



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας
Διαχείριση Αποβλήτων

Διπλωματική Εργασία

«Υγρά απόβλητα βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων – Διαχείριση
και ενδεχόμενη επαναχρησιμοποίηση»

Αμοργιανιώτης Άγγελος

Επιβλέπων καθηγητής: Κωνσταντίνος Κομνίτσας

Πάτρα, Σεπτέμβριος 2023

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίας στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



«Υγρά απόβλητα Βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων – Διαχείριση
και ενδεχόμενη επαναχρησιμοποίηση»

Αμοργιανιώτης Άγγελος

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Κωνσταντίνος Κομνίτσας

Καθ. Σχολής Μηχ. Ορυκτών Πόρων
Πολυτεχνείου Κρήτης

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Νικόλαος Ξεκουλωτάκης

Καθ. Σχολής Χημικών Μηχ. και Μηχ.
Περιβάλλοντος Πολ. Κρήτης

Πάτρα, Σεπτέμβριος 2023

«Θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον επιβλέπων καθηγητή κύριο Κομνίτσα για την πολύτιμη συνεισφορά του στην συγγραφή της εργασίας. Παράλληλα το εγχείρημα μου θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί χωρίς την συνεισφορά των γονιών μου και της συζύγου μου, που θα ήθελα να τους ευχαριστήσω θερμά για την πίστη τους πως τελικώς θα τα κατάφερα!»

Περίληψη

Οι φαρμακευτικοί ρύποι είναι ως επί το πλείστον ανθεκτικές οργανικές ενώσεις που δεν αφαιρούνται εύκολα με τις συμβατικές τεχνολογίες επεξεργασίας λυμάτων. Τόσο η έντονη αστικοποίηση όσο και η μεγάλη κατανάλωση φαρμακευτικών προϊόντων, διαφόρων τύπων, έχουν εντείνει το πρόβλημα των φαρμακευτικών ρύπων στα αστικά λύματα τα οποία εναποτίθενται στις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων. Στις βιομηχανικές μονάδες, οι οποίες έχουν ως στόχο την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, η δυναμική και ο όγκος των εν λόγω ρύπων είναι πολύ μεγαλύτερη. Βάση νομοθεσίας όλες οι παραγωγικές μονάδες, τέτοιου είδους, θα πρέπει να έχουν μονάδα επεξεργασίας υγρών αποβλήτων, ενώ ορισμένες πέρα από την επεξεργασία δύναται σε ένα βαθμό να διαμορφώνουν συνθήκες επαναχρησιμοποίησης των επεξεργασμένων λυμάτων εντός της βιομηχανικής εγκατάστασης.

Η ανακύκλωση και η επαναχρησιμοποίηση των λυμάτων αποτελεί μια αυξανόμενη τάση για την εξοικονόμηση του νερού ως πόρου, για την διασφάλιση του σε ένα πιο «πράσινο» περιβάλλον. Τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα φυτοφάρμακα, τα ζιζανιοκτόνα, τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας αποτελούν αναδυόμενους ρύπους οι οποίοι αναδύονται, πέρα από την καθημερινή χρήση και από ένα σύνολο βιομηχανικών μονάδων.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας, αποτελεί η παρουσίαση των υγρών αποβλήτων της βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων καθώς, η διαχείριση τους και η ενδεχόμενη επαναχρησιμοποίηση τους. Η ανάδειξη της δυναμικής και της επικινδυνότητας των παραχθέντων λυμάτων, η καταγραφή των σύγχρονων τεχνικών επεξεργασίας, μέσω βιβλιογραφικών αναφορών, φαρμακευτικών ρύπων είτε εντός είτε εκτός της εγκατάστασης με παράλληλα την εν δυνάμει δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης των παραχθέντων λυμάτων. Στην χώρα μας, οι βιομηχανικές μονάδες παραγωγής φαρμάκων, καταγράφουν μια ιδιαίτερη αυξητική δυναμική στην εγχώρια παραγωγή. Η δυναμική αυτή δημιουργεί συνθήκες εντατικοποίησης των φαρμακευτικών ρύπων στα παραχθέντα λύματα.

Λέξεις – Κλειδιά

Φαρμακευτικές ουσίες, βιομηχανικά λύματα, διαχείριση λυμάτων, επαναχρησιμοποίηση

Pharmaceutical industry wastewaters, management and potential reuse

Aggelos Amorgianiotis

Abstract

Pharmaceutical pollutants are mainly persistent organic compounds that are not easily removed by conventional wastewater treatment technologies. Both intense urbanization and the large consumption of pharmaceutical products, various type of use, have intensified the problem of pharmaceutical pollutants in urban sewage which are deposited in sewage treatment plants. In industrial units, which aim to produce pharmaceutical products, the dynamics and volume of the pollutants in question are much greater. Based on legislation, all production units of this type should have a liquid sewage treatment unit, while some, in addition to the treatment process, may to a certain extent create conditions for the reuse of wastewater within the facility.

Wastewater recycling and reuse is a growing trend to save water resources, to sustain it in a “greener” environment. Pharmaceutical products, pesticides, herbicides, personal care products are emerging pollutants that arise, in addition to daily use, from industrial units.

The purpose of this MSc thesis is the presentation and study of the produced liquid waste, highlighting the dynamics and dangerousness of the produced wastewater and the recording of modern treatment techniques, through bibliographic references, of pharmaceutical pollutants either inside or outside the facility, with the possibility of reusing the produced pollutants. In our country, the industrial units for the production of medicines record a particular dynamic in the domestic production which is incremental and at the same time creates conditions for the increase of pharmaceutical pollutants in the waste water produced.

Keywords

Drugs, industrial wastewater, wastewater management, reuse.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
1. Εισαγωγή.....	1
2. Υγρά απόβλητα βιομηχανίας φαρμάκων	4
2.1 Ιδιότητες και σύσταση.....	5
2.2 Οικονομικά στοιχεία και κατανάλωση φαρμάκων	6
2.3 Πηγές προέλευσης λυμάτων	9
2.3.1 Σημειακές πηγές ρύπανσης	10
2.3.2 Διάχυτη ρύπανση	11
2.4 Τύχη φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον	11
2.5 Επιπτώσεις στο περιβάλλον και τη δημόσια υγεία	14
2.5.1 Μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	15
2.5.2 Αντιβιοτικά.....	16
2.5.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες.....	17
3. Νομοθετικό Πλαίσιο	18
4. Επισκόπηση βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων.....	20
5. Μέθοδοι επεξεργασίας υγρών αποβλήτων βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων.....	26
5.1 Τεχνολογίες μεμβρανών.....	28
5.1.1 Μικροδιήθηση.....	30
5.1.2 Υπερδιήθηση.....	30
5.1.3 Αντίστροφη όσμωση	31
5.1.4 Νανοδιήθηση.....	31
5.1.5 Ηλεκτροδιάλυση	32
5.2 Προσρόφηση	32
5.3 Προηγμένες μέθοδοι οξείδωσης.....	34
5.3.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση	35
5.3.2 Φωτοκατάλυση.....	36
5.3.3 Οξείδωση Fenton	37
5.3.4 Οζονισμός	39
5.4 Βιολογικές διεργασίες	40
5.4.1 Αερόβιες βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας	41
5.4.2 Αναερόβιες βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας	44
5.5 Υβριδικές τεχνολογίες και σύγχρονες προσεγγίσεις.....	46
6. Επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων λυμάτων στην βιομηχανία φαρμάκων.....	49
6.1 Χρήσεις νερού στα πλαίσια λειτουργίας βιομηχανικής μονάδας παραγωγής φαρμάκων.....	49
6.2 Δυνατότητες και περιορισμοί για την επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων.....	52
7. Συμπεράσματα	55

Βιβλιογραφία.....	58
Ξενόγλωσση βιβλιογραφία.....	58
Ελληνική βιβλιογραφία	77

1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο η αύξηση των βιομηχανικών δραστηριοτήτων όσο και ο αυξανόμενος πληθυσμός των αστικών κέντρων, προκάλεσαν μια κατακόρυφη αύξηση των στερεών και υγρών αποβλήτων με υψηλή περιεκτικότητα σε οργανικούς αλλά και ανόργανους ρύπους (Saleem, 2007). Τα υγρά απόβλητα, των βιομηχανικών μονάδων, περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία ρύπων οι οποίοι επιβαρύνουν το περιβάλλον. Τα βιομηχανικά απόβλητα διαφοροποιούνται τόσο ποσοτικά, ανάλογα με τη δυναμική της παραγωγικής μονάδας, όσο και ποιοτικά, εξαρτώμενα από την παραγωγική διαδικασία της μονάδας (Gadipelly et al., 2014).

Τα ανεπαρκώς επεξεργασμένα λύματα των βιομηχανιών φαρμάκων είναι δυνατό να προκαλέσουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στο περιβάλλον και τους υδάτινους πόρους. Επιπλέον, οι συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας λυμάτων φαίνεται ότι δεν μπορούν να εφαρμοστούν για την απομάκρυνση των εν λόγω ρύπων, λόγω της μεταβλητότητας και πολυπλοκότητας που παρουσιάζει η σύστασή τους. Ακολούθως, θα πρέπει να ακολουθήσουν ειδικές διεργασίες επεξεργασίας για τον κάθε τύπο υγρών αποβλήτων της βιομηχανίας φαρμάκων, προκειμένου η τελική τους διάθεση να ολοκληρωθεί με ασφάλεια (Saleem, 2007; Li & Yang, 2018).

Η φαρμακευτική βιομηχανία ασχολείται με την παραγωγή ενός προϊόντος υψηλής αξίας, μικρού όγκου, το οποίο διαμορφώνεται κατά παρτίδες, ανά δραστική ουσία καθώς και ανάλογης χρήσης εφαρμογής από τον καταναλωτή (Gadipelly et al., 2014). Η εξέλιξη της επιστήμης και της έρευνας, σε θέματα καταπολέμησης χρόνιων ασθενειών είτε και σε διάφορων ειδών παθήσεων και θεραπειών, έχει αυξήσει κατακόρυφα την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων και προϊόντων ατομικής φροντίδας. Αυτή η διεύρυνση του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας έχει οδηγήσει στην ακόλουθη περιβαλλοντική επιβάρυνση σε παγκόσμια κλίμακα και το ζήτημα της διαχείρισης των φαρμακευτικών αποβλήτων εγείρει την ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας (Samal et al., 2022; Verma & Kumar, 2023).

Ο έλεγχος και η θέσπιση νομικών πλαισίων για την επεξεργασία των υγρών λυμάτων της παραγωγής φαρμάκων αποτελούν αντικείμενο πληθώρας εθνικών και διεθνών ρυθμιστικών αρχών παγκοσμίως. Ωστόσο, σημαντικές ποσότητες των εν λόγω λυμάτων απορρίπτονται χωρίς να έχει προηγηθεί η επαρκής τους επεξεργασία. Κατά συνέπεια, υγρά λύματα με

πληθώρα επιβλαβών ουσιών απελευθερώνονται στο περιβάλλον, επηρεάζοντας την δημόσια υγεία και τους υδάτινους πόρους (Enick & Moore, 2007; Akintonwa et al., 2009; Verma & Kumar, 2023). Επιπροσθέτως, φαρμακευτικοί ρύποι μπορούν να οδηγηθούν στο περιβάλλον μέσω μια σειράς αποβλήτων που παράγονται από νοικοκυριά, αγροκτήματα, νοσοκομειακές μονάδες καθώς και από βιομηχανίες παραγωγής (OECD, 2022).

Από τα τέλη του προηγούμενου αιώνα μέχρι και τις μέρες μας, έχουν γίνει ορισμένες προσπάθειες ώστε να προσδιοριστεί η συγκέντρωση των φαρμακευτικών ενώσεων στο πόσιμο νερό. Η μόλυνση του υδάτινου περιβάλλοντος με φαρμακευτικά προϊόντα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Για πρώτη φορά, το εν λόγω περιβαλλοντικό ζήτημα, τέθηκε στην Ευρώπη το 1990 όταν εντοπίστηκαν φαρμακευτικές ουσίες εντός του πόσιμου νερού, σε μεγάλο βαθμό στα λύματα καθώς και σε υπόγειους υδροφορείς. Στα χρόνια που ακολούθησαν, εντοπίστηκαν φαρμακευτικές ουσίες σε μονάδες επεξεργασίας λυμάτων καθώς και σε χώρους υγειονομικής ταφής. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν ανέδειξαν πως ένα σύνολο ενώσεων εισέρχονται στο νερό και δεν επηρεάζονται από τις ήδη υπάρχουσες τεχνικές επεξεργασίας λυμάτων των μονάδων (Beckel et al., 2011; Larsson, 2014; Samal et al., 2022).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση περίπου 3000 ενώσεις χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμάκων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση, ενώ σύμφωνα με μελέτες η κατανάλωση τους θεωρείται ιδιαίτερα ευρεία (Fent et al., 2006). Επιπλέον, πάνω από 600 δραστικές φαρμακευτικές ουσίες έχουν αναφερθεί παγκοσμίως σε πολλά υδατικά συστήματα, καθώς ακόμη και στο πόσιμο νερό (Dusi et al., 2019; Ghazal et al., 2022). Παρόλο που η εμφάνιση των φαρμακευτικών ουσιών, είναι σε χαμηλές συγκεντρώσεις (νανογραμμάρια έως μικρογραμμάρια ανά λίτρο), μια σειρά μελετών έχουν δείξει ότι τα φαρμακευτικά ενεργά συστατικά δύναται να προκαλέσουν επιπτώσεις στο περιβάλλον, καθώς και δυσμενείς παρενέργειες για τον άνθρωπο και την υδρόβια ζωή, έστω και σε αυτές τις χαμηλές συγκεντρώσεις (Jukosky et al., 2008; Swiacka et al., 2021; Samal et al., 2022; Verma & Kumar, 2023).

Τα φαρμακευτικά απόβλητα αποτελούν μια αναδυόμενη κατηγορία ρύπων ιδιαίτερης τοξικότητας, οι οποίοι θα πρέπει να απομακρυνθούν από τα λύματα πριν την οποιαδήποτε διάθεση τους στο περιβάλλον. Οι συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας χαρακτηρίζονται από χαμηλό βαθμό αφαίρεσης των φαρμακευτικών ουσιών, για το λόγο αυτό έχει μελετηθεί και εφαρμόζεται μια σειρά νέων και πιο αποτελεσματικών τεχνικών επεξεργασίας. Οι τεχνικές

αυτές περιλαμβάνουν προηγμένες φυσικοχημικές και βιολογικές διεργασίες (Saleem, 2007; Li & Yang, 2018; Escudero et al., 2020; Eniola et al., 2022; Samal et al., 2022).

Στόχος της παρούσας εργασίας αποτελεί η συγκέντρωση και καταγραφή στοιχείων μέσω εκτενούς βιβλιογραφικής ανασκόπησης σύγχρονων πηγών, οι οποίες πραγματεύονται το περιβαλλοντικό πρόβλημα της ρύπανσης από τις φαρμακευτικές ουσίες. Παράλληλα, εξετάζεται η διάθεση υγρών λυμάτων από τις βιομηχανίες παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και οι μέθοδοι επεξεργασίας τους από τις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων, είτε εντός είτε εκτός της εγκατάστασης. Τέλος, διερευνάται η ενδεχόμενη επαναχρησιμοποίηση των εν λόγω λυμάτων μέσω της ανάκτησης φαρμακευτικών ουσιών, ενώ πραγματοποιείται καταγραφή των σύγχρονων τεχνικών απομάκρυνσης φαρμακευτικών ρύπων.

2. Υγρά απόβλητα βιομηχανίας φαρμάκων

Ως φαρμακευτικά δραστικές ενώσεις ορίζονται εκείνες οι ουσίες ή τα μείγματα ουσιών τα οποία παρασκευάζονται, πωλούνται και χρησιμοποιούνται για την διάγνωση, θεραπεία και την πρόληψη μιας ασθένειας, διαταραχής ή μη φυσιολογικής λειτουργίας, καθώς και των συμπτωμάτων αυτών, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζωικούς οργανισμούς. Κατόπιν της ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης των ουσιών αυτών και της ακόλουθης απέκκρισης τους, οι εν λόγω χημικές ενώσεις και οι μεταβολίτες τους, εισέρχονται στο υδάτινο περιβάλλον. Σύμφωνα με μελέτες, φαρμακευτικά δραστικές ενώσεις εντοπίζονται πλέον στο έδαφος, σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, καθώς και υδρόβιους οργανισμούς (Enick, 2006; Enick & Moore, 2007; Nagpal & Meays, 2009).

Τα υγρά απόβλητα της φαρμακοβιομηχανίας περιλαμβάνουν πληθώρα οργανικών και ανόργανων ουσιών, όπως είναι οι διαλύτες, καταλύτες και διάφορα πρόσθετα, αντιδραστήρια, καθώς και ποσότητες ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων. Επιπλέον, διαθέτουν υψηλή συγκέντρωση σε χημικά απαιτούμενου οξυγόνου (COD) (Fent et al., 2006). Τα υγρά απόβλητα προερχόμενα από την φαρμακοβιομηχανία χαρακτηρίζονται από πληθώρα διαφορετικών χαρακτηριστικών ως προς τις παραγόμενες ποσότητες και την σύστασή τους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στον διαφορετικό ρυθμό παραγωγής που διαθέτουν οι εκάστοτε βιομηχανικές μονάδες, στην μεθοδολογία επεξεργασίας που εφαρμόζεται εντός της μονάδας, καθώς και στην παραγωγική διαδικασία που ακολουθείται (Dixit & Parmar, 2013). Ακολούθως, γίνεται κατανοητό ότι η περιβαλλοντική επιβάρυνση λόγω των φαρμακευτικών λυμάτων παρουσιάζει μεγάλη ποιοτική, ποσοτική και χρονική μεταβλητότητα. Ωστόσο, τα κυριότερα χαρακτηριστικά των λυμάτων αυτών περιλαμβάνουν τα εξής (Verma & Kumar, 2023):

- Υψηλό οργανικό φορτίο, το οποίο είναι εύκολα βιοδιασπώμενο (π.χ. αλκοόλη, κετόνη).
- Οργανικές ενώσεις βραδείας αποδόμησης και επίμονοι οργανικοί ρύποι (π.χ. χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες).
- Αναστολείς και τοξικές ενώσεις, αντιβιοτικά, απορρυπαντικά, επιφανειοδραστικές ενώσεις.

Οι φαρμακευτικές ενώσεις που απορρίπτονται στο περιβάλλον αποτελούν ένα μόνο μικρό κλάσμα του συνόλου των ρυπαντών που προκαλούν περιβαλλοντική επιβάρυνση και

αρνητικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Ωστόσο, τα υγρά αυτά απόβλητα χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής και επιστημονικής μελέτης για τους εξής λόγους (Enick & Moore, 2007; Rosenfeld & Feng, 2011; Antunes et al., 2021):

1. Πρόκειται για χημικές ενώσεις που πλέον εντοπίζονται ευρέως σε παγκόσμια κλίμακα στο περιβάλλον, ενώ σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα ο όγκος των παραγόμενων ποσοτήτων σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αντίστοιχος με αυτόν των αγροχημικών σκευασμάτων (Jones et al., 2002; Sanderson et al., 2004; Xie et al., 2019; Verma & Kumar, 2023).
2. Διαθέτουν την ιδιότητα μεταβολής των βιολογικών λειτουργιών. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι φαρμακευτικές ενώσεις έχουν σχεδιαστεί αποκλειστικά γι' αυτόν τον σκοπό ή πρόκειται για τυχαία επίδραση (Enick & Moore, 2007; Orona-Navar et al., 2020).
3. Συνδέονται με ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα παρενεργειών σε οργανισμούς που δεν αποτελούν στόχους της φαρμακευτικής τους δράσης (Wang et al., 2021). Εκτεταμένη αναφορά των οργανισμών αυτών περιλαμβάνεται στην μελέτη των Enick & Moore (2007).
4. Οι ουσίες αυτές είναι δυνατό να προκαλέσουν χρόνια τοξικότητα ακόμα και όταν στο περιβάλλον εντοπίζονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις (Kovalakova et al., 2020; Samal et al., 2022).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, έχει βρεθεί ότι περίπου οι μισές παραγόμενες ποσότητες υγρών λυμάτων της βιομηχανίας φαρμάκων σε παγκόσμια κλίμακα απορρίπτονται στο περιβάλλον χωρίς να υπόκεινται σε ειδική επεξεργασία (Enick & Moore, 2007). Οι πιο αποτελεσματικές μέθοδοι για την ασφαλή απομάκρυνση των φαρμακευτικών ενώσεων από τα υγρά λύματα αναφέρονται στις δευτεροβάθμιες τεχνολογίες επεξεργασίας, όπως είναι τα βιολογικά φίλτρα και η επεξεργασία ενεργούς ιλύος. Ωστόσο, στο παρελθόν οι εγκαταστάσεις των μονάδων επεξεργασίας λυμάτων δεν διέθεταν τον κατάλληλο σχεδιασμό, προκειμένου να επιτευχθεί η απομάκρυνση των χημικών αυτών ενώσεων (Wang et al., 2021).

2.1 Ιδιότητες και σύσταση

Η σύσταση των υγρών λυμάτων που προέρχονται από την παγκόσμια βιομηχανία φαρμάκων χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα πολύπλοκη. Περιλαμβάνει υψηλές συγκεντρώσεις οργανικών ρύπων και αιωρούμενων στερεών σωματιδίων, τοξικούς και χρωματικούς

παράγοντες, καθώς και ρύπους όπως BOD₅, COD και NH₃-N (Oktem et al., 2008; Shi et al., 2014; Li & Li, 2015; Gago-Ferrero et al., 2017; Guo et al., 2017). Επιπλέον, καθώς οι φαρμακοβιομηχανίες σε παγκόσμια κλίμακα χρησιμοποιούν πληθώρα πρώτων υλών και διαφορετικών διαδικασιών παραγωγής, τα παραγόμενα λύματα χαρακτηρίζονται από αντίστοιχη μεταβλητότητα, τόσο ως προς την σύστασή τους, όσο και ως προς τις συγκεντρώσεις των ρύπων που περιέχουν (Li & Li, 2015; Guo et al., 2017). Ως αποτέλεσμα, η εφαρμογή συμβατικών μεθόδων για την επεξεργασία τους χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα δύσκολη (Li & Yang, 2018). Στον Πίνακα 1 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις των κυριότερων ρύπων των λυμάτων παραγωγής φαρμάκων με χημικές και βιολογικές διεργασίες, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία (Gadipelly et al., 2014; Li & Li, 2015; Guo et al., 2017).

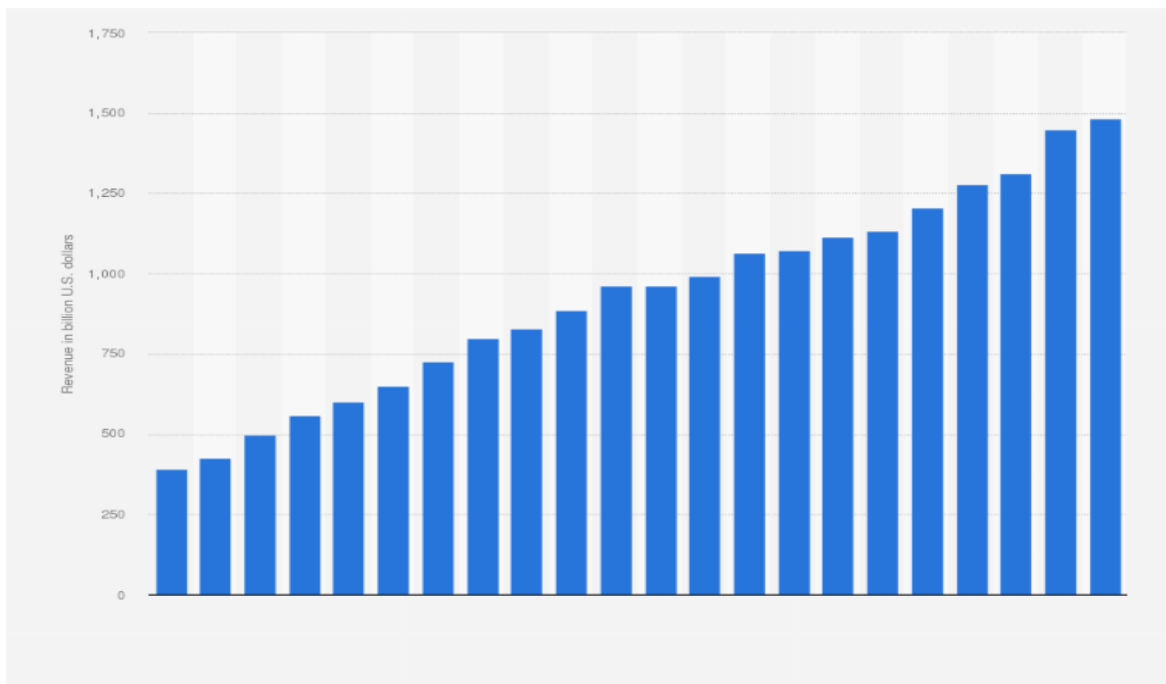
Πίνακας 1. Φυσικοχημικές ιδιότητες υγρών λυμάτων της βιομηχανίας φαρμάκων (Πηγή: Gadipelly et al., 2014; Li & Li, 2015; Guo et al., 2017).

Παράμετρος	Συγκέντρωση					
	Απόβλητα χημικών διεργασιών			Απόβλητα διεργασιών ζύμωσης		
	Li & Li, 2015; Guo et al., 2017	Gadipelly et al., 2014		Li & Li, 2015; Guo et al., 2017	Gadipelly et al., 2014	
COD	1000 - 10000	375 - 32500	mg/L	2000 - 10000	180 - 12380	mg/L
BOD ₅	500 - 2500	200 - 6000	mg/L	1000 - 25000	25 - 6000	mg/L
Ολικό άζωτο (N)	500 - 1500		mg/L	500 - 1500		mg/L
TKN		165 - 770	mg/L		190 - 760	mg/L
Ολικός φωσφόρος (P)	50 - 250		mg/L	50 - 250		mg/L
Αιωρούμενα σωματίδια	200 - 500		mg/L	200 - 500	57 - 7130	mg/L
Θερμοκρασία	25 - 80		°C	25 - 80		°C
pH	1 - 8	3,9 - 9,2		4 - 8	3,3 - 11	
SO ₄ ²⁻	5000 - 25000	890 - 1500	mg/L		160 - 9000	mg/L
Zn ²⁺	1000 - 5000		mg/L			mg/L
Cl ⁻		760 - 4200	mg/L		182 - 2800	mg/L
Άλατα	10000 - 25000		mg/L			mg/L
Αντιβιοτικά	1 - 100		μg/L			μg/L
Ανιλίνη	500 - 1000		mg/L			mg/L
Χλωροβενζόλιο	500 - 3000		mg/L			mg/L

2.2 Οικονομικά στοιχεία και κατανάλωση φαρμάκων

Η παγκόσμια βιομηχανία φαρμάκων περιλαμβάνει την ανάπτυξη, παραγωγή και εμπορία φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία έχουν ως σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής στην σύγχρονη εποχή (Gadipelly et al., 2014; González Peña et al., 2021). Πρόκειται για έναν τομέα της βιομηχανίας που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει συνεχή ανάπτυξη, σημειώνοντας ετήσια αύξηση εσόδων της τάξης του 5,8% περίπου από το 2017 και έπειτα.

Ειδικότερα, για το έτος 2017 σημειώθηκαν έσοδα από τις πωλήσεις φαρμάκων που ανήλθαν σε 1.143 δις δολάρια, ενώ όσον αφορά το 2021 οι αντίστοιχες εκτιμήσεις έκαναν λόγο για έσοδα της τάξης των 1.462 δις δολάρια. Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το μεγαλύτερο τμήμα της παγκόσμιας παραγωγής φαρμάκων (48,9%) αναφέρεται στις φαρμακοβιομηχανίες της Βορείου Αμερικής, οι οποίες κατέχουν ηγετικό ρόλο στον τομέα αυτόν. Ωστόσο, ειδικότερα τα τελευταία χρόνια, φαίνεται ότι η βιομηχανία φαρμάκων της Κίνας παρουσιάζει ταχείς ρυθμούς ανάπτυξης. Ανερχόμενες οικονομίες χωρών όπως είναι η Βραζιλία, η Ινδία, η Ρωσία, η Κολομβία και η Αίγυπτος φαίνεται ότι αποτελούν επίσης μια ομάδα που κατέχει σημαντικό τμήμα της παγκόσμιας αγοράς (González Peña et al., 2021; Mikulic, 2021; Σιμοπούλου, 2022). Η συνεχής ανοδική πορεία της φαρμακοβιομηχανίας αποτυπώνεται στο διάγραμμα της Εικόνας 1 που ακολουθεί, όπου παρουσιάζονται τα ετήσια έσοδα της παγκόσμιας αγοράς φαρμάκων κατά τα έτη 2001 έως 2020.

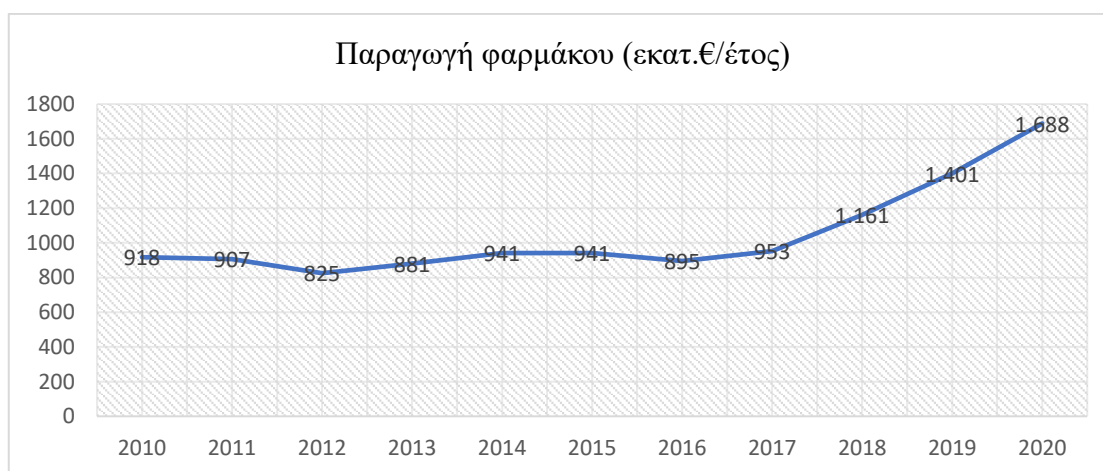


Εικόνα 1. Ετήσια έσοδα (δισ δολάρια) της παγκόσμιας αγοράς φαρμάκων κατά τα έτη 2001-2020 (Πηγή: Mikulic, 2021).

Ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας στην Ελλάδα παρουσίασε αξιοσημείωτη αναπτυξιακή πορεία κατά την δεκαετία 2000 - 2010. Ακολούθως, ο κλάδος χαρακτηρίστηκε από ταχεία εξέλιξη με σημαντικές επενδύσεις όσον αφορά τον τομέα της παραγωγής φαρμάκων. Αν και η ακόλουθη οικονομική κρίση επηρέασε τον κλάδο της εγχώριας φαρμακοβιομηχανίας, φαίνεται ότι σημειώθηκαν οι χαμηλότερες απώλειες αναφορικά με το σύνολο των

βιομηχανικών δραστηριοτήτων της Ελλάδας. Επιπροσθέτως, στα χρόνια που ακολούθησαν η παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων στον ελλαδικό χώρο παρουσίασε ιδιαίτερα αυξητική τάση, με αποτέλεσμα κατά το 2012 να σημειωθεί παραγωγή της τάξης των 858 εκατομμυρίων ευρώ. Η εγχώρια φαρμακευτική παραγωγή παρουσιάζει συνεχή ανοδική τάση έκτοτε (Σιμοπούλου, 2022).

Όσον αφορά την σύγχρονη πορεία της βιομηχανίας φαρμάκων στην Ελλάδα, σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία του Συνδέσμου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (2021), παρατηρούνται σημαντικές επενδύσεις για τον τομέα αυτόν εγχώρια, που αφορούν το 7% των ερευνητικών και αναπτυξιακών δαπανών που σημειώθηκαν κατά το 2019. Επιπλέον, όσον αφορά την εγχώρια παραγωγή φαρμάκων, το 2020 αυτή ανήλθε σε 1,7 δις ευρώ. Ο εν λόγω κλάδος απασχολεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό αριθμό ανθρώπινου δυναμικού (25.000 περίπου), ενώ οι εξαγωγές φαρμακευτικών προϊόντων που σημειώθηκαν για το 2021, αντιστοιχούσαν στο 7,3% των συνολικών εξαγωγών της χώρας και απέφεραν έσοδα της τάξης των 2,9 δις ευρώ (ΣΦΕΕ, 2021). Στο διάγραμμα της Εικόνας 2 παρουσιάζεται η αξία της εγχώριας παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων κατά τα έτη 2010 - 2020 στην Ελλάδα.



Εικόνα 2. Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων στην Ελλάδα κατά το χρονικό διάστημα 2010 - 2020 (Πηγή: ΣΦΕΕ, 2021; Σιμοπούλου, 2022 και ίδια επεξεργασία).

Σε παγκόσμια κλίμακα, κυρίαρχο ρόλο στην παραγωγή φαρμάκων κατέχουν εταιρείες των Ηνωμένων Πολιτειών καθώς και της Ευρώπης. Τις πρώτες θέσεις όσον αφορά το ύψος των πωλήσεων κατά το 2019 κατείχαν οι ελβετικές εταιρείες Novartis και Swiss, καθώς και η αμερικάνικη εταιρεία Pfizer (González Peña et al., 2021). Όσον αφορά τον τύπο των παραγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων και το τμήμα της παγκόσμιας αγοράς που κατέχουν, τα υψηλότερα ποσοστά αναφέρονται σε σκευάσματα για την αντιμετώπιση

μυοσκελετικών παθήσεων. Ακολουθούν κατά σειρά κατάταξης τα φάρμακα καρδιαγγειακών και ογκολογικών παθήσεων, αντιλοιμώδη σκευάσματα, καθώς και φάρμακα για την αντιμετώπιση μεταβολικών διαταραχών. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η αγορά φαρμάκων κατά το 2019 περιελάμβανε στο σύνολο της 13.336 διαφορετικά προϊόντα (González Peña et al., 2021).

Η διεύρυνση του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας είναι συνυφασμένη με τις επίσης αυξητικές τάσεις όσον αφορά την παγκόσμια κατανάλωση φαρμακευτικών σκευασμάτων τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι συνεχείς απαιτήσεις για την θεραπεία και αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών ή νοσημάτων που σχετίζονται με το γήρας, οι μεταβολές στην διαχείριση των κλινικών πρακτικών, καθώς και η αύξηση του ανθρώπινου πληθυσμού, οδήγησαν στην επακόλουθη αύξηση της παγκόσμιας κατανάλωσης φαρμάκων. Επιπλέον, έχει αναφερθεί εκτεταμένη διεύρυνση της κατανάλωσης αντιυπερτασικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, φαρμάκων για την ρύθμιση του λιπιδικού περιεχομένου, καθώς και σκευασμάτων για την αντιμετώπιση διαβητικών παθήσεων, κατά το χρονικό διάστημα 2000 - 2019 (Van Boeckel et al., 2014; aus der Beek et al., 2016; Mars et al., 2017; OECD, 2021; González Peña et al., 2021).

Η κατανάλωση φαρμακευτικών σκευασμάτων παρουσιάζει διαφορετικά πρότυπα από περιοχή σε περιοχή, τα οποία καθορίζονται από παράγοντες, όπως είναι η γενετική, ο τρόπος ζωής και ο τύπος της διατροφής. Ωστόσο, σε παγκόσμια κλίμακα φαίνεται ότι παρατηρούνται ορισμένες ομοιότητες της καταναλωτικής τάσης των φαρμάκων. Στον ευρωπαϊκό χώρο, οι τύποι φαρμάκων που καταναλώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό αναφέρονται στην θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων και των παθήσεων του πεπτικού συστήματος, στην αντιμετώπιση μεταβολικών και νευρολογικών διαταραχών, καθώς και σε παθήσεις που σχετίζονται με το κυκλοφορικό σύστημα (OECD, 2021; González Peña et al., 2021).

2.3 Πηγές προέλευσης λυμάτων

Η παρουσία φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον οφείλεται σε δύο κύριες οδούς προέλευσης, τις σημειακές πηγές και την διάχυτη ρύπανση. Η πρώτη κατηγορία των σημειακών πηγών αναφέρεται σε όλες εκείνες τις αναγνωρίσιμες οδούς προέλευσης που προέρχονται από καθορισμένα σημεία και είναι δυνατόν να καθοριστούν ποιοτικά και ποσοτικά με μαθηματικά μοντέλα. Στις σημειακές πηγές που επιμολύνουν σημαντικά τους

υδάτινους και χερσαίους πόρους περιλαμβάνονται τα βιομηχανικά και νοσοκομειακά απόβλητα, καθώς και οι μονάδες επεξεργασίας λυμάτων διαφόρων τύπων. Αντιθέτως, οι πηγές της διάχυτης ρύπανσης είναι ιδιαίτερα δύσκολο να προσδιοριστούν επακριβώς και να τοποθετηθούν σε μια ορισμένη γεωγραφική κλίμακα. Παραδείγματα αντίστοιχων περιπτώσεων αποτελούν οι επιφανειακές απορροές των γεωργικών και κτηνοτροφικών δραστηριοτήτων, καθώς και οι αστικές απορροές προερχόμενες από τα οικιακά απορρίμματα και τα συστήματα επεξεργασίας λυμάτων. Συγκριτικά με τις σημειακές πηγές ρύπανσης, το ρυπαντικό φορτίο σε αυτές τις περιπτώσεις χαρακτηρίζεται ως χαμηλότερο (Lapworth et al., 2012; Li, 2014; Gworek et al., 2021).

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα είδη των φαρμακευτικών σκευασμάτων που εντοπίζονται συνηθέστερα στην επιφανειακή απορροή, στις εκροές των συστημάτων επεξεργασίας λυμάτων και στους υπόγειους και επιφανειακούς υδάτινους πόρους περιοχών της Ευρώπης, της Αμερικής και της Ασίας, αναφέρονται σε αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιεπιληπτικά και διεγερτικούς παράγοντες (Chang et al., 2008; Terzic et al., 2008; Li, 2014; aus der Beek et al., 2016). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών ουσιών παρατηρούνται στις εκροές των μονάδων επεξεργασίας υγρών αποβλήτων. Ακολούθως, οι φυσικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο περιβάλλον, όπως είναι η φωτόλυση και η προσφρόφηση, φαίνεται ότι οδηγούν σε μείωση των συγκεντρώσεων των ουσιών αυτών στους επιφανειακούς και υπόγειους υδάτινους πόρους (Gurr & Reinhard, 2006; Li, 2014; aus der Beek et al., 2016).

Όσον αφορά την επιμόλυνση του εδάφους, βιβλιογραφικά αναφέρονται ως συνηθέστερα παρατηρούμενα σκευάσματα τα αντιβιοτικά, τα αναλγητικά και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Οι συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών ενώσεων στο έδαφος χαρακτηρίζονται ως σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με τους υδάτινους πόρους (Ho et al., 2012; Li, 2014; Akimenko et al., 2015). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για κτηνιατρικούς σκοπούς αποτελεί την κυριότερη πηγή επιμόλυνσης του εδάφους, συγκριτικά με τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση (Gworek et al., 2021).

2.3.1 Σημειακές πηγές ρύπανσης

Μια από τις κυριότερες σημειακές πηγές ρύπανσης του περιβάλλοντος με φαρμακευτικές ουσίες θεωρούνται τα υγρά απόβλητα. Διάφορες επιστημονικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί

στο ζήτημα αυτό, οι οποίες αναφέρουν την παρουσία έως και 54 διαφορετικών ουσιών σε υγρά απόβλητα σε παγκόσμια κλίμακα. Τα λύματα αυτά χαρακτηρίζονται ως βιομηχανικής, οικιακής και νοσοκομειακής προέλευσης (Kümmerer, 2001; Batt et al., 2008; Larworth et al., 2012; Li, 2014; Caracciolo et al., 2015; Gworek et al., 2021). Το μεγαλύτερο ποσοστό των λυμάτων αυτών καταλήγει σε εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, από όπου στη συνέχεια οι φαρμακευτικές ουσίες απελευθερώνονται στο περιβάλλον, λόγω ανεπαρκούς επεξεργασίας (Vieno et al., 2007; Bueno et al., 2012), καθώς και λόγω της χρήσης των υδάτων εκροής για αρδευτικούς σκοπούς (Fenet et al., 2012; Li, 2014; Gworek et al., 2021).

Επιπλέον, άμεση απελευθέρωση ανθρώπινων φαρμακευτικών ουσιών στο υδάτινο περιβάλλον συντελείται μέσω του ατελούς ανθρώπινου μεταβολισμού και της απέκκρισης (Kümmerer, 2010). Όσον αφορά την επιβάρυνση των υπόγειων υδάτινων πόρων και του εδάφους με φαρμακευτικά απόβλητα, σημαντική οδός θεωρείται η χρήση σηπτικών δεξαμενών (Godfrey et al., 2007; Conn et al., 2010; Swartz et al., 2006). Επιπροσθέτως, έχουν βρεθεί υψηλές συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ενώσεων σε υπόγεια και επιφανειακά ύδατα λόγω των απορροών που προκύπτουν από χώρους υγειονομικής ταφής απορριμμάτων (Barnes et al., 2004; Larworth et al., 2012).

2.3.2 Διάχυτη ρύπανση

Σύμφωνα με τους Larworth et al. (2012), μια από τις κυριότερες μορφές διάχυτης ρύπανσης του περιβάλλοντος με φαρμακευτικές ουσίες αποτελεί η εφαρμογή λυματολάσπης, ενός προϊόντος της επεξεργασίας υγρών αποβλήτων, στην επιφάνεια του εδάφους για διάφορες χρήσεις που σχετίζονται με την λίπανση και την ποιοτική του βελτίωση. Η ανεπαρκής επεξεργασία των λυμάτων αναφορικά με την απομάκρυνση επίμονων φαρμακευτικών ουσιών, οδηγεί στην παρουσία των ουσιών αυτών σε υψηλές συγκεντρώσεις και την περαιτέρω επιμόλυνση υπόγειων και επιφανειακών υδάτων, καθώς και του εδάφους (Li, 2014). Επιπρόσθετα, η ανταλλαγή ποσοτήτων ύδατος που συντελείται μεταξύ των επιφανειακών και υπόγειων υδάτινων πόρων, είτε με φυσικούς είτε με τεχνητούς τρόπους, είναι δυνατό να οδηγήσει σε διάχυση της μόλυνσης με φαρμακευτικές ουσίες, από τον έναν πόρο στον άλλον (Drewes, 2009; Li, 2014).

2.4 Τύχη φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον

Η πορεία των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον καθορίζεται από πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται με τις βιολογικές, χημικές και φυσικές ιδιότητες τους.

Σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές, οι ουσίες αυτές είναι δυνατό είτε να διατηρηθούν στα ανώτερα στρώματα του εδάφους, είτε μέσω της απορροής και της εκροής να καταλήξουν στα υπόγεια και επιφανειακά ύδατα (Kodesova et al., 2016; Doruk et al., 2018; Gworek et al., 2021). Σύμφωνα με τους Shenker et al. (2011), οι διάφορες φαρμακευτικές ενώσεις είναι επίσης δυνατόν να απορροφηθούν από τους φυτικούς οργανισμούς.

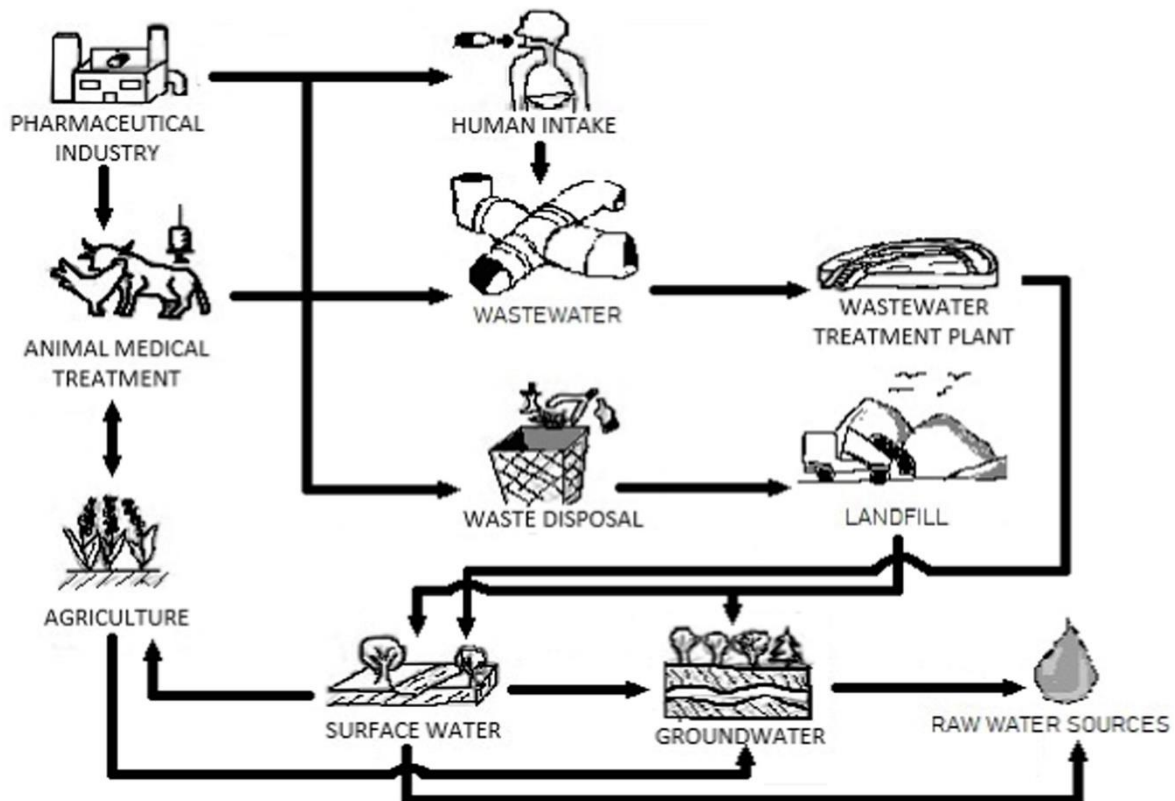
Διάφορες διεργασίες έχει αναφερθεί ότι επιδρούν στην τύχη των φαρμακευτικών ουσιών όταν αυτές εισέρχονται σε περιβάλλον. Επιστημονικές πηγές αναφέρουν ως σημαντικότερο παράγοντα την φυσική εξασθένηση καθώς και φυσικοχημικές ιδιότητες, όπως είναι η διαλυτότητα στο νερό (Li, 2014). Η αερόβια ή αναερόβια βιοαποικοδόμηση αποτελεί έναν επίσης καθοριστικό παράγοντα, θα πρέπει όπως να αναφερθεί ότι οι εκάστοτε φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να αποικοδομηθούν σε διαφορετικό βαθμό, ενώ πρόκειται για μια διαδικασία που μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες (Buerge et al., 2006; Li, 2014; Caracciolo et al., 2015). Ένας ακόμα μηχανισμός εξασθένησης των φαρμακευτικών ενώσεων θεωρείται η φωτοαποικοδόμηση, η οποία αναφέρεται στον άμεσο ή έμμεσο χημικό μετασχηματισμό μιας ένωσης, υπό την επίδραση του φωτός. Παρ' όλα αυτά, έρευνες έχουν δείξει ότι η απομάκρυνση των φαρμακευτικών ρύπων από το περιβάλλον με τους μηχανισμούς αυτούς δεν χαρακτηρίζεται ως ικανοποιητική (Yamamoto et al., 2009).

Ειδικότερα όσον αφορά την επιμόλυνση του εδάφους, μείζονος σημασίας θεωρείται η ικανότητα προσρόφησης αυτού, καθώς πρόκειται για παράγοντα που καθορίζει την κινητικότητα και τύχη των χημικών ουσιών (Drillia et al., 2005; Mrozik & Stefanska, 2014; Gworek et al., 2021). Αναφορικά με τα υδάτινα συστήματα, καθοριστικοί παράγοντες της τύχης των φαρμακευτικών ουσιών θεωρούνται οι διεργασίες προσρόφησης, βιοαποικοδόμησης και φωτοαποικοδόμησης, καθώς και της υδρόλυσης. Ο βαθμός στον οποίο οι διεργασίες αυτές λαμβάνουν χώρα καθορίζεται από την χημική δομή των φαρμακευτικών ρύπων και από περιβαλλοντικές παραμέτρους (Bavumiragira & Yin, 2022). Επιστημονικές πηγές αναφέρουν ότι η τύχη των φαρμακευτικών σκευασμάτων στο περιβάλλον επιτρέπει την διάκριση τριών κατηγοριών οι οποίες είναι οι εξής:

- Φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες μετατρέπονται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό.
- Λιπόφιλες χημικές ουσίες οι οποίες δεν είναι δυνατόν να αποικοδομηθούν εύκολα, γι' αυτό και παραμένουν σε υψηλές συγκεντρώσεις στα προϊόντα των μονάδων επεξεργασίας λυμάτων.

- Φαρμακευτικές ουσίες που μεταβολίζονται σε πιο υδρόφιλες μορφές, χαρακτηρίζονται όμως ως επίμονες, γι' αυτό και ενδέχεται να επηρεάσουν περαιτέρω τους υδρόβιους οργανισμούς, όταν πρόκειται για βιολογικά ενεργούς μεταβολίτες.

Επιπλέον, ένας παράγοντας που εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία όσον αφορά την τύχη των φαρμακευτικών ουσιών σχετίζεται με την πιθανή βιοσυσσώρευση τους στο περιβάλλον και την μακροχρόνια παραμονή των επίμονων φαρμακευτικών ρύπων. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι πιθανό να επιφέρουν αρνητικές επιπτώσεις τόσο στην οικολογία του περιβάλλοντος, όσο και στην ανθρώπινη υγεία. Ειδικότερα, επιστημονικές πηγές αναφέρουν ότι παρά την απουσία θεσπισμένων ορίων των φαρμακευτικών ουσιών στο πόσιμο νερό, καθώς και τον εντοπισμό αυτών σε χαμηλές μέχρι στιγμής συγκεντρώσεις, η μακροχρόνια κατανάλωση νερού επιμολυσμένο με ίχνη φαρμακευτικών σκευασμάτων μπορεί να επηρεάσει την δημόσια υγεία (Jelić et al., 2012; Deblonde & Hartemann, 2013).



Εικόνα 3. Κύριες διαδρομές των αποβλήτων της φαρμακοβιομηχανίας (Radovic et al., 2023).

2.5 Επιπτώσεις στο περιβάλλον και τη δημόσια υγεία

Οι φαρμακευτικές ενώσεις που απελευθερώνονται στο περιβάλλον αποτελούν αιτίες εμφάνισης τοξικότητας σε όλα τα επίπεδα των βιολογικών δομών. Αυτά περιλαμβάνουν κύτταρα, όργανα, οργανισμούς, πληθυσμούς ειδών, ακόμα και οικοσυστήματα. Επιπλέον, ορισμένες κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων μπορούν να επιφέρουν χρόνιες και μη αναστρέψιμες επιπτώσεις στην φυσιολογική λειτουργία των ζωικών οργανισμών. Καθώς τα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν σχεδιαστεί με τρόπο που να επιτρέπει την επίδραση τους στις φυσιολογικές λειτουργίες των οργανισμών, ακόμα και σε ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις, η βιοδραστικότητα τους και η ανθεκτικότητα τους στην βιολογική αποικοδόμηση αποτελούν σημαντικά περιβαλλοντικά ζητήματα. Ακολούθως, η διατήρηση της χημικής τους δομή για μακρά χρονικά διαστήματα, σε συνδυασμό με την συνεχή απελευθέρωση τους στο περιβάλλον λόγω διευρυμένης παραγωγής και κατανάλωσης, οδηγεί σε χρόνια ζητήματα περιβαλλοντικής ρύπανσης και επικινδυνότητας. Το εύρος της ανθρώπινης έκθεσης σε ενεργές φαρμακευτικές ουσίες μέσω του περιβάλλοντος θεωρείται πολυπαραγοντικό, καθώς εξαρτάται από τον τύπο της ουσίας, την κατανομή του, τις συγκεντρώσεις και την φαρμακοκινητική του ρύπου, καθώς και την πιθανότητα της βιοσυσσώρευσης (Chatzitakis et al., 2008; Klavarioti et al., 2009; Couto et al., 2018; Gupta et al., 2019).

Σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές, υψηλός αριθμός ενεργών φαρμακευτικών ουσιών έχουν εντοπιστεί σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, στο έδαφος και τα απόβλητα. Οι συγκεντρώσεις των ουσιών που έχουν εντοπιστεί κυμαίνονται μεταξύ νανογραμμαρίων και μικρογραμμαρίων ανά λίτρο. Παρά τις χαμηλές αυτές συγκεντρώσεις, η διαταραχή της οικολογικής ισορροπίας τους περιβάλλοντος είναι εμφανής. Ενδεικτικά, μελέτες αναφέρουν την αναστροφή του φύλου σε υδρόβιους οργανισμούς, τις μεταβολές της μορφολογίας των οργάνων των ιχθύων, καθώς και την εξαφάνιση ειδών της ορνιθοπανίδας. Επιπροσθέτως, η παρουσία ορισμένων ειδών φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον οδηγεί στην ανάπτυξη γονιδίων ανθεκτικότητας σε αυτά. Σαν αποτέλεσμα, ενισχύεται η ανάπτυξη και εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών μικροοργανισμών που είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε εμφάνιση θανατηφόρων και νέων ασθενειών. Ενδεικτικό παράδειγμα αντίστοιχης περίπτωσης αποτελεί η ανάπτυξη βακτηρίων του *Staphylococcus aureus* με ανθεκτικότητα στην μεθικιλίνη. Οι επιπτώσεις των μολύνσεων που προκαλούνται από βακτήρια με αντίστοιχη ανθεκτικότητα σε φαρμακευτικές ουσίες, ευθύνονται για τον

θάνατο χιλιάδων ανθρώπων κάθε έτος στον ευρωπαϊκό χώρο (Martin et al., 2012; Ng et al., 2014; Blair et al., 2015; Tiwari et al., 2017; Couto et al., 2018; Tiwari et al., 2020; Ghazal et al., 2022; Kayode-Afolayan et al., 2022).

Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον αποτελεί η απουσία σχετικών νομοθετικών πλαισίων και διαχειριστικών πλάνων αναφορικά με την ποιότητα του νερού και την διαχείριση των υγρών αποβλήτων, σε πληθώρα χωρών ανά τον κόσμο. Ορισμένοι διεθνείς οργανισμοί και φορείς έχουν προχωρήσει σε θέσπιση οριακών επιτρεπόμενων τιμών τόσο αναφορικά με την χρήση, όσο και με την τελική απόρριψη των φαρμακευτικών ουσιών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η Οδηγία Πλαίσιο για τα Ύδατα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, καθώς και σχετικές Οδηγίες της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η παρουσία των φαρμακευτικών ενώσεων στο περιβάλλον καθώς και η επίδραση τους στην άγρια ζωή και την ανθρώπινη υγεία, ενδέχεται να μην έχει πλήρως ακόμα εκτιμηθεί σύμφωνα με τις διαθέσιμες μελέτες. Το γεγονός αυτό έγκειται στο ότι οι μεθοδολογίες για τον ποσοτικό προσδιορισμό, την παρακολούθηση και την τύχη των ουσιών αυτών θεωρούνται ιδιαίτερα πολύπλοκες, χρονοβόρες και υψηλού κόστους (Ma et al., 2017; Couto et al., 2018).

2.5.1 Μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Πρόκειται για φαρμακευτικά σκευάσματα που παράγονται ευρέως για κτηνιατρική και ανθρώπινη χρήση, ενώ διαθέτουν αντιπυρετική, αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση. Λόγω της υδρόφιλης φύσης τους και της σταθερής δομής τους, αποτελούν τους φαρμακευτικούς ρύπους που εντοπίζονται συχνότερα στο περιβάλλον. Η παρουσία τους έχει επιβεβαιωθεί σε επιφανειακά ύδατα, στο χερσαίο περιβάλλον, σε επιφανειακές απορροές και υγρά απόβλητα, στα υπόγεια ύδατα, καθώς και σε μονάδες επεξεργασίας αποβλήτων μετά το πέρας των διεργασιών επεξεργασίας. Στα φάρμακα αυτά συγκαταλέγονται τα παράγωγα του ινδοοξικού οξέος, του φαινυλοξικού και του προπιονικού οξέος, των σαλικυλικών οξέων, οι πυραζολιδίνες, οι οξυκάμες, οι αλκανόνες και παράγωγα σουλφοναμίδης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα των εν λόγω τύπων φαρμάκων αποτελούν η δικλοφενάκη, η ιβουπροφαίνη, η κετοπροφαίνη, η ναπροξένη και το σαλικυλικό οξύ (Aus der Beek et al., 2016; Tyumina et al., 2020; Ghazal et al., 2022; Hanafiah et al., 2022).

Η ιδιαίτερα σταθερή χημική δομή των ουσιών αυτών και η έντονη βιολογική τους δράση, τα καθιστά ανθεκτικά αναφορικά με την βιοαποδόμηση τους, τοξικούς παράγοντες, καθώς και έμμουνους ρύπους της τροφικής αλυσίδας, με ακόλουθες αρνητικές περιβαλλοντικές επιπτώσεις και διαταραχή της ισορροπίας των οικοσυστημάτων. Η απομάκρυνση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων από τα υγρά λύματα επιτυγχάνεται σε περιορισμένο βαθμό, όταν χρησιμοποιούνται συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχει αναφερθεί ότι βιοσυσσωρεύονται σε υδρόβιους και φυτικούς οργανισμούς, ενώ έχει παρατηρηθεί και το φαινόμενο της βιομεγέθυνσης κατά μήκος της τροφικής αλυσίδας. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η δικλοφενάκη αποτελεί έναν ιδιαίτερα τοξικό παράγοντα που προκαλεί αρνητικές επιδράσεις στους χερσαίους και υδρόβιους ζωικούς οργανισμούς, ενώ ευθύνεται και για περιστατικά σημαντικής τοξικότητας σε είδη πτηνών. Όσον αφορά την ιβουπροφαίνη, έχει βρεθεί ότι η φαρμακευτική αυτή ουσία προκαλεί ανοσοκαταστολή και επιπτώσεις στην ανάπτυξη των υδρόβιων οργανισμών (Swan et al., 2006; Vieno et al., 2017; Richmond et al., 2018; Tyumina et al., 2020; Zhang et al., 2020; Ghazal et al., 2022; Hanafiah et al., 2022).

2.5.2 Αντιβιοτικά

Πρόκειται για μια κατηγορία δραστικών φαρμακευτικών ενώσεων, οι οποίες καταναλώνονται ευρέως σε παγκόσμια κλίμακα και δρουν μέσω της αναστολής του πολλαπλασιασμού των βακτηρίων, επιφέροντας αναστολή της ανάπτυξης ή καταστροφή των βακτηριακών κυττάρων. Η κατανάλωση των αντιβιοτικών έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια, γι' αυτό και εγείρονται σημαντικές ανησυχίες αναφορικά με τις επιπτώσεις αυτών στο περιβάλλον. Ως κύριοι και πιο κοινοί τύποι αντιβιοτικών αναφέρονται οι τετρακυκλίνες, οι β-λακτάμες (πενικιλίνη), οι αμυνογλυκοζίτες, οι καρβαπενέμες, οι κεφαλοσπορίνες, οι λινκομυκίνες, οι κινολόνες και οι φθοριοκινολόνες, οι σουλφοναμίδες, η διαμινοπυριμιδίνη και οι μακρολίδες (Kummerer, 2009; Borghi & Palma, 2014; Phoon et al., 2020; Mutuku et al., 2022).

Τα αντιβιοτικά φάρμακα που περιέχονται στα υγρά λύματα είναι δυνατόν να απομακρυνθούν επιτυχώς μέσω της χρήσης συμβατικών μεθόδων επεξεργασίας, ωστόσο ορισμένα από αυτά εντοπίζονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στις εκροές που προκύπτουν μετά το πέρας της επεξεργασίας τους. Το σημαντικότερο πρόβλημα που εγείρεται από το γεγονός αυτό, αποτελεί η έκθεση των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται στα διάφορα

στάδια επεξεργασίας, σε ποσότητες αντιβιοτικών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη γονιδίων που σχετίζονται με την ανθεκτικότητα αυτών, έναντι των αντιβιοτικών φαρμάκων. Επιπλέον, καθώς τα αντιβιοτικά αποτελούν δραστικές βιολογικά ουσίες, η απελευθέρωση τους στο περιβάλλον, μπορεί να επηρεάσει την ανθεκτικότητα των φυσικών βακτηριακών πληθυσμών, επιφέροντας ακόλουθες επιπτώσεις για την δημόσια υγεία. Επιπροσθέτως, η επιμόλυνση του πόσιμου νερού με αντιβιοτικά είναι δυνατόν να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (Ding & He, 2010; Phoon et al., 2020; Ghazal et al., 2022).

2.5.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες αποτελούν ενώσεις που προκαλούν μεταβολές στο ενδοκρινικό σύστημα των ανθρώπων και των ζωικών οργανισμών. Πρόκειται για εξωγενείς χημικές ουσίες ή μείγματα αυτών που επιδρούν στις φυσιολογικές ορμόνες του οργανισμού, οι οποίες ευθύνονται για την φυσιολογική λειτουργία των οργάνων του σώματος. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν πέραν των ενδοκρινικών διαταραχών, σοβαρές βλάβες στην ανθρώπινη υγεία που σχετίζονται με την λειτουργία του εγκεφάλου, των πνευμόνων, του αναπαραγωγικού συστήματος και του ήπατος, καθώς και την παρουσία καρκίνου (Vieira et al., 2020; Olasupo & Suah, 2021; Ghazal et al., 2022).

Η παρουσία των ενδοκρινικών διαταρακτών έχει αναφερθεί ευρέως στο υδάτινο περιβάλλον. Παρά την ανίχνευση αυτών σε χαμηλές συγκεντρώσεις, οι αρνητικές επιπτώσεις που επιφέρουν στην λειτουργία των οικοσυστημάτων και την ανθρώπινη υγεία, είναι εμφανείς. Σύμφωνα με τους Aris et al. (2014), οι συμβατικές μέθοδοι επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων αδυνατούν να απομακρύνουν επιτυχώς τους ρύπους αυτούς, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση τους στο περιβάλλον. Ακολούθως, τα υγρά απόβλητα που χαρακτηρίζονται ως επιβαρυμένα με έμμοτους ενδοκρινικούς διαταράκτες, χρήζουν επεξεργασίας με πιο προηγμένες τεχνολογίες (Kasprzyk-Hordern et al., 2009; Al Sharabati et al., 2021; Ghazal et al., 2022).

3. Νομοθετικό Πλαίσιο

Η σύνθεση και παραγωγή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να λαμβάνει την απαραίτητη αδειοδότηση, η οποία εγκρίνεται βάσει διενεργούμενης μελέτης περιβαλλοντικών επιπτώσεων και τοξικότητας του παραγόμενου προϊόντος. Η έγκριση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού σκευάσματος μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με κεντρική διαδικασία, είτε αποκεντρωμένη. Κατά την πρώτη περίπτωση η αίτηση αδειοδότησης κατατίθεται στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, ο οποίος διαθέτει την ευθύνη για την έγκριση και επίβλεψη της κυκλοφορίας του σκευάσματος. Στην διαδικασία αυτή εμπíπτουν οι φαρμακευτικές ουσίες που αναφέρονται στο Παράρτημα I του Κανονισμού 726/2004. Η διαδικασία αδειοδότησης των υπόλοιπων φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ακολουθεί την αποκεντρωμένη οδό (Παπαγεωργίου, 2014; Kittery & Miettinen, 2023).

Κατά τη δεκαετία του 1990, οι νομοθετικές αρχές της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ξεκίνησαν να αναγνωρίζουν τους περιβαλλοντικούς κινδύνους που εγείρονται από την παραγωγή και χρήση των φαρμακευτικών ουσιών, όπως επίσης και την ανάγκη καθορισμού μεθόδων για την ολοκληρωμένη μελέτη περιβαλλοντικών επιπτώσεων. Σαν αποτέλεσμα, το 1992 εφαρμόστηκε η Οδηγία 92/18, η οποία προϋπέθετε την αναγνώριση των πιθανών περιβαλλοντικών κινδύνων και την μελέτη της τοξικότητας που προκύπτει από την χρήση ενός φαρμάκου, προκειμένου να εκδοθεί η σχετική άδεια κυκλοφορίας, η οποία είχε βάση στην Οδηγία 65/65. Με την Οδηγία 2001/82 οι προϋποθέσεις αυτές εφαρμόστηκαν και αναφορικά με την κυκλοφορία φαρμακευτικών σκευασμάτων για κτηνιατρική χρήση. Επιπλέον, μέσω της Οδηγίας 75/319 τέθηκαν οι μέθοδοι ελέγχου των βιομηχανικών μονάδων, αναφορικά με την συμμόρφωση τους με τις ευρωπαϊκές νομοθεσίες (Παπαγεωργίου, 2014; Ρήγα, 2016; Kittery & Miettinen, 2023).

Η προστασία του περιβάλλοντος και της δημόσιας υγείας αναφορικά με τους κινδύνους που εγείρονται από την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων, διέπονται από την θέσπιση δύο διαφορετικών νομοθετικών πλαισίων στον ευρωπαϊκό χώρο. Τα νομοθετικά αυτά πλαίσια αναφέρονται ως η Οδηγία 2001/83/ΕΚ καθώς και η Οδηγία 2001/82/ΕΚ. Η πρώτη Οδηγία διαθέτει ως πεδίο εφαρμογής τα φαρμακευτικά σκευάσματα ανθρώπινης κατανάλωσης και εκσυγχρονίστηκε μέσω της Οδηγίας 2009/53/ΕΚ. Η δεύτερη Οδηγία αναφέρεται σε σκευάσματα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση. Σημαντικά στοιχεία

των δύο οδηγιών αποτελεί η διενέργεια μελετών εκτίμησης του περιβαλλοντικού κινδύνου αναφορικά με την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων. Επιπλέον, κάθε κράτος μέλος της Ευρωπαϊκής Κοινότητας έχει θεσπίσει έναν Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, ο οποίος διαθέτει την ευθύνη διενέργειας ελέγχων όσον αφορά την συμμόρφωση των βιομηχανιών παραγωγής φαρμάκων με τις ισχύουσες νομοθεσίες, σύμφωνα με την Οδηγία 2003/94/ΕΕ (Παπαγεωργίου, 2014; Dauti et al., 2015; Ρήγα, 2016).

Όσον αφορά την διασφάλιση της ποιότητας από πλευράς των βιομηχανιών φαρμάκων, έχουν θεσπιστεί οδηγίες αναφορικά με την εφαρμογή καλών παραγωγικών διαδικασιών (GMPs) και καλών εργαστηριακών πρακτικών (GLPs), μέσω των Οδηγιών 91/412 και 2017/1572, καθώς και τον Κανονισμό 1252/2014. Ακολούθως, ο κάτοχος της άδειας παρασκευής φαρμακευτικού σκευάσματος υποχρεούται να συμμορφώνεται με τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την εφαρμογή καλών παραγωγικών πρακτικών, την απελευθέρωση ενεργών φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον και τον τρόπο συμμόρφωσης με τις νομικές απαιτήσεις (Ρήγα, 2016; Kittery & Miettinen, 2023).

Οι βιομηχανίες παραγωγής φαρμακευτικών σκευασμάτων οφείλουν να διατηρούν Μονάδες Επεξεργασίας Υγρών Αποβλήτων (ΜΕΥΑ), οι οποίες να έχουν αδειοδοτηθεί για την επεξεργασία των κάτωθι τύπων λυμάτων:

- a) Υγρά απόβλητα από τις εκπλύσεις καθαρισμού των δαπέδων
- b) Υγρά απόβλητα από τις εκπλύσεις καθαρισμού των εργαστηρίων ποιοτικών ελέγχων και του συνόλου των χημικών εργαστηρίων
- c) Υγρά απόβλητα από τις εκπλύσεις καθαρισμού του εξοπλισμού της μονάδας παραγωγής
- d) Υγρά απόβλητα από υγιεινή του προσωπικού εργασίας, καθώς και από καθαρισμούς εξωτερικών χώρων

Επιπλέον, στην ΜΕΥΑ καταλήγουν τα αστικά υγρά απόβλητα του προσωπικού εργασίας της βιομηχανικής μονάδας, καθώς και τα υγρά απόβλητα από τις διαδικασίες της παραγωγής. Οι εκροές των επεξεργασμένων αποβλήτων της ΜΕΥΑ, παρακολουθούνται και τα αποτελέσματα που προκύπτουν, κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές. Η δειγματοληψία πραγματοποιείται με ευθύνη του χημικού εργαστηρίου της βιομηχανικής μονάδας και διενεργείται περιοδικά. Τόσο τα όρια των παραμέτρων ανάλυσης επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων, όσο και η περιοδικότητα της δειγματοληψίας ορίζονται από την ΚΥΑ 145116/(ΦΕΚ 354 Β/8-3-11) «Καθορισμός μέτρων, όρων και διαδικασιών για την επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων και άλλες

διατάξεις» και παρατίθενται στον Πίνακα 2. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων κάθε ΜΕΥΑ αποστέλλονται στη Διεύθυνση Υδάτων στην αρχή κάθε έτους. Παράλληλα, καταγράφεται οποιοδήποτε συμβάν λάβει χώρα κατά τη λειτουργία της μονάδας καθώς και οι ενέργειες επαναφοράς που πραγματοποιήθηκαν, ενώ καταγράφεται και ο μηνιαίος όγκος επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων.

Πίνακας 2. Παράμετροι ανάλυσης των επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων και συχνότητα δειγματοληψιών και αναλύσεων (Πηγή: ΚΥΑ 145116/2011).

Παράμετροι	Όρια παραμέτρων	Συχνότητα ανάλυσης
Escherichia coli	≤200 (EC/100ml)	1 φορά ανά εβδομάδα
BOD₅	≤25mg/l O ₂	1 φορά ανά μήνα
COD₅	≤125mg/l O ₂	1 φορά ανά μήνα
Ολικά αιωρούμενα στερεά	≤35mg/l	1 φορά ανά μήνα
N (ολικό άζωτο)	≤ 15mg/l	1 φορά ανά μήνα
P (ολικός φώσφορος)	≤ 2mg/l	1 φορά ανά μήνα
Μέταλλα και στοιχεία	Πίνακας 4 / Παράρτημα 2 (ΚΥΑ 145116/2011)	1 φορά ανά μήνα
Ουσίες προτεραιότητας και τοξικότητας	Πίνακας 6 / Παράρτημα 4 (ΚΥΑ 145116/2011)	2 φορές ανά έτος

4. Επισκόπηση βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων

Η βιομηχανία φαρμάκων περιλαμβάνει την παραγωγή, την εξαγωγή, την επεξεργασία, τον καθαρισμό και την συσκευασία στερεών και υγρών υλικών χημικής και βιολογικής προέλευσης, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα για ανθρώπους και ζωικούς οργανισμούς (Gadipelly et al., 2014; Tiwari et al., 2020). Στις παραγράφους που ακολουθούν παρουσιάζονται συνοπτικά οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα για την παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων βιομηχανικής κλίμακας, συναρτήσει των υγρών αποβλήτων που προκύπτουν από τις διεργασίες αυτές.

Διαδικασία ζύμωσης

Η διαδικασία της ζύμωσης περιλαμβάνει τις βιοχημικές διεργασίες που επιτελούνται με την χρήση ζυμών, οξυγαλακτικών βακτηρίων και άλλων μικροοργανισμών προκειμένου να παραχθεί ένα χημικό προϊόν, όπως είναι τα αντιβιοτικά και τα στεροειδή. Η ζύμωση κατά την γραμμή παραγωγής περιλαμβάνει τρία στάδια τα οποία αναφέρονται στην προετοιμασία του υλικού εμβολιασμού, στην ζύμωση και την ανάκτηση του τελικού προϊόντος. Για την ολοκλήρωση των σταδίων αυτών απαιτούνται υψηλές ποσότητες ύδατος για τον καθαρισμό και την αποστείρωση του εξοπλισμού, για τον έλεγχο της θερμοκρασίας στους μανδύες ψύξης, για την ανάμειξη των πρώτων υλών, καθώς και για την διεργασία της ζύμωσης. Ακολούθως, προκύπτουν υψηλές ποσότητες υγρών αποβλήτων που περιλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις βιομάζας (Gadipelly et al., 2014; Guo et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

Η ανάκτηση των τελικών προϊόντων έπειτα από την ολοκλήρωση της ζύμωσης λαμβάνει χώρα μέσω καθίζησης, εκχύλισης με την χρήση καταλυτών, προσρόφησης και ανταλλαγής ιόντων. Το σύνολο των μεθόδων αυτών συντελούν επίσης στην παραγωγή υγρών αποβλήτων υψηλού ρυπαντικού φορτίου. Η μέθοδος της καθίζησης διενεργείται με την χρήση βαρέων μετάλλων, γεγονός που προκαλεί επιβάρυνση του ρεύματος των αποβλήτων με υπολείμματα χαλκού και ψευδαργύρου. Επιπλέον, οι διαδικασίες εκχύλισης οδηγούν στην απελευθέρωση ποσοτήτων διαλυτών, όπως είναι οι διάφορες αλκοόλες. Το ρεύμα των αποβλήτων που προκύπτει από το σύνολο των διεργασιών ζύμωσης περιλαμβάνει ακόμα υψηλές ποσότητες πρώτων υλών που δεν έχουν καταναλωθεί, όπως μεταλλικά άλατα, θρεπτικά συστατικά, άμυλο, νιτρώδη και φωσφορικά, καθώς και αιωρούμενα στερεά σωματίδια, COD και BOD. Όσον αφορά το pH, αναφέρονται τιμές οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ των τιμών 4 και 8. Τέλος, λόγω της χρήσης βιομηχανικών χημικών κατά την διαδικασία ζύμωσης, στα υγρά απόβλητα προκύπτουν και υπολείμματα μετάλλων και διαλυτών (Gadipelly et al., 2014; Rana et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

Χημική σύνθεση

Η χημική σύνθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων περιλαμβάνει μια σειρά χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα για την παραγωγή κάθε παρτίδας, με την χρήση οργανικών και ανόργανων χημικών ουσιών, έτσι ώστε να προκύψουν προϊόντα με

καθορισμένη φαρμακολογική δράση. Στη συνέχεια, τα φαρμακευτικά σκευάσματα εξάγονται με εφαρμογή πληθώρας διαφορετικών τεχνολογιών διαχωρισμού, όπως είναι η κρυστάλλωση, η εκχύλιση υγρού/στερεού, η εκχύλιση υγρού/υγρού, καθώς και η διήθηση. Τα υλικά που προκύπτουν, είναι δυνατόν να υποστούν περαιτέρω κονιορτοποίηση και ξήρανση, πριν χρησιμοποιηθούν στα τελικά στάδια της διαμόρφωσης του τελικού σκευάσματος (Gadipelly et al., 2014; Tiwari et al., 2020; Sinha & Dahiya, 2022).

Το σύνολο των παραπάνω διεργασιών απαιτούν την χρήση πληθώρας χημικών ουσιών και διαλυτών έτσι ώστε να ολοκληρωθούν οι απαιτούμενες χημικές αντιδράσεις, αλλά και να επιτευχθεί ο επαρκής καθαρισμός του χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού. Η πλειοψηφία των χημικών αυτών ουσιών εμπίπτουν στην κατηγορία των ρύπων προτεραιότητας. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, για τις χημικές αντιδράσεις της σύνθεσης φαρμακευτικών σκευασμάτων χρησιμοποιούνται χλωροφόρμιο, βενζόλιο, κυάνιο, τολουόλιο, φαινόλες, χλωροβενζόλιο και διχλωροαιθάνιο. Επιπλέον, για την εκχύλιση των φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιούνται τολουόλιο, μεθανόλη, ακετόνη, πυριδίνη και ξυλόλιο. Σαν αποτέλεσμα, τα υγρά απόβλητα που προκύπτουν περιλαμβάνουν υψηλό ρυπαντικό και τοξικό φορτίο. Ωστόσο, το φορτίο αυτό παρουσιάζει ιδιαίτερη παραλλακτικότητα κατά τη διάρκεια του χρόνου, δεδομένου ότι η παραγωγή ενός φαρμάκου ολοκληρώνεται συνήθως σε παρτίδες και στην συνέχεια, αφού προηγηθεί καθαρισμός της μονάδας και του εξοπλισμού, πραγματοποιείται παραγωγή ενός διαφορετικού σκευάσματος (Oktem et al., 2006; Gadipelly et al., 2014; Tiwari et al., 2020; Sinha & Dahiya, 2022).

Γενικότερα, βιβλιογραφικές πηγές αναφέρουν ότι η σύσταση των αποβλήτων που προέρχονται από χημική σύνθεση φαρμακευτικών προϊόντων χαρακτηρίζονται από την παρουσία οξέων, βάσεων, υπολειμμάτων πρώτων υλών, παρα-προϊόντων που έχουν σχηματιστεί κατά την παραγωγική διαδικασία, αλογονίδια, νιτρικά, βαρέα μέταλλα και κυανιούχες ουσίες. Επιπλέον, αν και η ποσότητα των παραγόμενων λυμάτων θεωρείται χαμηλότερη συγκριτικά με τα υπόλοιπα στάδια παραγωγής, ωστόσο η πληθώρα των χημικών ουσιών που απαιτούνται για την ολοκλήρωση της διαδικασίας, καθιστούν τα απόβλητα εξαιρετικά τοξικά, με μεγάλες διακυμάνσεις αναφορικά με τις τιμές του pH. Για το λόγο αυτό, συχνά η διάθεση των λυμάτων αυτών απαιτεί την προ-επεξεργασία τους, πριν αυτά διατεθούν σε κάποια μονάδα επεξεργασίας υγρών αποβλήτων (Gadipelly et al., 2014; Tiwari et al., 2020).

Εκχύλιση φυσικών και βιολογικών ουσιών

Σε αυτό το στάδιο παραγωγής, φυσικά υλικά φυτικής και ζωικής προέλευσης υπόκεινται σε επεξεργασία για την εξαγωγή φαρμακευτικών ουσιών. Η χημική σύνθεση των φυσικών ενώσεων που προέρχονται από αυτά τα υλικά, χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα πολύπλοκη. Οι διεργασίες που απαιτούνται για την ανάκτηση τους διαθέτουν υψηλές απαιτήσεις ποσοτήτων νερού, βαρέων μετάλλων, διαλυτών και φαινολικών ενώσεων. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται ποσότητες οξέων και βάσεων έτσι ώστε να επιτευχθεί η ρύθμιση του απαιτούμενου pH. Λόγω του γεγονότος ότι ο όγκος των υλικών κατά την διαδικασία εκχύλισης μειώνεται σημαντικά σε κάθε βήμα που ολοκληρώνεται, το εν λόγω στάδιο παραγωγής χαρακτηρίζεται από ποσότητες υγρών αποβλήτων, αντίστοιχες των πρώτων υλών. Ακολούθως, τα υγρά απόβλητα που προκύπτουν από την διαδικασία αυτή, είναι επιβαρυσμένα με υπολείμματα πρώτων υλών, εκπλύσεων, οργανικών και ανόργανων χημικών ουσιών. Το pH διαθέτει ουδέτερες τιμές, ενώ ρύποι όπως το BOD, το COD και τα αιωρούμενα στερεά σωματίδια εντοπίζονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Αντιθέτως, παρατηρούνται υψηλές ποσότητες διαλυτών που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση ελαίων και την ανάκτηση των επιθυμητών ουσιών. Επίσης, εντοπίζονται ποσότητες αμμωνίας ή άλλων αλκαλοποιητικών χημικών ουσιών, οι οποίες απαιτούνται για τον διαχωρισμό των υλικών (Gadipelly et al., 2014; Rana et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

Ανάμιξη και σύνθεση

Οι φαρμακευτικές δραστικές ουσίες που έχουν προκύψει από τα προηγούμενα στάδια της παραγωγής, αναμιγνύονται έτσι ώστε να προκύψουν τα τελικά προϊόντα φαρμάκων, στην επιθυμητή τους μορφή (κάψουλες, δισκία κλπ). Σύμφωνα με το παραγωγικό αυτό στάδιο, τα φαρμακευτικά συστατικά υπόκεινται κονιορτοποίηση, ανάμειξη, συμπίεση και ενθυλάκωση, προτού τοποθετηθούν στις συσκευασίες των τελικών προϊόντων. Το σύνολο των διαδικασιών αυτών προϋποθέτει την χρήση διαλυτών για την επικάλυψη των δισκίων, πληρωτικά συστατικά, όπως άμυλο και σάκχαρα, συνδετικές ουσίες, συντηρητικά, ποσότητες νερού καθώς και αρωματικούς και αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Το σύνολο των διεργασιών αυτών συμβάλλουν στην δημιουργία των υγρών αποβλήτων μιας βιομηχανικής μονάδας παραγωγής, ωστόσο αυτό συντελείται σε μικρό ποσοστό στο ρεύμα των συνολικών λυμάτων. Τα υγρά αυτά λύματα χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις

COD, BOD και στερεών αιωρούμενων σωματιδίων, συγκριτικά με άλλα στάδια παραγωγής (Gadipelly et al., 2014; Rana et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διεργασιών που περιγράφηκαν στις προηγούμενες παραγράφους, συμπεραίνουμε ότι η σύνθεση των υγρών αποβλήτων μιας βιομηχανικής μονάδας παραγωγής φαρμάκων χαρακτηρίζεται ως ιδιαίτερα πολύπλοκη, παρουσιάζοντας διακυμάνσεις αναφορικά με τον τύπο και την συγκέντρωση του κάθε ρύπου. Επιπλέον, τα υγρά απόβλητα παρουσιάζουν παραλλακτικότητα και μεταξύ των διαφόρων τύπων φαρμακοβιομηχανιών, ενώ καθορίζονται και από τον τρόπο σύνθεσης τους. Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά τα στάδια παραγωγής φαρμάκων, τα συνήθη χρησιμοποιούμενα υλικά σε κάθε στάδιο, καθώς και τα απόβλητα που προκύπτουν από αυτά. Τα χαρακτηριστικά των υγρών αποβλήτων που προκύπτουν ως αποτέλεσμα του συνόλου της παραγωγικής διαδικασίας διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της επιλεγόμενης μεθοδολογίας για την επεξεργασία τους (Deegan et al., 2011; Guo et al., 2017; Rana et al., 2017).

Πίνακας 3. Τυπική σύνθεση εισροών υλικών και εκροών υγρών αποβλήτων στα διάφορα στάδια παραγωγής στην φαρμακευτική βιομηχανία (Πηγή: Rana et al., 2017).

Στάδιο παραγωγής	Εισροές υλικών και χημικών	Υγρά απόβλητα
Χημική σύνθεση Χημική αντίδραση	Διαλύτες, καταλύτες, αντιδραστήρια (βενζόλιο, χλωροφόρμιο, μεθυλενοχλωρίδιο, τολουόλιο, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, ξυλένια και υδροχλωρικό οξύ)	Υγρά απόβλητα αντιδράσεων και χρησιμοποιούμενων διαλυτών, καταλυτών και αντιδραστηρίων. Υψηλές συγκεντρώσεις BOD, COD και αιωρούμενων σωματιδίων. Διακύμανση pH 1-11.
Διαχωρισμός	Διαλύτες διαχωρισμού και εκχύλισης (μεθανόλη, ακετόνη, τολουόλιο, εξάνια)	Εκροές και χρησιμοποιούμενοι διαλύτες.
Διάγαση	Διάγαση των διαλυτών (μεθανόλη, τολουόλιο, ακετόνη, εξάνια).	Εκροές και χρησιμοποιούμενοι διαλύτες.
Ξήρανση	Τελικά ενεργά σκευάσματα και ενδιάμεσα προϊόντα.	Εκροές και χρησιμοποιούμενοι διαλύτες.
Εκχύλιση φυσικών προϊόντων	Υλικά φυτικής και ζωικής προέλευσης, διαλύτες εκχύλισης (αμμωνία, χλωροφόρμιο, φαινόλες).	Εκπλύσεις καθαρισμού του εξοπλισμού. Εκροές και χρησιμοποιούμενοι διαλύτες. Χαμηλές συγκεντρώσεις BOD, COD, αιωρούμενων στερεών σωματιδίων. Διακύμανση pH 6-8.
Διεργασίες ζύμωσης	Εμβόλιο μικροοργανισμών, σάκχαρα, άμυλο, θρεπτικά στοιχεία, φωσφορικά άλατα, διαλύτες ζύμωσης (αιθανόλη, μεθανόλη, ακετόνη).	Υγρά υπολείμματα ζύμωσης, απόβλητα που εμπεριέχουν σάκχαρα και θρεπτικά συστατικά. Υψηλές συγκεντρώσεις BOD, COD. Διακύμανση pH 4-8.
Σύνθεση φαρμάκου	Ενεργές φαρμακευτικές ουσίες, συνδετικές ουσίες, σάκχαρα.	Εκπλύσεις καθαρισμού του εξοπλισμού. Εκροές και χρησιμοποιούμενοι διαλύτες. Χαμηλές συγκεντρώσεις BOD, COD, αιωρούμενων στερεών σωματιδίων. Διακύμανση pH 6-8.

5. Μέθοδοι επεξεργασίας υγρών αποβλήτων βιομηχανίας παραγωγής φαρμάκων

Τα υγρά απόβλητα των μονάδων παραγωγής φαρμάκων μπορούν να διαχωριστούν σε επιμέρους υποκατηγορίες, οι οποίες περιλαμβάνουν τα αστικά απόβλητα, τα χημικά λύματα, τις απορροές που προκύπτουν από τις διεργασίες ζύμωσης, εκπλύσεις που προέρχονται από τον καθαρισμό του εξοπλισμού της μονάδας παραγωγής, καθώς και απόβλητα καθαρισμού των χώρων της εγκατάστασης, συμπεριλαμβανομένων και των εργαστηριακών χώρων. Σαν αποτέλεσμα, τα λύματα αυτά που παράγονται από τους διαφορετικούς τομείς μιας φαρμακευτικής βιομηχανίας χαρακτηρίζονται ως επιβαρυνμένα με τοξικές χημικές ενώσεις και αναδύομενους ρύπους, όπως είναι οι ορμόνες, τα ίχνη των ενεργών φαρμακευτικών ουσιών, αλλά και θρεπτικά στοιχεία. Η απομάκρυνση του συνόλου των ουσιών αυτών από τα υγρά λύματα των βιομηχανικών μονάδων παραγωγής αποτελεί μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Αιτίες του γεγονότος αυτού αποτελούν η παρουσία στα λύματα μη βιοδιασπώμενων διαλυτών, καθώς και η γενικότερη σύνθεση του μέσου, η παρουσία υψηλών κλασμάτων εύκολα βιοαποδομήσιμου άνθρακα με χαμηλές συγκεντρώσεις επίμονων οργανικών ρύπων, καθώς και λόγω της παρουσίας υψηλής αλατότητας (Pal, 2018; Tiwari et al., 2020; Mukesha et al., 2021).

Η παγκόσμια βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων έχει επιστρατεύσει ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα αναφορικά με τις μεθόδους επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων που προκύπτουν, αλλά και τους τρόπους απόρριψής τους. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, καθώς η σύνθεση και οι παραγόμενες ποσότητες των υγρών αυτών αποβλήτων παρουσιάζουν ιδιαίτερη παραλλακτικότητα μεταξύ των διαφόρων μονάδων παραγωγής, αλλά και κατά την χρονική περίοδο παραγωγής τους, θεωρείται δύσκολος ο καθορισμός ενός μόνο διαχειριστικού πλάνου επεξεργασίας αποβλήτων στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας. Ωστόσο, οι επιστημονικές μελέτες αναφέρουν διαφορετικές προσεγγίσεις που βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην φαρμακευτική βιομηχανία για την διαχείριση και επεξεργασία των υγρών αποβλήτων, οι οποίες είναι οι εξής (Gadipelly et al., 2014; Thakura et al., 2015; Renita et al., 2017; Shi et al., 2017; Periyannan et al., 2022):

- I. Ανάκτηση ενεργών φαρμακευτικών ουσιών ή φαρμάκων που εντοπίζονται σε ύδατα έκπλυσης και διάφορους διαλύτες.
- II. Επεξεργασία με φυσικοχημικές μεθόδους, όπως είναι η προσρόφηση.
- III. Βιολογική επεξεργασία με αναερόβιες ή αερόβιες μεθόδους.
- IV. Αδρανοποίηση των ενεργών φαρμακευτικών ουσιών με ποικίλες μεθόδους οξείδωσης.
- V. Επεξεργασία των βιοενεργών ουσιών με μεθόδους της βιοτεχνολογίας.
- VI. Εφαρμογή νέων υβριδικών τεχνολογιών που σχεδιάζονται με γνώμονα τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

Αρχικά, συνίσταται η εφαρμογή μηχανικών μεθόδων επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων, λόγω της ενδεχόμενης παρουσίας στερεών ρύπων μεγάλου μεγέθους. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, αποτελεί σύνηθες φαινόμενο στην βιομηχανία χημικών σκευασμάτων η παρουσία πληθώρας στερεών και αιωρούμενων σωματιδίων, όπως αδιάλυτα άλατα και υπολείμματα καταλυτών. Επομένως, η μηχανική προ-επεξεργασία και πρωτοβάθμια επεξεργασία του ρεύματος των λυμάτων μπορεί να διασφαλίσει την ομαλή διεξαγωγή των επόμενων σταδίων. Κατά το στάδιο αυτό, απομακρύνεται περίπου το 55% των αιωρούμενων στερεών σωματιδίων, ενώ το BOD παρουσιάζει μείωση της τάξης του 35%. Ακολούθως, όταν το φορτίο στερεών ρύπων είναι χαμηλό και χαρακτηρίζεται ως βιοαποικοδομήσιμο, ακολουθεί η επεξεργασία των αποβλήτων με φυσικοχημικές μεθόδους. Στην περίπτωση που οι συγκεντρώσεις του BOD χαρακτηρίζονται ως αμελητέες, δεν απαιτείται η εφαρμογή περαιτέρω βιολογικών μεθόδων, παρά μόνο των φυσικοχημικών προσεγγίσεων. Ωστόσο, αυτό δεν αποτελεί κοινό φαινόμενο σε περιπτώσεις βιομηχανιών φαρμάκων. Γενικότερα, τα απόβλητα των διεργασιών παραγωγής φαρμάκων, λόγω του υψηλού τοξικού οργανικού και ανόργανου φορτίου, δεν χαρακτηρίζονται ως βιοαποικοδομήσιμα σε μεγάλο βαθμό, γι' αυτό και συνήθως οι φυσικοχημικές μέθοδοι επεξεργασίας αποτελούν ένα απαραίτητο βήμα, πριν από την εφαρμογή βιολογικών προσεγγίσεων. Ωστόσο, εάν το τελικό ρυπαντικό φορτίο είναι ακόμα υψηλό ή δεν δύναται να εφαρμοστούν οι φυσικοχημικές μέθοδοι επεξεργασίας, προτείνεται η μέθοδος της αποτέφρωσης (Hosseini et al., 2011; Gupta et al., 2012; Voulvoulis, 2018; Toth et al., 2022).

Οι βιολογικές μεθοδολογίες συνιστούν την δευτεροβάθμια επεξεργασία των υγρών αποβλήτων. Στα στάδια αυτά, η δραστηριότητα των μικροοργανισμών αξιοποιείται προκειμένου να επιτευχθεί η βιοαποδόμηση της οργανικής ύλης. Πραγματοποιείται αφαίρεση περίπου του 95% της εισερχόμενης ποσότητας BOD και των αιωρούμενων

σωματιδίων, καθώς και σημαντικών ποσοτήτων βαρέων μετάλλων και οργανικών ενώσεων. Συνήθως, η συμβατική επεξεργασία των υγρών λυμάτων ολοκληρώνεται σε αυτό το στάδιο, ωστόσο η δευτεροβάθμια επεξεργασία θεωρείται ανεπαρκής για την πλήρη αφαίρεση των ρύπων, για αυτό και χαρακτηρίζεται ως ένας από τους κύριους παράγοντες παρουσίας έμμονων ρύπων στο περιβάλλον. Η επαναχρησιμοποίηση των υγρών αποβλήτων απαιτεί την περαιτέρω τριτοβάθμια επεξεργασία με προηγμένες μεθόδους επεξεργασίας, έτσι ώστε να επιτευχθεί η απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών, σωματιδίων και άλλων ουσιών, αναλόγως του τύπου της μετέπειτα χρήσης και των ποιοτικών απαιτήσεων αυτής (Gurta et al., 2012; Al Aukidy et al., 2014; Voulvoulis, 2018; Toth et al., 2022). Στα υποκεφάλαια που ακολουθούν, παρατίθενται οι κυριότερες μεθοδολογίες επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων των βιομηχανικών μονάδων παραγωγής φαρμάκων που βρίσκουν ευρεία εφαρμογή, σύμφωνα με την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

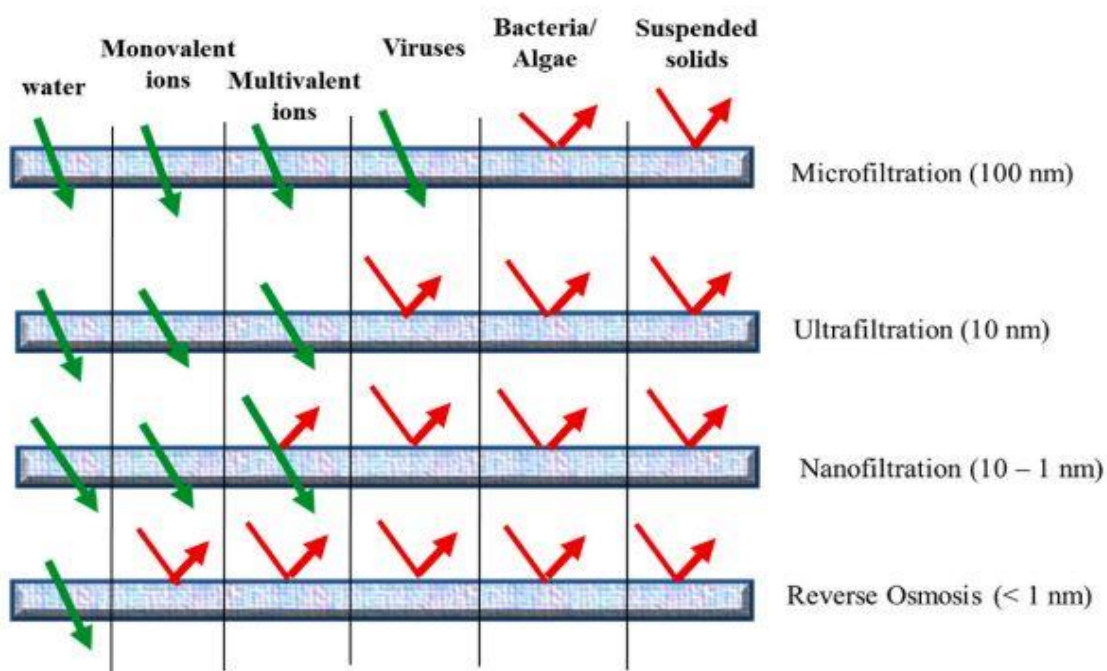
5.1 Τεχνολογίες μεμβρανών

Η ανάκτηση διαφόρων χρήσιμων παραπροϊόντων, όπως είναι οι διαλύτες, τα οξέα, τα βαρέα μέταλλα, καθώς και οι δραστικές φαρμακευτικές ουσίες, θεωρείται μια ιδιαίτερα σημαντική διεργασία, αναφορικά με την στρατηγική μιας φαρμακοβιομηχανίας για την διαχείριση των υγρών αποβλήτων της. Σαν αποτέλεσμα, είναι δυνατό να επιτευχθεί μείωση ή και εξάλειψη του κόστους διάθεσης των αποβλήτων που προέρχονται από την κύρια ή την δευτερογενή μονάδα επεξεργασίας. Επιπροσθέτως, τα απόβλητα που έχουν υποστεί ανάκτηση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περαιτέρω λειτουργίες της μονάδας παραγωγής, όπως είναι η πλήρωση μονάδων ψύξης ή θέρμανσης. Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται η εξοικονόμηση ενέργειας και πολύτιμων υδάτινων πόρων, καθώς και η μείωση τους κόστους λειτουργίας της μονάδας παραγωγής (Gadipelly et al., 2014; Ahmad et al., 2022).

Οι φαρμακευτικές ουσίες ανακτώνται επιτυχώς από τα βιομηχανικά απόβλητα με την χρήση τεχνολογίας μεμβρανών. Πιο συγκεκριμένα, στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται μεθοδολογίες αντίστροφης όσμωσης, ηλεκτροδιάλυσης, μικροδιήθησης, νανοδιήθησης και υπερδιήθησης (Εικόνα 3). Οι τεχνολογίες αυτές βασίζονται στον διαχωρισμό μιας συγκεκριμένης ουσίας που εντοπίζεται στο υγρό απόβλητο, όταν αυτό διαπερνά ένα επιλεκτικό μέσο μεμβράνης διαχωρισμού. Ακολούθως, πραγματοποιείται συγκέντρωση της ουσίας στόχου που εντοπίζεται στα υγρά απόβλητα σε ένα διακριτό ρεύμα, ενώ τα συστατικά που απορρίπτονται από την μεμβράνη συντελούν ένα επιπλέον διακριτό ρεύμα.

Σημαντικό ρόλο στην εφαρμογή των τεχνολογιών αυτών διαδραματίζει το μοριακό βάρος των φαρμακευτικών ουσιών. Θα πρέπει να αναφερθεί ωστόσο, ότι το μοριακό βάρος των ενώσεων που κατακρατούνται με την χρήση μεμβρανών μικροδιήθησης και υπερδιήθησης χαρακτηρίζεται ως μεγαλύτερο από το μοριακό βάρος των περισσότερων φαρμακευτικών ουσιών. Για τον λόγο αυτό, η διαδικασία ανάκτησης αυτών μέσω τεχνολογιών μεμβρανών επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό με μεμβράνες νανοδιήθησης ή με διεργασίες όσμωσης (Τζάθας, 2010; Gadipelly et al., 2014; Ganiyu et al., 2015; Guo et al., 2017; Couto et al., 2018; Anis et al., 2019; Alfonso-Muniozguren et al., 2021).

Οι Tiwari et al. (2020) σε μελέτη τους αναφέρουν ότι αν και οι μέθοδοι υπερδιήθησης χρησιμοποιούνται σε μικρότερη κλίμακα για την απομάκρυνση φαρμακευτικών υπολειμμάτων και των μεταβολιτών τους, η νανοδιήθηση και η αντίστροφη όσμωση αποτελούν τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως. Επιπλέον, η εφαρμογή τους έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί στην απόλυτη δέσμευση των ουσιών στόχων από τα φαρμακευτικά απόβλητα, παρέχοντας αποτελέσματα υψηλής ποιότητας. Μελέτες επισημαίνουν την δέσμευση επιβλαβών φαρμακευτικών ουσιών από απόβλητα κατά έως και 99% επί των συνολικών συγκεντρώσεών τους, με χρήση της τεχνολογίας νανοδιήθησης. Ακολούθως, καθίσταται δυνατή η συνεχής ανάκτηση και ανακύκλωση παραπροϊόντων, αλλά και η παραγωγή ασφαλούς ποιοτικά ύδατος, το οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί εκ νέου. Ωστόσο, αν και οι μέθοδοι αυτές χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα αποδοτικές και με σημαντικά οφέλη για την φαρμακευτική βιομηχανία, το υψηλό τους κόστος, καθώς και δυσκολίες αναφορικά με την λειτουργία των μεμβρανών, περιορίζουν τις δυνατότητες εφαρμογής των μεθόδων αυτών για την επεξεργασία βιομηχανικών αποβλήτων (Τζάθας, 2010; Gadipelly et al., 2014; Thakura et al., 2015; Guo et al., 2017; Couto et al., 2018; Tiwari et al., 2020; Ahmad et al., 2022).



Εικόνα 4. Συγκριτική απεικόνιση διαφόρων τεχνολογιών διήθησης (Πηγή: Epiola *et al.*, 2022).

5.1.1 Μικροδιήθηση

Η μέθοδος της μικροδιήθησης βασίζεται στην στατική πίεση ως κινητήρια δύναμη, ενώ η διαδικασία διαχωρισμού λαμβάνει χώρα μέσω της κίνησης των υγρών λυμάτων διαμέσου των πόρων της μεμβράνης. Η εν λόγω μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα αρχικό στάδιο επεξεργασίας φυσικού διαχωρισμού για την απομάκρυνση στερεών αιωρούμενων σωματιδίων, παθογόνων μικροοργανισμών, βακτηριών μεγάλου μεγέθους, πρωτεϊνών και κύτταρα ζυμομυκητών (Guo *et al.*, 2017; Anis *et al.*, 2019).

5.1.2 Υπερδιήθηση

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου της υπερδιήθησης, όταν τα υγρά απόβλητα διέρχονται από την επιφάνεια της μεμβράνης υπό ορισμένη πίεση, επιτυγχάνεται η διέλευση μόνο του ύδατος, των ανόργανων αλάτων και των μικρομορίων. Σαν αποτέλεσμα, προκύπτει ο διαχωρισμός των μακρομορίων και διάφορων κολλοειδών ουσιών από το ρεύμα των αποβλήτων. Αν και πρόκειται για μια μέθοδο που δεν επιτρέπει τον πλήρη διαχωρισμό φαρμακευτικών ουσιών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε συνδυασμό με άλλες βιολογικές μεθόδους απομάκρυνσης, τις λεγόμενες μεθόδους βιοαντιδραστήρων

μεμβρανών, που θα συζητηθούν παρακάτω (Guo et al., 2017; Alfonso-Muniozguren et al., 2021).

5.1.3 Αντίστροφη όσμωση

Ο διαχωρισμός και η ανάκτηση ουσιών μέσω αντίστροφης όσμωσης διακρίνεται στην χρήση μεμβρανών εστέρα κυτταρίνης και αρωματικού πολυαμιδίου. Οι διεργασίες αντίστροφης όσμωσης παρέχουν την δυνατότητα αφαίρεσης ενός ευρύτατου φάσματος ρύπων, όπως είναι τα ανόργανα άλατα και οι οργανικές ουσίες. Επιπλέον, επιτυγχάνεται υψηλή απόδοση αναφορικά με την επαναχρησιμοποίηση του επεξεργασμένου νερού. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, πρόκειται για μέθοδο που έχει εφαρμοστεί επιτυχώς για την ανάκτηση δραστικών φαρμακευτικών ουσιών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η μέθοδος της αντίστροφης όσμωσης προϋποθέτει την προ-επεξεργασία του λύματος σε υψηλό βαθμό, ενώ χαρακτηρίζεται και από υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις λόγω, της υψηλής πίεσης που θα πρέπει να ασκηθεί για την ολοκλήρωση του διαχωρισμού. Για τους λόγους αυτούς, η τεχνολογία νανοδιήθησης προτείνεται εναλλακτικά ως πιο αποτελεσματική μέθοδος επεξεργασίας (Gadipelly et al., 2014; Thakura et al., 2015; Guo et al., 2017; Couto et al., 2018).

5.1.4 Νανοδιήθηση

Η νανοδιήθηση αποτελεί μια μέθοδο η οποία αναπτύχθηκε τις τελευταίες δεκαετίες και η χρήση της σε βιομηχανική κλίμακα διευρύνεται συνεχώς. Η τεχνολογία της μεθόδου αυτής βασίζεται στην χρήση μεμβρανών με μέγεθος πόρου ίσο με 1 nm, οι οποίες επιτρέπουν τον διαχωρισμό ουσιών με μοριακό βάρος 300 έως 500 Da. Επιπλέον, παρέχουν την δυνατότητα χαμηλής απόρριψης μονοσθενών αλάτων και υψηλής απόρριψης των δισθενών αλάτων. Ακολούθως, το σύνολο των εν λόγω ιδιοτήτων καθιστούν την μέθοδο της νανοδιήθησης ως ιδιαίτερα εκλεκτική αναφορικά με την ανάκτηση μικρομορίων και ιόντων. Σαν αποτέλεσμα, η νανοδιήθηση βρίσκει ευρεία και εξειδικευμένη εφαρμογή στον βιομηχανικό κλάδο και ιδιαίτερα όσον αφορά την επεξεργασία υγρών λυμάτων προερχόμενα από την φαρμακοβιομηχανία (Gadipelly et al., 2014; Ahmad et al., 2022).

Η απομάκρυνση δραστικών φαρμακευτικών ουσιών μέσω νανοδιήθησης αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική προσέγγιση, λόγω του μοριακού βάρους που αυτές διαθέτουν. Σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες, τα ποσοστά ανάκτησης ουσιών από λύματα μονάδων παραγωγής φαρμάκων ανέρχονται σε περισσότερο από 90%, παρέχοντας υψηλή ποιότητα

του νερού που έχει υποστεί επεξεργασία, καθώς και την δυνατότητα της ασφαλούς επαναχρησιμοποίησης του εντός της παραγωγικής μονάδας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα εφαρμογής της νανοδιήθησης στην φαρμακοβιομηχανία έχουν αναφερθεί για την δέσμευση αντιβιοτικών, όπως είναι η αμοξυκιλλίνη, δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και ενδοκρινικών διαταρακτών (Yangali-Quintanilla et al., 2010; Azais et al., 2014; Gadipelly et al., 2014; Ahmad et al., 2022).

5.1.5 Ηλεκτροδιάλυση

Η ηλεκτροδιάλυση αποτελεί μια ιδιαίτερα υποσχόμενη ηλεκτροχημική τεχνολογία μεμβρανών για την συγκέντρωση και ανάκτηση θρεπτικών αλάτων από τα απόβλητα. Πρόκειται για μια μέθοδο όπου η δημιουργία ηλεκτρικού πεδίου συνεχούς ρεύματος οδηγεί στην μετακίνηση των ανιόντων και των κατιόντων των θρεπτικών αλάτων προς την άνοδο και την κάθοδο, αντίστοιχα, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός και η ανάκτηση τους από τα υγρά απόβλητα. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η μέθοδος της ηλεκτροδιάλυσης χαρακτηρίζεται από χαμηλές ενεργειακές απαιτήσεις, προκαλεί περιορισμένη περιβαλλοντική επιβάρυνση, ενώ η εφαρμογή και ο αυτοματισμός της μεθόδου θεωρείται ως ιδιαίτερα εύκολος. Ωστόσο, όσον αφορά τον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας, δεν αποτελεί μια ιδανική μέθοδο για την περαιτέρω ανάκτηση άλλων επιβλαβών και τοξικών παραγόντων. Περιορισμένες μελέτες έχουν αναφερθεί στην εφαρμογή της ηλεκτροδιάλυσης για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών, αναφέροντας ωστόσο αξιοσημείωτα αποτελέσματα όσον αφορά την απόδοση του συστήματος επεξεργασίας (Pronk et al., 2006; Guo et al., 2017; Arola et al., 2019).

5.2 Προσρόφηση

Η προσρόφηση αποτελεί μια μέθοδο επεξεργασίας υγρών αποβλήτων κατά την οποία χρησιμοποιούνται στερεά πορώδη υλικά με σκοπό την απορρόφηση των ρύπων από αυτά και την τελική ανάκτηση ή απομάκρυνσή τους. Στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ως κατάλληλα πορώδη υλικά ο ενεργός άνθρακας, το πυρίτιο και άλλα. Η τεχνολογία της προσρόφησης προσφέρει ικανοποιητική μείωση οργανικών ρύπων στα υγρά απόβλητα, ωστόσο χαρακτηρίζεται από υψηλό κόστος των προσροφητικών υλικών (Τζάθας, 2010; Guo et al., 2017; Li & Yang, 2018).

Ο ενεργός άνθρακας αποτελεί ένα μέσο επεξεργασμένου άνθρακα που διαθέτει μικροπόρους κατάλληλους για την προσρόφηση μορίων. Ως προσροφητικό υλικό, ο

ενεργοποιημένος άνθρακας βρίσκει ευρεία χρήση σε συστήματα επεξεργασίας υγρών αποβλήτων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που προέρχονται από βιομηχανίες φαρμάκων. Τα πλεονεκτήματα που χαρακτηρίζουν το υλικό αυτό αναφέρονται στην μεγάλη ειδική επιφάνεια, την πολυεπίπεδη δομή των πόρων, την υψηλή προσροφητική ικανότητα και την σταθερή χημική κατάσταση. Η χρήση του θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική όσον αφορά την επεξεργασία αποβλήτων βιομηχανικής προέλευσης, με υψηλή τοξικότητα (Guo et al., 2017; Ghazal et al., 2022).

Δύο τύποι ενεργού άνθρακα χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία λυμάτων, ο κονιορτοποιημένος ενεργός άνθρακας και ο κοκκώδης ενεργός άνθρακας. Ο κονιορτοποιημένος ενεργός άνθρακας προσφέρει υψηλότερη απόδοση, διαθέτει όμως υψηλότερο κόστος, ενώ η ολοκλήρωση της διαδικασίας απαιτεί ένα επιπρόσθετο στάδιο διήθησης (Gadipelly et al., 2014; Phoon et al., 2020; Tiwari et al., 2020). Η χρήση του κοκκώδους ενεργού άνθρακα έχει εφαρμοστεί για την απομάκρυνση τοξικών ρύπων σε απόβλητα μονάδας παραγωγής φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, οι Ng et al. (2014) αναφέρουν ότι η χρήση του κοκκώδους άνθρακα σε στήλες οδήγησε στην επιτυχή δέσμευση βαρέων μετάλλων και φαινόλης, σε ποσοστά που κυμάνθηκαν μεταξύ 90% έως 96% επί των αρχικών συγκεντρώσεων στο ρεύμα των αποβλήτων. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την μελέτη των Cyr et al. (2002), όπου η χρήση στηλών κοκκώδους ενεργού άνθρακα επέτρεψε την αφαίρεση υδραργύρου και χαλκού με υψηλές αποδόσεις, από ρεύμα υγρών αποβλήτων χημικής φαρμακευτικής σύνθεσης. Οι Llado et al. (2016) ανέφεραν επίσης την επιτυχή δέσμευση σαλικυλικού οξέος, φαινόλης και παρακεταμόλης από φαρμακευτικά απόβλητα με την χρήση ενεργού άνθρακα.

Η εν λόγω μέθοδος προσρόφησης συχνά χρησιμοποιείται ως ένα στάδιο επεξεργασίας μετά από την προ-επεξεργασία των υγρών αποβλήτων με στόχο την δέσμευση των τοξικών αρωματικών ενώσεων. Αν και όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των μελετών που προαναφέρθηκαν, η αποδοτικότητα της μεθόδου χαρακτηρίζεται υψηλή, ωστόσο ορισμένοι παράγοντες φαίνεται ότι επιδρούν αρνητικά στην εφαρμογή της. Πέραν του υψηλού κόστους, ως σημαντικότερος εξ αυτών αναφέρεται το γεγονός ότι οι ρύποι στόχοι που προσροφούνται δεν υπόκεινται σε μετατροπή σε άλλες μορφές. Επομένως, η τελική απόρριψη των υγρών αποβλήτων στο περιβάλλον απαιτεί περαιτέρω βήματα για την ολοκλήρωση της αποικοδόμησης των ρύπων που εμπεριέχονται σε αυτά (Tiwari et al., 2020; Ghazal et al., 2022).

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει επικεντρωθεί στην δημιουργία νέων προσροφητικών υλικών, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή εκλεκτικότητα και απόδοση αναφορικά με την δέσμευση φαρμακευτικών ουσιών. Ως παραδείγματα αντίστοιχων υλικών, έχουν αναφερθεί τα πολυμερή και τα κεραμικά υλικά, ενώ η απόδοση τους έχει μελετηθεί για φαρμακευτικές ουσίες, όπως είναι η αμοξικιλίνη, η πενικιλίνη, η τετρακυκλίνη και άλλα (Τζάθας, 2010; Eniola et al., 2019; Ravi et al., 2020; Eniola et al., 2022). Εκτενής αναφορά στην ικανότητα δέσμευσης των φαρμακευτικών ουσιών από διάφορα προσροφητικά υλικά παρατίθεται στην μελέτη των Eniola et al. (2022).

5.3 Προηγμένες μέθοδοι οξειδωσης

Οι προηγμένες μέθοδοι οξειδωσης απαιτούν την προσθήκη ενός χημικού παράγοντα, όπως είναι το όζον, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και τα οξείδια των μετάλλων, καθώς και μια πηγή ενέργειας (ηλεκτρισμός, υπεριώδης ακτινοβολία κλπ) προκειμένου να ολοκληρωθεί η αντίδραση της οξειδωσης. Η αρχή της λειτουργίας των μεθόδων αυτών έγκειται στην δημιουργία αντιδρώντων για την αποικοδόμηση των οργανικών ρύπων που εντοπίζονται στα υγρά απόβλητα, επιφέροντας μεταβολές στην λειτουργική ομάδα και την πολικότητα του ρύπου. Καθώς οι φαρμακευτικές ουσίες χαρακτηρίζονται ως βιολογικά δραστικές ουσίες, η επεξεργασία τους με την χρήση προηγμένων μεθόδων οξειδωσης οδηγεί στην μετατροπή της χημικής τους δομής και στην απώλεια της δραστηρότητας τους. Οι εν λόγω μέθοδοι χρησιμοποιούνται ευρέως στον φαρμακευτικό κλάδο για την επεξεργασία υγρών αποβλήτων είτε μεμονωμένα, είτε συνδυαστικά με βιολογικά συστήματα επεξεργασίας. Πρόκειται για προσεγγίσεις που χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα φιλικές προς το περιβάλλον, προσφέρουν υψηλές αποδόσεις, ενώ δεν παρατηρείται παραγωγή τοξικών και επικίνδυνων παραπροϊόντων. Ωστόσο, η χρήση αντίστοιχων μεθόδων αυξάνει σημαντικά το κόστος επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων. Οι σημαντικότερες μέθοδοι που εντοπίζονται σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία είναι η ηλεκτροχημική οξειδωση, ο οζονισμός, η μέθοδος Fenton και η φωτοκατάλυση. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω μεθόδων αποτελεί ο σχηματισμός ριζών υδροξυλίου προκειμένου αυτές να δράσουν ως η κύρια ομάδα χημικών ουσιών για την αποδόμηση των ρυπογόνων παραγόντων (Guo et al., 2017; Li & Yang, 2018; Miklos et al., 2018; Phoon et al., 2020; Tiwari et al., 2020; Eniola et al., 2022; Ghazal et al., 2022; Pandis et al., 2022).

Οι κυριότεροι φαρμακευτικοί ρύποι που έχουν μελετηθεί για την δυνατότητα απομάκρυνσης τους από υγρά απόβλητα μέσω των εν λόγω μεθόδων περιλαμβάνουν την δικλοφενάκη, την καρβαμαζεπίνη, την σουλφαμεθοξαζόλη, το κλοφιβρικό οξύ και την 17β-οιστραδιόλη. Όσον αφορά την αποδοτικότητα των προηγμένων μεθόδων οξείδωσης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν και οι τεχνολογίες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε πλήρη αποδόμηση ενός φαρμακευτικού ρύπου, ωστόσο δεν επιτελείται πλήρης ανοργανοποίηση των υγρών αποβλήτων. Επομένως, καθώς δημιουργούνται παραπροϊόντα χαμηλότερης τοξικότητας που αποδομούνται με μεγαλύτερη ευκολία, ένα στάδιο επεξεργασίας προηγμένης μεθόδου οξείδωσης θα πρέπει να ακολουθείται από κάποιο στάδιο βιολογικής επεξεργασίας (Klavarioti et al., 2009; Oller et al., 2011).

5.3.1 Ηλεκτροχημική οξείδωση

Η ηλεκτροχημική οξείδωση περιλαμβάνει τον *in situ* σχηματισμό οξειδωτικών ειδών, όπως είναι οι ρίζες υδροξυλίου, μέσω ανοδικής οξείδωσης ή μέσω της προσθήκης αντιδραστηρίου Fenton, το οποίο διαθέτει την ιδιότητα μη εκλεκτικής ανοργανοποίησης των οργανικών ρύπων που εντοπίζονται στα υγρά απόβλητα, μέσω αντιδράσεων αφυδρογόνωσης και υδροξυλίωσης. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, στην κατηγορία των μεθόδων ηλεκτροχημικής οξείδωσης συγκαταλέγονται η ανοδική οξείδωση, η οξείδωση ηλεκτρο-Fenton, η οξείδωση φωτοηλεκτρο-Fenton και η διεργασία οξείδωσης με την χρήση υπερήχων και ηλεκτρο-Fenton. Χαρακτηριστικό των μεθόδων αυτών αποτελεί η χρήση της άμεσης ή έμμεσης επίδρασης του ηλεκτρικού ρεύματος με σκοπό την οξείδωση και καταστροφή του ρυπογόνου παράγοντα. Γενικότερα, η ηλεκτροχημική οξείδωση των ρύπων μπορεί να επιτευχθεί με ηλεκτροχημική μετατροπή, είτε με ηλεκτροχημική καύση. Η ηλεκτροχημική μετατροπή αναφέρεται στην μετατροπή των μη βιοδιασπώμενων οργανικών ρυπαντών σε αποδομήσιμες ενώσεις. Αντιθέτως, η ηλεκτροχημική καύση οδηγεί στην παραγωγή νερού και διοξειδίου του άνθρακα, χωρίς να απαιτείται κάποιο περαιτέρω στάδιο επεξεργασίας (Phoon et al., 2020; Tiwari et al., 2020; Στεργιόπουλος, 2021).

Η ρίζα του υδροξυλίου χαρακτηρίζεται από υψηλή δραστηριότητα, για αυτό και οδηγεί στην αποδόμηση ανθεκτικών ρύπων με υψηλή ταχύτητα, ενώ χρησιμοποιείται ευρέως σε τεχνολογίες επεξεργασίας αποβλήτων. Επιπλέον, τα οξειδωμένα προϊόντα που προκύπτουν μπορούν να αποικοδομηθούν πιο εύκολα καθώς αποτελούνται από ανόργανα άλατα, νερό και διοξείδιο του άνθρακα. Όσον αφορά την επεξεργασία υγρών αποβλήτων με την μέθοδο

της ηλεκτροχημικής οξείδωσης, πληθώρα επιστημονικών μελετών έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ειδικότερα, η ηλεκτροχημική οξείδωση έχει χρησιμοποιηθεί για την επεξεργασία λυμάτων που περιείχαν υπολείμματα φαρμάκων, όπως είναι η ιβουπροφαίνη, η δικλοφενάκη, η καρβαμαζεπίνη και η προπρανολόλη. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν την πλήρη αποδόμηση των ρύπων αυτών. Επιπλέον, υγρά απόβλητα με υψηλές συγκεντρώσεις παρακεταμόλης και δικλοφενάκης υπέστησαν επιτυχή επεξεργασία μέσω ηλεκτροχημικής μεθόδου. Η απόδοση της μεθόδου αναφορικά με την απομάκρυνση του TOC ανέρχεται σε ποσοστό ίσο με 97% (Brillas et al., 2005; Brillas et al., 2010; Feng et al., 2013; Gadipelly et al., 2014; Elkacmi & Bennajah, 2019; Tiwari et al., 2020; Στεργιόπουλος, 2021).

5.3.2 Φωτοκατάλυση

Ως φωτοκατάλυση ορίζεται η επιτάχυνση μιας φωτοχημικής μετατροπής μέσω της δράσης ενός καταλύτη, όπως είναι το αντιδραστήριο Fenton ή το διοξείδιο του τιτανίου. Ακολούθως, οι ρίζες που παράγονται αποδομούν τους ρύπους που εντοπίζονται στα υγρά απόβλητα με μη εκλεκτικό τρόπο. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την απόδοση της φωτοκατάλυσης κατά την επεξεργασία υγρών αποβλήτων αναφέρονται στον τύπο και την συγκέντρωση του καταλύτη που χρησιμοποιείται, στο εφαρμοζόμενο μήκος κύματος, στο pH της αντίδρασης και την ένταση του φωτός, καθώς και στο ρυπαντικό φορτίο. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος καταλύτης για την εφαρμογή της μεθόδου αυτής είναι το διοξείδιο του τιτανίου, λόγω του χαμηλού κόστους και της αποτελεσματικότητας του, της αδρανούς φύσης του και της φωτοσταθερότητας του. Η φωτοκατάλυση έχει χαρακτηριστεί ως μια αξιόπιστη τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την αποικοδόμηση της οργανικής ύλης και την μετατροπή των ρύπων σε θρεπτικά άλατα. Τα προϊόντα της φωτοκατάλυσης μπορούν μετέπειτα να απομακρυνθούν από τα υγρά απόβλητα μέσω συμβατικών μεθόδων (Dalrymple et al., 2007; Deegan et al., 2011; Kanakaraju et al., 2014; Kumar et al., 2020; Tiwari et al., 2020; Eniola et al., 2022; Farissi et al., 2022; Ghazal et al., 2022).

Επιστημονικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην χρήση της φωτοκατάλυσης ως μια μέθοδο για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών από τα λύματα (Deegan et al., 2011; Kanakaraju et al., 2014; Ghazal et al., 2022). Σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές, η μέθοδος έχει εφαρμοστεί για την απομάκρυνση αντιβιοτικών, αντιεπιληπτικών και άλλων διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών. Οι Addamo et al. (2005), σε μελέτη τους αναφέρουν την

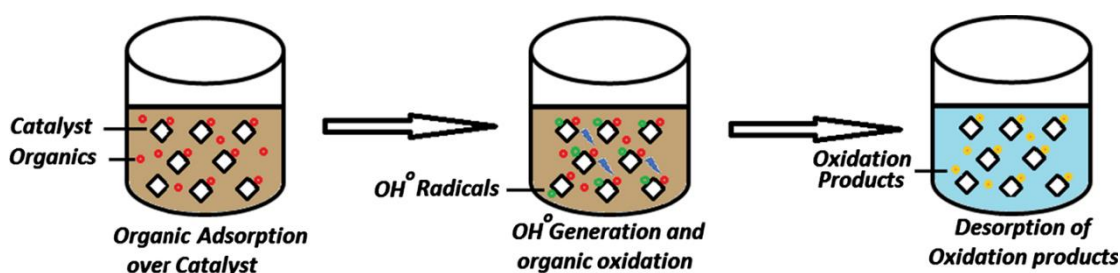
απομάκρυνση αντιβιοτικών ουσιών κατά 95%, όταν η φωτοκαταλυτική μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με υπέρυθρη ακτινοβολία. Η ίδια συνδυαστική μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί και από τους Adishkumar et al. (2010), σε υγρά απόβλητα φαρμακοβιομηχανίας με αποτέλεσμα την ενισχυμένη απομάκρυνση φαινόλης και COD. Επιπλέον, η μελέτη των Achilleos et al. (2010), κατέδειξε την επιτυχή αποδόμηση ιβουπροφαίνης από υγρά λύματα, με εφαρμογή της φωτοκαταλυτικής μεθόδου σε συνδυασμό με υπέρυθρη και προσομοιωμένη ηλιακή ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα της έρευνας επισημαίνουν την καταλληλότητα της εν λόγω προσέγγισης για την μετα-δευτεροβάθμια επεξεργασία υγρών αποβλήτων.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί σε πληθώρα μελετών, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η εφαρμογή της μεθόδου, λόγω μη εκλεκτικότητας των ρύπων στόχων, μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή διαφόρων παρα-προϊόντων. Η παρατήρηση διαφορετικών ποσοστών απόδοσης της μεθόδου για τους ίδιους ρυπογόνους παράγοντες και η παρατηρούμενη ανομοιογένεια στον σχηματισμό παρα-προϊόντων μετά το πέρας της φωτοκατάλυσης, αποτελούν ζητήματα που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Για τους λόγους αυτούς, θεωρείται ότι ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να δοθεί στον καθορισμό της χρησιμοποιούμενης ποσότητας καταλύτη για την επιτυχή επεξεργασία υγρών αποβλήτων, καθώς και για τις παραμέτρους της αντίδρασης (Kanakaraju et al., 2014; Phoon et al., 2020).

5.3.3 Οξείδωση Fenton

Η οξείδωση Fenton (Εικόνα 4) περιλαμβάνει την παραγωγή ριζών υδροξυλίου μέσω της αντίδρασης του υπεροξειδίου του υδρογόνου με ιόντα τρισθενούς και δισθενούς σιδήρου. Πρόκειται για μια ετερογενή αντίδραση στην οποία ο σίδηρος κατέχει τον ρόλο του καταλύτη. Λόγω της γενικότερης αφθονίας του σιδήρου ως πρώτη ύλη, η μέθοδος της οξείδωσης Fenton χαρακτηρίζεται ως μια ιδιαίτερα βιώσιμη πρακτική επεξεργασίας των υγρών λυμάτων. Επιπλέον, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί την πιο αποδοτική οξειδωτική μέθοδο επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων. Ωστόσο, ένα σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί η παραγωγή υψηλών ποσοτήτων ιλύος σιδήρου, λόγω της λειτουργίας αυτού ως καταλύτη της αντίδρασης. Επιπροσθέτως, η πορεία της οξείδωσης Fenton εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το pH, ενώ δυσκολίες επίσης παρουσιάζονται κατά την ανακύκλωση του χρησιμοποιούμενου καταλύτη. Για την εξάλειψη των ζητημάτων αυτών, έχει προταθεί η αντικατάσταση του σιδήρου με κάποιο άλλο μέταλλο που θα

μπορούσε να λειτουργήσει ως καταλύτης, καθώς και η χρήση της μεθόδου συνδυαστικά με κάποια άλλη τεχνολογία. Η διεργασία Fenton χρησιμοποιείται ιδανικά ως ένα στάδιο προεπεξεργασίας, για την μετατροπή των μη αποδομήσιμων φαρμακευτικών ρύπων και την αύξηση της απόδοσης των μετέπειτα εφαρμοζόμενων βιολογικών εφαρμογών (Alaton et al., 2004; Gadipelly et al., 2014; Oturan & Aaron, 2014; Guo et al., 2017; Li & Yang, 2018; Στεργιόπουλος, 2021).



Εικόνα 5. Ετερογενής οξείδωση Fenton: Προσρόφηση των οργανικών ουσιών στην επιφάνεια του καταλύτη. Παραγωγή ριζών υδροξυλίου μέσω ενεργών θέσεων στην επιφάνεια του καταλύτη και οξείδωση των οργανικών ρύπων. Εκρόφιση των προϊόντων της οξείδωσης από την επιφάνεια του καταλύτη (Πηγή: Hussain et al., 2021).

Αναφορικά με την απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών από υγρά απόβλητα με χρήση της οξείδωσης Fenton, οι Arslan-Alaton & Dogruel (2004) αναφέρουν την πλήρη απομάκρυνση πενικιλίνης μετά από 40 λεπτά εφαρμογής της μεθόδου σε συνδυασμό με την επίδραση υπέρυθρης ακτινοβολίας. Επιπρόσθετα, σε μελέτη έχει αναφερθεί η απομάκρυνση σε υψηλό ποσοστό του COD, κατά την εφαρμογή της οξείδωσης Fenton σε υγρά απόβλητα που περιείχαν παρακεταμόλη και χλωραμφενικόλη (Badawy et al., 2009). Η απομάκρυνση ιβουπροφαίνης από υγρά απόβλητα με εξαιρετικά υψηλή απόδοση επετεύχθη με την χρήση της αντίδρασης Fenton σε συνδυασμό με την χρήση υπερήχων υψηλής συχνότητας (Adityosulindro et al., 2017). Ακόμα, υψηλή ικανότητα αποδόμησης φαρμακευτικών ουσιών έχει αναφερθεί κατά την εφαρμογή της μεθόδου φωτο-Fenton σε δείγματα υγρών αποβλήτων. Οι συγγραφείς της μελέτης ανέφεραν ικανοποιητική απομάκρυνση της ιβουπροφαίνης, της ερυθρομυκίνης, της δικλοφενάκης και του TOC (Rodriguez-gil et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και από τους Dong et al. (2019).

5.3.4 Οζονισμός

Το όζον χαρακτηρίζεται ως ένα ισχυρό οξειδωτικό, το οποίο όταν βρεθεί στο νερό σχηματίζει ιδιαίτερα ισχυρούς οξειδωτικούς παράγοντες, τις ρίζες υδροξυλίου, οι οποίες προκαλούν έμμεση οξείδωση των ρύπων. Επιπλέον, με την χρήση ηλεκτρόφιλου μηχανισμού, το όζον μπορεί να προσβάλλει στοχευόμενες λειτουργικές μονάδες των μορίων των οργανικών ρύπων. Οι αντιδράσεις που επιτελούνται κατά τη δεύτερη περίπτωση του άμεσου οζονισμού, λαμβάνουν χώρα σε περιβάλλον χαμηλού pH και διασπών τις οργανικές ενώσεις σε λιπαρά οξέα. Η οξείδωση ρύπων μέσω οζονισμού ευνοείται από τις αυξημένες τιμές pH, λόγω της επακόλουθης αυξημένης παραγωγής ριζών υδροξυλίου. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι τεχνικές οζονισμού μπορούν να ενισχυθούν όσον αφορά την αποδοτικότητά τους, όταν συνδυάζονται με ακτινοβολία, υπεροξειδίου του υδρογόνου ή μέταλλα που λειτουργούν ως καταλύτες. Το κύριο πλεονέκτημα των διεργασιών οζονισμού για την απομάκρυνση ρύπων από τα υγρά απόβλητα έγκειται στην δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου κατά την ροή των αποβλήτων με υψηλή ταχύτητα, καθώς και σε υγρά λύματα τα οποία παρουσιάζουν διακυμάνσεις αναφορικά με την σύστασή τους. Επιπλέον, οι διεργασίες του οζονισμού επηρεάζονται από την παρουσία αιωρούμενων στερεών σωματιδίων και οργανικής ύλης, διττανθρακικών ιόντων και ιόντων χλωρίου, καθώς και από τις συνθήκες pH και θερμοκρασίας που επικρατούν στο σύστημα επεξεργασίας (Gome & Upadhyay, 2013; Phoon et al., 2020; Tiwari et al., 2020; Ghazal et al., 2022).

Ο οζονισμός θεωρείται μια κατάλληλη μέθοδος για την προ-επεξεργασία υγρών αποβλήτων με υψηλή συγκέντρωση μη βιοδιασπώμενων ρύπων ή για την προηγμένη επεξεργασία λυμάτων που έχουν ήδη υποστεί κάποιο στάδιο επεξεργασίας με βιολογικές μεθόδους, λόγω της αποτελεσματικότητας της μεθόδου παρουσία οργανικών ρύπων υψηλής σταθερότητας. Η εν λόγω μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την επεξεργασία πόσιμου νερού, καθώς και για την επεξεργασία λυμάτων επιβαρυμένα με αντιβιοτικά. Σύμφωνα με μελέτη των Homem & Santos (2011), ο οζονισμός έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αποδόμηση αντιβιοτικών ουσιών όπως είναι οι λινκοσαμίδες, κινολόνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες και οι σουλφοναμίδες, ενώ τα προϊόντα της επεξεργασίας βρέθηκε ότι διέθεταν χαμηλότερη τοξικότητα. Ωστόσο, η εφαρμογή της μεθόδου είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση χαμηλού ποσοστού της ολικής συγκέντρωσης οργανικού άνθρακα. Τα αποτελέσματα μιας ακόμα μελέτης επισημαίνουν την επιτυχή απομάκρυνση φλουμεκίνης με την χρήση

οζονισμού από τα λύματα, καθώς και την μείωση της τοξικότητας αυτών μετά το πέρας της διεργασίας (Klavarioti et al., 2009; Homem & Santos, 2011; Feng et al., 2016; Li & Yang, 2018; Ghazal et al., 2022).

5.4 Βιολογικές διεργασίες

Οι συμβατικές χημικές μέθοδοι επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων που προκύπτουν από τις μονάδες παραγωγής φαρμάκων μπορούν να χαρακτηριστούν ως ανεπαρκείς και λιγότερο αποδοτικές, λόγω της πολύπλοκης σύνθεσης του ρυπαντικού φορτίου που εντοπίζεται στα απόβλητα βιομηχανικής προέλευσης. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται η παραγωγή σύνθετων και τοξικών παρα-προϊόντων κατά την εφαρμογή ανάλογων μεθοδολογιών, τα οποία προκαλούν περαιτέρω περιβαλλοντική μόλυνση των χειρσαίων και υδάτινων πόρων. Σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες, σημαντικό επίσης μειονέκτημα των φυσικοχημικών μεθόδων επεξεργασίας αποτελεί το υψηλό κόστος των χημικών υλικών και λειτουργίας των εγκαταστάσεων επεξεργασίας, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εφαρμογή τους σε βιομηχανική κλίμακα (Amin et al., 2013; Rana et al., 2017).

Οι βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας των υγρών βιομηχανικών αποβλήτων περιλαμβάνουν την χρήση μικροοργανισμών και φυτών, ενώ χαρακτηρίζονται ως μεθοδολογίες χαμηλού κόστους. Κατά την εφαρμογή των βιολογικών μεθόδων, η μικροβιακή δραστηριότητα οδηγεί σε διάσπαση των ρύπων στόχων ή στην μετατροπή τους σε άλλες μορφές. Ακολούθως, τα προϊόντα που προκύπτουν από την βιολογική επεξεργασία χαρακτηρίζονται ως λιγότερο τοξικά και διαθέτουν πιο σταθερή μορφή. Η αποικοδόμηση των ρύπων που εντοπίζονται στα υγρά απόβλητα εξαρτάται από τους εξής παράγοντες (Gadipelly et al., 2014; Guo et al., 2017; Rana et al., 2017):

- α) Τη στερεοχημεία των ενώσεων που αποτελούν τους ρύπους.
- β) Την τοξικότητα των ενώσεων που εντοπίζονται στα υγρά απόβλητα.
- γ) Τη συγκέντρωση των διαφόρων ενώσεων.
- δ) Την αποδοτικότητα των μικροβιακών στελεχών που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία.
- ε) Τις συνθήκες που επικρατούν κατά την επεξεργασία των υγρών αποβλήτων.

στ) Τον χρόνο κατακράτησης των υγρών αποβλήτων εντός της μονάδας επεξεργασίας.

ζ) Την παρουσία καθώς και τη συγκέντρωση άλλων ενώσεων.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η βιολογική επεξεργασία των υγρών αποβλήτων της φαρμακευτικής βιομηχανίας θεωρείται σε παγκόσμια κλίμακα μια ευρέως εφαρμοζόμενη στρατηγική για την απομάκρυνση των ρυπαντών. Γενικότερα, διακρίνονται δύο τύποι βιολογικών μεθόδων, οι αερόβιες και οι αναερόβιες διεργασίες. Η συμβατική μέθοδος ενεργού ιλύος και οι αερόβιοι βιοαντιδραστήρες μεμβρανών θεωρούνται από τις πιο κοινά εφαρμοζόμενες αερόβιες βιολογικές μεθόδους. Όσον αφορά την αναερόβια βιολογική επεξεργασία, βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί οι αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες μεμβρανών, οι αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες ανοδικής ροής και οι αναερόβιοι αντιδραστήρες διαλείποντος έργου (Deegan et al., 2011; Gadipelly et al., 2014; Aissaoui et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

Η επιλογή της κατάλληλης βιολογικής μεθόδου για την επεξεργασία βιομηχανικών φαρμακευτικών αποβλήτων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, ενώ κυρίως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά των προς επεξεργασία αποβλήτων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, τα απόβλητα που προέρχονται από μονάδες παραγωγής φαρμάκων χαρακτηρίζονται από υψηλή ετερογένεια, περιέχουν σύνθετα μείγματα ρύπων, ενώ συχνά η επεξεργασία τους απαιτεί την εφαρμογή δύο ή παραπάνω συστημάτων επεξεργασίας. Για τον λόγο αυτόν, συχνά οι αερόβιες και αναερόβιες βιολογικές μέθοδοι εφαρμόζονται συνδυαστικά, με στόχο την επίτευξη υψηλότερης απόδοσης (Kaya et al., 2016; Shi et al., 2017; Li & Yang, 2018; Tiwari et al., 2020). Στα υποκεφάλαια που ακολουθούν, παρατίθενται οι κυριότερες βιολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην φαρμακευτική βιομηχανία, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία.

5.4.1 Αερόβιες βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας

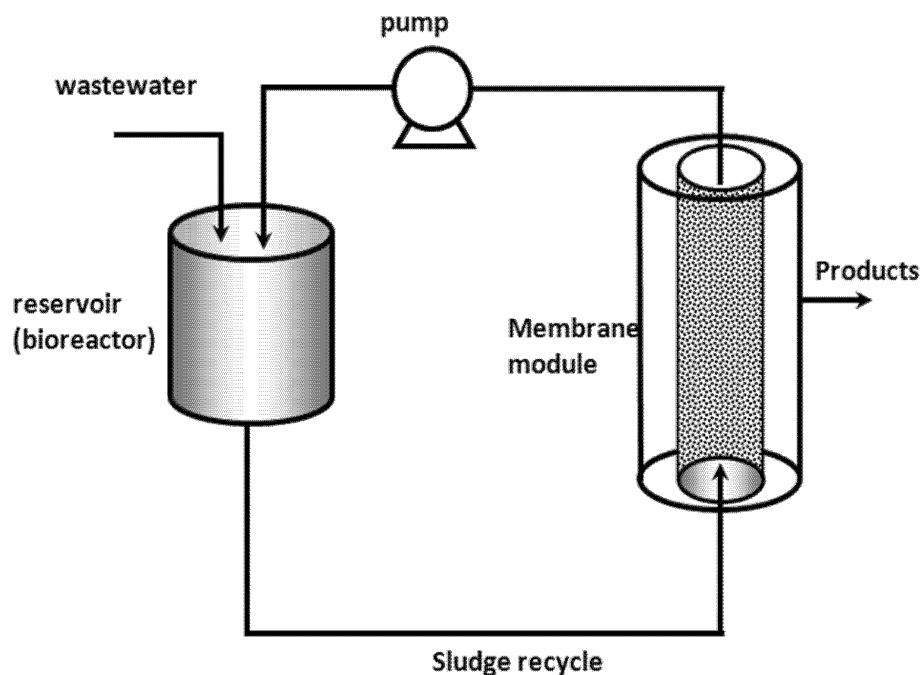
5.4.1.1 Μέθοδος ενεργού ιλύος

Η μέθοδος επεξεργασίας με την χρήση ενεργού ιλύος αποτελεί την πιο κοινή αερόβια μεθοδολογία επεξεργασίας, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορους βιομηχανικούς τομείς. Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται τόσο από χαμηλό κόστος, όσο και από ευκολία αναφορικά με την λειτουργία της εγκατάστασης επεξεργασίας. Επιστημονικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η επεξεργασία υγρών αποβλήτων με την χρήση ενεργού ιλύος

οδηγεί στην επιτυχή μείωση ρύπων, όπως είναι το COD, το BOD, ο ολικός φωσφόρος και το ολικό άζωτο. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η μέθοδος αυτή θεωρείται ανεπαρκής για την απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών από ρεύματα υγρών αποβλήτων αστικής προέλευσης, λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων των ρύπων και του σύντομου χρόνου κατακράτησης στο σύστημα. Ειδικότερα, μελέτες αναφέρουν χαμηλό ποσοστό αφαίρεσης των φαρμακευτικών ουσιών δικλοφενάκη, κλοφιβρικό οξύ, φαιναζόνη, καρβαμαζεπίνη και σουλφαμεθοξαζόλη. Αντιθέτως, έχει αναφερθεί υψηλό ποσοστό αφαίρεσης αζώτου, οργανικών ρύπων, ιβουπροφαίνης, ναπροξένης, βεζαφιβράτης, αιθυνιλεστραδιόλης και άλλων οιστρογόνων από τα υγρά απόβλητα της βιομηχανίας φαρμάκων (Deegan et al., 2011; Gadipelly et al., 2014; Tiwari et al., 2020).

5.4.1.2 Αερόβιοι βιοαντιδραστήρες μεμβράνης

Η τεχνολογία των αερόβιων βιοαντιδραστήρων μεμβράνης (Εικόνα 5) βασίζεται στον συνδυασμό της συμβατικής μεθόδου ενεργού ιλύος με την διεργασία διήθησης των υγρών λυμάτων μέσω μιας μεμβράνης που διαθέτει μέγεθος πόρων μεταξύ 10nm και 0,4μm. Αυτή η μεμβράνη υπερδιήθησης διαθέτει τον ρόλο μιας δεξαμενής δευτεροβάθμιας καθίζησης και επιτρέπει τον διαχωρισμό των υγρών και στερεών υλικών της ιλύος. Η διέλευση των αποβλήτων διαμέσου της μεμβράνης επιτρέπει την κατακράτηση αιωρούμενων σωματιδίων, κολλοειδών και παθογόνων μικροοργανισμών, καθώς και την επεξεργασία υψηλού φορτίου ρύπων το οποίο ανέρχεται σε έως και 12g/l. Η χρήση της μεθόδου αυτής για την επεξεργασία φαρμακευτικών λυμάτων έχει παρουσιάσει ευρεία ανάπτυξη κατά τα τελευταία χρόνια. Πρόκειται για μεθοδολογία που χαρακτηρίζεται από χαμηλό κόστος με την οποία επιτυγχάνεται υψηλός χρόνος κατακράτησης. Επίσης, κατά την μέθοδο αυτή μπορεί να επιτευχθεί υψηλή συγκέντρωση μικροοργανισμών, έως και 20mg/l, γεγονός που επιτρέπει την υψηλή απόδοση του συστήματος αναφορικά με την αποικοδόμηση οργανικών ρύπων. Επιπροσθέτως, το παραγόμενο διήθημα χαρακτηρίζεται από υψηλή ποιότητα, ενώ δεν απαιτούνται στάδια καθίζησης και καθαρισμού της ιλύος (Delgado et al., 2011; De Cazes et al., 2014; Li & Yang, 2018; Tiwari et al., 2020; Mukesha et al., 2021).



Εικόνα 6. Ενδεικτική διάταξη αερόβιου βιοαντιδραστήρα μεμβράνης (Πηγή: De Cazes et al., 2014).

Πληθώρα επιστημονικών μελετών που έχουν διενεργηθεί αναφέρουν την επιτυχή απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών από τα λύματα με χρήση της μεθόδου αερόβιων βιοαντιδραστήρων μεμβράνης. Ειδικότερα, σε πειραματική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2009 (Radjenovic et al., 2009) βρέθηκε ότι η εφαρμογή της εν λόγω μεθόδου οδήγησε στην αποτελεσματική απομάκρυνση δικλοφενάκης, ιβουπροφαίνης, ακεταμινοφαίνης, σουλφαμεθοξαζόλης, ερυθρομυκίνης και ατενολόλης από φαρμακευτικά απόβλητα. Σύμφωνα με τους Lin et al. (2012), η μέθοδος των αερόβιων βιοαντιδραστήρων μεμβράνης έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι των οιστρογόνων, της κετοπροφαίνης και της ιβουπροφαίνης. Αντιθέτως, περιορισμένη απόδοση αναφέρεται για φαρμακευτικά προϊόντα όπως είναι η βενλαφαξίνη, η ερυθρομυκίνη, η σουλφαμεθοξαζόλη και ροξιθρομυκίνη. Όσον αφορά την απομάκρυνση ρύπων όπως είναι το COD, το BOD και τα ολικά αιωρούμενα σωματίδια, έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά απόδοσης που ανέρχονται σε πάνω από 90%. Ωστόσο, σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου θεωρείται ο σύντομος χρόνος ζωής και η υψηλή πιθανότητα επιμόλυνσης της μεμβράνης (Elmolla et al., 2012; Gadipelly et al., 2014; Rana et al., 2017; Li & Yang, 2018; Mukesha et al., 2021).

5.4.2 Αναερόβιες βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας

Οι αναερόβιες τεχνολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορους τομείς της βιομηχανίας με σκοπό την επεξεργασία υγρών αποβλήτων. Η εφαρμογή των μεθόδων αυτών βασίζεται στην αποικοδόμηση των οργανικών ρύπων μέσω της δραστηριότητας των μικροοργανισμών, έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή μεθανίου και διοξειδίου του άνθρακα. Σε βιομηχανική κλίμακα, η εφαρμογή ανάλογων τεχνολογιών επιφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως είναι η παραγωγή περιορισμένης ποσότητας ιλύος, η χαμηλή ενεργειακή απαίτηση, η δυνατότητα επεξεργασίας λυμάτων με υψηλό οργανικό φορτίο, καθώς και η παραγωγή βιοαερίων, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενέργειας (Rana et al., 2017; Tiwari et al., 2020; Lee & Liao, 2021; Eniola et al., 2022).

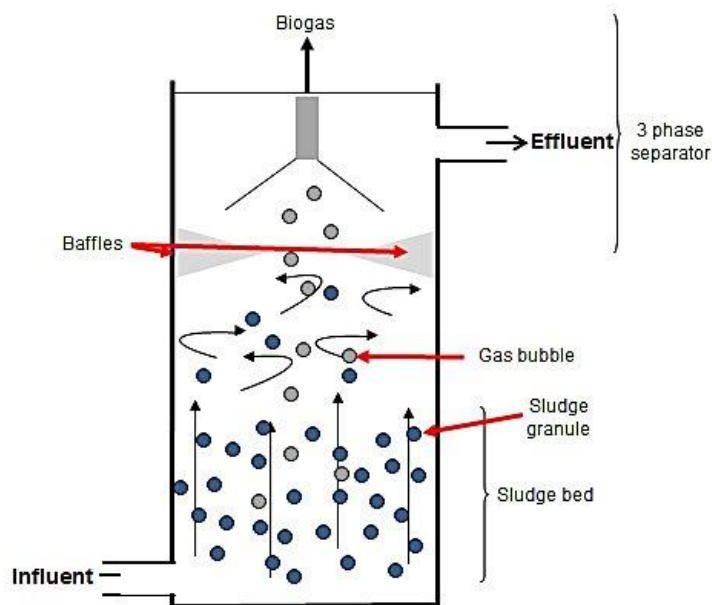
5.4.2.1 Αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες μεμβράνης

Οι αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες μεμβράνης παρέχουν ένα ιδανικό περιβάλλον ανάπτυξης μικροοργανισμών προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματική επεξεργασία υγρών βιομηχανικών λυμάτων που χαρακτηρίζονται από υψηλή αλατότητα και υψηλές συγκεντρώσεις τοξικών ρύπων. Χαρακτηριστικό αυτής της μεθόδου αποτελεί η παραγωγή διηθήματος υψηλής ποιότητας, καθώς και οι μειωμένες απαιτήσεις αναφορικά με την έκταση του χώρου εγκατάστασης. Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν την υψηλή απόδοση της μεθόδου αναφορικά με την απομάκρυνση του COD (Shi et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

5.4.2.2 Αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες ανοδικής ροής

Οι αναερόβιοι βιοαντιδραστήρες ανοδικής ροής (Εικόνα 6) θεωρούνται το πιο ευρέως εφαρμοζόμενο σύστημα επεξεργασίας υγρών αποβλήτων προερχόμενα από βιομηχανικές δραστηριότητες, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης βιομάζας που προσφέρουν, της μικροβιακής ποικιλότητας που αναπτύσσεται, του χαμηλού κόστους και της δυνατότητας επεξεργασίας αποβλήτων με κυμαινόμενο pH και θερμοκρασία. Τα εν λόγω συστήματα χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενεργών κόκκων που επιτρέπουν την ανάπτυξη και ακινητοποίηση υψηλού μικροβιακού φορτίου, εντός του αντιδραστήρα, ενώ ακολούθως μπορεί να επιτευχθεί η επεξεργασία αποβλήτων υψηλού ρυπαντικού φορτίου (Rana et al., 2017; Shi et al., 2017). Αναφορικά με την χρήση των βιοαντιδραστήρων αυτών για την επεξεργασία φαρμακευτικών λυμάτων, έχει αναφερθεί η επιτυχής απομάκρυνση COD,

BOD και αντιβιοτικών, όπως είναι η αμοξικιλίνη, από υγρά απόβλητα φαρμακοβιομηχανιών, με την χρήση θερμοφίλων και ψυχρόφιλων στελεχών. Επιπλέον, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα συστήματα αυτά θεωρούνται κατάλληλα και ως στάδια προ-επεξεργασίας των υγρών φαρμακευτικών αποβλήτων (Rana et al., 2017).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση ενός αναερόβιου βιοαντιδραστήρα ανοδικής ροής (Πηγή: Anijiofor et al., 2017).

5.4.2.3 Αντιδραστήρες διαλειπόντος έργου

Πρόκειται για ένα βιολογικό σύστημα επεξεργασίας λυμάτων το οποίο περιλαμβάνει τέσσερα στάδια, ενώ οι απαιτούμενες διεργασίες ολοκληρώνονται απουσία φωτός. Στο αρχικό στάδιο της επεξεργασίας λαμβάνει χώρα η τροφοδοσία του συστήματος με τα υγρά λύματα υψηλής περιεκτικότητας σε οργανικό φορτίο. Ακολούθως, εκκινείτε η μεταβολική δραστηριότητα των μικροοργανισμών που εντοπίζονται εντός του αντιδραστήρα και διενεργείται η αποικοδόμηση των οργανικών ρύπων, με αποτέλεσμα την παραγωγή μεθανίου και την τελική σταθεροποίηση της ιλύος. Όσον αφορά την επεξεργασία φαρμακευτικών αποβλήτων, επιστημονικές έρευνες αναφέρουν την αρνητική επίδραση των αντιβιοτικών ρύπων στην διατήρηση της υψηλής απόδοσης του συστήματος (Cetecioglu et al., 2015; Shi et al., 2017; Tiwari et al., 2020).

5.5 Υβριδικές τεχνολογίες και σύγχρονες προσεγγίσεις

Όπως αναφέρθηκε εκτενώς στα προηγούμενα υποκεφάλαια, κάθε τεχνολογία για την επεξεργασία των υγρών αποβλήτων που προκύπτουν από τις μονάδες παραγωγής φαρμάκων, χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς και πλεονεκτήματα. Τα ζητήματα αυτά που εγείρονται μπορεί να σχετίζονται με την αποδοτικότητα της μεθόδου, το περιβαλλοντικό αντίκτυπο που προκύπτει από την εφαρμογή της, το οικονομικό κόστος που επιβαρύνει την μονάδα επεξεργασίας των λυμάτων, την δυνατότητα εφαρμογής της, καθώς και την συνοχή όσον αφορά το αποτέλεσμα της επεξεργασίας. Επομένως, με στόχο την αντιμετώπιση των ζητημάτων αυτών, έχουν αναπτυχθεί υβριδικές τεχνολογίες, στις οποίες χρησιμοποιούνται συνδυαστικά δύο ή περισσότερες από τις ήδη υπάρχουσες φυσικοχημικές και βιολογικές μεθόδους επεξεργασίας. Επιπλέον, βιβλιογραφικές πηγές αναφέρουν ότι η εφαρμογή υβριδικών μεθόδων επεξεργασίας υγρών αποβλήτων αποτελεί μείζονος σημασίας για τον κλάδο των βιομηχανιών (Moravnej et al., 2020; Phoon et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Eniola et al., 2022; Ghazal et al., 2022).

Οι βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας δεν χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα αποτελεσματικές για την ανοργανοποίηση των ρύπων που εντοπίζονται στα φαρμακευτικά λύματα, ενώ η παρουσία αντιβιοτικών και φαινόλης επιδρούν αρνητικά στις απαραίτητες για την ολοκλήρωση της βιολογικής διεργασίας, μικροβιακές κοινότητες. Αναφορικά με τις προηγμένες μεθόδους οξείδωσης, η πλειοψηφία των διαθέσιμων τεχνολογιών διαθέτει υψηλό οικονομικό και ενεργειακό κόστος και οδηγεί στην δημιουργία τοξικών προϊόντων. Επιπροσθέτως, η χρήση χημικών ουσιών, το υψηλό pH για την ενίσχυση των μηχανισμών οξείδωσης, φαίνεται ότι αυξάνουν σημαντικά το κόστος της μεθόδου. Για τους λόγους αυτούς, ο συνδυασμός των δύο αυτών τύπων μεθόδων θεωρείται ότι παρέχει μια αξιοσημείωτη αποτελεσματική υβριδική λύση για την επεξεργασία των υγρών αποβλήτων (Tiwari et al., 2020; Ghazal et al., 2022).

Η εφαρμογή της τεχνολογίας του οζονισμού σε συνδυασμό με μεθοδολογίες μεμβρανών διήθησης αποτελεί μια υβριδική μέθοδο που έχει μελετηθεί για την απόδοση της επεξεργασίας φαρμακευτικών λυμάτων. Σύμφωνα με πειραματική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε οζονισμός και αναερόβιος βιοαντιδραστήρας μεμβράνης, το ποσοστό απομάκρυνσης των ρύπων ανήλθε σε 90% έως 99%, καθώς ο οζονισμός στην αρχή της επεξεργασίας επέτρεψε την μείωση του σουλφιδίου (Kaya et al., 2017). Οι Helmig et al.

(2005), χρησιμοποίησαν μια παρόμοια υβριδική προσέγγιση συνδυάζοντας την προ-επεξεργασία φαρμακευτικών λυμάτων με την μέθοδο του οζονισμού, ενώ στην συνέχεια ακολούθησε επεξεργασία των αποβλήτων με αναερόβιο βιοαντιδραστήρα μεμβράνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αφαίρεση του COD και των αιωρούμενων στερεών σωματιδίων σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά. Επίσης, η βιολογική επεξεργασία που ακολούθησε οδήγησε σε πλήρη αφαίρεση των ρύπων. Σε μια ακόμα μελέτη, αναφέρεται η προ-επεξεργασία φαρμακευτικών υγρών αποβλήτων με διεργασία Fenton, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη απόδοση αποικοδόμησης στα μετέπειτα στάδια βιολογικών προσεγγίσεων (Badawy et al., 2009).

Όσον αφορά τις προηγμένες μεθοδολογίες οξειδωσης, αν και η αποτελεσματικότητά τους έχει κριθεί ως ιδιαίτερα ικανοποιητική, το υψηλό κόστος εφαρμογής των τεχνολογιών αυτών χαρακτηρίζεται ως απαγορευτικό σε βιομηχανική κλίμακα. Με σκοπό την αντιμετώπιση του ζητήματος αυτού, οι μέθοδοι οξειδωσης συχνά μπορούν να συνδυαστούν με μεθόδους προσρόφησης, μεμβρανών διαχωρισμού και τις διάφορες βιολογικές προσεγγίσεις. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, οι διεργασίες οξειδωσης συνήθως αποτελούν κάποιο στάδιο προ-επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων, έτσι ώστε η αύξηση της βιοαποικοδόμησης στα επόμενα στάδια να οδηγήσει σε βελτιστοποίηση της συνολικής επεξεργασίας και μείωση του κόστους αυτής, ιδιαίτερα στην περίπτωση υψηλού ρυπογόνου φορτίου βιομηχανικής προέλευση (Patel et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Ghazal et al., 2022).

Οι Rosman et al. (2018) χρησιμοποίησαν την τεχνολογία μεμβρανών διήθησης σε συνδυασμό με τις προηγμένες διεργασίες οξειδωσης, με σκοπό να ενισχύσουν την απόδοση της οξειδωσης και να αποφευχθεί η συσσώρευση υλικών στην επιφάνεια της μεμβράνης, κατά την επεξεργασία φαρμακευτικών λυμάτων. Τα αποτελέσματα της πειραματικής τους μελέτης έδειξαν ότι η υβριδική μέθοδος παρέχει υψηλότερες αποδόσεις αναφορικά με την μετατροπή και αφαίρεση των ρύπων, συγκριτικά με την εφαρμογή των δύο συμβατικών μεθόδων μεμονωμένα. Οι Patel et al. (2020) χρησιμοποίησαν προηγμένες μεθόδους οξειδωσης σε συνδυασμό με την τεχνολογία προσρόφησης για την επεξεργασία φαρμακευτικών και βιομηχανικών αποβλήτων. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε προηγμένη μέθοδος οξειδωσης με όζον και υπεροξείδιο του υδρογόνου, ενώ οι παραγόμενοι μεταβολίτες απομακρύνθηκαν στη συνέχεια με προσρόφηση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης επετεύχθη μείωση του COD κατά έως και 92,7%, ενώ

σημειώθηκε σημαντική μείωση όλων των ρυπογόνων παραμέτρων που καθορίζουν την τελική ποιότητα του επεξεργασμένου λύματος. Επίσης, η επίδραση του όζοντος φαίνεται ότι ενισχύθηκε παρουσία των ελεύθερων ριζών υδροξυλίου, επιταχύνοντας της αποδόμηση των ρύπων.

Η ανάπτυξη των υβριδικών τεχνολογιών φαίνεται ότι έχει οδηγήσει σε σημαντικές βελτιώσεις όσον αφορά την απομάκρυνση φαρμακευτικών ουσιών από τα λύματα, ωστόσο ο κλάδος αυτός επιφέρει περαιτέρω εξέλιξη. Οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην απλοποίηση των χρησιμοποιούμενων τεχνολογιών και την μείωση του λειτουργικού τους κόστους. Τα τελευταία χρόνια νέες τεχνολογίες έχουν αναπτυχθεί προς αυτόν τον σκοπό με αξιοσημείωτο παράδειγμα αυτό των νανοϋλικών. Πρόκειται για υλικά που διαθέτουν μέγεθος μεταξύ 1 και 100nm, προσφέρουν μεγάλη ειδική επιφάνεια και επομένως προσφέρονται για βέλτιστη προσρόφηση και επιλεκτικότητα ρύπων, υψηλή δραστηριότητα και απόδοση. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, τα νανοϋλικά έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αφαίρεση του ρυπαντικού φορτίου των υγρών αποβλήτων. Διάφοροι τύποι υλικών της κατηγορίας αυτής έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα και περιλαμβάνουν τα νανοσωματίδια μετάλλων μηδενικού σθένους, τα νανοσωματίδια οξειδίων μετάλλων, τα νανοϋλικά άνθρακα και τα νανοςύνθετα υλικά. Όσον αφορά την χρήση τους σε μεθόδους απομάκρυνσης φαρμακευτικών ρύπων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προσροφητικά υλικά, οξειδωτικοί και ηλεκτροχημικοί καταλύτες, καθώς και φωτο-καταλύτες. Ωστόσο, θεωρείται ότι λόγω της περιβαλλοντικής επιβάρυνσης που μπορεί να προκληθεί από την χρήση νανοϋλικών, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες αναφορικά με την ανάκτησή τους (Zhang et al., 2016; Cerro-Lopez & Mendez-Rojas, 2019; Phoon et al., 2020; Ahmed et al., 2021; Fallah et al., 2021; Gonzalez-Poggini et al., 2021; Singh et al., 2021).

6. Επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων λυμάτων στην βιομηχανία φαρμάκων

Ο κλάδος της βιομηχανίας φαρμάκων χαρακτηρίζεται ως ένας από τους πιο απαιτητικούς αναφορικά με την χρήση νερού. Πληθώρα των φαρμακευτικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά την παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών απαιτούν ποσότητες νερού υψηλής ποιότητας και αυστηρών προδιαγραφών. Παράλληλα, οι εκροές που προκύπτουν από την παραγωγική διαδικασία διαθέτουν υψηλό ρυπαντικό φορτίο και τοξικούς παράγοντες. Σαν αποτέλεσμα, πολύτιμοι πόροι νερού υψηλής καθαρότητας καταναλώνονται για την παραγωγή φαρμάκων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, ενώ ταυτόχρονα ο κλάδος της φαρμακοβιομηχανίας δρα ως ένας από τους κύριους ρυπαντές των υδάτινων πόρων. Προκειμένου οι εκροές των υγρών αποβλήτων να πληρούν τα ποιοτικά όρια διάθεσης σύμφωνα με τις ισχύουσες νομοθεσίες, απαιτούνται πολύπλοκες και ιδιαίτερα δαπανηρές μεθοδολογίες επεξεργασίας (Larsson, 2014; Ghazal et al., 2022).

Οι στόχοι της βιώσιμης ανάπτυξης που έχουν τεθεί από πληθώρα φορέων σε παγκόσμιο επίπεδο στοχεύουν στην προσπάθεια μείωση της χρήσης υδάτινων πόρων σε επίπεδο παραγωγικών μονάδων. Η επαναχρησιμοποίηση του νερού αποτελεί βασική στρατηγική προς την κατεύθυνση αυτή. Ωστόσο, λόγω των ποιοτικών προτύπων και των αυστηρών συστημάτων ασφαλείας που εφαρμόζονται στην παραγωγική διαδικασία των φαρμακευτικών ουσιών, οι βιομηχανίες φαρμάκων ενδέχεται να αδυνατούν να κινηθούν προς αυτή τη κατεύθυνση. Ακολούθως, θα πρέπει να θεσπιστούν νέες στρατηγικές προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων από επιμολύνσεις της αλυσίδας παραγωγής μέσω του επαναχρησιμοποιημένου νερού (Voulvoulis, 2018; Strade et al., 2020).

6.1 Χρήσεις νερού στα πλαίσια λειτουργίας βιομηχανικής μονάδας παραγωγής φαρμάκων

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το νερό αποτελεί την βασικότερη πρώτη ύλη για την βιομηχανία φαρμάκων. Η παροχή νερού σταθερής και υψηλής ποιότητας απαιτείται τόσο για την σύνθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων, όσο και για τον καθαρισμό του τεχνικού εξοπλισμού, για την παραγωγή ατμού και για τις διεργασίες ψύξης κατά την παραγωγική διαδικασία. Γενικότερα, σύμφωνα με την διεθνή

βιβλιογραφία, τα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου νερού καθορίζονται από τον τύπο του φαρμακευτικού προϊόντος προς παραγωγή, αλλά και από το εκάστοτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ποιότητα του νερού για χρήση στην βιομηχανία φαρμάκων (Gadipelly et al., 2014; 49; EMA, 2020; Strade et al., 2020).

Το νερό πόσιμης ποιότητας είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί κατά την χημική σύνθεση όλων των ενδιάμεσων φαρμακευτικών ουσιών, δηλαδή πριν από τα στάδια απομόνωσης και καθαρισμού του τελικού προϊόντος. Επιπλέον, νερό της ίδιας ποιότητας επιτρέπεται να χρησιμοποιηθεί για τον αρχικό καθαρισμό του συνόλου του εξοπλισμού και των αντικειμένων που χρησιμοποιούνται κατά την παραγωγική διαδικασία. Ποιοτικοί έλεγχοι θα πρέπει να λαμβάνουν χώρα πριν από την κάθε χρήση του πόσιμου νερού σε οποιαδήποτε διεργασία εντός της βιομηχανικής μονάδας. Επιπλέον, το πόσιμο νερό χρησιμοποιείται για την παραγωγή διαφορετικών ποιοτικών κλασμάτων νερού, στα πλαίσια λειτουργίας της βιομηχανικής μονάδας. Τα κλάσματα αυτά αφορούν απιονισμένο νερό και νερό κατάλληλο για χρήση σε ενέσιμα προϊόντα, ενώ η διεργασία παραγωγής τους σχετίζεται με την απώλεια υψηλών ποσοτήτων υδάτινων πόρων. Στον Πίνακα 4 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των κλασμάτων αυτών, όπως έχουν καθοριστεί από τους αρμόδιους φορείς (EMA, 2020; Strade et al., 2020; WHO, 2020).

Πίνακας 4. Ποιοτικά χαρακτηριστικά νερού για χρήση στη βιομηχανία φαρμάκων (Πηγή: Strade et al., 2020).

Παράμετρος	Απιονισμένο νερό	Νερό για ενέσιμα προϊόντα
TOC (µg/L)	<500	<500
Αγωγιμότητα (µS/cm)	≤4,3 στους 20° C	1,1 στους 20° C
Νιτρικά (mg/L)	≤0,2	≤0,2
Βαρέα μέταλλα (mg/L)	≤0,1	-
Αερόβια βακτήρια	≤100 CFU/ml	≤10 CFU/ml
Ενδοτοξίνες βακτηρίων (I.U/ml)	-	≤0,25

Το απιονισμένο νερό χρησιμοποιείται για την τελική απομόνωση και τον καθαρισμό των ενεργών φαρμακευτικών συστατικών, καθώς και για την παρασκευή των μη αποστειρωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών. Επίσης, ποσότητες απιονισμένου νερού απαιτούνται για τις διαδικασίες κονιορτοποίησης και παρασκευής των δισκίων, των αλοιφών και των διαφόρων πηκτωμάτων και για την σύνθεση των φαρμάκων σε πόσιμη μορφή (σιρόπια). Ακολούθως, ο τελικός καθαρισμός του συνόλου του εξοπλισμού μετά το πέρας της παραγωγικής διαδικασίας, πραγματοποιείται με ποσότητες απιονισμένου νερού. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, απιονισμένο νερό για χρήση στην φαρμακευτική βιομηχανία μπορεί να παραχθεί μέσω τεχνολογίας ανταλλαγής ιόντων, υπερδιήθησης, αντίστροφης όσμωσης και απόσταξης (Collentro, 2016; EMA, 2020; Strade et al., 2020; WHO, 2020).

Το νερό που χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέσιμων προϊόντων χαρακτηρίζεται ως αυτό με την υψηλότερη ποιότητα. Ποσότητες αυτού του ποιοτικού κλάσματος απαιτούνται για την παραγωγή αποστειρωμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων, καθώς και προϊόντων με αυστηρά πρωτόκολλα αναφορικά με την παρουσία ενδοτοξινών. Επιπλέον, θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό των υλικών που χρησιμοποιούνται για την συσκευασία του προϊόντος. Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι οι εν λόγω ποσότητες νερού θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από απουσία μικροοργανισμών, προκειμένου να αποφευχθεί η επιμόλυνση των φαρμακευτικών τελικών προϊόντων (Jadhav et al., 2009; EMA, 2020; Strade et al., 2020; WHO, 2020).

Πέραν των περιπτώσεων που συζητήθηκαν παραπάνω, όπου ποσότητες νερού διαφορετικής ποιότητας χρησιμοποιούνται σε άμεση επαφή με τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά την παραγωγή τους, σημαντικές ποσότητες απαιτούνται επίσης και για την κάλυψη άλλων τεχνικών αναγκών της λειτουργίας της μονάδας. Αυτές αναφέρονται στην ψύξη εξοπλισμού, υλικών και προϊόντων, την παραγωγή ατμού για παραγωγή θερμότητας και υγρασίας, καθώς και για την χρήση του σε διαδικασίες αποστείρωσης (Collentro, 2016; Strade et al., 2020) .

Οι ποσότητες νερού που χρησιμοποιούνται για τις διεργασίες ψύξης υπόκεινται σε προεπεξεργασία για την ρύθμιση του pH και των περιεχόμενων θρεπτικών αλάτων, προκειμένου να προστατευθεί ο εξοπλισμός της μονάδας μετά από άμεση επαφή. Στη συνέχεια, οι ποσότητες αυτές έπειτα από έναν κύκλο χρήσης, απορρίπτονται στο σύστημα

απορροής. Όσον αφορά την παραγωγή ατμού, απαιτούνται ποσότητες διαφορετικών ποιοτικών χαρακτηριστικών, οι οποίες κυμαίνονται από κλάσματα πόσιμου νερού που έχει υποστεί τυπική επεξεργασία για την προστασία του εξοπλισμού από διάβρωση, έως νερό της υψηλότερης ποιότητας, με πλήρη απουσία χημικών ρύπων, το οποίο χρησιμοποιείται για λόγους αποστείρωσης και επομένως έρχεται σε άμεση επαφή με τα φαρμακευτικά προϊόντα ή τον εξοπλισμό της μονάδας παραγωγής (Collentro, 2016; Strade et al., 2020).

6.2 Δυνατότητες και περιορισμοί για την επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων

Η επαναχρησιμοποίηση των επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων που προέρχονται από μια μονάδα παραγωγής φαρμάκων θα μπορούσε να αποτελέσει μια ιδανική λύση για την εξοικονόμηση υδάτινων πόρων, ειδικά για έναν κλάδο με υψηλές απαιτήσεις νερού, όπως είναι αυτός της φαρμακοβιομηχανίας. Ωστόσο, ο υψηλός κίνδυνος επιμόλυνσης των φαρμάκων και οι ακόλουθες πιθανές επιπτώσεις στην δημόσια υγεία, καθώς και οι προτεινόμενες καλές παραγωγικές πρακτικές, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που περιορίζουν την ανακύκλωση του νερού στον συγκεκριμένο βιομηχανικό κλάδο. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, κάτι τέτοιο θα ήταν εφικτό μόνο στην περίπτωση της πλήρους απομάκρυνσης των ενεργών φαρμακευτικών ουσιών από τα υγρά απόβλητα, έτσι ώστε η ποιότητα των εκροών μετά το πέρας της επεξεργασίας, να προσομοιάζει με αυτή του πόσιμου νερού. Κάθε ενδεχόμενη προσπάθεια εφαρμογής ενός αντίστοιχου συστήματος επαναχρησιμοποίησης υγρών αποβλήτων θα πρέπει να μελετηθεί εκτενώς και να λάβει τις αντίστοιχες αδειοδοτήσεις εφαρμογής από τις αρμόδιες νομοθετικές και ρυθμιστικές αρχές. Επιπλέον, σημαντική θεωρείται και η αποδοχή των εν λόγω πρακτικών από το ευρύ καταναλωτικό κοινό (GMDP, 2014; Strade et al., 2020).

Όσον αφορά τα φαρμακευτικά υγρά απόβλητα που έχουν υποστεί επεξεργασία μέσω βιολογικών μεθόδων, διάφοροι παράγοντες χαρακτηρίζουν την επαναχρησιμοποίησή τους απαγορευτική. Αρχικά, το υψηλό περιεχόμενο φορτίο θρεπτικών αλάτων μπορεί να επιφέρει σημαντικές βλάβες στον εξοπλισμό της παραγωγικής μονάδας. Επιπλέον, το φορτίο αυτό συνδέεται με την ενίσχυση της μικροβιακής ανάπτυξης, γεγονός που ενέχει κινδύνους για την ασφαλή παραγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων. Επιπλέον, η πιθανή παρουσία αιωρούμενων στερεών σωματιδίων στο ανακτώμενο νερό είναι δυνατόν να

επιφέρει ανεπιθύμητες εναποθέσεις υλικού στις διάφορες επιφάνειες εντός της μονάδας (Strade et al., 2020).

Σε κάθε περίπτωση η ενδεχόμενη επαναχρησιμοποίηση υγρών αποβλήτων θα πρέπει να εξεταστεί διεξοδικά προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και ομαλή λειτουργία της βιομηχανικής μονάδας, ενώ είναι σημαντικό να αποσαφηνιστούν οι επιπτώσεις της επαφής των επεξεργασμένων υδάτων με τα τεχνικά συστήματα. Επιπλέον, μια ενδεχόμενη περίπτωση επαναχρησιμοποίησης επεξεργασμένων υδάτων θα πρέπει να συνοδεύεται από συνεχείς και λεπτομερείς ελέγχους, αναφορικά με την παρουσία διαρροών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ακόλουθη επιμόλυνση των φαρμακευτικών προϊόντων με τοξικούς και ρυπογόνους υπολειμματικούς παράγοντες. Επίσης, οι διακυμάνσεις των ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών των υγρών αποβλήτων που έχουν συζητηθεί διεξοδικά στα προηγούμενα κεφάλαια αποτελούν παραμέτρους που θα πρέπει να συνυπολογιστούν σε ένα ενδεχόμενο σύστημα ανακύκλωσης του νερού (Strade et al., 2020; Toth et al., 2020).

Προκειμένου να καταστεί εφικτή η γενικότερη επαναχρησιμοποίηση του νερού, θεωρείται απαραίτητη η τριτοβάθμια επεξεργασία των υγρών αποβλήτων, έτσι ώστε να επιτευχθεί η απομάκρυνση μικροβιακών παθογόνων, αιωρούμενων σωματιδίων και θρεπτικών αλάτων. Ο τρόπος επαναχρησιμοποίησης καθώς και οι σχετικές απαιτήσεις ποιοτικών χαρακτηριστικών, καθορίζουν τον βαθμό επεξεργασίας που θα πρέπει να ολοκληρωθεί. Τα ποιοτικά αυτά χαρακτηριστικά έχουν προσδιοριστεί από διεθνείς οργανισμούς, ενώ οι επεξεργασμένες ποσότητες ύδατος προσφέρονται για διάφορες χρήσεις, οι οποίες ταξινομούνται με βάση την επαφή των υδάτων ή μη με τα τρόφιμα και το κοινό (Rizzo et al., 2018; Voulvoulis, 2018).

Αν και όπως συζητήθηκε παραπάνω η επαναχρησιμοποίηση του επεξεργασμένου νερού ως πρώτη ύλη δεν μπορεί ακόμα να εφαρμοστεί στην παραγωγή φαρμάκων, στα πλαίσια της κυκλικής οικονομίας για την εξοικονόμηση πόρων, ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάκτηση πολύτιμων υποπροϊόντων και υλικών, μέσω της επεξεργασίας των ρευμάτων των υγρών αποβλήτων. Τα λύματα που προκύπτουν περιέχουν προϊόντα και συστατικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν άμεσα. Έτσι, καθίστανται εφικτή η επαναχρησιμοποίηση οξέων, βαρέων μετάλλων, διαλυτών και ενεργών φαρμακευτικών ουσιών, έπειτα από κατάλληλη επεξεργασία, γεγονός που συμβάλλει στην βιωσιμότητα της βιομηχανικής μονάδας. Προς

αυτή τη κατεύθυνση, ιδιαίτερα σημαντική θεωρείται και η εφαρμογή τριτοβάθμιων μεθόδων επεξεργασίας, όπως είναι οι τεχνολογίες μεμβρανών και της νανοδιήθησης (Guerra-Rodriguez et al., 2020; Strade et al., 2020; Toth et al., 2020).

Ως καινοτόμες περιπτώσεις ανάκτησης και αξιοποίησης υλικών από τα ρεύματα των υγρών αποβλήτων φαρμακοβιομηχανίας εντός της μονάδας, έχουν αναφερθεί οι εξής (Strade et al., 2020):

α) Χρήση υγρών αποβλήτων με υψηλή περιεκτικότητα αλουμινίου ως πηκτικό παράγοντα για την απομάκρυνση ενεργού ιλύος στα στάδια βιολογικής επεξεργασίας.

β) Χρήση υγρών αποβλήτων που περιέχουν ανόργανα οξέα και βάσεις για την ρύθμιση του pH σε βιοαντιβραστήρες μεμβρανών.

γ) Χρήση υγρών αποβλήτων με υψηλές συγκεντρώσεις θρεπτικών συστατικών για την ενίσχυση της ανάπτυξης των επιθυμητών μικροοργανισμών που απαιτούνται για τις μεθοδολογίες βιολογικής επεξεργασίας.

δ) Χρήση διαλυτών που έχουν ανακτηθεί, καθώς δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω μετά από ορισμένο αριθμό κύκλων χρήσης, ως μια εύκολα βιοαποικοδομήσιμη μορφή άνθρακα για την ενίσχυση του κύκλου απονιτροποίησης.

Στις ως άνω προσεγγίσεις μπορούν να προστεθούν και αξιοσημείωτα παραδείγματα συμβιωτικών σχέσεων μεταξύ βιομηχανικών μονάδων παραγωγής φαρμάκων και διαφόρων άλλων κλάδων. Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, ηγετικές φαρμακοβιομηχανίες διαθέτουν ανακτημένους διαλύτες σε βιομηχανίες χρωμάτων, επεξεργασμένες ποσότητες ιλύος για την λίπανση εκτάσεων, καθώς και υπολείμματα των διεργασιών ζύμωσης ως κτηνοτροφικά σιτηρέσια. Επιπλέον, οι διάφορες μεθοδολογίες επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων αξιοποιούνται κατάλληλα για την συμπαραγωγή ενέργειας (Khan & Ali, 2022).

7. Συμπεράσματα

Η επιβεβαιωμένη παρουσία των φαρμακευτικών ουσιών στο υδάτινο και χερσαίο περιβάλλον αποτελεί ένα ζήτημα μείζονος σημασίας που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και διαχείρισης, λόγω των κινδύνων που εγείρονται για την δημόσια υγεία και των σοβαρών περιβαλλοντικών επιπτώσεων. Η περιβαλλοντική επιβάρυνση με φαρμακευτικές ουσίες επιτελείται μέσω πληθώρας οδών, ωστόσο η κυριότερη από αυτές θεωρείται η βιομηχανία παραγωγής φαρμάκων. Τα υγρά βιομηχανικά απόβλητα που προκύπτουν από τις διεργασίες παραγωγής φαρμάκων παρουσιάζουν ιδιαίτερη παραλλακτικότητα όσον αφορά τα ποσοτικά και ποιοτικά τους χαρακτηριστικά, καθώς αυτά καθορίζονται από τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες και την ακολουθούμενη διαδικασία παραγωγής. Για τους λόγους αυτούς, ο καθορισμός ενός ενιαίου διαχειριστικού πλάνου για το σύνολο του κλάδου, δεν αποτελεί μία εφικτή λύση.

Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους κλάδους της βιομηχανίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, η σημαντική περιβαλλοντική επιβάρυνση που προκαλείται από τα φαρμακευτικά υγρά απόβλητα, καθώς και οι κίνδυνοι που εγείρονται για την δημόσια υγεία, καταδεικνύουν την ανάγκη για ανάπτυξη και εφαρμογή αποτελεσματικών και βιώσιμων μεθόδων επεξεργασίας. Κατά την πάροδο των ετών, πληθώρα επιστημονικών μελετών έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη μεθόδων επεξεργασίας, τα χαρακτηριστικά των οποίων συζητήθηκαν εκτενώς στα κεφάλαια που προηγήθηκαν. Ωστόσο, τα μειονεκτήματα των μεθόδων αυτών, όπως επίσης και το γεγονός ότι δεν καθίστανται δυνατή η πλήρης απομάκρυνση των έμμονων φαρμακευτικών ρύπων μέσω των συμβατικών μεθόδων, καθιστούν επιτακτική την ανάγκη εφαρμογής προηγμένων τεχνολογιών στα πλαίσια της βιωσιμότητας.

Όπως προκύπτει από την εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ο έμμονος χαρακτήρας των φαρμακευτικών ουσιών και ο χαμηλός βαθμός βιοαποδόμησης τους, καθιστούν ανεπαρκή την εφαρμογή μιας μεμονωμένης μεθοδολογίας για την πλήρη επεξεργασία των υγρών αποβλήτων. Φυσικές προσεγγίσεις, όπως είναι λόγου χάρη η μέθοδος της προσρόφησης και οι τεχνολογίες μεμβρανών, διαθέτουν το σημαντικό πλεονέκτημα υψηλής απόδοσης αναφορικά με την αφαίρεση ρυπογόνων ουσιών σε σύντομο χρονικό διάστημα. Παρ' όλα αυτά, τα υγρά απόβλητα χρήζουν περαιτέρω επεξεργασίας πριν από την τελική τους διάθεση, λόγω του υψηλού ρυπαντικού φορτίου που προκύπτει από την ολοκλήρωση

της διαδικασίας διαχωρισμού. Επιπλέον, το υψηλό κόστος και η πολυπλοκότητα των εν λόγω μεθόδων δυσχεραίνουν την εφαρμογή τους σε εκτεταμένη βιομηχανική κλίμακα.

Αντιθέτως, οι βιολογικές μέθοδοι επεξεργασίας των υγρών αποβλήτων χαρακτηρίζονται από πλεονεκτήματα όπως είναι το χαμηλό κόστος και η ευκολία στον χειρισμό της εφαρμογής. Ωστόσο, οι μεθοδολογίες αυτές δεν προσφέρουν ικανοποιητικές αποδόσεις απομάκρυνσης των βιολογικά σταθερών ενώσεων, θεωρούνται χρονοβόρες διεργασίες και ενέχουν τον κίνδυνο τοξικής επίδρασης των φαρμακευτικών ουσιών στο απαραίτητο μικροβιακό φορτίο και ακόλουθη αποτυχία του συστήματος. Όσον αφορά τις προηγμένες μεθόδους οξείδωσης, όπως συζητήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, οι παρατηρούμενες αποδόσεις αφαίρεσης ρύπων που έχουν προκύψει θεωρούνται σαφώς υψηλότερες, συγκριτικά με τις συμβατικές μεθοδολογίες. Ωστόσο και σε αυτές τις περιπτώσεις ενέχει ο κίνδυνος παραγωγής ιδιαίτερα τοξικών παρα-προϊόντων κατά την εφαρμογή τους.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι ο συνδυασμός και η εφαρμογή διαφορετικών μεθοδολογιών θα μπορούσε να αποβεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός. Οι υβριδικές προσεγγίσεις που έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα φαίνεται ότι μπορούν να αποτελέσουν κατάλληλες στρατηγικές για την ενισχυμένη αφαίρεση των έμμονων ρύπων. Επομένως, φυσικές και φυσικοχημικές μέθοδοι σε συνδυασμό με τις προηγμένες μεθόδους οξείδωσης, μπορούν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική υβριδική στρατηγική για την απομάκρυνση του εναπομείναντος ρυπαντικού φορτίου των υγρών λυμάτων, έπειτα από την ολοκλήρωση των βιολογικών μεθόδων επεξεργασίας.

Ένας αξιοσημείωτος αριθμός πρόσφατων και καινοτόμων μεθοδολογιών φαίνεται ότι έχουν ενισχύσει τον βαθμό βιοαποδόμησης και απομάκρυνσης των ρυπογόνων παραγόντων από τα υγρά απόβλητα φαρμακευτικής προέλευσης. Περαιτέρω επιστημονικές μελέτες απαιτούνται στον τομέα αυτόν προκειμένου οι διαχειριστικές στρατηγικές να βελτιστοποιηθούν, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης των φαρμακευτικών ρύπων, αλλά και την δυνατότητα εφαρμογής τους σε βιομηχανική κλίμακα, με βιώσιμο κόστος εφαρμογής. Επιπλέον, στα πλαίσια της κυκλικής οικονομίας και της εξοικονόμησης πολύτιμων πόρων, οι μελλοντικές επιστημονικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ανεύρεση λύσεων αναφορικά με τις δυνατότητες επαναχρησιμοποίησης των ανακτώμενων υδάτινων ποσοτήτων. Ο φαρμακευτικός κλάδος της βιομηχανίας χαρακτηρίζεται ως ένας ιδιαίτερα απαιτητικός τομέας αναφορικά με την

κατανάλωση νερού υψηλής ποιότητας. Ωστόσο, τα αυστηρά ποιοτικά πρότυπα ασφαλείας καθιστούν απαγορευτική την ανακύκλωση νερού εντός της βιομηχανικής μονάδας. Προηγμένες μέθοδοι βέλτιστης απόδοσης καθώς και η συμβολή των αρμόδιων ρυθμιστικών και νομοθετικών αρχών ενδέχεται μελλοντικά να οδηγήσουν στην χάραξη κατάλληλων διαχειριστικών πλάνων επεξεργασίας για την εξοικονόμηση πολύτιμων υδάτινων πόρων.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

- Achilleos, A., Hapeshi, E., Xekoukoulotakis, N. P., Mantzavinos, D., & Fatta-Kassinos, D. (2010). UV-A and solar photodegradation of ibuprofen and carbamazepine catalyzed by TiO₂. *Separation Science and Technology*. 45(11), 1564-1570.
- Addamo, M., Augugliaro, V., Paola, A. D., García-López, E., Loddo, V., Marci, G., Palmisano, L. (2005). Removal of drugs in aqueous systems by photoassisted degradation. *Journal of Applied Electrochemistry*. 35, 765-774.
- Adishkumar, S., Kanmani, S. (2010). Treatment of phenolic wastewaters in single baffle reactor by Solar/TiO₂/H₂O₂ process. *Desalination and Water Treatment*. 24(1-3), 67-73.
- Adityosulindro, S., Barthe, L., González-Labrada, K., Haza, U. J. J., Delmas, H., Julcour, C. (2017). Sonolysis and sono-Fenton oxidation for removal of ibuprofen in (waste) water. *Ultrasonics sonochemistry*. 39, 889-896.
- Ahmad, N. N. R., Ang, W. L., Teow, Y. H., Mohammad, A. W., Hilal, N. (2022). Nanofiltration membrane processes for water recycling, reuse and product recovery within various industries: A review. *Journal of Water Process Engineering*. 45, 102478.
- Ahmed, S. F., Mofijur, M., Nuzhat, S., Chowdhury, A. T., Rafa, N., Uddin, M. A., Inayat, A., Malia, T., Ong, H. C., Chia, W. Y., Show, P. L. (2021). Recent developments in physical, biological, chemical, and hybrid treatment techniques for removing emerging contaminants from wastewater. *Journal of hazardous materials*. 416, 125912.
- Aissaoui, S., Ouled-Haddar, H., Sifour, M., Beggah, C., Benhamada, F. (2017). Biological removal of the mixed pharmaceuticals: diclofenac, ibuprofen, and sulfamethoxazole using a bacterial consortium. *Iranian Journal of Biotechnology*. 15(2), 135.
- Akimenko, Y. V., Kazeev, K. S., Kolesnikov, S. I. (2015). Impact assessment of soil contamination with antibiotics (For example, an ordinary chernozem). *American Journal of Applied Sciences*. 12(2), 80.

- Akintonwa, A., Awodele, O., Olofinnade, A., Anyakora, C., Afolayan, G., Coker, H. (2009). Assessment of the mutagenicity of some pharmaceutical effluents. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 4, 144-150.
- Al Aukidy, M., Verlicchi, P., Voulvoulis, N. (2014). A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Science of the Total Environment*. 493, 54-64.
- Al Sharabati, M., Abokwiek, R., Al-Othman, A., Tawalbeh, M., Karaman, C., Orooji, Y., Karimi, F. (2021). Biodegradable polymers and their nano-composites for the removal of endocrine-disrupting chemicals (EDCs) from wastewater: A review. *Environmental Research*. 202, 111694.
- Alaton, I. A., Dogruel, S., Baykal, E., Gerone, G. (2004). Combined chemical and biological oxidation of penicillin formulation effluent. *Journal of Environmental Management*. 73(2), 155-163.
- Alfonso-Muniozguren, P., Serna-Galvis, E. A., Bussemaker, M., Torres-Palma, R. A., Lee, J. (2021). A review on pharmaceuticals removal from waters by single and combined biological, membrane filtration and ultrasound systems. *Ultrasonics Sonochemistry*. 76, 105656.
- Amin, A., Naik, A. R., Azhar, M., Nayak, H. (2013). Bioremediation of different waste waters-a review. *Continental Journal of Fisheries and Aquatic Science*. 7(2), 7.
- Anis, S. F., Hashaikeh, R., Hilal, N. (2019). Microfiltration membrane processes: A review of research trends over the past decade. *Journal of Water Process Engineering*. 32, 100941.
- Anijiofor, S. C., Jamil, N. A. M., Jabbar, S., Sakyat, S., Gomes, C. (2017). Aerobic and anaerobic sewage biodegradable processes: the gap analysis. *International Journal of Research in Environmental Science*. 3(3), 9-19.
- Antunes, E., Vuppaladadiyam, A. K., Sarmah, A. K., Varsha, S. S. V., Pant, K. K., Tiwari, B., Pandey, A. (2021). Chapter three – Application of biochar for emerging contaminant mitigation. *Advances in chemical pollution, environmental management and protection*. 7, 65-91.

- Aris, A. Z., Shamsuddin, A. S., Praveena, S. M. (2014). Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment international*. 69, 104-119.
- Arola, K., Ward, A., Mänttari, M., Kallioinen, M., Batstone, D. (2019). Transport of pharmaceuticals during electro dialysis treatment of wastewater. *Water research*. 161, 496-504.
- Arslan-Alaton, I., Dogruel, S. (2004). Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes. *Journal of hazardous materials*. 112(1-2), 105-113.
- Aus der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental toxicology and chemistry*. 35(4), 823-835.
- Azaïs, A., Mendret, J., Gassara, S., Petit, E., Deratani, A., Brosillon, S. (2014). Nanofiltration for wastewater reuse: counteractive effects of fouling and matrice on the rejection of pharmaceutical active compounds. *Separation and Purification Technology*. 133, 313-327.
- Badawy, M. I., Wahaab, R. A., El-Kalliny, A. S. (2009). Fenton-biological treatment processes for the removal of some pharmaceuticals from industrial wastewater. *Journal of hazardous materials*. 167(1-3), 567-574.
- Barnes, K. K., Christenson, S. C., Kolpin, D. W., Focazio, M. J., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T., Barber, L. B. (2004). Pharmaceuticals and other organic waste water contaminants within a leachate plume downgradient of a municipal landfill. *Groundwater Monitoring & Remediation*. 24(2), 119-126.
- Batt, A. L., Kostich, M. S., Lazorchak, J. M. (2008). Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC–MS/MS. *Analytical chemistry*. 80(13), 5021-5030.
- Bavumiragira, J. P., Yin, H. (2022). Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review. *Science of The Total Environment*. 153635.
- Beckel, C., Garceau, C., Miggels, A. (2011). Pharmaceuticals in water. https://web.wpi.edu/Pubs/E-project/Available/E-project-030811-213657/unrestricted/Pharmaceuticals_in_Water.pdf. [Access: 2/11/2022].

- Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*. 13(1), 42-51.
- Borghì, A. A., Palma, M. S. A. (2014). Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50, 25-40.
- Brillas, E., Garcia-Segura, S., Skoumal, M., Arias, C. (2010). Electrochemical incineration of diclofenac in neutral aqueous medium by anodic oxidation using Pt and boron-doped diamond anodes. *Chemosphere*. 79(6), 605-612.
- Brillas, E., Sirés, I., Arias, C., Cabot, P. L., Centellas, F., Rodríguez, R. M., Garrido, J. A. (2005). Mineralization of paracetamol in aqueous medium by anodic oxidation with a boron-doped diamond electrode. *Chemosphere*. 58(4), 399-406.
- Bueno, M. M., Gomez, M. J., Herrera, S., Hernando, M. D., Agüera, A., Fernández-Alba, A. R. (2012). Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: two years pilot survey monitoring. *Environmental Pollution*. 164, 267-273.
- Buerge, I. J., Buser, H. R., Poiger, T., Müller, M. D. (2006). Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters. *Environmental science & technology*. 40(23), 7242-7250.
- Caracciolo, A. B., Topp, E., Grenni, P. (2015). Pharmaceuticals in the environment: biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 106, 25-36.
- Cerro-Lopez, M., Méndez-Rojas, M. A. (2019). Application of nanomaterials for treatment of wastewater containing pharmaceuticals. *Ecopharmacovigilance: Multidisciplinary Approaches to Environmental Safety of Medicines*. 201-219.
- Cetecioglu, Z., Ince, B., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Barceló, D., Ince, O., Orhon, D. (2015). Biodegradation and reversible inhibitory impact of sulfamethoxazole on the utilization of volatile fatty acids during anaerobic treatment of pharmaceutical industry wastewater. *Science of the total environment*. 536, 667-674.
- Chang, H., Hu, J., Wang, L., Shao, B. (2008). Occurrence of sulfonamide antibiotics in sewage treatment plants. *Chinese Science Bulletin*. 53(4), 514-520.

- Chatzitakis, A., Berberidou, C., Paspaltsis, I., Kyriakou, G., Sklaviadis, T., Poullos, I. (2008). Photocatalytic degradation and drug activity reduction of chloramphenicol. *Water research*. 42(1-2), 386-394.
- Collentro, W. V. (2016). *Pharmaceutical water: System design, operation, and validation*. CRC Press.
- Conn, K. E., Lowe, K. S., Drewes, J. E., Hoppe-Jones, C., Tucholke, M. B. (2010). Occurrence of pharmaceuticals and consumer product chemicals in raw wastewater and septic tank effluent from single-family homes. *Environmental Engineering Science*. 27(4), 347-356.
- Couto, C. F., Lange, L. C., Amaral, M. C. S. (2018). A critical review on membrane separation processes applied to remove pharmaceutically active compounds from water and wastewater. *Journal of Water Process Engineering*. 26, 156-175.
- Cyr, P. J., Suri, R. P., Helmig, E. D. (2002). A pilot scale evaluation of removal of mercury from pharmaceutical wastewater using granular activated carbon. *Water Research*. 36(19), 4725-4734.
- Dalrymple, O. K., Yeh, D. H., Trotz, M. A. (2007). Removing pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds from wastewater by photocatalysis. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*. 82(2), 121-134.
- Dauti, M., Alili-Idrizi, E., Ahmeti-Lika, S., Malaj, L. (2015). Legal Regulation and Critical Analysis for an Effectively Treatment of Pharmaceutical Waste. *International Journal of Health and Medical Engineering*. 8(11), 3679-3686.
- De Cazes, M., Abejón, R., Belleville, M. P., Sanchez-Marcano, J. (2014). Membrane bioprocesses for pharmaceutical micropollutant removal from waters. *Membranes*. 4(4), 692-729.
- Deblonde, T., Hartemann, P. (2013). Environmental impact of medical prescriptions: assessing the risks and hazards of persistence, bioaccumulation and toxicity of pharmaceuticals. *Public health*. 127(4), 312-317.

- Deegan, A. M., Shaik, B., Nolan, K., Urell, K., Oelgemöller, M., Tobin, J., Morrissey, A. J. (2011). Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies. *International Journal of Environmental Science & Technology*. 8, 649-666.
- Delgado, S., Villarroel, R., González, E., Morales, M. (2011). Aerobic membrane bioreactor for wastewater treatment–Performance under substrate-limited conditions. *Biomass Detect. Prod. Usage*. DOI: 10.5772/17409.
- Ding, C., He, J. (2010). Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. *Applied microbiology and biotechnology*. 87, 925-941.
- Dixit, D., Parmar, N. (2013). Treatment of pharmaceutical waste water by electro-coagulation and natural coagulation process: review. *VSRD Int J Technol Res*. 4, 79-88.
- Dong, W., Jin, Y., Zhou, K., Sun, S. P., Li, Y., Chen, X. D. (2019). Efficient degradation of pharmaceutical micropollutants in water and wastewater by FeIII-NTA-catalyzed neutral photo-Fenton process. *Science of the Total Environment*. 688, 513-520.
- Doruk, A. Y., Goker, H., Cihangir, N. (2018). Biodegradation of diclofenac with fungal strains. *Archives of Environment Protect*. 44(1), 55–62.
- Drewes, J. (2009). Ground water replenishment with recycled water-water quality improvements during managed aquifer recharge. *Ground Water*. 47(4), 502.
- Drillia, P., Stamatelatou, K., Lyberatos, G. (2005). Fate and mobility of pharmaceuticals in solid matrices. *Chemosphere*. 60(8), 1034-1044.
- Dusi, E., Rybicki, M., Jungmann, D. (2019). *The Database" Pharmaceuticals in the Environment"-Update and New Analysis*. German Environment Agency, https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2019-06-24_texte_67-2019_database_pharmaceuticals-environment_0.pdf . [Access: 28/02/2023].
- Elkacmi, R., Bennajah, M. (2019). Advanced oxidation technologies for the treatment and detoxification of olive mill wastewater: a general review. *Journal of Water Reuse and Desalination*. 9(4), 463-505.

- Elmolla, E. S., Ramdass, N., Malay, C. (2012). Optimization of sequencing batch reactor operating conditions for treatment of high-strength pharmaceutical wastewater. *Journal of Environmental Science and Technology*. 5(6), 452-459.
- EMA, European Medicines Agency. (2020) Guideline on the Quality of Water for Pharmaceutical Use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf. [Access 02/05/2023].
- Enick, O. V. (2006). Do pharmaceutically active compounds have an ecological impact?.
- Enick, O., Moore, M. (2007). Assessing the assessments: pharmaceuticals in the environment. *Environmental Impact Assessment Review*. 27, 707-729.
- Eniola, J. O., Kumar, R., Barakat, M. A. (2019). Nanomaterials for the adsorptive removal of antibiotics from aqueous solution: a minireview. DOI: 10.21127/yaoyigc20190018.
- Eniola, J., Kumar, R., Barakat, M., Rashid, J. (2022). A review on conventional and advanced hybrid technologies for pharmaceutical wastewater treatment. *Journal of cleaner production*. 356, 131826.
- Escudero, A., Hunter, C., Robert, J., Helwig, K., Pahl, O. (2020). Pharmaceuticals removal and nutrient recovery from wastewaters by *Chlamydomonas acidophila*. *Biochemical engineering journal*. 156, 107517.
- Fallah, Z., Zare, E. N., Ghomi, M., Ahmadijokani, F., Amini, M., Tajbakhsh, M., Arjmand, M., Sharma, G., Ali, H., Ahmad, A., Makvandi, P., Lichtfouse, E., Sillanpaa, M., Varma, R. S. (2021). Toxicity and remediation of pharmaceuticals and pesticides using metal oxides and carbon nanomaterials. *Chemosphere*. 275, 130055.
- Farissi, S., Ramesh, S., Muthuchamy, M., Muthukumar, A. (2022). Biodegradation and photocatalysis of pharmaceuticals in wastewater. In *Development in Wastewater Treatment Research and Processes* (pp. 69-97). Elsevier.
- Fenet, H., Mathieu, O., Mahjoub, O., Li, Z., Hillaire-Buys, D., Casellas, C., Gomez, E. (2012). Carbamazepine, carbamazepine epoxide and dihydroxycarbamazepine sorption to soil and occurrence in a wastewater reuse site in Tunisia. *Chemosphere*. 88(1), 49-54.

- Feng, L., van Hullebusch, E. D., Rodrigo, M. A., Esposito, G., Oturan, M. A. (2013). Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. A review. *Chemical Engineering Journal*. 228, 944-964.
- Feng, M., Yan, L., Zhang, X., Sun, P., Yang, S., Wang, L., Wang, Z. (2016). Fast removal of the antibiotic flumequine from aqueous solution by ozonation: influencing factors, reaction pathways, and toxicity evaluation. *Science of The Total Environment*. 541, 167-175.
- Fent, K., Weston, A., Caminada, D. (2006). Exotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*. 76, 122-159.
- Gadipelly, C., Perez-Gonzalez, A., Yadav G. D., Ortiz, I., Ibanez, R., Rathod, V. K., Marathe, K. V. (2014). Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 53, 11571-11592.
- Gago-Ferrero, P., Gros, M., Ahrens, L., Wiberg, K. (2017). Impact of on-site, small and large scale wastewater treatment facilities on levels and fate of pharmaceuticals, personal care products, artificial sweeteners, pesticides, and perfluoroalkyl substances in recipient waters. *Science of the Total Environment*. 601, 1289-1297.
- Ganiyu, S. O., Van Hullebusch, E. D., Cretin, M., Esposito, G., Oturan, M. A. (2015). Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. *Separation and Purification Technology*. 156, 891-914.
- Ghazal, H., Koumaki, E., Hoslett, J., Malamis, S., Katsou, E., Barcelo, D., Jouhara, H. (2022). Insights into current physical, chemical and hybrid technologies used for the treatment of wastewater contaminated with pharmaceuticals. *Journal of cleaner production*. 361, 132079.
- GMDP, I. (2014). The rules governing medicinal products in the European Union.
- Godfrey, E., Woessner, W. W., Benotti, M. J. (2007). Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, western Montana. *Groundwater*. 45(3), 263-271.

- Gome, A., Upadhyay, K. (2013). Biodegradability assessment of pharmaceutical wastewater treated by ozone. *Int Res J Environ Sci.* 2(4), 21-5.
- González Peña, O. I., López Zavala, M. Á., Cabral Ruelas, H. (2021). Pharmaceuticals market, consumption trends and disease incidence are not driving the pharmaceutical research on water and wastewater. *International journal of environmental research and public health.* 18(5), 2532.
- Guo, Y., Qi, P. S., Liu, Y. Z. (2017). A review on advanced treatment of pharmaceutical wastewater. *IOP Confe Series: Earth and environmental science.* 63(1), 012025.
- Gupta, R., Sati, B., Gupta, A. (2019). Treatment and recycling of wastewater from pharmaceutical industry. *Advances in biological treatment of industrial wastewater and their recycling for a sustainable future.* 267-302.
- Gurr, C. J., Reinhard, M. (2006). Harnessing natural attenuation of pharmaceuticals and hormones in rivers. <https://doi.org/10.1021/es062677d> .
- Gworek, B., Kijeńska, M., Wrzosek, J., Graniewska, M. (2021). Pharmaceuticals in the soil and plant environment: a review. *Water, Air, & Soil Pollution.* 232, 1-17.
- Hanafiah, Z. M., Mohtar, W. H. M. W., Abd Manan, T. S. B., Bachi, N. A., Abdullah, N. A., Abd Hamid, H. H., Beddu, S., Kamal, N. L. M., Ahmad, A., Rasdi, N. W. (2022). The occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Malaysian urban domestic wastewater. *Chemosphere.* 287, 132134.
- Helmig, E. G., Fettig, J. D., Cordone, L., Schoenberg, T. H., DeMarco, M. J., Rominder, P. S. (2005). API removal from pharmaceutical manufacturing wastewater—results of process development, pilot-testing, and scale-up. In *WEFTEC 2005* (pp. 207-226). Water Environment Federation.
- Ho, Y. B., Zakaria, M. P., Latif, P. A., Saari, N. (2012). Simultaneous determination of veterinary antibiotics and hormone in broiler manure, soil and manure compost by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A.* 1262, 160-168.
- Homem, V., Santos, L. (2011). Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices—a review. *Journal of environmental management.* 92(10), 2304-2347.

- Hosseini, A. M., Bakos, V., Jobbágy, A., Tardy, G., Mizsey, P., Makó, M., Tungler, A. (2011). Co-treatment and utilisation of liquid pharmaceutical wastes. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*. 55(1), 3-10.
- Hussain, S., Aneggi, E., Goi, D. (2021). Catalytic activity of metals in heterogeneous Fenton-like oxidation of wastewater contaminants: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 19, 2405-2424.
- Jadhav, V. M., Gholve, S. B., Kadam, V. J. (2009). Validation of Pharmaceutical Water system: A review. *Journal of pharmacy research*. 2(5), 948-952.
- Jelić, A., Petrović, M., Barcelo, D. (2012). Pharmaceuticals in drinking water. *Emerging organic contaminants and human health*. 47-70.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., Lester, J. N. (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water research*. 36(20), 5013-5022.
- Jukosky, J., Watzin, M., Leiter, J. (2008). The effects of environmentally relevant mixtures of estrogens on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) reproduction. *Aquatic toxicology*. 86, 323-331.
- Kanakaraju, D., Glass, B. D., Oelgemöller, M. (2014). Titanium dioxide photocatalysis for pharmaceutical wastewater treatment. *Environmental chemistry letters*. 12, 27-47.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., Guwy, A. J. (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water research*. 43(2), 363-380.
- Kaya, Y., Bacaksiz, A. M., Bayrak, H., Gönder, Z. B., Vergili, I., Hasar, H., Yilmaz, G. (2017). Treatment of chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater in an ozonation-anaerobic membrane bioreactor (AnMBR) system. *Chemical Engineering Journal*. 322, 293-301.
- Kaya, Y., Bacaksiz, A. M., Golebatmaz, U., Vergili, I., Gönder, Z. B., Yilmaz, G. (2016). Improving the performance of an aerobic membrane bioreactor (MBR) treating pharmaceutical wastewater with powdered activated carbon (PAC) addition. *Bioprocess and biosystems engineering*. 39, 661-676.

- Kayode-Afolayan, S. D., Ahuekwe, E. F., Nwinyi, O. C. (2022). Impacts of pharmaceutical effluents on aquatic ecosystems. *Scientific African*. 17, e01288.
- Khan, F., Ali, Y. (2022). Implementation of the circular supply chain management in the pharmaceutical industry. *Environment, Development and Sustainability*. 24(12), 13705-13731.
- Kittery, A., Miettinen, M. (2023). Environmental considerations in the European Union's pharmaceuticals legislation: Key instruments and their challenges in addressing global manufacturing supply chains. *Review of European, Comparative & International Environmental Law*. 32(1), 77-91.
- Klavarioti, M., Mantzavinos, D., Kassinos, D. (2009). Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environment international*. 35(2), 402-417.
- Kodešová, R., Kočárek, M., Klement, A., Golovko, O., Koba, O., Fér, M., Nikodem, A., Vondrackova, L., Jaksik, O, Grabic, R. (2016). An analysis of the dissipation of pharmaceuticals under thirteen different soil conditions. *Science of the Total Environment*. 544, 369-381.
- Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T. J., Marsalek, B., Feng, M., Sharma, V. K. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*. 251, 126351.
- Kumar, R., Barakat, M. A., Al-Mur, B. A., Alseroury, F. A., Eniola, J. O. (2020). Photocatalytic degradation of cefoxitin sodium antibiotic using novel BN/CdAl₂O₄ composite. *Journal of Cleaner Production*. 246, 119076.
- Kümmerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. *Chemosphere*. 45(6-7), 957-969.
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*. 75(4), 417-434.
- Kümmerer, K. (2010). Pharmaceuticals in the environment. *Annual review of environment and resources*. 35, 57-75.

- Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., Ward, R. S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. *Environmental pollution*. 163, 287-303.
- Larsson, D. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 369, 20130571.
- Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., Ward, R. S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence. *Environmental pollution*. 163, 287-303.
- Lee, H. S., Liao, B. (2021). Anaerobic membrane bioreactors for wastewater treatment: Challenges and opportunities. *Water Environment Research*. 93(7), 993-1004.
- Li, W. C. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental pollution*. 187, 193-201.
- Li, X., Li, G. (2015). A review: pharmaceutical wastewater treatment technology and research in China. *Asia-Pacific Energy Equipment Engineering Research Conference*. <https://doi.org/10.2991/ap3er-15.2015.81> .
- Li, Z., Yang, P. (2018). Review on physicochemical, chemical, and biological processes for pharmaceutical wastewater. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 113, 012185.
- Lin, H., Gao, W., Meng, F., Liao, B. Q., Leung, K. T., Zhao, L., Chen, J., Hong, H. (2012). Membrane bioreactors for industrial wastewater treatment: a critical review. *Critical reviews in environmental science and technology*. 42(7), 677-740.
- Lladó, J., Solé-Sardans, M., Lao-Luque, C., Fuente, E., Ruiz, B. (2016). Removal of pharmaceutical industry pollutants by coal-based activated carbons. *Process Safety and Environmental Protection*. 104, 294-303.
- Ma, R., Wang, B., Yin, L., Zhang, Y., Deng, S., Huang, J., Wang, Y., Yu, G. (2017). Characterization of pharmaceutically active compounds in Beijing, China: occurrence pattern, spatiotemporal distribution and its environmental implication. *Journal of Hazardous materials*. 323, 147-155.

- Mars, B., Heron, J., Kessler, D., Davies, N. M., Martin, R. M., Thomas, K. H., Gunnell, D. (2017). Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995–2011. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 52, 193-200.
- Martín, J., Camacho-Muñoz, D., Santos, J. L., Aparicio, I., Alonso, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of hazardous materials*. 239, 40-47.
- Miklos, D. B., Remy, C., Jekel, M., Linden, K. G., Drewes, J. E., Hübner, U. (2018). Evaluation of advanced oxidation processes for water and wastewater treatment—A critical review. *Water research*. 139, 118-131.
- Mikulic, M. (2021). Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2020. <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/> . [Access: 28/02/2023].
- Moravvej, Z., Soroush, E., Rahimpour, M. R. (2020). Achievements in hybrid processes for wastewater and water treatment. In *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes* (pp. 239-262). Elsevier.
- Mrozik, W., Stefańska, J. (2014). Adsorption and biodegradation of antidiabetic pharmaceuticals in soils. *Chemosphere*. 95, 281-288.
- Muksha, P., Srinivasamurthy, S., Vigneshkumar, P.S., Balamurugana, P. (2021). A treatment of toxic substance in pharmaceutical industry wastewater: a review. *Information technology in industry*. 9(2), 410-417.
- Mutuku, C., Gazdag, Z., Melegh, S. (2022). Occurrence of antibiotics and bacterial resistance genes in wastewater: Resistance mechanisms and antimicrobial resistance control approaches. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 38(9), 152.
- Nagpal, N., Meays, L. (2009). Water quality guidelines for pharmaceutically-active compounds (PhACs): 17 a-ethinylestradiol (EE2). <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/environment/air-land-water/water/waterquality/water-quality-guidelines/approved-wqgs/phac-or.pdf> .

- Ng, K. K., Shi, X., Tang, M. K. Y., Ng, H. Y. (2014). A novel application of anaerobic bio-entrapped membrane reactor for the treatment of chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater. *Separation and Purification Technology*. 132, 634-643.
- Oktem, Y. A., Ince, O., Donnelly, T., Sallis, P., Ince, B. K. (2006). Determination of optimum operating conditions of an acidification reactor treating a chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater. *Process Biochemistry*. 41(11), 2258-2263.
- Oktem, Y. A., Ince, O., Sallis, P., Donnelly, T., Ince, B. K. (2008). Anaerobic treatment of a chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater in a hybrid upflow anaerobic sludge blanket reactor. *Bioresource technology*. 99(5), 1089-1096.
- Olasupo, A., Suah, F. B. M. (2021). Recent advances in the removal of pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds in the aquatic system: A case of polymer inclusion membranes. *Journal of hazardous materials*. 406,124317.
- Oller, I., Malato, S., Sánchez-Pérez, J. (2011). Combination of advanced oxidation processes and biological treatments for wastewater decontamination—a review. *Science of the total environment*. 409(20), 4141-4166.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2021). *Health at a Glance*. OECD Publishing: Paris. <https://doi.org/10.1787/19991312> .
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2022). *Management of Pharmaceutical Household Waste: Limiting Environmental Impacts of Unused or Expired Medicine*. OECD Publishing: Paris. <https://doi.org/10.1787/3854026c-en>.
- Orona-Návar, C., Levchuk, I., Moreno-Andrés, J., Park, Y., Mikola, A., Mahlkecht, J., Sillanpaa, M., Ornelas-Soto, N. (2020). Removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) and bacteria inactivation from urban wastewater effluents by UVA-LED photocatalysis with Gd³⁺ doped BiVO₄. *Journal of Environmental Chemical Engineering*. 8(6), 104540.
- Oturan, M. A., Aaron, J. J. (2014). Advanced oxidation processes in water/wastewater treatment: principles and applications. A review. *Critical reviews in environmental science and technology*. 44(23), 2577-2641.
- Pal, P. (2018). Treatment and disposal of pharmaceutical wastewater: toward the sustainable strategy. *Separation & Purification Reviews*. 47(3), 179-198.

- Pandis, P. K., Kalogirou, C., Kanellou, E., Vaitsis, C., Savvidou, M. G., Sourkouni, G., Zorpas, A., Argirusis, C. (2022). Key points of advanced oxidation processes (AOPs) for wastewater, organic pollutants and pharmaceutical waste treatment: A mini review. *ChemEngineering*. 6(1), 8.
- Patel, S., Mondal, S., Majumder, S. K., Das, P., Ghosh, P. (2020). Treatment of a pharmaceutical industrial effluent by a hybrid process of advanced oxidation and adsorption. *ACS omega*. 5(50), 32305-32317.
- Periyannan, R., Arun Prasad, J., Arulmozhi, S., Balaji, M., Gopalan, A., Banu Priya, N. R., Shantini, P., Shanmugavadivel, G., Anukarthika, B., David Ladu, N. (2022). Pharmaceutical Effluent Treatment Using Multi-effect Evaporator Process. *Advances in Materials Science and Engineering*. <https://doi.org/10.1155/2022/5238033>.
- Phoon, B. L., Ong, C. C., Saheed, M. S. M., Show, P. L., Chang, J. S., Ling, T. C., Lam, S. S., Juan, J. C. (2020). Conventional and emerging technologies for removal of antibiotics from wastewater. *Journal of hazardous materials*. 400, 122961.
- Pronk, W., Biebow, M., Boller, M. (2006). Electrodialysis for recovering salts from a urine solution containing micropollutants. *Environmental science & technology*. 40(7), 2414-2420.
- Radovic, S., Pap, S., Niemi, L., Prodanovic, J., Sekulic, M. (2023). A review on sustainable technologies for pharmaceutical elimination in wastewaters – A ubiquitous problem of modern society. *Journal of molecular liquids*. 383(1), 122121.
- Radjenović, J., Petrović, M., Barceló, D. (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water research*. 43(3), 831-841.
- Rana, R. S., Singh, P., Kandari, V., Singh, R., Dobhal, R., Gupta, S. (2017). A review on characterization and bioremediation of pharmaceutical industries' wastewater: an Indian perspective. *Applied water science*. 7, 1-12.
- Ravi, S., Choi, Y., Choe, J. K. (2020). Novel phenyl-phosphate-based porous organic polymers for removal of pharmaceutical contaminants in water. *Chemical Engineering Journal*, 379, 122290.

- Renita, A. A., Kumar, P. S., Srinivas, S., Priyadharshini, S., Karthika, M. (2017). A review on analytical methods and treatment techniques of pharmaceutical wastewater. *Desalination and Water Treatment*. 87, 160-178.
- Richmond, E. K., Rosi, E. J., Walters, D. M., Fick, J., Hamilton, S. K., Brodin, T., Sundelin, A., Grace, M. R. (2018). A diverse suite of pharmaceuticals contaminates stream and riparian food webs. *Nature Communications*. 9(1), 4491.
- Rizzo, L., Krätke, R., Linders, J., Scott, M., Vighi, M., De Voogt, P. (2018). Proposed EU minimum quality requirements for water reuse in agricultural irrigation and aquifer recharge: SCHEER scientific advice. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2, 7-11.
- Rodríguez-Gil, J. L., Catalá, M., Alonso, S. G., Maroto, R. R., Valcárcel, Y., Segura, Y., Molina, R., Melero, J., Martínez, F. (2010). Heterogeneous photo-Fenton treatment for the reduction of pharmaceutical contamination in Madrid rivers and ecotoxicological evaluation by a miniaturized fern spores bioassay. *Chemosphere*. 80(4), 381-388.
- Rosenfeld, P., Feng, L. (2011). Risk of Hazardous Wastes. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-62341-2> .
- Rosman, N., Salleh, W. N. W., Mohamed, M. A., Jaafar, J., Ismail, A. F., Harun, Z. (2018). Hybrid membrane filtration-advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residue. *Journal of colloid and interface science*. 532, 236-260.
- Saleem, M. (2007). Pharmaceutical wastewater treatment: A physicochemical study. *Journal of Research (Science)*. 2, 125-134.
- Samal, K., Mahapatra, S., Ali, M.H. (2022). Pharmaceutical wastewater as Emerging Contaminants: Treatment technologies, impact on environment and human health. *Energy Nexus*. 6, 100076.
- Sanderson, H., Brain, R. A., Johnson, D. J., Wilson, C. J., Solomon, K. R. (2004). Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*, 203(1-3), 27-40.

- Shenker, M., Harush, D., Ben-Ari, J., Chefetz, B. (2011). Uptake of carbamazepine by cucumber plants—a case study related to irrigation with reclaimed wastewater. *Chemosphere*. 82(6), 905-910.
- Shi, X., Lefebvre, O., Ng, K. K., Ng, H. Y. (2014). Sequential anaerobic–aerobic treatment of pharmaceutical wastewater with high salinity. *Bioresource Technology*. 153, 79-86.
- Shi, X., Leong, K. Y., Ng, H. Y. (2017). Anaerobic treatment of pharmaceutical wastewater: a critical review. *Bioresource Technology*. 245, 1238-1244.
- Singh, S., Kumar, V., Anil, A. G., Kapoor, D., Khasnabis, S., Shekar, S., Pavithra, N., Samuel, J., Subramanian, S., Singh, J., Ramamurthy, P. C. (2021). Adsorption and detoxification of pharmaceutical compounds from wastewater using nanomaterials: A review on mechanism, kinetics, valorization and circular economy. *Journal of Environmental Management*. 300, 113569.
- Sinha, N., Dahiya, P. (2022). Removal of emerging contaminants from pharmaceutical wastewater through application of bionanotechnology. *Development in Wastewater Treatment Research and Processes*. 247-264.
- Strade, E., Kalnina, D., Kulczycka, J. (2020). Water efficiency and safe re-use of different grades of water-Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water resources and industry*. 24, 100132.
- Swan, G. E., Cuthbert, R., Quevedo, M., Green, R. E., Pain, D. J., Bartels, P., Cunningham, A., Duncan, N., Meharg, A., Oaks, L., Parry-Jones, J., Shultz, S., Taggart, M., Verdoorn, G., Wolter, K. (2006). Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biology letters*. 2(2), 279-282.
- Swartz, C. H., Reddy, S., Benotti, M. J., Yin, H., Barber, L. B., Brownawell, B. J., Rudel, R. A. (2006). Steroid estrogens, nonylphenol ethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA. *Environmental science & technology*. 40(16), 4894-4902.
- Swiacka, K., Michnowska, A., Maculewicz, J., Caban, M., Smolarz, K. (2021). Toxic effects of NSAIDs in non-target species: A review from the perspective of the aquatic environment. *Environmental pollution*. 273, 115891.

- Terzić, S., Senta, I., Ahel, M., Gros, M., Petrović, M., Barcelo, D., Muller, J., Knepper, T., Marti, I., Ventura, F., Jovancic, P., Jabucar, D. (2008). Occurrence and fate of emerging wastewater contaminants in Western Balkan Region. *Science of the total environment*. 399(1-3), 66-77.
- Thakura, R., Chakraborty, S., Pal, P. (2015). Treating complex industrial wastewater in a new membrane-integrated closed loop system for recovery and reuse. *Clean Technologies and Environmental Policy*. 17, 2299-2310.
- Tiwari, B., Drogui, P., Tyagi, R. D. (2020). Removal of emerging micro-pollutants from pharmaceutical industry wastewater. In *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering* (pp. 457-480). Elsevier.
- Tiwari, B., Sellamuthu, B., Ouarda, Y., Drogui, P., Tyagi, R. D., Buelna, G. (2017). Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresour. Technol.* 224, 1-12.
- Tóth, A. J., Fózer, D., Mizsey, P., Varbanov, P. S., Klemeš, J. J. (2022). Physicochemical methods for process wastewater treatment: powerful tools for circular economy in the chemical industry. *Reviews in Chemical Engineering*. <https://doi.org/10.1515/revce-2021-0094>.
- Tyumina, E. A., Bazhutin, G. A., Cartagena Gómez, A. D. P., Ivshina, I. B. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as emerging contaminants. *Microbiology*. 89, 148-163.
- Van Boeckel, T. P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Laxminarayan, R. (2014). Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet infectious diseases*. 14(8), 742-750.
- Verma, G., Kumar, A. (2023). Recent advances in downstream processing deployed in the treatment of pharmaceutical effluents. *Biomanufacturing for sustainable production of biomolecules*. 45-66.
- Vieno, N. M., Härkki, H., Tuhkanen, T., Kronberg, L. (2007). Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environmental science & technology*. 41(14), 5077-5084.

- Vieno, N., Hallgren, P., Wallberg, P., Pyhälä, M., Zandaryaa, S., & Baltic Marine Environment Protection Commission. (2017). Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region: a status report (Vol. 1). Unesco Publishing. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000247889> [Access 13/03/2023].
- Vieira, C. M., Franco, O., Restrepo, C., Abel, T. (2020). Covid-19: The forgotten priorities of the pandemic. *Maturitas*. 136, 38-41.
- Voulvoulis, N. (2018). Water reuse from a circular economy perspective and potential risks from an unregulated approach. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2, 32-45.
- Wang, H., Xi, H., Xu, L., Jin, M., Zhao, W., Liu, H. (2021). Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: A review. *Science of the Total Environment*. 788, 147819.
- Xie, H., Hao, H., Xu, N., Liang, X., Gao, D., Xu, Y., Gao, Y., Tao, H., Wong, M. (2019). Pharmaceuticals and personal care products in water, sediments, aquatic organisms, and fish feeds in the Pearl River Delta: Occurrence, distribution, potential sources, and health risk assessment. *Science of the total Environment*. 659, 230-239.
- Yamamoto, H., Nakamura, Y., Moriguchi, S., Nakamura, Y., Honda, Y., Tamura, I., Hirata, Y., Hayashi, A., Sekizawa, J. (2009). Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water research*. 43(2), 351-362.
- Yangali-Quintanilla, V., Maeng, S. K., Fujioka, T., Kennedy, M., Amy, G. (2010). Proposing nanofiltration as acceptable barrier for organic contaminants in water reuse. *Journal of Membrane Science*. 362(1-2), 334-345.
- World Health Organization. (2020). WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use.
- Zhang, K., Yuan, G., Werdich, A. A., Zhao, Y. (2020). Ibuprofen and diclofenac impair the cardiovascular development of zebrafish (*Danio rerio*) at low concentrations. *Environmental Pollution*. 258, 113613.

Ελληνική βιβλιογραφία

- Κ.Υ.Α.145116/2011 - ΦΕΚ 354/Β/8-3-2011. (2011). Καθορισμός μέτρων, όρων και διαδικασιών για την επαναχρησιμοποίηση επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων (Β' 354) και συναφείς διατάξεις. <https://www.elinyae.gr/ethniki-nomothesia/ya-oik-1451162011-fek-354b-832011> . [Access: 26/03/2023]
- Παπαγεωργίου, Μ. Ι. (2014). *Φαρμακευτικές ενώσεις και προϊόντα προσωπικής φροντίδας (PPCP's) σε υγρά απόβλητα της Μονάδας Επεξεργασίας Λυμάτων της πόλης του Βόλου: ανίχνευση, απομάκρυνση και μελέτη περιβαλλοντικής επικινδυνότητας*. <http://dx.doi.org/10.26262/heal.auth.ir.278219> .
- Ρήγα, Ε. Β. (2016). *Νομοθετικό πλαίσιο αποτίμησης περιβαλλοντικών κινδύνων βιομηχανιών φαρμάκων και τροφίμων*. <http://dx.doi.org/10.26257/heal.duth.12428> .
- Σιμοπούλου, Π. (2022). *Μελέτη του κλάδου της φαρμακοβιομηχανίας στην Ελλάδα και η συμβολή του στην ελληνική οικονομία*. http://dx.doi.org/10.26267/unipi_dione/1583.
- Στεργιόπουλος, Δ. (2021). *Εφαρμογή ηλεκτροχημικών τεχνολογιών για την απομάκρυνση οργανικών και ανόργανων ρύπων από υδατικά απόβλητα*. <http://dx.doi.org/10.12681/eadd/49802> .
- Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος (2021). *Φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα: Γεγονότα και Στοιχεία 2021*. <https://www.sfee.gr/i-farmakeftiki-agora-stin-ellada-gegonota-stichia-2021/> . [Access: 01/03/2023]
- Τζάθας, Κ. (2010). *Φαρμακευτικές ουσίες στα υγρά απόβλητα πριν και μετά την επεξεργασία τους: Επιπτώσεις στους υδάτινους αποδέκτες*. <http://dx.doi.org/10.26262/heal.auth.ir.340212> .

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.