi isaste rottide epidüümise rasv, mis on seotud spermatoosidide tootmisega ning alates sünnist oli kogu nende kehamass väiksem kui kontrollgrupil [47].

DXM-ga seostatakse ka suurenenud maksahaiguste riski. Loomkatsetel (0,2 mg/kg päevas tiinetele rottidele) on täheldatud järglaste piiratud maksarakkude jagunemist ning sellest tulenevat maksa düsplaasiat [48]. Samuti uuringus, kus manustati DXM 0,2 mg/kg päevas tiinetele rottidele, vähenes looduslike steroidhormoonide, sh kortikosteroidide sünteesi vaheprodukti, kontsentratsioon organismis. Sellest järeldati DXM põhjustatud sisenõrenäärmete normaalse talituse häiritust [49].

DellaGreca jt [50] uurisid DXM, prednisolooni ja prednisooni ning nende fotokeemiliste derivaatide mõju vetikatele, vähilaadsetele ning keriloomale [50,51]. Prednisooni (60mg/ 300 ml) valgustati päikesevalgust imiteeriva süsteemis kokku kaheksa tundi, mille tulemusena leiti lahusest seitse erinevat fotolagunemise produkti. Saadud produktide mõjud olid märkimisväärselt erinevad olenevalt organismist, olles ühel juhul kõige kahjutumad vähilaadsetele (*Thamnocephalus platyurus* 17% suurem 316 µM ja *Daphnia magna* puudub mõju 253 µM), kuid võrreldes teiste fotolagunemise produktidega kõige toksilisemad keriloomadele (*Brachionus calyciflorus*, EC<sub>50</sub>=10,5 µM).

Kroonilist mõju uurides ei täheldatud prednisoonil (kõrgeim uuritud kontsentratsioon 5,58 µM, 7-päevane periood) negatiivset efekti vesikirbule (*Ceriodaphnia dubia*), kuid seitsmel fotoproduktil jäid  $CE_{50}$  (50% populatsiooni juurdekasvu inhibitsioon) väärtused vahemikku 0,056 – 0,77 µM. Toksilisem fotoprodukt vesikirbule oli vastupidiselt madalaima toksilisusega uuritud vetikale (*Pseudokirckneriella subcapitata*). Saadud madalad tulemused on olulised, arvestades keskkonnas leiduvate kortikosteroidide kontsentratsioonid jäävad vahemikku ng/l - µg/l [50].

Prednisolooni töödeldi päikesevalgust imiteeriva valgusega neli tundi, saades kokku seitse fotolagunemise produkti ning DXMi kaheksa tundi, saades kaks fotolagunemise produkti. Akuutses toksilisuse testis vesikirpudele (*Thamnocephalus platyurus* ja *Daphnia magna*) ei täheldatud olulist toksilisust.  $EC_{50}$  jäi vahemikku 1,79 – 17,88 mg/l prednisolooni ning 10,88 – 17,82 mg/l DXMi fotolagunemise produktide mõjul. Prednisolooniga ei tuvastatud uuritud kontsentratsioonidel (>85 mg/l) negatiivset mõju ning DXM-il oli  $EC_{50}$  tunduvalt suurem (48,30 mg/l), kui selle fotolagunemise produktidel. Kroonilise mõju uurimisel jäid  $EC_{50}$  tulemused vesikirbule (*Ceriodaphnia dubia*) prednisolooni (prednisoloon + fotolagunemise produktid) puhul vahemikku 0,025 – 0,51 mg/l ning DXM-il (DXM + fotolagunemise produktid) 0,05 – 0,013 mg/l [51].

Vetikas (*Pseudokirckneriella subcapitata*) oli vähem mõjutatav ravimitest -  $EC_{50}$  väärtused jäid prednisolooni fotolagunemise produktide korral vahemikku 14,14 – 30,42 mg/l ning prednisolooni puhul ei täheldatud maksimaalse uuritud kontsentratsiooniga (160 mg/l) negatiivset efekti. Samuti ei täheldatud mõju kuni 100 mg/l DXM-ga, kuid fotolagunemise produktide  $EC_{50}$  väärtused jäid vahemikku 12,15 – 40,75 mg/l. Saadud väärtused on olulised näitamaks erinevate organismide vastuvõtlikkust ravimite ja nende fotolagunemise produktidele. Siiski kasutati nimetatud katses kõrgemaid (mg/l) prednisolooni ning DXM kontsentratsioone, kui on siiani keskkonnast määratud [51].

#### **1.4. Ravimite lagundamise meetodid**

Ravimijääkide eemaldamine on järjest kasvava tähelepanu all. Siiani on olnud ravimite lagundamise tõhusus bioloogilisest reoveepuhastusest, mis ei suuda teatud ravimeid efektiivselt eemaldada. Enamik teisi võimalikke puhastusmeetodeid on siiski veel uurimisjärgus. Peale reovee on samuti oluline ravimijääkide eemaldamine joogiveest [29].

Bioloogilise reoveepuhastuse käigus ei saavutata piisavat ravimijääkide eemaldamist - mitmete ravimite lagunemine jääb seal alla 50% [3]. Enamike reoveepuhastusjaamade

tehnoloogia peamine eesmärk on eemaldada orgaanilised toitaineid nagu fosfor ja lämmastik. Siiski, olenevalt ravimite omadustest võib ka primaarse või sekundaarse puhastusetapi rakendamisel olla võimalik eemaldada olulisel määral teatud ravimijääke [29].

Mehaanilises puhastusetapis, kus eemaldatakse peale tahkete osakeste ka rasva, võib erinevate hüdrofoobsete ravimite eemaldusprotsent olla võrdlemisi kõrge. Mitmed hüdrofoobsed ained võivad osaliselt lahustuda reovees sisalduvasse rasvafaasi, mis rasvapüüdurites eemaldatakse. Bioloogilises puhastusetapis lagundatakse osaliselt või täielikult ka ravimid. Siiski on lagundamiseefektiivsus madal ravimite toksilisuse tõttu mikroorganismidele. Erinevate ravimite lagundamiseefektiivsus võib oleneda ka aktiivmudaprotsessi tingimustest, nagu anaeroobne/aeroobne protsess, toitainete sisaldus, pH ning temperatuur [29].

Ravimid ei sobi üldjuhul mikroorganismidele otseseks energia ja toitainete allikaks just oma toksilisuse tõttu. Seega vajavad mikroorganismid eelkõige kõrget mittetoksiliste toitainete sisaldust reovee matriksis. Tulemusena lagundavad tekkinud ensüümid ravimeid ja nende jääke mineraliseerumiseni või teisteks vaheproduktideks [29].

Erinevatel ravimitel on lagundamise eelduseks aeroobne või anaeroobne aktiivmudaprotsess. Näiteks lagunesid naprokseen ja östradiool nii aeroobses kui ka anaeroobses protsessis, kuid efektiivsemalt aeroobsetes tingimustes. Seevastu ibuprofeen ja gemfibrosiil lagunesid ainult aeroobsetes tingimustes, diklofenak aga lagunes paremini anaeroobses etapis. Seega on väga oluline ravimite eemaldamisel reoveest aeroobne etapp, olles kombineeritud anaeroobse biolagundamise etapiga [29].

Reovee temperatuuril ja pH väärtusel on oluline roll nii mikroorganismide elutegevusele kui ka ravimite eemaldamisele. Kõrgem ravimite lagundamiseefektiivsus saavutatakse eelkõige kõrgemal temperatuuril. Näiteks soodustab reovee kergelt happeline keskkond (pH 5-6) happeliste ravimite lagundamist (ibuprofeen ja ketoprofeen), samas kui neutraalse pH-ga ravimi karbamesapiini lagundamine ei sõltu keskkonna pH-st [29].

**Süvaoksüdatsioonitehnoloogiad**, mille peamiseks eeliseks protsessi tulemusena on sekundaarsete jäätmete puudumine, on võimalik alternatiiv ravimite lagundamiseks [47]. Protsessi eesmärk on genereerida radikaale, aktiveerides oksüdeerijad termiliselt, UV-kiirgusega, fotolüütiliselt, rauaoksiididega või plasmaga. Peamiselt tekib hüdroksüülradikaale ( $\text{HO}^{\bullet}$ ) (võrrand 1.1) ja samuti näiteks sulfaatradikaale ( $\text{SO}_4^{\bullet-}$ ) (võrrand 1.2 ja 1.3), mis reageerivad saasteainega [3,52,53]. Teiste puhastusmeetoditega kombineerides saab süvaoksüdatsioonitehnoloogiatega lagundada just raskesti lagundatavaid lagunevaid aineid. Antud tehnoloogiaid

kombineerituna kasutades lagunevad saasteained lihtsamateks, kergemini biolagundatavateks ühenditeks [52].



Vučić jt [54] uuringus genereeriti ravimite ja pestitsiidide lagundamiseks erinevate meetodite ja reaktiividega nii hüdroksüülradikaale kui ka sulfaatradikaale. Kasutati UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup>, UV/TiO<sub>2</sub>, foto-Fenton- ja Fenton-protseesse ning võrreldi kaheksa erineva ravimi ning pestitsiidi lagundamist algkontsentratsioonidel 10 - 12,5 mg/l kümne minuti vältel. Kõige efektiivsem oli foto-Fenton meetod, mida kasutades lagunesid mitmed saasteained täielikult. Samuti saavutati head tulemused UV/TiO<sub>2</sub>, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ja Fenton meetoditega, lagundades uuritavaid ained vähemalt 40 - 90%, Fenton-protsessi puhul 50 - 80% ulatuses. Kõige madalam efektiivsus nähtus UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> meetodi puhul, kus atenolool, tsüprodiniil, dikamba ja enalapriil lagunesid töötlemisaja jooksul <20% (teistel meetoditel saavutati kuni 90% lagunemine), ülejäänud ühendid lagunesid 40 - 70% ulatuses. UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> veepuhastustehnoloogia maksumus osutus samuti kõrgemaks, kui teistel uuritud meetoditel .

UV, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> ja UV/HSO<sub>5</sub><sup>-</sup> meetodite abil lagundati kuut erinevat ravimit reovees algkontsentratsioonil 500 µg/l. Ainult UV kiirguse kasutamisel saavutati <25% lagunemine karbatsemiidi, N,N-dietüül-metatoluamiidi, gemfibrosiili ja trimetoprimi puhul. Samas UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> ja UV/HSO<sub>5</sub><sup>-</sup> süsteemis oksüdeerija kontsentratsiooni 1 mM kasutamisel lagunesid kõik kuus ainet vähemalt 90% ulatuses. Märkimisväärselt efektiivne oli UV/S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>2-</sup> kombinatsioon võrreldes teiste uuritud meetoditega karbatsemiidi, gemfibrosiili, ibuprofeeni ja trimetoprimi lagundamisel (>95%), kuid osutus kõige vähem efektiivsemaks (80%) N,N-dietüül-metatoluamiidi lagundamisel [3].

**Mittetermilise plasma** meetodil ravimite lagundamine on olnud kasutusel mitmetes uuringutes, genereerides osooni ja hüdroksüülradikaale, kuid kulutades vähe energiat lahuse ülessoojendamiseks. Vabad elektronid gaasifaasis, aga ka kõrgepinge elektroodi läheduses olevates mikromullides, hakkavad elektriväljas kiiremini liikuma. Vaid elektronid on mõjutatud, ja mitte raskemad ioonid, väga lühikese elektrilise pulsi tõttu. Seejärel elektronid pörkuvad ümbritsevate gaasimolekulidega, mille tulemusena molekulid ioniseeruvad ning dissotseeruvad. Keskkonda tekib seega rohkem vabu



elektrone, hüdroksüülradikaale ning osooni [55]. Seega on oluliseks eeliseks, et hüdroksüülradikaale saab toota ilma kulukate reagentide või UV lambita [56].

PCD meetodil lagundati diklofenaki ja kraanivee lahust algkontsentratsiooniga 50 mg/l. Sagedusel 22 Hz eemaldati diklofenak täielikult 15 minutiga ja TOC sisaldus vähenes 30 minutiga 50% algsest. Töötuse tulemusena mineraliseeriti ka orgaaniline kloor, mis lõpplahuses oli täielikult anorgaanilise vormina [52].

Teises uuringus lagundati seitset erinevat ravimit PCD meetodiga, seal hulgas ka diklofenaki. Sagedusel 20 Hz lagunesid diklofenak ja etüüülöstradiol 15 minutiga 80% ulatuses, tunni ajaga saavutati ühendite täielik lagunemine. Karbamasepiin, ibuprofeen ja trimetoprim lagunesid tunniajase töötuse käigus 80%, diasepaam ja diatrISOaat vaid 50% algsest 0,5 mg/l kontsentratsioonist [57].

#### **1.4.1 Kortikosteroidide lagundamine**

Klassikalises reoveepuhastusprotsessis lagunevad kortikosteroidid erineva efektiivsusega. Loomulik organismi poolt toodetav kortisool ja sarnane kunstlik aine prednisoloon lagunesid aeroobses katseseadmes 3 tunniga. Seevastu olid halogeenitud glükokortikoidid kuni kümme korda vastupidavamad biolagunemisele aktiivmudas, kui organismis toodetav kortisool [58].

**Aktiivmudaprotsessil** lagundati kümmet erinevat kortikosteroidi algkontsentratsioonidel 10 - 1000 µg/l (prednisoloon, triamkinoloon, beetametasoon, prednisoloonatsetaat, hüdrokortisoonatsetaat, flunisoliid, budesoniid, beetametasoon valeraat, triamkinoloon-atsetoniid, fluotsinoloon-atsetoniid). Prednisoloon, triamkinoloon, beetametasoon, prednisoloonatsetaat ja hüdrokortisoonatsetaat lagunesid täielikult 4 tunniga. Flunisoliid, beetametasoon valeraat ja budesoniid lagunesid peaaegu täielikult pärast 24 tundi töötlust. Sarnaselt eelneva uurimusega osutusid raskemini lagundatavateks halogeenitud triamkinoloon-atsetoniid, fluotsinoloon-atsetoniid, kus vajalik kokkupuuteaeg aktiivmudaga oli rohkem kui 24 tundi; triamkinoloon-atsetoniid oli antud ühenditest kõige raskemini lagundatav [58]. Hollandis 2006. - 2009. aastal läbiviidud reo- ja heitvee uuringutes leiti, et reoveepuhastusprotsessis eemaldatakse efektiivselt enamik kortikosteroide. Kortikosteroididest leiti heitveest vaid triamkinoloon-atsetoniidi, mida oli haigla reovees 14 - 41 ng/l ning heitvees 14 ng/l. [60]

**Membranbioreaktor** võimaldab bioloogilise puhastusetapi järel eemaldada tahked ained läbi membraani, mis on uputatud reaktorisse või paikneb eraldi järgmise etapina. Peamine eelis on kõrge puhastusefektiivsus võrreldes tavalise aktiivmudaprotsessiga, kus muda eraldatakse settimise, eelkõige tänu kõrgele biomassi kontsentratsioonile ja lühikesele hüdraulilisele viibeaajale. Kuigi antud meetodiga on saavutatud väga kõrge puhastusaste farmaatsiatööstuse reovee puhul - keemilise hapnikutarve vähenemine 95% ja biokeemilise hapnikutarve vähenemine 99% [61], on puuduseks on membraani ummistumine, mis vajab tihedat tagasipesu [62].

Ravimijääkide eemaldamisel on anaeroobse membranbioreaktori kasutamine näidanud häid tulemusi: kõrge antibiootikumi tsefalosporiini sisaldusega (175 mg/l) reovett puhastades eemaldati 81% [63] ja atsikloviiri tootva farmaatsiatehase reoveest (algkontsentratsioon 154 mg/l) 99% ravimijääke [64]. Kortikosteroidide eemaldamisele keskenduvast uuringus membranbioreaktoriga saavutati samuti kõrge puhastusefektiivsus. Reovesi rikastati nelja kortikosteroidiga kümne nädala vältel: levonorgestreel, beetametasoon valeraat, beetametasoon dipropinaat ja medroksüprogesteron atsetaat. Kortikosteroidide kontsentratsiooni hoiti reaktorisse sisenemas reovees konstantsena 100 µg/l. Levonorgestreeli eemaldamise efektiivsus oli 99% ning teiste kortikosteroidide puhul saavutati vähemalt 93% vähenemine [65].

### **Komposteerimine**

Loomade väljaheited võivad sisaldada mitmeid erinevaid steroidhormoone: progestageene, androgeene ja glükokortikoidide, sh sünteetilisi ravimitena kasutatavaid aineid. Töötlemata loomasõnnikust võivad steroidhormoonid sattuda põldude väetamisel keskkonda, mistõttu üheks alternatiiviks on sõnniku komposteerimine. Aeroobsel komposteerimisel segatakse sõnnik õlgede või saepuruga ja kogutakse aunadesse, kus lagunemise tulemusena eraldub soojust. Hiinas teostatud uuringus [66] kasutati sea- ja kanafarmide töötlemata sõnnikut segatuna saepuruga ning kuhjatuna aunadesse. Kokku kestis komposteerimine 171 päeva, kus 30. päeval lisati protsessi parendamiseks mikroorganismidega juuretist. Massi niisutati vaid protsessi alguses, seega niiskussisaldus vähenes algsest 65%-st 19%-ni. Aunasisene temperatuur oli vahemikus 30-68 °C, maksimum saavutati 27. päevaks, termofiilne staadium (>50 °C) 11. päevaks. pH püsis protsessi vältel nõrgalt leeliseline, kõrgeima väärtusega 8,75 teisel päeval.

Katse alguses tuvastati segust 19 steroidhormooni, sh üheksa androgeeni, kaheksa progestageeni ja kaks glükokortikoidi (kortisool ja prednisoloon). Katse lõpuks tuvastati 16 erinevat steroidhormooni kogukontsentratsiooniga 3210 ng/g kuivmassi kohta, vähenedes katse vältel 40,4%. Kortisooli kontsentratsioon komposteerimise alguses oli

3,26 ng/g ja lõpus 3,36 ng/g, prednisoloonil vastavalt 15,1 ng/g ja 25,2 ng/g kuivmassist [66].

Valmistatud kompost segati pinnasega ning kasvatati substraadis hiina kapsast jamäärati steroidhormoonide sisaldus pinnases ning kapsajuurikates. Pinnasest leiti kokku 12 steroidhormooni kontsentratsiooni vahemikus 1,98 - 44,9 ng/g kuivmassist. Kortisooli kontsentratsioon oli 3,87 ng/g ja prednisoloonil 1,98 ng/g kuivmassi kohta. Hiina kapsa juurikatest leiti 26 erinevat steroidhormooni, sh kortisooli 4,06 ng/g ja prednisolooni 4,24 ng/g kuivmassist. Seega ka pärast komposteerimist on võimalik glükokortikoidide, aga ka teiste ravimite sattumine veekeskkonda või toiduainetesse [66].

### **Foto – Fenton protsess**

Fenton-protsess hõlmab reaktsiooni raua ( $Fe^{2+}$ ) ja vesinikperoksiidiga ( $H_2O_2$ ) (võrrand 1.4), mille kombineerimisel UV-fotolüüsiga saadakse foto-Fenton-protsess. Otsese UV-kiirguse mõjul oksüdeerub lagundatav aine, peroksiidi koosmõjul tekib süsteemi pidevalt hüdroksüülradikaale (võrrand 1.5). Lisaks regenereerib UV-kiirgus raudkatalüsaatorit, redutseerudes tagasi  $Fe^{2+}$ -ks ning lõhub tekkinud raudkompleksid (võrrand 1.6):



Diez jt [67] uurisid Foto-Fenton meetodil prednisolooni (100 mg/l) lagundamist. Tulemusena lagunes prednisoloon täielikult puhtas veelahuses 15 minutiga ning reaalses reovee maatriksis 8 tunniga. Sealjuures vähenes reovee toksilisus märkimisväärselt ning ohtlikumaid kõrvalprodukte ei täheldatud.

### **Elektrokoagulatsioon**

Elektrokoagulatsioon on elektrokeemiline veepuhastusmeetod, mille eelisteks on võrreldes bioloogilise puhastusega ruumi kokkuhoid, lühem töötlemise aeg ning võrreldes keemilise lagundamisega vähem protsessis tekkivat sadet. Kasutatakse alumiinium- või raudelektroode, reaktsioonid toimuvad anood- ja katodelektroodil. Protsessi käigus toimuvad elektri mõjul anoodi (võrrand 1.7) ja katoodi (võrrand 1.8) pinnal vastavad reaktsioonid. Reaktsiooni tulemusena tekib lahusesse koagulant, vastavalt alumiinium- või raudhüdroksiid (võrrand 1.9) [68]:



Koaguleerumiseks adsorbeerub saasteaine (S) kemosorptsiooni teel hüdroksiidil, mille sadet saab eemaldada flokulatsioonil ning setitamisel (võrrand 1.10) [69]:



Arsand jt [70] poolt teostatud uuringus eemaldati elektrokoagulatsioonil 45 minuti jooksul ligikaudu 38% DXMi algkontsentratsioonist 100 µg/l. Protsessis kasutati alumiiniumelektroode pindalaga 61 cm<sup>2</sup> NaCl lahuses. Sarnane tulemus saadi ka elektrokoagulatsioonil reaalse haigla reovee töötlemisel DXM algkontsentratsioonil 100 µg/l. Kuigi ravimi lagundamise lõpptulemus oli lähedane puhta DXMi lahuse töötlemisega, jäi efektiivsus siiski madalaks. Lisaks ei toimunud esimese 15 minuti jooksul DXM lagunemist, vaid eeldatavalt lagunesid teised konkureerivad ained. Siiski on potentsiaalselt võimalik meetodit kasutada teiste süvaoksüdatsiooniprotsesside eeltöötlusena.

### **Dielektrik-barjäär**

Dielektrik-barjääri meetod on sarnaselt PCD meetodile mittetermilise plasma protsess, kus genereeritakse oksüdeerivaid molekule (O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), radikaale ja ioone (O<sup>-</sup>, O<sup>2-</sup>) [51]. Meetodil kasutatakse dielektrilist barjääri nagu klaas, kvarts või keraamika elektroodide vahel, genereerides seega plasmat [71]. Kortikosteroidide (fluotsinoloonatsetoniid, triamkinoloon atsetoniid ja klobetasool propionaat) algkontsentratsiooniga 1 mM töödeldi dielektrik-barjääri lahendusega 120 minutit, varieerides pH väärtust (3,3; 4,6; 6,8; 8,0), kasutatavat elektrivõimsust (35,9 W – 58,2 W) ning lisatavat töögaasi (Ar, O<sub>2</sub>, õhk, N<sub>2</sub>) [72].

Energia suurendamisel (35,9 W – 58,2 W) suurenes ka kortikosteroidide lagunemise efektiivsus. Suurendades antavat energiat 35,9 W-lt 45,2 W-ni, suurenes fluotsinoloonatsetoniid lagunemine 10%-lt 70%-ni ning triamkinoloon atsetoniidi lagunemine 45%-lt 70%-ni. Maksimaalse elektrivõimsuse (58,2 W) juures oli kõikide kortikosteroidide lagunemise määr ligikaudu 80% [72].

Erinevatest töögaasidest oli kõige efektiivsem argoon, lagundades 120 minuti jooksul 100% ravimitest. Kõige madalama efektiivsusega ravimite lagundamisel oli õhk, millega kombineerituna lagunes 60-90% kortikosteroididest. Kõrgemat tulemust näitasid ka

hapnik või lämmastik, millega kombineerituna lagunes vähemalt 80% ravimitest. Kõrgeimad lagundamise efektiivsused saavutati pH väärtustel 4,6 - 6,8 võrreldes pH väärtustega 3,3 ning 8,0, saavutades kuni 20% kõrgema lagundamismäära [72].

Samuti võrreldi kortikosteroidide lagundamist erinevates keskkondades nagu ülipuhas vesi, järvevesi, kraanivesi ning heitvesi. Erinevate kortikosteroidide lagunemine oli kõigis nimetatud keskkondades sarnane, jäädes vahemikku 70 - 80%. Järvevees ja kraanivees saavutati kõrgeim kortikosteroidide lagundamiseefektiivsus (>70%), võrreldes ülipuhta vee ja heitveega. Pinnavesi sisaldab ioone nagu  $\text{SO}_4^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$  ja  $\text{Fe}^{2+}$ , mis potentsiaalselt mõjutavad positiivselt radikaalide genereerimist [72].

### **Heterogeenne fotokatalüüs**

Fotokatalüüs on süvaoksüdatsiooniprotsess, millega on võimalik täielikult mineraliseerida orgaanilisi saasteaineid. Katalüsaatoritena kasutatakse peamiselt pooljuhte  $\text{TiO}_2$ , aga ka  $\text{WO}_3$  ja  $\text{ZnO}$ . UV- ja nähtava valguse mõjul tekitavad pooljuhid radikaale, nagu hüdroksüülradikaal. Lisades teisi oksüdeerijaid, nagu PS (persulfaat), genereeritakse peale hüdroksüülradikaalide ka sulfaatradiikaale [73].

Valguse lainepikkusel 360-380 nm, katalüsaatoritega  $\text{ZnO}$ ,  $\text{TiO}_2$  (Evonik  $\text{TiO}_2$  P25 ja Hombikat UV  $\text{TiO}_2$ ) ja  $\text{WO}_3$  algkontsentratsioonidel 0,25 g/l uuriti kortisooni (10 mg/l) lagundamist. Katalüsaatorite võrdluses oli efektiivseim  $\text{ZnO}$ , lagundades kortisooni täielikult 60 minutiga, efektiivsuselt järgmine oli  $\text{TiO}_2$  P25 (Evonik  $\text{TiO}_2$  P25) 90 minutiga.  $\text{ZnO}$  on aga veelahuses oksiidina ebastabiilne. Tõhusaima tulemuse andis kombineerimine  $\text{TiO}_2$  P25 persulfaadiga, kus kortisoon lagunes 30 minutiga, võrreldes ainult  $\text{TiO}_2$  kasutamisega, kus kortisoon lagunes täielikult 1,5 tunniga [73].

### **$\text{CaO}_2$ oksüdatsioon**

Kaltsiumoksiidi kasutatakse mitmete orgaaniliste saasteainete eemaldamiseks reoveest, kuid ka saastatud pinnase, pinna-ja põhjavee taastamiseks. Kaltsiumoksiidi veega reageerimisel on lahuses produktideks  $\text{H}_2\text{O}_2$  (võrrand 1.11),  $\text{Ca(OH)}_2$  ning  $\text{O}_2$  (võrrand 1.12). Vastavate reaktsiooniproductide teket saab mõjutada pH reguleerimisega. Hüdroksüülradikaali genereerimiseks vesinikperoksiidist on vaja lisada katalüsaatorina lahusesse metalle nagu näiteks raud, mida võib leida kaltsiumoksiidis. Antud uuringus tuvastati kasutatavast kaltsiumoksiidist 11 erinevat metalli, mille sisaldus kemikaalis esines ebapuhtusena [74].





Triamkinoloon atsetoniidi (0,02 mM) lagundati reovees kaltsiumoksiidiga erinevatel pH väärtustel ja reagenti kontsentratsioonidel. Triamkinoloon atsetoniid on väga vastupidav kortikosteroid, mille lagundamiseefektiivsus mitmetes teistes uuringutes on jäänud madalamaks võrreldes muude kortikosteroididega. Neutraalses keskkonnas (pH=7) CaO<sub>2</sub> doosidel 4, 2, 1, 0,5, 0,1 ja 0,05 g/l lagunes 60 minuti jooksul triamkinoloon atsetoniid vastavalt 99%, 92%, 90%, 86%, 82% ja 78% algkontsentratsioonist. Happelises keskkonnas vähenes ravimi lagundamiseefektiivsus märkimisväärselt. pH väärtustel 1,8 ning 3,7 toimus saasteaine lagunemine 18 minuti jooksul vaid 1% ning 2% [74].

### **Nanofiltratsioon, pöördosmoos ja membraandestillatsioon**

Nanofiltratsioon ja pöördosmoos on võimalikud meetodid ravimijääkide eemaldamiseks joogivee tootmisel. Enamik ravimite molekulaarmassid on piisavalt suured, et nano- ja pöördosmoosi filtrid neid kinni peaks. Membraandestillatsioonil läheb vesi gaasifaasi üle läbi hüdrofoobse membraani mikropooride madalatel temperatuuridel, võrreldes klassikalise destillatsiooniga [75].

Brasiilias Doce jõest koguti katse jaoks pinnaveet, milles uuriti 28 erineva ravimi sisaldust. Veest leiti vaid kaks ravimijääki: fungitsiid flukonasool 573,8 ng/l ja kortikosteroid beetametasoon 165,1 ng/l. Kõrge ravimijääkide sisaldus võib tuleneda puhastamata reovee suubumisest jõkke. Seega uuriti nimetatud ravimite eemaldamist pinnaveest nanofiltratsiooni, pöördosmoosi ja membraandestillatsiooni meetodil [75].

Kõige kõrgema saasteainete eemaldusefektiivsusega oli membraandestillatsioon, kus ravimite eemaldamine püsis stabiilsena (>99%) ning membraan ei ummistunud. Permeaadi saagise 50 - 70% juures vähenes nanofiltratsioonil flukonasooli ja beetametasooni eemaldamise, pöördosmoosil vaid beetametasooni eemaldamise efektiivsus [74]. Erinevate nanofiltratsiooni ja pöördosmoosi filtrite võrdlusel (kokku kuus) saavutati kõigi kasutamisel hea DXMi eemaldamine (>99%) Milli-Q veest. Kraanivee ja farmaatsiatehase heitvee töötlemisel saavutati kõrgem eemaldusaste pöördosmoosiga [76].

## **1.5. Töö eesmärgid**

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida kortikosteroidi, DXMi, lagundamist ja mineraliseerimist PCD meetodil, kombineerides selle kasutamist täiendavate oksüdeerijate persulfaadi ja peroksümonosulfaadiga (PMS) ning võrrelda PCD/PS ja

PCD/PMS süsteemide efektiivsust. Töös peamiseks eesmärgiks oli uurida PS ja PMS doosi ning vesikeskkonna pH mõju valitud aine lagundamisele kasutatud protsesside puhul.

## 2 EKSPERIMENTAALNE OSA

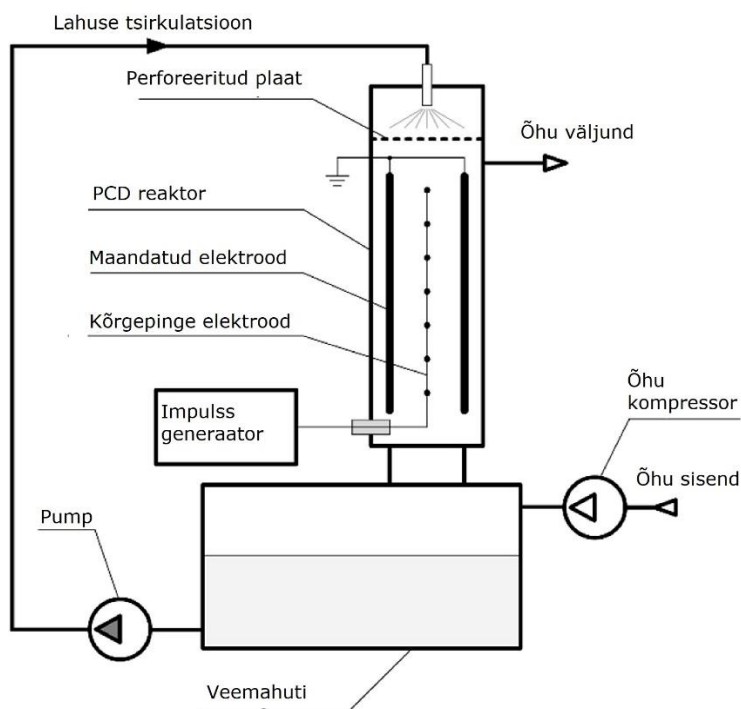
### 2.1. Kasutatud kemikaalid ja lahused

Antud töös kasutati järgmisi kemikaale: deksametasoon ( $C_{22}H_{29}FO_5$  98%, Alfa Aesar, Suurbritannia), naatriumpersulfaat ( $Na_2S_2O_8$ ,  $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich, USA), peroksümonosulfaat (Oxone<sup>®</sup>,  $KH_5O_5 \cdot 0,5KHSO_4 \cdot 0,5K_2SO_4$ , Sigma-Aldrich, USA), naatriumsulfit ( $Na_2SO_3$ ,  $\geq 98\%$ , Merck KGaA, Saksamaa), etanool ( $C_2H_6O$ , EtOH, 99%, Merck KGaA, Saksamaa), atsetonitriil ( $CH_3CN$ , LiChrosolv<sup>®</sup>,  $\geq 99,9\%$ , Merck KGaA, Saksamaa), äädikhape ( $CH_3CO_2H$ , 100%, Merck KgaA, Saksamaa), ülikoolis kohapeal toodetud bidestilleeritud vesi, väävelhape ( $H_2SO_4$ , 1 N, valmistatud ülikoolis (95–98%, Sigma-Aldrich, USA), naatriumhüdroksiid ( $NaOH$ , 5 M, valmistatud ülikoolis ( $NaOH$ ,  $\geq 98\%$ , Sigma-Aldrich, USA)).

### 2.2. Katsete teostamise meetodika

Katse viidi läbi PCD seadmes (Flowrox Oy, Soome), mis koosneb plasmareaktorist, impulss generaatorist väljundiga 50 – 800 impulssi sekundis (pps), 40-liitrisest veemahutist ja lahuse tsirkuleerimissüsteemist (Joonis 2.1). Plasmareaktorisse on paigutatud vertikaalsed maandatud plaatelektroodid ning nende vahel horisontaalselt 0,55 mm läbimõõduga ja kokku 20 m pikkused kõrgepinge elektroodid. Maandatud plaatide ja elektroodide vaheline kaugus on 18 mm. Töödeldavat lahust piserdati läbi horisontaalselt paigutatud perforeeritud plaadi (avade läbimõõt 1 mm, kokku 51 ava).





Joonis 2.1 Kasutatud PCD reaktori põhimõtteline joonis (modifitseeritud)[77]

DXMi töölahus  $25,5 \mu\text{M}$  ( $10 \text{ mg/l}$ ) valmistati 2 liitrisel mõõtkolvis kaaludes  $0,005 \text{ g}$  DXMi ning lahustades seda bidestilleeritud vees. Lahus kallati PCD mahutisse, lisades veel  $2,9 \text{ l}$  destilleeritud vett. PS või PMS lahus valmistati  $100 \text{ ml}$  mõõtkolbi kaalutisega vastavalt kasutatud moolsuhtele  $0,0061 - 0,0607 \text{ g}$  ning lisati mahutisse, saades kokku  $5 \text{ liitrit}$  töölahust. Vastavalt katsele reguleeriti lahuse pH väärtuseni  $3,0 \pm 0,1$  kasutades  $5 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ , väärtuseni  $11,0 \pm 0,1$  kasutades  $5 \text{ M NaOH}$  lahust. Reguleerimata pH puhul teostati katsed  $\text{pH } 6,4 \pm 0,2$  juures. Lahuse ühtlustamiseks süsteemis tsirkuleeriti lahust  $3 \text{ minutit}$  ning määrati seejärel pH ja TOC väärtused enne töötlust. Plasmaga töödeldi lahust kokku  $60 \text{ minutit}$ , DXMi kontsentratsiooni määrati ajahetkedel  $0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4,5, 6, 8, 10, 13, 15$  ja  $16,5 \text{ min}$ , tsirkuleerides lahust peale igat plasmaga töötlemise etappi  $3 \text{ minutit}$ . TOC ja pH määrati  $0, 15$  ja  $60 \text{ minutil}$ .

### 2.3. Analüütilised meetodid

DXMi kontsentratsiooni määrati diodividektoriga varustatud kõrgsurvevedelikkromatograafia (HPLC-PDA Shimadzu, Jaapan) Phenomenex Gemini kolonniga ( $150 \times 2,0 \text{ mm}$ , sisediaameter  $1,7 \text{ mm}$ ), mille statsionaarne faas oli NX – C18 ( $110 \text{ \AA}$ ,  $5 \mu\text{m}$ ). Analüüsitavatele PS või PMS sisaldavatele proovidele lisati liiaga etanooli mahtsuhtega  $1/10$  (etanool/proov) oksüdeerimise peatamiseks. Kasutatud eluendi mahtkulu oli  $0,2 \text{ ml/min}$ , koostiseks oli  $60\%$  sipelghappe vesilahus ( $0,3\%$ ) ja  $40\%$  atsetonitrili ( $0,3\%$  sipelghappe sisaldusega). Proove analüüsiti DXM maksimaalsel

neelduvusel lainepikkusega 241 nm. Enne HPLC-sse sisestamist filtreeriti proovid 0,45 µm pooridega tselluloos-atsetaat süstalfiltri (Chromafil® Xtra).

Lahuse pH väärtused enne ja peale töötlust määrati digitaalse pH-meetriga (Mettler Toledo S220, Šveits).

DXMi täieliku lagunemise hindamiseks kasutati TOC-analüsaatorit Multi N/C 3100 (Analytic Jena, Saksamaa). Üldorgaanilise süsiniku (TOC, *Total Organic Carbon*), määramiseks kaaluti edasise reaktsiooni peatamiseks viaalidesse liiaga vastavalt katsele 0,0010 – 0,0064 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (oksüdeerija/S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup> moolsuhe 1/10), lisati 20 ml proovi ning asetati automaatproovivõtjale.

TOC väärtuse vähenemisprotsent (%) arvutati järgneva valemiga:

$$TOC \text{ vähenemine} = \left(1 - \frac{TOC_0}{TOC_t}\right) \cdot 100\% \quad (2.1)$$

kus TOC<sub>0</sub> – TOC väärtus ajahetkel 0 (mg C/l)

TOC<sub>t</sub> – TOC väärtus ajahetkel t (mg C/l)

Energiaefektiivsus arvutati igas katses, arvestades energiakulu 95% DXMi lagundamiseks. Energia efektiivsuse leidmiseks kasutati järgnevat valemit:

$$E_{95\%} = \frac{\Delta C \cdot V}{W} \quad (2.2)$$

kus ΔC – 95% DXM kontsentratsiooni vähenemine (g/m<sup>3</sup>)

V – töölahuse maht (m<sup>3</sup>)

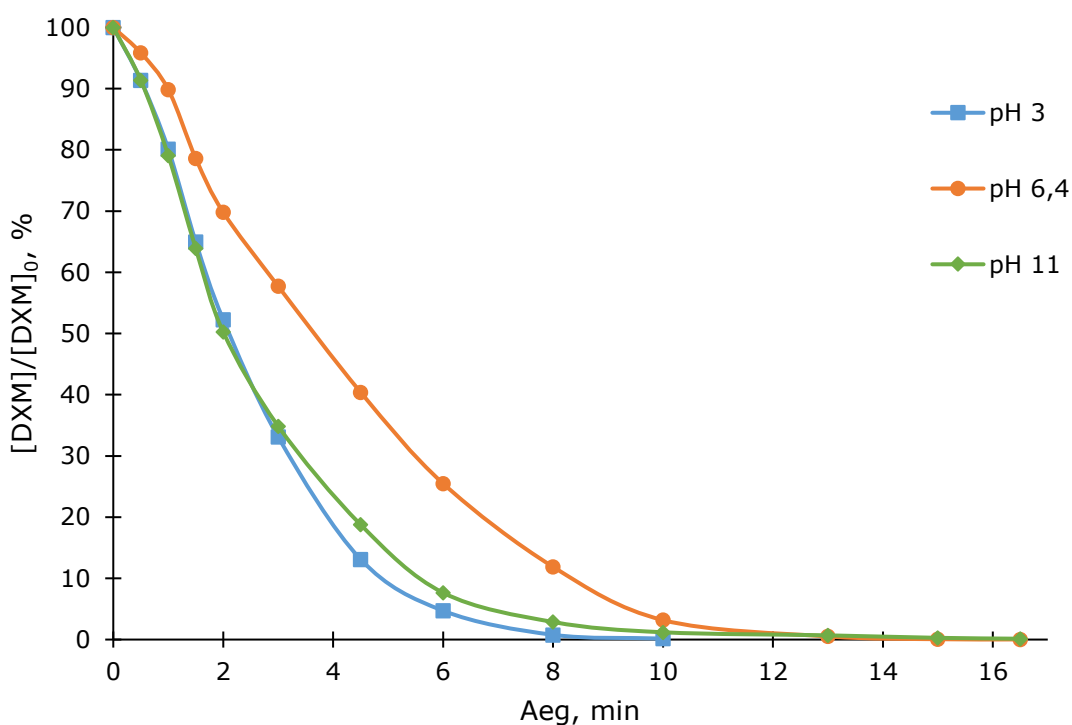
W – impulss energia generaatorile (kWh)

## 3 KATSETE TULEMUSED JA ARUTELU

### 3.1 DXMi lagundamine PCDga erinevatel pH väärtusel

DXMi lagundamise eksperimendid teostati PCD süsteemis pH<sub>0</sub> väärtuste juures 3, 11 ning reguleerimata pH<sub>0</sub> väärtusel 6,4 (Joonis 3.1). Vesilahust ei puhverdatud, mistõttu toimus katse jooksul reguleerimata ning leeliselises süsteemis pH väärtuse langemine, mis oli tõenäoliselt põhjustatud lagundamisel tekkivate happeliste laguproduktide ning süsteemis tekkiva vesinikperoksiidi sisaldusest.

Reguleeritud pH<sub>0</sub> väärtustel saavutati vähemalt 90% DXMi lagundamine kuuendaks minutiks, samal ajahetkel oli neutraalses keskkonnas DXMi kontsentratsioon vähenenud 75%. Siiski saavutati vähemalt 95% DXMi lagundamine kõigil eelnevalt nimetatud tingimustel 10. minutiks.



Joonis 3.1 DXMi kontsentratsiooni muutus ajas PCD süsteemis erinevatel pH<sub>0</sub> väärtustel ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, PCD=200 pps, t=16,5 min, v= 14 l/min)

Võrreldes TOC vähenemist nimetatud süsteemides, toimus kõige efektiivsem DXMi lagundamine pH<sub>0</sub> 3 juures, kus TOC vähenemine oli 71 % algväärtusest. Reguleerimata pH<sub>0</sub> 6,4 juures saavutati 59% TOC vähenemine ning pH<sub>0</sub> väärtusel 11 oli TOC vähenemine madalaim (57%). Suurim energiaefektiivsus 95% DXMi lagundamiseks saavutati happelises keskkonnas (14,90 g/kWh), võrdlemisi sarnane tulemus (13,02 g/kWh) aluselises keskkonnas (Tabel 3.1). Võrreldes uuritava saasteaine lagundamisega pH<sub>0</sub> 3 väärtusel, langes energiaefektiivsus neutraalses (9,28 g/kWh) keskkonnas 1,6

korda. Seega toimus DXMi lagundamine happelises ning aluselises keskkonnas märgatavalt kõrgema efektiivsusega võrreldes neutraalse keskkonnaga.

Tabel 3.1. TOC vähenemine ning vastavad energiaefektiivsused 95% DXMi lagundamiseks erinevate pH<sub>0</sub> väärtuste korral PCD süsteemis ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, PCD=200 pps, t=60 min)

	TOC vähenemine %	E 95%, g/kWh
pH <sub>0</sub> 3	71	14,90
pH <sub>0</sub> 6,4	59	9,28
pH <sub>0</sub> 11	57	13,02

Saasteaine lagundamise efektiivsuse vähenemine pH tõusmisel võib olla tingitud hüdroksüülradikaali oksüdeerimispotentsiaali vähenemisest, kus E<sup>0</sup> on happelises keskkonnas 2,8 V ning neutraalses keskkonnas 1,9 V [78]. Siiski, antud katsete puhul suurenesid energiaefektiivsus ning DXMi lagundamise kiirus pH<sub>0</sub> tõstmisel neutraalsest leeliseliseks. PCD süsteemis genereeritakse peale hüdroksüülradikaalide ka osooni (E<sup>0</sup>=2,08 V). Happelises keskkonnas (pH<4) reageerib osoon koheselt saasteainega, leeliselises keskkonnas (pH>9) on oksüdeerimine põhjustatud osooni moodustatud radikaalidest (võrrandid 3.1-3.6):



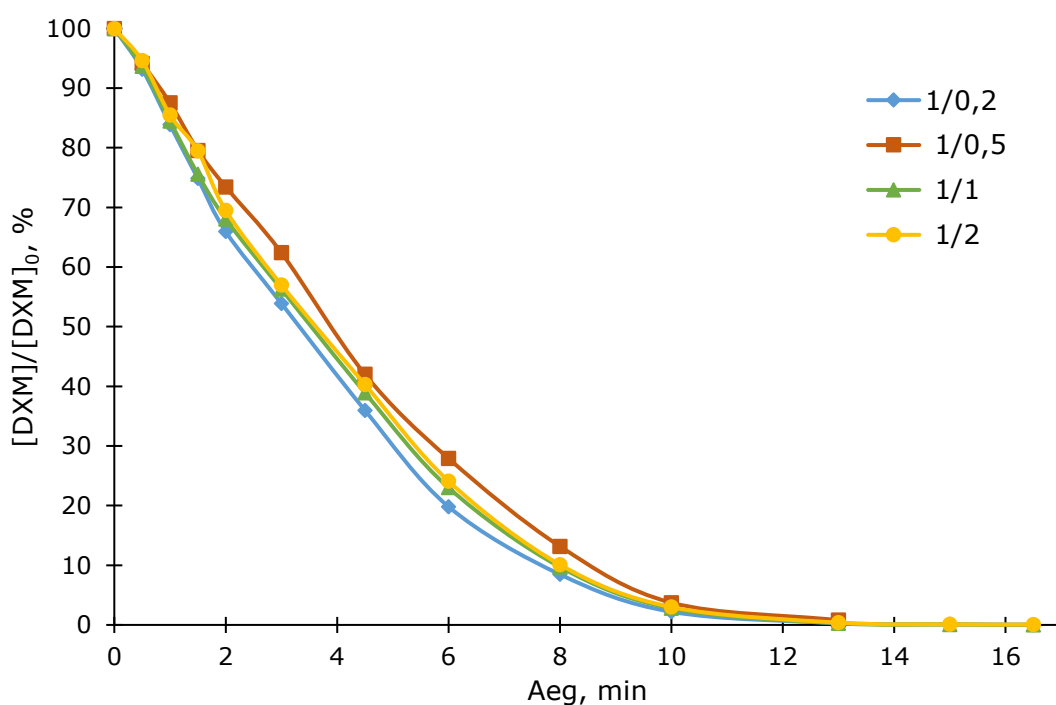
Samas reageerib leeliselises keskkonnas osoon kiiresti hüdroksüülradikaaliga, saades oluliselt väiksema oksüdeerimispotentsiaaliga (E<sup>0</sup> = 1,65 V) hüdroperoksüülradikaali (HO<sub>2</sub>•) (võrrand 3.7) [79]:



Osoonimisel saasteaine lagundamiskiirused reeglina tõusevad pH suurendamisel, mis võisid käesolevas töös mõjutada DXM lagundamist leeliselises keskkonnas [79]. Kuigi DXMi lagundamine oli ajalisel kiirem nii pH<sub>0</sub> 3 kui ka pH<sub>0</sub> 11 juures, oli mineraliseerumine leeliselises keskkonnas väiksem.

### 3.2 DXM lagundamine erinevate PS ja PMS dooside juures PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides

PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides lagundati DXMi neutraalsele lähedase pH<sub>0</sub> juures järgnevate DXM/oksüdeerija moolsuhetega: 1/0,2, 1/0,5, 1/1 ja 1/2. PCD/PS süsteemis saavutati kõigi uuritud moolsuhetega enam kui 95% DXM lagundamine võrreldes algkontsentratsiooniga 10. minutiks ning 13. minutiks saavutati suurem kui 99% uuritava aine eemaldamine (Joonis 3.2). TOC vähenemine oli samuti erinevate moolsuhete korral sarnane, jäädes vahemikku 58 - 70% (Tabel 3.2). Energiaefektiivsused olid võrdlemisi sarnased (9,15 - 9,77 g/kWh), millest suurim väärtus saavutati moolsuhte 1/0,2 ning väiksem 1/0,5 puhul, vähenedes vaid 1,1 korda.



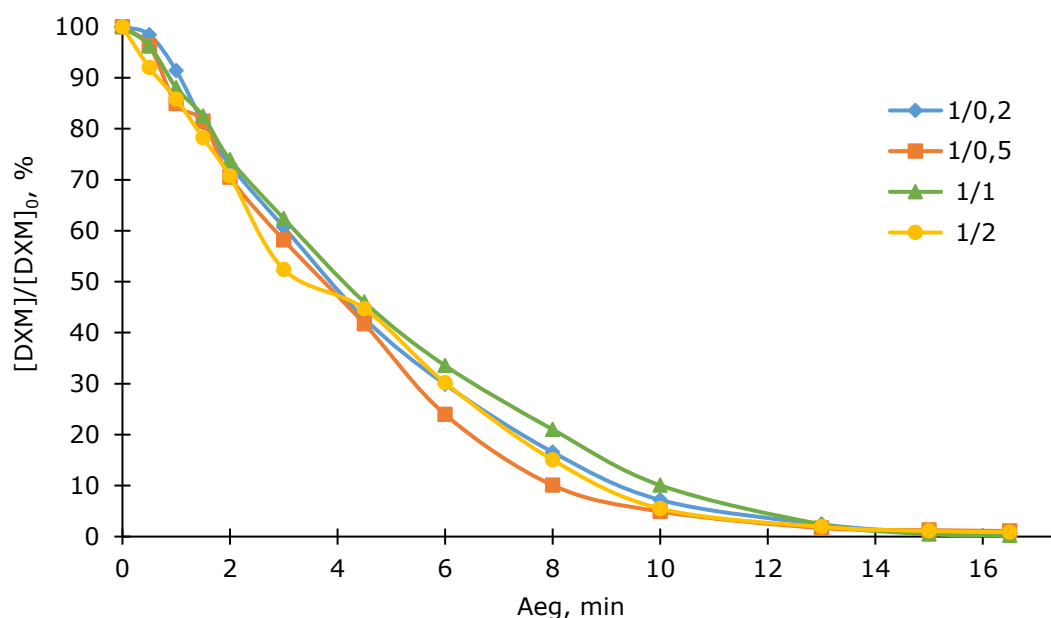
Joonis 3.2. DXMi kontsentratsiooni muutus ajas PCD/PS süsteemis erinevate DXM/PS moolsuhete puhul ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, [pH<sub>0</sub>]=6,4, PCD=200pps, t=16,5 min, v=14 l/min)

PCD/PMS süsteemis saavutati uuritava aine 95% lagunemine 13. minutiks ning vähemalt 99% lagunemine 15. minutiks (Joonis 3.3). TOC vähenemine oli sarnane PCD/PS süsteemi tulemustega, olles samuti vahemikus 57 - 65% (Tabel 3.2). Võrreldes PCD/PS süsteemiga, olid energiaefektiivsused madalamad, jäädes vahemikku 7,43 - 8,94 g/kWh. Vastupidiselt oli efektiivseim DXM/PMS moolsuhe 1/0,5 ning madalaima efektiivsusega vastav moolsuhe 1/1. Arvestades DXM lagundamist ning energiaefektiivsuseid, saavutati tõhusaimad tulemused PCD/PS süsteemis moolsuhetega 1/0,2 (TOC vähenemine 58%, E<sub>95%</sub>=9,78 g/kWh). Viimasega sarnased tulemused saavutati ka oksüdeerija lisamiseta ning reguleerimata pH<sub>0</sub> korral PCD süsteemis (TOC

vähenev 59%,  $E_{95\%}=9,28$  g/kWh), seega kasvab PS lisamisel energiaefektiivsus enam 1,1 korda.

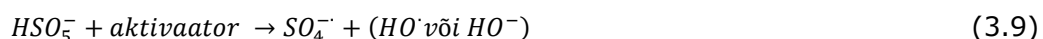
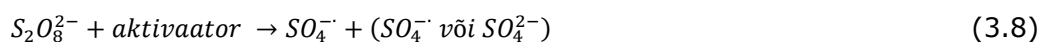
Tabel 3.2. TOC vähenev ning vastavad energiaefektiivsused 95% DXMi lagundamiseks erinevate  $pH_0$  väärtuste korral PCD süsteemis erinevate DXM/PS ja DXM/PMS moolsuhete korral ( $[DXM]_0=25,5$   $\mu$ M, PCD=200 pps,  $t=60$  min)

DXM/oksüdeerija moolsuhe	PCD/PS		PCD/PMS	
	TOC vähenev %	$E_{95\%}$ , g/kWh	TOC vähenev %	$E_{95\%}$ , g/kWh
1/0,2	58	9,78	61	7,83
1/0,5	70	9,15	60	8,94
1/1	60	9,51	65	7,43
1/2	61	9,44	57	8,55



Joonis 3.3. DXMi kontsentratsiooni muutus ajas PCD/PMS süsteemis erinevate DXM/PMS moolsuhete puhul ( $[DXM]_0=25,5$   $\mu$ M,  $[pH_0]=6,4$ , PCD=200 pps,  $t=16,5$  min,  $v=14$  l/min)

PS ja PMS on tugevad oksüdeerijad ( $E^0(PS)=2,01$  V,  $E^0(PMS)=1,8$  V), mille aktiveerimisel plasmaga saadakse sulfaatradiikaleid  $SO_4^{\bullet-}$  ( $E^0=2,5 - 3,1$  V) (võrrandid 3.8, 3.9) [78,80].



Saasteaine ja PS oluliselt suurematel moolsuhete kasutamisel võib potentsiaalselt olla rohkem mõju, võrreldes käesolevas töös teostatud katsega. Katsetes dielektrik-barjääri süsteemis asovärvi (5 mg/l) ja PS moolsuhetega 1/20, 1/60 ja 1/100, on saavutatud

vastavalt 65%, 90% ja 95% saasteaine lagundamine, võrreldes täiendava oksüdeerijata süsteemis saadud 35% lagundamisega. PS doosi edasisel suurendamisel olulist lagundamise kasvu ei täheldatud [80]. Erinevates uuringutes on saasteaine ja PS moolsuhe jäänud vahemikku 1/20 – 1/250, aga ka efektiivseid tulemusi saadud suhtel 1/2 [81]. Suure PS doosi kasutamisel võib aga reagendi kulu olla märkimisväärne ning arvestada tuleks mõju keskkonnale.

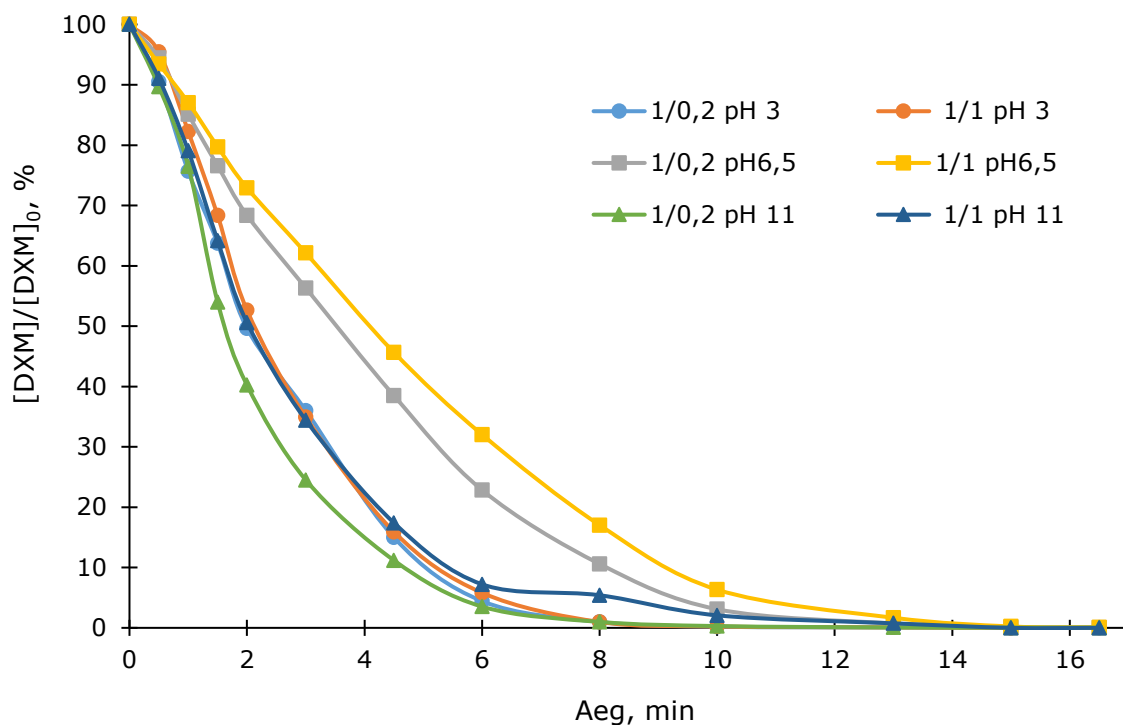
### 3.3 pH mõju DXM lagundamisele PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides

PCD/PS ja PCD/PMS süsteemides pH<sub>0</sub> reguleerimisel väärtusteni 3 ja 11, kiirenes oluliselt DXM lagunemine võrreldes neutraalse pH<sub>0</sub>-ga. PCD/PS süsteemis oli DXM/PS moolsuhetel 1/1 ja 1/0,2 ning kõigi kolme uuritud pH<sub>0</sub> väärtuse korral 13. minutiks lagunenu rohkem kui 98% uuritavat ravimit (Joonis 3.4). Kõige kiiremini lagunes DXM moolsuhte 1/0,2 juures ning aluselises keskkonnas, saavutades kuuendaks minutiks vähemalt 95% DXM lagundamise. Esimesest kuni viienda katseminutini oli DXMi kontsentratsiooni langus kiirem, kui ülejäänud tingimustel. Samuti toimus oluline TOC vähenemine (59%) võrreldes teiste tingimustega (Tabel 3.3).

Tabel 3.3. TOC vähenemine ning vastavad energiaefektiivsused 95% DXMi lagundamiseks erinevate pH<sub>0</sub> väärtuste korral PCD süsteemis DXM/PS ja DXM/PMS moolsuhetega 1/1 ning 1/0,2 ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 µM, PCD=200 pps, t=60 min)

DXM/oksüdeerija moolsuhe	TOC vähenemine, %					
	pH <sub>0</sub> 3		pH <sub>0</sub> 7		pH <sub>0</sub> 11	
	PCD/PS	PCD/PMS	PCD/PS	PCD/PMS	PCD/PS	PCD/PMS
1/0,2	61	56	58	57	59	13
1/1	72	62	59	57	13	22

Sarnased tulemused DXM lagunemisel esinesid PCD/PS süsteemis happelises keskkonnas (pH<sub>0</sub> 3) moolsuhetega 1/0,2 ja 1/1 ning aluselises keskkonnas (pH<sub>0</sub> 11) moolsuhetega 1/1, saavutades vähemalt 90%-lise uuritud ravimi lagundamise kuuendaks minutiks. Oluline erinevus nähtus TOC vähenemisel, kus DXM/PS moolsuhetel 1/1 ja pH<sub>0</sub> 11 juures vähenes TOC vaid 13%. Samas, pH<sub>0</sub> 3 väärtusel oli moolsuhetel 1/0,2 TOC väärtus langenud 60,5% ning 1/1 puhul vastavalt 72%.

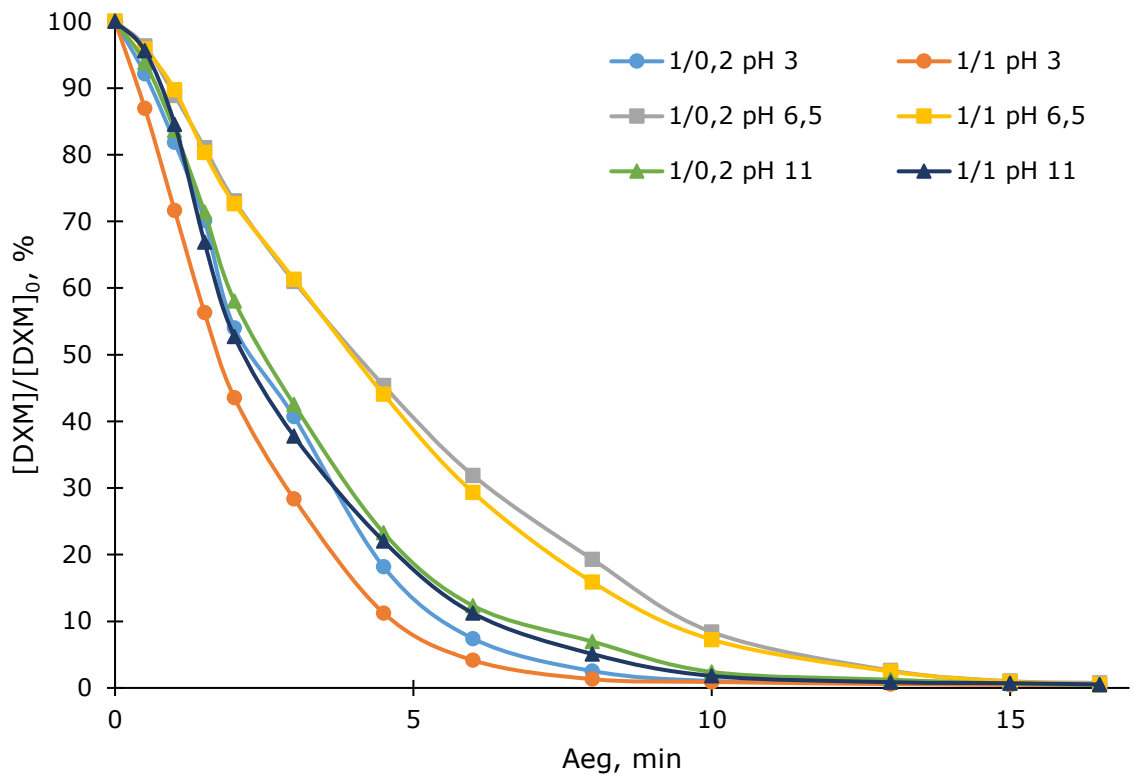


Joonis 3.4. DXMi kontsentratsiooni muutus ajas PCD/PS süsteemis kahe erineva DXM/PS moolsuhtega erinevatel pH<sub>0</sub> väärtustel ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, PCD=200 pps, t=16,5 min, v=14 l/min)

Oluliselt aeglasem uuritava saasteaine lagunemine toimus reguleerimata pH<sub>0</sub> juures. Kuuendal katseminutil, kui aluselises ning happelises keskkonnas oli lagundatud vähemalt 90% uuritava ravimi algkontsentratsioonist, oli reguleerimata pH<sub>0</sub> korral saavutatud moolsuhtel 1/1 vaid 68% ning 1/0,2 78% DXMi lagunemine. Siiski oli DXMi lagunemine 13. minutiks kõigil tingimustel võrdsustunud ja TOC vähenemine oli reguleerimata pH<sub>0</sub> puhul 58-59% juures. Seega on pH<sub>0</sub> 3 korral uuritava aine lagunemine efektiivsem, arvestades TOC vähenemist ning DXM lagunemise kiirust. Samas võrreldes PCD süsteemiga, milles täiendavat oksüdeerijat ei kasutatud, on TOC vähenemine sarnane (71%).

PCD/PMS süsteemis kiirenes sarnaselt PS kasutamisega DXMi lagundamine ajas pH<sub>0</sub> reguleerimisel happeliseks või aluseliseks (Joonis 3.5). DXM/PMS moolsuhtel 1/1 ja pH<sub>0</sub> 3 korral vähenes saasteaine kontsentratsioon vähemalt 95% kuuendaks minutiks, moolsuhtel 1/0,2 (pH<sub>0</sub> 3) kaheksandaks minutiks ning pH<sub>0</sub> 11 korral 10. minutiks. Samuti toimus DXM aeglasem lagunemine reguleerimata pH<sub>0</sub> korral sarnaste tulemustega mõlema moolsuhte juures, vähemalt 95% lagundamine saavutati alles 13. minutiks. Erinevus on siiski TOC vähenemises, kus pH<sub>0</sub> 3 ja 7, jäi TOC väärtuse alanemine vahemikku 56 - 62%, aluselises keskkonnas (pH<sub>0</sub> 11) aga vaid 13-22% (Tabel 3.3).





Joonis 3.5. DXM kontsentratsiooni muutus ajas PCD/PMS süsteemis DXM/PMS moolsuhetega 1/0,2 ja 1/1 erinevatel pH<sub>0</sub> väärtustel ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, PCD=200 pps, t=16,5 min, v=14 l/min)

pH väärtuse mõju võib täheldada ka uuritud süsteemide energiaefektiivsustes (Tabel 3.4), kus happelises ja aluselises keskkonnas efektiivsus tõusis märkimisväärselt.

Tabel 3.4. Energiaefektiivsused 95% DXMi lagundamiseks erinevate pH<sub>0</sub> väärtuste korral PCD süsteemis DXM/PS ja DXM/PMS moolsuhetega 1/1 ning 1/0,2 ([DXM]<sub>0</sub>=25,5 μM, PCD=200 pps, t=60 min)

Moolsuhe	E <sub>95%</sub> g/kWh					
	pH 3		pH 6,4		pH 11	
	PCD/PS	PCD/PMS	PCD/PS	PCD/PMS	PCD/PS	PCD/PMS
1/0,2	15,05	15,30	9,45	7,62	15,60	11,06
1/1	14,06	12,75	8,35	7,54	10,81	10,05

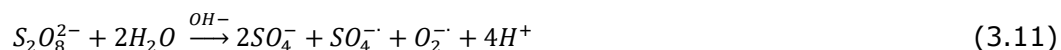
PCD/PS süsteemis olid E<sub>95%</sub> väärtused DXM/PS moolsuhtel 1/0,2 kõrgeimad pH<sub>0</sub> 3 ja pH<sub>0</sub> 11 väärtustel, olles vastavalt 15,05 g/kWh ja 15,60 g/kWh. Võrreldes neutraalse keskkonnaga, tõusis E<sub>95%</sub> vastavalt 1,6 ja 1,7 korda. DXM/PS moolsuhte 1/1 korral tõusis pH<sub>0</sub> reguleerimisel happeliseks ning aluseliseks E<sub>95%</sub> vastavalt 1,7 ja 1,3 korda. Võrreldes ainult PCD süsteemiga, saavutati PCD/PS süsteemis happelises keskkonnas kõrgemad energiaefektiivsused, kuid erinevused ei ole siiski märkimisväärsed.

Väiksem mõju energiaefektiivsusele oli PCD/PMS süsteemis. Erandiks oli vaid moolsuhe 1/0,2 happelises keskkonnas, kus E<sub>95%</sub> saavutas väärtuse 15,3 g/kWh, suurenedes

seega võrreldes neutraalse keskkonnaga 2 korda. Aluselises keskkonnas jäid energiaefektiivsused väärtustele 11,06 g/kWh (DXM/PMS moolsuhe 1/0,2) ja 10,05 g/kWh (DXM/PMS moolsuhe 1/1), happelises vastavalt 12,75 g/kWh (DXM/PMS moolsuhe 1/1). Kuigi nimetatud väärtused on suuremad, kui  $E_{95\%}$  neutraalses keskkonnas, on tulemused siiski tunduvalt madalamad, kui ainult PCD töötlust kasutades.

PS ja PMS aktiveerimisel saadav sulfaatradiikaal  $SO_4^{\bullet-}$  reageerib efektiivselt orgaaniliste saasteainetega pH vahemikus 2-8. Happelises keskkonnas (pH <7), on reageerimisel saasteainega domineerivam sulfaatradiikaal. Neutraalses keskkonnas on peale sulfaatradiikaali võrdse reageerimisvõimega ka süsteemis olevad hüdroksüülradikaalid, leeliselises keskkonnas on aga hüdroksüülradikaalid domineerivamad [81]. Samaselt ainult PCD süsteemile, saavutati efektiivsemad tulemused reguleeritud  $pH_0$  väärtustel. Happelises keskkonnas võib seega uuritava saasteaine lagunemist mõjutada hüdroksüülradikaali suurem oksüdeerimispotentsiaal ning oksüdeerija lisamisel sulfaatradiikaali kõrgem aktiivsus [79, 81].

Osooni suurenenud lagundamisvõime võib mõjutada DXMi lagundamist aluselises keskkonnas [79]. Lisaks on võimalik, et keskkonnas, kus pH >11, toimub kõrvuti plasmaga aluseline PS ja PMS aktiveerimismehhanism. Lahuses sisalduv leelis katalüüsib persulfaadi hüdrolüüsi, saades vaheproduktiks hüdroperoksiidi ( $HO_2^-$ ), mis reageerides järgmise persulfaadiga genereerib sulfaatradiikaale (võrrand 3.11) [81].



Katsete tulemuste põhjal võib järeldada, et PCD on kõrge kortikosteroidi lagundamisvõimega ning PS või PMS lisamine oluliselt uuritud dooside juures protsessi efektiivsust ei tõsta. Märkimisväärselt mõjutab saasteaine lagundamist aga vesikeskkonna pH reguleerimine happeliseks.

## KOKKUVÕTE

Magistritöö eesmärk oli kirjanduse põhjal uurida kortikosteroidide levikut ja mõju keskkonnas ning nende võimalikke lagundamistehnoloogiaid. Katseliselt oli eesmärk uurida PCD efektiivsust glükokortikoidi esindaja deksametasooni lagundamiseks ning mineraliseerimiseks ülipuhtas vees, kombineerides protsessi persulfaadi ja peroksümonosulfaadiga.

Uuritav ravimiklassi, kortikosteroide, kasutatakse laialt autoimmuunhaiguste, põletiku ja astma raviks, samuti laialdaselt veterinaarias. Töös kasutatud deksametasooni kasutatakse edukalt ka raskelt kulgeva Covid-19 raviks. Kortikosteroide on keskkonnas võrdlemisi vähe uuritud. Siiski on neid, sh deksametasooni, avastatud reo-, heit-, pinna- ja joogiveest, kus kontsentratsioonid jäävad vahemikku ng/l kuni µg/l. Teadmised kortikosteroidide mõjust keskkonnale on veel puudulikud, eriti nende mõju kohta pikaajalisel kokkupuutel. Lisaks võivad keskkonda mõjutada ravimite laguproduktid, mis vähestes uuringutes on näidanud kortikosteroidide puhul oluliselt suuremat mõju uuritud organismidele.

Uuringud kortikosteroidide lagundamisest näitavad väga erinevaid tulemusi olenevalt meetodist ning kortikosteroidist. Oluliselt keerulisem on lagundada sünteetilisi, eriti halogeenitud kortikosteroide. Aktiivmudaprotsessil võib olenevalt ravimist lagundamisaeg varieeruda neli tundi kuni enam kui ööpäev. Edukalt on lagundatud kortikosteroide foto-Fentoni, membraanbioreaktori, dielektrilise barjääri, fotokatalüüsi ning kaltsiumoksiidiga.

Antud töös uuriti ülipuhtas vees PCD efektiivsust deksametasooni lagundamisel varieerides vesikeskkonna pH-d. Töötluse tulemusel lagunes deksametasoon nii happelises, neutraalses kui aluselises keskkonnas >95% 10. min jooksul. Mineraliseerumine oli kõrgeim happelises keskkonnas, kus TOC vähenes 71%.

Lisades PCD süsteemi persulfaati või peroksümonosulfaati, olulist lagundamise suurenemist ei täheldatud - nii deksametasooni kui ka TOC vähenemine jäid sarnaseks võrreldes ainult PCD süsteemiga. Pigem vähenes peroksümonosulfaadi lisamisel süsteemi energiaefektiivsus. Varieerides persulfaadi või peroksümonosulfaadiga süsteemide vesikeskkonna pH väärtust, saavutati happelises keskkonnas paranenud lagundamise energiaefektiivsus võrreldes ilma täiendava oksüdeerijata süsteemiga.

Üldiselt võib saadud tulemuste põhjal väita, et PCD süsteem on efektiivne kortikosteroidi lagundamiseks, kuid uuritud süsteemi lisatud PS ja PMS dooside juures ei tõusnud

oluliselt DXMi lagundamise efektiivsus. Siiski mõjutab märkimisväärselt lagundamise energiaefektiivsust vesikeskkonna pH reguleerimine happeliseks.

## **ABSTRACT**

Pharmaceuticals in the environment and their impact on different living organisms is gaining more attention in many countries. In addition, consumption of pharmaceuticals is increasing, and pharmaceutical industry is developing different modifications more potent in action and resistant to biodegradation. One class of pharmaceuticals are corticosteroids, used for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases, and asthma. Studies of corticosteroids in environment are currently limited to evaluate risks to aquatic life or human health. A cause of concern is increased concentrations, usually ng/L, detected in surface water, groundwater and even in tap water

Currently, degradation of pharmaceuticals relies on biological wastewater treatment. Studies have shown different removal efficiencies of corticosteroids by wastewater treatment plants. More challenging is to degrade synthetic, especially halogenated, corticosteroids. Potential corticosteroid degradation methods are advanced oxidation processes, generating highly reactive species like hydroxyl radicals. Efficient removal has been reported with methods like photo-Fenton process, dielectric barrier discharge, photocatalysis and degradation with calcium oxide. High removal efficiencies have also resulted with membrane bioreactor, nanofiltration or reverse osmosis.

The aim of this study was to investigate degradation efficiency of dexamethasone in ultrapure water by pulsed corona discharge (PCD) system, combining it with persulfate and peroxymonosulfate. The results of experiments indicated high degradation efficiencies by PCD and sufficient mineralization of the target compound. The addition of persulfate or peroxymonosulfate at neutral pH did not result in overall higher mineralization, whereas, acidic environment supported considerably higher energy efficiencies of the treatment.

## KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

- [1] S. K. Khetan, T. J. Collins. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to Green Chemistry. (2007). *Chemical Reviews*, 107(6), 2319–2364. <https://doi.org/10.1021/cr020441w>
- [2] S. Kugathas, J. P. Sumpter. Synthetic glucocorticoids in the environment: first results on their potential impacts on fish. (2011). *Environmental Science and Technology*, 45(6), 2377–2383. <https://doi.org/10.1021/es104105e>
- [3] K. Zhou, Z. Wang, X. Wang, G. Jiao, Y. Li, Yifan, S.-P. Sun, X. Chen. Degradation of emerging pharmaceutical micropollutants in municipal secondary effluents by low-pressure UVC-activated  $\text{HSO}_5^-$  and  $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$  AOPs. (2020). *Chemical Engineering Journal*, 393, 124712. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124712>
- [4] S. Ramamoorthy, J. A. Cidlowski. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. (2016). *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 42(1), 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>
- [5] P. Wexler. *Encyclopedia of Toxicology*, Second Edition, Academic Press, USA, 2005.
- [6] S. Timmermans, J. Souffriau, C. A. Libert. General introduction to glucocorticoid biology. (2019). *Frontiers in Immunology*, 10, 1545. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
- [7] M. D. Taves, C. E. Gomez-Sanchez, K. K. Soma. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. (2011). *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 301(1), E11–E24. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00100.2011>
- [8] M. Baker, Y. Katsu. Progesterone: an enigmatic ligand for the mineralocorticoid receptor. (2020). *Preprints*, 2020010231. <https://doi.org/10.20944/preprints202001.0231.v1>
- [9] Hydrocortisone (Cortisol). [online] <https://www.lgcstandards.com/FR/en/Hydrocortisone-Cortisol-/p/MM0185.00-0250> (25.04.21)
- [10] M. Zea, F. G. Bellagambi, H. B. Halima, N. Zine, N. Jaffrezic-Renault, R. Villa, G. Gabriel, A. Errachid. Electrochemical sensors for cortisol detections: Almost there. (2020). *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 132, 116058. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116058>

- [11] Betamethasone, Merck. [online]  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/betamethasone3924637844911?lang=en&region=E> (25.04.21)
- [12] R. A. Willi, N. Salgueiro-González, S. Faltermann, T. Hettich, K. Fent. Environmental glucocorticoids corticosterone, betamethasone and flumethasone induce more potent physiological than transcriptional effects in zebrafish embryos. (2019). *Science of the Total Environment*, 672, 183–191.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.426>
- [13] Dexamethasone, Merck. [online]  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/d1756?lang=en&region=EE> (21.04.21)
- [14] D. B. Johnson, M. J. Lopez, B. Kelley. Dexamethasone, National Center for Biotechnology Information. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/> (21.04.21)
- [15] Prednisolone, Merck. [online]  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p6004?lang=en&region=EE> (25.04.21)
- [16] N. Xin, Y. Jiang, S. Liu, Y. Zhou, Y. Cheng. Effects of prednisolone on behavior and hypothalamic-pituitary-interrenal axis activity in zebrafish. (2020). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 75, 103325.  
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103325>
- [17] Methylprednisolone, Merck. [online]  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/methylprednisolone374478343211?lang=en&region=EE> (25.04.21)
- [18] R. N. Goyal, N. Bachheti, A. Tyagi, A. K. Pandey. Differential pulse voltammetric determination of methylprednisolone in pharmaceuticals and human biological fluids. (2007). *Analytica Chimica Acta*, 605(1), 34–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.10.022>
- [19] Triamcinolone acetonide, Merck. [online]  
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/t6501?lang=en&region=EE> (25.04.21)

- [20] C. Roques, L. Téot. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. (2008). *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 7(3), 137-145. <https://doi:10.1177/1534734608320786>
- [21] C. M. Jermak, J. T. Dellacroce, J. Heffez, G. A. Peyman. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. (2007). *Survey of Ophthalmology*, 52, 5, 503-522. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.06.004>.
- [22] Aldosterone, Merck [online] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a9477?lang=en&region=EE> (25.04.21)
- [23] J. Deinum, N. Riksen, J. Lenders. Pharmacological treatment of aldosterone excess. (2015) *Pharmacology and Therapeutics*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.07.006>.
- [24] R. Águas, A. Mahdi, R. Shretta, P. Horby, M. Landray, L. White, the CoMo Consortium. Potential health and economic impacts of dexamethasone treatment for patients with COVID-19. (2021). *Nature Communications*, 12(1), 915. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21134-2>
- [25] WHO model list of essential medicines - 21st list, (2019) [online] <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06> (27.02.21)
- [26] C. Ferranti, F. delli Quadri, L. Palleschi, C. Marchiafava, M. Pezzolato, E. Bozzetta, M. Caramelli, R. Draisci. Studies on the presence of natural and synthetic corticosteroids in bovine urine. (2011). *Steroids*, 76, 616-25. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.044>.
- [27] A. K. Malkawi, K. H. Alzoubi, M. Jacob, G. Matic, A. Ali, A. Al Faraj, F. Almuhanha, M. Dasouki, A. M. Abdel Rahman. Metabolomics based profiling of dexamethasone side effects in rats. (2018). *Frontiers in Pharmacology*, 9, 46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00046>
- [28] P. E. Stackelberg, E. T. Furlong, M. T. Meyer, S. D. Zaugg, A. K. Henderson, D. B. Reissman. Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. (2004). *Science of the Total Environment*, 329(1-3), 99-113. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.03.015>



- [29] N. H. Tran, M. Reinhard, K. Y. Gin. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. (2018). *Water Research*, 133, 182–207. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.029>
- [30] D. Dolar, A. Vuković, D. Ašperger, K. Košutić. Effect of water matrices on removal of veterinary pharmaceuticals by nanofiltration and reverse osmosis membranes. (2011). *Journal of Environmental Sciences*, 23, 8, 1299-1307, [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(10\)60545-1](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(10)60545-1).
- [31] H. Chang, J. Hu, B. Shao. Occurrence of natural and synthetic glucocorticoids in sewage treatment plants and receiving river waters. (2007). *Environmental Science and Technology*, 41(10), 3462–3468. <https://doi.org/10.1021/es062746o>
- [32] K. Nakayama, K. Sato, T. Shibano, T. Isobe, G. Suzuki, S. I. Kitamura. Occurrence of glucocorticoids discharged from a sewage treatment plant in Japan and the effects of clobetasol propionate exposure on the immune responses of common carp (*Cyprinus carpio*) to bacterial infection. (2016). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 946–952. <https://doi.org/10.1002/etc.3136>
- [33] A. Píram, A. Salvador, J.-Y. Gauvrit, P. Lanteri, R. Faure. Development and optimisation of a single extraction procedure for the LC/MS/MS analysis of two pharmaceutical classes residues in sewage treatment plant. (2008). *Talanta*, 74(5), 1463-1475. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.09.038>.
- [34] C. A. LaLone, D. L. Villeneuve, A. W. Olmstead, E. K. Medlock, M. D. Kahl, K. M. Jensen, E. J. Durhan, E. A. Makynen, C. A. Blanksma, J. E. Cavallin, L. M. Thomas, S. M. Seidl, S. Y. Skolness, L. C. Wehmas, R. D. Johnson, G. T. Ankley. Effects of a glucocorticoid receptor agonist, dexamethasone, on fathead minnow reproduction, growth, and development. (2012). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(3), 611–622. <https://doi.org/10.1002/etc.1729>
- [35] S. Y. Wee, D. Haron, A. Z. Aris, F. M. Yusoff, S. M. Praveena. Active pharmaceutical ingredients in Malaysian drinking water: consumption, exposure, and human health risk. (2020). *Environmental Geochemistry and Health*, 42(10), 3247–3261. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00565-8>
- [36] P. Macikova, K. J. Groh, A. A. Ammann, K. Schirmer, M. J. Suter. Endocrine disrupting compounds affecting corticosteroid signaling pathways in Czech and Swiss waters: potential impact on fish. (2014). *Environmental Science and Technology*, 48(21), 12902–12911. <https://doi.org/10.1021/es502711c>

- [37] E. Reis, A. F. Foureaux, J. Rodrigues, V. Moreira, Y. Lebron, L. Santos, M. Amaral, L. Lange. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking water treatment plants. (2019). *Environmental Pollution*, 250. 10.1016/j.envpol.2019.04.102.
- [38] H. C. Zhang, T. Xu, X. L. Hu, W. H. Pang, D. Q. Yin. The distributions, removals and estrogenic effects of selected endocrine disrupting chemicals in two drinking water factories in China. (2013). *Journal of Water and Health*, 11(1), 41–50. <https://doi.org/10.2166/wh.2012.121>
- [39] M. Veiga Gomez, C. Nebot, J. Miranda, B. Vazquez, S. Verdes, L. Quintela Arias, A. Cepeda, C. Franco. Consumption of pharmaceuticals by dairy cows via watering through: Uncontrolled intake. (2019) *Agriculture, Ecosystems and Environment*, 280, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.agee.2019.04.024>.
- [40] L. Zhong, Y. Q. Liang, M. Lu, C. G. Pan, Z. Dong, H. Zhao, C. Li, Z. Lin, L. Yao. Effects of dexamethasone on the morphology, gene expression and hepatic histology in adult female mosquitofish (*Gambusia affinis*). (2021). *Chemosphere*, 274, 129797. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129797>
- [41] S. Kugathas, T. J. Runnalls, J. P. Sumpter. Metabolic and reproductive effects of relatively low concentrations of beclomethasone dipropionate, a synthetic glucocorticoid, on fathead minnows. (2013). *Environmental Science and Technology*, 47(16), 9487–9495. <https://doi.org/10.1021/es4019332>
- [42] E. Salas-Leiton, O. Coste, E. Asensio, C. Infante, J. P. Cañavate, M. Manchado. Dexamethasone modulates expression of genes involved in the innate immune system, growth and stress and increases susceptibility to bacterial disease in Senegalese sole (*Solea senegalensis* Kaup, 1858). (2012). *Fish and Shellfish Immunology*, 32(5), 769–778. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2012.01.030>
- [43] Q. Chen, A. Jia, S. A. Snyder, Z. Gong, S. H Lam. Glucocorticoid activity detected by in vivo zebrafish assay and in vitro glucocorticoid receptor bioassay at environmental relevant concentrations. (2016). *Chemosphere*, 144, 1162–1169. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.089>
- [44] C. dos Santos Borges, T. L. Pacheco, K. P. da Silva, F. H. Fernandes, M. Gregory, A. S. Pupo, D. M. F. Salvadori, D. G. Cyr, Wilma De G. Kempinas. Betamethasone causes intergenerational reproductive impairment in male rats. (2017). *Reproductive Toxicology*, 71, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.04.012>.

- [45] C. S. Borges, A. F. Dias, J. L. Rosa, P. V. Silva, R. F. Silva, A. L. Barros, M. Sanabria, M. T. Guerra, M. Gregory, D. G. Cyr, W. De G. Kempinas. Alterations in male rats following in utero exposure to betamethasone suggests changes in reproductive programming. (2016). *Reproductive Toxicology*, 63, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.05.021>
- [46] C.S. Borges, T. L. Pacheco, M. T. Guerra, A. L. Barros, P. V Silva, G. Missassi, K. P. da Silva, J. A. Anselmo-Franci, A. S. Pupo, W. G. Kempinas. Reproductive disorders in female rats after prenatal exposure to betamethasone. (2017). *Journal of Applied Toxicology*, 37(9), 1065–1072. <https://doi.org/10.1002/jat.3457>
- [47] M. E. Cleasby, P. A. Kelly, B. R. Walker, J. R. Seckl. Programming of rat muscle and fat metabolism by in utero overexposure to glucocorticoids. (2003). *Endocrinology*, 144(3), 999–1007. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220559>
- [48] D. Zhang, K. Liu, W. Hu, X. Lu, L. Li, Q. Zhang, H. Huang, H. Wang. Prenatal dexamethasone exposure caused fetal rats liver dysplasia by inhibiting autophagy-mediated cell proliferation. (2021). *Toxicology*, 449, 152664. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152664>
- [49] G. Chen, H. Xiao, J. Zhang, H. Zhang, B. Li, T. Jiang, Y. Wen, Y. Jiang, K. Fu, D. Xu, Y. Guo, Y. Ao, H. Bi, H. Wang. Prenatal dexamethasone exposure-induced a gender-difference and sustainable multi-organ damage in offspring rats via serum metabolic profile analysis. (2019). *Toxicology Letters*, 316, 136–146. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.09.007>
- [50] M. DellaGreca, A. Fiorentino, M. R. Iesce, M. Isidori, A. Nardelli, L. Previtiera, F. Temussi. Identification of phototransformation products of prednisone by sunlight: toxicity of the drug and its derivatives on aquatic organisms. (2009). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(3), 534–539. <https://doi.org/10.1002/etc.5620220310>
- [51] M. DellaGreca, A. Fiorentino, M. Isidori, M. Lavorgna, L. Previtiera, M. Rubino, F. Temussi. Toxicity of prednisolone, dexamethasone and their photochemical derivatives on aquatic organisms. (2004). *Chemosphere*, 54(5), 629–637. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2003.09.008>
- [52] D. Dobrin, C. Bradu, M. Magureanu, N. B. Mandache, V. Parvulescu. Degradation of diclofenac in water using a pulsed corona discharge. (2013). *Chemical Engineering Journal*, 234, 389–396. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.08.114>

- [53] S. Waclawek, H. Lutze, K. Grübel, V. Padil, M. Cernik, D. Dionysiou. Chemistry of persulfates in water and wastewater treatment: A review. (2017). *Chemical Engineering Journal*, 330, 44-62. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.07.132>.
- [54] M. Radović Vučić, R. Baošić, J. Mitrović, M. Petrović, N. Velinov, M. Kostić, A. Bojić. Comparison of the advanced oxidation processes in the degradation of pharmaceuticals and pesticides in simulated urban wastewater: Principal component analysis and energy requirements. (2021). *Process Safety and Environmental Protection*, 149, 786-793. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2021.03.039>.
- [55] M. A. Malik. Water purification by plasmas: which reactors are most energy efficient? (2010). *Plasma Chemistry and Plasma Processing*, 30, 21-31. <https://doi.org/10.1007/s11090-009-9202-2>
- [56] D. Gerrity, B. D. Stanford, Trenholm, R. A., & Snyder, S. A. An evaluation of a pilot-scale nonthermal plasma advanced oxidation process for trace organic compound degradation. (2010). *Water Research*, 44(2), 493-504. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.029>
- [57] R. Banaschik, H. Jablonowski, P. J. Bednarski, J. F. Kolb. Degradation and intermediates of diclofenac as instructive example for decomposition of recalcitrant pharmaceuticals by hydroxyl radicals generated with pulsed corona plasma in water. (2018). *Journal of Hazardous Materials*, 342, 651-660. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.08.058>
- [58] A. Weizel, M. P. Schlüsener, G. Dierkes, A. Wick, T. A. Ternes. Analysis of the aerobic biodegradation of glucocorticoids: Elucidation of the kinetics and transformation reactions. (2020). *Water Research*, 174. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115561>.
- [59] A. Miyamoto, Y. Kitaichi, K. Uchikura. Degradation of corticosteroids during activated sludge processing. (2014). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 62(1), 72-76. <https://doi.org/10.1248/cpb.c13-00624>
- [60] M. Schriks, J. A. van Leerdam, S. C. van der Linden, B. van der Burg, A. P. van Wezel, P. de Voogt. High-Resolution Mass Spectrometric Identification and Quantification of Glucocorticoid Compounds in Various Wastewaters in The Netherlands. (2010). *Environmental Science and Technology*, 44(12), 4766-4774. <https://doi.org/10.1021/es100013x>
- [61] C. Y. Chang, J.-S. Chang, S. Vigneswaran, J. Kandasamy. Pharmaceutical wastewater treatment by membrane bioreactor process – a case study in southern

Taiwan. (2008). *Desalination*, 234, 393-401. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2007.09.109>.

[62] L. Deschamps, D. Merlet, J. Lemaire, N. Imatoukene, R. Filali, T. Clément, M. Lopez, M.-A. Theoleyre. Excellent performance of anaerobic membrane bioreactor in treatment of distillery wastewater at pilot scale. (2021). *Journal of Water Process Engineering*, 41, 102061. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102061>.

[63] S. Sundararaman, R. Saravanane. Effect of loading rate and HRT on the removal of cephalosporin and their intermediates during the operation of a membrane bioreactor treating pharmaceutical wastewater. (2010). *Water Science and Technology*, 61(7), 1907–1914. <https://doi.org/10.2166/wst.2010.881>

[64] G. Mascolo, G. Laera, A. Pollice, D. Cassano, A. Pinto, C. Salerno, A. Lopez. Effective organics degradation from pharmaceutical wastewater by an integrated process including membrane bioreactor and ozonation. (2010). *Chemosphere*, 78, 1100-1109. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.12.042>.

[65] R. López-Fernández, L. Martínez, S. Villaverde. Membrane bioreactor for the treatment of pharmaceutical wastewater containing corticosteroids. (2012). *Desalination*, 300, 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2012.05.032>.

[66] J. N. Zhang, L. Yang, M. Zhang, Y. S. Liu, J. L. Zhao, L. Y. He, Q. Q. Zhang, G. G. Ying. Persistence of androgens, progestogens, and glucocorticoids during commercial animal manure composting process. (2019). *The Science of the Total Environment*, 665, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.120>

[67] A. M. Díez, A. S. Ribeiro, M. A. Sanromán, M. Pazos. Optimization of photo-Fenton process for the treatment of prednisolone. (2018). *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(28), 27768–27782. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1782-z>

[68] A. Dalvand, M. Gholami, A. Joneidi, N. M. Mahmoodi. Dye removal, energy consumption and operating cost of electrocoagulation of textile wastewater as a clean process. (2011). *Clean Soil Air Water*, 39(7), 665-672. <https://doi.org/10.1002/clen.201000233>

[69] A. Aleboyeh, N. Daneshvar, M.B. Kasiri, Optimization of C.I. Acid Red 14 azo dye removal by electrocoagulation batch process with response surface methodology. (2008). *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 47(5), 827-832. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2007.01.033>.

- [70] D. R. Arsand, K. Kümmerer, A. F. Martins. Removal of dexamethasone from aqueous solution and hospital wastewater by electrocoagulation. (2013). *Science of The Total Environment*, 443, 351-357. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.100>.
- [71] B. Jiang, J. Zheng, S. Qiu, M. Wu, Q. Zhang, Z. Yan, Q. Xue. Review on electrical discharge plasma technology for wastewater remediation. (2014). *Chemical Engineering Journal*, 236, 348-368. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.09.090>.
- [72] Y. Liu, C. Wang, X. Shen, A. Zhang, S. Yan, X. Li, A. C. Miruka, S. Wu, Y. Guo, S. Ognier. Degradation of glucocorticoids in aqueous solution by dielectric barrier discharge: Kinetics, mechanisms, and degradation pathways. (2019). *Chemical Engineering Journal*, 374, 412-428. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.05.154>.
- [73] J. S Romão, M. S. Hamdy, G. Mul, J. Baltrusaitis. Photocatalytic decomposition of cortisone acetate in aqueous solution. (2015). *Journal of Hazardous Materials*, 282, 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.05.087>
- [74] A. Zhang, X. Shen, X. Yin, X. Li, Y. Liu. Application of calcium peroxide for efficient removal of triamcinolone acetonide from aqueous solutions: Mechanisms and products. (2018). *Chemical Engineering Journal*, 345, 594-603. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.104>.
- [75] C. F. Couto, A. V. Santos, M. C. Santos Amaral, L. C. Lange, L. Hamdan de Andrade, A. F. Souza Foureaux, B. S. Fernandes. Assessing potential of nanofiltration, reverse osmosis and membrane distillation drinking water treatment for pharmaceutically active compounds (PhACs) removal. (2020). *Journal of Water Process Engineering*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.101029>.
- [76] D. Dolar, A. Vuković, D. Ašperger, K. Košutić. Effect of water matrices on removal of veterinary pharmaceuticals by nanofiltration and reverse osmosis membranes. (2011). *Journal of Environmental Sciences*, 23(8), 1299-1307. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(10\)60545-1](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(10)60545-1).
- [77] P. Tikker, I. Kornev, S. Preis. Oxidation energy efficiency in water treatment with gas-phase pulsed corona discharge as a function of spray density. (2020). *Journal of Electrostatics*, 106, 103466. <https://doi.org/10.1016/j.elstat.2020.103466>.
- [78] P. Tikker, N. Dulova, I. Kornev, S. Preis. Effects of persulfate and hydrogen peroxide on oxidation of oxalate by pulsed corona discharge. (2021). *Chemical Engineering Journal*, 411. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128586>

[79] E. M. Cuerda-Correa, M. F. Alexandre-Franco, C. Fernández-González. Advanced Oxidation Processes for the Removal of Antibiotics from Water. An Overview. (2020). *Water*, 12(1), 102. <https://doi.org/10.3390/w12010102>

[80] K. Shang, X. Wang, J. Li, H. Wang, N. Lu, N. Jiang, Y. Wu. Synergetic degradation of Acid Orange 7 (AO7) dye by DBD plasma and persulfate. (2017). *Chemical Engineering Journal*, 311, 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.11.103>.

[81] L. W. Matzek, K. E. Carter. Activated persulfate for organic chemical degradation: A review. (2016). *Chemosphere*, 151, 178-188. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.055>.