



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών:

«Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση»

Διπλωματική Εργασία:

**«Προσδιορισμός υπολειμμάτων φαρμακευτικών προϊόντων σε
επιφανειακά και υπόγεια ύδατα»**

Τουμπέλη Αικατερίνη

Επιβλέπων Καθηγητής: Μπακέας Ευάγγελος

Πάτρα, Ιούνιος 2026

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, παρουσίασης 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.



**«Προσδιορισμός υπολειμμάτων φαρμακευτικών προϊόντων σε
επιφανειακά και υπόγεια ύδατα»**

Τουμπέλη Αικατερίνη

Χημικός, BSc

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας:

Επιβλέπων Καθηγητής:

Μπακέας Ευάγγελος

Καθηγητής Περιβαλλοντικής Χημείας

Τμήμα Χημείας

Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Κοντογιάννης Χρίστος

Καθηγητής Ενόργανης Ανάλυσης

Τμήμα Φαρμακευτικής

Πανεπιστήμιο Πατρών

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Περίληψη

Η συνεχώς αυξανόμενη κατανάλωση φαρμακευτικών ουσιών έχει οδηγήσει στην εκτεταμένη παρουσία τους στο υδάτινο περιβάλλον, καθιστώντας τα σημαντικούς αναδυόμενους ρύπους με πιθανές επιπτώσεις στα οικοσυστήματα και στη δημόσια υγεία. Η παρούσα εργασία πραγματεύεται τις σύγχρονες αναλυτικές προσεγγίσεις για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε περιβαλλοντικά δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων, με έμφαση στις τεχνικές προκατεργασίας και στις προηγμένες τεχνικές υγρής χρωματογραφίας συζευγμένης με φασματομετρία μαζών. Αρχικά, παρουσιάζονται οι κυριότερες κατηγορίες φαρμακευτικών ρύπων, οι πηγές εισόδου τους στο περιβάλλον και η συμπεριφορά τους σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα. Έπειτα, αναλύονται οι βασικές τεχνικές προκατεργασίας, όπως η εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE), οι τεχνικές μικροεκχύλισης και η μέθοδος QuEChERS δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες τάσεις της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας, στη μείωση της κατανάλωσης οργανικών διαλυτών και στην ανάπτυξη miniaturized προσεγγίσεων. Παράλληλα, εξετάζονται οι αναλυτικές τεχνικές LC-MS/MS και HRMS, οι οποίες αποτελούν σήμερα το πρότυπο για την περιβαλλοντική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, ενώ τέλος αναλύονται οι παράμετροι ανάπτυξης και επικύρωσης μεθόδων. Μέσω εκτεταμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιείται συγκριτική αξιολόγηση πρόσφατων ερευνητικών μελετών από την Ελλάδα, την Ευρώπη και άλλες γεωγραφικές περιοχές, αναδεικνύοντας τις σύγχρονες τάσεις προς πιο ευαίσθητες, αυτοματοποιημένες και περιβαλλοντικά βιώσιμες μεθόδους. Συμπερασματικά, η σύγχρονη περιβαλλοντική ανάλυση κατευθύνεται προς ολοένα πιο πράσινες, υψηλής απόδοσης και πολυπαραμετρικές αναλυτικές στρατηγικές, ικανές να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις της περιβαλλοντικής παρακολούθησης και αξιολόγησης κινδύνου των φαρμακευτικών ρύπων.

Λέξεις – κλειδιά

Φαρμακευτικά υπολείμματα, Περιβαλλοντική ανάλυση, Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας, Εκχύλιση στερεάς φάσης, Τεχνικές μικροεκχύλισης, Αναδυόμενοι ρύποι, Πράσινη Αναλυτική Χημεία

‘Determination of pharmaceutical residues in surface and groundwater’

Toumpeli Aikaterini

Abstract

The increasing consumption of pharmaceuticals has led to their widespread occurrence in aquatic environments, establishing them as significant emerging contaminants with potential adverse effects on ecosystems and human health. This thesis examines contemporary analytical approaches for the determination of pharmaceutical residues in environmental matrices of surface and underground water with particular emphasis on sample preparation techniques and advanced liquid chromatography-mass spectrometry methods. The major classes of pharmaceutical contaminants, their pathways into the environment and their behavior in surface water and groundwater ecosystems are discussed. Subsequently, the most widely applied sample preparation techniques are presented, including solid-phase extraction (SPE), microextraction techniques and the QuEChERS methodology. Attention is given to recent trends in Green Analytical Chemistry, focusing on the reduction of organic solvent consumption and the development of miniaturized analytical approaches. In addition, advanced analytical techniques such as LC-MS/MS and high-resolution mass spectrometry (HRMS) are critically evaluated as they currently represent state-of-the-art methodologies for environmental pharmaceutical analysis. Key method development and validation parameters are also discussed. Through an extensive literature review a comparative evaluation of recent studies from Greece, Europe and other geographical areas is conducted, highlighting the ongoing transition toward more sensitive, automated, and environmentally sustainable analytical methodologies. Overall, modern environmental analysis is moving toward greener, high-throughput, and multi-residue analytical strategies capable of meeting the increasing demands of environmental monitoring and risk assessment of pharmaceutical contaminants in aquatic ecosystems.

Keywords

Pharmaceutical residues, Environmental analysis, High-resolution mass spectrometry, Solid-phase extraction, Microextraction techniques, Emerging contaminants, Aquatic environment, Green Analytical Chemistry

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	2
Κατάλογος Πινάκων	7
Κατάλογος Εικόνων	8
Συντομογραφίες και Ακρωνύμια.....	9
1. Εισαγωγή.....	14
1.1 Ρύπανση των υδάτων και περιβαλλοντική σημασία.....	14
1.2 Τα φαρμακευτικά προϊόντα ως αναδυόμενοι ρύποι.....	16
1.3 Πηγές εισόδου στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα και επιπτώσεις.....	17
1.4 Ανάγκη για την ανάπτυξη ευαίσθητων αναλυτικών τεχνικών	20
2. Φαρμακευτικά προϊόντα στο υδάτινο περιβάλλον	22
2.1 Κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών ως αναδυόμενοι ρύποι στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα	22
2.1.1 Αντιβιοτικά (Antibiotics)	22
2.1.2 Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (NSAIDs)	24
2.1.3 Ψυχιατρικά και Αντιεπιληπτικά Φάρμακα	24
2.1.4 Λιπιδαιμικά και Καρδιαγγειακά Φάρμακα	24
2.2 Φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων	25
2.2.1 Λιποφιλία	25
2.2.2 Κατανομή μεταξύ νερού και στερεών επιφανειών	26
2.3 Χημική σταθερότητα και οικοτοξικότητα	27
2.4 Περιβαλλοντική τύχη, μηχανισμοί μετασχηματισμού και σχηματισμός μεταβολιτών των φαρμακευτικών ουσιών.....	28
2.4.1 Βιοτικοί μηχανισμοί μετασχηματισμού	28
2.4.2 Αβιοτικοί μηχανισμοί μετασχηματισμού.....	28
3. Προκλήσεις και αρχές ανάλυσης φαρμακευτικών σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα	30
3.1 Ιδιαιτερότητες των επιφανειακών και υπόγειων υδάτων ως μήτρα.....	30

3.1.1	Πολυπλοκότητα της μήτρας των επιφανειακών υδάτων	30
3.1.2	Ιδιαιτερότητες της μήτρας των υπόγειων υδάτων	31
3.1.3	Η πρόκληση των ιχνοποσοτήτων.....	31
3.1.4	Φυσικοχημικές παράμετροι και η επίδρασή τους στην αναλυτική διαδικασία	31
3.2	Παρεμποδίσεις Μήτρας (Matrix Effects).....	32
3.2.1	Ορισμός και μηχανισμός.....	32
3.2.2	Πηγές παρεμποδίσεων στα υδατικά δείγματα	33
3.2.3	Στρατηγικές Αντιμετώπισης.....	34
3.3	Τυπικά επίπεδα συγκέντρωσης και ανάγκη για χαμηλά όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης.....	35
3.3.1	Επίπεδα συγκέντρωσης στο υδάτινο περιβάλλον	35
3.3.2	Σημασία των LOD και LOQ.....	35
3.3.3	Παράγοντες που περιορίζουν την ευαισθησία	36
3.4	Κριτήρια επιλογής αναλυτικής μεθόδου.....	36
3.4.1	Ευαισθησία και επιλεκτικότητα (Analytical Performance)	37
3.4.2	Χρόνος και κόστος ανάλυσης (High Throughput).....	37
3.4.3	Πράσινη Αναλυτική Χημεία.....	37
3.4.4	Κριτήρια επιλογής μεθόδου	38
4.	Τεχνικές προκατεργασίας υδατικών δειγμάτων.....	40
4.1	Ο ρόλος της προκατεργασίας στη συγκέντρωση και τον καθαρισμό του δείγματος.....	40
4.2	Εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE).....	41
4.2.1	Τύποι προσροφητικών υλικών	42
4.2.2	Μη αυτόματη και αυτόματη SPE.....	45
4.2.3	Εφαρμογές σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα	46
4.2.4	Σύγκριση παραμέτρων	47
4.3	Μικροεκχυλίσσεις (Microextraction Techniques)	49

4.3.1	Μικροεκχύλιση στερεής φάσης (SPME)	49
4.3.2	Μικροεκχύλιση διασποράς υγρού-υγρού (DLLME)	51
4.3.3	Εκχύλιση περιστρεφόμενης ράβδου (SBSE)	52
4.3.4	Σύγχρονες τεχνικές μικροεκχύλισης	54
4.4	Τεχνική QuEChERS και παραλλαγές της στην προκατεργασία υδατικών δειγμάτων	56
4.4.1	Γενικές αρχές της μεθόδου QuEChERS	56
4.4.2	Εφαρμογή στην ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδατικά δείγματα	58
4.4.3	Micro-QuEChERS (μ-QuEChERS).....	59
4.5	Συγκριτική αξιολόγηση των τεχνικών προκατεργασίας	60
4.5.1	Κριτήρια αξιολόγησης	60
4.5.2	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Πρόσφατων Τεχνικών Προκατεργασίας	61
5.	Αναλυτικές τεχνικές προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων	68
5.1	Χρωματογραφικές τεχνικές	69
5.1.1	Σύζευξη Υγρής Χρωματογραφίας με συμβατικούς ανιχνευτές.....	69
5.1.2	Σύζευξη Υγρής Χρωματογραφίας με Φασματομετρία Μαζών (LC-MS & LC-MS/MS)	70
5.1.3	Σύζευξη Αέριας Χρωματογραφίας με Φασματομετρία Μαζών (GC-MS/MS)	73
5.2	Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS)	75
5.2.1	Orbitrap και Time-of-Flight (ToF)	75
5.2.2	Εφαρμογή στην παρακολούθηση (screening) και μη στοχευμένη ανάλυση (non-target analysis).....	76
5.3	Συνδυαστικά Συστήματα	81
5.3.1	Αυτόματη SPE-LC-MS/MS.....	81
5.3.2	DI-LC-MS/MS.....	82
5.4	Ανάπτυξη και επικύρωση αναλυτικών μεθόδων.....	83
5.4.1	Παράμετροι Αξιοπιστίας.....	84

5.4.2	Ακρίβεια και ορθότητα	86
5.4.3	Παραμποδίσσεις Μήτρας	88
5.4.4	Αβεβαιότητα μέτρησης	88
5.5	Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Πρόσφατων Αναλυτικών Τεχνικών	89
6.	Εφαρμογές σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα – Μελέτες περίπτωσης	97
6.1	Επισκόπηση διεθνών μελετών σε επιφανειακά ύδατα	97
6.1.1	Διαφοροποίηση της συμπεριφοράς των ρύπων στα διαφορετικά υδατικά συστήματα (ποτάμια, λίμνες, ταμιευτήρες)	97
6.1.2	Κύριες κλάσεις ανιχνεύσιμων φαρμακευτικών ενώσεων	99
6.1.3	Εποχιακές διακυμάνσεις	100
6.2	Επισκόπηση διεθνών μελετών σε υπόγεια ύδατα	102
6.2.1	Διείσδυση από τα επιφανειακά στα υπόγεια ύδατα	102
6.2.2	Υδρογεωλογικοί παράγοντες	103
6.3	Μελέτες προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων στην Ελλάδα, την Ευρώπη και τον κόσμο	103
6.4	Συγκριτική αξιολόγηση των μελετών για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων	108
7.	Συζήτηση και προοπτικές	111
7.1	Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων της βιβλιογραφίας	111
7.2	Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των υφιστάμενων αναλυτικών μεθόδων	112
7.3	Κενά στη βιβλιογραφία	113
7.4	Μελλοντικές τάσεις και προοπτικές	114
	Συμπεράσματα	117
	Βιβλιογραφία	120

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Συγκεντρωτική επισκόπηση τεχνικών προκατεργασίας για την εκχύλιση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων ..	65
Πίνακας 2. Σύγκριση των μεθόδων LC-MS & LC-MS/MS	72
Πίνακας 3. Σύγκριση των μεθόδων GC-MS/MS & LC-MS/MS	74
Πίνακας 4. Σύγκριση τεχνικών ανίχνευσης	80
Πίνακας 5. Συγκεντρωτική επισκόπηση των αναλυτικών τεχνικών για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων ..	95
Πίνακας 6. Σύγχρονες μελέτες προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα	105

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Πηγές εισόδου των φαρμακευτικών ενώσεων στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα (Firmansyah et al., 2025).....	18
Εικόνα 2. Χημικές δομές των συχνότερα ανιχνευόμενων αντιβιοτικών (Kadadou et al., 2024)	23
Εικόνα 3. Δομικές διαφοροποιήσεις της σιπροφλαξίνης (Firmansyah et al., 2025)	26
Εικόνα 4. Τύποι προσροφητικών υλικών SPE που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση φαρμακευτικών προϊόντων σε υδατικά δείγματα (Szarka et al., 2024)	43
Εικόνα 5. Πρακατεργασία υδατικού δείγματος με την τεχνική D-μ-SPE (Yusof et al., 2025).....	54
Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου KF-SLME (Yang et al. 2025)	64

Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

AMR	Μικροβιακή αντοχή	Antimicrobial Resistance
APCI	Χημικός ιοντισμός σε ατμοσφαιρική πίεση	Atmospheric Pressure Chemical Ionization
APIs	Δραστικές φαρμακευτικές ουσίες	Active Pharmaceutical Ingredients
ARBs	Ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια	Antibiotic Resistant Bacteria
ARGs	Γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά	Antibiotic Resistance Genes
CID	Επαγόμενη Διάσπαση μέσω Σύγκρουσης	Collision Induced Dissociation
DDA	Απόκτηση Δεδομένων Εξαρτώμενη από τα Δεδομένα	Data Dependent Acquisition
DIA	Απόκτηση δεδομένων ανεξάρτητη από τα δεδομένα	Data Independent Acquisition
DI	Άμεση έγχυση δείγματος	Direct Injection
DI-SPME	Μικροεκχύλιση στερεής φάσης με άμεση εμβάπτιση	Direct Immersion Solid Phase Microextraction
DLLME	Μικροεκχύλιση διασποράς υγρού–υγρού	Dispersive Liquid–Liquid Microextraction
DLLME-SFO	Μικροεκχύλιση διασποράς υγρού–υγρού με στερεοποίηση της επιπλέουσας οργανικής φάσης	Dispersive Liquid–Liquid Microextraction based on Solidification of Floating Organic Drop
DOM	Διαλυμένη οργανική ύλη	Dissolved Organic Matter

D-μ-SPE	Μικροεκχύλιση διασποράς στερεής φάσης	Dispersive Micro Solid Phase Extraction
d-SPE	Εκχύλιση διασποράς στερεής φάσης	Dispersive Solid Phase Extraction
E1	Οιστρόνη	Estrone
E2	17β-Οιστραδιόλη	17β-Estradiol
EE2	17α-Αιθινυλοιστραδιόλη	17α-Ethinylestradiol
EI	Ιοντισμός Ηλεκτρονίων	Electron Ionization
ESI	Ιοντισμός με ηλεκτροψεκασμό	Electrospray Ionization
ESI+	Θετικός ιοντισμός με ηλεκτροψεκασμό	Positive Electrospray Ionization
ESI-	Αρνητικός ιοντισμός με ηλεκτροψεκασμό	Negative Electrospray Ionization
EE	Ευρωπαϊκή Ένωση	
ΕΕΛ	Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων	
FPSE	Εκχύλιση διασποράς σε φάση υφάσματος	Fabric Phase Sorptive Extraction
GC	Αέρια χρωματογραφία	Gas Chromatography
GC-MS	Αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μαζών	Gas Chromatography – Mass Spectrometry
GC-MS/MS	Αέρια χρωματογραφία – φασματομετρία μαζών σε σειρά	Gas Chromatography – Tandem Mass Spectrometry

GO	Οξείδιο του γραφενίου	Graphene Oxide
HF-LPME	Μικροεκχύλιση υγρής φάσης μέσω κοίλων ινών	Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction
HLB	Ισορροπία υδρόφιλου – λιπόφιλου	Hydrophilic – Lipophilic Balance
HPLC	Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας	High Resolution Mass Spectrometry
HS-SPME	Μικροεκχύλιση στερεής φάσης κενού χώρο	Headspace Solid Phase Microextraction
IL	Ιονικό υγρό	Ionic Liquid
KF-SLME	Μικροεκχύλιση σε υποστηριζόμενη υγρή μεμβράνη με ίνες καπόκ	Kapok Fiber-Supported Liquid-Phase Microextraction
LC	Υγρή χρωματογραφία	Liquid Chromatography
LC-MS	Υγρή χρωματογραφία – φασματομετρία μαζών	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry
LC-MS/MS	Υγρή χρωματογραφία – φασματομετρία μαζών σε σειρά	Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry
LOD	Όριο ανίχνευσης	Limit of Detection
LOQ	Όριο ποσοτικοποίησης	Limit of Quantification
MAX	Μικτού τύπου ανιονανταλλακτική φάση	Mixed-Mode Anion Exchange

MCX	Μικτού τύπου κατιονανταλλακτική φάση	Mixed-Mode Cation Exchange
MEC	Μετρούμενη περιβαλλοντική συγκέντρωση	Measured Environmental Concentration
MRM	Παρακολούθηση πολλαπλών μεταπτώσεων	Multiple Reaction Monitoring
MOF	Μεταλλικά-Οργανικά Πλαίσια	Metal–Organic Frameworks
MS	Φασματομετρία μαζών	Mass Spectrometry
MS/MS	Φασματομετρία μαζών σε σειρά	Tandem Mass Spectrometry
MSPE	Μαγνητική εκχύλιση στερεής φάσης	Magnetic Solid Phase Extraction
NSAIDs	Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PDMS	Πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο	Polydimethylsiloxane
PNEC	Προβλεπόμενη συγκέντρωση μηδενικών επιπτώσεων	Predicted No Effect Concentration
PPCPs	Φαρμακευτικά προϊόντα και προϊόντα προσωπικής φροντίδας	Pharmaceuticals and Personal Care Products
PSA	Πρωτοταγής–δευτεροταγής αμίνη	Primary Secondary Amine
PTFE	Πολυτετραφθοροαιθυλένιο	Polytetrafluoroethylene
Q-Orbitrap	Υβριδικός αναλυτής τετράπολου–Orbitrap	Quadrupole-Orbitrap
Q-ToF	Υβριδικός αναλυτής τετράπολου – χρόνου πτήσης	Quadrupole Time of Flight

Q1, Q2, Q3	Τετράπολο 1, 2 και 3	Quadrupole 1, 2, 3
QqQ	Αναλυτής μαζών τριπλού τετράπολου	Triple Quadrupole Mass Analyzer
RQ	Δείκτης επικινδυνότητας	Risk Quotient
SBSE	Εκχύλιση περιστρεφόμενης ράβδου	Stir Bar Sorptive Extraction
SLME	Μικροεκχύλιση σε υποστηριζόμενη υγρή μεμβράνη	Supported Liquid Phase Microextraction
SPE	Εκχύλιση στερεής φάσης	Solid Phase Extraction
SPME	Μικροεκχύλιση στερεής φάσης	Solid Phase Microextraction
TOC	Ολικός οργανικός άνθρακας	Total Organic Carbon
ToF	Χρόνος πτήσης	Time of Flight
UFLC	Υγρή χρωματογραφία υπερυψηλής ταχύτητας	Ultra-Fast Liquid Chromatography
UHPLC	Υγρή χρωματογραφία υπερυψηλής απόδοσης	Ultra-High Performance Liquid Chromatography

1. Εισαγωγή

1.1 Ρύπανση των υδάτων και περιβαλλοντική σημασία

Η ρύπανση των υδάτων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες περιβαλλοντικές προκλήσεις σε παγκόσμιο και ευρωπαϊκό επίπεδο, καθώς επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των υδατικών οικοσυστημάτων, τη διαθεσιμότητα και ποιότητα των υδατικών πόρων και κατ' επέκταση τη δημόσια υγεία. Τα υδατικά οικοσυστήματα λειτουργούν ως τελικοί αποδέκτες πλήθους ανθρωπογενών δραστηριοτήτων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση χημικών ουσιών διαφορετικής προέλευσης, χημικής δομής και συμπεριφοράς. Τα τελευταία χρόνια, η ρύπανση των υδάτων δεν περιορίζεται πλέον στους παραδοσιακούς ρύπους (όπως τα θρεπτικά άλατα ή τα βαρέα μέταλλα), αλλά χαρακτηρίζεται από την παρουσία οργανικών μικρορύπων, οι οποίοι ανιχνεύονται σε ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις αλλά παρουσιάζουν αυξημένη βιοδραστικότητα (Galindo-Miranda et al., 2019; C. I. Nannou et al., 2015).

Σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης, το βασικό ρυθμιστικό πλαίσιο για την προστασία και διαχείριση των υδάτων καθορίζεται από την Οδηγία-Πλαίσιο για τα Ύδατα (2000/60/EK), η οποία εισάγει την έννοια της «καλής οικολογικής και χημικής κατάστασης» ως κεντρικό στόχο για όλα τα επιφανειακά και υπόγεια υδατικά σώματα. Η χημική κατάσταση σχετίζεται άμεσα με την παρουσία επικίνδυνων ουσιών και ουσιών προτεραιότητας, ωστόσο πρόσφατες εκθέσεις της Ευρωπαϊκής Υπηρεσίας Περιβάλλοντος καταδεικνύουν ότι σημαντικό ποσοστό υδατικών σωμάτων στην Ευρώπη εξακολουθεί να μην πληροί τα απαιτούμενα κριτήρια, κυρίως λόγω της εκτεταμένης παρουσίας οργανικών μικρορύπων και αναδυόμενων ρύπων (European Environment Agency, 2024). Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη χημική ρύπανση ως κρίσιμο παράγοντα υποβάθμισης της ποιότητας των υδάτων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο πεδίο της περιβαλλοντικής χημείας παρουσιάζουν οι αναδυόμενοι ρύποι, στους οποίους περιλαμβάνονται τα φαρμακευτικά προϊόντα και οι μεταβολίτες τους. Οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες παγκοσμίως και εισέρχονται στο υδατικό περιβάλλον κυρίως μέσω αστικών και νοσοκομειακών

λυμάτων, λόγω της ατελούς απομάκρυνσής τους κατά τις συμβατικές διεργασίες επεξεργασίας (Galindo-Miranda et al., 2019; C. I. Nannou et al., 2015). Η ρύπανση των υδάτων από φαρμακευτικά προϊόντα χαρακτηρίζεται από αυξημένη πολυπλοκότητα, καθώς αφορά μίγματα ενώσεων με διαφορετική πολικότητα, χημική σταθερότητα και βιολογική δράση. Επιπλέον, οι ενώσεις αυτές υπόκεινται σε μετασχηματισμούς στο περιβάλλον, οδηγώντας στον σχηματισμό προϊόντων αποδόμησης ή μεταβολιτών με δυνητικά διαφορετική τοξικότητα και επιμονή σε σχέση με τις μητρικές ενώσεις (Ashiwaju et al., 2023; Sanusi et al., 2023). Η παρουσία φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υπόγεια ύδατα και πηγές πόσιμου νερού έχει τεκμηριωθεί σε πλήθος πρόσφατων μελετών, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με τη χρόνια έκθεση του ανθρώπινου πληθυσμού σε χαμηλές αλλά συνεχείς συγκεντρώσεις τέτοιων ουσιών (Zanni et al., 2024).

Από αναλυτική σκοπιά, η μελέτη της υδάτινης ρύπανσης από φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις. Η πολυπλοκότητα των υδατικών μητρών, η παρουσία διαλυμένης οργανικής ύλης και οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις καθιστούν αναγκαία τη χρήση προηγμένων διαδικασιών προκατεργασίας δείγματος και μεθόδων υψηλής ευαισθησίας και εκλεκτικότητας, προκειμένου να επιτευχθούν αξιόπιστα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης (Daniels et al., 2020). Η αναλυτική αυτή διάσταση αποτελεί βασικό εργαλείο για την αξιολόγηση της χημικής κατάστασης των υδάτων και τη στήριξη της περιβαλλοντικής παρακολούθησης. Η αυξανόμενη σημασία των φαρμακευτικών ρύπων έχει αναγνωριστεί και σε επίπεδο ευρωπαϊκής πολιτικής. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, μέσω της Στρατηγικής Προσέγγισης για τα Φαρμακευτικά στο Περιβάλλον, επισημαίνει την ανάγκη μείωσης των περιβαλλοντικών επιπτώσεων σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής των φαρμάκων (European Commission, 2019). Παράλληλα, η αναθεωρημένη Οδηγία για την επεξεργασία αστικών λυμάτων εισάγει απαιτήσεις για προηγμένα στάδια επεξεργασίας με στόχο την απομάκρυνση μικρορύπων, ενισχύοντας τον ρόλο της αναλυτικής χημείας στη διαχείριση των υδατικών πόρων (European Parliament & Council, 2024).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα ως αναδυόμενοι ρύποι αποτελούν ένα σύνθετο επιστημονικό πεδίο που συνδυάζει περιβαλλοντική χημεία, αναλυτική μεθοδολογία και οικοτοξικολογία (Galindo-Miranda et al., 2019). Η εις βάθος κατανόηση της προέλευσής τους, της συμπεριφοράς τους στο υδατικό περιβάλλον και των πιθανών επιπτώσεών τους αποτελεί

κρίσιμη προϋπόθεση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών παρακολούθησης και διαχείρισης (Ashiwaju et al., 2023).

1.2 Τα φαρμακευτικά προϊόντα ως αναδυσόμενοι ρύποι

Τα φαρμακευτικά προϊόντα συγκαταλέγονται σήμερα στις σημαντικότερες κατηγορίες αναδυσόμενων ρύπων στο υδατικό περιβάλλον, λόγω της αυξανόμενης συχνότητας ανίχνευσής τους και των δυνητικών επιπτώσεών τους στα οικοσυστήματα και τη δημόσια υγεία (Galindo-Miranda et al., 2019). Ως αναδυσόμενοι ρύποι χαρακτηρίζονται χημικές ουσίες οι οποίες είτε δεν περιλαμβάνονταν στα προγράμματα παρακολούθησης είτε δεν ρυθμίζονταν επαρκώς νομοθετικά, αλλά πλέον ανιχνεύονται συστηματικά χάρη στην πρόοδο των αναλυτικών τεχνικών (Morin-Crini et al., 2022). Τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ενώσεων, όπως αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά, καρδιολογικά και ψυχιατρικά φάρμακα, καθώς και συνθετικές ορμόνες, οι οποίες έχουν σχεδιαστεί ώστε να αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους βιολογικούς στόχους (Ebele et al., 2017). Η ιδιότητα αυτή εξηγεί γιατί η παρουσία τους στο περιβάλλον μπορεί να έχει επιπτώσεις ακόμη και σε συγκεντρώσεις της τάξης των ng/L, επίπεδα στα οποία παραδοσιακά δεν αναμένονται τοξικές αποκρίσεις από κλασικούς ρύπους (Ashiwaju et al., 2023).

Από φυσικοχημική άποψη, τα φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς τη μοριακή δομή, την πολικότητα, τη διαλυτότητα στο νερό και την ικανότητα προσρόφησης σε στερεές φάσεις (Ebele et al., 2017). Οι ιδιότητες αυτές επηρεάζουν τη μεταφορά, την παραμονή και τη βιοδιαθεσιμότητά τους στο υδατικό περιβάλλον (Sanusi et al., 2023). Πολλές ενώσεις εμφανίζουν περιορισμένη βιοαποδομησιμότητα, ενώ άλλες μετασχηματίζονται σε προϊόντα αποικοδόμησης με διαφορετική ή ακόμη και αυξημένη τοξικότητα σε σχέση με τις μητρικές ενώσεις (Ashiwaju et al., 2023).

Η συνύπαρξη πολλών φαρμακευτικών ουσιών στο ίδιο υδατικό σύστημα οδηγεί σε φαινόμενα συνδυαστικής τοξικότητας, τα οποία δεν μπορούν να εκτιμηθούν επαρκώς με βάση την τοξικότητα μεμονωμένων ενώσεων (Ebele et al., 2017). Τέτοια φαινόμενα μπορεί

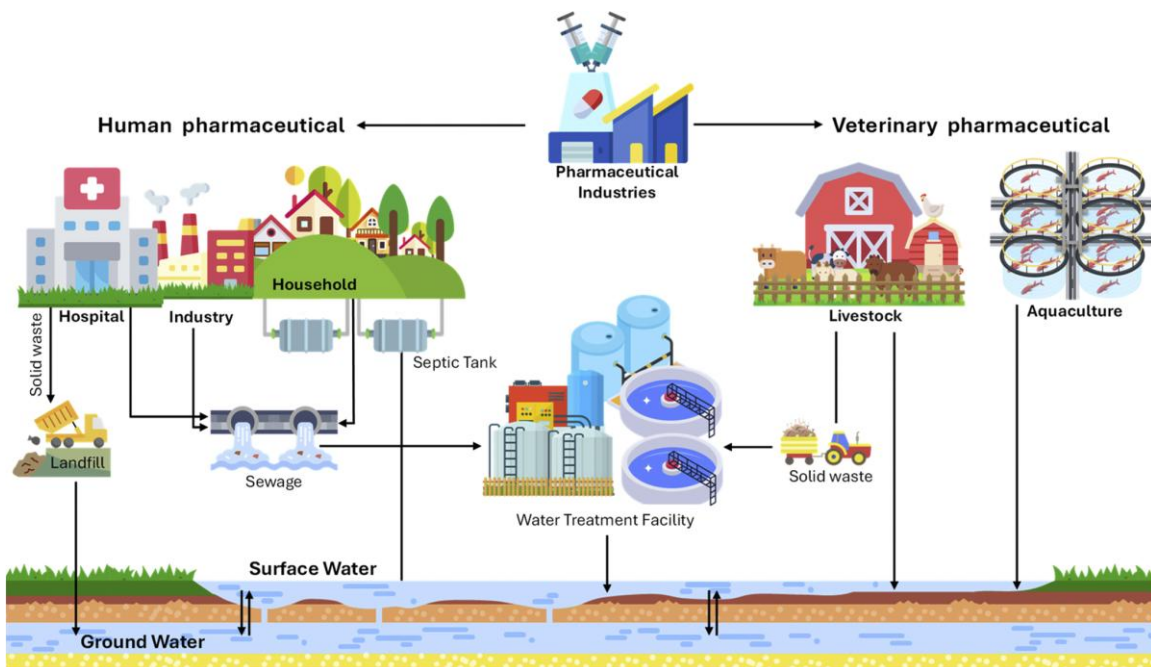
να είναι αθροιστικά, συνεργιστικά ή ανταγωνιστικά, καθιστώντας την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου ιδιαίτερα σύνθετη (Sanusi et al., 2023). Η προσέγγιση αυτή υπερβαίνει την κλασική έννοια της τοξικότητας εξαιτίας μίας μόνο ουσίας και απαιτεί ολιστική αξιολόγηση των μιγμάτων ρύπων (Ashiwaju et al., 2023). Η παρουσία φαρμακευτικών υπολειμμάτων έχει τεκμηριωθεί σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι αναφορές ανίχνευσής τους σε πόσιμο νερό (Zanni et al., 2024). Αν και οι συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό είναι συνήθως χαμηλές, η χρόνια έκθεση σε μίγματα φαρμακευτικών ουσιών εγείρει ανησυχίες για τη δημόσια υγεία (Zanni et al., 2024).

Σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης, η αυξανόμενη επιστημονική τεκμηρίωση της παρουσίας φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον έχει ενσωματωθεί στο ευρύτερο πλαίσιο πολιτικών για την προστασία των υδάτων (European Parliament & Council, 2000). Η Στρατηγική Προσέγγιση της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα Φάρμακα στο Περιβάλλον στοχεύει στη μείωση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής των φαρμάκων, αναγνωρίζοντας παράλληλα τον ρόλο της αναλυτικής παρακολούθησης (European Commission, 2019). Επιπλέον, η πρόσφατη αναθεώρηση της Οδηγίας για την επεξεργασία αστικών λυμάτων ενισχύει τη σημασία προηγμένων τεχνολογιών για την απομάκρυνση μικρορύπων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και τα φαρμακευτικά προϊόντα (European Parliament & Council, 2024).

1.3 Πηγές εισόδου στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα και επιπτώσεις

Η είσοδος των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον είναι μια πολυδιάστατη διαδικασία που περιλαμβάνει άμεσες και έμμεσες διαδρομές, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 1**. Η κύρια πηγή φαρμακευτικής ρύπανσης παγκοσμίως είναι η χρήση φαρμάκων από τον άνθρωπο (Hawash et al., 2023). Μετά τη λήψη ενός φαρμακευτικού σκευάσματος, ο ανθρώπινος οργανισμός δεν το μεταβολίζει πλήρως (Ashiwaju et al., 2023). Ένα σημαντικό ποσοστό της δραστικής ουσίας αποβάλλεται μέσω των ούρων και των κοπράνων στην αρχική του μορφή ή ως ενεργοί μεταβολίτες. Συχνά, αυτά τα παράγωγα είναι εξίσου ή και περισσότερο τοξικά από το αρχικό φάρμακο (Anbarasu & Yuvarajan,

2025). Αυτές οι ουσίες καταλήγουν στο οικιακό αποχετευτικό δίκτυο και επειδή η κατανάλωση φαρμάκων είναι συνεχής και αυξανόμενη, η εισροή τους στο περιβάλλον είναι αδιάλειπτη (Ashiwaju et al., 2023). Οι μονάδες παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων αποτελούν «θερμά σημεία» (hotspots) ρύπανσης, ειδικά σε αναπτυσσόμενες χώρες. Σε αντίθεση με τα αστικά λύματα όπου οι συγκεντρώσεις είναι χαμηλές, τα λύματα από τις βιομηχανίες μπορεί να περιέχουν εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις δραστικών ουσιών (APIs) (Reyes et al., 2021). Η απόρριψη ανεπεξέργαστων ή ατελώς επεξεργασμένων βιομηχανικών αποβλήτων απευθείας σε υδατικά περιβάλλοντα οδηγεί σε οξεία τοξικότητα για τους υδρόβιους οργανισμούς και επιταχύνει τη δημιουργία ανθεκτικών μικροβίων στην περιοχή γύρω από το εργοστάσιο (Hawash et al., 2023).



Εικόνα 1. Πηγές εισόδου των φαρμακευτικών ενώσεων στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα (Firmansyah et al., 2025)

Η χρήση φαρμάκων στα ζώα συχνά υπερβαίνει την ανθρώπινη χρήση, ιδιαίτερα σε μεγάλες κτηνοτροφικές μονάδες. Τα ζώα αποβάλλουν τις ουσίες αυτές στην κοπριά, η οποία χρησιμοποιείται ως λίπασμα στις καλλιέργειες, κι έτσι τα φάρμακα μεταφέρονται στο έδαφος και από εκεί μέσω των βροχοπτώσεων (απορροή), μετακινούνται στα επιφανειακά ύδατα ή διεισδύουν βαθύτερα μολύνοντας τον υδροφόρο ορίζοντα (Ashiwaju et al., 2023). Αντίστοιχα, στις ιχθυοκαλλιέργειες τα φάρμακα προστίθενται απευθείας στο νερό,

οδηγώντας σε άμεση ρύπανση των θαλάσσιων ή λιμναίων οικοσυστημάτων (Hawash et al., 2023).

Η λανθασμένη διαχείριση των οικιακών και νοσοκομειακών απορριμμάτων ενισχύει το πρόβλημα, καθώς πολλοί καταναλωτές πετούν ληγμένα ή αχρησιμοποίητα φάρμακα στην τουαλέτα ή στα κοινά σκουπίδια (Reyes et al., 2021). Στους χώρους υγειονομικής ταφής αν η μόνωση δεν είναι κατάλληλη τα στραγγίσματα διαπερνούν το έδαφος και φτάνουν στα υπόγεια νερά. Οι βιολογικοί καθαρισμοί λειτουργούν ως η τελευταία γραμμή άμυνας, αλλά συχνά αποτυγχάνουν. Οι συμβατικές Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων (ΕΕΛ) δεν έχουν σχεδιαστεί για την πλήρη απομάκρυνση τέτοιων ενώσεων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωσή τους σε επιφανειακά υδάτινα συστήματα (Galindo-Miranda et al., 2019). Ως αποτέλεσμα, τα επεξεργασμένα λύματα που καταλήγουν σε θάλασσες και ποτάμια εξακολουθούν να μεταφέρουν ρύπους. Επιπλέον, τα φάρμακα συχνά συσσωρεύονται στη λάσπη (ιλύ) του βιολογικού καθαρισμού. Αν αυτή η λάσπη χρησιμοποιηθεί αργότερα ως λίπασμα στη γεωργία, οι ρύποι επιστρέφουν στον κύκλο της τροφής.

Οι επιπτώσεις των φαρμακευτικών ρύπων είναι ευρείες και συχνά μη αναστρέψιμες με πιο σημαντικές τις εξής:

- Μικροβιακή αντοχή (AMR): Η συνεχής παρουσία αντιβιοτικών στο περιβάλλον προάγει την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων, μια από τις μεγαλύτερες απειλές για τη σύγχρονη ιατρική, καθώς καθιστά τις θεραπείες αναποτελεσματικές (Ashiwaju et al., 2023).
- Διατάραξη της υγείας του εδάφους: Ουσίες όπως το σουλφαμεθοξαζόλιο μπορούν να αναστείλουν τη δράση ωφέλιμων βακτηρίων (π.χ. νιτροποιητικά βακτήρια), διαταράσσοντας τον κύκλο των θρεπτικών συστατικών και μειώνοντας τη γονιμότητα της γης (Reyes et al., 2021).
- Τοξικότητα στη χλωρίδα και πανίδα: Ορισμένα φάρμακα είναι φυτοτοξικά, εμποδίζοντας την ανάπτυξη των φυτών και μειώνοντας τις σοδείες. Στην πανίδα, προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές που επηρεάζουν την αναπαραγωγή και τη συμπεριφορά των υδρόβιων οργανισμών (Ashiwaju et al., 2023).

- Κίνδυνοι για τον άνθρωπο: Αν και οι συγκεντρώσεις στο περιβάλλον είναι χαμηλές, η χρόνια έκθεση μέσω του νερού και της τροφής εγκυμονεί κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία, συμπεριλαμβανομένων πιθανών καρκινογόνων επιδράσεων μακροπρόθεσμα.

1.4 Ανάγκη για την ανάπτυξη ευαίσθητων αναλυτικών τεχνικών

Η ανάγκη για την ανάπτυξη πιο ευαίσθητων αναλυτικών τεχνικών είναι αναγκαιότητα που προκύπτει από τα ίδια τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ρύπανσης που αναλύεται παραπάνω. Συνδέεται με τα εξής βασικά σημεία:

- Το πρόβλημα των εξαιρετικά χαμηλών συγκεντρώσεων: Οι φαρμακευτικές ουσίες ανιχνεύονται συχνά σε επίπεδα ιχνοστοιχείων, δηλαδή σε συγκεντρώσεις της τάξης των ng/L ή µg/L. Οι συμβατικές μέθοδοι ανάλυσης συχνά δεν ανιχνεύουν αυτές τις συγκεντρώσεις επειδή βρίσκονται κάτω από το όριο ανίχνευσης. Χρειάζονται τεχνικές που να μπορούν να εντοπίσουν αυτές τις ποσότητες.
- Η πολυπλοκότητα των περιβαλλοντικών υποστρωμάτων: Η ανίχνευση των φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε δείγματα προερχόμενα από επιφανειακά ή υπόγεια ύδατα, τα οποία περιέχουν χιλιάδες άλλες ενώσεις που παρεμποδίζουν το σήμα απαιτεί προηγμένες μεθόδους εκχύλισης και καθαρισμού του δείγματος ώστε να απομονωθεί ο αναλύτης χωρίς απώλειες.
- Μεταβολίτες και προϊόντα μετασχηματισμού: Χωρίς εξαιρετικά ευαίσθητες και ειδικές τεχνικές, οι ενώσεις αυτές δεν εντοπίζονται, με αποτέλεσμα να τη λήψη ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.
- Το πλήθος και η πολυπλοκότητα των ρύπων: Οι νέες τεχνικές πρέπει να δίνουν τη δυνατότητα πολυ-υπολειμματικών αναλύσεων (multi-residue) για ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση.
- Παρακολούθηση της ψευδο-ανθεκτικότητας: Για την συνεχή παρακολούθηση της μόλυνσης δημιουργείται η ανάγκη για τεχνικές ταχείας ανίχνευσης και υψηλής

διακριτικής ικανότητας σε διαφορετικά σημεία και χρόνους, ώστε να εντοπίζονται άμεσα οι πηγές ρύπανσης (π.χ. μια παράνομη απόρριψη ή μια διαρροή).

2. Φαρμακευτικά προϊόντα στο υδάτινο περιβάλλον

2.1 Κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών ως αναδύόμενοι ρύποι στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μια ευρεία και ετερογενή ομάδα χημικών ενώσεων (Kiranparahita et al., 2026). Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη, τη διάγνωση και την θεραπεία ασθενειών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα και διαχωρίζονται σε συνταγογραφούμενα και μη (Osuoha et al., 2023). Οι τύποι και οι συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών ουσιών που εντοπίζονται εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες όπως η τοποθεσία, η πυκνότητα του πληθυσμού, τα είδη ζώων, οι εποχιακές ασθένειες, η γεωργική και η βιομηχανική δραστηριότητα και οι καιρικές συνθήκες (Ghosh et al., 2024; Sanusi et al., 2023). Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία γίνεται αντιληπτό ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που εντοπίζονται κυρίως ως αναδύόμενοι οργανικοί ρύποι σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα σε παγκόσμιο επίπεδο είναι τα αντιβιοτικά, τα κτηνιατρικά φάρμακα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα ψυχιατρικά, οι ρυθμιστές λιπιδίων και οι ορμόνες (Firmansyah et al., 2025).

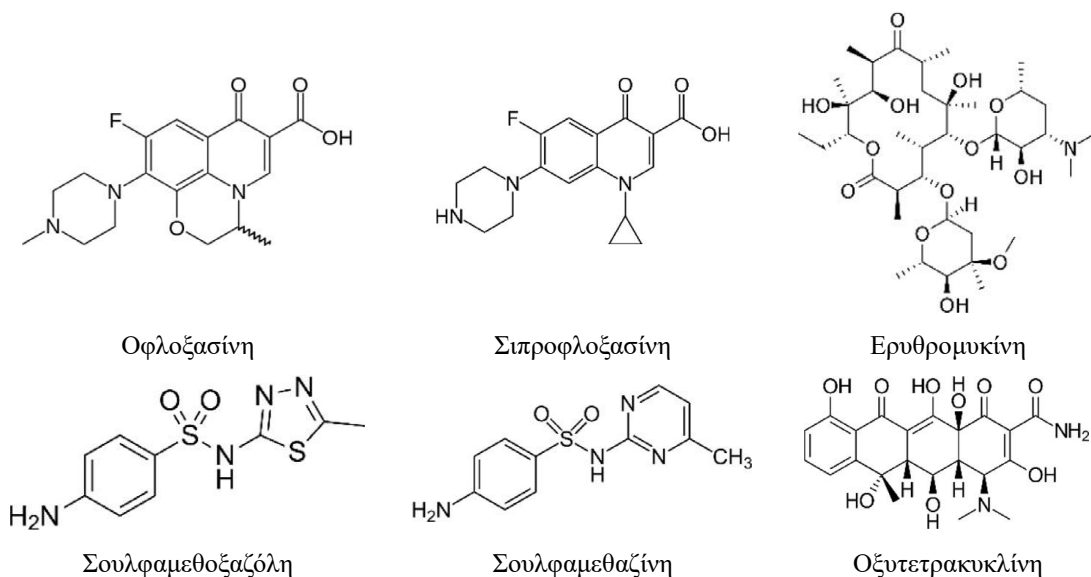
2.1.1 Αντιβιοτικά (Antibiotics)

Τα αντιβιοτικά έχουν αναδειχθεί σε μια κρίσιμη κατηγορία αναδύομενων ρύπων, προκαλώντας έντονο προβληματισμό στην επιστημονική κοινότητα λόγω της διττής τους επίδρασης στα υδάτινα οικοσυστήματα. Η κύρια περιβαλλοντική απειλή δεν εντοπίζεται μόνο στην άμεση τοξικότητα, αλλά κυρίως στην επιλεκτική πίεση που ασκούν στους μικροβιακούς πληθυσμούς. Η έκθεση των βακτηρίων σε υποθανατηφόρες συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στο νερό προάγει την εξελικτική ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά (ARBs) και την ανάπτυξη γονιδίων αντοχής (ARGs), καθιστώντας την θεραπεία των λοιμώξεων που προκαλούν δυσκολότερη (Hawash et al., 2023).

Η εισροή των αντιβιοτικών στο περιβάλλον είναι μαζική και συνεχής, καθώς ένα ποσοστό της τάξης του 50%–90% της χορηγούμενης δόσης σε ανθρώπους και ζώα δεν μεταβολίζεται πλήρως (Tegegne et al., 2024). Ως εκ τούτου, οι ουσίες απεκκρίνονται μέσω

των ούρων και των κοπράνων είτε στην αρχική τους μορφή είτε ως δραστικοί μεταβολίτες (Sanusi et al., 2023). Στις ΕΕΛ παγκοσμίως ανιχνεύεται ένα ευρύ φάσμα χημικών ομάδων, στις οποίες περιλαμβάνονται οι παρακάτω ομάδες, η χημική δομή κάποιων ενώσεων εμφανίζεται ενδεικτικά στην **Εικόνα 2**:

- Φθοριοκινολόνες (π.χ. σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη),
- Μακρολίδες (π.χ. ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη),
- Σουλφοναμίδες (π.χ. σουλφαμεθοξαζόλη, σουλφαμεθαζίνη),
- Τετρακυκλίνες (π.χ. οξυτετρακυκλίνη), καθώς και βήτα-λακτάμες, αμφενικόλες και γλυκοπεπτίδια (Delgado et al., 2023; Kiranparahita et al., 2026).



Εικόνα 2. Χημικές δομές των συχνότερα ανιχνευόμενων αντιβιοτικών (Kadadou et al., 2024)

Για παράδειγμα, το σουλφαμεθοξαζόλιο, εμφανίζει συχνότητα ανίχνευσης που αγγίζει το 100% σε πολλές μελέτες, καθιστώντας το έναν από τους πλέον διαδεδομένους ρύπους (Hawash et al., 2023). Σε αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Μαλαισία, οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στα υδάτινα σώματα είναι συχνά υψηλότερες από εκείνες των αναπτυγμένων κρατών, γεγονός που αποδίδεται στις ελλειπείς υποδομές επεξεργασίας και την ανεξέλεγκτη χρήση (Kiranparahita et al., 2026).

2.1.2 Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (NSAIDs)

Τα NSAIDs όπως η δικλοφαινάκη, η ιβουπροφαίνη και η παρακεταμόλη, ανιχνεύονται σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις παγκοσμίως, κυρίως λόγω της τεράστιας κατανάλωσής τους χωρίς την απαίτηση ιατρικής συνταγής (Ghosh et al., 2024). Η δικλοφαινάκη, παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στις συμβατικές μεθόδους βιολογικού καθαρισμού, με αποτέλεσμα να διαφεύγει στο περιβάλλον σε σημαντικές ποσότητες (Sanusi et al., 2023). Λόγω της τοξικότητάς της στους υδρόβιους οργανισμούς και της τάσης της για βιοσυσσώρευση, έχει συμπεριληφθεί σε διεθνείς λίστες επιτήρησης (watch lists) για την προστασία των υδάτινων πόρων (Kiranparahita et al., 2026; Sanusi et al., 2023).

2.1.3 Ψυχιατρικά και Αντιεπιληπτικά Φάρμακα

Η καρβαμαζεπίνη είναι μη-αντιβιοτικό φαρμακευτικό προϊόν που χορηγείται για τον έλεγχο και τη διαχείριση της κατάθλιψης, των ψυχικών ασθενειών και των επιληπτικών κρίσεων και αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο αυτής της κατηγορίας. Θεωρείται ως ο ιδανικός δείκτης ανθρωπογενούς δραστηριότητας (anthropogenic marker) για τον εντοπισμό της ρύπανσης από λύματα σε θαλάσσιο περιβάλλον κυρίως λόγω της ανθεκτικότητάς της στην αποδόμηση (Osuoha et al., 2023). Έτσι, η ανίχνευσή της ακόμη και σε υπόγεια ύδατα μεγάλου βάθους υποδηλώνει τη διείσδυση επιφανειακών ρύπων στον υδροφόρο ορίζοντα, καθιστώντας την ένα πολύτιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της ποιότητας των υδάτων (Sanusi et al., 2023).

2.1.4 Λιπιδαιμικά και Καρδιαγγειακά Φάρμακα

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει φάρμακα για τη ρύθμιση της χοληστερόλης (π.χ. γεμφιβροζίλη, κλοφιβρικό οξύ) και β-αναστολείς για την καρδιακή λειτουργία (π.χ. ατενολόλη). Η συνεχόμενη ανίχνευσή τους στα αστικά λύματα αντανακλά τη χρόνια και καθημερινή χρήση τους από τον πληθυσμό. Παρόλο που θεωρούνται λιγότερο τοξικά σε σχέση με τα αντιβιοτικά, η μακροχρόνια έκθεση των υδρόβιων οργανισμών σε αυτές τις ουσίες παραμένει αντικείμενο έντονου επιστημονικού προβληματισμού (Hawash et al., 2023; Sanusi et al., 2023).

2.2 Φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων

Οι φαρμακευτικές ενώσεις είναι βιολογικά δραστικές, δηλαδή είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να επιδρούν σε συγκεκριμένα μόρια στόχους, γεγονός που συμβάλλει στην αντοχή τους στην αποικοδόμηση καθώς και στην τοξική τους δράση ακόμα και σε μικροσυγκεντρώσεις (Firmansyah et al., 2025). Εξαιτίας αυτής της σύνθετης δομής που παρουσιάζουν, οι φαρμακευτικές ενώσεις ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται παρουσιάζουν διαφορετική χημική συμπεριφορά (Ashiwaju et al., 2023). Οι κυριότερες φυσικοχημικές ιδιότητες που εξετάζονται είναι η λιποφιλία, η κατανομή μεταξύ νερού και στερεών επιφανειών και η χημική σταθερότητα (Hawash et al., 2023).

2.2.1 Λιποφιλία

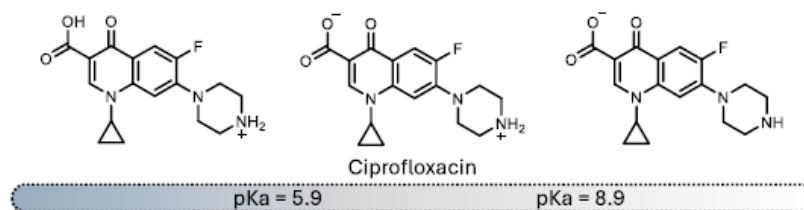
Λιποφιλία ονομάζεται η τάση των ενώσεων να μεταφέρονται και να κατανέμονται μεταξύ ενός οργανικού διαλύτη και του νερού. Αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παραμέτρους για την κατανόηση της συμπεριφοράς των φαρμάκων, καθώς καθορίζει την ικανότητά τους να διαπερνούν τις βιολογικές μεμβράνες και να κατανέμονται μεταξύ των διαφορετικών φάσεων του περιβάλλοντος (Jiang et al., 2023). Η λιποφιλία εκφράζεται μέσω του συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού ($\log K_{ow}$) και είναι καθοριστικής σημασίας για την κατάταξη μιας ένωσης ως λιπόφιλης ή υδρόφιλης (Hawash et al., 2023). Υψηλή τιμή $\log K_{ow}$ (>3-4) υποδηλώνει έντονη λιποφιλία, ενώ αντίθετα, χαμηλή τιμή $\log K_{ow}$ (< 2) υποδηλώνει υδρόφιλο χαρακτήρα, δηλαδή υψηλή συγγένεια με το νερό και μεγάλη κινητικότητα στα υδάτινα συστήματα.

Ο ακριβής υπολογισμός του $\log K_{ow}$ είναι σημαντικός στα μοντέλα πρόβλεψης της έκθεσης (exposure modelling). Η λιποφιλία καθορίζει αν ένα φάρμακο θα παραμείνει διαλυμένο στο νερό, άρα θα είναι διαθέσιμο για άμεση πρόσληψη από τους οργανισμούς ή αν θα δεσμευτεί από μικροπλαστικά ή οργανική ύλη, αλλάζοντας το προφίλ επικινδυνότητάς του (Uluseker et al., 2025).

Ωστόσο, η πρόβλεψη της συμπεριφοράς αυτών των ενώσεων περιπλέκεται από το γεγονός ότι η πλειονότητα είναι ασθενή οξέα και βάσεις, γεγονός που σημαίνει ότι ιοντίζονται μερικώς. Η τιμή του συντελεστή ιοντισμού pK_a σε συνδυασμό με το pH του

περιβάλλοντος καθορίζει το βαθμό ιοντισμού της ουσίας (Uluseker et al., 2025). Η ιονισμένη μορφή είναι συνήθως πιο υδατοδιαλυτή και παρουσιάζει μειωμένη τάση προσρόφησης στα ιζήματα και στο οργανικό περιεχόμενο του εδάφους (Delgado et al., 2023). Αυτό εξηγεί γιατί ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. σουλφοναμίδια) εμφανίζουν υψηλή κινητικότητα και φτάνουν εύκολα στα υπόγεια ύδατα. Η μη ιονισμένη μορφή είναι περισσότερο λιπόφιλη, τείνει να προσροφάται σε στερεές επιφάνειες και να συσσωρεύεται σε οργανική ύλη (Hawash et al., 2023).

Έτσι, για τις φαρμακευτικές ενώσεις θα πρέπει να υπολογίζεται ο συντελεστής κατανομής D ($\log D$), ο οποίος λαμβάνει υπόψη το pK_a και το pH του συστήματος, προσφέροντας μια πολύ πιο ακριβή εικόνα για το πώς η ουσία κατανέμεται στο περιβάλλον (Uluseker et al., 2025). Παράδειγμα αποτελεί η σιπροφλοξασίνη όπως αναπαριστά η **Εικόνα 3**.



Εικόνα 3. Δομικές διαφοροποιήσεις της σιπροφλαξίνης (Firmansyah et al., 2025)

2.2.2 Κατανομή μεταξύ νερού και στερεών επιφανειών

Η προσρόφηση των φαρμακευτικών ρύπων σε στερεές επιφάνειες, όπως τα ιζήματα, η ιλύς καθαρισμού και τα αιωρούμενα σωματίδια, αποτελεί μια σύνθετη φυσικοχημική διαδικασία που καθορίζεται από την αλληλεπίδραση του μορίου με το υπόστρωμα και επηρεάζει σημαντικά την τύχη των οργανικών ενώσεων στα υδάτινα συστήματα (Anbarasu & Yunvarajan, 2025). Οι μηχανισμοί αυτοί δεν περιορίζονται μόνο σε απλές δυνάμεις Van der Waals αλλά περιλαμβάνουν ισχυρές ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, δεσμούς υδρογόνου και ανταλλαγή ιόντων, οι οποίες επηρεάζονται άμεσα από το pK_a της ουσίας και το pH του νερού (Firmansyah et al., 2025).

2.3 Χημική σταθερότητα και οικοτοξικότητα

Η ανθεκτικότητα έναντι της βιοαποικοδόμησης ενισχύεται σημαντικά μέσω της προσρόφησης, καθώς μικροβιακές αποικίες στις ΕΕΛ ή στο φυσικό περιβάλλον δυσκολεύονται να προσπελάσουν και να διασπάσουν ενώσεις που είναι προσροφημένες στους πόρους σωματιδίων του εδάφους (Uluseker et al., 2025). Αυτή η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα, σε συνδυασμό με τη χημική σταθερότητα των φαρμάκων οδηγεί στο φαινόμενο της ψευδο-επιμονής (pseudo-persistence). Οι ρύποι παραμένουν στο περιβάλλον για μεγάλα χρονικά διαστήματα όχι μόνο επειδή διασπώνται με αργό ρυθμό, αλλά επειδή οι συνεχείς εισροές και η προσρόφηση υπερκαλύπτουν τους φυσικούς ρυθμούς αποικοδόμησης (Jiang et al., 2023; Zhou et al., 2024).

Η ταξινόμηση του κινδύνου που προκαλούν τα φάρμακα στο περιβάλλον αποτελεί το τελικό στάδιο της οικοτοξικολογικής ανάλυσης. Η διαδικασία αυτή βασίζεται στον υπολογισμό του Δείκτη Επικινδυνότητας (RQ), ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος της μετρούμενης συγκέντρωσης στο περιβάλλον (MEC) προς την προβλεπόμενη συγκέντρωση μηδενικών επιπτώσεων (PNEC) (Anbarasu & Yuvarajan, 2025; Zhou et al., 2024):

Βάσει των αποτελεσμάτων του RQ, οι ρύποι κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες επικινδυνότητας (Zhou et al., 2024):

- $RQ < 0,1$: Χαμηλός κίνδυνος (Low risk) – Η ουσία δεν αναμένεται να προκαλέσει άμεσες βλάβες.
- $0,1 \leq RQ < 1$: Μέτριος κίνδυνος (Medium risk) – Απαιτείται παρακολούθηση, καθώς υπάρχουν ενδείξεις πιθανών επιπτώσεων.
- $RQ \geq 1$: Υψηλός κίνδυνος (High risk) – Η ουσία αποτελεί άμεση απειλή για το οικοσύστημα και απαιτείται λήψη μέτρων περιορισμού.

2.4 Περιβαλλοντική τύχη, μηχανισμοί μετασχηματισμού και σχηματισμός μεταβολιτών των φαρμακευτικών ουσιών

Κατά την απελευθέρωση των φαρμάκων στο περιβάλλον αυτά υπόκεινται σε φυσικές και χημικές διεργασίες (Ashiwaju et al., 2023). Οι μηχανισμοί μετασχηματισμού διακρίνονται σε αβιοτικούς και βιοτικούς. Οι αβιοτικές διεργασίες περιλαμβάνουν την υδρόλυση, την οξείδωση και τη φωτόλυση, η οποία αποτελεί βασική οδό αποικοδόμησης για πολλές φωτοευαίσθητες ουσίες στα επιφανειακά ύδατα (Ashiwaju et al., 2023). Ωστόσο, η βιοαποικοδόμηση μέσω μικροοργανισμών παραμένει η πιο κρίσιμη αλλά και η διαδικασία της οποίας τα αποτελέσματα δεν μπορούν να προβλεφθούν με σαφήνεια. Ο ρυθμός αποικοδόμησης επηρεάζεται σημαντικά από τις περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η θερμοκρασία, η υγρασία, ο τύπος εδάφους (Malvar et al., 2021). Η απουσία πλήρους ανοργανοποίησης (mineralization) μετατρέπει το περιβάλλον σε έναν «χημικό αντιδραστήρα» όπου οι μητρικές ουσίες δίνουν τη θέση τους σε μια πληθώρα μεταβολιτών, οι οποίοι συχνά παρουσιάζουν αυξημένη επιμονή και απρόβλεπτη οικοτοξικότητα (Malvar et al., 2021; Uluseker et al., 2025).

2.4.1 Βιοτικοί μηχανισμοί μετασχηματισμού

Οι μικροβιακές αποικίες στις ΕΕΛ ή στο έδαφος διαθέτουν τα ένζυμα για να τροποποιήσουν ορισμένες λειτουργικές ομάδες του μορίου, αλλά συχνά αδυνατούν να διασπάσουν τον κεντρικό αρωματικό δακτύλιο ή τις αλυσίδες των μακρομορίων (Ashiwaju et al., 2023; Jiang et al., 2023). Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία προϊόντων μετασχηματισμού (TPs), τα οποία είναι δομικά παρόμοια με τη μητρική ουσία αλλά συχνά πιο ανθεκτικά στους μετασχηματισμούς. Έτσι, η συγκέντρωση της μητρικής ουσίας μπορεί να μειώνεται δίνοντας την ψευδαίσθηση της απομάκρυνσης αλλά η συγκέντρωση των μεταβολιτών αυξάνεται και παραμένει σταθερή για πολύ μεγαλύτερο διάστημα (Malvar et al., 2021).

2.4.2 Αβιοτικοί μηχανισμοί μετασχηματισμού

Η αποτελεσματικότητά των αβιοτικών διεργασιών επηρεάζεται από τη θολερότητα και τη χημική σύσταση του νερού. Η θολερότητα είναι αποτέλεσμα της παρουσίας αιωρούμενων

στερεών ή μικροοργανισμών και παίζει καθοριστικό ρόλο στα φαινόμενα της σκέδασης και της απορρόφησης. Τα σωματίδια σκεδάζουν το φως, μειώνοντας το βάθος στο οποίο μπορεί να διεισδύσει η υπεριώδης ακτινοβολία. Επίσης, πολλά φάρμακα προσροφώνται πάνω στα σωματίδια που προκαλούν τη θολερότητα προσφέροντάς τους προστασία από τη φωτόλυση (Ashiwaju et al., 2023). Στα αιωρούμενα σωματίδια συγκαταλέγεται και η διαλυμένη οργανική ύλη (DOM), αποτελούμενη κυρίως από χουμικά και φουλβικά οξέα, που είναι ίσως ο πιο δυναμικός παράγοντας στη χημεία των υδάτων (Uluseker et al., 2025).

Εκτός από την DOM, η χημική σύσταση του νερού περιλαμβάνει ιόντα όπως τα νιτρικά (NO_3^-), τα ανθρακικά (CO_3^{2-}) και τα διττανθρακικά ιόντα (HCO_3^-), που επηρεάζουν την ταχύτητα των αντιδράσεων (Jiang et al., 2023). Τα νιτρικά μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή ριζών υδροξυλίου με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας, ενισχύοντας την αποδόμηση. Παράλληλα, οι χημικοί μετασχηματισμοί συχνά οδηγούν σε ενδιάμεσα προϊόντα που διατηρούν τη βιολογική τους δράση, με αποτέλεσμα η χημική ανάλυση που εστιάζει μόνο στη μητρική ένωση να υποεκτιμά το πραγματικό περιβαλλοντικό φορτίο και την τοξικότητα του μείγματος (Jiang et al., 2023).

3. Προκλήσεις και αρχές ανάλυσης φαρμακευτικών σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα

3.1 Ιδιαιτερότητες των επιφανειακών και υπόγειων υδάτων ως μήτρα

Η ανάλυση φαρμακευτικών ουσιών στο υδάτινο περιβάλλον θεωρείται μία από τις πιο απαιτητικές διεργασίες στην Αναλυτική Χημεία, κυρίως λόγω της φύσης της μήτρας των δειγμάτων. Τα φαρμακευτικά υπολείμματα συνυπάρχουν σε υδάτινα συστήματα με ένα πλήθος οργανικών και ανόργανων ενώσεων, καθιστώντας το νερό μια δυναμική και εξαιρετικά ανομοιογενή μήτρα. Η πολυπλοκότητα των περιβαλλοντικών δειγμάτων πηγάζει από τη συνύπαρξη χιλιάδων οργανικών και ανόργανων ενώσεων, ενώ η μεταβλητότητα αφορά τις δυναμικές αλλαγές στη σύσταση της μήτρας λόγω καιρικών φαινομένων και ανθρωπογενών παρεμβάσεων, καθιστώντας την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα των μετρήσεων μια διαρκή πρόκληση (Szarka et al., 2024; Williams et al., 2023).

3.1.1 Πολυπλοκότητα της μήτρας των επιφανειακών υδάτων

Τα επιφανειακά ύδατα (ποτάμια, λίμνες) χαρακτηρίζονται από υψηλές συγκεντρώσεις DOM και αιωρούμενων στερεών. Τα χουμικά οξέα, οι πρωτεΐνες και τα κολλοειδή σωματίδια στα επιφανειακά ύδατα μπορεί να δεσμεύσουν τα μόρια των φαρμάκων μέσω προσρόφησης, καθιστώντας τον διαχωρισμό τους εξαιρετικά περίπλοκο (Szarka et al., 2024). Καθώς, επίσης, τα επιφανειακά ύδατα περιέχουν υπολείμματα από γεωργικές απορροές, αστικά λύματα και βιομηχανικές εκροές, δημιουργείται ένα χημικό υπόβαθρο που δρα παρεμποδιστικά στο σήμα των ανιχνευτών (Li et al., 2024). Αυτό που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν είναι το γεγονός ότι η σύσταση των επιφανειακών υδάτων μεταβάλλεται συνεχώς μέσα στο χρόνο. Για παράδειγμα, μετά από μια έντονη βροχόπτωση, η συγκέντρωση των αιωρούμενων στερεών και της DOM σε ένα ποτάμι μπορεί να δεκαπλασιαστεί σε λίγες ώρες, επηρεάζοντας τη σταθερότητα των ρύπων, με αποτέλεσμα την ανάγκη για συνεχή αναπροσαρμογή των αναλυτικών πρωτοκόλλων (Li et al., 2024; Szarka et al., 2024). Η μήτρα αλλάζει σύσταση από τις πηγές ενός ποταμού προς

τις εκβολές, ενώ ακόμα η σύσταση μεταβάλλεται ανάλογα με τις ώρες αιχμής χρήσης του αποχετευτικού δικτύου ή τις εποχικές γεωργικές δραστηριότητες (π.χ. περίοδος ψεκασμών).

3.1.2 Ιδιαιτερότητες της μήτρας των υπόγειων υδάτων

Αν και τα υπόγεια ύδατα στερούνται συχνά υψηλού οργανικού φορτίου, η ιδιαιτερότητά τους έγκειται στην υψηλή συγκέντρωση διαλυμένων αλάτων και μετάλλων. Η παρουσία ιόντων ασβεστίου, μαγνησίου και νατρίου μπορεί να επηρεάσει τη σταθερότητα των φαρμάκων (Benedetti et al., 2022). Στα υπόγεια ύδατα, οι ρύποι μπορεί να παραμείνουν εγκλωβισμένοι για δεκαετίες λόγω των αναερόβιων συνθηκών, με αποτέλεσμα η μήτρα να περιέχει παλαιότερες γενιές φαρμάκων που δεν συναντώνται πλέον στα επιφανειακά ύδατα (Williams et al., 2023).

3.1.3 Η πρόκληση των ιχνοποσοτήτων

Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των υδάτινων μητρών είναι ότι οι φαρμακευτικές ουσίες βρίσκονται σε επίπεδα ιχνοποσοτήτων (ng/L έως µg/L), ενώ τα συστατικά της μήτρας βρίσκονται σε συγκεντρώσεις εκατομμύρια φορές υψηλότερες (Santhosh et al., 2025). Αυτή η ανισορροπία καθιστά το νερό μια ιδιαίτερη μήτρα για τα αναλυτικά όργανα, καθώς:

- Απαιτείται τεράστιος βαθμός προ-συγκέντρωσης του δείγματος,
- Η μήτρα ανταγωνίζεται τον αναλύτη κατά τη διάρκεια του ιοντισμού στο φασματόμετρο μαζών, ένα φαινόμενο που αποτελεί βασικό στάδιο για την κατανόηση των παρεμποδίσεων μήτρας (Pérez-Lemus et al., 2022; Williams et al., 2023).

3.1.4 Φυσικοχημικές παράμετροι και η επίδρασή τους στην αναλυτική διαδικασία

Η κατανόηση της φυσικοχημικής ταυτότητας της μήτρας (pH, αγωγιμότητα, TOC) είναι το πρώτο και κρίσιμότερο βήμα πριν την επιλογή οποιασδήποτε αναλυτικής μεθόδου (Williams et al., 2023). Το pH επηρεάζει άμεσα τον βαθμό ιοντισμού των φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες είναι συχνά ασθενή οξέα ή βάσεις. Αν το pH του δείγματος μεταβάλει το φάρμακο σε ιονισμένη μορφή, αυτό γίνεται πιο υδρόφιλο και δύσκολα συγκρατείται στις στήλες εκχύλισης στερεάς φάσης (SPE) (Li et al., 2024). Επίσης, το pH καθορίζει αν

το φάρμακο θα είναι προσροφημένο στα αιωρούμενα σωματίδια ή διαλυμένο στο νερό. Μια απότομη αλλαγή στο pH κατά τη δειγματοληψία μπορεί να προκαλέσει κατακρήμνιση ή απώλεια του αναλύτη (Williams et al., 2023).

Η αγωγιμότητα είναι μέτρο των διαλυμένων αλάτων και ιόντων στο νερό. Σε δείγματα με υψηλή αγωγιμότητα (π.χ. υφάλμυρα υπόγεια ύδατα) τα ανόργανα ιόντα (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) εισέρχονται στην πηγή ιοντισμού του MS σε τεράστιες ποσότητες, προκαλώντας δραματική καταστολή του σήματος (ion suppression) (Benedetti et al., 2022). Η υψηλή αγωγιμότητα υποδηλώνει την παρουσία αλάτων που μπορούν να επικαθήσουν στον κώνο του φασματόμετρου μειώνοντας την ευαισθησία και απαιτώντας συχνό καθαρισμό.

Το TOC αντικατοπτρίζει την ποσότητα της οργανικής ύλης (χουμικά, πρωτεΐνες κ.λπ.) στο δείγμα. Κατά τη διαδικασία της προκατεργασίας η οργανική ύλη ανταγωνίζεται τα φάρμακα για τις ενεργές θέσεις των προσροφητικών υλικών (sorbents) (Pérez-Lemus et al., 2022). Υψηλό TOC σημαίνει ότι οι θέσεις της SPE μπορεί να κορεστούν με οργανική ύλη πριν προλάβουν να δεσμευτούν οι αναλύτες. Τέλος, το TOC είναι υπεύθυνο για το θόρυβο του σήματος (chemical background noise). Μεγάλη τιμή TOC σημαίνει ότι το χρωματογράφημα θα έχει πολλές παρεμβολές, δυσκολεύοντας την ταυτοποίηση των ιχνοποσοτήτων (Szarka et al., 2024).

3.2 Παρεμποδίσεις Μήτρας (Matrix Effects)

Οι παρεμποδίσεις μήτρας (Matrix Effects) αποτελούν το κυριότερο αναλυτικό εμπόδιο κατά τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε περιβαλλοντικά δείγματα, επηρεάζοντας άμεσα την ακρίβεια, την επαναληψιμότητα και την ευαισθησία των μεθόδων.

3.2.1 Ορισμός και μηχανισμός

Οι παρεμποδίσεις μήτρας ορίζονται ως η απόκλιση στην αποτελεσματικότητα του ιοντισμού των αναλυτών λόγω της παρουσίας παρεμβαλλόμενων ενώσεων στο δείγμα, η οποία οδηγεί είτε σε καταστολή είτε σε ενίσχυση του σήματος (Benedetti et al., 2022). Η

βελτιστοποίηση των τεχνικών δειγματοληψίας και προκατεργασίας είναι κρίσιμη, καθώς στοχεύει στον περιορισμό αυτών των φαινομένων για την αποφυγή υπερεκτίμησης ή υποεκτίμησης της συγκέντρωσης των φαρμακευτικών ουσιών, βελτιώνοντας παράλληλα τα όρια ανίχνευσης της μεθόδου. Στην περίπτωση της υγρής χρωματογραφίας συζευγμένης με φασματομετρία μαζών σε σειρά (LC-MS/MS) το φαινόμενο αυτό εκδηλώνεται κυρίως κατά τη διαδικασία του ιοντισμού με ηλεκτροψεκασμό (ESI).

Τα συστατικά της μήτρας, ανταγωνίζονται τα μόρια των φαρμάκων για:

- Τη διαθέσιμη επιφάνεια στα σταγονίδια του ψεκασμού.
- Το διαθέσιμο φορτίο (πρωτόνια) για τον ιοντισμό.
- Την ταχύτητα εξάτμισης του διαλύτη (Williams et al., 2023).

Το αποτέλεσμα αυτού του ανταγωνισμού είναι η καταστολή (ion suppression) ή η ενίσχυση του σήματος (ion enhancement) (Williams et al., 2023). Η καταστολή ιοντισμού αποτελεί το συχνότερο φαινόμενο στις περιβαλλοντικές αναλύσεις και εκδηλώνεται με μείωση της έντασης του σήματος του αναλύτη, οδηγώντας σε υποεκτίμηση της πραγματικής συγκέντρωσης. Αντίθετα, η ενίσχυση ιοντισμού μπορεί να προκαλέσει υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης λόγω αύξησης της αναλυτικής απόκρισης. Η ένταση των παρεμποδίσεων μήτρας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η φύση της μήτρας, η χημική δομή του αναλύτη, οι χρωματογραφικές συνθήκες, η αποδοτικότητα της προκατεργασίας και οι παράμετροι της πηγής ESI (Benedetti et al., 2022; Weerasooriyagedara et al., 2026).

3.2.2 Πηγές παρεμποδίσεων στα υδατικά δείγματα

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι πηγές των παρεμποδίσεων διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες:

- Ενδογενείς παρεμβολές: Συστατικά που προέρχονται φυσικά από το περιβάλλον, όπως τα χουμικά οξέα στα επιφανειακά ύδατα ή τα ανόργανα άλατα (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) στα υπόγεια.

- Εξωγενείς παρεμβολές: Ουσίες που εισάγονται κατά τη διάρκεια της ανάλυσης, όπως υπολείμματα διαλυτών, πλαστικοποιητές από τα δοχεία δειγματοληψίας ή προσμίξεις από τις στήλες χρωματογραφίας (Williams et al., 2023).

3.2.3 Στρατηγικές Αντιμετώπισης

Για την εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων, στη βιβλιογραφία εντοπίζονται διάφορες στρατηγικές (Benedetti et al., 2022; Williams et al., 2023, Gopal et.al., 2020):

- Χρήση ισοτοπικά επισημασμένων εσωτερικών προτύπων (isotopically labeled internal standards): Το εσωτερικό πρότυπο υφίσταται την ίδια καταστολή σήματος με τον αναλύτη, επιτρέποντας τη διόρθωση του σφάλματος.
- Αραίωση δείγματος (Dilute-and-Shoot): Μείωση της συγκέντρωσης των παρεμποδισέων, η οποία όμως μπορεί να περιορίσει την ικανότητα ανίχνευσης ιχνοποσοτήτων των αναλύτων.
- Βελτιστοποίηση του καθαρισμού (Clean-up): Χρήση προηγμένων τεχνικών εκχύλισης στερεάς φάσης (SPE) για την επιλεκτική απομάκρυνση των συστατικών της μήτρας.
- Τροποποίηση χρωματογραφικού διαχωρισμού: Αλλαγή της βαθμιδωτής έκλουσης (gradient elution) ώστε οι παρεμποδιστές να εκλούνται σε διαφορετικό χρόνο από τα φάρμακα.
- Εφαρμογή matrix-matched calibration: Παρασκευή καμπύλων βαθμονόμησης σε εκχυλίσματα τυφλού δείγματος (blank matrix extracts). Με τον τρόπο αυτό εξισορροπούνται οι επιδράσεις των συν-εκχυλιζόμενων συστατικών στη διαδικασία ιοντισμού, επιτρέποντας ακριβέστερη ποσοτικοποίηση των αναλυτών. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου δεν είναι διαθέσιμα κατάλληλα ισοτοπικά επισημασμένα πρότυπα για όλους τους αναλύτες ή όταν τα matrix effects διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών τύπων περιβαλλοντικών δειγμάτων.

3.3 Τυπικά επίπεδα συγκέντρωσης και ανάγκη για χαμηλά όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης

Η ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων στα υδάτινα συστήματα δεν έρχεται αντιμέτωπη μόνο με την πολυπλοκότητα της μήτρας, αλλά και με την εξαιρετικά χαμηλή συγκέντρωση των αναλυτών. Οι ουσίες αυτές, αν και βιολογικά δραστικές, απαντώνται σε επίπεδα ιχνοποσοτήτων, γεγονός που καθιστά την ευαισθησία της μεθόδου το κρισιμότερο κριτήριο αξιολόγησης.

3.3.1 Επίπεδα συγκέντρωσης στο υδάτινο περιβάλλον

Στα επιφανειακά ύδατα το φαινόμενο της ψευδο-ανθεκτικότητας αποτελεί κεντρικό σημείο της ανάλυσης. Παρόλο που πολλά φάρμακα έχουν μικρό χρόνο ημιζώης, η συνεχής απόρριψή τους δημιουργεί μια σταθερή κατάσταση έκθεσης (steady-state exposure) (Li et al., 2024). Αυτό σημαίνει ότι οι αναλυτικές μέθοδοι δεν πρέπει απλώς να ανιχνεύουν μια ουσία, αλλά να έχουν τέτοια ευαισθησία (στην κλίμακα των ng/L) ώστε να καταγράφουν τις διακυμάνσεις αυτής της μόνιμης παρουσίας.

Στην περίπτωση των υπογείων υδάτων, η πρόκληση μετατοπίζεται. Εδώ οι συγκεντρώσεις είναι συχνά ακόμη πιο χαμηλές λόγω της διήθησης μέσω του εδάφους. Ωστόσο, η ανάγκη για εξαιρετικά χαμηλά LOD/LOQ είναι επιτακτική για τους εξής λόγους:

- **Πόσιμο νερό:** Τα υπόγεια ύδατα αποτελούν την κύρια πηγή πόσιμου νερού. Η ανίχνευση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επίπεδα ιχνών είναι κρίσιμη για την εκτίμηση της χρόνιας έκθεσης του ανθρώπινου πληθυσμού (Li et al., 2024).
- **Δείκτες ρύπανσης:** Η παρουσία έστω και ελάχιστων ng/L φαρμάκων στα υπόγεια ύδατα λειτουργεί ως δείκτης ότι η περιοχή δέχεται ανθρωπογενή επίδραση, υποδεικνύοντας πιθανή αποτυχία των συστημάτων διαχείρισης λυμάτων.

3.3.2 Σημασία των LOD και LOQ

Για την αξιόπιστη παρακολούθηση αυτών των ρύπων, οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να επιτυγχάνουν πολύ χαμηλά Όρια Ανίχνευσης (LOD) και Όρια Ποσοτικοποίησης (LOQ).

- LOD: Η χαμηλότερη συγκέντρωση του αναλύτη που μπορεί να ανιχνευθεί με βεβαιότητα, αλλά όχι απαραίτητα να ποσοτικοποιηθεί.
- LOQ: Η χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά με βεβαιότητα.

Η επίτευξη χαμηλών LOQ είναι απαραίτητη για τη συμμόρφωση με τις κανονιστικές οδηγίες (π.χ. Watch List της Ε.Ε.), όπου οι τιμές αναφοράς για ορισμένα φάρμακα, όπως οι ορμόνες ή τα αντιβιοτικά, βρίσκονται σε επίπεδα <ng/L (Pérez-Lemus et al., 2022). Σύμφωνα με τους Pérez-Lemus et al. (2022), μια μέθοδος θεωρείται επιτυχής μόνο όταν το LOQ είναι σημαντικά χαμηλότερο από την PNEC.

3.3.3 Παράγοντες που περιορίζουν την ευαισθησία

Η ικανότητα μιας μεθόδου να φτάσει σε χαμηλά LOD/LOQ περιορίζεται από δύο κύριους παράγοντες:

- Ο θόρυβος της μήτρας: Οι παρεμποδίσεις της μήτρας του δείγματος αυξάνουν το background noise. Οι παρεμβολές αυτές επηρεάζουν την απόδοση του ιοντισμού, γεγονός που αυξάνει τα όρια ανίχνευσης, κρύβοντας τον αναλύτη μέσα στον θόρυβο.
- Απώλειες κατά την προετοιμασία: Κάθε στάδιο καθαρισμού ή προ-συγκέντρωσης (π.χ. SPE) ενέχει τον κίνδυνο απώλειας μέρους του αναλύτη, επηρεάζοντας την τελική ανάκτηση (recovery) και κατά συνέπεια το LOQ (Szarka et al., 2024).

3.4 Κριτήρια επιλογής αναλυτικής μεθόδου

Η επιλογή της κατάλληλης αναλυτικής μεθόδου για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε περιβαλλοντικά δείγματα δεν είναι μια μονοδιάστατη διαδικασία. Αποτελεί μια πολυπαραμετρική εξίσωση όπου ο αναλυτής καλείται να εξισορροπήσει την τεχνική αρτιότητα με την πρακτικότητα και τη βιωσιμότητα (Pérez-Lemus et al., 2022).

3.4.1 Ευαισθησία και επιλεκτικότητα (Analytical Performance)

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η μέθοδος πρέπει να διαθέτει επαρκώς χαμηλά LOQ. Η επιλογή μεταξύ ενός συστήματος LC-QqQ και ενός HRMS εξαρτάται από το αν ο στόχος είναι η ποσοτικοποίηση γνωστών ρύπων (υψηλή ευαισθησία) ή η ανίχνευση άγνωστων μεταβολιτών (υψηλή διακριτική ικανότητα) (Li et al., 2024). Αντίστοιχα, η ικανότητα της μεθόδου να διακρίνει τον αναλύτη μέσα στον θόρυβο της μήτρας είναι κρίσιμη. Η επιλεκτικότητα ενισχύεται μέσω του προσεκτικού χρωματογραφικού διαχωρισμού και της επιλογής συγκεκριμένων μεταπτώσεων (MRM) (Williams et al., 2023).

3.4.2 Χρόνος και κόστος ανάλυσης (High Throughput)

Σε προγράμματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης μεγάλης κλίμακας η ταχύτητα και η οικονομία είναι καθοριστικά στοιχεία. Οι συμβατικές μέθοδοι προκατεργασίας, όπως η μη αυτόματη SPE, είναι χρονοβόρες και δαπανηρές σε αναλώσιμα. Επομένως, όπου είναι εφικτό θα πρέπει να επιλέγονται τεχνικές που μειώνουν τον χρόνο προκατεργασίας και την πιθανότητα σφάλματος από τον χειριστή, όπως η αυτόματη SPE ή Direct Injection (DI) (Pérez-Lemus et al., 2022). Μια μέθοδος που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση πολλαπλών ουσιών σε μία μόνο έγχυση (multi-residue analysis) μειώνει το λειτουργικό κόστος των οργάνων και των αντιδραστηρίων (Szarka et al., 2024).

3.4.3 Πράσινη Αναλυτική Χημεία

Η υιοθέτηση των αρχών της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας στον τομέα της περιβαλλοντικής ανάλυσης δεν αποτελεί πλέον μια απλή τάση, αλλά μια επιτακτική ανάγκη για τη μείωση του οικολογικού αποτυπώματος των ίδιων των εργαστηρίων. Η Πράσινη Αναλυτική Χημεία στοχεύει στην ανάπτυξη μεθόδων που είναι εξίσου αποτελεσματικές με τις παραδοσιακές, αλλά σημαντικά λιγότερο επιβλαβείς για τον άνθρωπο και το οικοσύστημα (Pérez-Lemus et al., 2022). Η εφαρμογή της στην ανάλυση φαρμάκων βασίζεται σε συγκεκριμένους άξονες που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των μελανών σημείων της αναλυτικής διαδικασίας:

- Ελαχιστοποίηση αποβλήτων: Προτεραιότητα δίνεται σε τεχνικές που παράγουν τα λιγότερα δυνατά οργανικά απόβλητα.

- Αποφυγή τοξικών αντιδραστηρίων: Αντικατάσταση επικίνδυνων διαλυτών (π.χ. χλωριωμένοι διαλύτες) με «πράσινες» εναλλακτικές, όπως η αιθανόλη ή τα Deep Eutectic Solvents (DES) (Santhosh et al., 2025).
- Ενεργειακή αποδοτικότητα: Χρήση σύγχρονων συστημάτων UHPLC που μειώνουν τον χρόνο ανάλυσης από τα 30-40 λεπτά στα 5-10 λεπτά, μειώνοντας σημαντικά την κατανάλωση ενέργειας και διαλυτών ανά δείγμα (Pérez-Lemus et al., 2022).

Για την αντικειμενική αξιολόγηση του πόσο φιλική προς το περιβάλλον είναι μια μέθοδος, χρησιμοποιούνται πλέον εξειδικευμένοι δείκτες. Το εργαλείο AGREE (Analytical GREEnness metric) βαθμολογεί τη μέθοδο σε μια κλίμακα από το 0 έως το 1, λαμβάνοντας υπόψη 12 διαφορετικά κριτήρια (Pérez-Lemus et al., 2022). Μια υψηλή βαθμολογία στο AGREE score υποδηλώνει μια μέθοδο που συνδυάζει την αναλυτική αξιοπιστία με την περιβαλλοντική ευθύνη, αποτελώντας το ιδανικό πρότυπο για τη σύγχρονη παρακολούθηση των υδάτων. Επιπλέον, η αυτοματοποίηση των διαδικασιών δεν βελτιώνει μόνο την επαναληψιμότητα αλλά συμβάλλει και στη GAC μειώνοντας τα ανθρώπινα σφάλματα που οδηγούν σε επαναλήψεις αναλύσεων και άσκοπη κατανάλωση πόρων (Szarka et al., 2024).

3.4.4 Κριτήρια επιλογής μεθόδου

Ένα από τα μεγαλύτερα διλήμματα ενός αναλυτή είναι η σχέση μεταξύ του ορίου ποσοτικοποίησης (LOQ) και του περιβαλλοντικού αποτυπώματος. Για παράδειγμα, η μέθοδος της Άμεσης Έγχυσης (DI) είναι η πλέον φιλική προς το περιβάλλον και οικονομική, καθώς ελαχιστοποιεί τη χρήση διαλυτών (Li et al., 2024). Ωστόσο, συχνά υστερεί σε ευαισθησία. Αντίθετα, η μη αυτόματη SPE προσφέρει μέγιστη προσυγκέντρωση και χαμηλότερο LOD, αλλά αυξάνει το κόστος, τον χρόνο και τη χρήση αναλωσίμων (Pérez-Lemus et al., 2022). Η τελική απόφαση εξαρτάται από το εάν οι αναμενόμενες συγκεντρώσεις στη μήτρα επιτρέπουν την παράκαμψη του σταδίου της εκχύλισης.

Η ανάγκη για υψηλή επιλεκτικότητα οδηγεί στη χρήση προηγμένων συστημάτων όπως LC-MS/MS ή HRMS. Ενώ τα συστήματα αυτά απαιτούν τη διάθεση μεγάλου κεφαλαίου για την απόκτηση και τη λειτουργία τους, η ικανότητά τους για ταυτόχρονο προσδιορισμό

πολλαπλών ουσιών μειώνει το κόστος ανά αναλύτη και τον συνολικό χρόνο απασχόλησης του εργαστηρίου (Williams et al., 2023).

Έτσι, η τελική επιλογή καθορίζεται από τον επιθυμητό στόχο (Santhosh et al., 2025; Szarka et al., 2024):

- Παρακολούθηση ρουτίνας (Routine Monitoring): Δίνεται έμφαση στην επαναληψιμότητα, τον χρόνο και την αυτοματοποίηση (π.χ. αυτόματη SPE).
- Ερευνητική ταυτοποίηση (Target & Non-target Screening): Προτεραιότητα έχει η διακριτική ικανότητα και η ακρίβεια μαζών, ακόμη και με υψηλότερο κόστος ανάλυσης.
- Εκτίμηση οικολογικού κινδύνου: Η ευαισθησία (LOD/LOQ) είναι το απόλυτο κριτήριο, καθώς η μέθοδος πρέπει να είναι σε θέση να ανιχνεύσει επίπεδα κάτω από τις τιμές PNEC.

Συμπερασματικά, η βέλτιστη αναλυτική μέθοδος είναι αυτή που παρέχει τη μέγιστη δυνατή πληροφορία με το ελάχιστο δυνατό περιβαλλοντικό και οικονομικό κόστος, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την αξιοπιστία των δεδομένων για τη λήψη αποφάσεων περιβαλλοντικής πολιτικής.

4. Τεχνικές προκατεργασίας υδατικών δειγμάτων

4.1 Ο ρόλος της προκατεργασίας στη συγκέντρωση και τον καθαρισμό του δείγματος

Η προκατεργασία του δείγματος αποτελεί το θεμελιώδες στάδιο της αναλυτικής διαδικασίας για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών ουσιών, καθώς οι περιβαλλοντικές μήτρες χαρακτηρίζονται από υψηλή πολυπλοκότητα και οι αναλύτες απαντώνται σε επίπεδα ιχνοποσοτήτων. Η προετοιμασία του δείγματος είναι το πιο χρονοβόρο στάδιο καταλαμβάνοντας συχνά πάνω από τα δύο τρίτα του συνολικού χρόνου ανάλυσης, ενώ παράλληλα αποτελεί την κύρια πηγή σφαλμάτων που επηρεάζουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων (Alqarni, 2024; Daniels et al., 2020). Ο στρατηγικός ρόλος αυτού του σταδίου εστιάζει στην εκλεκτική συγκέντρωση των αναλυτών και στον αποτελεσματικό καθαρισμό του υποστρώματος, προκειμένου να διασφαλιστεί η συμβατότητα με τα ευαίσθητα συστήματα υγρής χρωματογραφίας-φασματομετρίας μαζών (π.χ. LC-MS/MS).

Η αναγκαιότητα του εμπλουτισμού (pre-concentration) απορρέει από το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στα φυσικά ύδατα, που κυμαίνονται από ng/L έως λίγα μg/L, είναι συχνά χαμηλότερες από τα όρια ανίχνευσης των οργάνων. Η προκατεργασία επιτρέπει τη μεταφορά των αναλυτών από έναν μεγάλο αρχικό όγκο δείγματος σε έναν ελάχιστο όγκο τελικού εκχυλίσματος, επιτυγχάνοντας κρίσιμους παράγοντες εμπλουτισμού που καθιστούν δυνατή την ποσοτικοποίηση (Sadutto & Picó, 2020). Πέρα από την κλασική εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE), σύγχρονες τεχνικές μικροεκχύλισης προσφέρουν τη δυνατότητα επίτευξης εξαιρετικά υψηλών συντελεστών εμπλουτισμού με τη χρήση ελάχιστων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών, βελτιώνοντας σημαντικά τον αναλυτικό χρόνο και την ευαισθησία (Tay & See, 2025).

Παράλληλα με τον εμπλουτισμό, ο καθαρισμός του δείγματος στοχεύει στην απομάκρυνση ενώσεων που προκαλούν παρεμβολές όπως η διαλυμένη οργανική ύλη, τα άλατα και τα λιπίδια, οι οποίες ευθύνονται για το φαινόμενο των παρεμποδίσεων μήτρας. Οι παρεμβολές αυτές επηρεάζουν την απόδοση του ιοντισμού στην πηγή του φασματόμετρου

μαζών (Cortese et al., 2020). Για την αντιμετώπιση αυτών των παρεμποδίσεων αναπτύσσονται καινοτόμες προσεγγίσεις όπως η μέθοδος QuEChERS.

Η βελτιστοποίηση της προκατεργασίας απαιτεί επίσης την προσεκτική ρύθμιση των φυσικοχημικών παραμέτρων του δείγματος, με κυριότερη τη ρύθμιση του pH. Η επιλογή του κατάλληλου pH καθορίζει τη μορφή τους και κατά συνέπεια τη συγγένειά τους με τη σταθερή φάση εκχύλισης. Ο έλεγχος του pH είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη υψηλών ανακτήσεων σε πολυ-υπολειμματικές μεθόδους, όπου πρέπει να εκχυλιστούν ταυτόχρονα ενώσεις με διαφορετικές χημικές ιδιότητες (Weerasooriyagedara et al., 2026). Επιπλέον, η χρήση ισοτοπικά επισημασμένων εσωτερικών προτύπων παραμένει η βέλτιστη πρακτική για τη διόρθωση των απωλειών κατά το στάδιο της προκατεργασίας και των διακυμάνσεων στο σήμα του οργάνου (Daniels et al., 2020).

Η προκατεργασία εξελίσσεται προς την ελαχιστοποίηση όγκων διαλυτών και την αυτοματοποίηση. Τεχνικές όπως η Micro-QuEChERS μειώνουν δραματικά τη χρήση αντιδραστηρίων και την παραγωγή αποβλήτων, προωθώντας πιο βιώσιμες εργαστηριακές πρακτικές (Papadopoulou et al., 2025). Η επιλογή μεταξύ παραδοσιακών μη αυτόματων μεθόδων και σύγχρονων αυτόματων συστημάτων SPE αποτελεί ένα κρίσιμο σημείο σχεδιασμού. Αν και η μη αυτόματη SPE προσφέρει ευελιξία, οι αυτόματες τεχνικές και η άμεση έγχυση παρέχουν καλύτερη επαναληψιμότητα και υψηλή απόδοση μειώνοντας τον ανθρώπινο παράγοντα και τον κίνδυνο επιμόλυνσης του δείγματος (De La Serna Calleja et al., 2023).

4.2 Εκχύλιση στερεάς φάσης (SPE)

Η Εκχύλιση Στερεάς Φάσης (SPE) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες και πλέον διαδεδομένες τεχνικές προκατεργασίας δειγμάτων στην περιβαλλοντική αναλυτική χημεία και ειδικότερα στον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδάτινες μήτρες. Η ευρεία εφαρμογή της οφείλεται στην ικανότητά της να συνδυάζει αποτελεσματική προσυγκέντρωση των αναλυτών με ταυτόχρονο καθαρισμό της μήτρας, επιτρέποντας την αξιόπιστη ανίχνευση ενώσεων που απαντώνται συχνά σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (Sadutto & Picó, 2020).

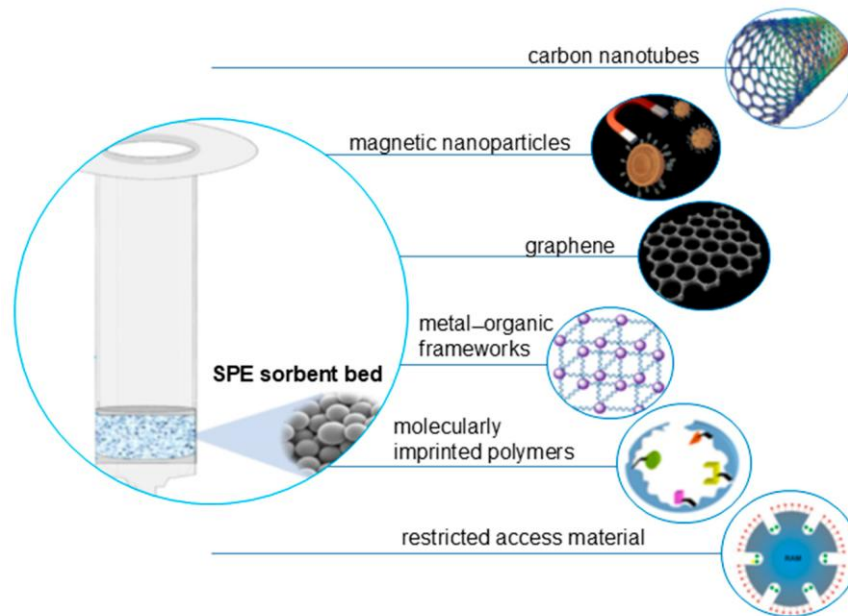
Η βασική αρχή της τεχνικής στηρίζεται στην εκλεκτική συγκράτηση των αναλυτών σε κατάλληλο προσροφητικό υλικό (sorbent), ακολουθούμενη από την απομάκρυνση παρεμβαλλόμενων συστατικών της μήτρας και τελικά την έκλυση των ενώσεων-στόχων με μικρό όγκο οργανικού διαλύτη. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται σημαντικός εμπλουτισμός του δείγματος και βελτίωση της αναλογίας σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio), γεγονός που είναι καθοριστικής σημασίας για την επίτευξη πολύ χαμηλών ορίων ανίχνευσης στις τεχνικές LC-MS/MS (Daniels et al., 2020).

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της SPE είναι η δυνατότητα προσαρμογής της σε διαφορετικές κατηγορίες αναλυτών και περιβαλλοντικών μητρών μέσω της επιλογής κατάλληλων προσροφητικών υλικών και συνθηκών εκχύλισης (Jiang et al., 2023). Η ανάπτυξη πολυμερικών sorbents, mixed-mode υλικών και νανοπροσροφητικών μέσων έχει επιτρέψει την αποτελεσματική εκχύλιση ενώσεων με ευρύ φάσμα πολικότητας και ιοντισμού, βελτιώνοντας σημαντικά την εκλεκτικότητα και τις ανακτήσεις της μεθόδου (Plotka-Wasyłka et al., 2023). Παράλληλα, η SPE συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση των παρεμποδίσεων της μήτρας μέσω της απομάκρυνσης οργανικών και ανόργανων παρεμβολών (Fan et al., 2020). Η τεχνική παρουσιάζει σημαντική ευελιξία ως προς τον τρόπο εφαρμογής της, καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε συμβατικές μη αυτόματες διατάξεις όσο και σε πλήρως αυτοματοποιημένα αυτόματα SPE-LC-MS/MS συστήματα. Η εξέλιξη αυτή έχει συμβάλει σημαντικά στη μείωση του χρόνου προκατεργασίας, της κατανάλωσης οργανικών διαλυτών και της πιθανότητας επιμόλυνσης ή απώλειας αναλυτών, ευθυγραμμίζοντας τη σύγχρονη SPE με τις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας (Mostafa et al., 2023).

4.2.1 Τύποι προσροφητικών υλικών

Η επιλογή του κατάλληλου προσροφητικού υλικού (sorbent) αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επιτυχία της μεθόδου SPE, καθώς καθορίζει την εκλεκτικότητα, τη χωρητικότητα και την απόδοση της εκχύλισης. Η απόδοση της SPE εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ του προσροφητικού υλικού και των αναλυτών, όπως υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, δεσμοί υδρογόνου και μηχανισμοί ανταλλαγής ιόντων. Για τον λόγο αυτό, η επιλογή του sorbent πραγματοποιείται με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες των

υπό μελέτη ενώσεων, όπως η πολικότητα, ο βαθμός ιοντισμού και η υδροφοβικότητα. Συνοπτικά, οι τύποι των προσροφητικών υλικών παρουσιάζονται στην **Εικόνα 4**.



Εικόνα 4. Τύποι προσροφητικών υλικών SPE που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση φαρμακευτικών προϊόντων σε υδατικά δείγματα (Szarka et al., 2024)

Παραδοσιακά, χρησιμοποιήθηκαν υλικά με βάση το πυρίτιο τροποποιημένο με αλκυλομάδες, όπως το C18. Τα υλικά αυτά βασίζονται κυρίως σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις τύπου Van der Waals και παρουσιάζουν υψηλή αποτελεσματικότητα στην εκχύλιση μη πολικών και μέτρια πολικών οργανικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων πολλών φαρμακευτικών ουσιών (Daniels et al., 2020; Mostafa et al., 2023). Ωστόσο, τα προσροφητικά υλικά πυριτίου παρουσιάζουν ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς. Η χημική τους σταθερότητα μειώνεται σε ακραίες τιμές pH, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υδρόλυση της επιφάνειας του πυριτίου και μείωση της απόδοσης εκχύλισης. Το χαρακτηριστικό αυτό περιορίζει την εφαρμογή τους σε πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες και σε αναλύσεις που απαιτούν έντονα όξινες ή αλκαλικές συνθήκες (Kadadou et al., 2024).

Η εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε στην επικράτηση των πολυμερικών προσροφητικών υλικών, με κυριότερο εκπρόσωπο τα συμπολυμερή διβινυλοβενζολίου και N-βινυλοπυρρολιδόνης, όπως το Oasis HLB. Τα υλικά αυτά σχεδιάζονται ώστε να δημιουργείται μια ισορροπία μεταξύ υδρόφιλου-υδρόφοβου μορίου, επιτρέποντας την

ταυτόχρονη συγκράτηση ενός ευρέος φάσματος φαρμακευτικών ουσιών με διαφορετικές πολικότητες, ενώ παραμένουν σταθερά σε ολόκληρη την κλίμακα τιμών pH (1-14) (Sadutto & Picó, 2020; Weerasooriyagedara et al., 2026). Για την εκχύλιση ιονιζόμενων ενώσεων, όπως οι β-αναστολείς και τα αντιβιοτικά, χρησιμοποιούνται ευρέως υλικά μικτής λειτουργικότητας (mixed-mode). Αυτά συνδυάζουν υδρόφοβες ιδιότητες με λειτουργικές ομάδες ανταλλαγής κατιόντων (MCX) ή ανιόντων (MAX) προσφέροντας καλύτερο καθαρισμό της μήτρας (clean-up) και υψηλότερη εκλεκτικότητα για συγκεκριμένες κατηγορίες ρύπων (Alqarni, 2024; Arenas et al., 2025).

Στη βιβλιογραφία επίσης εντοπίζεται μια στροφή στην ανάπτυξη νανο-προσροφητικών υλικών και υλικών με βάση τον άνθρακα. Η χρήση νανοσωλήνων άνθρακα (CNTs), οξειδίου του γραφένιου και μεταλλο-οργανικών πλαισίων (Metal-Organic Frameworks, MOFs) έχει αναδειχθεί ως μια εξαιρετικά αποδοτική εναλλακτική λόγω της τεράστιας ειδικής επιφάνειάς τους, η οποία επιτρέπει τη μεταφορά της μεθόδου σε μικρή κλίμακα (Miniaturized SPE) με ταυτόχρονη μείωση της κατανάλωσης διαλυτών (Jiang et al., 2023; Plotka-Wasyłka et al., 2023). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενσωμάτωση υλικών όπως τα μοριακά αποτυπωμένα πολυμερή (MIPs), τα οποία σχεδιάζονται ώστε να περιλαμβάνουν εξειδικευμένες θέσεις αναγνώρισης συμπληρωματικές προς το μόριο-στόχο. Τα υλικά αυτά προσφέρουν εξαιρετικά υψηλή εκλεκτικότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλεκτική απομόνωση συγκεκριμένων φαρμακευτικών ενώσεων ή κατηγοριών ενώσεων από πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες, περιορίζοντας σημαντικά τις παρεμβολές επιτρέπει την απόλυτα εξειδικευμένη αναγνώριση συγκεκριμένων μορίων-στόχων, εξαλείφοντας τις παρεμβολές των πολύπλοκων περιβαλλοντικών υποστρωμάτων (Szarka et al., 2024; Zanni et al., 2024).

Ταυτόχρονα, τα μαγνητικά νανοσωματίδια, τα οποία προσφέρουν μια αποτελεσματική, γρήγορη και φιλική προς το περιβάλλον λύση για τον διαχωρισμό προσροφητικών υλικών από πολύπλοκες μήτρες δειγμάτων με την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου κερδίζουν συνεχώς έδαφος (Daniels et al., 2020). Η χρήση νανοσωματιδίων με περιορισμένη πρόσβαση (restricted-access nanoparticles) επιτρέπει την εκλεκτική εκχύλιση φαρμακευτικών μορίων μικρού μεγέθους, αποκλείοντας ταυτόχρονα τις παρεμβολές μακρομορίων της μήτρας, γεγονός που θωρακίζει την αναλυτική μέθοδο

απέναντι σε πολύπλοκα περιβαλλοντικά υποστρώματα (Daniels et al., 2020; Szarka et al., 2024).

4.2.2 Μη αυτόματη και αυτόματη SPE

Η επιλογή μεταξύ μη αυτόματης και αυτόματης SPE αποτελεί μια από τις κρισιμότερες αποφάσεις κατά τον σχεδιασμό της αναλυτικής μεθόδου. Και οι δύο τεχνικές χρησιμοποιούνται εκτενώς όπως διαπιστώνεται στη βιβλιογραφία στην προκατεργασία υδατικών δειγμάτων πριν από την ανάλυση με LC-MS/MS ή HRMS, ωστόσο διαφέρουν σημαντικά ως προς τον βαθμό αυτοματοποίησης, τον όγκο δείγματος, τον χρόνο ανάλυσης και τη συνολική αναλυτική απόδοση.

Η μη αυτόματη SPE παραμένει η πιο διαδεδομένη προσέγγιση, κυρίως λόγω της υψηλής ευελιξίας και της δυνατότητας επεξεργασίας μεγάλων όγκων δείγματος. Σε πολλές περιβαλλοντικές εφαρμογές, ιδιαίτερα στην ανάλυση υπόγειων ή πόσιμων υδάτων όπου οι συγκεντρώσεις των αναλυτών είναι εξαιρετικά χαμηλές, χρησιμοποιούνται όγκοι δείγματος που μπορεί να φτάσουν ακόμη και το 1L, επιτρέποντας σημαντική προσυγκέντρωση των ενώσεων και επίτευξη πολύ χαμηλών ορίων ανίχνευσης (Sadutto & Picó, 2020). Παρά την υψηλή αποτελεσματικότητα της τεχνικής, η μη αυτόματη SPE παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα. Η πολυσταδιακή και σε μεγάλο βαθμό χειροκίνητη διαδικασία αυξάνει σημαντικά τον χρόνο προκατεργασίας, ενώ παράλληλα ενισχύει την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους, επιμόλυνσης του δείγματος και απωλειών αναλυτών κατά τα στάδια μεταφοράς και έκλουσης (Alqarni, 2024; De La Serna Calleja et al., 2023). Επιπλέον, η χρήση μεγάλων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών αυξάνει τόσο το λειτουργικό κόστος όσο και το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της αναλυτικής διαδικασίας.

Αντιθέτως, η αυτόματη SPE προσφέρει πλήρη αυτοματοποίηση και απλοποίηση της διαδικασίας. Η στήλη εκχύλισης συνδέεται με το LC σύστημα μέσω βαλβίδων εναλλαγής (switching valves) επιτρέποντας τη συγκράτηση και προσυγκέντρωση των αναλυτών, την απομάκρυνση παρεμβαλλόμενων συστατικών της μήτρας και τελικά τη μεταφορά των αναλυτών απευθείας στη χρωματογραφική στήλη προς διαχωρισμό και ανίχνευση (Daniels et al., 2020). Αυτό επιτρέπει την άμεση μεταφορά του εκχυλίσματος στην αναλυτική στήλη εξαλείφοντας το στάδιο της έκλουσης και μειώνοντας δραστικά τον χρόνο προκατεργασίας

και την κατανάλωση οργανικών διαλυτών (De La Serna Calleja et al., 2023; Mostafa et al., 2023). Επιπλέον, η αυτόματη SPE είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για εφαρμογές ρουτίνας και περιβαλλοντικά monitoring studies μεγάλης κλίμακας, όπου απαιτείται ανάλυση μεγάλου αριθμού δειγμάτων σε περιορισμένο χρόνο. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται από τους Arenas et al. (2025), η χρήση αυτόματης SPE επιτρέπει τον προσδιορισμό πολύπλοκων ενώσεων, όπως οι χειρόμορφοι β-αναστολείς σε λιγότερο από 40 λεπτά, προσφέροντας καλύτερη επαναληψιμότητα σε σύγκριση με τις μη αυτόματες μεθόδους.

Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, η χρήση της αυτόματης SPE περιορίζεται λόγω του μικρού όγκου δείγματος που μπορεί να εισαχθεί στο σύστημα και την ανάγκη για εξειδικευμένο εξοπλισμό (Mostafa et al., 2023). Η ανάπτυξη και βελτιστοποίηση των αυτόματων SPE μεθόδων είναι συχνά πιο πολύπλοκη σε σύγκριση με τις μη αυτόματες, καθώς απαιτεί προσεκτική επιλογή προσροφητικού υλικού, συμβατότητα μεταξύ SPE και LC συνθηκών, καθώς και ακριβή συγχρονισμό των βαλβίδων εναλλαγής. Επιπλέον, η υψηλή οργανική επιβάρυνση ορισμένων περιβαλλοντικών δειγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενα απόφραξης ή μείωσης της διάρκειας ζωής της SPE στήλης, καθιστώντας απαραίτητη την κατάλληλη προκατεργασία ή διήθηση των δειγμάτων πριν την ανάλυση (Mejías et al., 2023).

4.2.3 Εφαρμογές σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα

Στα επιφανειακά υδάτινα σώματα η SPE έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την παρακολούθηση αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών, αντικαταθλιπτικών, β-αναστολέων και ορμονικών ενώσεων σε επιφανειακά ύδατα, συμβάλλοντας στην αξιολόγηση των πιθανών οικοτοξικολογικών επιπτώσεων τους στους υδρόβιους οργανισμούς. Στην περίπτωση των υπόγειων υδάτων η SPE λειτουργεί ως απαραίτητο στάδιο εμπλουτισμού και προσυγκέντρωσης, επιτρέποντας την ανίχνευση ενώσεων που διαφορετικά θα βρίσκονταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης των αναλυτικών οργάνων (Zanni et al., 2024).

Η υψηλή αποδοτικότητα της SPE σε συνδυασμό με προηγμένα συστήματα LC-MS/MS και HRMS έχει επιβεβαιωθεί μέσω πολυ-υπολειμματικών μεθόδων, στις οποίες κατέστη δυνατή η ταυτόχρονη απομόνωση και ανίχνευση δεκάδων διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών και μεταβολιτών σε υπόγεια και επιφανειακά ύδατα (Zanni et al., 2024).

Παράλληλα, η χρήση SPE σε υπόγεια ύδατα συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη στρατηγικών περιβαλλοντικής παρακολούθησης και διαχείρισης υδάτινων πόρων. Η δυνατότητα ανίχνευσης φαρμακευτικών ενώσεων σε ίχνη επιτρέπει την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των συστημάτων επεξεργασίας λυμάτων, τον εντοπισμό πιθανών πηγών ρύπανσης και την εκτίμηση της μεταφοράς των ρύπων στο υπέδαφος και στους υδροφόρους ορίζοντες. (Weerasooriyagedara et al., 2026).

4.2.4 Σύγκριση παραμέτρων

Η αξιολόγηση της απόδοσης μιας μεθόδου SPE βασίζεται σε ένα σύνολο κρίσιμων αναλυτικών παραμέτρων που καθορίζουν την αξιοπιστία, την ευαισθησία και τη συνολική καταλληλότητα της μεθόδου. Η ανάγκη ανίχνευσης φαρμακευτικών ενώσεων σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις και σε πολύπλοκες υδάτινες μήτρες καθιστά απαραίτητη τη συστηματική αξιολόγηση παραμέτρων όπως οι ανακτήσεις, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, η επαναληψιμότητα, η εκλεκτικότητα και ο απαιτούμενος χρόνος προκατεργασίας. Η συνεχής εξέλιξη των προσροφητικών υλικών και των τεχνικών SPE έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση όλων των παραπάνω χαρακτηριστικών, επιτρέποντας την ανάπτυξη ολοένα πιο ευαίσθητων και αποδοτικών αναλυτικών πρωτοκόλλων (Mostafa et al., 2023; Rogowska & Kaczyński, 2025).

Η ανάκτηση (recovery) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δείκτες αξιολόγησης της SPE, καθώς εκφράζει την ικανότητα της μεθόδου να απομονώνει και να ανακτά αποτελεσματικά τους αναλύτες από τη μήτρα του δείγματος. Υψηλά ποσοστά ανάκτησης υποδηλώνουν αποτελεσματική συγκράτηση και έκλουση των ενώσεων-στόχων, περιορίζοντας παράλληλα τις απώλειες κατά την προκατεργασία. Στις σύγχρονες SPE εφαρμογές, ιδιαίτερα με τη χρήση πολυμερικών sorbents όπως τα Oasis HLB και mixed-mode υλικά, επιτυγχάνονται συνήθως ανακτήσεις μεταξύ 70% και 120% για μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ενώσεων (Mostafa et al., 2023). Οι αποκλίσεις στις ανακτήσεις σχετίζονται κυρίως με τη χημική φύση των αναλυτών, το pH του δείγματος, τη σύσταση της μήτρας και την επιλογή του προσροφητικού υλικού (Weerasooriyagedara et al., 2026). Ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα αποτελεί επίσης η ικανότητα της SPE να μειώνει τις παρεμποδίσεις μήτρας στις τεχνικές LC-ESI-MS/MS. Ο αποτελεσματικός καθαρισμός του δείγματος μέσω απομάκρυνσης οργανικών και ανόργανων παρεμβολών συμβάλλει άμεσα

στη βελτίωση της ακρίβειας και της επαναληψιμότητας της ανάλυσης (Fan et al., 2020). Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση των recoveries συνοδεύεται συχνά από μελέτη των matrix effects και της συνολικής διαδικαστικής απόδοσης (process efficiency).

Τα LOD και LOQ καθορίζουν την ικανότητα της μεθόδου να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της σύγχρονης περιβαλλοντικής παρακολούθησης. Η χρήση SPE σε συνδυασμό με προηγμένα συστήματα UHPLC-MS/MS και HRMS επιτρέπει την επίτευξη εξαιρετικά χαμηλών LODs και LOQs, καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση ιχνών φαρμακευτικών ενώσεων (Arenas et al., 2025; Zanni et al., 2024). Η αποτελεσματικότητα της SPE ως τεχνικής προσυγκέντρωσης είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη συμμόρφωση με τις σύγχρονες διεθνείς κανονιστικές απαιτήσεις σχετικά με τους αναδυόμενους ρύπους. Πολλές περιβαλλοντικές οδηγίες απαιτούν πλέον την παρακολούθηση οργανικών μικρορύπων σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη χρήση ιδιαίτερα ευαίσθητων και αξιόπιστων τεχνικών προκατεργασίας και ανάλυσης (Weerasooriyagedara et al., 2026).

Εκτός από την ευαισθησία και τις ανακτήσεις, ιδιαίτερη σημασία αποκτούν σήμερα και παράμετροι που σχετίζονται με τη βιωσιμότητα, τον χρόνο ανάλυσης και το συνολικό λειτουργικό κόστος της μεθόδου. Η ανάπτυξη τεχνικών μικροεκχύλισης (miniaturized SPE) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες σύγχρονες τάσεις για την προκατεργασία δειγμάτων. Η χρήση νανοπροσροφητικών υλικών, όπως οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNTs) και τα μεταλλο-οργανικά πλαίσια (MOFs), έχει βελτιώσει σημαντικά την απόδοση των miniaturized SPE συστημάτων λόγω της εξαιρετικά μεγάλης ειδικής επιφάνειας και της υψηλής ικανότητας προσρόφησης που παρουσιάζουν (Płotka-Wasyłka et al., 2023). Τα υλικά αυτά επιτρέπουν ταχύτερη κινητική προσρόφησης, αποτελεσματικότερο εμπλουτισμό των αναλυτών και καλύτερο καθαρισμό της μήτρας, μειώνοντας ταυτόχρονα την ανάγκη χρήσης μεγάλων ποσοτήτων οργανικών διαλυτών.

4.3 Μικροεκχύλισεις (Microextraction Techniques)

Η συνεχής εξέλιξη της περιβαλλοντικής αναλυτικής χημείας και η αυξανόμενη ανάγκη εφαρμογής βιώσιμων και φιλικών προς το περιβάλλον αναλυτικών πρακτικών οδήγησαν στην ανάπτυξη των τεχνικών μικροεκχύλισης (microextraction techniques). Οι τεχνικές αυτές βασίζονται στη μεταφορά των συμβατικών διαδικασιών προκατεργασίας σε μικρότερη κλίμακα (miniaturization) με στόχο τη μείωση της κατανάλωσης οργανικών διαλυτών, του όγκου δείγματος και της παραγωγής χημικών αποβλήτων. Η προσέγγιση αυτή ευθυγραμμίζεται άμεσα με τις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας (Piotka-Wasyłka et al., 2023).

Σε αντίθεση με τις συμβατικές τεχνικές προκατεργασίας, οι τεχνικές μικροεκχύλισης χρησιμοποιούν εξαιρετικά μικρές ποσότητες οργανικών διαλυτών, συχνά μικρότερες από 100 μL , ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η χρήση οργανικών διαλυτών εξαλείφεται πλήρως (Papadopoulou et al., 2025). Παρά τη σημαντική μείωση της κλίμακας οι τεχνικές αυτές μπορούν να επιτύχουν υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού και ιδιαίτερα χαμηλά όρια ανίχνευσης, καθιστώντας τις ιδιαίτερα κατάλληλες για την ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων (Tay & See, 2025). Η ανάπτυξη προηγμένων τεχνικών μικροεκχύλισης συνοδεύεται από τη χρήση καινοτόμων προσροφητικών υλικών και νανοδομημένων επιφανειών όπως οι νανοσωλήνες άνθρακα και τα μεταλλο-οργανικά πλαίσια (MOFs) (Jiang et al., 2023). Ως αποτέλεσμα, οι τεχνικές μικροεκχύλισης έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως εναλλακτική προσέγγιση για την περιβαλλοντική ανάλυση, συνδυάζοντας υψηλή αναλυτική απόδοση με βιωσιμότητα και μειωμένο περιβαλλοντικό αντίκτυπο.

4.3.1 Μικροεκχύλιση στερεής φάσης (SPME)

Η μικροεκχύλιση στερεής φάσης (SPME) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες και πλέον διαδεδομένες τεχνικές μικροεκχύλισης στη σύγχρονη αναλυτική χημεία. Η τεχνική αναπτύχθηκε με στόχο τη δραστική απλοποίηση της προκατεργασίας δειγμάτων, συνδυάζοντας σε ένα στάδιο τη δειγματοληψία, την εκχύλιση και τον εμπλουτισμό των αναλυτών. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της SPME είναι ότι αποτελεί μια τεχνική χωρίς οργανικούς διαλύτες (solvent-free) (Sadutto & Picó, 2020). Η βασική αρχή

της SPME στηρίζεται στη μεταφορά των αναλυτών από τη μήτρα του δείγματος προς μία λεπτή ίνα τηγμένου πυριτίου (fused silica fiber), η οποία είναι επικαλυμμένη με κατάλληλο προσροφητικό ή πολυμερικό υλικό, με τους αναλύτες να κατανέμονται μεταξύ της μήτρας και της επικαλυμμένης ίνας μέχρι να επιτευχθεί κατάσταση ισορροπίας (Jiang et al., 2023). Η επιλογή της επικάλυψης της ίνας αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την εκλεκτικότητα και την απόδοση της εκχύλισης, καθώς διαφορετικά υλικά εμφανίζουν διαφορετική συγγένεια προς συγκεκριμένες κατηγορίες ενώσεων. Για παράδειγμα, το πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο (PDMS) χρησιμοποιείται κυρίως για μη πολικές και υδρόφοβες ενώσεις, ενώ επικαλύψεις όπως polyacrylate (PA) και divinylbenzene (DVB) εμφανίζουν καλύτερη απόδοση για πολικές ή ημιπολικές ενώσεις (Sadutto & Picó, 2020).

Η SPME μπορεί να εφαρμοστεί με δύο βασικούς τρόπους: είτε μέσω άμεσης εμβάπτισης της ίνας στο υγρό δείγμα (DI-SPME), είτε μέσω έκθεσης της ίνας στον κενό χώρο πάνω από το δείγμα (HS-SPME). Η προσέγγιση HS-SPME χρησιμοποιείται κυρίως για πτητικές ενώσεις, καθώς μειώνει σημαντικά την επαφή της ίνας με μη πτητικά συστατικά της μήτρας και περιορίζει τη φθορά της, ενώ η DI-SPME είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για περισσότερο πολικές και μη πτητικές ενώσεις, οι οποίες εμφανίζονται συχνά σε υδάτινες περιβαλλοντικές μήτρες (Alqarni, 2024; Szarka et al., 2024). Η τεχνική εφαρμόζεται στην ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, καθώς προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα ως προς την απλότητα, την ταχύτητα και τη μείωση του περιβαλλοντικού αποτυπώματος της αναλυτικής διαδικασίας. Η δυνατότητα άμεσης θερμικής εκρόφησης (thermal desorption) των αναλυτών στον injector ενός αέριου χρωματογράφου επιτρέπει την απευθείας σύζευξη της SPME με συστήματα GC-MS χωρίς την ανάγκη πρόσθετων σταδίων έκλουσης ή συμπύκνωσης (Szarka et al., 2024). Στην περίπτωση της υγρής χρωματογραφίας οι αναλύτες εκλούνται από την ίνα με μικρό όγκο οργανικού διαλύτη πριν από την ανάλυση, διατηρώντας ωστόσο τα πλεονεκτήματα της μικροεκχύλισης (Alqarni, 2024).

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα της SPME, η τεχνική παρουσιάζει και ορισμένους περιορισμούς. Ένα από τα βασικότερα μειονεκτήματα είναι η περιορισμένη χωρητικότητα της ίνας λόγω της μικρής ποσότητας προσροφητικού υλικού που διαθέτει. Το γεγονός αυτό μπορεί να περιορίσει την ικανότητα εμπλουτισμού σε περιπτώσεις εξαιρετικά χαμηλών συγκεντρώσεων αναλυτών ή σε δείγματα με υψηλό οργανικό φορτίο, όπου υπάρχει

ανταγωνισμός μεταξύ διαφορετικών ενώσεων για τις διαθέσιμες θέσεις προσρόφησης (Daniels et al., 2020). Επιπλέον, η απόδοση της εκχύλισης επηρεάζεται σημαντικά από παραμέτρους όπως το pH του δείγματος, η ιοντική ισχύς, η θερμοκρασία, ο χρόνος εκχύλισης και η παρουσία οργανικής ύλης. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται προσεκτική βελτιστοποίηση των συνθηκών εκχύλισης ανάλογα με τη φύση των αναλυτών και της μήτρας (Daniels et al., 2020).

4.3.2 Μικροεκχύλιση διασποράς υγρού-υγρού (DLLME)

Η DLLME είναι μια τεχνική που αναπτύχθηκε ως εναλλακτική προσέγγιση στις συμβατικές εκχυλίσσεις υγρού-υγρού, με στόχο τη δραστική μείωση της κατανάλωσης οργανικών διαλυτών, του χρόνου προκατεργασίας και του συνολικού κόστους ανάλυσης (Tay & See, 2025).

Η βασική αρχή της DLLME στηρίζεται στη δημιουργία ενός εναιωρήματος μεταξύ της υδατικής φάσης και του οργανικού διαλύτη εκχύλισης. Η διαδικασία περιλαμβάνει την ταχεία έγχυση ενός μίγματος δύο διαλυτών στο υδατικό δείγμα: ενός διαλύτη εκχύλισης (extraction solvent), ο οποίος εμφανίζει υψηλή συγγένεια προς τους αναλύτες, και ενός διαλύτη διασποράς (disperser solvent), ο οποίος αναμιγνύεται τόσο με το νερό όσο και με τον διαλύτη εκχύλισης (Y. Wang et al., 2021). Η ξεφνική διασπορά του μίγματος δημιουργεί ένα εναιώρημα αποτελούμενο από εξαιρετικά μικρά σταγονίδια του διαλύτη εκχύλισης μέσα στην υδατική φάση. Ο σχηματισμός αυτού του εναιωρήματος αυξάνει δραστικά την επιφάνεια επαφής μεταξύ των δύο φάσεων, επιτρέποντας εξαιρετικά γρήγορη μεταφορά μάζας και επίτευξη ισορροπίας εκχύλισης μέσα σε λίγα λεπτά (Tay & See, 2025). Μετά την ολοκλήρωση της εκχύλισης, η οργανική φάση διαχωρίζεται συνήθως με φυγοκέντρηση και συλλέγεται για περαιτέρω ανάλυση με συστήματα GC-MS ή LC-MS/MS. Η υψηλή απόδοση της μεταφοράς των αναλυτών στον μικρό όγκο του διαλύτη εκχύλισης οδηγεί σε πολύ υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού, γεγονός που καθιστά τη DLLME ιδιαίτερα κατάλληλη για την ανάλυση ιχνών φαρμακευτικών ουσιών.

Τα τελευταία χρόνια, σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάπτυξη περισσότερο βιώσιμων παραλλαγών της DLLME μέσω της χρήσης καινοτόμων διαλυτών χαμηλής τοξικότητας. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αξιοποίηση ιοντικών υγρών, τα οποία

χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά χαμηλή πτητικότητα, υψηλή θερμική και χημική σταθερότητα, καθώς και δυνατότητα ρύθμισης της πολικότητάς τους ανάλογα με τις ανάγκες της ανάλυσης (Y. Wang et al., 2021). Οι ιδιότητες αυτές καθιστούν τα ιοντικά υγρά κατάλληλα ως εναλλακτικούς διαλύτες εκχύλισης έναντι των παραδοσιακών οργανικών διαλυτών.

Οι βαθιά ευτηκτικοί διαλύτες (DES), οι οποίοι θεωρούνται μία από τις πλέον υποσχόμενες εξελίξεις στον τομέα της μικροεκχύλισης, προκύπτουν από τη χημική αλληλεπίδραση μεταξύ δοτών δεσμών υδρογόνου (HBD) και δεκτών δεσμών υδρογόνου (HBA), σχηματίζοντας σταθερά υγρά συστήματα με σημείο τήξης σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο των επιμέρους συστατικών τους (Yang et al., 2025). Τα συστήματα αυτά χαρακτηρίζονται επίσης από χαμηλή πτητικότητα, υψηλή σταθερότητα, χαμηλή τοξικότητα και δυνατότητα εύκολης σύνθεσης από φυσικά ή βιοσυμβατά συστατικά. Ένα ιδιαίτερα σημαντικό πλεονέκτημα των DES είναι η δυνατότητα ρύθμισης της πολικότητας και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους μέσω επιλογής διαφορετικών συνδυασμών HBD και HBA. Αυτό επιτρέπει την ανάπτυξη εξειδικευμένων εκχυλιστικών συστημάτων προσαρμοσμένων στις ιδιότητες των φαρμακευτικών ενώσεων που αναλύονται κάθε φορά (Yang et al., 2025).

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα της DLLME, η αποτελεσματικότητα της εκχύλισης εξαρτάται έντονα από τη σωστή επιλογή του διαλύτη εκχύλισης και του διαλύτη διασποράς. Σε ιδιαίτερα πολύπλοκες μήτρες μπορεί να εμφανιστούν φαινόμενα συνεκχύλισης ανεπιθύμητων οργανικών συστατικών, τα οποία επηρεάζουν την απόδοση ιοντισμού στις τεχνικές LC-MS/MS και αυξάνουν τα φαινόμενα παρεμποδίσεων μήτρας (Y. Wang et al., 2021).

4.3.3 Εκχύλιση περιστρεφόμενης ράβδου (SBSE)

Η SBSE αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις των τεχνικών μικροεκχύλισης και αναπτύχθηκε ως βελτιωμένη εκδοχή της SPME, με κύριο στόχο την αύξηση της εκχυλιστικής ικανότητας και της συνολικής ευαισθησίας της μεθόδου (Daniels et al., 2020). Η τεχνική βασίζεται στη χρήση μιας μαγνητικής ράβδου ανάδευσης, η οποία είναι επικαλυμμένη με προσροφητικό πολυμερικό υλικό, συνήθως PDMS. Η ράβδος

τοποθετείται απευθείας μέσα στο δείγμα και κατά τη διάρκεια της ανάδευσης οι αναλύτες κατανέμονται μεταξύ της υδατικής φάσης και της οργανικής επικάλυψης της ράβδου μέχρι να επιτευχθεί κατάσταση ισορροπίας (Daniels et al., 2020).

Η βασική διαφορά της SBSE σε σχέση με τη SPME έγκειται στον σημαντικά μεγαλύτερο όγκο του προσροφητικού υλικού που διαθέτει η ράβδος ανάδευσης. Συγκεκριμένα, η ποσότητα της προσροφητικής φάσης στη SBSE μπορεί να είναι 50 έως και 250 φορές μεγαλύτερη από εκείνη μιας συμβατικής ίνας SPME, γεγονός που αυξάνει την ικανότητα προσρόφησης των αναλυτών και οδηγεί σε υψηλότερους συντελεστές εμπλουτισμού και ανάκτησης (Daniels et al., 2020). Η αυξημένη αυτή ικανότητα εκχύλισης καθιστά τη SBSE κατάλληλη για την ανάλυση οργανικών ρύπων σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, όπως συμβαίνει στις περιβαλλοντικές αναλύσεις φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Βασικά πλεονεκτήματα αποτελούν η ευαισθησία και η απλοποίηση της προκατεργασίας. Η μεγάλη επιφάνεια προσρόφησης επιτρέπει αποτελεσματικό εμπλουτισμό των αναλυτών χωρίς ανάγκη χρήσης μεγάλων όγκων οργανικών διαλυτών. Επιπλέον, η SBSE χαρακτηρίζεται από υψηλή επαναληψιμότητα, χαμηλό κίνδυνο επιμόλυνσης και δυνατότητα αυτοματοποίησης, γεγονός που την καθιστά χρήσιμη για αναλύσεις υψηλής δειγματοληπτικής συχνότητας και εφαρμογές περιβαλλοντικής παρακολούθησης μεγάλης κλίμακας (Alqarni, 2024). Η SBSE έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στην ανάλυση μεγάλου εύρους οργανικών ρύπων, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών ουσιών, ενδοκρινικών διαταρακτών, φυτοφαρμάκων και αρωματικών υδρογονανθράκων σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα.

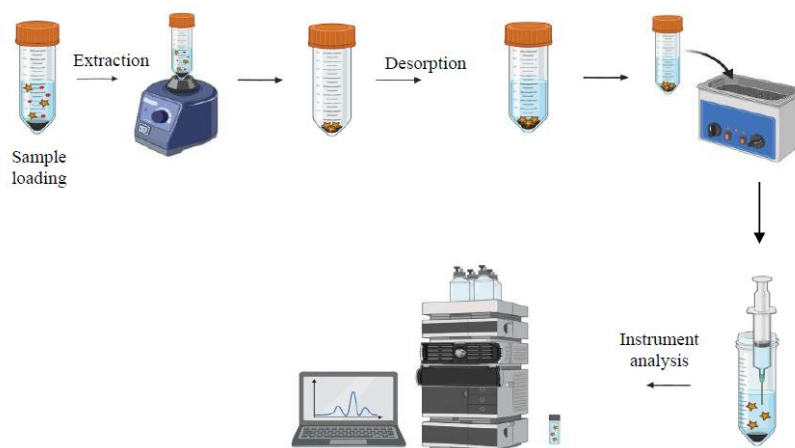
Η SBSE παρουσιάζει και ορισμένους περιορισμούς, όπως η σχετικά περιορισμένη ποικιλία διαθέσιμων προσροφητικών υλικών για τις ράβδους ανάδευσης. Στην πλειονότητα των εφαρμογών χρησιμοποιείται PDMS, το οποίο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό για μη πολικές και υδρόφοβες ενώσεις, αλλά εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα για ιδιαίτερα πολικές ή ιοντιζόμενες φαρμακευτικές ουσίες (Alqarni, 2024). Ως αποτέλεσμα, η εφαρμογή της SBSE σε πολικές ενώσεις παραμένει περιορισμένη σε σύγκριση με άλλες τεχνικές μικροεκχύλισης. Τα τελευταία χρόνια, η ερευνητική δραστηριότητα επικεντρώνεται στην ανάπτυξη νέων πολικών και μικτής λειτουργικότητας επικαλύψεων για SBSE, καθώς η ανάπτυξη αυτών των νέων υλικών αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά

την ικανότητα εκχύλισης πολικών φαρμακευτικών ενώσεων και να ενισχύσει περαιτέρω τον ρόλο της SBSE στις περιβαλλοντικές αναλύσεις (Alqarni, 2024).

4.3.4 Σύγχρονες τεχνικές μικροεκχύλισης

Μία από τις σημαντικότερες σύγχρονες προσεγγίσεις είναι η μικροεκχύλιση διασποράς στερεής φάσης (D-μ-SPE). Στην τεχνική αυτή, το προσροφητικό υλικό διασπείρεται απευθείας μέσα στο δείγμα αντί να παραμένει σταθεροποιημένο σε φυσίγγιο ή στήλη, όπως συμβαίνει στην κλασική SPE. Η άμεση διασπορά αυξάνει σημαντικά την επιφάνεια επαφής μεταξύ του προσροφητικού και των αναλυτών, επιταχύνοντας τη μεταφορά μάζας και βελτιώνοντας την εκχύλιση. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, το προσροφητικό υλικό διαχωρίζεται από το δείγμα μέσω φυγοκέντρησης ή άλλων τεχνικών διαχωρισμού (Goncharov et al., 2025). Τα στάδια εφαρμογής της μεθόδου αναπαρίστανται στην **Εικόνα**

3. Δομικές διαφοροποιήσεις της σιπροφλαξίνης (Firmansyah et al., 2025)



Εικόνα 5. Πρακατεργασία υδατικού δείγματος με την τεχνική D-μ-SPE (Yusof et al., 2025)

Τα RANPs σχεδιάστηκαν ώστε να επιτρέπουν την εκλεκτική πρόσβαση μικρών μορίων στους πόρους τους, αποκλείοντας παράλληλα μακρομόρια όπως πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες. Τα υλικά αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για την εκχύλιση βιοδραστικών ενώσεων και στεροειδών ορμονών από πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες όπου η παρουσία οργανικής ύλης μπορεί να προκαλέσει σημαντικές παρεμβολές στην ανάλυση (Daniels et al., 2020). Η εκλεκτικότητα που εμφανίζουν μειώνει τα φαινόμενα

παρεμποδίσεων και προστατεύει τα συστήματα LC-MS/MS από επιμόλυνση και απόφραξη, βελτιώνοντας παράλληλα την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της ανάλυσης.

Σημαντική ανάπτυξη παρουσιάζει επίσης η FPSE, η οποία συνδυάζει χαρακτηριστικά της SPE και της SPME. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται εύκαμπτα υφασμάτινα υποστρώματα από κυτταρίνη ή πολυεστέρα στα οποία έχουν χημικά ενσωματωθεί προσροφητικά υλικά. Η δομή αυτή προσφέρει υψηλή χημική και μηχανική σταθερότητα, καθώς και μεγάλη επιφάνεια εκχύλισης (Plotka-Wasyłka et al., 2023). Η FPSE επιτρέπει την άμεση εμβάπτιση του προσροφητικού στο δείγμα χωρίς ανάγκη εκτεταμένης προκατεργασίας ή διήθησης. Η ευκαμψία και η μηχανική αντοχή των υφασμάτων υποστρωμάτων καθιστούν την τεχνική κατάλληλη για εφαρμογές πεδίου (on-site analysis), όπου απαιτείται γρήγορη και απλή προκατεργασία δειγμάτων (Plotka-Wasyłka et al., 2023).

Μία ακόμη τεχνική που απαντάται στη βιβλιογραφία είναι η HF-LPME, η οποία χρησιμοποιεί πορώδεις κοίλες ίνες (hollow fibers) μέσα στους πόρους των οποίων συγκρατείται ο οργανικός διαλύτης εκχύλισης. Η μεμβράνη λειτουργεί ως φυσικό φράγμα μεταξύ της μήτρας του δείγματος και του διαλύτη εκχύλισης επιτρέποντας τη μεταφορά των αναλυτών αλλά αποκλείοντας μακρομόρια, αιωρούμενα στερεά και άλλα παρεμβαλλόμενα συστατικά (Alqarni, 2024). Η HF-LPME προσφέρει εξαιρετική προστασία από τα matrix effects και μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε διφασικά όσο και σε τριφασικά συστήματα εκχύλισης, ανάλογα με τη φύση των αναλυτών. Η δυνατότητα τριφασικής εκχύλισης είναι ιδιαίτερα σημαντική για πολικές και ιοντιζόμενες φαρμακευτικές ενώσεις, καθώς επιτρέπει καλύτερο καθαρισμό του δείγματος και αποτελεσματικότερο εμπλουτισμό των αναλυτών (Alqarni, 2024). Πρόσφατες εξελίξεις περιλαμβάνουν την ενσωμάτωση νανοσωλήνων άνθρακα (CNTs) στις μεμβράνες HF-LPME, με στόχο τη βελτίωση της μηχανικής αντοχής, της επιλεκτικότητας και της αποδοτικότητας της εκχύλισης. Οι CNT-based μεμβράνες παρουσιάζουν αυξημένη επιφάνεια προσρόφησης και ενισχυμένες αλληλεπιδράσεις με οργανικούς μικρορύπους, επιτρέποντας αποτελεσματικότερη εκχύλιση (Jiang et al., 2023).

4.4 Τεχνική QuEChERS και παραλλαγές της στην προκατεργασία υδατικών δειγμάτων

4.4.1 Γενικές αρχές της μεθόδου QuEChERS

Η μέθοδος QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της προκατεργασίας δειγμάτων τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αναπτύχθηκε αρχικά το 2003 από τον Anastassiades και τους συνεργάτες του για τον προσδιορισμό υπολειμμάτων παρασιτοκτόνων σε τρόφιμα, με στόχο τη δημιουργία μιας απλής, γρήγορης και οικονομικής μεθόδου που να επιτρέπει την ταυτόχρονη εκχύλιση μεγάλου αριθμού ενώσεων από πολύπλοκες μήτρες. Η ονομασία QuEChERS αποτυπώνει τα βασικά χαρακτηριστικά της τεχνικής: ταχύτητα (Quick), ευκολία εφαρμογής (Easy), χαμηλό κόστος (Cheap), αποτελεσματικότητα (Effective), αξιοπιστία και ανθεκτικότητα (Rugged), καθώς και ασφάλεια ως προς τη χρήση χημικών ουσιών και την παραγωγή αποβλήτων (Szarka et al., 2024).

Η βασική αρχή της μεθόδου στηρίζεται σε μια διαδικασία δύο διαδοχικών σταδίων. Το πρώτο στάδιο αφορά την εκχύλιση των αναλυτών με διαχωρισμό φάσεων (salting-out extraction). Στο στάδιο αυτό προστίθεται οργανικός διαλύτης, συνήθως ακετονιτρίλιο, μαζί με κατάλληλο μίγμα αλάτων, όπως θειικό μαγνήσιο (MgSO_4) και χλωριούχο νάτριο (NaCl). Η προσθήκη των αλάτων μειώνει τη διαλυτότητα των οργανικών ενώσεων στην υδατική φάση και προάγει τη μεταφορά τους προς το οργανικό εκχύλισμα. Παράλληλα το θειικό μαγνήσιο λειτουργεί ως αφυδατικό, απομακρύνοντας νερό από το οργανικό στρώμα και βελτιώνοντας την εκχύλιση. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε αποτελεσματικό διαχωρισμό μεταξύ της υδατικής και της οργανικής φάσης, επιτρέποντας την ταχεία απομόνωση των αναλυτών χωρίς ανάγκη πολύπλοκων ή χρονοβόρων σταδίων προκατεργασίας.

Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τον καθαρισμό του εκχυλίσματος με διασπορά στερεής φάσης (d-SPE). Προστίθενται κατάλληλα προσροφητικά υλικά απευθείας στο οργανικό εκχύλισμα με στόχο την απομάκρυνση ανεπιθύμητων συστατικών της μήτρας, όπως λιπίδια, οργανικά οξέα, χρωστικές, φυσικά οργανικά υλικά και άλλες παρεμβολές που μπορούν να επηρεάσουν την ανάλυση LC-MS/MS ή GC-MS. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα προσροφητικά περιλαμβάνουν πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες

(PSA), C18 και νεότερα υβριδικά ή νανοϋλικά ανάλογα με τη φύση του δείγματος και των αναλυτών (Szarka et al., 2024).

Πλεονέκτημα της QuEChERS είναι η εξαιρετική ευελιξία της. Η μέθοδος μπορεί να προσαρμοστεί εύκολα σε διαφορετικές κατηγορίες αναλυτών και πολύπλοκες μήτρες μέσω τροποποίησης του pH, της σύστασης των αλάτων ή της επιλογής των προσροφητικών υλικών στο στάδιο d-SPE. Η δυνατότητα αυτή επιτρέπει την ταυτόχρονη εκχύλιση και ανάλυση μεγάλου αριθμού ενώσεων με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες (Szarka et al., 2024). Παρότι η QuEChERS αναπτύχθηκε αρχικά για εφαρμογές στον τομέα των τροφίμων, τα τελευταία χρόνια έχει υιοθετηθεί ευρέως και στην περιβαλλοντική ανάλυση. Η δυνατότητα γρήγορης και αποδοτικής προκατεργασίας πολύπλοκων περιβαλλοντικών δειγμάτων, όπως επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, έχει καταστήσει τη μέθοδο ιδιαίτερα ελκυστική για την ανάλυση αναδυόμενων ρύπων. Επιπλέον, η χαμηλή κατανάλωση οργανικών διαλυτών και η απουσία πολύπλοκου εξοπλισμού καθιστούν τη QuEChERS οικονομικότερη και περισσότερο βιώσιμη σε σύγκριση με συμβατικές τεχνικές προκατεργασίας, όπως η SPE.

Όσον αφορά τον χρόνο της ανάλυσης, η μέθοδος δίνει τη δυνατότητα επεξεργασίας μεγάλου αριθμού δειγμάτων, καθώς η απλοποίηση της προκατεργασίας μειώνει σημαντικά τον χρόνο χειρισμού και αυξάνει τη συνολική παραγωγικότητα του εργαστηρίου, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για εφαρμογές περιβαλλοντικής παρακολούθησης μεγάλης κλίμακας. Η μειωμένη χρήση γυάλινων σκευών και διαλυτών περιορίζει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και απωλειών αναλυτών κατά τη διάρκεια της προκατεργασίας. Ωστόσο, η QuEChERS όταν εφαρμόζεται σε πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες με υψηλό οργανικό φορτίο μπορεί να παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα. Για παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα του καθαρισμού μέσω d-SPE μπορεί να μην είναι επαρκής για την πλήρη απομάκρυνση των παρεμβολών της μήτρας. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται προσεκτική βελτιστοποίηση της σύνθεσης των αλάτων, του pH και των προσροφητικών υλικών ανάλογα με τη φύση του δείγματος και των αναλυτών. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η QuEChERS έχει καθιερωθεί ως μία από τις πιο ευέλικτες και αποτελεσματικές τεχνικές προκατεργασίας για πολυ-υπολειμματικές αναλύσεις, συνδυάζοντας υψηλή απόδοση, χαμηλό κόστος, ταχύτητα και συμβατότητα με τα σύγχρονα συστήματα LC-MS/MS και HRMS.

4.4.2 Εφαρμογή στην ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδατικά δείγματα

Στην περίπτωση των υδάτων, η μέθοδος στοχεύει στην απομόνωση υπολειμμάτων φαρμακευτικών ουσιών από την υδατινή μήτρα και τη μεταφορά τους σε έναν οργανικό διαλύτη που είναι συμβατός με την τεχνική LC-MS/MS. Η κύρια πρόκληση έγκειται στην ανάγκη για υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού, δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στα φυσικά ύδατα κυμαίνονται συχνά σε επίπεδα ίχνους (Molnarova et al., 2023).

Έτσι, για να καταστεί η QuEChERS αποτελεσματική στην ανάλυση υδάτων, έχουν αναπτυχθεί σημαντικές παραλλαγές σε σχέση με το αρχικό πρωτόκολλο:

- Βελτιστοποίηση του μείγματος αλάτων και pH: Ενώ η παραδοσιακή μέθοδος χρησιμοποιεί κυρίως MgSO_4 και NaCl , στην ανάλυση υδάτων εφαρμόζονται ρυθμιστικά διαλύματα (buffered versions) με κιτρικά ή οξικά άλατα (Szarka et al., 2024).
- Χρήση Na_2EDTA : Μια εξειδικευμένη παραλλαγή για τα επιφανειακά ύδατα περιλαμβάνει την προσθήκη Na_2EDTA . Δρας ως χηλικός παράγοντας, δεσμεύοντας πολυσθενή μεταλλικά κατιόντα που υπάρχουν στο νερό και αποτρέποντας τον σχηματισμό συμπλόκων με φάρμακα γεγονός που θα μείωνε δραματικά την ανάκτησή τους (Ngoc Phuong Linh et al., 2025). Για παράδειγμα, οι φθοριοκινολόνες και οι τετρακυκλίνες απαιτούν την προσθήκη Na_2EDTA για τη δέσμευση κατιόντων (Ca^{2+} , Mg^{2+}) που υπάρχουν στα σκληρά υπόγεια ύδατα, τα οποία διαφορετικά θα σχημάτιζαν αδιάλυτα συμπλέγματα μειώνοντας την ανάκτηση (Ngoc Phuong Linh et al., 2025; Szarka et al., 2024).
- Καινοτόμα προσροφητικά υλικά στο d-SPE: Η παραδοσιακή χρήση PSA και C18 αντικαθίσταται ή ενισχύεται από νανοϋλικά, το οξείδιο του γραφενίου (GO) και οι τροποποιημένες μορφές του με ιοντικά υγρά (IL-GO). Τα υλικά αυτά προσφέρουν μεγαλύτερη επιφάνεια αλληλεπίδρασης και εκλεκτικότητα, επιτρέποντας τον καθαρισμό πολύπλοκων δειγμάτων (π.χ. επιβαρυμένα επιφανειακά ύδατα) και την

αποτελεσματικότερη απομάκρυνση των παρεμποδίσεων της μήτρας (Rogowska & Kaczyński, 2025; Yusof et al., 2025).

4.4.3 Micro-QuEChERS (μ-QuEChERS)

Η αυξανόμενη έμφαση στις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας οδήγησε τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη εκδοχών της μεθόδου QuEChERS μικρής κλίμακας, με κυριότερη τη μ-QuEChERS. Σε αντίθεση με την κλασική QuEChERS, όπου συνήθως χρησιμοποιούνται δείγματα αρκετών γραμμαρίων ή δεκάδων mL και σχετικά μεγάλες ποσότητες ακετονιτριλίου και αλάτων, η μ-QuEChERS εφαρμόζεται σε όγκους δείγματος συχνά μικρότερους από 2 mL, χρησιμοποιώντας μειωμένες ποσότητες διαλυτών και προσροφητικών υλικών (Papadopoulou et al., 2025). Η μεταφορά σε μικρή κλίμακα οδηγεί σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων, μειώνοντας παράλληλα την έκθεση του αναλυτή σε τοξικούς οργανικούς διαλύτες και περιορίζοντας τις ανάγκες διαχείρισης χημικών αποβλήτων.

Παρά τις τροποποιήσεις, η μ-QuEChERS διατηρεί υψηλή αποτελεσματικότητα εκχύλισης και ικανοποιητικούς συντελεστές εμπλουτισμού. Η βελτιστοποίηση των λόγων δείγματος/διαλύτη και η χρήση προηγμένων αναλυτικών συστημάτων υψηλής ευαισθησίας, όπως τα LC-MS/MS και UHPLC-MS/MS, επιτρέπουν την επίτευξη πολύ χαμηλών ορίων ανίχνευσης ακόμη και σε εξαιρετικά μικρούς όγκους δείγματος. Σύμφωνα με τους Papadopoulou et al. (2025), η μ-QuEChERS μπορεί να επιτύχει LODs συγκρίσιμα με εκείνα των συμβατικών μεθόδων QuEChERS ή SPE, καθιστώντας τη μια αξιόπιστη εναλλακτική για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών ουσιών σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα.

Ωστόσο, η εφαρμογή της μ-QuEChERS συνοδεύεται και από ορισμένες αναλυτικές προκλήσεις. Η χρήση πολύ μικρών όγκων δείγματος μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της μεθόδου σε αναλυτικά σφάλματα, απαιτώντας ιδιαίτερα ακριβό εργαστηριακό εξοπλισμό και αυστηρό έλεγχο των συνθηκών εκτέλεσης. Επιπλέον, σε εξαιρετικά πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες, η περιορισμένη ποσότητα προσροφητικών υλικών στο στάδιο d-SPE ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα του καθαρισμού,

οδηγώντας σε εντονότερα matrix effects κατά την ανάλυση LC-MS/MS (Papadopoulou et al., 2025).

4.5 Συγκριτική αξιολόγηση των τεχνικών προκατεργασίας

Η προκατεργασία του δείγματος αποτελεί ίσως το πιο κρίσιμο και απαιτητικό στάδιο στην αναλυτική διαδικασία προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων στο υδάτινο περιβάλλον. Η ανάγκη για την ανίχνευση αναλυτών σε επίπεδα ιχνοστοιχείων (ng/L) σε εξαιρετικά πολύπλοκα δείγματα επιβάλλει τη χρήση τεχνικών που εξασφαλίζουν υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού και δραστική απομάκρυνση των παρεμποδίσεων της μήτρας. Οι σύγχρονες τάσεις αναδεικνύουν τη μετάβαση από τις κλασικές, χρονοβόρες μεθόδους σε αυτοματοποιημένα και μικρογραφημένα συστήματα, τα οποία ελαχιστοποιούν το σφάλμα και βελτιώνουν την αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου.

4.5.1 Κριτήρια αξιολόγησης

Οι κλασικές μέθοδοι, όπως η SPE, εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη επιλογή για πολυ-υπολειμματικές αναλύσεις όπως διαπιστώνουμε και από τη βιβλιογραφία, διότι επιτρέπουν την ταυτόχρονη απομόνωση ευρέος φάσματος ενώσεων με ικανοποιητικές ανακτήσεις. Η σύγχρονη τάση επιβάλλει τη χρήση HRMS σε συνδυασμό με SPE για την ταυτοποίηση εκατοντάδων ρύπων και των μεταβολιτών τους σε απαιτητικές μήτρες (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Οι τεχνικές μικροεκχύλισης, όπως η DLLME και η SPME, αν και χρησιμοποιούν πολύ μικρότερους όγκους δείγματος, επιτυγχάνουν εξαιρετικά χαμηλά όρια ανίχνευσης (ng/L) λόγω των πολύ υψηλών συντελεστών εμπλουτισμού που προσφέρουν (Jiao et al., 2025; Zhao et al., 2024).

Μια θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των μεθόδων εντοπίζεται στη φύση των χρησιμοποιούμενων υλικών. Η εισαγωγή εξελιγμένων προσροφητικών μέσων έχει αλλάξει τα δεδομένα στην επιλεκτικότητα. Για παράδειγμα, τα αμινο-τροποποιημένα υλικά (MAM) σε ίνες SPME επιτρέπει τη εκλεκτική εκχύλιση αρνητικά φορτισμένων φαρμάκων, όπως τα NSAIDs, μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων (Jiao et al., 2025). Επίσης, τα

μαγνητικά υλικά όπως στην τεχνική MSPE με χρήση μαγνητικού υπερ-δικτυωμένου πολυστυρένιου απλοποιεί δραστικά τον διαχωρισμό των φάσεων, καταργώντας τη χρονοβόρα διαδικασία της φυγοκέντρωσης ή της διήθησης (Goncharov et al., 2025).

Η σημαντικότερη παράμετρος διαφοροποίησης στις μελέτες των τελευταίων χρόνων είναι η εφαρμογή των αρχών της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας. Η χρήση DES αντικαθιστά τους συχνά τοξικούς οργανικούς διαλύτες με βιοδιασπώμενα και μη πτητικά διαλύματα, βελτιώνοντας το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της μεθόδου (Yang et al., 2025). Από πλευράς χρόνου και κόστους, οι τεχνικές όπως MSPE κερδίζουν συνεχώς έδαφος. Αντίθετα, η κλασική SPE παραμένει πιο δαπανηρή, λόγω των ακριβών αναλώσιμων φυσιγγίων (cartridges) και χρονοβόρα, αλλά προσφέρει την απαραίτητη σταθερότητα για αναλύσεις ρουτίνας και μεγάλου αριθμού δειγμάτων. Επιπλέον, παραμένει η καλύτερη επιλογή για πολύ αραιά δείγματα, επιτυγχάνοντας LODs σε επίπεδα συγκεντρώσεων ng/L λόγω του μεγάλου όγκου δείγματος που μπορεί να κατεργαστεί (Molnarova et al., 2023).

4.5.2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Πρόσφατων Τεχνικών Προκατεργασίας

Στον **Πίνακα 1** που ακολουθεί παρουσιάζεται μια συγκεντρωτική επισκόπηση των πρόσφατων και καινοτόμων μεθοδολογιών για την εκχύλιση φαρμακευτικών ουσιών, με ιδιαίτερη έμφαση στα NSAIDs και τα αντιβιοτικά σε δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων. Η ανασκόπηση εστιάζει στην εφαρμογή των αρχών της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας, αναδεικνύοντας τη χρήση προηγμένων υλικών. Μέσα από τη σύγκριση κρίσιμων παραμέτρων, όπως τα LODs, οι ανακτήσεις και οι συνθήκες εκχύλισης, αναδεικνύεται η αποτελεσματικότητα των νέων τεχνικών μικροεκχύλισης στην αντιμετώπιση των σύγχρονων περιβαλλοντικών προκλήσεων.

Από τα στοιχεία του παραπάνω πίνακα γίνεται αντιληπτό ότι η μη αυτόματη SPE προσφέρει αυξημένη ευαισθησία, εκλεκτικότητα και την ικανότητα προ-συμπύκνωσης αναλυτών από μεγάλους όγκους δειγμάτων επιφανειακών υδάτων, διευκολύνοντας έτσι την ανίχνευση σε επίπεδο ίχνους. Οι τιμές ανάκτησης (37-121,6%) οφείλονται στο λιπόφιλο συμπολυμερές διβινυλοβενζολίου και υδρόφιλου N-βινυλοπυρρολιδόνης, το οποίο ευνοεί την ανάκτηση τόσο των πολικών όσο και των λιγότερο πολικών φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Αυτός είναι και ο λόγος που παραμένει η πρώτη επιλογή

για πολύ-υπολειμματική ανάλυση, ενώ καταφέρνει να περιορίσει τις παρεμποδίσεις μήτρας πετυχαίνοντας εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (0,01 – 1,1 ng/L) (Khan et al., 2022). Συγκρίνοντας τη μη αυτόματη SPE με τις υπόλοιπες τεχνικές του πίνακα, γίνεται αντιληπτό ότι απαιτεί πολλά βήματα, τα οποία αυξάνουν την πολυπλοκότητα της μεθόδου και μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα σφάλματος. Επιπλέον, οι σχετικά μεγάλοι όγκοι οργανικών διαλυτών που χρησιμοποιούνται δεν συμβαδίζουν με τις σύγχρονες τάσεις της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας για μεταφορά των μεθόδων σε μικρή κλίμακα, όπως και την αντικατάσταση των οργανικών διαλυτών από πράσινους διαλύτες. Αντίθετα, η αυτόματη SPE μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην αυτοματοποίηση αναλυτικών μεθόδων, μειώνοντας την ένταση εργασίας, τον χρόνο επεξεργασίας, την κατανάλωση διαλυτών και την παραγωγή αποβλήτων, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα ικανοποιητικές τιμές ανάκτησης (61-122%) και καλή ανιχνευσιμότητα (0,06 – 15,0 ng/L) περιορίζοντας τις παρεμποδίσεις μήτρας. Επίσης, στην μέθοδο των Mejías et al. (2023) τα φυσίγγια είναι επαναχρησιμοποιούμενα, γεγονός που μειώνει το αναλυτικό κόστος και το οικολογικό αποτύπωμα της μεθόδου.

Η μέθοδος MSPE-CO₂ δίνει τη δυνατότητα της προκατεργασίας στο σημείο δειγματοληψίας (Goncharov et al., 2025). Με αυτόν τον τρόπο περιορίζονται οι πιθανές απώλειες των αναλυτών κατά την μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο. Το μαγνητικό υπερδίκτυωμένο πολυστυρένιο (MHCPs) είναι ένα υλικό με υψηλή ειδική επιφάνεια (1132 m²/g) και σε συνδυασμό με την υψηλή τιμή του πορώδους (513 m²/g) εμφανίζει υψηλή εκλεκτική ικανότητα (79,0 – 122,0%) για ένα μεγάλο εύρος πολικότητας. Αυτό είναι εφικτό καθώς εκτός από τις υδρόφοβες, τόσο οι π-π όσο και οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις συμβάλλουν στον μηχανισμό κατακράτησης των φαρμακευτικών υπολειμμάτων από επιφανειακά ύδατα (Goncharov et al., 2025). Η χρήση αναβράζοντων δισκίων αποτελεί ένα αποτελεσματικό και γρήγορο τρόπο για την πλήρη διασπορά του μαγνητικού υλικού στο δείγμα σε μόλις 3 λεπτά, εξαλείφοντας την ανάγκη για ανάδευση και απλοποιώντας την διαδικασία. Όσον αφορά το LOD που επιτυγχάνονται είναι ικανοποιητικά (0,012-0,06 µg/L) αλλά όχι σε επίπεδα ίχνους όπως στις μεθόδους αυτόματης/μη αυτόματης SPE.

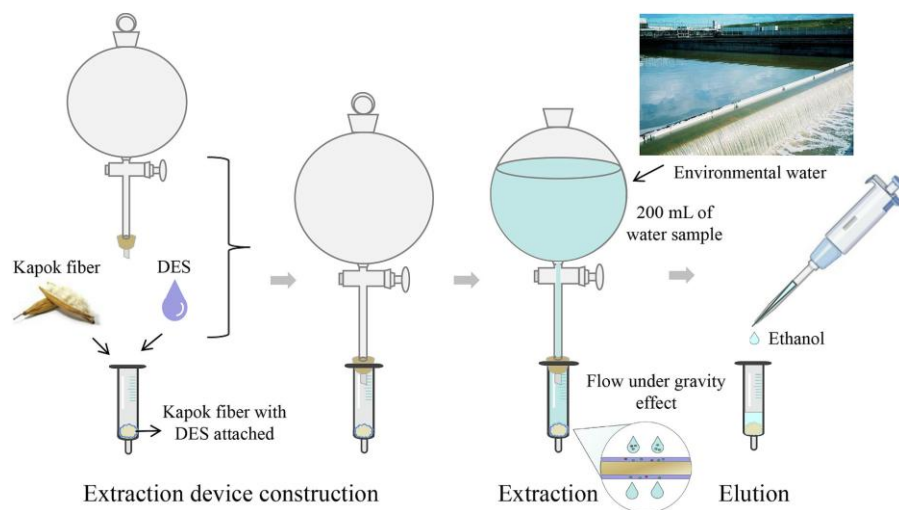
Μια ακόμα μέθοδος SPE είναι η SPME, στην οποία χρησιμοποιείται το HLB ως προσροφητικό υλικό επομένως επιτρέπει τον ταυτόχρονο εμπλουτισμό φαρμακευτικών

υπολειμμάτων με ποικίλη υδροφοβικότητα και μοριακά βάρη. Το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η τροποποίηση του υλικού με την ενσωμάτωση αμφιπρωτικών σκελετών αμινών (MAM-PIP/PDMS), γεγονός που ενισχύει τις τόσο τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υλικών και ενώσεων όσο και την αποτελεσματικότητα της εκχύλισης φαρμακευτικών ενώσεων (Jiao et al., 2025). Έτσι, προσφέρει υψηλή ευαισθησία (0,03-2,59 ng/L) και ακρίβεια (79,5-120,9%) ενώ ταυτόχρονα τα φίλτρα είναι επαναχρησιμοποιούμενα. Συγκριτικά με την «κλασική» μέθοδο SPE, η SPME απαιτεί μικρότερους όγκους δειγμάτων και καταναλώνει σημαντικά λιγότερο οργανικό διαλύτη, μειώνοντας το αναλυτικό κόστος και καθιστώντας την μια μέθοδο φιλικότερη προς το περιβάλλον.

Η μικροεκχύλιση διασποράς υγρού-υγρού με στερεοποίηση της επιπλέουσας οργανικής φάσης (DLLME-SFO) αποδείχθηκε μια αποτελεσματική μέθοδος για τον προσδιορισμό 38 αντιβιοτικών σε δείγματα επιφανειακών υδάτων. Η διασπορά του οργανικού διαλύτη εκχύλισης στην υδατική φάση ως μικρά σταγονίδια ενισχύεται με τη χρήση υπερήχων, οδηγώντας σε καλύτερη απόδοση της εκχύλισης και μειωμένο απαιτούμενο αναλυτικό χρόνο (Zhao et al., 2024). Αυτή η μέθοδος επιδεικνύει χαμηλότερη ανάκτηση (63-96%) συγκριτικά με άλλες μεθόδους μικροεκχύλισης και χαμηλότερη ανιχνευσιμότητα (0,1-0,2 μg/L), αλλά με μεγάλη επαναληψιμότητα και ακρίβεια (Zhao et al., 2024). Στη συνολική διαδικασία χρησιμοποιούνται μικροί όγκοι οργανικών διαλυτών, επομένως μπορεί να θεωρηθεί μια πράσινη μέθοδος, ασφαλής και απλή για την ανάλυση αντιβιοτικών ενώσεων.

Μια μέθοδος που συνδυάζει αποτελεσματικά τις αρχές της Πράσινης Χημείας αποτελεί η μικροεκχύλιση σε υποστηριζόμενη υγρή μεμβράνη με ίνες καπόκ (KF-SLME), όπως φαίνεται στην **Εικόνα 6**. Χρησιμοποιεί ένα υδρόφοβο DES ως εκχυλιστικό, φυσικές ίνες καπόκ ως υπόστρωμα στερεάς φάσης και αιθανόλη, που χαρακτηρίζεται από χαμηλή τοξικότητα ως διαλύτη έκλουσης. Η συγκεκριμένη μέθοδος σχεδιάστηκε από τους Yang et al. (2025) για τον προσδιορισμό μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων σε μεγάλους όγκους δειγμάτων επιφανειακών υδάτων (>200 mL). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, μια μέθοδος DLLME συνήθως απαιτεί πρόσθετα βήματα, όπως φυγοκέντριση, υπερήχους ή διαχωρισμό των φάσεων, γεγονός που την καθιστά σχετικά πολύπλοκη και απαιτητική σε εργασία στο εργαστήριο. Έτσι, η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιεί την

υδροφοβικότητα των επικαλυμμένων με κερί επιφανειών και την κοίλη δομή των ινών καπók για την ακινητοποίηση του ελαιώδους εκχυλίσματος, επιτρέποντας την εκχύλιση του αναλύτη μέσω παθητικής ροής και απλοποιώντας τον άμεσο διαχωρισμό φάσεων. Χωρίς την ανάγκη για βήματα απομάκρυνσης του διαλύτη ή συμπύκνωσης, η μέθοδος επιτυγχάνει υψηλές ανακτήσεις εκχύλισης (91,2–107,3%), ενώ ένα ακόμα πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι το χαμηλό κόστος των φυσιγγίων συγκριτικά με τα φυσίγγια της κλασσικής SPE. Παρά τον μεγάλο όγκο του δείγματος απαιτούνται μόνο 200μL εκχυλιστικού για την επεξεργασία η οποία ολοκληρώνεται σε τρία απλά βήματα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την λειτουργική πολυπλοκότητα.



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου KF-SLME (Yang et al. 2025)

Αν και η SPE παραμένει η πιο αξιόπιστη και δοκιμασμένη λύση για άγνωστες ή σύνθετες περιβαλλοντικές μήτρες, οι τεχνικές μικροεκχύλισης (DLLME, SLME, SPME) σε συνδυασμό με νέα υλικά (DES, KF) αποτελούν το μέλλον της περιβαλλοντικής ανάλυσης. Η τελική επιλογή εξαρτάται από τον επιδιωκόμενο στόχο: για ταχεία ανίχνευση ιχνών επιλέγονται οι μέθοδοι MSPE/DLLME, ενώ για πλήρη χαρακτηρισμό του φαρμακευτικού αποτυπώματος σε μια περιοχή η SPE κι έπειτα η ανάλυση HRMS παραμένει αναντικατάστατη.

Πίνακας 1. Συγκεντρωτική επισκόπηση τεχνικών προκατεργασίας για την εκχύλιση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων

Τεχνική Προκατεργασίας	Υλικό	Διαδικασία προκατεργασίας	Δείγμα	Αναλύτης	Ενόργανη Ανάλυση	Ανάκτηση (%)	LOD	Πηγή
Μη αυτόματη SPE	Oasis HLB (hydrophilic N-vinylpyrrolidone and lipophilic divinylbenzene)	1. Οξίνιση δείγματος με θειικό οξύ (pH = 3), φιλτράρισμα με 0,7 µm glass fiber filter και 2. Προσθήκη 50µL IS και 500 mg Na₂EDTA 3. Ενεργοποίηση με 10 mL MeOH και 10 mL MilliQ 4. Φόρτωση 2L οξινισμένου δείγματος 5. Έκπλυση με 10 mL H₂O και λυοφιλοποίηση για 30 min 6. Έκλουση των φαρμακευτικών ενώσεων με 10 mL MeOH σε δοκιμαστικούς σωλήνες 7. Εξάτμιση μέχρι ξηρού σε ρεύμα αζώτου, ανασύσταση σε 1mL MeOH 8. Διήθηση μέσω organic phase needle filter (0,22µm)	Υπόγεια ύδατα	8 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	UHPLC-MS/MS	37-121,6	0,01-1,1 ng/L	(Khan et al., 2022)
Αυτόματη SPE	reverse-phase Bond Elut Online PLRP-S cartridges	1. Φόρτωση του βρόγχου δειγματοληψίας SPE με 700 µL δείγματος 2. Μεταφορά στο φυσίγγιο SPE με νερό μέσω του για 2 min με ροή 2 mL/min. 3. Έκλουση με την κινητή φάση και μεταφορά των αναλυτών στην αναλυτική στήλη	Επιφανειακά ύδατα	7 αντιβιοτικά	LC-MS/MS	61,4 – 122.0	0,06 – 15,0 ng/L	(Mejías et al., 2023)

Καθαρισμός του χρησιμοποιημένου φυσιγγίου SPE με MeOH και ροής 2 mL/min για 4,4 min και στη συνέχεια νερό για 3,4 min και επαναχρησιμοποίηση									
MSPE- CO ₂	Μαγνητικό υπερδίκτυ ωμένο πολυστυρέ νιο (MHCPs) – δημιουργεί ται με τη ρόφηση νανοσωμα τιδίων Fe ₃ O ₄ σε HCPS	1. Προσθήκη ταμπλέτας, 25 mL δείγματος, 100μL προτύπου σε δοκιμαστικό σωλήνα πολυστυρενίου	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμια)	55 κτηνιατρικά φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	HPLC- MS/MS	79,0 – 122,0	0,012– 0,06 μg/L	(Goncharov et al., 2025)	
		2. Παραγωγή CO ₂ , ανάδευση (~3 min)							
		3. Απομάκρυνση MHCPs							
		4. Έκλυση με 10 mL νερού (2 φορές)							
		5. Εκρόφηση με 1 mL ACN για 5 min σε vortex (2 φορές)							
		6. Εξάτμιση έως ξηρού επαναδιαλυτοποίηση σε 1 mL της κινητής φάσης							
Διήθηση μέσω μεμβράνης PTFE (0,22 μm)									
SPME	Τνες SPME MAM τροποποιη μένη με αμίνη	1. Βύθιση των ινών σε υδατικό διάλυμα μεθανόλης 50% (30 min)	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμια)	6 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	UHPLC- MS/MS	79,5 – 120,9	0,03– 2,59 ng/L	(Jiao et al., 2025)	
		2. Έκπλυση με MilliQ (10 min)							
		3. Διήθηση μέσω μεμβράνης 0,45 μm							
		4. Μεταφορά του δείγματος σε σφραγισμένο γυάλινο φιαλίδιο των 15,0 mL							
Προσθήκη των ινών και εκχύλιση σε θερμοκρασία δωματίου υπό μαγνητική ανάδευση στις 600 rpm με ράβδο ανάδευσης επικαλυμμένη με PTFE									
DLLME- SFO	n- οκτανοϊκό οξύ και ACN	1. Μεταφορά 5 mL φιλτραρισμένου δείγματος σε σωλήνα φυγοκέντρου	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμια)	38 αντιβιοτικά	UHPLC- MS/MS	63,0 –96,0	0,1 – 0,2 μg/L	(Zhao et al., 2024)	
		2. Προσθήκη 0,2 mL n-οκτανοϊκού οξέος και 0,3 mL ACN							

		3. Ανάδευση, σχηματισμός αιωρήματος και υπέρηχοι (4 min)						
		4. Φυγοκέντριση για 6 min στις 8000 rpm						
		5. Ψύξη 10 min, στερεοποίηση του διαλύτη εκχύλισης n-οκτανοϊκού						
		6. Απομάκρυνση, τήξη και αραίωση του στρώματος με την προσθήκη 0,8 mL MeOH έως τελικό όγκο 1 mL, με ανακίνηση						
		7. Διήθηση μέσω μεμβράνης 0,45 μm						
DES-KF-SLME	Ίνες Καρπκ με DES	1. Προσθήκη 200 μL DES σε 100 mg ινών καρπκ μέσα σε φυσίγγιο των 5 mL	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμια)	4 NSAIDs	HPLC-UV	91,2–107,3	0,20 – 0,48 μg/L	(Yang et al., 2025)
		2. Προσθήκη 200 mL του δείγματος σε διαχωριστική χοάνη						
		3. Έκλυση με EtOH						

5. Αναλυτικές τεχνικές προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων

Η επιλογή της κατάλληλης ενόργανης μεθόδου για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων στο υδάτινο περιβάλλον αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση, καθώς οι συγκεντρώσεις αυτών των ενώσεων κυμαίνονται σε επίπεδα ιχνοστοιχείων (ng/L έως μg/L). Η πολυπλοκότητα των περιβαλλοντικών μητρών επιβάλλει τη χρήση τεχνικών με εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και εκλεκτικότητα. Η υγρή χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μαζών (LC-MS) έχει αναδειχθεί ως η πλέον αξιόπιστη και διαδεδομένη τεχνική προσφέροντας ανώτερα όρια ανίχνευσης και ακριβή ταυτοποίηση σε σύγκριση με τους συμβατικούς χρωματογραφικούς ανιχνευτές (Sanusi et al., 2023). Η εξέλιξη προς τη χρωματογραφία υπερ-υψηλής απόδοσης επέτρεψε τον ταχύτερο πολυ-υπολειμματικό προσδιορισμό δειγμάτων, μειώνοντας σημαντικά τον χρόνο ανάλυσης και την κατανάλωση οργανικών διαλυτών (Paíga et al., 2024).

Από τη βιβλιογραφία γίνεται αντιληπτό ότι κύρια μέθοδο επιλογής αποτελεί η φασματομετρία μαζών, με τα συστήματα τριπλού τετράπολου να παραμένουν το πρότυπο για τη στοχευμένη ποσοτικοποίηση (targeted analysis) μέσω της λειτουργίας MRM (Ramírez-Morales et al., 2021; Weerasooriyagedara et al., 2026). Ωστόσο, η ανάγκη για τον εντοπισμό «σιωπηλών απειλών» και άγνωστων μεταβολιτών οδήγησε στην ολοένα και εκτενέστερη χρήση της HRMS, με ανιχνευτές όπως Orbitrap και Time of Flight (ToF). Αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν τη διενέργεια suspect και non-target screening, καθιστώντας δυνατό τον προσδιορισμό ενώσεων που δεν είχαν προβλεφθεί αρχικά, βασιζόμενες στην ακριβή μάζα των ιόντων (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025; Y.-Q. Wang et al., 2022). Η εφαρμογή τέτοιων μεθόδων είναι κρίσιμη για την πλήρη χαρτογράφηση του φαρμακευτικού αποτυπώματος σε ευαίσθητα οικοσυστήματα, όπως τα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα (Santhosh et al., 2025).

Παράλληλα με την τεχνολογική εξέλιξη των ανιχνευτών, οι σύγχρονες αναλυτικές τάσεις στρέφονται προς την απλοποίηση των διαδικασιών και την ενσωμάτωση των αρχών της

Πράσινης Αναλυτικής Χημείας. Προσεγγίσεις όπως η απευθείας έγχυση δείγματος κερδίζουν έδαφος ως ταχείες εναλλακτικές που ελαχιστοποιούν την προκατεργασία, υπό την προϋπόθεση ότι η ευαισθησία των οργάνων επαρκεί για την υπέρβαση των παρεμποδίσεων μήτρας (Simarro-Gimeno et al., 2023). Τέλος, η διασφάλιση της ποιότητας των αποτελεσμάτων μέσω της αυστηρής επικύρωσης των μεθόδων και της εκτίμησης της αβεβαιότητας παραμένει θεμελιώδης για την εξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων σχετικά με την παρουσία και την περιβαλλοντική επικινδυνότητα των φαρμακευτικών ουσιών (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025).

5.1 Χρωματογραφικές τεχνικές

Η επιλογή της κατάλληλης χρωματογραφικής τεχνικής είναι καθοριστική για την ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, καθώς οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία ως προς τη διαλυτότητα, την πολικότητα και τη θερμική τους σταθερότητα. Παρόλο που η Αέρια Χρωματογραφία (GC) χρησιμοποιήθηκε εκτενώς στο παρελθόν, η Υγρή Χρωματογραφία (LC) κυριαρχεί πλέον στην περιβαλλοντική ανάλυση, καθώς επιτρέπει τον προσδιορισμό πολικών και θερμικά ασταθών ενώσεων χωρίς την ανάγκη χρονοβόρων διαδικασιών παραγωγοποίησης (Sanusi et al., 2023).

5.1.1 Σύζευξη Υγρής Χρωματογραφίας με συμβατικούς ανιχνευτές

Η HPLC με συμβατικούς ανιχνευτές, όπως ο ανιχνευτής υπεριώδους-ορατού (UV/Vis) και ο ανιχνευτής διάταξης φωτοδιόδων (PDA/DAD), αποτέλεσε για δεκαετίες την κύρια μέθοδο προσδιορισμού φαρμακευτικών ουσιών. Οι μέθοδοι αυτοί βασίζονται στην ικανότητα των φαρμάκων να απορροφούν ακτινοβολία σε συγκεκριμένα μήκη κύματος λόγω των χρωμοφόρων ομάδων που διαθέτουν (π.χ. αρωματικοί δακτύλιοι). Οι τεχνικές αυτές ήταν οι πρώτες που εφαρμόστηκαν για την παρακολούθηση φαρμάκων σε υδατικά συστήματα, προσφέροντας μια οικονομική και εύκολη στην εφαρμογή της τεχνική στα εργαστήρια για αναλύσεις ρουτίνας (Kadadou et al., 2024).

Ωστόσο, η χρήση του ανιχνευτή UV σε περιβαλλοντικά δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων παρουσιάζει σοβαρούς περιορισμούς, με πρώτο τη χαμηλή ευαισθησία. Τα LOD των ανιχνευτών UV κυμαίνονται συνήθως σε επίπεδα mg/L (ppb). Αυτό καθιστά απαραίτητη την εξαιρετικά υψηλή προ-συγκέντρωση του δείγματος, η οποία αυξάνει το αναλυτικό σφάλμα και τον απαιτούμενο χρόνο ανάλυσης (Kadadou et al., 2024). Επίσης, πολλές οργανικές ενώσεις που συνυπάρχουν στα δείγματα νερού απορροφούν στο ίδιο μήκος κύματος με τους αναλύτες, προκαλώντας παρεμβολές στο χρωματογράφημα και καθιστώντας δύσκολη την ταυτοποίηση της ουσίας μόνο με βάση τον χρόνο κατακράτησης (Szarka et al., 2024).

Εξαίρεση στην παραπάνω περιορισμένη εκλεκτικότητα αποτελεί ο ανιχνευτής φθορισμού (FLD). Ο FLD προσφέρει σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία (έως και 1000 φορές μεγαλύτερη από τον UV) και εκλεκτικότητα (Szarka et al., 2024). Ο συγκεκριμένος ανιχνευτής είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός για συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι κινολόνες και ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (π.χ. ναπροξένη), τα οποία διαθέτουν εγγενή φθορισμό. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, ο περιορισμός του FLD έγκειται στο γεγονός ότι δεν παρουσιάζουν όλα τα φάρμακα φθορισμό, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα χρήσης του σε πολυ-υπολειμματικές αναλύσεις ευρέος φάσματος (Szarka et al., 2024).

Έτσι, ενώ οι συμβατικοί ανιχνευτές παραμένουν χρήσιμοι για τον έλεγχο της ποιότητας φαρμακευτικών σκευασμάτων ή για την ανάλυση βιομηχανικών αποβλήτων με υψηλές συγκεντρώσεις φαρμακευτικών υπολειμμάτων, η σύγχρονη έρευνα στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα έχει μετατοπιστεί σχεδόν εξ ολοκλήρου στη φασματομετρία μαζών, λόγω των αυστηρότερων απαιτήσεων ανίχνευσης (Sanusi et al., 2023).

5.1.2 Σύζευξη Υγρής Χρωματογραφίας με Φασματομετρία Μαζών (LC-MS & LC-MS/MS)

Η σύζευξη της Υγρής Χρωματογραφίας με Φασματομετρία Μαζών (LC-MS) αποτελεί σήμερα την τεχνολογία αιχμής και αναπόσπαστη τεχνική της αναλυτικής χημείας για τη μελέτη φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε περιβαλλοντικά δείγματα (Alanazi, 2025). Η ανάγκη για ταυτόχρονο προσδιορισμό πολλαπλών ενώσεων με διαφορετικές φυσικοχημικές

ιδιότητες οδήγησε στη μετάβαση από την κλασική HPLC στην UHPLC. Τα συστήματα UHPLC, χρησιμοποιώντας στήλες με σωματίδια πλήρωσης μεγέθους $<2\mu\text{m}$, προσφέρουν καλύτερο διαχωρισμό, στενότερες κορυφές και δραστική μείωση του χρόνου ανάλυσης, επιτρέποντας την επεξεργασία μεγάλου αριθμού δειγμάτων με μειωμένη κατανάλωση διαλυτών (Paíga et al., 2024; Weerasooriyagedara et al., 2026).

Η ενσωμάτωση του ανιχνευτή μαζών προσδίδει στο σύστημα εξαιρετική ευαισθησία και εκλεκτικότητα, χαρακτηριστικά απαραίτητα για την ανίχνευση φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Σε αντίθεση με τους συμβατικούς ανιχνευτές, η MS επιτρέπει την ταυτοποίηση με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο (m/z), μειώνοντας την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων εξαιτίας των παρεμποδίσεων της μήτρας (Alanazi, 2025; Weerasooriyagedara et al., 2026). Κεντρικό ρόλο στην απόδοση της μεθόδου παίζει η πηγή ιοντισμού. Ο ESI είναι η πλέον διαδεδομένη τεχνική για την ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, καθώς πρόκειται για μια ήπια μέθοδο που επιτρέπει τον ιοντισμό πολικών, θερμικά ασταθών και μη πτητικών ενώσεων (Alqarni, 2024). Η σημασία του ESI έγκειται στο γεγονός ότι επιτρέπει την άμεση μεταφορά των αναλυτών από την υγρή φάση της χρωματογραφίας στη φάση αερίου της φασματομετρίας μαζών χωρίς την ανάγκη εξάτμισης ή θερμικής αποικοδόμησης, κάτι που αποτελεί βασικό περιορισμό άλλων τεχνικών ιοντισμού (Kadadou et al., 2024). Αν και ο χημικός ιοντισμός σε ατμοσφαιρική πίεση (APCI) χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις λιγότερο πολικών ενώσεων, το ESI παραμένει η πρώτη επιλογή λόγω της συμβατότητάς του με ένα ευρύ φάσμα φαρμακευτικών ενώσεων (Sanusi et al., 2023).

Στο επίπεδο της απλής MS, χρησιμοποιούνται αναλυτές μαζών όπως το μεμονωμένο τετράπολο (Single Quadrupole) ή η παγίδα ιόντων (Ion Trap). Αυτοί οι αναλυτές παρέχουν πληροφορίες για το μοριακό βάρος της ένωσης (full scan mode), προσφέροντας ικανοποιητική ευαισθησία για μήτρες που έχουν υποστεί επαρκή καθαρισμό. Ωστόσο, σε σύνθετα περιβαλλοντικά δείγματα, η απλή MS συχνά παρουσιάζει υψηλό θόρυβο υποβάθρου και παρεμβολές συν-εκλούμενων ενώσεων (Alqarni, 2024; Li et al., 2024).

Η MS/MS, κυρίως με τη χρήση του QqQ, αποτελεί σημαντικότερο όργανο για την ποσοτική ανάλυση. Η τεχνική βασίζεται στη λειτουργία MRM, όπου ένα συγκεκριμένο πρόδρομο ιόν

συλλέγεται στο πρώτο τετράπολο (Q1) και θραυσματοποιείται μέσω σύγκρουσης με ένα αδρανές αέριο (π.χ. Ar, He, N₂). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται CID και λαμβάνει χώρα στο δεύτερο τετράπολο (Q2), το οποίο λειτουργεί ως κυψελίδα σύγκρουσης (collision cell). Η κινητική ενέργεια των συγκρούσεων αυτών μετατρέπεται σε εσωτερική ενέργεια του μορίου, προκαλώντας τη θράυση των χημικών του δεσμών και τον σχηματισμό των θυγατρικών ιόντων (product ions) (Alqarni, 2024). Η αποτελεσματικότητα της θραυσματοποίησης ελέγχεται με ακρίβεια μέσω της ρύθμισης της ενέργειας σύγκρουσης και της πίεσης του αερίου εντός του θαλάμου (Weerasooriyagedara et al., 2026).

Στη συνέχεια, τα παραγόμενα θραύσματα οδηγούνται στο τρίτο τετράπολο (Q3), όπου διαχωρίζονται με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο (m/z). Το κύριο αναλυτικό πλεονέκτημα αυτής της διάταξης είναι η εξαιρετική καθαρότητα του φάσματος που τελικά λαμβάνεται. Καθώς το σύστημα είναι ρυθμισμένο να διακρίνει μόνο τα προϊόντα αποικοδόμησης του συγκεκριμένου πρόδρομου ιόντος, οι παρεμβολές από το χημικό υπόβαθρο της μήτρας και άλλα πολύπλοκα συν-εκλουόμενα μόρια εξαλείφονται πλήρως (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Αυτό το «χημικό φιλτράρισμα» είναι που επιτρέπει την αξιόπιστη ανίχνευση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε εξαιρετικά επιβαρυνμένα περιβαλλοντικά δείγματα (Ramírez-Morales et al., 2021).

Έτσι, η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής καθορίζεται από την πολυπλοκότητα της μήτρας και τις απαιτήσεις της μελέτης. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, παρουσιάζεται ο συνοπτικός συγκριτικός **Πίνακας 2** των δύο τεχνικών:

Πίνακας 2. Σύγκριση των μεθόδων LC-MS & LC-MS/MS

Χαρακτηριστικό	Single MS (LC-MS)	Tandem MS (LC-MS/MS)
Εκλεκτικότητα	Μέτρια (βασίζεται μόνο στο m/z)	Εξαιρετική (βασίζεται σε πρόδρομο ιόν → προϊόν ιόν)
Ευαισθησία	Καλή (επηρεάζεται από τον θόρυβο μήτρας)	Πολύ υψηλή (περιορισμός θορύβου από MRM)
Επίδραση μήτρας	Μεγάλη (κίνδυνος ιοντικής καταστολής/ενίσχυσης)	Μειωμένη (λόγω του χημικού φιλτραρίσματος)

Κύρια Χρήση	Screening γνωστών ενώσεων με υψηλές συγκεντρώσεις	Ποσοτικός προσδιορισμός σε πολύπλοκα δείγματα
Πλεονεκτήματα	Απλότητα, χαμηλότερο κόστος οργάνου	Αξιοπιστία, ταυτοποίηση με υψηλή ακρίβεια
Πηγή	(Alanazi, 2025; Alqarni, 2024)	(Ramírez-Morales et al., 2021; Santhosh et al., 2025)

Παρά την υψηλή εκλεκτικότητα της τεχνικής LC-MS/MS, η ακρίβεια της μεθόδου συχνά απειλείται από matrix effects. Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των παρεμβολών, η χρήση εσωτερικών προτύπων (IS) και ιδανικά ισοτοπικά επισημασμένων (ILIS) παραμένει η βέλτιστη πρακτική. Τα πρότυπα αυτά προστίθενται στο δείγμα πριν από την προκατεργασία και χρησιμεύουν ως σηματοδότες που διορθώνουν τόσο τις απώλειες κατά την εκχύλιση όσο και τις διακυμάνσεις της απόδοσης του ιοντισμού στο φασματομέτρο μαζών (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Η ενσωμάτωση εσωτερικών προτύπων είναι απαραίτητη ανεξάρτητα από τον τύπο του ανιχνευτή (QqQ ή HRMS), καθώς αποτελεί τη μοναδική μέθοδο που εγγυάται τη μείωση της αβεβαιότητας μέτρησης και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων σε επίπεδα ιχνοστοιχείων (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025).

5.1.3 Σύζευξη Αέριας Χρωματογραφίας με Φασματομετρία Μαζών (GC-MS/MS)

Η αέρια χρωματογραφία συζευγμένη με MS/MS αποτελεί μια από τις πλέον αξιόπιστες αναλυτικές τεχνικές για τον προσδιορισμό οργανικών ρύπων. Στην περιβαλλοντική ανάλυση, η GC-MS/MS χρησιμοποιείται για τη στοχευμένη ανίχνευση ενώσεων που παρουσιάζουν υψηλή πτητικότητα και θερμική σταθερότητα (Alqarni, 2024; Kadadou et al., 2024).

Η GC-MS/MS προτιμάται για την ανάλυση συγκεκριμένων κατηγοριών αναδυόμενων ρύπων, όπως ορισμένα φάρμακα και μη πολικοί διαλύτες (Li et al., 2024). Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματά της είναι η χρήση του ιοντισμού ηλεκτρονίων (EI). Ο EI είναι μια τεχνική υψηλής ενέργειας που παράγει εξαιρετικά αναπαραγώγιμα φάσματα θραυσματοποίησης, επιτρέποντας την άμεση ταυτοποίηση των ενώσεων μέσω της σύγκρισης με εκτενείς εμπορικές βιβλιοθήκες φασμάτων (π.χ. NIST, Wiley), κάτι που δεν είναι εφικτό στον ίδιο βαθμό με την LC-MS (Jiang et al., 2023). Παρά την υψηλή διακριτική

ικανότητα της GC, η εφαρμογή της σε φαρμακευτικές ουσίες περιορίζεται από το γεγονός ότι τα περισσότερα φάρμακα είναι πολικά, μη πτητικά ή θερμικά ασταθή μόρια. Για να καταστεί δυνατή η ανάλυσή τους απαιτείται το στάδιο της παραγωγοποίησης. Πρόκειται για μια χημική αντίδραση (συνήθως πυριτιοποίηση, αλκυλίωση ή ακυλίωση) που αντικαθιστά τις πολικές ομάδες (π.χ. -OH, -NH₂, -COOH) με λιγότερο πολικές, αυξάνοντας έτσι την πτητικότητα και τη σταθερότητα της ένωσης (Alqarni, 2024; Ashiwaju et al., 2023). Αν και η διαδικασία αυτή επιτρέπει την ανίχνευση ουσιών όπως οι ορμόνες (οιστρογόνα) με εξαιρετική ευαισθησία, αυξάνει την πολυπλοκότητα, τον απαιτούμενο χρόνο και την πιθανότητα σφάλματος στην προκατεργασία του δείγματος (Jiang et al., 2023).

Η επιλογή μεταξύ των δύο τεχνικών χρωματογραφίας (LC-MS/MS, GC-MS/MS) εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των υπό μελέτη ενώσεων και τις απαιτήσεις της μελέτης. Ακολουθεί ο συνοπτικός συγκριτικός **Πίνακας 3** των δύο τεχνικών:

Πίνακας 3. Σύγκριση των μεθόδων GC-MS/MS & LC-MS/MS

Χαρακτηριστικό	Αέρια Χρωματογραφία (GC-MS/MS)	Υγρή Χρωματογραφία (LC-MS/MS)
Τύπος Ενώσεων	Μη πολικές, πτητικές, θερμικά σταθερές	Πολικές, μη πτητικές, μεγάλου μοριακού βάρους
Προκατεργασία	Συχνά χρονοβόρα παραγωγοποίηση	Απλούστερη, συνήθως χωρίς παραγωγοποίηση
Ταυτοποίηση	Εύκολη μέσω σταθερών βιβλιοθηκών (EI)	Βασίζεται σε πρότυπες ουσίες και MS/MS θραύση.
Ευαισθησία	Πολύ υψηλή για κατάλληλες ενώσεις	Ανώτερη για την πλειονότητα των φαρμάκων
Περιβαλλοντικό Αποτύπωμα	Χαμηλή κατανάλωση διαλυτών	Υψηλή κατανάλωση διαλυτών (βελτίωση στη UHPLC)
Πηγή	(Alqarni, 2024; Li et al., 2024)	(Kadadou et al., 2024; Santhosh et al., 2025)

Στη σύγχρονη περιβαλλοντική ανάλυση, η LC-MS/MS έχει υποκαταστήσει τη GC-MS/MS για το μεγαλύτερο μέρος των φαρμακευτικών ουσιών λόγω της αποφυγής του σταδίου της παραγωγοποίησης (Santhosh et al., 2025). Ωστόσο, η GC-MS/MS παραμένει αναντικατάστατη ως συμπληρωματική τεχνική για την πλήρη χαρτογράφηση του περιβαλλοντικού αποτυπώματος ειδικά όταν πρόκειται για ενώσεις που δεν ιοντίζονται αποτελεσματικά στην πηγή ESI στην υγρή χρωματογραφία (Li et al., 2024). Η χρήση συστημάτων MS/MS στην αέρια χρωματογραφία παρέχει το απαραίτητο φιλτράρισμα για

την ανίχνευση ιχνοστοιχείων σε σύνθετα δείγματα όπου οι παρεμβολές είναι έντονες (Alqarni, 2024; Jiang et al., 2023).

5.2 Φασματομετρία μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS)

Η HRMS έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένα από τα πιο ισχυρά εργαλεία στη σύγχρονη αναλυτική χημεία περιβάλλοντος. Σε αντίθεση με τα συμβατικά συστήματα MS, η HRMS προσφέρει υψηλή διακριτική ικανότητα και ακρίβεια, επιτρέποντας τον ακριβή προσδιορισμό του χημικού τύπου των ενώσεων. Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ανίχνευση και ταυτοποίηση αναδυόμενων ρύπων, όπως είναι τα φαρμακευτικά υπολείμματα και οι μεταβολίτες τους (De Rosa et al., 2025).

5.2.1 Orbitrap και Time-of-Flight (ToF)

Η HRMS βασίζεται σε προηγμένους αναλυτές μαζών με κυριότερους τους αναλυτές τύπου Orbitrap και Time-of-Flight (ToF), οι οποίοι προσφέρουν υψηλή διακριτική ικανότητα και εξαιρετική ακρίβεια μαζών. Οι αναλυτές αυτοί επιτρέπουν την καταγραφή φασμάτων πλήρους σάρωσης (full scan), καθιστώντας δυνατή όχι μόνο την ταυτοποίηση γνωστών αλλά και την ανίχνευση άγνωστων ή μη αναμενόμενων ενώσεων σε πολύπλοκες μήτρες, όπως είναι τα περιβαλλοντικά δείγματα (Ashiwaju et al., 2023). Οι αναλυτές Orbitrap και ToF έχουν καθιερωθεί ως βασικά εργαλεία σε εφαρμογές screening, suspect screening και μη στοχευμένης ανάλυσης (non-target analysis), ιδιαίτερα στον τομέα της περιβαλλοντικής χημείας, όπου η ανίχνευση αναδυόμενων ρύπων και μεταβολιτών αποτελεί σημαντική πρόκληση (De Rosa et al., 2025).

Ο αναλυτής Orbitrap αποτελεί μία από τις πιο εξελιγμένες τεχνολογίες HRMS, προσφέροντας εξαιρετικά υψηλή διακριτική ικανότητα και ακρίβεια μαζών. Η λειτουργία του βασίζεται στην παγίδευση ιόντων σε ηλεκτροστατικό πεδίο, όπου η ταλάντωσή τους χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του λόγου m/z με τη βοήθεια μετασχηματισμού Fourier (Zubarev & Makarov, 2013). Στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι πλέον επιλέγονται συστήματα που συνδέουν τον αναλυτή Orbitrap με τετράπολα. Τα υβριδικά αυτά

συστήματα Q-Orbitrap συνδυάζουν τη δυνατότητα επιλεκτικής διέλευσης ιόντων μέσω του τετράπολου με την υψηλή διακριτική ικανότητα και ακρίβεια μαζών του Orbitrap (Alanazi, 2025). Το τετράπολο λειτουργεί ως φίλτρο μαζών επιτρέποντας την επιλογή συγκεκριμένων ιόντων πριν την ανάλυσή τους, γεγονός που μειώνει τις παρεμβολές της μήτρας και βελτιώνει την εκλεκτικότητα και την ευαισθησία της μεθόδου (Alqarni, 2024). Η υψηλή ακρίβεια μαζών που προσφέρει ο Orbitrap (συνήα <2–5 ppm) επιτρέπει τον αξιόπιστο προσδιορισμό μοριακών τύπων και την ταυτοποίηση ενώσεων με μεγάλη βεβαιότητα, κάνοντάς τον ιδανικό για εφαρμογές screening, suspect screening και μη στοχευμένης ανάλυσης, ακόμη και χωρίς διαθέσιμα πρότυπα (Y.-Q. Wang et al., 2022).

Ο αναλυτής ToF αποτελεί επίσης τεχνολογία HRMS και λειτουργεί με βάση τη μέτρηση του χρόνου που απαιτείται για να διανύσουν τα ιόντα μια καθορισμένη απόσταση (Fabregat-Safont et al., 2023). Δεδομένου ότι όλα τα ιόντα επιταχύνονται με την ίδια κινητική ενέργεια, ο χρόνος πτήσης εξαρτάται από το m/z , επιτρέποντας τον προσδιορισμό της μάζας τους. Οι αναλυτές ToF χαρακτηρίζονται από υψηλή ταχύτητα σάρωσης, γεγονός που τους καθιστά κατάλληλους για συνδυασμό με τεχνικές UHPLC και για εφαρμογές που απαιτούν ταχεία συλλογή δεδομένων (Alanazi, 2025). Επιπλέον, οι αναλυτές ToF δεν παρουσιάζουν πρακτικό περιορισμό στο εύρος m/z , επιτρέποντας την ανάλυση ενώσεων ευρέος φάσματος μοριακών βαρών. Τα υβριδικά συστήματα Q-ToF συνδυάζουν την εκλεκτικότητα του τετράπολου με την υψηλής ευκρίνειας ανάλυση του ToF βελτιώνοντας την ακρίβεια μαζών και τη δυνατότητα ποιοτικής ανάλυσης άγνωστων ενώσεων (Royano et al., 2026). Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τον ανιχνευτή Q-ToF ιδανικό για την ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε περιβαλλοντικά δείγματα.

5.2.2 Εφαρμογή στην παρακολούθηση (screening) και μη στοχευμένη ανάλυση (non-target analysis)

Η HRMS έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο οι αναλυτικοί επιστήμονες προσεγγίζουν την ανίχνευση και ταυτοποίηση των φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες. Σε αντίθεση με τεχνικές όπως η LC-MS/MS, οι οποίες απαιτούν εκ των προτέρων καθορισμό των αναλυτών, η HRMS επιτρέπει μια ολιστική προσέγγιση όπου καταγράφεται το σύνολο των ιόντων που υπάρχουν στο δείγμα. Αυτό καθιστά δυνατή

την ταυτόχρονη ανίχνευση γνωστών ενώσεων, την παρακολούθηση ύποπτων ενώσεων από λίστες και την παρακολούθηση πλήρως άγνωστων ουσιών ενισχύοντας σημαντικά τη δυνατότητα αποτελεσματικής χαρτογράφησης της υπολειμματικής σύστασης του δείγματος (Castaño-Ortiz et al., 2024).

Ένα από τα πλέον καθοριστικά πλεονεκτήματα της HRMS είναι η υψηλή διακριτική ικανότητα και η εξαιρετική ακρίβεια μαζών που επιτρέπουν τον αξιόπιστο προσδιορισμό μοριακών τύπων, όπως αναλύθηκε και παραπάνω. Η δυνατότητα αυτή περιορίζει σημαντικά τον αριθμό πιθανών επικαλύψεων μεταξύ ιόντων με παρόμοιες τιμές m/z και συνεπώς μειώνει την πιθανότητα ψευδώς θετικών ταυτοποιήσεων (Alqarni, 2024). Η δυνατότητα καταγραφής δεδομένων πλήρους φάσματος (full scan acquisition) αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό των HRMS συστημάτων και βασικό πλεονέκτημα για εφαρμογές screening. Σε αντίθεση με τις μεθόδους που στοχεύουν συγκεκριμένους αναλύτες, καταγράφοντας μόνο συγκεκριμένες μεταπτώσεις, η full scan προσέγγιση επιτρέπει την αποθήκευση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών του υπό ανάλυση φάσματος (Alanazi, 2025). Αυτό επιτρέπει όχι μόνο την ανίχνευση ενώσεων με διαφορετικά μοριακά βάρη, αλλά και την εκ των υστέρων επεξεργασία των δεδομένων (retrospective analysis), κατά την οποία τα ίδια δεδομένα μπορούν να επανεξεταστούν για την αναζήτηση νέων ενώσεων που δεν είχαν συμπεριληφθεί αρχικά στο αναλυτικό πρωτόκολλο χωρίς την ανάγκη επανελέγχου του δείγματος (Alanazi, 2025). Αυτό αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για την μακροχρόνια περιβαλλοντική παρακολούθηση (Mohapatra et al., 2025).

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα αφορά την ευελιξία των HRMS ως προς τις τεχνικές απόκτησης δεδομένων. Οι τεχνικές DDA και DIA επιτρέπουν την ταυτόχρονη συλλογή πληροφοριών για πρόδρομα και προϊόντα ιόντα, παρέχοντας ένα πλήρες αποτύπωμα για το φάσμα της κάθε ένωσης (Y.-Q. Wang et al., 2022). Η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη μη στοχευμένη ανάλυση, καθώς διευκολύνει τη δημιουργία βιβλιοθηκών φασμάτων και τη σύγκριση με υπάρχουσες βάσεις δεδομένων ενισχύοντας την αξιοπιστία της ταυτοποίησης (Y.-Q. Wang et al., 2022). Η χρήση HRMS σε εφαρμογές screening υποστηρίζεται επίσης από την ανάπτυξη εξειδικευμένων λογισμικών και βάσεων δεδομένων, που επιτρέπουν την αυτοματοποιημένη επεξεργασία μεγάλου όγκου δεδομένων. Μέσω αυτών των εργαλείων είναι δυνατή η αντιστοίχιση των πειραματικών δεδομένων με θεωρητικά ή βιβλιογραφικά

φάσματα, καθώς και η εφαρμογή αλγορίθμων για την πρόβλεψη πιθανών δομών (Castaño-Ortiz et al., 2024). Αυτό βρίσκει εφαρμογή στη μη στοχευμένη ανάλυση, όπου η ταυτοποίηση βασίζεται σε συνδυασμό πειραματικών και υπολογιστικών προσεγγίσεων.

Παράλληλα, οι αναλυτές Orbitrap και ToF προσφέρουν τη δυνατότητα ανίχνευσης μεγάλου αριθμού ενώσεων σε ένα μόνο αναλυτικό βήμα, αυξάνοντας σημαντικά την αποδοτικότητα της ανάλυσης. Η υψηλή ταχύτητα σάρωσης των ToF και η υψηλή διακριτική ικανότητα των Orbitrap καθιστούν δυνατή την ανάλυση πολύπλοκων δειγμάτων, ακόμη και σε συνδυασμό με ταχείες χρωματογραφικές τεχνικές όπως η UHPLC (Alanazi, 2025). Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις έχουν βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία των HRMS συστημάτων επιτρέποντας την ανίχνευση ενώσεων σε επίπεδα συγκεντρώσεων συγκρίσιμα με αυτά των στοχευμένων τεχνικών (Castaño-Ortiz et al., 2024). Συνολικά, η HRMS προσφέρει ένα ολοκληρωμένο και ευέλικτο πλαίσιο ανάλυσης, το οποίο συνδυάζει υψηλή ακρίβεια, εκτεταμένη κάλυψη ενώσεων και δυνατότητα αναδρομικής αξιολόγησης δεδομένων. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τους αναλυτές Orbitrap και ToF απαραίτητα εργαλεία για σύγχρονες εφαρμογές screening και μη στοχευμένης ανάλυσης, συμβάλλοντας καθοριστικά στην ανίχνευση και κατανόηση της παρουσίας αναδυόμενων ρύπων στο περιβάλλον.

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα της HRMS η εφαρμογή της σε screening και μη στοχευμένη ανάλυση συνοδεύεται από ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Παρόλο που οι τεχνικές HRMS υπερέχουν σε όρους διακριτικής ικανότητας και ακρίβειας μαζών, ενδέχεται να υστερούν ως προς την ευαισθησία σε σύγκριση με τις στοχευμένες μεθόδους LC-MS/MS με τριπλό τετράπολο, ιδιαίτερα για ενώσεις που απαντώνται σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (Castaño-Ortiz et al., 2024). Ως αποτέλεσμα, ορισμένοι δυνητικά επικίνδυνοι ρύποι, όπως τα υπολείμματα φαρμακευτικών ενώσεων, μπορεί να μην ανιχνεύονται επαρκώς στα επίπεδα ιχνών όπου συνήθως απαντώνται. Επιπλέον, αν και το suspect screening θεωρείται πιο ευέλικτη και μια ανάλυση που καλύπτει ένα μεγάλο εύρος σε σχέση με την αυστηρά στοχευμένη ανάλυση, ενδέχεται να οδηγήσει σε εσφαλμένες ταυτοποιήσεις ιδίως όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα πρότυπα αναφοράς (Fernández-García et al., 2024). Η ταυτοποίηση βασίζεται συχνά σε θεωρητικές αντιστοιχίσεις μαζών, φασματικών βιβλιοθηκών και αλγορίθμων πρόβλεψης, γεγονός που μπορεί να δημιουργήσει αβεβαιότητες και ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Y.-Q. Wang et al.,

2022). Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία των δεδομένων HRMS απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και συχνά συμπληρωματική επιβεβαίωση μέσω στοχευμένων τεχνικών (Fernández-García et al., 2024).

Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός αφορά την πολυπλοκότητα της επεξεργασίας των δεδομένων. Η μη-στοχευμένη ανάλυση παράγει μεγάλο όγκο δεδομένων η διαχείριση και αξιολόγηση των οποίων απαιτεί εξειδικευμένα λογισμικά, ισχυρή υπολογιστική υποδομή και σημαντική εμπειρία από τον αναλυτή (Alanazi, 2025). Η έλλειψη εναρμονισμένων πρωτοκόλλων και διεθνώς αποδεκτών κριτηρίων ταυτοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροποιήσεις μεταξύ μελετών και περιορισμένη δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων (Fernández-García et al., 2024). Συνεπώς, παρότι η HRMS αποτελεί ένα εξαιρετικά ισχυρό εργαλείο για screening και μη στοχευμένη ανάλυση, η βέλτιστη αξιοποίησή της συχνά επιτυγχάνεται μέσω συνδυαστικής χρήσης με στοχευμένες τεχνικές υψηλής ευαισθησίας, εξασφαλίζοντας τόσο ευρεία ανίχνευση όσο και αξιόπιστη ποσοτικοποίηση των αναλυτών. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται μια συγκριτική αξιολόγηση των τεχνικών ανίχνευσης και των παραμέτρων που εξετάζονται σε κάθε περίπτωση για την εφαρμογή τους.

Πίνακας 4. Σύγκριση τεχνικών ανίχνευσης

Παράμετρος	Targeted	Suspect screening	Non-target
Βασικός στόχος	Ποσοτικός προσδιορισμός προκαθορισμένων ενώσεων	Ανίχνευση ενώσεων από suspect lists	Ανακάλυψη άγνωστων ενώσεων και προϊόντων μετασχηματισμού
Τυπική τεχνολογία	LC-MS/MS (QqQ)	HRMS (Orbitrap, ToF)	HRMS (Orbitrap, ToF)
Τύπος δεδομένων	Επιλεκτική παρακολούθηση μεταπτώσεων	Full scan & στοχευμένη επεξεργασία	Full scan & εκτεταμένη επεξεργασία
Εφαρμογές σε περιβαλλοντικά δείγματα υδάτων	Παρακολούθηση ρουτίνας ρύπων	Screening λιστών προτεραιότητας (emerging contaminants, watch lists)	Ανακάλυψη νέων ρύπων και μεταβολιτών
Ρόλος σε περιβαλλοντική παρακολούθηση	Συμμόρφωση με κανονιστικά πλαίσια και monitoring	Επέκταση monitoring μέσω ευρύτερων λιστών ενώσεων	Υποστήριξη ερευνητικών μελετών και εντοπισμός αναδυόμενων κινδύνων
Χρήση σε αναλυτικό workflow	Επιβεβαίωση και ποσοτικοποίηση	Ενδιάμεσο screening	Αρχική διερεύνηση
Πηγές	(Alanazi, 2025; Alqarni, 2024; Castaño-Ortiz et al., 2024; Fabregat-Safont et al., 2023; Royano et al., 2026; Y.-Q. Wang et al., 2022)		

5.3 Συνδυαστικά Συστήματα

Η μετάβαση από τις συμβατικές, περισσότερο χειρωνακτικές μεθόδους σε αυτοματοποιημένα συστήματα αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αξιόπιστη παρακολούθηση των φαρμακευτικών ρύπων στο περιβάλλον (Szarka et al., 2024). Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η αυτόματη SPE-LC-MS/MS, που προσφέρει αυτοματοποίηση της προκατεργασίας για ελαχιστοποίηση σφαλμάτων και το DI-LC-MS/MS όπου γίνεται παράκαμψη της SPE για ακόμα μεγαλύτερη ταχύτητα.

5.3.1 Αυτόματη SPE-LC-MS/MS

Η αυτόματη SPE σε συνδυασμό με συστήματα LC-MS/MS προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα. Ένα από τα βασικότερα οφέλη είναι η ελαχιστοποίηση των απωλειών αναλυτών και των πιθανών πηγών επιμόλυνσης. Η αυτοματοποίηση της διαδικασίας μειώνει δραστικά τα στάδια χειροκίνητου χειρισμού, περιορίζοντας την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους, τη μεταβλητότητα μεταξύ αναλύσεων και την επιμόλυνση από το περιβάλλον ή τα εργαστηριακά σκεύη (Mejías et al., 2023). Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, τα οποία συχνά ανιχνεύονται σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (ng/L) και είναι ευαίσθητα σε απώλειες κατά τα στάδια προεπεξεργασίας. Επιπλέον, η χρήση αυτοματοποιημένων SPE συστημάτων εξασφαλίζει υψηλή επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα, καθώς όλες οι παράμετροι εκχύλισης, όπως ο όγκος έγχυσης, οι χρόνοι φόρτωσης και έκλουσης, καθώς και οι συνθήκες έκπλυσης ελέγχονται με ακρίβεια από το αναλυτικό σύστημα. Ως αποτέλεσμα, επιτυγχάνονται πιο σταθερές ανακτήσεις και μεγαλύτερη αξιοπιστία των αναλυτικών αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα σε πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες (De La Serna Calleja et al., 2023).

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της τεχνικής είναι η σημαντική μείωση του απαιτούμενου όγκου δείγματος και οργανικών διαλυτών. Λόγω της αυξημένης αποδοτικότητας στη συγκράτηση και μεταφορά των αναλυτών προς το LC-MS/MS σύστημα, απαιτούνται συχνά όγκοι δείγματος μικρότεροι από 5 mL, σε αντίθεση με τις συμβατικές μη αυτόματες SPE μεθόδους που μπορεί να απαιτούν δεκάδες mL δείγματος (Alqarni, 2024). Η μείωση αυτή περιορίζει τόσο την κατανάλωση διαλυτών όσο και την παραγωγή χημικών αποβλήτων (De La Serna

Calleja et al., 2023). Παράλληλα, η άμεση σύνδεση της εκχύλισης με το LC-MS/MS μειώνει σημαντικά τον συνολικό χρόνο ανάλυσης και αυξάνει την ικανότητα ενός εργαστηρίου για ευκολότερη διαχείριση μεγάλου αριθμού δειγμάτων (De La Serna Calleja et al., 2023).

Η αυτόματη SPE-LC-MS/MS έχει εφαρμοστεί με ιδιαίτερη επιτυχία στην ανάλυση φαρμακευτικών, αντιβιοτικών, ενδοκρινικών διαταρακτών και προϊόντων μετασχηματισμού σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα (Daniels et al., 2020). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή της σε σύνθετες αναλύσεις, όπως ο εναντιομερής προσδιορισμός χειρόμορφων ρύπων, για παράδειγμα φθοριοκινολονών όπου απαιτείται εξαιρετικά ακριβής και επαναλήψιμη προεπεξεργασία, ώστε να διατηρείται η αξιοπιστία του χρωματογραφικού διαχωρισμού και της ποσοτικοποίησης (Mejías et al., 2023).

5.3.2 DI-LC-MS/MS

Η άμεση έγχυση αποτελεί την πιο απλοποιημένη μορφή ανάλυσης, καθώς το δείγμα εισάγεται στο σύστημα LC-MS/MS μετά από μια απλή διήθηση, παρακάμπτοντας πλήρως το στάδιο της SPE (Simarro-Gimeno et al., 2023). Η ανάπτυξη και εφαρμογή της τεχνικής έγινε δυνατή χάρη στις σημαντικές τεχνολογικές εξελίξεις στη φασματομετρία μαζών, και ιδιαίτερα στη βελτίωση της ευαισθησίας και της εκλεκτικότητας των σύγχρονων αναλυτών QqQ (Alanazi, 2025). Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της DI-LC-MS/MS είναι η ιδιαίτερα υψηλή ταχύτητα ανάλυσης και η αυξημένη δειγματοληπτική ικανότητα, όπως ακριβώς και στην αυτόματη SPE. Το χαρακτηριστικό αυτό καθιστά την τεχνική κατάλληλη για εφαρμογές περιβαλλοντικής παρακολούθησης (monitoring) μεγάλης κλίμακας, όπου απαιτείται γρήγορη επεξεργασία πολλών δειγμάτων με ικανοποιητική αναλυτική απόδοση (Simarro-Gimeno et al., 2023).

Η προσέγγιση της άμεσης έγχυσης είναι περισσότερο συμβατή με τις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας, καθώς περιορίζει σημαντικά ή ακόμη και εξαλείφει τη χρήση οργανικών διαλυτών και αναλωσίμων που απαιτούνται στις συμβατικές τεχνικές εκχύλισης. Η DI-LC-MS/MS μειώνει το κόστος ανάλυσης, την παραγωγή χημικών αποβλήτων και τη συνολική περιβαλλοντική επιβάρυνση του εργαστηρίου (De La Serna Calleja et al., 2023). Η περιορισμένη προκατεργασία του δείγματος μειώνει τις πιθανές απώλειες αναλυτών που ενδέχεται να προκύψουν κατά τα στάδια εκχύλισης και μεταφοράς, γεγονός που μπορεί να

είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασταθείς ή πολύ πολικές ενώσεις (Weerasooriyagedara et al., 2026). Η τεχνική έχει εφαρμοστεί επιτυχώς στην ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, καφεΐνης, αντιβιοτικών και άλλων οργανικών μικρορύπων σε επιφανειακά ύδατα και πόσιμο νερό (Simarro-Gimeno et al., 2023).

Παρά τα σημαντικά της πλεονεκτήματα η DI-LC-MS/MS παρουσιάζει και σημαντικές αναλυτικές προκλήσεις. Το κυριότερο μειονέκτημα της τεχνικής είναι τα matrix effects που προκύπτουν λόγω της συνέκλωσης οργανικών και ανόργανων συστατικών του δείγματος μαζί με τους αναλύτες. Για την αντιμετώπιση των matrix effects εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές. Η σημαντικότερη είναι η χρήση ισοτοπικά επισημασμένων εσωτερικών προτύπων, τα οποία αντισταθμίζουν τις μεταβολές της απόδοσης ιονισμού και βελτιώνουν την ακρίβεια της ποσοτικοποίησης. Παράλληλα, η βελτιστοποίηση του χρωματογραφικού διαχωρισμού, η χρήση κατάλληλων στηλών και η κατάλληλη επιλογή κινητής φάσης συμβάλλουν στη μείωση της συνέκλωσης παρεμβαλλόμενων συστατικών της μήτρας (Simarro-Gimeno et al., 2023).

Συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι, παρόλο που η SPE εξακολουθεί να υπερέχει σε περιπτώσεις όπου απαιτείται εξαιρετικά χαμηλό όριο ανίχνευσης ή σημαντική προσυγκέντρωση των αναλυτών, η DI-LC-MS/MS αποτελεί μία αξιόπιστη, ταχεία και οικονομικά αποδοτική εναλλακτική προσέγγιση για την ανάλυση ευρέος φάσματος φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδατικά περιβαλλοντικά δείγματα (De La Serna Calleja et al., 2023; Simarro-Gimeno et al., 2023).

5.4 Ανάπτυξη και επικύρωση αναλυτικών μεθόδων

Η ανάπτυξη και επικύρωση αναλυτικών μεθόδων αποτελεί κρίσιμο στάδιο στην περιβαλλοντική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, καθώς καθορίζει την αξιοπιστία, την ακρίβεια και τη συγκρισιμότητα των παραγόμενων αποτελεσμάτων. Η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των περιβαλλοντικών μητρών σε συνδυασμό με τις εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις καθιστούν απαραίτητη την ανάπτυξη ιδιαίτερα ευαίσθητων, εκλεκτικών και

ανθεκτικών αναλυτικών πρωτοκόλλων (Weerasooriyagedara et al., 2026). Οι σύγχρονες τεχνικές LC-MS/MS και HRMS έχουν προσφέρει σημαντικές δυνατότητες στην ταυτόχρονη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση μεγάλου αριθμού ενώσεων, ωστόσο η αξιοποίηση των δυνατοτήτων αυτών προϋποθέτει προσεκτική βελτιστοποίηση τόσο του σταδίου προκατεργασίας όσο και των οργανολογικών παραμέτρων της ανάλυσης (Ramírez-Morales et al., 2021).

Η ανάπτυξη μιας αναλυτικής μεθόδου περιλαμβάνει τη βελτιστοποίηση παραμέτρων όπως η επιλογή της τεχνικής εκχύλισης και του προσροφητικού υλικού, οι συνθήκες χρωματογραφικού διαχωρισμού, οι παράμετροι ιοντισμού και οι συνθήκες φασματομετρικής ανίχνευσης. Παράλληλα, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στη μείωση των παρεμποδίσεων μήτρας, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την απόδοση ιοντισμού και συνεπώς την ακρίβεια της ποσοτικοποίησης. (Letsoalo et al., 2023). Η συνεχής εξέλιξη των συστημάτων UHPLC-MS/MS και HRMS, σε συνδυασμό με προηγμένες τεχνικές προκατεργασίας όπως η SPE και η αυτόματη SPE, έχει επιτρέψει την επίτευξη ιδιαίτερα χαμηλών ορίων ανίχνευσης και τη βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας των αναλυτικών μεθόδων (Daniels et al., 2020; De La Serna Calleja et al., 2023).

Η επικύρωση των μεθόδων αποτελεί απαραίτητη διαδικασία για την τεκμηρίωση της καταλληλότητάς τους για τον επιδιωκόμενο αναλυτικό σκοπό. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την αξιολόγηση βασικών παραμέτρων αξιοπιστίας, όπως η εκλεκτικότητα, η γραμμικότητα, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, η ακρίβεια, η ορθότητα και οι ανακτήσεις των αναλυτών. Μέσω της συστηματικής αξιολόγησης των παραμέτρων αυτών διασφαλίζεται ότι η μέθοδος μπορεί να παρέχει αξιόπιστα και συγκρίσιμα αποτελέσματα ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (Gopal et al., 2020).

5.4.1 Παράμετροι Αξιοπιστίας

Η εκλεκτικότητα (selectivity) και η ειδικότητα (specificity) της μεθόδου αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για την αξιόπιστη ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των αναλυτών. Στα συστήματα LC-MS/MS με αναλυτές QqQ η εκλεκτικότητα επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της επιλογής κατάλληλων μεταπτώσεων MRM ενισχύει σημαντικά την αξιοπιστία της ταυτοποίησης και μειώνει την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Ramírez-

Morales et al., 2021). Παράλληλα, η βελτιστοποίηση των παραμέτρων ιοντισμού, όπως η τάση ιοντισμού, η θερμοκρασία πηγής και οι συνθήκες ηλεκτροψεκασμού (ESI), έχει καθοριστικό ρόλο στη μεγιστοποίηση του σήματος των αναλυτών και στη μείωση παρεμβολών από τη μήτρα (Weerasooriyagedara et al., 2026).

Στις HRMS μεθόδους, η ειδικότητα της μεθόδου ενισχύεται περαιτέρω μέσω της υψηλής διακριτικής ικανότητας και της υψηλής ακρίβειας μαζών των αναλυτών Orbitrap και ToF. Η δυνατότητα μέτρησης της ακριβούς μάζας με σφάλμα συνήθως μικρότερο από 5 ppm επιτρέπει τη σαφέστερη διαφοροποίηση ενώσεων με παρόμοια ονομαστική μάζα και συμβάλλει σημαντικά στη μείωση ψευδών ταυτοποιήσεων (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025; Weerasooriyagedara et al., 2026). Επιπλέον, η αξιολόγηση του ισοτοπικού αποτυπώματος (isotopic pattern) και των fragment ions υψηλής ακρίβειας παρέχει επιπρόσθετα κριτήρια επιβεβαίωσης της ταυτότητας των ενώσεων ιδιαίτερα σε εφαρμογές suspect και non-target screening (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025).

Η γραμμικότητα (linearity) της μεθόδου αξιολογείται μέσω της κατασκευής καμπυλών βαθμονόμησης. Στις περισσότερες περιβαλλοντικές εφαρμογές, ο συντελεστής προσδιορισμού (R^2) απαιτείται να είναι ίσος ή μεγαλύτερος του 0,99, ώστε να διασφαλίζεται ικανοποιητική γραμμική συμπεριφορά της μεθόδου στο εξεταζόμενο εύρος συγκεντρώσεων (Gopal et al., 2020). Ωστόσο, σε αναλύσεις που καλύπτουν ευρεία δυναμική περιοχή συγκεντρώσεων, παρατηρείται συχνά αυξημένη μεταβλητότητα στις χαμηλές συγκεντρώσεις, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια της ποσοτικοποίησης (Benedetti et al., 2022). Για τον λόγο αυτό σύγχρονες μέθοδοι LC-MS/MS και HRMS χρησιμοποιούν σταθμισμένη γραμμική παλινδρόμηση, με πιο συνηθισμένα μοντέλα τα $1/x$ και $1/x^2$. Ιδιαίτερα το μοντέλο $1/x^2$ έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη βελτίωση της ακρίβειας ποσοτικοποίησης σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, μειώνοντας τη σχετική επίδραση των υψηλών συγκεντρώσεων στη συνολική παλινδρόμηση και περιορίζοντας το σχετικό σφάλμα στις περιοχές κοντά στο LOQ (Gopal et al., 2020).

Τα LOD και LOQ αποτελούν βασικές παραμέτρους αξιολόγησης της ευαισθησίας της μεθόδου. Το LOD αντιπροσωπεύει τη χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα αλλά όχι απαραίτητα να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια, ενώ το LOQ αντιστοιχεί

στη χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με αποδεκτή ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Οι σύγχρονες βελτιστοποιημένες μέθοδοι UHPLC-MS/MS και HRMS επιτυγχάνουν πλέον LOQ σε επίπεδα ng/L ή ακόμη και sub-ng/L, επιτρέποντας την παρακολούθηση φαρμακευτικών ενώσεων σε δείγματα πολύ χαμηλής επιβάρυνσης, όπως το πόσιμο και το υπόγειο νερό (Ramírez-Morales et al., 2021; Weerasooriyagedara et al., 2026). Η επίτευξη τόσο χαμηλών ορίων ανίχνευσης οφείλεται στον συνδυασμό προηγμένων αναλυτών υψηλής ευαισθησίας, βελτιστοποιημένων συνθηκών ESI και αποτελεσματικών τεχνικών προκατεργασίας, όπως η SPE και η αυτόματη SPE. Παράλληλα, η χρήση σύγχρονων συστημάτων UHPLC συμβάλλει στη βελτίωση της χρωματογραφικής ανάλυσης, στην παραγωγή οξύτερων κορυφών και στην αύξηση της αναλογίας σήματος προς θόρυβο, ενισχύοντας περαιτέρω την ευαισθησία της μεθόδου (Paíga et al., 2024).

5.4.2 Ακρίβεια και ορθότητα

Κατά την επικύρωση μιας αναλυτικής μεθόδου κεντρικό ρόλο έχει η αξιολόγηση της ακρίβειας (precision) και της ορθότητας (accuracy). Οι δύο αυτές παράμετροι καθορίζουν την ικανότητα της μεθόδου να παρέχει σταθερά, αναπαραγώγιμα και αξιόπιστα αποτελέσματα, ακόμη και όταν οι αναλύτες βρίσκονται σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.

Η ακρίβεια εκφράζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων που πραγματοποιούνται υπό συγκεκριμένες συνθήκες και αξιολογείται συνήθως σε δύο επίπεδα: την επαναληψιμότητα (repeatability) και την ενδιάμεση ακρίβεια (intermediate precision). Η επαναληψιμότητα αφορά την αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων μέσα στην ίδια ημέρα και υπό τις ίδιες αναλυτικές συνθήκες, ενώ η ενδιάμεση επαναληψιμότητα αξιολογεί τη σταθερότητα της μεθόδου σε διαφορετικές ημέρες, λαμβάνοντας υπόψη πιθανές μεταβολές στις συνθήκες λειτουργίας, στον χειριστή ή στην απόδοση του οργάνου (Van Hoi et al., 2021). Η ορθότητα εκφράζεται συνήθως μέσω της σχετικής τυπικής απόκλισης (RSD%), η οποία αποτελεί βασικό δείκτη της αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου. Στις περιβαλλοντικές αναλύσεις τιμές RSD μικρότερες από 20% θεωρούνται γενικά αποδεκτές, ιδιαίτερα σε αναλύσεις ιχνών και σε πολύπλοκες μήτρες όπου τα matrix effects μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την αναλυτική απόκριση (Van Hoi et al., 2021). Ωστόσο, σύγχρονες

βελτιστοποιημένες μέθοδοι UHPLC-MS/MS και HRMS παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές RSD, συχνά μικρότερες από 3,5%, γεγονός που καταδεικνύει την υψηλή σταθερότητα και αξιοπιστία των σύγχρονων αναλυτικών συστημάτων (Weerasooriyagedara et al., 2026).

Η υψηλή επαναληψιμότητα των σύγχρονων μεθόδων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη βελτίωση της χρωματογραφικής απόδοσης των UHPLC συστημάτων, στη σταθερότητα των πηγών ιοντισμού ESI και στη χρήση αυτοματοποιημένων τεχνικών προκατεργασίας, όπως η αυτόματη SPE (Mejías et al., 2023). Η αυτοματοποίηση περιορίζει τα σφάλματα χειρισμού και μειώνει τη μεταβλητότητα μεταξύ διαδοχικών αναλύσεων, βελτιώνοντας σημαντικά τη συνολική αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου (De La Serna Calleja et al., 2023). Επιπλέον, η χρήση ισοτοπικά επισημασμένων εσωτερικών προτύπων βελτιώνει περαιτέρω την ακρίβεια των μετρήσεων (Fan et al., 2020).

Η ορθότητα εκφράζει τον βαθμό συμφωνίας μεταξύ της μετρούμενης και της πραγματικής συγκέντρωσης του αναλύτη. Αξιολογείται κυρίως μέσω της ανάκτησης (recovery), όπου με τη διαδικασία προσθήκης γνωστής ποσότητας προτύπων ουσιών (spiking) σε δείγματα υπολογίζεται το ποσοστό ανάκτησης μετά την ολοκλήρωση της αναλυτικής διαδικασίας (Gopal et al., 2020). Οι ανακτήσεις αποτελούν ιδιαίτερα σημαντική παράμετρο, καθώς παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της προκατεργασίας και της εκχύλισης, αλλά και για την πιθανή απώλεια αναλυτών λόγω προσρόφησης, ατελούς έκλουσης ή παρεμβολών της μήτρας. Για τις περισσότερες φαρμακευτικές ενώσεις σε υδάτινες μήτρες, αποδεκτές θεωρούνται ανακτήσεις μεταξύ 70% και 130%, αν και οι αποδεκτές τιμές ενδέχεται να διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φύση της μήτρας, τη συγκέντρωση του αναλύτη και τον σκοπό της ανάλυσης (Benedetti et al., 2022). Σύμφωνα με τους Benedetti et al. (2022), η προσαρμογή της σύστασης των οργανικών διαλυτών και η χρήση μικτών διαλυτών έκλουσης μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ανάκτηση φαρμακευτικών ενώσεων, περιορίζοντας παράλληλα τη συνεκχύλιση ανεπιθύμητων οργανικών συστατικών. Αντίστοιχα, οι Gopal et al. (2020) υπογραμμίζουν ότι η χρήση matrix-matched calibration και isotope dilution αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη βελτίωση της accuracy, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου τα matrix effects επηρεάζουν σημαντικά την απόδοση ιοντισμού.

Η αξιολόγηση της ακρίβειας και της ορθότητας αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία στις HRMS εφαρμογές suspect και non-target screening, όπου η πολυπλοκότητα των δεδομένων και η ταυτόχρονη ανίχνευση εκατοντάδων ενώσεων αυξάνουν τις απαιτήσεις ως προς τη σταθερότητα και την αξιοπιστία της μεθόδου. Η υψηλή ακρίβεια μαζών των αναλυτών Orbitrap και ToF, σε συνδυασμό με τη βελτιωμένη χρωματογραφική απόδοση των UHPLC συστημάτων, συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση της αναλυτικής μεταβλητότητας και στη βελτίωση της συνολικής ποιότητας των αποτελεσμάτων (Weerasooriyagedara et al., 2026).

5.4.3 Παρεμποδίσεις Μήτρας

Τα φαινόμενα παρεμποδίσεων μήτρας είναι ιδιαίτερα έντονα στις τεχνικές LC-ESI-MS/MS λόγω της ευαισθησίας της πηγής ESI στη χημική σύσταση του δείγματος (Benedetti et al., 2022). Η βελτιστοποίηση των χρωματογραφικών συνθηκών συμβάλλει σημαντικά στον περιορισμό των matrix effects. Η χρήση UHPLC συστημάτων και βελτιστοποιημένων gradient εκλούσεων επιτρέπει αποτελεσματικότερο χρωματογραφικό διαχωρισμό των αναλυτών από παρεμβαλλόμενα συστατικά της μήτρας, μειώνοντας τη συν-εκλούση και βελτιώνοντας την ποιότητα του ιοντισμού (Paíga et al., 2024; Weerasooriyagedara et al., 2026).

5.4.4 Αβεβαιότητα μέτρησης

Η εκτίμηση της αβεβαιότητας μέτρησης (measurement uncertainty) αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ανάπτυξης και επικύρωσης σύγχρονων αναλυτικών μεθόδων, καθώς παρέχει ποσοτική εκτίμηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων και επιτρέπει τη σωστή ερμηνεία των αναλυτικών δεδομένων. Στην περιβαλλοντική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων ακόμη και μικρές αποκλίσεις μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την αξιολόγηση της περιβαλλοντικής επιβάρυνσης και του σχετικού οικοτοξικολογικού κινδύνου (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Για τον λόγο αυτό, η συστηματική εκτίμηση της αβεβαιότητας θεωρείται απαραίτητη για τη διασφάλιση της επιστημονικής εγκυρότητας και της συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων.

Η έννοια αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στις περιβαλλοντικές αναλύσεις, καθώς οι πολύπλοκες μήτρες, τα matrix effects και οι εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις των

αναλυτών αυξάνουν τη συνολική αβεβαιότητα της μεθόδου (Li et al., 2024). Η εκτίμηση της αβεβαιότητας πραγματοποιείται συνήθως μέσω υπολογισμού της συνδυασμένης τυπικής αβεβαιότητας (combined standard uncertainty), η οποία προκύπτει από τη συνένωση των επιμέρους συνιστωσών αβεβαιότητας. Στη συνέχεια, η τιμή μετατρέπεται σε διευρυμένη αβεβαιότητα (expanded uncertainty) μέσω εφαρμογής κατάλληλου συντελεστή κάλυψης (coverage factor, k), συνήθως $k=2$, που αντιστοιχεί σε επίπεδο εμπιστοσύνης περίπου 95%. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τη σαφέστερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων και τη σύγκριση δεδομένων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και αναλυτικών πρωτοκόλλων. Στις HRMS εφαρμογές suspect και non-target screening, η εκτίμηση της αβεβαιότητας αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία λόγω της πολυπλοκότητας των δεδομένων και της ανάγκης επεξεργασίας μεγάλου αριθμού σημάτων και πιθανών ενώσεων (Santhosh et al., 2025). Η υψηλή ακρίβεια μαζών των αναλυτών Orbitrap και ToF μειώνει σημαντικά τα σφάλματα ταυτοποίησης και βελτιώνει τη σταθερότητα της ποσοτικοποίησης, ωστόσο παράγοντες όπως η μεταβλητότητα του ιοντισμού και η πολυπλοκότητα της μήτρας εξακολουθούν να επηρεάζουν τη συνολική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων (Weerasooriyagedara et al., 2026).

Η αναφορά της αβεβαιότητας μέτρησης προσδίδει σημαντική στατιστική ισχύ στα αναλυτικά αποτελέσματα και αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου και τη λήψη κανονιστικών αποφάσεων (Santhosh et al., 2025). Η δυνατότητα εκτίμησης του εύρους αξιοπιστίας των μετρήσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας πόσιμου νερού, την παρακολούθηση υδάτινων οικοσυστημάτων ή τη μελέτη της μακροχρόνιας έκθεσης οργανισμών σε φαρμακευτικούς ρύπους.

5.5 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση Πρόσφατων Αναλυτικών Τεχνικών

Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τις σύγχρονες μεθόδους ανάλυσης για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά και υπόγεια νερά. Παρουσιάζεται μια συγκριτική επισκόπηση έξι επιλεγμένων ερευνητικών μελετών που αντιπροσωπεύουν

διαφορετικές αναλυτικές προσεγγίσεις. Η σύγκριση εστιάζει σε κρίσιμες παραμέτρους, από τις τεχνικές εκχύλισης έως τις προηγμένες τεχνικές LC-MS/MS και HRMS. Μέσα από αυτή την αντιπαραβολή, αναδεικνύονται οι δυνατότητες κάθε μεθόδου ως προς τα όρια ανίχνευσης, τους χρόνους ανάλυσης και την αξιοπιστία της ποσοτικοποίησης σε διαφορετικούς τύπους υδάτινων πόρων.

Στον παρακάτω πίνακα αναδεικνύεται με σαφήνεια οι τάσεις που επικρατούν σήμερα στην περιβαλλοντική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα. Παρά τις διαφοροποιήσεις ως προς την προκατεργασία, τον τύπο δείγματος και τις αναλυτικές συνθήκες, παρατηρείται μια σαφής σύγκλιση της σύγχρονης βιβλιογραφίας προς τη χρήση συστημάτων LC-MS/MS ή UHPLC-MS/MS κυρίως με αναλυτές QqQ σε λειτουργία MRM. Η επιλογή αυτή δεν είναι τυχαία, καθώς η λειτουργία MRM εξασφαλίζει να θεωρείται η πλέον αξιόπιστη και ευαίσθητη προσέγγιση για στοχευμένη ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις και σε πολύπλοκες περιβαλλοντικές μήτρες. Συγκεκριμένα, η μετάβαση σε συστήματα UHPLC προσφέρει πλεονεκτήματα, όπως η επίτευξη εξαιρετικά οξείων χρωματογραφικών κορυφών, η βελτιωμένη διακριτική ικανότητα και η εντυπωσιακή μείωση του χρόνου ανάλυσης (Van Hoi et al., 2021). Παράλληλα, η συστηματική βελτιστοποίηση των φασματομετρικών παραμέτρων αποδεικνύεται κρίσιμη για τη διασφάλιση της μέγιστης εκλεκτικότητας. Όπως περιγράφεται λεπτομερώς στη βιβλιογραφία ο προσεκτικός καθορισμός των MRM, της ενέργειας σύγκρουσης και της τάσης στον επιταχυντή επιτρέπει τον αποτελεσματικό διαχωρισμό του σήματος των αναλυτών από τον περιβαλλοντικό θόρυβο υποβάθρου (Weerasooriyagedara et al., 2026)

Ένα από τα σημαντικότερα συμπεράσματα που προκύπτουν από τον πίνακα είναι ότι σχεδόν όλες οι μέθοδοι βασίζονται στον ιοντισμό με ηλεκτροψεκασμό (ESI), είτε σε θετική είτε σε αρνητική λειτουργία ή και στις δύο ταυτόχρονα. Η επικράτηση του ESI επιβεβαιώνει την καταλληλότητά του για την ανάλυση πολικών και θερμικά ασταθών φαρμακευτικών ενώσεων, οι οποίες δεν μπορούν να αναλυθούν εύκολα με τεχνικές GC-MS χωρίς προηγούμενη παραγωγοποίηση. Η δυνατότητα του φασματογράφου να εναλλάσσει τον ιοντισμό μεταξύ θετικής και αρνητικής λειτουργίας μέσα σε κλάσματα του δευτερολέπτου επιτρέπει την ταυτόχρονη καταγραφή ουσιών με τελείως διαφορετικό χημικό χαρακτήρα,

όπως τα όξινα NSAIDs και τα βασικά αντιβιοτικά, σε ένα μόνο run διάρκειας μόλις 12 λεπτών, αυξάνοντας κατακόρυφα την απόδοση του εργαστηρίου και μειώνοντας το λειτουργικό κόστος (Yao et al., 2023). Παρατηρείται επίσης ότι οι περισσότερες μέθοδοι χρησιμοποιούν χρωματογραφικές στήλες C18, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η αντίστροφη φάση εξακολουθεί να αποτελεί το πρότυπο για την ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Οι περισσότερες εφαρμογές αξιοποιούν σωματίδια πληρώσεως μικρού μεγέθους σε συνδυασμό με UHPLC συστήματα. Η τάση αυτή είναι εμφανής ιδιαίτερα στις πιο πρόσφατες μελέτες, όπου οι χρόνοι ανάλυσης περιορίζονται στα 6 λεπτά (Van Hoi et al., 2021), ενώ σε συστήματα UFLC-MS/MS μειώνονται ακόμα περισσότερο έως και στα 2,5 λεπτά για την ταυτόχρονη ανάλυση 11 αντιβιοτικών (Kamatham et al., 2024). Η εξέλιξη αυτή αντανακλά τη σύγχρονη απαίτηση για high-throughput αναλύσεις, αυτοματοποίηση εργαστηριακών διαδικασιών και δυνατότητα επεξεργασίας πολύ μεγάλου αριθμού περιβαλλοντικών δειγμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Παράλληλα, η χρήση στηλών μικρού μήκους και μικρού μεγέθους σωματιδίων επιτρέπει τη διατήρηση ικανοποιητικής χρωματογραφικής διακριτικής ικανότητας ακόμη και σε εξαιρετικά γρήγορες αναλύσεις.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαφοροποίηση ως προς τις τεχνικές προκατεργασίας δείγματος, στις οποίες έγκειται σε μεγάλο βαθμό η αποτελεσματικότητα της αναλυτικής μεθόδου. Η μη αυτόματη SPE με πολυμερικά προσροφητικά υλικά τύπου Oasis HLB εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια επιλογή (Weerasooriyagedara et al., 2026; Yao et al., 2023), καθώς η προσυγκέντρωση παραμένει απαραίτητη για την επίτευξη πολύ χαμηλών ορίων ανίχνευσης. Νεότερες εφαρμογές αξιοποιούν προσροφητικά μικτής λειτουργικότητας (mixed-mode cartridges), τα οποία συνδυάζουν μηχανισμούς αντίστροφης φάσης και ιονοανταλλαγής βελτιώνοντας την ταυτόχρονη εκχύλιση φαρμακευτικών με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Kamatham et al. (2024), όπου χρησιμοποιήθηκε cartridge τύπου Strata-X για την ταυτόχρονη εκχύλιση 11 αντιβιοτικών από επιφανειακά και υπόγεια ύδατα με ικανοποιητικές ανακτήσεις. Οι μέθοδοι που βασίζονται σε SPE παρουσιάζουν γενικά υψηλότερες ανακτήσεις και χαμηλότερα LOD/LOQ, ενώ παράλληλα προσφέρουν αποτελεσματικότερο καθαρισμό της μήτρας, μειώνοντας τα matrix effects και προστατεύοντας το σύστημα LC-MS/MS. Στον αντίποδα, τα μειονεκτήματά της εντοπίζονται στον σημαντικό χρόνο που απαιτείται για την κατεργασία

των δειγμάτων, στην αυξημένη κατανάλωση οργανικών διαλυτών και στην παραγωγή αναλώσιμων αποβλήτων.

Παράλληλα, διαπιστώνεται η σταδιακή μετάβαση της βιβλιογραφίας προς πιο βιώσιμες και απλοποιημένες προσεγγίσεις προκατεργασίας. Η εμφάνιση τεχνικών όπως η DI και η MSPE αποτυπώνει την προσπάθεια μείωσης του χρόνου ανάλυσης, της κατανάλωσης οργανικών διαλυτών και του συνολικού κόστους ανά δείγμα. Η DI αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα αξιοποίησης της αυξημένης ευαισθησίας των σύγχρονων QqQ-MS/MS συστημάτων (Simarro-Gimeno et al., 2023). Το προφανές πλεονέκτημα της άμεσης έγχυσης είναι η μέγιστη δυνατή ταχύτητα ανάλυσης, η εξάλειψη του κόστους των αναλώσιμων στηλών εκχύλισης και η πλήρης απουσία οργανικών διαλυτών. Αυτό την καθιστά λιγότερο κατάλληλη για καθαρά φυσικά οικοσυστήματα (π.χ. suspect analysis) και περισσότερο ιδανική για την ταχεία παρακολούθηση επιβαρυνμένων δειγμάτων στο πλαίσιο ανάλυσης ρουτίνας. Επιπλέον, η έγχυση ακατέργαστης υδατικής μήτρας απευθείας στο χρωματογραφικό σύστημα αυξάνει την καταπόνηση της αναλυτικής στήλης και του φασματογράφου μαζών, απαιτώντας συχνότερη συντήρηση του οργάνου. Η ανάπτυξη μεθόδων UFLC αντανάκλα τη γενικότερη προσπάθεια ενσωμάτωσης των αρχών της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας, καθώς η μείωση της κατανάλωσης διαλυτών, του χρόνου λειτουργίας του οργάνου και των παραγόμενων αποβλήτων μπορεί να επιτευχθεί χωρίς ουσιαστική απώλεια αναλυτικής αξιοπιστίας (Kamatham et al., 2024).

Η χρήση MSPE υποδηλώνει τη σαφή στροφή της αναλυτικής χημείας προς την αξιοποίηση νανοτεχνολογίας και υβριδικών προσροφητικών υλικών. Οι μέθοδοι αυτές προσφέρουν υψηλή επιφάνεια προσρόφησης, ταχύτατη εκχύλιση και απλοποιημένο διαχωρισμό. Η προσέγγιση των (Goncharov et al., 2025) εισάγει τη χρήση αναβράζοντων μαγνητικών δισκίων υπερδικτυωμένου πολυστυρενίου όπου η βίαιη έκλυση διοξειδίου του άνθρακα επιτυγχάνει την ακαριαία διασπορά του υλικού στη μήτρα μεγιστοποιώντας την επιφάνεια επαφής. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της MSPE είναι η δραστική μείωση του χρόνου εκχύλισης σε λιγότερο από 15 λεπτά για έναν εντυπωσιακό αριθμό 55 κτηνιατρικών φαρμάκων, καθώς και η απλοποίηση του διαχωρισμού της στερεάς φάσης με τη βοήθεια εξωτερικού μαγνητικού πεδίου μειώνοντας στο ελάχιστο τη χρήση χρονοβόρων διαδικασιών διήθησης ή φυγοκέντρωσης. Το γεγονός ότι αυτές οι εφαρμογές επιτυγχάνουν ικανοποιητικά

ποσοστά ανάκτησης και χαμηλά LODs καταδεικνύει τη δυναμική των τεχνικών αυτών ως μελλοντική εναλλακτική της συμβατικής SPE.

Η μελέτη των δεδομένων του πίνακα αναδεικνύει επίσης τη διαχείριση των παρεμποδίσεων μήτρας ως μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην ανάλυση περιβαλλοντικών δειγμάτων μέσω φασματομετρίας μαζών με ESI. Τα συνεκχυλιζόμενα συστατικά της μήτρας συχνά προκαλούν έντονη καταστολή ή, σπανιότερα, ενίσχυση του αναλυτικού σήματος, επηρεάζοντας άμεσα την ακρίβεια της ποσοτικοποίησης. Η εργασία των Fan et al. (2020) προσφέρει την πλέον αποτελεσματική απάντηση σε αυτό το πρόβλημα μέσω της εφαρμογής της μεθόδου της ισοτοπικής αραίωσης (Isotope Dilution). Η ταυτόχρονη χρήση 27 επισημασμένων ισοτοπικών εσωτερικών προτύπων επιτρέπει τη βέλτιστη διόρθωση των σφαλμάτων, καθώς κάθε ισοτοπικό ανάλογο παρουσιάζει την ίδια ακριβώς χημική συμπεριφορά με τον αντίστοιχο αναλύτη αντισταθμίζοντας τόσο τις απώλειες κατά την εκχύλιση όσο και τις διακυμάνσεις του ιοντισμού στην πηγή του φασματογράφου. Το πλεονέκτημα αυτό αποτυπώνεται στις εξαιρετικές ανακτήσεις που προσεγγίζουν το 100%, διασφαλίζοντας υψηλή αναλυτική αξιοπιστία. Αντιθέτως, όταν η χρήση ισοτοπικών προτύπων είναι περιορισμένη ή ανύπαρκτη, η ακρίβεια της μεθόδου μειώνεται αισθητά. Αυτό γίνεται εμφανές στη μελέτη των Van Hoi et al. (2021) όπου η απουσία ισοτοπικής διόρθωσης σε συνδυασμό με την εξαιρετικά επιβαρυνόμενη και μεταβλητή μήτρα οδήγησε σε ένα ευρύ φάσμα ανακτήσεων (55–115%), υπογραμμίζοντας ότι η αναλυτική ακρίβεια παραμένει στενά εξαρτώμενη από τη φυσικοχημική πολυπλοκότητα του εκάστοτε δείγματος.

Ο πίνακας αναδεικνύει τον συμβιβασμό που πρέπει να γίνει μεταξύ ταχύτητας ανάλυσης και αναλυτικής απόδοσης. Οι μέθοδοι ultra-fast ανάλυσης, όπως αυτή των Kamatham et al. (2024), επιτυγχάνουν εξαιρετικά μικρούς χρόνους run και υψηλή δειγματοληπτική απόδοση, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για προγράμματα monitoring μεγάλης κλίμακας. Ωστόσο, οι ανακτήσεις τους εμφανίζονται συχνά χαμηλότερες και τα LOD/LOQ υψηλότερα συγκριτικά με τις «παραδοσιακές» μεθόδους SPE-LC-MS/MS που βασίζονται σε μεγαλύτερους συντελεστές προσυγκέντρωσης. Αυτές οι αναλυτικές προσεγγίσεις προσφέρουν κορυφαία ευαισθησία και χαμηλότερα όρια ανίχνευσης με κόστος όμως τον αυξημένο χρόνο προκατεργασίας και την υψηλότερη κατανάλωση πόρων.

Συνολικά, ο παρακάτω πίνακας επιβεβαιώνει ότι δεν υπάρχει μία καθολικά βέλτιστη αναλυτική μέθοδος. Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής εξαρτάται άμεσα από τον σκοπό της ανάλυσης, τον τύπο της μήτρας, το απαιτούμενο επίπεδο ευαισθησίας, τον αριθμό των αναλυτών, τη διαθεσιμότητα εξοπλισμού και τις απαιτήσεις σε χρόνο και κόστος. Παρ' όλα αυτά, η γενική τάση της βιβλιογραφίας είναι σαφής: η σύγχρονη περιβαλλοντική ανάλυση κατευθύνεται προς πιο αυτοματοποιημένες, υψηλής απόδοσης και περιβαλλοντικά βιώσιμες αναλυτικές τεχνικές με κεντρικό άξονα τη συνδυασμένη χρήση προηγμένων τεχνικών LC-MS/MS και καινοτόμων στρατηγικών προκατεργασίας.

Πίνακας 5. Συγκεντρωτική επισκόπηση των αναλυτικών τεχνικών για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε δείγματα επιφανειακών και υπόγειων υδάτων

Αναλύτης	Δείγμα	Μέθοδος Εκχύλισης	Ανάλυση				Αναλυτικές Παράμετροι			Πηγή
			Τεχνική	Μέθοδος ιοντισμού/ανιχνευτής	Συνθήκες	Χρόνος	Ανάκτηση	LOD/LOQ	R ²	
27 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα	SPE & Isotope Dilution	LC-MS/MS	ESI+ & ESI - / QqQ	C18 column (3,5 × mm 3,0 mm ×150 mm) MP: gradient Flow: 0,35 mL/min	NA	72-135%	0,13–2,4 ng/L & 0,41–7,7 ng/L	>0,99	(Fan et al., 2020)
19 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα	SPE	LC-MS/MS	ESI+ & ESI -	C18 column (2,1 × 50 mm, 1,8 μm) & C18 guard column MP: (A) MilliQ + 0,1% formic acid / (B) MeOH + 0,1% HCOOH (ESI+) (A) MilliQ + 5 mM NH ₄ OAc / (B) MeOH + 2 mM NH ₄ OAc (1% MilliQ) (ESI-) Flow: 0,40 mL/min	13.5 min	70-130%	0,01-1,32 ng/L & 0,03-3,96 ng/L	>0,99	(Weera sooriya gedara et al., 2026)
16 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά & υπόγεια ύδατα	NA – Direct Injection	UHPLC-MS/MS	ESI+ / QqQ	C18 column (100 × 2,1mm, 2,7 μm) MP: (A) water and MeOH (B) both with 0,1% formic acid and 2 mM NH ₄ OAc Flow: 0,40 mL/min	10 min	60-140%	NA / 0,01-1,32 ng/L	>0,99	(Simarr o- Gimen o et al., 2023)

7 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα	SPE	UHPLC- MS/MS	ESI+	Column BEH C18 (130 Å, 1,7 μm, 2,1 × 50 mm) & guard column (3,5 μm, 2,1mm i.d. x 10 mm) MP: (A) 0,5% formic acid in water (B) 0,5% formic acid in MeCN Flow: 0,30 mL/min	6 min	55-109%	0,014–0,123 μg/L / NA	>0,99	(Van Hoi et al., 2021)
55 κτηνιατρικά φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα	MSPE-CO ₂	LC– MS/MS	ESI+ & ESI - /QqQ	C18 column (100 × 2,1 mm, 3 μm) MP: (A) 0,5% formic acid in water (B) 0,5% formic acid in MeOH & ACN (50:50) Flow: 0,30 mL/min	20 min	79-122%	0,012-0,06 μg/L & 0,04-0,2 μg/L	>0,99	(Gonch arov et al., 2025)
29 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα	SPE	LC– MS/MS	ESI+ & ESI - / Q-Ion Trap	HSS T3 column (100 × 2,1 mm, 1,8 μm) MP: (A) ACN (B) ammonium formate with 0,1% formic acid Flow: 0,30 mL/min	12 min	40–115 %	0,002-3,323 ng/l /NA	>0,98	(Yao et al., 2023)
11 αντιβιοτικά	Επιφανειακά & υπόγεια ύδατα	SPE	UFLC- MS/MS	ESI+ /QqQ	Inertsil ODS C18 column (50 × 4,6 mm, 5 μm) MP: 0,1% formic acid in MeOH & water (80:20) Flow: 0,50 mL/min	2,5 min	57,62- 85,27%	0,4419 to 0,4988 ng/L/ 2,22 to 2,494 ng/L	>0,99	(Kamat ham et al., 2024)

6. Εφαρμογές σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα – Μελέτες περίπτωσης

6.1 Επισκόπηση διεθνών μελετών σε επιφανειακά ύδατα

Η μετάβαση από το πεδίο της ανάπτυξης, βελτιστοποίησης και επικύρωσης των αναλυτικών μεθόδων στην πρακτική τους εφαρμογή σε φυσικά οικοσυστήματα αποτελεί το κρίσιμο σημείο για την πλήρη κατανόηση της περιβαλλοντικής τύχης και της συμπεριφοράς των αναδύομενων ρύπων (Sanusi et al., 2023; Yao et al., 2023). Παρά το γεγονός ότι οι σύγχρονες ΕΕΛ εφαρμόζουν προηγμένα στάδια επεξεργασίας ένας σημαντικός αριθμός φαρμακευτικών ενώσεων ευρείας κατανάλωσης παρουσιάζει ιδιαίτερη ανθεκτικότητα στις συμβατικές βιολογικές διεργασίες, με αποτέλεσμα την ατελή απομάκρυνσή τους και τη συνακόλουθη επιβάρυνση των παρακείμενων υδατικών αποδεκτών (Ramírez-Morales et al., 2021; Van Hoi et al., 2021).

Όπως αναλύθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια, η συνεχής και αδιάλειπτη διοχέτευση αυτών των υπολειμμάτων προσδίδει στις φαρμακευτικές ουσίες τα χαρακτηριστικά των ψευδο-ανθεκτικών ρύπων καθιστώντας το φαρμακευτικό αποτύπωμα μια διαρκή απειλή για τη βιοποικιλότητα των οικοσυστημάτων (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025; Santhosh et al., 2025). Ο ρυθμός εισαγωγής αυτών των ενώσεων στο περιβάλλον υπερβαίνει συχνά τον ρυθμό της φυσικής τους αποικοδόμησης ή φωτόλυσης διατηρώντας τα υδάτινα συστήματα σε μια μόνιμη κατάσταση χημικής πίεσης και ευνοώντας τον σχηματισμό δευτερογενών προϊόντων μετασχηματισμού, τα οποία ενδέχεται να παρουσιάζουν ανάλογη ή και αυξημένη τοξικότητα (De Rosa et al., 2025).

6.1.1 Διαφοροποίηση της συμπεριφοράς των ρύπων στα διαφορετικά υδατικά συστήματα (ποτάμια, λίμνες, ταμιευτήρες)

Η διαφοροποίηση των υδρολογικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ των διαφόρων τύπων επιφανειακών υδάτων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διασπορά, τη

χημική μοίρα και τη δυναμική των φαρμακευτικών υπολειμμάτων στο περιβάλλον (Vumazonke et al., 2020). Οι ποταμοί ως ανοιχτά και ρέοντα οικοσυστήματα χαρακτηρίζονται από έντονη υδραυλική δυναμική, η οποία συνεπάγεται υψηλό βαθμό αραίωσης των εισερχόμενων ρύπων, αλλά ταυτόχρονα και συνεχή μεταφορά τους κατά μήκος της κοίτης. Παρά τη φυσική ικανότητα αυτοκαθαρισμού που διαθέτουν μέσω της ανάμειξης, η διαρκής και αδιάλειπτη τροφοδοσία τους από πηγές, όπως οι εκροές αστικών λυμάτων και οι νοσοκομειακές δραστηριότητες ακυρώνει στην πράξη αυτή την ισορροπία (Vumazonke et al., 2020). Ως εκ τούτου, πολλά διεθνή δίκτυα ποταμών μετατρέπονται σε μόνιμους χημικούς διαδρόμους μεταφοράς φαρμάκων, παρουσιάζοντας έντονη μεταβλητότητα στις συγκεντρώσεις τους ανάλογα με την εγγύτητα σε αστικά κέντρα και το σημείο δειγματοληψίας (άνω, μέσο ή κάτω ρου) (Sanusi et al., 2023).

Στον αντίποδα, τα στάσιμα υδατικά συστήματα, στα οποία περιλαμβάνονται οι φυσικές λίμνες και οι τεχνητοί ταμιευτήρες, διέπονται από εντελώς διαφορετικούς περιβαλλοντικούς μηχανισμούς. Ο σημαντικά μεγαλύτερος υδραυλικός χρόνος παραμονής του νερού στα συστήματα αυτά ευνοεί τη σταδιακή συσσώρευση των πιο ανθεκτικών και υδρόφιλων φαρμακευτικών ενώσεων, οι οποίες δεν απομακρύνονται εύκολα (Huang et al., 2020). Παράλληλα, οι λιπόφιλες φαρμακευτικές ενώσεις τείνουν να απομακρύνονται από την υδάτινη μάζα μέσω μηχανισμών καθίζησης και τείνουν να συσσωρεύονται στα ιζήματα του πυθμένα, τα οποία λειτουργούν ως δευτερογενείς πηγές ρύπανσης (Malvar et al., 2021).

Ωστόσο, η παρατεταμένη παραμονή του νερού σε λίμνες και ταμιευτήρες, σε συνδυασμό με τη μεγάλη έκθεση της επιφάνειάς τους στην ηλιακή ακτινοβολία, ενισχύει σημαντικά τις διεργασίες της φυσικής φωτόλυσης (C. Nannou, Maroulas, et al., 2025). Η κατανόηση αυτών των υδρολογικών ιδιοτεροτήτων καθίσταται ακόμη πιο κρίσιμη όταν τα εν λόγω επιφανειακά συστήματα (ποτάμια ή ταμιευτήρες) αποτελούν τις κύριες πηγές για την τροφοδοσία δικτύων παραγωγής πόσιμου νερού, όπου η παρουσία τέτοιων μικρορύπων απαιτεί τη χρήση προηγμένων τεχνικών screening για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας (Y.-Q. Wang et al., 2022).

6.1.2 Κύριες κλάσεις ανιχνεύσιμων φαρμακευτικών ενώσεων

Η συστηματική παρακολούθηση των επιφανειακών υδάτων σε παγκόσμια κλίμακα έχει αποκαλύψει ένα ευρύ, ετερογενές και συνεχώς αυξανόμενο φάσμα φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες ταξινομούνται σε συγκεκριμένες θεραπευτικές κλάσεις ανάλογα με τη χρήση και τη χημική τους δομή (Hawash et al., 2023; Sanusi et al., 2023). Η παγκόσμια κατανάλωση φαρμάκων έχει σημειώσει κατακόρυφη αύξηση της τάξης του 14% κατά την τελευταία πενταετία, γεγονός που αντανακλάται άμεσα στα αυξανόμενα ρυπαντικά φορτία που καταλήγουν στα υδάτινα οικοσυστήματα μέσω αστικών, νοσοκομειακών και βιομηχανικών απορροών (Firmansyah et al., 2025). Σε αναπτυσσόμενες ή ραγδαία εκβιομηχανιζόμενες περιοχές, όπως η πολιτεία Σελάνγκορ στη Μαλαισία, η αυξημένη ζήτηση για υπηρεσίες υγείας έχει οδηγήσει σε σημαντική ρύπανση των επιφανειακών υδάτων με τις συγκεντρώσεις της δικλοφαινάκης να ξεπερνούν συχνά τα επίπεδα που καταγράφονται σε αναπτυγμένες χώρες, όπως η Αυστραλία και η Ταϊβάν, αναδεικνύοντας τις αδυναμίες των τοπικών υποδομών καθαρισμού (Kiranparahita et al., 2026).

Μια κρίσιμη κλάση αναδυόμενων ρύπων με έντονες περιβαλλοντικές συνέπειες είναι τα αντιβιοτικά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Vumazonke κ.ά. (2020) στη Νότια Αφρική, όπου η εφαρμογή ανοσοενζυμικών αναλύσεων (ELISA) επιβεβαίωσε την εκτεταμένη παρουσία της σουλφαμεθοξαζόλης και των φλοροκινολονών σε ολόκληρο το μήκος των εξεταζόμενων ποτάμιων συστημάτων (άνω, μέσο και κάτω ρου) καταγράφοντας σαφή χωρική συσχέτιση και αύξηση των επιπέδων ρύπανσης κοντά στα σημεία απόρριψης των επεξεργασμένων εκροών. Ανάλογα ευρήματα υψηλής συχνότητας ανίχνευσης αντιβιοτικών έχουν επιβεβαιωθεί και σε υδατικά συστήματα της Μαλαισίας (Kiranparahita et al., 2026). Η συνεχής παρουσία αντιβιοτικών στα φυσικά ύδατα, ακόμη και σε sub-lethal συγκεντρώσεις εγείρει σοβαρές ανησυχίες στην επιστημονική κοινότητα, καθώς λειτουργεί ως μοχλός επιλογής για την ανάπτυξη και τη διασπορά ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και γονιδίων ανθεκτικότητας απειλώντας άμεσα τη σταθερότητα του υδάτινου μικροβιώματος και τη δημόσια υγεία (Osuoha et al., 2023; Vumazonke et al., 2020).

Στην κατηγορία των ψυχιατρικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η καρβαμαζεπίνη κατέχει εξέχουσα θέση στη διεθνή βιβλιογραφία. Λόγω της εξαιρετικής μοριακής της σταθερότητας

και της ανθεκτικότητάς της στη βιοαποδόμηση, η καρβαμαζεπίνη εμφανίζει ποσοστά απομάκρυνσης στις ΕΕΛ που συχνά δεν ξεπερνούν το 10%, με αποτέλεσμα να ανιχνεύεται με υψηλή συχνότητα σε επιφανειακά και υπόγεια υδατικά συστήματα παγκοσμίως (Sanusi et al., 2023). Πέρα από τις μητρικές ενώσεις, η χρήση σύγχρονων αναλυτικών προσεγγίσεων υψηλής διακριτικής ικανότητας επέτρεψε πρόσφατα τον εντοπισμό και τη μερική ποσοτικοποίηση προϊόντων μετασχηματισμού άλλων ευρέως χρησιμοποιούμενων νευροληπτικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων, όπως η αριπιπραζόλη και η αλοπεριδόλη (De Rosa et al., 2025). Οι ενώσεις αυτές υφίστανται διεργασίες ετερογενούς φωτοκατάλυσης ή φυσικής φωτόλυσης στο περιβάλλον των ποταμών, οδηγώντας στη δημιουργία δευτερογενών παραγώγων, τα οποία παραμένουν στα υδάτινα σώματα και ενδέχεται να παρουσιάζουν ανάλογη ή και ενισχυμένη βιολογική δραστικότητα ή οικότοξικότητα σε σχέση με τα μητρικά φάρμακα.

Όταν τα εν λόγω επιφανειακά συστήματα χρησιμεύουν ως πηγές για την παραγωγή πόσιμου νερού, η εφαρμογή εκτεταμένων πρωτοκόλλων target, suspect και non-target screening αποκαλύπτει ότι, παρά τα διαδοχικά στάδια καθαρισμού στις αντίστοιχες εγκαταστάσεις, ίχνη αυτών των χημικών κλάσεων καταφέρνουν να διεισδύσουν μέχρι και το δίκτυο της οικιακής κατανάλωσης (Y.-Q. Wang et al., 2022). Συγκεκριμένα, στοχευμένες αναλύσεις έδειξαν ότι 24 από τις 110 εξεταζόμενες ενώσεις ανιχνεύθηκαν στο πόσιμο νερό σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 0,11 έως 844 ng/L, γεγονός που καθιστά την πολυ-υπολειμματική αναλυτική παρακολούθηση και την υιοθέτηση προηγμένων τεχνολογιών απομάκρυνσης επιτακτική ανάγκη για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας (Li et al., 2024; Mohapatra et al., 2025; Y.-Q. Wang et al., 2022).

6.1.3 Εποχιακές διακυμάνσεις

Η εμφάνιση και η διακύμανση των συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ρύπων στα επιφανειακά ύδατα δεν είναι σταθερή αλλά παρουσιάζει έντονη περιοδικότητα, η οποία υπαγορεύεται από τις εποχιακές μεταβολές των καιρικών συνθηκών, των υδρολογικών παροχών και των μοτίβων ανθρώπινης συμπεριφοράς και κατανάλωσης (Mohapatra et al., 2025; Y.-Q. Wang et al., 2022). Οι κύριοι μηχανισμοί που ελέγχουν αυτή τη μεταβλητότητα σχετίζονται με το φαινόμενο της αραίωσης κατά τις περιόδους υψηλών βροχοπτώσεων, τη μείωση του όγκου

των υδάτινων σωμάτων κατά τους ξηρούς μήνες, καθώς και τις θερμοκρασιακές επιδράσεις στους ρυθμούς βιοαποδόμησης και φυσικής φωτόλυσης (Sanusi et al., 2023).

Κατά τη διάρκεια της θερινής περιόδου ή των περιόδων παρατεταμένης ξηρασίας η σημαντική μείωση της παροχής των ποταμών και η ελαχιστοποίηση της απορροής των ομβρίων υδάτων οδηγούν σε δραματική μείωση της φυσικής ικανότητας αραίωσης των υδατικών συστημάτων. Ως εκ τούτου, οι εκροές των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων αποτελούν το κυρίαρχο ποσοστό της συνολικής παροχής των λεκάνης απορροής γεγονός που προκαλεί κατακόρυφη αύξηση των συγκεντρώσεων ανθεκτικών μικρορύπων, όπως η καρβαμαζεπίνη και η δικλοφαινάκη, στην υδάτινη στήλη (Kiranparahita et al., 2026; Sanusi et al., 2023). Επιπλέον, σε τουριστικές περιοχές, η εποχιακή πληθυσμιακή πίεση κατά τους θερινούς μήνες πολλαπλασιάζει το εισερχόμενο ρυπαντικό φορτίο στις τοπικές ΕΕΛ, ξεπερνώντας συχνά την ικανότητα επεξεργασίας και οδηγώντας σε περαιτέρω επιβάρυνση των παρακείμενων επιφανειακών αποδεκτών (Hawash et al., 2023).

Αντίθετα, οι χειμερινοί μήνες και οι περίοδοι έντονων βροχοπτώσεων χαρακτηρίζονται από μια αμφίδρομη περιβαλλοντική συμπεριφορά. Από τη μία πλευρά, ο μεγάλος όγκος του νερού προκαλεί έντονη αραίωση των ρύπων μειώνοντας τις απόλυτες συγκεντρώσεις πολλών φαρμακευτικών ουσιών στα επιφανειακά ύδατα (Y.-Q. Wang et al., 2022). Από την άλλη, οι έντονες βροχοπτώσεις ενεργοποιούν διάχυτες πηγές ρύπανσης μέσω της επιφανειακής απορροής από αγροτικές και κτηνοτροφικές ζώνες, μεταφέροντας σημαντικές ποσότητες κτηνιατρικών φαρμάκων και αντιβιοτικών απευθείας στα δίκτυα των ποταμών (Goncharov et al., 2025; Osuoha et al., 2023). Παράλληλα, οι χαμηλές θερμοκρασίες που επικρατούν κατά τη χειμερινή περίοδο επιβραδύνουν σημαντικά τη μεταβολική δραστηριότητα των μικροοργανισμών τόσο εντός των φυσικών οικοσυστημάτων όσο και στα στάδια δευτεροβάθμιας βιολογικής επεξεργασίας των ΕΕΛ, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα απομάκρυνσης των ρύπων και αυξάνοντας το φορτίο που διαφεύγει στο περιβάλλον (Firmansyah et al., 2025). Η μειωμένη ηλιακή ακτινοβολία κατά τον χειμώνα περιορίζει επίσης τη διεργασία της φυσικής φωτόλυσης, επιτρέποντας σε φωτοευαίσθητες ενώσεις να παραμένουν αναλλοίωτες για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα και να μεταφέρονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις κατά μήκος του υδροφόρου δικτύου (De Rosa et al., 2025).

6.2 Επισκόπηση διεθνών μελετών σε υπόγεια ύδατα

Η καθιερωμένη αντίληψη ότι τα υπόγεια υδατικά συστήματα προστατεύονται επαρκώς από την ανθρωπογενή ρύπανση λόγω της διηθητικής και προστατευτικής ικανότητας των υπερκείμενων εδαφικών στρωμάτων έχει καταρριφθεί πλήρως (Mohapatra et al., 2025; Sanusi et al., 2023). Πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι φαρμακευτικά υπολείμματα ανιχνεύονται πλέον με αυξανόμενη συχνότητα σε υπόγειους υδροφόρους ορίζοντες, οι οποίοι συχνά αποτελούν την πρωταρχική πηγή τροφοδοσίας δικτύων πόσιμου νερού για μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού (Fan et al., 2020; Sanusi et al., 2023)..

6.2.1 Διείσδυση από τα επιφανειακά στα υπόγεια ύδατα

Η κύρια οδός ποιοτικής υποβάθμισης των υπόγειων υδροφόρων οριζόντων προέρχεται από τη διείσδυση ρύπων από τα επιφανειακά ύδατα, μια διεργασία που αναδεικνύει τη στενή υδρολογική διασύνδεση και αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο συστημάτων (Sanusi et al., 2023). Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν τη διήθηση στις όχθες των ποταμών, την ελεγχόμενη τεχνητή επαναφόρτιση των υδροφόρων με επεξεργασμένα αστικά λύματα για την ενίσχυση των υδατικών αποθεμάτων, καθώς και τις διάχυτες διαρροές από ελαττωματικά αποχετευτικά δίκτυα, αγροτικές απορροές και μη στεγανοποιημένες δεξαμενές αποθήκευσης λυμάτων (Munzhelele et al., 2024; Sanusi et al., 2023).

Κατά τη διάρκεια της κατακόρυφης και οριζόντιας διήθησης του νερού στο έδαφος, υδρόφιλες και εξαιρετικά ανθεκτικές ενώσεις όπως το αντιεπιληπτικό φάρμακο καρβαμαζεπίνη και το αντιβιοτικό σουλφαμεθοξαζόλη, εμφανίζουν εξαιρετικά χαμηλή τάση κατακράτησης από τη στερεά φάση του εδάφους, με αποτέλεσμα να μεταφέρονται σχεδόν αναλλοίωτες προς το εσωτερικό των υδροφόρων οριζόντων λειτουργώντας ως δείκτες ανθρωπογενούς επιμόλυνσης (Mohapatra et al., 2025; Vumazonke et al., 2020). Αντίθετα, οι πιο λιπόφιλες φαρμακευτικές ενώσεις τείνουν να συγκρατούνται αρχικά στα επιφανειακά εδαφικά ιζήματα. Ωστόσο, η μακροχρόνια έκθεση και ο σταδιακός κορεσμός των ενεργών θέσεων προσρόφησης των εδαφικών συστατικών μπορούν τελικά να οδηγήσουν στην έκπλυσή τους (leaching) προς βαθύτερα στρώματα, απειλώντας μακροπρόθεσμα την ποιότητα του υπόγειου νερού (Firmansyah et al., 2025).

6.2.2 Υδρογεωλογικοί παράγοντες

Ο βαθμός που θα επηρεαστεί ένας υπόγειος υδροφόρος ορίζοντας από τη διείσδυση και εξάπλωση των φαρμακευτικών υπολειμμάτων καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τις τοπικές υδρογεωλογικές παραμέτρους, οι οποίες ελέγχουν την ταχύτητα μεταφοράς, την κατεύθυνση της ροής και την τύχη των ενώσεων στο υπέδαφος (Sanusi et al., 2023). Η υδραυλική αγωγιμότητα και το ενεργό πορώδες του γεωλογικού σχηματισμού παίζουν πρωταρχικό ρόλο, καθώς ρυθμίζουν τον χρόνο παραμονής του νερού στη ζώνη αερισμού και στον κορεσμένο ορίζοντα, επηρεάζοντας άμεσα την έκταση και την αποτελεσματικότητα των διεργασιών βιοαποδόμησης και προσρόφησης (Mohapatra et al., 2025; Sanusi et al., 2023).

6.3 Μελέτες προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων στην Ελλάδα, την Ευρώπη και τον κόσμο

Η παρουσία φαρμακευτικών υπολειμμάτων στα ευρωπαϊκά και τα παγκόσμια υδάτινα οικοσυστήματα έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα περιβαλλοντικής ρύπανσης και δημόσιας υγείας (Wilkinson et al., 2022). Η περιοχή της Μεσογείου παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς συνδυάζει υψηλή πληθυσμιακή πυκνότητα, έντονη τουριστική δραστηριότητα, αυξημένη πίεση στους υδατικούς πόρους και κλιματικές συνθήκες που επηρεάζουν σημαντικά τη μεταφορά, τη μετατροπή και τη βιοσυσσώρευση των φαρμακευτικών ρύπων (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Αντίστοιχες συνθήκες καταγράφονται και σε διεθνές επίπεδο με χαρακτηριστικά παραδείγματα αναπτυσσόμενες χώρες τις Ασίας όπως η Ινδία και το Πακιστάν, όπου η μη ελεγχόμενη απόρριψη αστικών και βιομηχανικών αποβλήτων οδηγεί σε υψηλά επίπεδα φαρμακευτικής ρύπανσης (Kamatham et al., 2024; Xu et al., 2022).

Στο πλαίσιο αυτό, οι σύγχρονες ερευνητικές μελέτες επικεντρώνονται όχι μόνο στην ποσοτικοποίηση γνωστών φαρμακευτικών ενώσεων αλλά και στην κατανόηση της περιβαλλοντικής τους συμπεριφοράς, της δημιουργίας προϊόντων μετασχηματισμού και της πιθανής οικοτοξικολογικής τους επίδρασης (Marcé et al., 2026; C. Nannou, Maroulas, et al., 2025). Παράλληλα, η διεθνής βιβλιογραφία επεκτείνει πλέον το ενδιαφέρον της σε multi-matrix αναλύσεις εξετάζοντας την κατανομή των ρύπων μεταξύ της υδατικής φάσης, των

ιζημάτων και των υδρόβιων οργανισμών (όπως τα μαλάκια), με σκοπό την ακριβέστερη εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου (Ramírez-Morales et al., 2021; Xu et al., 2022).

Έτσι, η εφαρμογή τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας έχει επιτρέψει τη μετάβαση από την αποκλειστικά στοχευμένη ανάλυση προς suspect και non-target screening προσεγγίσεις διευρύνοντας σημαντικά το αναλυτικό πεδίο των περιβαλλοντικών μελετών (Castaño-Trias et al., 2023). Την ίδια στιγμή για την παγκόσμια χαρτογράφηση της μόλυνσης λόγω φαρμακευτικών υπολειμμάτων κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη και επικύρωση ευρέων πολυ-υπολειμματικών μεθόδων με τη χρήση UHPLC-MS/MS ή UFLC-MS/MS, οι οποίες επιτρέπουν τον ταυτόχρονο προσδιορισμό δεκάδων διαφορετικών θεραπευτικών κλάσεων σε επίπεδα ιχνών (Kamatham et al., 2024; Wilkinson et al., 2022).

Οι σύγχρονες μελέτες παρουσιάζουν σημαντική μεθοδολογική διαφοροποίηση ως προς τις τεχνικές εκχύλισης, τους τύπους αναλυτών μαζών και τις στρατηγικές screening που εφαρμόζονται. Παράλληλα, διαμορφώνονται σαφείς τάσεις προς πιο αυτοματοποιημένες, πολυ-υπολειμματικές και περιβαλλοντικά βιώσιμες αναλυτικές προσεγγίσεις, σύμφωνα με τις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας (Domínguez-García et al., 2024; Marcé et al., 2026). Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζεται μια συγκριτική επισκόπηση κάποιων αντιπροσωπευτικών μελετών από την Ευρώπη, την Ελλάδα αλλά και τον κόσμο με έμφαση στις τεχνικές προκατεργασίας και ανίχνευσης που χρησιμοποιούνται, καθώς και στην αξιολόγηση των αναλυτικών επιδόσεων, όπως τα όρια ανίχνευσης, η κάλυψη ενώσεων και η πρακτική εφαρμογή των μεθόδων σε πραγματικά περιβαλλοντικά δείγματα.

Πίνακας 6. Σύγχρονες μελέτες προσδιορισμού φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα

Χώρα	Αναλύτες	Δείγμα	Μέθοδος προκατεργασίας	Τεχνική ανάλυσης	Πεδίο εφαρμογής	LOD	LOQ	Ανάκτηση	Πηγή
Κίνα	35 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα (Λίμνη)	SPE (Oasis HLB)	ESI-UHPLC-MS/MS (QqQ)	Target analysis:	0,01 to 1,1 ng/L	0,03 – 3,3 ng/L	70 - 125%	(Xu et al., 2022)
					- ποσοτικός προσδιορισμός σε νερό - αξιολόγηση της εποχικής διακύμανσής τους μεταξύ υγρής και ξηρής περιόδου - εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας από το νερό προς τους υδρόβιους οργανισμούς				
Κόστα Ρίκα	70 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμι)	SPE (Oasis HLB)	ESI-UHPLC-MS/MS (QqQ)	Target & screening analysis:	0,0125 – 0,1 μg/L	0,0125 – 0,2 ng/L	70-120%	(Ramírez-Morales et al., 2021)
					- ανάπτυξη μεθόδου για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών ενώσεων - παρακολούθηση φαρμακευτικών ουσιών σε αστικά επιβαρυνμένους ποταμούς - αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου και της οικοτοξικότητάς				
Ελλάδα	5 ψυχιατρικά φάρμακα	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμι)	SPE (Oasis HLB)	ESI-LC–LTQ/Orbitrap MS	Target analysis:	0,2 – 8 ng/L	0,8 - 25 ng/L	55,9– 110,3%	(C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025)
					βελτιστοποίηση παραμέτρων ESI–HRMS για τη διασφάλιση της ακριβούς ποσοτικοποίησης				

					- ανάπτυξη και επικύρωση μεθοδολογίας SPE-HRMS - διερεύνηση φαρμακευτικής ρύπανσης					
					Target analysis:					
Ισπανία	11 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμι)	SPE (Oasis HLB)	ESI-HPLC-MS/MS (QqQ)	- εντοπισμός των φαρμάκων στα δείγματα - ποσοτικός προσδιορισμός - αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου	2- 24 ng/L	8- 80 ng/L	33-91%	(Dominguez-García et al., 2023)	
					Target analysis:					
Κίνα	32 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Επιφανειακά ύδατα (Ποτάμι)	SPE (Oasis HLB)	ESI-HPLC–QqQ/LIT MS	- ανάπτυξη και επικύρωση μεθόδου SPE-HPLC–MS/MS για ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό - αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου	3 & 1839 ng/l	6 - 9970 ng/l	40-115%	(Yao et al., 2023)	
					Target analysis:					
Ινδία	11 αντιβιοτικά	Επιφανειακά & υπόγεια ύδατα	SPE (Oasis HLB)	ESI-UFLC-MS (QqQ)	- ανάπτυξη και επικύρωση γρήγορης και ευαίσθητης μεθόδου - αξιολόγηση της περιβαλλοντικής τους επιβάρυνσης	0,4419 – 0,4988 ng/L	2,22- 2,494 ng/L	57,62- 85,27%	(Kamatham et al., 2024)	
					Target analysis:					
Πακιστάν	8 φάρμακα διαφόρων κατηγοριών	Υπόγεια ύδατα	SPE (Oasis HLB)	ESI-HPLC-MS/MS (QqQ)	διερεύνηση της παρουσίας και της	0,01-1,1 ng/L	0,03-3,3 ng/L	37-121,6	(Khan et al., 2022)	

					• προέλευσης φαρμακευτικών ουσιών • αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων και των κινδύνων για την ανθρώπινη υγεία.					
					Target & screening analysis:					
					• παρακολούθηση φαρμακευτικών ουσιών σε 1.052 τοποθεσίες δειγματοληψίας από 258 ποτάμια σε 104 χώρες • κατανόηση της παγκόσμιας έκτασης της φαρμακευτικής ρύπανσης • εντοπισμός των πιο επιβαρυνμένων περιοχών	0,5 ng/L to 139 ng/L	23,57 ng/L	60–130%	(Wilkinson et al., 2022)	

6.4 Συγκριτική αξιολόγηση των μελετών για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων

Η συγκριτική αξιολόγηση των μεθοδολογιών που συναντώνται στην πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία αναδεικνύει με σαφήνεια τις τάσεις που επικρατούν στον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδατικά δείγματα καθώς και τη σταδιακή μετάβαση της αναλυτικής χημείας προς πιο ευαίσθητες, πολυ-υπολειμματικές και τεχνολογικά εξελιγμένες προσεγγίσεις. Όπως προκύπτει από τον **Πίνακα 6**, η σύγχρονη βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται από σημαντική εξέλιξη τόσο ως προς τις εφαρμοζόμενες τεχνικές προκατεργασίας των δειγμάτων όσο και προς τις εφαρμοζόμενες τεχνικές ανίχνευσης, γεγονός που αντανακλά τη σύνθετη φύση της φαρμακευτικής ρύπανσης και την ανάγκη προσαρμογής της αναλυτικής μεθοδολογίας στις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε οικοσυστήματος.

Η πλειονότητα των μελετών επικεντρώνεται στην παρακολούθηση επιφανειακών υδάτων, ποταμών και λιμνών, λόγω της άμεσης έκθεσής τους σε αστικά λύματα, γεωργικές απορροές και βιομηχανικές εκροές. Όσον αφορά το εύρος των αναλυόμενων ενώσεων παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τον στόχο της ανάλυσης. Οι κλασικές στοχευμένες αναλύσεις περιορίζονται συνήθως σε μικρό αριθμό ενώσεων υψηλού περιβαλλοντικού ενδιαφέροντος, όπως αντιβιοτικά, NSAIDs, καρδιαγγειακά και ψυχιατρικά φάρμακα. Χαρακτηριστικά, οι Khan et al. (2022) εστίασαν σε οκτώ φάρμακα σε υπόγεια ύδατα, ενώ οι Kamatham et al. (2024) επικεντρώθηκαν αποκλειστικά σε 11 αντιβιοτικά. Αντίθετα, πιο σύγχρονες πολυ-υπολειμματικές προσεγγίσεις επιδιώκουν την ευρύτερη δυνατή χαρτογράφηση του «φαρμακευτικού αποτυπώματος» των οικοσυστημάτων. Οι Xu et al. (2022) προσδιόρισαν 35 φαρμακευτικά σε νερό, ενώ η παγκόσμια μελέτη των Wilkinson et al. (2022) περιέλαβε 61 φαρμακευτικές ενώσεις. Αντίστοιχα, η μελέτη των C. Nannou, Efthymiou et al. (2025) υιοθετεί μια πολυ-υπολειμματική στρατηγική, ενσωματώνοντας ενώσεις της Ευρωπαϊκής Watch List αλλά και φαρμακευτικές κατηγορίες υψηλής κατανάλωσης, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη εικόνα της φαρμακευτικής ρύπανσης στη Β.Δ. Ελλάδα.

Στην προκατεργασία των δειγμάτων, η μη αυτόματη SPE εξακολουθεί να αποτελεί την κυρίαρχη τεχνική εμπλουτισμού και καθαρισμού στις περισσότερες μελέτες της βιβλιογραφίας. Η ευρεία χρήση πολυμερικών φυσιγγίων τύπου Oasis HLB επιβεβαιώνει τη μεγάλη αποτελεσματικότητά τους στην ταυτόχρονη συγκράτηση ενώσεων με διαφορετική

πολικότητα και φυσικοχημική συμπεριφορά (Ramírez-Morales et al., 2021; Wilkinson et al., 2022; Xu et al., 2022). Η SPE προσφέρει υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού, χαμηλά όρια ανίχνευσης και αποτελεσματικό καθαρισμό της μήτρας, στοιχεία απαραίτητα για την ανάλυση ιχνών σε επίπεδα ng/L. Παρόλα αυτά, η μέθοδος παρουσιάζει και μειονεκτήματα, όπως αυξημένο χρόνο προκατεργασίας, υψηλή κατανάλωση οργανικών διαλυτών και παραγωγή σημαντικής ποσότητας εργαστηριακών αποβλήτων. Η γενικότερη τάση της σύγχρονης αναλυτικής χημείας προς βιώσιμες και «πράσινες» πρακτικές αντικατοπτρίζεται στη σταδιακή εμφάνιση εναλλακτικών τεχνικών, όπως η Direct Injection. Η προσέγγιση της άμεσης έγχυσης, όπως παρουσιάζεται από τους Simarro-Gimeno et al. (2023), εκμεταλλεύεται την αυξημένη ευαισθησία των σύγχρονων συστημάτων QqQ-MS/MS ώστε να εξαλείψει πλήρως το στάδιο της εκχύλισης, μειώνοντας δραστικά τον χρόνο ανάλυσης, την κατανάλωση διαλυτών και το κόστος ανά δείγμα. Ωστόσο, η απουσία προσυγκέντρωσης περιορίζει αναπόφευκτα την ευαισθησία της μεθόδου και αυξάνει την καταπόνηση του χρωματογραφικού και φασματομετρικού συστήματος λόγω της απευθείας έγχυσης ακατέργαστου δείγματος.

Η σημαντικότερη διαφοροποίηση εντοπίζεται στην τεχνική ανίχνευσης. Σχεδόν το σύνολο της βιβλιογραφίας χρησιμοποιεί συστήματα LC-MS/MS ή UHPLC-MS/MS με αναλυτές QqQ, τα οποία εξακολουθούν να θεωρούνται το ιδανικό μέσο για στοχευμένη ποσοτική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Η λειτουργία MRM προσφέρει εξαιρετική εκλεκτικότητα και ευαισθησία, επιτρέποντας την επίτευξη ορίων ανίχνευσης στην περιοχή των ng/L ακόμη και σε ιδιαίτερα πολύπλοκες μήτρες. Επιπλέον, η σχεδόν καθολική χρήση ESI σε θετική ή αρνητική λειτουργία επιβεβαιώνει την καταλληλότητά του για την ανάλυση πολικών και θερμικά ασταθών ενώσεων. Η δυνατότητα ταχείας εναλλαγής μεταξύ ESI(+) και ESI(-) επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση ενώσεων με διαφορετικό χημικό χαρακτήρα μέσα στο ίδιο χρωματογραφικό run, αυξάνοντας σημαντικά την αποδοτικότητα των αναλύσεων (Yao et al., 2023). Παρά την κυριαρχία των συστημάτων QqQ στη περιβαλλοντικής παρακολούθηση ρουτίνας, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σαφής μετατόπιση προς τη χρήση HRMS, όπως οι αναλυτές Q-Orbitrap και Q-ToF. Στη μελέτη των C. Nannou, Efthymiou et al. (2025) ενσωματώνεται αυτή η σύγχρονη τάση μέσω της χρήσης SPE-LC-ESI-HRMS με αναλυτή Q-Orbitrap, διαφοροποιούμενη ουσιαστικά από τις περισσότερες βιβλιογραφικές εφαρμογές, επιτρέποντας τον προσδιορισμό ακριβούς μάζας με σφάλμα μικρότερο των 5 ppm εξασφαλίζοντας υψηλό επίπεδο αναλυτικής ακρίβειας. Επιπλέον, η συλλογή δεδομένων σε full scan παρέχει τη δυνατότητα retrospective analysis, suspect screening και non-target screening,

επιτρέποντας την αναζήτηση άγνωστων ενώσεων, μεταβολιτών και προϊόντων μετασχηματισμού χωρίς την ανάγκη προκαθορισμένων μεταπτώσεων.

Η αξιολόγηση των αναλυτικών επιδόσεων επιβεβαιώνει ότι η αναπτυχθείσα HRMS μεθοδολογία είναι πλήρως ανταγωνιστική έναντι των συμβατικών συστημάτων QqQ. Τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της μελέτης των C. Nannou, Efthymiou et al. (2025) (LOD: 0,2–8 ng/L και LOQ: 0,8–25 ng/L) βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο ή και χαμηλότερα από αντίστοιχες μελέτες LC-MS/MS της βιβλιογραφίας, όπως των Khan et al. (2022) και Ramírez-Morales et al. (2021). Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι οι σύγχρονοι αναλυτές Orbitrap μπορούν πλέον να συνδυάζουν την υψηλή διακριτική ικανότητα με εξαιρετική ευαισθησία, καταρρίπτοντας την παραδοσιακή αντίληψη ότι η HRMS υστερεί έναντι των QqQ σε επίπεδο ποσοτικής ανάλυσης. Παράλληλα, τα ποσοστά ανάκτησης της μεθόδου (55,9–110,3%) εμφανίζουν υψηλή σταθερότητα, επιβεβαιώνοντας την επιτυχή βελτιστοποίηση της SPE προκατεργασίας και την αποτελεσματική διαχείριση των matrix effects ακόμη και σε ιδιαίτερα απαιτητικές μήτρες.

Τέλος, η βιβλιογραφική σύγκριση αναδεικνύει ότι δεν υπάρχει μία καθολικά βέλτιστη αναλυτική προσέγγιση. Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής εξαρτάται από τον σκοπό της μελέτης, το είδος της μήτρας, το απαιτούμενο επίπεδο ευαισθησίας, τον αριθμό των αναλυόμενων ενώσεων, καθώς και τους περιορισμούς χρόνου και κόστους. Παρόλα αυτά, η συνολική κατεύθυνση της σύγχρονης περιβαλλοντικής αναλυτικής χημείας είναι σαφής: ανάπτυξη πολυ-υπολειμματικών, αυτοματοποιημένων και περιβαλλοντικά βιώσιμων μεθοδολογιών, με ολοένα μεγαλύτερη ενσωμάτωση τεχνικών υψηλής διακριτικής ικανότητας και προηγμένων στρατηγικών προκατεργασίας, ικανών να υποστηρίξουν τόσο τη στοχευμένη παρακολούθηση όσο και την ανακάλυψη νέων αναδυόμενων ρύπων στα υδάτινα οικοσυστήματα.

7. Συζήτηση και προοπτικές

7.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων της βιβλιογραφίας

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε ότι η παρουσία φαρμακευτικών υπολειμμάτων στα υδάτινα οικοσυστήματα αποτελεί πλέον ένα παγκόσμιο και διαρκώς εντεινόμενο περιβαλλοντικό ζήτημα. Οι φαρμακευτικές ενώσεις ανιχνεύονται σε επιφανειακά ύδατα και σε υπόγεια νερά ακόμη και σε συγκεντρώσεις ng/L, γεγονός που καταδεικνύει τόσο την εκτεταμένη χρήση τους όσο και την αδυναμία των ΕΕΛ να τις απομακρύνουν πλήρως (Ashiwaju et al., 2023; Wilkinson et al., 2022). Η συνεχής εισροή τους στο περιβάλλον οδηγεί στο φαινόμενο της ψευδο-επιμονής κατά το οποίο οι ενώσεις παραμένουν διαρκώς παρούσες παρά τους μηχανισμούς αποδόμησης (Jiang et al., 2023; Zhou et al., 2024).

Η βιβλιογραφία συγκλίνει στο ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμακευτικών ενώσεων όπως το $\log K_{ow}$, το pK_a και η διαλυτότητα καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την περιβαλλοντική τους τύχη, την κινητικότητα, τη βιοσυσώρευση και την τοξικότητά τους. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι οι διαδικασίες μετασχηματισμού, είτε βιοτικές είτε αβιοτικές, δεν οδηγούν στην ελάττωση της τοξικότητας των ρύπων. Αντιθέτως, συχνά σχηματίζονται προϊόντα μετασχηματισμού με αυξημένη επιμονή ή και υψηλότερη οικοτοξικότητα από τις μητρικές ενώσεις (Malvar et al., 2021; Reyes et al., 2021).

Σημαντικό συμπέρασμα της ανασκόπησης αποτελεί επίσης η σαφής τεχνολογική μετάβαση της περιβαλλοντικής αναλυτικής χημείας προς περισσότερο ευαίσθητες, αυτοματοποιημένες και με μικρότερο περιβαλλοντικό αντίκτυπο μεθόδους προκατεργασίας. Η ανάπτυξη τεχνικών μικροεκχύλισης, όπως η SPME, η DLLME, η SBSE και οι miniaturized SPE προσεγγίσεις επιβεβαιώνει το παραπάνω, καθώς επιτυγχάνουν τη μείωση της κατανάλωσης διαλυτών και του χρόνου ανάλυσης των εργαστηριακών διαδικασιών (Płotka-Wasyłka et al., 2023; Tay & See, 2025). Παρόλα αυτά, η SPE, κυρίως η μη αυτόματη, εξακολουθεί να αποτελεί τη βασική τεχνική προκατεργασίας λόγω της υψηλής απόδοσης εμπλουτισμού και του αποτελεσματικού καθαρισμού της μήτρας των δειγμάτων (Sadutto & Picó, 2020; Zanni et al., 2024).

Όσον αφορά τις τεχνικές ανίχνευσης, η LC-MS/MS με αναλυτές QqQ θεωρείται η ιδανική επιλογή για στοχευμένη ποσοτική ανάλυση λόγω της εξαιρετικής ευαισθησίας, εκλεκτικότητας και αξιοπιστίας της σε επίπεδα ng/L (Van Hoi et al., 2021; Yao et al., 2023). Η χρήση συστημάτων HRMS, όπως Q-Orbitrap και Q-ToF, αποκτά ολοένα και περισσότερο έδαφος καθώς επιτρέπει suspect και non-target screening, δηλαδή την ανίχνευση άγνωστων ενώσεων και προϊόντων μετασχηματισμού χωρίς προηγούμενη επιλογή αναλυτών-στόχων (Castaño-Trias et al., 2023; C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Η δυνατότητα αυτή θεωρείται κρίσιμη για τη χαρτογράφηση νέων φαρμακευτικών ουσιών που ίσως να μην υπάρχουν σε κάποια Watch List και την καταγραφή τους ως αναδυόμενους ρύπους. Με αυτό τον τρόπο καθίσταται δυνατή αλλά και με μεγαλύτερη ακρίβεια και σαφήνεια η οικοτοξικολογική αξιολόγηση και η εκτίμηση του κινδύνου μέσω δεικτών και υπολογιστικών εργαλείων (Anbarasu & Yuvraj, 2025; Zhou et al., 2024). Η τάση αυτή αντανακλά τη σύγχρονη ανάγκη σύνδεσης της αναλυτικής χημείας με την προστασία των οικοσυστημάτων και της δημόσιας υγείας.

7.2 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των υφιστάμενων αναλυτικών μεθόδων

Οι σύγχρονες αναλυτικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό φαρμακευτικών υπολειμμάτων στα υδάτινα περιβάλλοντα παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και αξιοπιστία, ωστόσο συνοδεύονται από σημαντικές τεχνικές και οικονομικές απαιτήσεις (Weerasooriyagedara et al., 2026). Η SPE-LC-MS/MS εξακολουθεί να κυριαρχεί στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς συνδυάζει υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού, χαμηλά όρια ανίχνευσης και αποτελεσματικό καθαρισμό της μήτρας του δείγματος. Η χρήση πολυμερικών προσροφητικών υλικών, όπως τα Oasis HLB επιτρέπει την ταυτόχρονη συγκράτηση ενώσεων με ευρύ φάσμα πολικότητας καθιστώντας τις μεθόδους αυτές κατάλληλες για πολυ-υπολειμματικές αναλύσεις. Παρά τα πλεονεκτήματα, η SPE παρουσιάζει και σημαντικούς περιορισμούς. Η διαδικασία απαιτεί μεγάλο όγκο δείγματος, υψηλή κατανάλωση οργανικών διαλυτών και χρονοβόρα στάδια προκατεργασίας, γεγονός που αυξάνει το λειτουργικό κόστος και το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της ανάλυσης. Επιπλέον, τα matrix effects εξακολουθούν να αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην LC-ESI-MS ανάλυση, καθώς τα συνεκχυλιζόμενα συστατικά μπορούν να προκαλέσουν καταστολή ή ενίσχυση του σήματος επηρεάζοντας την ακρίβεια της ποσοτικοποίησης (Benedetti et al., 2022). Για τον λόγο αυτό, η χρήση ισοτοπικά

επισημασμένων εσωτερικών προτύπων θεωρείται πλέον αναγκαία για την επίτευξη υψηλής αξιοπιστίας (Fan et al., 2020; Nannou et al., 2025).

Οι τεχνικές μικροεκχύλισης προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα στο πλαίσιο της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας. Μέθοδοι όπως η SPME και η DLLME μειώνουν δραστικά την κατανάλωση διαλυτών και τον χρόνο ανάλυσης, ενώ επιτρέπουν υψηλούς συντελεστές εμπλουτισμού ακόμη και με ελάχιστο όγκο δείγματος. Ωστόσο, αρκετές από αυτές τις τεχνικές παρουσιάζουν περιορισμένη αναπαραγωγιμότητα, μικρότερη χωρητικότητα προσροφητικού υλικού ή αυξημένη εξάρτηση από τη φυσικοχημική φύση των αναλυτών. Για παράδειγμα, η SPME περιορίζεται από τη χαμηλή ικανότητα φόρτισης της ίνας και την ευθραυστότητά της, ενώ η SBSE εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα για ιδιαίτερα πολικές ενώσεις (Alqarni, 2024; Daniels et al., 2020). Η τεχνική άμεσης έγχυσης προσφέρει εξαιρετικά υψηλή ταχύτητα και μηδενική σχεδόν κατανάλωση διαλυτών, όμως η απουσία σταδίου προσυγκέντρωσης οδηγεί σε υψηλότερα LOD και αυξημένη επιβάρυνση του αναλυτικού συστήματος (Simarro-Gimeno et al., 2023). Έτσι, παρότι είναι ιδανική για αναλύσεις ρουτίνας σε επιβαρυμένα δείγματα, δεν θεωρούνται κατάλληλες για εξαιρετικά καθαρά οικοσυστήματα ή για ultra-trace analysis.

Στο επίπεδο του προσδιορισμού των φαρμακευτικών υπολειμμάτων οι αναλυτές QqQ υπερτερούν σε στοχευμένη ποσοτικοποίηση λόγω της λειτουργίας MRM, η οποία προσφέρει εξαιρετική εκλεκτικότητα και ευαισθησία. Ωστόσο, περιορίζονται αυστηρά στις ενώσεις που έχουν επιλεγεί εκ των προτέρων, δηλαδή σε target αναλύσεις. Αντίθετα, τα συστήματα HRMS επιτρέπουν full scan και αναδρομική ανάλυση δεδομένων, καθιστώντας δυνατή την ανίχνευση άγνωστων ενώσεων και προϊόντων μετασχηματισμού. Παρά τα σημαντικά αυτά πλεονεκτήματα, η HRMS συνοδεύεται από ιδιαίτερα υψηλό κόστος εξοπλισμού, ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού και τεράστιο όγκο δεδομένων που απαιτεί προηγμένα λογισμικά και βάσεις δεδομένων για την ερμηνεία τους (Castaño-Trias et al., 2023; C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025).

7.3 Κενά στη βιβλιογραφία

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η βιβλιογραφία εξακολουθεί να παρουσιάζει ουσιαστικά κενά ως προς την κατανόηση της περιβαλλοντικής συμπεριφοράς και της οικοτοξικολογικής επίδρασης των φαρμακευτικών ουσιών. Ένα από τα

σημαντικότερα κενά αφορά τις υπο-μελετημένες κατηγορίες φαρμάκων. Η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώνεται σε ενώσεις που καταναλώνονται ευρέως από μεγάλο μέρος του πληθυσμού όπως τα NSAIDs, τα αντιβιοτικά και τα αντιεπιληπτικά, ενώ περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν για νεότερες θεραπευτικές κατηγορίες, όπως αντικαρκινικά, ανοσοκατασταλτικά, βιοφαρμακευτικά προϊόντα και ενδοκρινικοί διαταράκτες. Οι ενώσεις αυτές εμφανίζουν συχνά υψηλή βιολογική δραστικότητα ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, όμως η περιβαλλοντική τους τύχη παραμένει ελάχιστα κατανοητή. Ακόμη, η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώνεται στις μητρικές ενώσεις παραβλέποντας τα προϊόντα μετασχηματισμού και τους μεταβολίτες. Όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, τα προϊόντα μετασχηματισμού συχνά παρουσιάζουν αυξημένη επιμονή και απρόβλεπτη τοξικότητα, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις μπορούν να επανασχηματιστούν στη δραστική μητρική ουσία (Malvar et al., 2021). Επομένως, η αποκλειστική στόχευση των αρχικών φαρμάκων οδηγεί πιθανώς σε υποεκτίμηση του πραγματικού περιβαλλοντικού φορτίου.

Σημαντική έλλειψη δεδομένων παρατηρείται για τα υπόγεια ύδατα. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν σε επιφανειακά νερά και εκροές ΕΕΛ, ενώ τα υπόγεια συστήματα παραμένουν σχετικά ανεξερευνήτα, παρά τη σύνδεσή τους με το πόσιμο νερό και τη δημόσια υγεία (Khan et al., 2022). Η δυσκολία πρόσβασης, η αργή υδρογεωλογική μεταφορά και οι χαμηλές συγκεντρώσεις των ρύπων καθιστούν τις σχετικές αναλύσεις ιδιαίτερα απαιτητικές. Επιπλέον, εξακολουθεί να υπάρχει περιορισμένη ενσωμάτωση οικοτοξικολογικών δεδομένων στις αναλυτικές μελέτες. Πολλές εργασίες περιορίζονται στην ποσοτικοποίηση των ενώσεων χωρίς να αξιολογούν τη βιοδιαθεσιμότητα, τη βιοσυσσώρευση ή τη συνδυαστική δράση των μιγμάτων ρύπων στους υδρόβιους οργανισμούς.

Τέλος, παραμένει έντονη η ανάγκη για περισσότερο βιώσιμες και miniaturized αναλυτικές μεθόδους. Παρά τη σημαντική πρόοδο των μικροεκχυλίσεων, πολλές αναλυτικές διαδικασίες εξακολουθούν να βασίζονται σε μεγάλους όγκους οργανικών διαλυτών και αναλωσίμων, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τις αρχές της Πράσινης Αναλυτικής Χημείας.

7.4 Μελλοντικές τάσεις και προοπτικές

Οι μελλοντικές τάσεις στην περιβαλλοντική ανάλυση φαρμακευτικών υπολειμμάτων, λαμβάνοντας υπόψιν το πώς έχει διαμορφωθεί η βιβλιογραφία έως σήμερα, θα αναμενόταν να

κινηθούν προς τέσσερις βασικούς άξονες: τη βιώσιμη προκατεργασία, την ανάπτυξη έξυπνων προσροφητικών υλικών, την ευρεία αξιοποίηση της HRMS και την ενσωμάτωση ψηφιακών τεχνολογιών και τεχνητής νοημοσύνης στην επεξεργασία δεδομένων.

Στον τομέα της προκατεργασίας, η ανάπτυξη νέων προσροφητικών υλικών με νανοϋλικά θα μπορούσε να παίξει καθοριστικό ρόλο. Υλικά όπως το γραφένιο, τα MOFs, οι νανοσωλήνες άνθρακα και τα μαγνητικά νανοσωματίδια εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλή επιφάνεια προσρόφησης και δυνατότητα εκλεκτικής συγκράτησης συγκεκριμένων κατηγοριών ρύπων (Goncharov et al., 2025). Οι τεχνικές miniaturized SPE και μ-QuEChERS αναμένεται να επεκταθούν σημαντικά λόγω της μειωμένης κατανάλωσης διαλυτών και του χαμηλού κόστους λειτουργίας (Papadopoulou et al., 2025). Ιδιαίτερη έμφαση αξίζει επίσης να δοθεί στην ανάπτυξη πιο οικολογικών διαλυτών όπως DES και τα ILs, τα οποία αντικαθιστούν σταδιακά τους συμβατικούς οργανικούς διαλύτες που χαρακτηρίζονται από υψηλή τοξικότητα (Yang et al., 2025). Η εφαρμογή αυτών των υλικών αναμένεται να ενισχύσει σημαντικά τη βιωσιμότητα των αναλυτικών διαδικασιών. Επίσης, η αξιολόγηση της βιωσιμότητας με λογισμικά, όπως για παράδειγμα το AGREE, θα πρέπει να καθιερωθούν ως αναπόσπαστο κομμάτι της ανάπτυξης μιας μεθόδου. Με αυτό τον τρόπο η μέθοδος θα εξετάζεται ολιστικά, όχι μόνο για αναλυτικά κριτήρια, αλλά θα διασφαλίζεται το μειωμένο οικολογικό αποτύπωμα και η ασφάλεια του αναλυτή που την εφαρμόζει.

Στο επίπεδο των αναλυτικών τεχνικών, η HRMS φαίνεται να μπορεί να αποτελέσει την βασική μέθοδο ανίχνευσης σε μελλοντικές μελέτες. Οι δυνατότητες suspect και non-target screening καθιστούν εφικτή τη συνολική χαρτογράφηση του επιβαρυσμένου από φαρμακευτικά υπολείμματα υδάτινων οικοσυστημάτων, επιτρέποντας την αναγνώριση νέων ρύπων και άγνωστων μεταβολιτών χωρίς την ανάγκη προκαθορισμένων Watch List (C. Nannou, Efthymiou, et al., 2025). Η δυνατότητα retrospective analysis θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική, καθώς επιτρέπει την επανεξέταση παλαιών δεδομένων για νέους ρύπους που ενδέχεται να προκύψουν στο μέλλον. Παράλληλα, η ανάπτυξη υπολογιστικών εργαλείων, αλγορίθμων machine learning και αυτοματοποιημένων βάσεων δεδομένων θα μπορούσε να βελτιώσει σημαντικά την ερμηνεία των πολύπλοκων HRMS δεδομένων (Zhou et al., 2024). Η ενσωμάτωση τεχνητής νοημοσύνης στην αναγνώριση μοριακών προτύπων και προϊόντων μετασχηματισμού μπορεί να αποτελέσει μία από τις πλέον υποσχόμενες προοπτικές της σύγχρονης περιβαλλοντικής αναλυτικής χημείας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω για τις μεθόδους προκατεργασίας, για τους ίδιους λόγους θα πρέπει να ενσωματωθούν στο

development τέτοιων αναλυτικών μεθόδων και η αξιολόγηση της βιωσιμότητάς τους με τη χρήση των κατάλληλων λογισμικών.

Μελλοντικά θα πρέπει να ενισχυθεί η σύνδεση της αναλυτικής χημείας με την οικοτοξικολογία και την εκτίμηση κινδύνου. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εστιάζουν όχι μόνο στην ποσοτικοποίηση των ρύπων αλλά και στη συνολική αξιολόγηση των επιπτώσεών τους στα οικοσυστήματα μέσω βιοδεικτών, *in vitro* δοκιμών και μοντέλων πρόβλεψης τοξικότητας. Με αυτόν τον τρόπο, η περιβαλλοντική ανάλυση θα μεταβεί από την απλή ανίχνευση ρύπων σε μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση προστασίας της δημόσιας υγείας και των υδάτινων οικοσυστημάτων. Πέρα όμως από τις τεχνικές εξελίξεις, το μέλλον της περιβαλλοντικής χημείας οφείλει να ενσωματώσει την οπτική της περιβαλλοντικής βιοηθικής. Η παρουσία φαρμακευτικών ουσιών στο νερό επιβάλλει μια βαθύτερη ηθική ενασχόληση. Η τεχνολογική πρόοδος στην ανάλυση δεν πρέπει να αποτελεί αυτοσκοπό, αλλά το μέσο για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας μέσω της ποιότητας του πόσιμου νερού (Milovac, 2023). Η υιοθέτηση ενός ηθικού πλαισίου στη διαχείριση και την έρευνα των φαρμακευτικών ρύπων είναι απαραίτητη, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι διαθέσιμες αναλυτικές τεχνικές θα χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο για την προστασία του περιβάλλοντος και όχι απλώς ως μέσο καταγραφής της ρύπανσης (Milovac, 2023).

Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία αναδεικνύεται η ρύπανση των επιφανειακών και υπόγειων υδάτων από φαρμακευτικά προϊόντα ως ένα πολυπαραγοντικό και ιδιαίτερα σύνθετο περιβαλλοντικό πρόβλημα, το οποίο καταδεικνύει τον ρόλο των φαρμακευτικών ενώσεων ως αναδυόμενους οργανικούς ρύπους. Η αυξημένη κατανάλωση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων παγκοσμίως σε συνδυασμό με τις περιορισμένες δυνατότητες των συμβατικών εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων για την πλήρη απομάκρυνσή τους, οδηγεί στη συστηματική απελευθέρωση βιοδραστικών ενώσεων στο υδατικό περιβάλλον, επηρεάζοντας τόσο τα επιφανειακά όσο και τα υπόγεια υδατικά συστήματα.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν μια ιδιαίτερα ετερογενή κατηγορία οργανικών ρύπων, η οποία περιλαμβάνει ενώσεις με διαφορετική χημική δομή, πολικότητα, σταθερότητα και μηχανισμούς δράσης. Η ιδιαιτερότητά τους έγκειται στο γεγονός ότι έχουν σχεδιαστεί για να επιδρούν σε συγκεκριμένους βιολογικούς στόχους, γεγονός που συνεπάγεται ότι ακόμη και εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις μπορούν να προκαλέσουν βιολογικές αποκρίσεις σε μη στοχευμένους οργανισμούς. Αυτή η ιδιότητα διαφοροποιεί σημαντικά τα φαρμακευτικά προϊόντα από τους παραδοσιακούς ρύπους, καθιστώντας τα ιδιαίτερα κρίσιμα από οικολογική σκοπιά.

Η παρουσία φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον δεν περιορίζεται σε μεμονωμένες ενώσεις, αλλά αφορά πολύπλοκα μίγματα που προκύπτουν από την ταυτόχρονη χρήση πολλαπλών φαρμάκων στον ανθρώπινο πληθυσμό αλλά και στον ζωικό. Τα μίγματα αυτά μπορούν να παρουσιάσουν αθροιστική, συνεργιστική ή ακόμη και ανταγωνιστική τοξικότητα, γεγονός που καθιστά την εκτίμηση του πραγματικού περιβαλλοντικού κινδύνου ιδιαίτερα δύσκολη. Η αδυναμία πρόβλεψης των συνδυαστικών επιδράσεων των φαρμακευτικών ουσιών αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα επιστημονικά κενά στον τομέα της περιβαλλοντικής τοξικολογίας, όπως διαπιστώνεται από τη βιβλιογραφική έρευνα της παρούσας εργασίας.

Η είσοδος των φαρμακευτικών προϊόντων στο υδατικό περιβάλλον πραγματοποιείται κυρίως μέσω των αστικών και νοσοκομειακών λυμάτων, καθώς σημαντικό ποσοστό των δραστικών ουσιών αποβάλλεται είτε αμετάβλητο είτε ως ενεργοί μεταβολίτες μετά τη χορήγησή τους. Οι συμβατικές ΕΕΛ δεν έχουν σχεδιαστεί για την απομάκρυνση τους, με αποτέλεσμα την είσοδό τους σε επιφανειακά υδάτινα συστήματα και μέσω υδρολογικών διεργασιών τη μεταφορά τους

σε υπόγειους υδροφορείς. Η ανίχνευση φαρμακευτικών ουσιών σε υπόγεια και πόσιμα ύδατα επιβεβαιώνει τη δυνατότητά τους να διασχίζουν πολλαπλά περιβαλλοντικά στρώματα, γεγονός που αυξάνει τη σημασία τους ως ρύπων υψηλής προτεραιότητας.

Από φυσικοχημική άποψη, η συμπεριφορά των φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον καθορίζεται από ιδιότητες όπως η διαλυτότητα, ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης–νερού, η ιοντική κατάσταση και η ικανότητα προσρόφησης σε στερεές φάσεις. Οι ιδιότητες αυτές επηρεάζουν τη μεταφορά, την επιμονή και τη βιοδιαθεσιμότητα των ενώσεων στο υδατικό περιβάλλον, οδηγώντας σε μεγάλη διαφοροποίηση ως προς τον χρόνο παραμονής τους στα διάφορα περιβαλλοντικά διαμερίσματα. Επιπλέον, πολλές ενώσεις εμφανίζουν περιορισμένη βιοαποδομησιμότητα, ενώ άλλες υφίστανται μετασχηματισμούς που οδηγούν σε προϊόντα αποδόμησης συχνά άγνωστης τοξικότητας. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι η παρουσία στο περιβάλλον των φαρμακευτικών προϊόντων δεν αφορά μόνο τη μητρική ένωση, αλλά και τα προϊόντα μεταβολισμού και αποδόμησης, τα οποία συχνά δεν παρακολουθούνται συστηματικά. Τα προϊόντα αυτά μπορεί να διατηρούν βιολογική δραστηριότητα ή να αποκτούν διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες, μεταβάλλοντας τη χημική τους συμπεριφορά. Αυτό καθιστά την περιβαλλοντική αξιολόγηση ιδιαίτερα σύνθετη, καθώς απαιτείται η εξέταση ενός δυναμικού συστήματος μετασχηματισμών και όχι απλώς μεμονωμένων ουσιών.

Όσον αφορά την ανάλυση των φαρμακευτικών υπολειμμάτων, η ανίχνευσή τους σε περιβαλλοντικά δείγματα αποτελεί σημαντική πρόκληση λόγω των εξαιρετικά χαμηλών συγκεντρώσεων (ng/L–μg/L) και της υψηλής πολυπλοκότητας των μητρών. Η παρουσία οργανικής ύλης, ανόργανων ιόντων και άλλων ρύπων οδηγεί σε matrix effects, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια και την αναπαραγωγιμότητα των αναλυτικών μετρήσεων. Για τον λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί προηγμένες τεχνικές προκατεργασίας δείγματος, όπως η SPE και οι εκχυλίσσεις μικρής κλίμακας, οι οποίες σε συνδυασμό LC–MS/MS αποτελούν σήμερα τη βασική προσέγγιση στην περιβαλλοντική αναλυτική χημεία. Η συνεχής βελτίωση των αναλυτικών τεχνικών έχει επιτρέψει την ανίχνευση ολοένα και χαμηλότερων συγκεντρώσεων φαρμακευτικών ουσιών, αποκαλύπτοντας την εκτεταμένη παρουσία τους σε υδατικά συστήματα παγκοσμίως. Παρ' όλα αυτά, η ταυτόχρονη ποσοτικοποίηση μεγάλου αριθμού ετερογενών ενώσεων παραμένει πρόκληση, ενώ η έλλειψη τυποποιημένων πρωτοκόλλων δυσχεραίνει τη σύγκριση δεδομένων μεταξύ διαφορετικών μελετών (Galindo-Miranda et al., 2019).

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί τόσο σε επιστημονικό όσο και σε ρυθμιστικό επίπεδο, εξακολουθούν να υφίστανται σημαντικά κενά ως προς τα διαθέσιμα στοιχεία για τη παρουσία και την τύχη των φαρμακευτικών υπολειμμάτων. Ιδιαίτερα κρίσιμη είναι η περιορισμένη κατανόηση των μακροχρόνιων επιπτώσεων της χρόνιας έκθεσης σε χαμηλές συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ουσιών, καθώς και η ανεπαρκής μελέτη των επιπτώσεων των μιγμάτων ρύπων. Επιπλέον, η απουσία ολοκληρωμένων μοντέλων οικοτοξικολογικής αξιολόγησης περιορίζει τη δυνατότητα ακριβούς εκτίμησης του περιβαλλοντικού κινδύνου. Συνολικά, η ρύπανση των υδάτων από φαρμακευτικά προϊόντα αποτελεί ένα σύνθετο πρόβλημα στο οποίο συναντώνται η περιβαλλοντική χημεία, η αναλυτική επιστήμη και η περιβαλλοντική πολιτική. Η αποτελεσματική αντιμετώπισή του απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση που να συνδυάζει την ανάπτυξη προηγμένων αναλυτικών τεχνικών, τη βελτίωση των τεχνολογιών επεξεργασίας υδάτων και την ενίσχυση του κανονιστικού πλαισίου. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στην κατανόηση της συμπεριφοράς των φαρμακευτικών μιγμάτων στο περιβάλλον, καθώς και στην ανάπτυξη πιο βιώσιμων και πράσινων αναλυτικών και τεχνολογικών λύσεων, ώστε να διασφαλιστεί η προστασία των υδατικών πόρων και της δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφία

Alanazi, S. (2025). Recent Advances in Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC–MS) Applications in Biological and Applied Sciences. *Analytical Science Advances*, 6(1), e70024. <https://doi.org/10.1002/ansa.70024>

Alqarni, A. M. (2024). Analytical Methods for the Determination of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Solid and Liquid Environmental Matrices: A Review. *Molecules*, 29(16), 3900. <https://doi.org/10.3390/molecules29163900>

Anbarasu, K., & Yuvarajan, D. (2025). Pharmaceutical Pollution in Soil and Water and Its Impacts On Human Health and the Environment. *Water, Air, & Soil Pollution*, 236(13), 877. <https://doi.org/10.1007/s11270-025-08552-4>

Arenas, M., Martín, J., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2025). Automatised online SPE-LC-MS/MS method for the enantioselective determination of chiral β -blockers and antidepressants in wastewater. *Analytica Chimica Acta*, 1361, 344152. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2025.344152>

Ashiwaju, B. I., Uzougbo, C. G., & Orikpete, O. F. (2023). Environmental Impact of Pharmaceuticals: A Comprehensive Review. *Matrix Science Pharma*, 7(3), 85–94. https://doi.org/10.4103/mtsp.mtsp_15_23

Benedetti, B., Baglietto, M., MacKeown, H., Scapuzzi, C., Di Carro, M., & Magi, E. (2022). An optimized processing method for polar organic chemical integrative samplers deployed in seawater: Toward a maximization of the analysis accuracy for trace emerging contaminants. *Journal of Chromatography A*, 1677, 463309. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463309>

Castaño-Ortiz, J. M., Gago-Ferrero, P., Barceló, D., Rodríguez-Mozaz, S., & Gil-Solsona, R. (2024). HRMS-based suspect screening of pharmaceuticals and their transformation products in multiple environmental compartments: An alternative to target analysis? *Journal of Hazardous Materials*, 465, 132974. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132974>

Castaño-Trias, M., Rodríguez-Mozaz, S., & Buttiglieri, G. (2023). A decade of water monitoring in a Mediterranean region: Pharmaceutical prioritisation for an upgraded analytical methodology. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 20, 100850. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2023.100850>

- Cortese, M., Gigliobianco, M. R., Magnoni, F., Censi, R., & Di Martino, P. (2020). Compensate for or Minimize Matrix Effects? Strategies for Overcoming Matrix Effects in Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Technique: A Tutorial Review. *Molecules*, 25(13), 3047. <https://doi.org/10.3390/molecules25133047>
- Daniels, K. D., Park, M., Huang, Z., Jia, A., Flores, G. S., Lee, H. K., & Snyder, S. A. (2020). A review of extraction methods for the analysis of pharmaceuticals in environmental waters. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(21), 2271–2299. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1705723>
- De La Serna Calleja, M. Á., Bolado, S., Jiménez, J. J., & López-Serna, R. (2023). Performance critical comparison of offline SPE, online SPE, and direct injection for the determination of CECs in complex liquid environmental matrices. *Microchemical Journal*, 187, 108395. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108395>
- De Rosa, E., Arpaia, S., Michelina, S. V., Oliva, F., Medana, C., Calza, P., & Dal Bello, F. (2025). Development of an HPLC–HRMS Method for the Identification and Semi-Quantitation in River Water Samples of the Transformation Products Originated From Heterogeneous Photocatalysis of Antipsychotic Drugs. *Journal of Separation Science*, 48(10), e70299. <https://doi.org/10.1002/jssc.70299>
- Delgado, N., Orozco, J., Zambrano, S., Casas-Zapata, J. C., & Marino, D. (2023). Veterinary pharmaceutical as emerging contaminants in wastewater and surface water: An overview. *Journal of Hazardous Materials*, 460, 132431. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132431>
- Domínguez-García, P., Fernández-Ruano, L., Báguena, J., Cuadros, J., & Gómez-Canela, C. (2024). Assessing the pharmaceutical residues as hotspots of the main rivers of Catalonia, Spain. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(31), 44080–44095. <https://doi.org/10.1007/s11356-024-33967-7>
- Domínguez-García, P., Rodríguez, R. R., Barata, C., & Gómez-Canela, C. (2023). Presence and toxicity of drugs used to treat SARS-CoV-2 in Llobregat River, Catalonia, Spain. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(17), 49487–49497. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25512-9>
- Ebele, A. J., Abou-Elwafa Abdallah, M., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>

- Fabregat-Safont, D., Botero-Coy, A. M., Nieto-Juárez, J. I., Torres-Palma, R. A., & Hernández, F. (2023). Searching for pharmaceutically active products and metabolites in environmental waters of Peru by HRMS-based screening: Proposal for future monitoring and environmental risk assessment. *Chemosphere*, 337, 139375. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139375>
- Fan, X., Gao, J., Li, W., Huang, J., & Yu, G. (2020). Determination of 27 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water: The benefit of isotope dilution. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 14(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s11783-019-1187-3>
- Fernández-García, A., Martínez-Piernas, A. B., Moreno-González, D., Gilbert-López, B., & García-Reyes, J. F. (2024). Chemical profiling of organic contaminants in rural surface waters combining target and non-target LC-HRMS/MS analysis. *Science of The Total Environment*, 954, 176587. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176587>
- Firmansyah, M. L., Alwan, Y., & Ullah, N. (2025). A comprehensive review on the adsorptive removal of pharmaceutical pollutants: Occurrence, toxicology, molecular simulation and mechanistic insights. *Talanta Open*, 12, 100491. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2025.100491>
- Galindo-Miranda, J. M., Guízar-González, C., Becerril-Bravo, E. J., Moeller-Chávez, G., León-Becerril, E., & Vallejo-Rodríguez, R. (2019). Occurrence of emerging contaminants in environmental surface waters and their analytical methodology – a review. *Water Supply*, 19(7), 1871–1884. <https://doi.org/10.2166/ws.2019.087>
- Ghosh, R., Parde, D., Bhaduri, S., Rajpurohit, P., & Behera, M. (2024). Occurrence, fate, transport, and removal technologies of emerging contaminants: A review on recent advances and future perspectives. *CLEAN – Soil, Air, Water*, 52(12), 2300259. <https://doi.org/10.1002/clen.202300259>
- Goncharov, N. O., Tolmacheva, V. V., Melekhin, A. O., Biryukova, M. A., Apyari, V. V., & Dmitrienko, S. G. (2025). Dispersive Magnetic Solid-Phase Extraction of Magnetic Hypercrosslinked Polystyrene with Carbon Dioxide for the Multicomponent Extraction of Residues of 55 Veterinary Drugs from River Waters Before Their Determination by HPLC–MS/MS. *Journal of Analytical Chemistry*, 80(4), 623–633. <https://doi.org/10.1134/S1061934825700054>
- Gopal, C. M., Bhat, K., Praveenkumarreddy, Y., Shailesh, Kumar, V., Basu, H., Joshua, D. I., Singhal, R. K., & Balakrishna, K. (2020). Evaluation of selected pharmaceuticals and personal

care products in water matrix using ion trap mass spectrometry: A simple weighted calibration curve approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 185, 113214. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113214>

Hawash, H. B., Moneer, A. A., Galhoum, A. A., Elgarahy, A. M., Mohamed, W. A. A., Samy, M., El-Seedi, H. R., Gaballah, M. S., Mubarak, M. F., & Attia, N. F. (2023). Occurrence and spatial distribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the aquatic environment, their characteristics, and adopted legislations. *Journal of Water Process Engineering*, 52, 103490. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2023.103490>

Huang, X.-C., Ma, J.-K., & Wei, S.-L. (2020). Preparation and application of a novel magnetic molecularly imprinted polymer for simultaneous and rapid determination of three trace endocrine disrupting chemicals in lake water and milk samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(8), 1835–1846. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02431-z>

Jiang, L., Li, Y., Chen, Y., Yao, B., Chen, X., Yu, Y., Yang, J., & Zhou, Y. (2023). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the aquatic environment: Biototoxicity, determination and electrochemical treatment. *Journal of Cleaner Production*, 388, 135923. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.135923>

Jiao, W., He, X., Zhang, Z., Huo, Z., Zhu, F., & Zhou, Q. (2025). Enhanced extraction of negatively charged emerging contaminants by amine-modified amphiphilic materials-based solid phase microextraction fibers. *Journal of Chromatography A*, 1756, 466083. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466083>

Kadadou, D., Tizani, L., Alsafar, H., & Hasan, S. W. (2024). Analytical methods for determining environmental contaminants of concern in water and wastewater. *MethodsX*, 12, 102582. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.102582>

Kamatham, S., Seeralan, M., Sekar, U., & Kuppusamy, S. (2024). Development and Validation of UFLC-MS/MS Analytical Method for the Simultaneous Quantification of Antibiotic Residues in Surface Water, Groundwater, and Pharmaceutical Waste Water Samples from South India. *ACS Omega*, acsomega.3c08566. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08566>

Khan, H. K., Rehman, M. Y. A., Junaid, M., Lv, M., Yue, L., Haq, I., Xu, N., & Malik, R. N. (2022). Occurrence, source apportionment and potential risks of selected PPCPs in groundwater used as a source of drinking water from key urban-rural settings of Pakistan.

Science of The Total Environment, 807, 151010.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151010>

Kiranparahita, E. A., Rahman, N. A., & Mwangi, J. (2026). Occurrence, Risks, and Treatment of Pharmaceutical Contaminants in Malaysia's Aquatic Systems. *Industrial and Domestic Waste Management*, 6(1), 1–14. <https://doi.org/10.53623/idwm.v6i1.869>

Letsoalo, M. R., Sithole, T., Mufamadi, S., Mazhandu, Z., Sillanpaa, M., Kaushik, A., & Mashifana, T. (2023). Efficient detection and treatment of pharmaceutical contaminants to produce clean water for better health and environmental. *Journal of Cleaner Production*, 387, 135798. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.135798>

Li, X., Shen, X., Jiang, W., Xi, Y., & Li, S. (2024). Comprehensive review of emerging contaminants: Detection technologies, environmental impact, and management strategies. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 278, 116420. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116420>

Malvar, J. L., Santos, J. L., Martín, J., Aparicio, I., & Alonso, E. (2021). Occurrence of the main metabolites of the most recurrent pharmaceuticals and personal care products in Mediterranean soils. *Journal of Environmental Management*, 278, 111584. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111584>

Marcé, R. M., Borrull, F., & Fontanals, N. (2026). New trends in extraction of drugs from environmental water samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 197, 118708. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2026.118708>

Mejías, C., Luis Santos, J., Martín, J., Aparicio, I., & Alonso, E. (2023). Automatised on-line SPE-chiral LC-MS/MS method for the enantiomeric determination of main fluoroquinolones and their metabolites in environmental water samples. *Microchemical Journal*, 185, 108217. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108217>

Milovac, T. (2023). Pharmaceuticals in the Water: The Need for Environmental Bioethics. *Journal of Medical Humanities*, 44(2), 245–250. <https://doi.org/10.1007/s10912-022-09774-x>

Mohapatra, S., Tong, X., Mukherjee, S., Dubey, M., Subhash, S., Luhua, Y., Van Der Hoek, J. P., & Gin, K. Y.-H. (2025). Comprehensive insights on the detection, occurrence and modelling of pharmaceuticals in surface water, groundwater, and drinking water treatment plants. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 18, 100707. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2025.100707>

- Molnarova, L., Halesova, T., Vaclavikova, M., & Bosakova, Z. (2023). Monitoring Pharmaceuticals and Personal Care Products in Drinking Water Samples by the LC-MS/MS Method to Estimate Their Potential Health Risk. *Molecules*, 28(15), 5899. <https://doi.org/10.3390/molecules28155899>
- Morin-Crini, N., Lichtfouse, E., Liu, G., Balaram, V., Ribeiro, A. R. L., Lu, Z., Stock, F., Carmona, E., Teixeira, M. R., Picos-Corrales, L. A., Moreno-Piraján, J. C., Giraldo, L., Li, C., Pandey, A., Hocquet, D., Torri, G., & Crini, G. (2022). Worldwide cases of water pollution by emerging contaminants: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 20(4), 2311–2338. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01447-4>
- Mostafa, A., Shaaban, H., Alqarni, A., Al-Ansari, R., Alrashidi, A., Al-Sultan, F., Alsulaiman, M., Alsaif, F., & Aga, O. (2023). Multi-class determination of pharmaceuticals as emerging contaminants in wastewater from Eastern Province, Saudi Arabia using eco-friendly SPE-UHPLC-MS/MS: Occurrence, removal and environmental risk assessment. *Microchemical Journal*, 187, 108453. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108453>
- Munzhelele, E. P., Mudzielwana, R., Ayinde, W. B., & Gitari, W. M. (2024). Pharmaceutical Contaminants in Wastewater and Receiving Water Bodies of South Africa: A Review of Sources, Pathways, Occurrence, Effects, and Geographical Distribution. *Water*, 16(6), 796. <https://doi.org/10.3390/w16060796>
- Nannou, C., Efthymiou, C., Boti, V., & Albanis, T. (2025). Unveiling the pharmaceutical footprint in freshwater and seawater: HRMS method optimization, validation, and uncertainty estimation. *Microchemical Journal*, 210, 112933. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.112933>
- Nannou, C. I., Kosma, C. I., & Albanis, T. A. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in surface waters: Analytical method development and environmental risk assessment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 95(13), 1242–1262. <https://doi.org/10.1080/03067319.2015.1085520>
- Nannou, C., Maroulas, K. N., Tsamtzidou, C., Ladomenou, K., & Kyzas, G. Z. (2025). Photocatalytic degradation of veterinary antibiotics in wastewaters: A review. *Science of The Total Environment*, 966, 178765. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.178765>
- Ngoc Phuong Linh, P., Vu-Cam, T., Chu, D. B., & Van Hoi, B. (2025). A modified QuEChERS method for quantifying pharmaceutical residues in sediments collected in West Lake, Yen So

Lake and Red River (Hanoi) in North Vietnam. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 105(19), 7622–7634. <https://doi.org/10.1080/03067319.2025.2451805>

Osuoha, J. O., Anyanwu, B. O., & Ejileugha, C. (2023). Pharmaceuticals and personal care products as emerging contaminants: Need for combined treatment strategy. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 9, 100206. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100206>

Paíga, P., Correia-Sá, L., Correia, M., Figueiredo, S., Vieira, J., Jorge, S., Silva, J. G., & Delerue-Matos, C. (2024). Temporal Analysis of Pharmaceuticals as Emerging Contaminants in Surface Water and Wastewater Samples: A Case Study. *Journal of Xenobiotics*, 14(3), 873–892. <https://doi.org/10.3390/jox14030048>

Papadopoulou, A., Boti, V., & Nannou, C. (2025). Towards Greener Sample Preparation: A Review on Micro-QuEChERS Advances and Applications in Food, Environmental, and Biological Matrices. *Separations*, 12(12), 339. <https://doi.org/10.3390/separations12120339>

Pérez-Lemus, N., López-Serna, R., Pérez-Elvira, S. I., & Barrado, E. (2022). Analysis of 60 pharmaceuticals and personal care products in sewage sludge by ultra-high performance liquid chromatography and tandem mass spectroscopy. *Microchemical Journal*, 175, 107148. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.107148>

Plotka-Wasyłka, J., Jatkowska, N., Paszkiewicz, M., Caban, M., Fares, M. Y., Dogan, A., Garrigues, S., Manousi, N., Kalogiouri, N., Nowak, P. M., Samanidou, V. F., & De La Guardia, M. (2023). Miniaturized Solid Phase Extraction techniques for different kind of pollutants analysis: State of the art and future perspectives – PART 1. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 162, 117034. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117034>

Ramírez-Morales, D., Masís-Mora, M., Montiel-Mora, J. R., Cambronero-Heinrichs, J. C., Pérez-Rojas, G., Tormo-Budowski, R., Méndez-Rivera, M., Briceño-Guevara, S., Gutiérrez-Quirós, J. A., Arias-Mora, V., Brenes-Alfaro, L., Beita-Sandí, W., & Rodríguez-Rodríguez, C. E. (2021a). Multi-residue analysis of pharmaceuticals in water samples by liquid chromatography- mass spectrometry: Quality assessment and application to the risk assessment of urban-influenced surface waters in a metropolitan area of Central America. *Process Safety and Environmental Protection*, 153, 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2021.07.025>

Reyes, N. J. D. G., Geronimo, F. K. F., Yano, K. A. V., Guerra, H. B., & Kim, L.-H. (2021). Pharmaceutical and Personal Care Products in Different Matrices: Occurrence, Pathways, and Treatment Processes. *Water*, 13(9), 1159. <https://doi.org/10.3390/w13091159>

- Rogowska, W., & Kaczyński, P. (2025). Graphene Oxide-Supported QuEChERS Extraction Coupled with LC-MS/MS for Trace-Level Analysis of Wastewater Pharmaceuticals. *Applied Sciences*, 15(15), 8441. <https://doi.org/10.3390/app15158441>
- Royano, S., Escobar-Arnanz, J., Navarro, I., De La Torre, A., & Martínez, M. Á. (2026). Pharmaceutical footprint in the river ecosystem: Suspect screening approach with high resolution mass spectrometry. *Environmental Pollution*, 395, 127795. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2026.127795>
- Sadutto, D., & Picó, Y. (2020). Sample Preparation to Determine Pharmaceutical and Personal Care Products in an All-Water Matrix: Solid Phase Extraction. *Molecules*, 25(21), 5204. <https://doi.org/10.3390/molecules25215204>
- Santhosh, K., Thiraviyam, P., Christupaul Roseline, P., Kannan, K., Ganapathy, D., & Sivaperumal, P. (2025). Exploring the silent threats of pharmaceutical contaminants in indian seas: Monitoring, biological impact, and sustainable mitigation. *Chemosphere*, 392, 144750. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2025.144750>
- Sanusi, I. O., Olutona, G. O., Wawata, I. G., & Onohuean, H. (2023). Occurrence, environmental impact and fate of pharmaceuticals in groundwater and surface water: A critical review. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(39), 90595–90614. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-28802-4>
- Simarro-Gimeno, C., Garlito, B., Pitarch, E., & Hernández, F. (2023). Evaluation of direct sample injection as a fast, no-sample handling, approach for the LC-MS/MS monitoring of pharmaceuticals in different water matrices. *Microchemical Journal*, 193, 108985. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108985>
- Szarka, A., Vnuková, L., Keršňáková, Z., Viktorová, N., & Hrouzková, S. (2024). Contamination with Pharmaceuticals in Aquatic Environment: Focus on Analytical Methodologies. *Applied Sciences*, 14(19), 8645. <https://doi.org/10.3390/app14198645>
- Tay, K. S. J., & See, H. H. (2025). Recent Advances in Dispersive Liquid-Liquid Microextraction for Pharmaceutical Analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 55(3), 559–580. <https://doi.org/10.1080/10408347.2023.2299280>
- Tegegne, A. A., Mekasha, Y. T., Ayu, A. A., Hasen, G., & Suleman, S. (2024). A review on emerging pharmaceutical residues in Ethiopia: Occurrence, ecotoxicological aspects, and

regulatory concerns. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1499487. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1499487>

Uluseker, C., Lofts, S., & Harrison, S. (2025). Advances and challenges in modelling the environmental fate and exposure of pharmaceuticals: A comprehensive review. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 27(12), 3700–3724. <https://doi.org/10.1039/D5EM00449G>

Van Hoi, B., Vu, C.-T., Phung-Thi, L.-A., Thi Nguyen, T., Nguyen, P. T., Mai, H., Le, P.-T., Nguyen, T.-H., Thanh Duong, D., Nguyen Thi, H., Le-Van, D., & Chu, D. B. (2021). Determination of Pharmaceutical Residues by UPLC-MS/MS Method: Validation and Application on Surface Water and Hospital Wastewater. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/6628285>

Vumazonke, S., Khamanga, S. M., & Ngqwala, N. P. (2020). Detection of Pharmaceutical Residues in Surface Waters of the Eastern Cape Province. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 4067. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114067>

Wang, Y., Li, J., Sun, D., Yang, S., Liu, H., & Chen, L. (2021). Strategies of dispersive liquid-liquid microextraction for coastal zone environmental pollutant determination. *Journal of Chromatography A*, 1658, 462615. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462615>

Wang, Y.-Q., Hu, L.-X., Zhao, J.-H., Han, Y., Liu, Y.-S., Zhao, J.-L., Yang, B., & Ying, G.-G. (2022). Suspect, non-target and target screening of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in a drinking water system. *Science of The Total Environment*, 808, 151866. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151866>

Weerasooriyagedara, M., Partington, J. M., Alghamdi, W., Akele, M. L., Freguia, S., & Clarke, B. O. (2026). Development and validation of a multi-class solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry method for emerging contaminants in water. *Journal of Chromatography A*, 1768, 466655. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466655>

Wilkinson, J. L., Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Leung, K. M. Y., Lai, R. W. S., Galbán-Malagón, C., Adell, A. D., Mondon, J., Metian, M., Marchant, R. A., Bouzas-Monroy, A., Cuni-Sanchez, A., Coors, A., Carriquiriborde, P., Rojo, M., Gordon, C., Cara, M., Moermond, M., Duarte, T., ... Teta, C. (2022). Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(8), e2113947119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119>

- Williams, M. L., Olomukoro, A. A., Emmons, R. V., Godage, N. H., & Gionfriddo, E. (2023). Matrix effects demystified: Strategies for resolving challenges in analytical separations of complex samples. *Journal of Separation Science*, 46(23), 2300571. <https://doi.org/10.1002/jssc.202300571>
- Xu, X., Xu, Y., Xu, N., Pan, B., & Ni, J. (2022). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water, sediment and freshwater mollusks of the Dongting Lake downstream the Three Gorges Dam. *Chemosphere*, 301, 134721. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134721>
- Yang, X.-B., Dong, J.-Y., Ma, C.-Y., Zhang, H., Li, Q.-Q., Han, W.-C., & Chen, D. (2025). High-fold enrichment and analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs from large-volume environmental water using deep eutectic solvent-based kapok fiber-supported liquid microextraction. *Microchemical Journal*, 218, 115153. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.115153>
- Yao, W., Ge, J., Hu, Q., Ma, J., Yuan, D., Fu, X., Qi, Y., & Volmer, D. A. (2023). An advanced LC–MS/MS protocol for simultaneous detection of pharmaceuticals and personal care products in the environment. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 37(1), e9397. <https://doi.org/10.1002/rcm.9397>
- Yusof, R. M., Othman, N. Z., Hanapi, N. S. M., Kamaruzaman, S., Mahmood, W. A. W., & Anis, A. L. (2025). Recent Advances in Ionic Liquid-Modified Graphene Oxide as A QuEChERS Compatible Sorbent for Pharmaceutical Analysis of Water Samples. *Trends in Sciences*, 22(10), 10675. <https://doi.org/10.48048/tis.2025.10675>
- Zanni, S., Cammalleri, V., D'Agostino, L., Protano, C., & Vitali, M. (2024). Occurrence of pharmaceutical residues in drinking water: A systematic review. *Environmental Science and Pollution Research*, 32(16), 10436–10463. <https://doi.org/10.1007/s11356-024-34544-8>
- Zhao, J., He, X., Lei, Y., Liu, W., Zhang, L., Gan, W., & Xue, N. (2024). Organic suspension droplet solid-phase dispersive liquid–liquid microextraction ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of antibiotic residues in water samples. *Microchemical Journal*, 206, 111459. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.111459>
- Zhou, Q., Chen, H., Liu, G., & Wang, X. (2024). Occurrence, sustainable treatment technologies, potential sources, and future prospects of emerging pollutants in aquatic

environments: A review. *Frontiers in Environmental Science*, 12, 1455377.
<https://doi.org/10.3389/fenvs.2024.1455377>

Zubarev, R. A., & Makarov, A. (2013). Orbitrap Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 85(11), 5288–5296. <https://doi.org/10.1021/ac4001223>

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.