

**OPTIMIZAREA PROCESULUI DE OXIDARE CATALITICĂ A CONTAMINANȚILOR
EMERGENȚI FARMACEUTICI (AMOXICILINA) ÎN SOLUȚIE APOASĂ**

**OPTIMIZATION OF THE CATALYTIC OXIDATION PROCESS OF EMERGING
PHARMACEUTICAL CONTAMINANTS (AMOXICILLIN) IN AQUEOUS SOLUTION**

**Larisa MOCANU¹,
Gheorghe DUCA²,
Maria GONTA¹,
Vera MATVEEVICI¹,
Veronica PORUBIN-SCHIMATOR¹**

¹ Universitatea de Stat din Moldova

² Institutul de Chimie

E-mail: lmdordea@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3306-5292

Rezumat: Acest articol descrie un studiu de oxidare al amoxicilinei cu reagentul Fenton în mediul acid. Deoarece aceste reziduuri medicamentoase sunt ne-biodegradabile, oxidarea catalitică ar putea fi o alternativă de tratament foarte eficientă. Obiectivul principal al acestei cercetări a fost optimizarea parametrilor ce influențează procesul de oxidare al AMX. Au fost realizate mai multe studii experimentale pentru a determina efectul degradării/mineralizării și concentrațiile optime de H₂O₂ și catalizator. Concentrațiile inițiale ale substanțelor reactante au fost variate în intervalul: 0,01 – 0,3 mM pentru Fe (II) și 1 – 5 mM pentru H₂O₂. PH-ul a fost ajustat la valoarea 2,2 utilizând H₂SO₄ de 0,1 N.

În rezultatul cercetărilor de laborator, s-a constatat că raportul dintre Fe²⁺: H₂O₂: AMX este de 1:10:2. S-a ajuns la concluzia că efectul de răspuns al fiecărei variabile independente depinde de valoarea celeilalte, datorită existenței interacțiunilor încrucișate. Astfel, oricare dintre parametrii studiați ar putea influența pozitiv sau negativ degradarea amoxicilinei.

Ca urmare a procesului de optimizare al parametrilor fizico–chimici, s-a obținut că rata maximă de mineralizare/oxidare a amoxicilinei a fost de 99%, iar rata de degradare a AMX– 88%.

Cuvinte cheie: amoxicilina, oxidare catalitică, reagent Fenton, soluții model

Abstract: This paper describes a study of catalytic oxidation of AMX by Fenton process in aqueous solution. These chemicals may not biodegrade and under such conditions, chemical oxidation could be a very effective treatment alternative. The primary objective of this research was to optimize the parameters that influence the oxidation process of AMX evaluate the degradation of AMX by Fenton reagent. Several experimental studies have been performed in order to determine the degradation/mineralization effect and optimal concentrations of oxidant and catalyst. The initial concentrations of the reactants ranged from 0.01 to 0.3 mM for Fe (II) and 1 to 5 mM for H₂O₂. The pH value was adjusted to 2.2 using 0.1 N H₂SO₄.

As a result of laboratory research, it was found that the ratio of Fe²⁺: H₂O₂: AMX is 1: 10: 2. It was concluded that the response effect of each independent variable depends on the value of the other, due to the existence of cross-interactions. Thus, any of the parameters studied could positively or negatively influence the degradation of amoxicillin.

As a result of the optimization process of the physic-chemical parameters, it was obtained that the maximum mineralization/oxidation rate of amoxicillin has been 99%, and the degradation rate of AMX– 88%.

Key words: amoxicillin, catalytic oxidation, Fenton reagent, synthetic system

Introducere

În ultimele decenii s-a demonstrat că compușii farmaceutici ce se regăsesc în apele reziduale au un impact ecologic negativ asupra mediului ambiant. Prin urmare, s-au constatat că unele bacterii și gene sunt rezistente la antibiotice [9,25] deoarece s-au observat efecte letale asupra organismelor acvatice, interferențe în descompunerea naturală a materiei organice, diversitate redusă de comunități microbiene din diferite compartimente de mediu [10,20,23].

Datorită potențialului lor de bioacumulare și de natură persistentă acești compuși au timp de

existență și activitate mai lungă în mediu. Substanțele medicamentoase se regăsesc în efluenții din stațiile de epurare a apelor uzate, iar datorită ne-biodegradabilității pătrund în apele naturale în concentrații ce variază de la $\mu\text{g/L}$ până la ng/L [9,18]. Mai multe studii arată că, în general, eliminarea medicamentelor în stațiile de epurare este incompletă. De exemplu, pentru carbamazepină s-a observat o îndepărtare de 7%, în timp ce pentru acidul acetilsalicilic s-a obținut 99% îndepărtare. Studiile arată că peștii tineri din specia *Rutilus*, expuși la concentrații treptate de medicamente din efluenții reziduali timp de 150 de zile, au suferit modificări ale sistemului reproductiv; masculii speciilor au suferit o feminizare permanentă. Într-un studiu privind efectul toxic al SM asupra algelor (are loc inhibarea creșterii) s-a dovedit că amoxicilina este foarte toxică pentru cianofitele *Synechococcus leopolensis* [17].

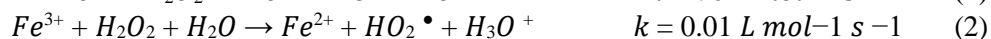
Pentru îndepărtarea poluanților din apele poluate sunt utilizate tehnologiile convenționale de epurare, cum ar fi filtrarea prin nisip, coagularea sau flocularea chimică, clorarea, adsorbția, procesele cu membrană și tratamentele combinate [10,20]. Însă, aceste metode au o eficiență scăzută în ceea ce privește eliminarea/degradarea poluanților medicamentoși și, prin urmare, trebuie explorate tehnici moderne cu o funcționare eficientă, atât din punct de vedere al costurilor, cât și prietenoasă cu mediul [25].

Procesele de oxidare avansate (POA) precum fotocataliza, oxidarea cu reagentul Fenton, ozonarea etc. sunt câteva dintre opțiunile promițătoare, viabile și durabile pentru degradarea lor [7]. Deși energia/produsul chimic sau ambele sunt esențiale pentru POA, aceste metode vizează degradarea/mineralizarea completă a poluanților persistenți, ceea ce nu produce toxicitate reziduală. Având în vedere eficiența ridicată în ceea ce privește degradarea, natura non-toxică, viabilitatea universală și acceptabilitatea, POA-urile au devenit o opțiune promițătoare pentru tratamentul eficient al substanțelor chimice cu caracter persistent.

Dintre POA, s-a dovedit că procesele care implică reacțiile Fenton sunt destul de eficiente în eliminarea medicamentelor [11,13]. Aceste procese au capacitatea de a produce radicali oxidanți extrem de activi și non-selectivi, cum ar fi radicalii hidroxil, care au un potențial de 2,8 V capabili să oxideze un grup larg de poluanți organici și să-i descompună în produse inofensive cu ar fi CO_2 și H_2O [22,23,25].

Procedul de oxidare cu reagentul Fenton este o metodă convenabilă de laborator însă, este foarte important optimizarea condițiilor operaționale pentru a obține cel mai bun rezultat posibil. [1,4,7]. Aceasta va permite creșterea numărului de investigații pe baza oxidării amoxicilinei cu reagentul Fenton abordând diferite obiective [3,11].

Oxidarea poluanților cu reagentul Fenton constă în interacțiunea ionilor feroși (Fe^{2+}) cu H_2O_2 , generând ioni ferici (Fe^{3+}) și radicali hidroxil (Ecuția 1). Ionii de Fe^{3+} formați sunt reduși la Fe^{2+} , conform ecuației 2, dar această reacție are o constantă de viteză mică (k) față de procesul foto-Fenton care diferă prin apariția reducerii fotochimice a Fe^{3+} la hidro-complecși - $[\text{Fe}(\text{OH})^{2+}]$ (valoarea pH-ului 3), astfel regenerându-se ionii Fe^{2+} , așa cum se arată în Ecuția 3, cu o constantă semnificativă a vitezei, în funcție de puterea sursei de radiații UV aplicate [12,17,19].



Un efluent rezidual care are valoarea CCO (consumul chimic de oxigen)=1395 mg/L, COT (carbon organic total)= 920 mg/L și CBO₅ (consumul biochimic de oxigen)=0,0 mg/L a fost oxidat cu reagentul Fenton (pH =2,5; raport molar $\text{Fe}^{2+}:\text{H}_2\text{O}_2=1:20$) și ozon (la pH=11,5), iar în rezultat s-a constatat că antibioticul poate fi eliminat complet din soluțiile apoase după o oxidare avansată de 40 min, aplicând reactivul Fenton (raport molar $\text{Fe}^{2+}:\text{H}_2\text{O}_2 = 1:20$), cât și prin procesul de ozonare alcalină (la pH = 11,5) [1]. La fel, au fost studiate procesele Fenton și foto-Fenton, evaluând-se degradarea amoxicilinei în condiții optime de operare: raportul molar dintre CCO/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ este de 1: 3: 0,30 în mediul acid (pH=2,5-3,0). Astfel că, pentru a oxida 104 mg/L de AMX cu reagentul Fenton a fost necesare doar 2 minute, iar valoarea CCO s-a redus 82 % și biodegradabilitatea CBO s-a îmbunătățit până la 55 % [5,8].

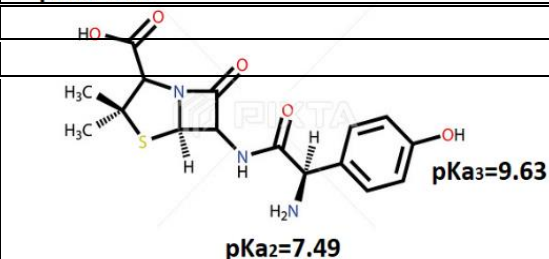
Într-un alt studiu [11] s-a concluzionat că concentrația de ioni feroși și temperatura au fost variabilele care au influențat cel mai mult oxidarea AMX. Prin urmare, degradarea a 450 $\mu\text{g/L}$ de amoxicilină a fost posibilă după 30 min de reacție la temperatura camerei în prezența reagentului Fenton, valorile caruia au variat la 3,50 până la 4,28 mg/L pentru peroxid de hidrogen și de la 254 până la 350 $\mu\text{g/L}$ pentru catalizator. O eficiență de 60 % a rezultat la oxidarea AMX cu concentrația de 50 mg/L, prin utilizarea 0,5 g/L de fier metalic și 6,6 mM de peroxid de hidrogen la temperatura de 25°C [15]. La mărirea temperaturii cu 5°C, aceleași sistem (450 $\mu\text{g/L}$) s-a degradat cu 87%, iar valoarea CCO a scăzut cu 72 % [26].

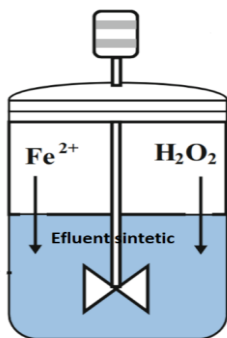
Utilizarea ozonului în procesul de oxidare al medicamentelor este destul de costisitoare, pe de o parte, iar pe de altă parte, acest reagent este toxic. În acest context, scopul principal al studiului este de a micșora timpul de tratare al AMX prin utilizarea reagentului Fenton și de a optimiza parametrii fizico-chimici în procesul de oxidare/mineralizare a AMX prin determinarea timpului de reacție, valoarea optimă de pH, concentrația optimă de peroxid de hidrogen, precum și concentrația ionilor de fier (II) care se utilizează în calitate de catalizator.

Metodologia cercetării

Reactivi. Toate substanțele chimice utilizate în lucrarea de față au fost chimic pure. Amoxicilina sub forma de pulbere cu specificațiile din tabelul 1, a fost furnizată de către Acros. S-a preparat o soluție stoc apoasă de 2000 mg/L de amoxicilină și din aceasta, s-au pregătit soluții pentru curba de calibrare cu concentrații cuprinse între 5 și 500 mg/L de amoxicilină. În calitate de agent oxidant s-a utilizat peroxidul de hidrogen (H₂O₂, 30%, Sigma-Aldrich). Sarea Mohr ((NH₄)₂Fe(SO₄)₂ x 6H₂O, 99%, Ecochimie SRL) a fost utilizată ca sursă de ioni feroși. Pentru ajustarea pH-ului s-a utilizat soluție de acid sulfuric concentrat (H₂SO₄, 98%, Acros). Toate soluțiile au fost preparate pe bază de apă distilată.

Tabelul 1. Structura chimică, specificațiile și valorile pKa a AMX

pKa₁=2.69	Structura chimică	C₁₆H₁₉N₃O₅S
	Masa moleculară	365.4 g/mol
	Stare	Solidă
	Solubilitatea în apă	3430 mg/L (at 298 K)



Echipamentul și modelarea sistemelor. Procesul de oxidare catalitică s-a realizat într-un reactor de sticlă de tip deschis, Figura 1, cu o capacitate de 0,5 L și un volum de soluție de lucru de 0,25 L, iar valoarea pH-ului s-a ajustat la pH-metrul de tip Consort C3030, folosindu-se H₂SO₄ (1N). Soluțiile au fost agitate cu o viteză de 500 rpm. În calitate de catalizatori au fost utilizați ioni de fier (II) (sarea Mohr) cu concentrația corespunzătoare. Imediat după aceasta, s-a reajustat pH-ul până la 2,5 și agitația a fost prelungită pentru încă 5 min cu ajutorul agitatorului magnetic de tip MSH-20D. După 5 minute de agitare s-a adăugat oxidantul (H₂O₂) cu concentrația corespunzătoare. Adăugarea oxidantului s-a realizat doar după stabilizarea temperaturii 25⁰ C cu ajutorul electrodului de temperatură conectat la agitator.

Metode de analiză. Prin metoda spectrofotometrică s-a determinat principalul indicator al proceselor de epurare - CCO-Cr. În baza valorilor CCO obținute s-a calculat gradul de oxidare și de mineralizare, conform relației 4:

$$Gr. \text{ oxid./min., \%} = C_i - C_f / C_i \times 100\% \quad (4)$$

Concentrația remanentă a substratului (AMX) a fost determinată cu ajutorul reacției de diazocuplare cu formarea complexului ce are max. de absorbție la lungimea de undă de 455 nm din curba de calibrare. Mecanismul de formare a complexului este bazat pe diazotarea acidul sulfanilic cu ionul nitrit în mediul acid și cuplarea produsului cu AMX cu formarea unui azo colorant gălbui, în mediul alcalin (Na₂CO₃).

Rezultate și discuții

În scopul optimizării procesului de oxidare a AMX cu reagentul Fenton, concentrația de lucru a soluției de AMX a fost de 200 mg/L. Această concentrație inițială a fost aleasă pe baza valorilor reale determinate în apele uzate industriale farmaceutice [1,21].

Influența temperaturii. Eficiența procesului de oxidare a AMX cu reagentul Fenton nu este influențată de creșterea temperaturii de la 10 la 40° C, însă dacă temperatura depășește 40° C, amestecul de reacție trebuie răcit. S-a constatat că temperatura optimă pentru reacțiile Fenton este de 25-30°C [14].

Influența pH-ului. Valoarea pH-ului afectează generarea radicalilor hidroxil și în consecință, eficiența oxidării [27]. În acest studiu, au fost testate valori ale pH-ului în intervalul 2,9 până la 6,5. Alegerea acestei game a fost realizată în conformitate cu valorile pKa a amoxicilinei, tabelul 1 [11].

La valori de pH mai mici de 3, se formează $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ și colorația complexului interferează cu azo colorantul gălbui, iar în rezultat concentrația remanentă de AMX este mărită. La $\text{pH} < 2$, există o inhibiție în formarea radicalilor hidroxil [16], iar la valori mai mari de 4 are loc precipitarea hidroxizilor de fier, inhibând atât regenerarea speciei active de Fe^{2+} , cât și formarea radicalilor hidroxil. În mediul bazic are loc precipitarea ionilor de fier, iar la pH mai mare de 10 are loc descompunerea H_2O_2 [22].

Prin urmare, substratul din sistemul model cercetat se oxidează eficient la valoarea pH-ului cuprinsă între 2,2-2,5, valoare ce va fi folosită în analizele ulterioare (Fig. 1).

Influența concentrației de H_2O_2 . Cantitatea de peroxid de hidrogen este un alt parametru care influențează procesul Fenton. Rezultatele prezentate în Fig. 2 (b) au demonstrat că în intervalul testat degradarea amoxicilinei a fost ușor îmbunătățită atunci când doza de H_2O_2 a crescut de la 1 la 3 mM. În aceeași figură (Fig. 2 a) se observă că pentru concentrații mai mari de H_2O_2 viteza de oxidare rămâne practic neschimbată. Creșterea concentrației de peroxid poate promova un efect inhibitor prin eliminarea radicalilor hidroxil și formarea unui alt radical (HO_2^\bullet), care are un potențial de oxidare considerabil mai mic decât radicalul OH^\bullet [2].

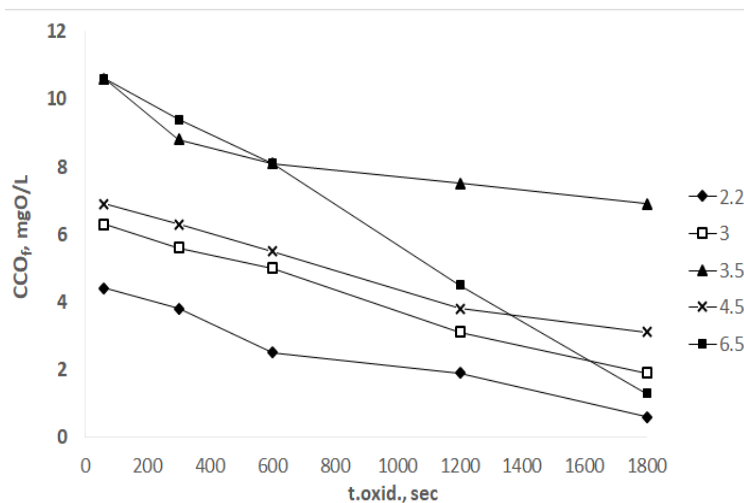


Fig.1. Influența pH-ului asupra degradării AMX; $[\text{AMX}]_0 = 200 \text{ mg/L}$, $[\text{Fe}^{2+}]_0 = 3 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $T = 25^\circ\text{C}$.

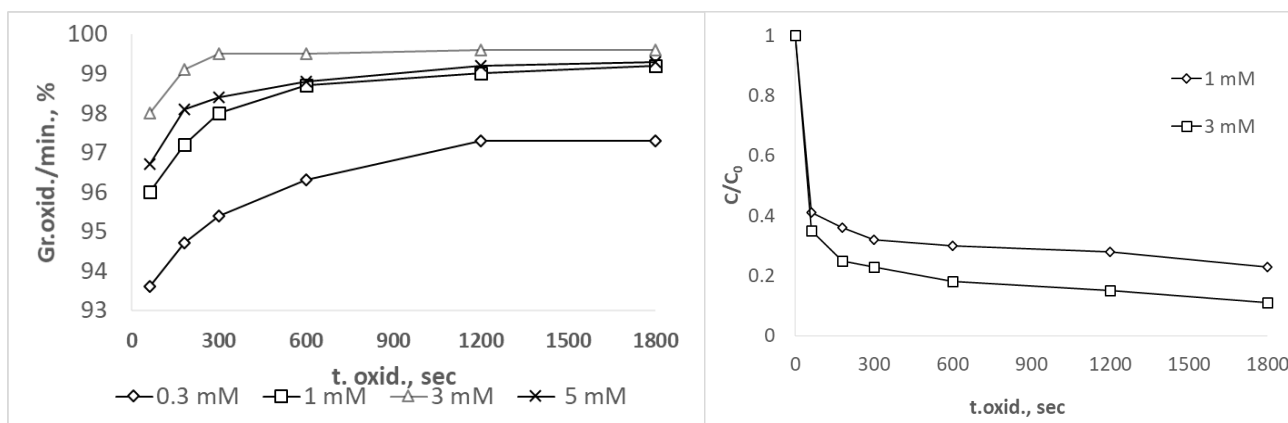


Figura 2. Influența concentrației H_2O_2 asupra gradului de oxidare/mineralizare (a) și de degradare (b) a AMX; $[\text{AMX}]_0 = 200 \text{ mg/L}$, $[\text{Fe}^{2+}]_0 = 0,3 \text{ mM}$, $\text{pH} = 2,2$, $T = 25^\circ\text{C}$.

Deși dozele mari H_2O_2 produc o cantitate mai mare de HO^\bullet , atunci când este în exces, peroxidul de hidrogen posedă o capacitate de absorbție radicalică (hidroperoxil radicali HO_2^\bullet), astfel concentrația de H_2O_2 se micșorează și scade eficiența tratamentului [6].

S-a constatat că formarea radicalilor hidroxil are loc în primul minut de reacție, iar mărirea timpului de oxidare, nu mărește eficiența procesului de tratare semnificativ. La fel, excesul de radicali hidroxil, duce la creșterea valorii consumului chimic de oxigen.

Astfel se poate concluziona că pentru a oxida $0,5885 \text{ mM}$ de amoxicilină sunt necesari 3 mM de H_2O_2 la pH-ul 2,2 și $0,3 \text{ mM}$ de ioni de fier (II).

Influența concentrației ionilor de Fe^{2+} . Un alt parametru important în optimizarea procesului de oxidare a AMX este doza de catalizator. În această lucrare s-a studiat influența concentrației ionilor de

fier asupra procesului de degradare a amoxicilinei, care acționează ca agent catalitic la descompunerea peroxidului de hidrogen. Performanța de oxidare s-a evaluat prin valorile CCO și C_{AMX} . Rezultatele sunt expuse în Tabelul 2. Prin variația concentrației de catalizator s-a urmărit evoluția eficacității. În intervalul studiat s-a verificat dacă mărirea concentrației ionilor de fier (II) duce la un efect de degradare mai ridicat.

Tabelul 2: Concentrația remanentă a AMX și valorile CCO_{Cr} la variația concentrației ionilor de fier (II) într-un interval de timp de 30 minute; $[AMX]_0=200$ mg/L, $[H_2O_2]_0=3$ mM, $C_0AMX=215$ mg/L, $CCO_i=470$ mgO/L

t.oxid., min	$[Fe^{2+}]_0$, mM							
	0,01		0,03		0,05		0,3	
	C_{AMX} , mg/L	CCO_f , mgO/L	C_{AMX} , mg/L	CCO_f , mgO/L	C_{AMX} , mg/L	CCO_f , mgO/L	C_{AMX} , mg/L	CCO_f , mgO/L
60	110	43.8	100	30	95	21.3	90	16.3
180	100	43.8	85	22.5	80	16.3	65	13
300	93	43.8	70	18.8	70	12.5	60	12.5
600	88	43.8	65	17.5	55	11.9	55	10
1200	50	42.5	62	15	40	8.8	30	10
1800	40	40	50	12.5	25	6.3	25	6.3

Potrivit datelor din tabelul 2, s-a confirmat că cantitatea de catalizator are un rol important în procesul de oxidare al AMX. La concentrații mici, valorile CCO sunt ridicate și ajung la CMA doar la 1800 sec și 0,05 mM ioni de Fe^{2+} , iar curbele din figura 3, confirmă că viteza de oxidare cu reagentul Fenton este înaltă la începutul procesului, iar timp de 30 minute atât gradul de mineralizare, cât și gradul de degradare se realizează lent.

Însă, la mărirea în continuare a concentrației ionilor de fier (II) valorile CCO se micșorează de 1,5-2,0 și gradul de oxidare și mineralizare (Gr.oxid./min., %) se mărește neesențial în timp, Figura 3 (b). Aceasta se poate explica prin faptul că o parte din compușii organici remanenți în procesul de oxidare a AMX ne se oxidează și mineralizează eficient.

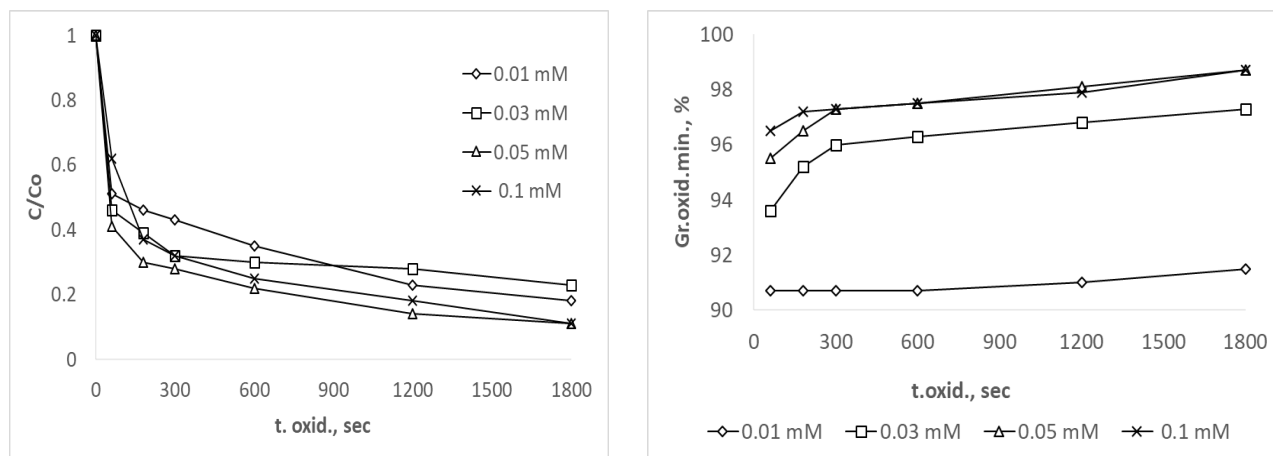


Figura 3. Influența concentrației catalizatorului asupra gradului de oxidare (b) și de degradare (a) a AMX; $[AMX]_0=200$ mg/L, $[H_2O_2]_0=3$ mM, pH= 2,2, T= 25° C.

Influența timpului de reacție. Pentru a determina timpul de reacție necesar unei eficiențe maxime de eliminare a amoxicilinei, rezultatele obținute în aceste analize preliminare au fost analizate cu atenție. După cum se poate observa din graficele de mai sus, dacă s-ar utiliza cantități mici de reactiv Fenton, timpul necesar pentru degradarea completă a amoxicilinei ar fi prea mare. Concentrația compușilor organici remanenți (CCO) și cantitatea de AMX se micșorează cu aproape 50% brusc în primele 60 secunde de oxidare a AMX, ceea ce indică că compușii organici formați se oxidează în continuare și, degradează până la CO_2 și apa, iar o parte din acești compuși remanenți sunt stabili și rămân după oxidare. Din acest motiv timpul optim de tratament a fost stabilit la 30 minute.

Concluzii

Degradarea amoxicilinei prin procesul de oxidare cu reactivul Fenton depinde de mai mulți parametri, și anume, de concentrația peroxidului de hidrogen și a ionilor de fier, de temperatură, timpul de reacție și valoarea pH-ului.

În rezultatul cercetărilor de laborator s-a stabilit că pentru a oxida 0,5885 mM de AMX sunt necesari 3 mM apă oxigenată și 0,3 mM de catalizator în mediul acid (valoarea pH-ului = 2,2) timp de 30 minute, iar raportul dintre Fe^{2+} : H_2O_2 : AMX fiind de 1:10:2. S-a ajuns la concluzia că efectul fiecărei variabile independentă de răspuns depinde de valoarea celeilalte datorită existenței interacțiunilor încrucișate. Astfel, oricare dintre variabilele ar putea afecta pozitiv sau negativ degradarea amoxicilinei.

Datele obținute relevă că procesul de oxidare cu reagentul Fenton este un tratament promițător pentru degradarea amoxicilinei cu concentrația de 200 mg/L.

Bibliografie:

1. Arslan-Alaton, I., Dogruel, S. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes. *Journal Hazardous Materials*, 2004, 112, pp. 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2004.04.009>
2. Arslan-Alaton, I., Tureli, G., Olmez-Hanci, T. Treatment of azo dye production wastewaters using Photo-Fenton like advanced oxidation processes: optimization by response surface methodology. *J Photochem Photobiol A.*, 2009, 202, pp. 142–53.
3. Breikreitz, M. C., Souza, A. M., Poppi, R. Experimento didático de quimiometria para planejamento das condições experimentais na determinação espectrofotométrica de ferro II com fenantrolina. Um tutorial, parte III. *Química Nova*, 2014, 37, pp. 564-573. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140092>
4. Caldas, L. F. S., Francisco, B. B. A., Netto, A. D. P., Cassella, R. J. Multivariate optimization of a spectrophotometric method for copper determination in Brazilian sugar-cane spirits using the Doehlert design. *Microchemical Journal*, 2011, 99, pp. 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2011.04.008>
5. Chaudhuri, M, Bin Abd Wahap, M. Z., Affam, A. C. Treatment of aqueous solution of antibiotics amoxicillin and cloxacillin by modified photo-Fenton process. *Desalination and Water Treatment*, 2013, 51, pp. 37-39. <https://doi.org/10.1080/19443994.2013.773565>
6. Cortez, S., Teixeira, P., Oliveira, R., Motta, M. Evaluation of Fenton and ozone-based advanced oxidation processes pre-treatments, *Journal of Environmental Management*, 2011, 92, pp.749-755.
7. de Carvalho, Joyce F., de Moraes, José Ermírio F. Treatment of simulated industrial pharmaceutical wastewater containing amoxicillin antibiotic via advanced oxidation processes, *Environmental Technology*, 2020. <https://doi.org/10.1080/09593330.2020.1745296>
8. Elmolla, E., Chaudhuri, M. Optimization of Fenton process for treatment of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution. *Journal Hazardous Materials*, 2009a, 170, pp. 666-672. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.05.013>
9. Hansen, E., Karlake, J., Woods, R. J., Read, A. F., Wood, K. B. Antibiotics can be used to contain drug-resistant bacteria by maintaining sufficiently large sensitive populations. *PLOS Biology*, 2020, 18 (5), e3000713. <https://doi:10.1371/journal.pbio.3000713b>
10. Homayoonfal, M., Mehrnia, M.R. Amoxicillin separation from pharmaceutical solution by pH sensitive nanofiltration membranes. *Sep. Purif. Technol.*, 2014, 130, pp. 74-83.
11. Homem, V., Alves, A., Santos, L. Amoxicillin degradation at ppb levels by Fenton's oxidation using design of experiments. *Science of the Total Environment*, 2010, 408, pp. 6272-6280. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.08.058>
12. Jung, Y. J., Kim, W. G., Yoon, Y., Kang, J., Hong, Y. M., Kim, H. W. Removal of amoxicillin by UV and UV/ H_2O_2 processes. *Science of the Total Environment*, 2012, 420, pp. 160-167. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.12.011>
13. Karimnezhad, H., Navarchian, A.H., Gheinani, T.T., Zinadini, S. Amoxicillin removal by Fe-based nanoparticles immobilized on polyacrylonitrile membrane: Individual nanofiltration or Fenton reaction, vs. engineered combined process. *Chemical Engineering Research and Design*, 2020, 153, pp.187-200. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.10.031>
14. Litter M.I., Slodowicz, M. An overview on heterogeneous Fenton and photoFenton reactions using zerovalent iron materials. *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, 2017.

- <https://www.researchgate.net/publication/313036256>
15. Liu, Y., Zha, S., Rajarathnam, D., Chena, Z. Divalent cations impacting on Fenton-like oxidation of amoxicillin using nZVI as a heterogeneous catalyst. *Sep. Purif. Technol.*, 2017, 188, pp. 548-552.
 16. Lucas, M.S, Peres, J.A. Decolorization of the azo dye Reactive Black 5 by Fenton and photoFenton oxidation. *Dyes Pigm.*, 2006, 71, pp. 236–44.
 17. Melo, T. V., Moura, A. M. A. Use of seaweed flour in the animal feeding. *Arch. Zoot.*, 2009, 58, pp. 99-107.
http://www.uco.es/organiza/servicios/publica/az/php/img/web/28_19_24_1336REVISIONUtilizacaoMelo.pdf accesat la 15.05.2020
 18. Pérez-Rodríguez, F., Mercanoglu Taban, B. A state-of-art review on multi-drug resistant pathogens in foods of animal origin: risk factors and mitigation strategies. *Front Microbiol.* 2019, 10 (2091). <https://doi:10.3389/fmicb.2019.02091>
 19. Perini, J. A. L., Tonetti, A. L., Vidal, C., Montagner, C. C., Nogueira, R. F. P. Simultaneous degradation of ciprofloxacin, amoxicillin, sulfathiazole and sulfamethazine, and disinfection of hospital effluent after biological treatment via photo-Fenton process under ultraviolet germicidal irradiation. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2018, 224, pp. 761-771. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2017.11.021>
 20. Pirom, T., Sunsandee, N., Ramakul, P. Separation of amoxicillin using trioctylmethylammonium chloride via a hollow fiber supported liquid membrane: modeling and experimental investigation. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2015, 23, pp. 109-118.
 21. Putra, E. K.; Pranowo, R.; Sunarso, J.; Indraswati, N.; Ismadji, S. Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: Mechanisms, isotherms and Kinetics. *Water Research*, 2009, 43, pp. 2419-2430. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.02.039>
 22. Ribeiro, A.R., Nunes, O.C., Pereira, M.F.R. Silva, M.T.A. An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive 2013/39/EU *Environ. Int.*, 2015, 7, pp. 33-51.
 23. Sheydaei, M., Aber, S., Khataee, A. Degradation of amoxicillin in aqueous solution using nanolepidocrocite chips/H₂O₂/UV: optimization and kinetics studies *J. Ind. Eng. Chem.*, 2013, 20, pp. 1772-1778.
 24. Trovó, A. G., Nogueira, R. F. P., Aguera, A., Fernandez-Alba, A. R., Malato, S. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process – Chemical and toxicological assessment. *Water Research*, 2011, 45, pp. 1394-1402. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.10.029>
 25. Verma, M., Haritash, A.K. Review of advanced oxidation processes (AOPs) for treatment of pharmaceutical wastewater. *Advances in Environmental Research*, 2020, 9 (1), pp. 1-17. <https://doi.org/10.12989/aer.2020.9.1.001>
 26. Zha, S., Cheng, Y., Gao, Y., Chen, Z., Megharaj, M., Naidu, R. Nanoscale zero-valent iron as a catalyst for heterogeneous Fenton oxidation of amoxicillin. *Chem. Eng. J.*, 255 (2014), pp. 141-148.
 27. Zhou, P., Wang, X., Yang, B., Hollmann, F., Wang, Y. Chemoenzymatic epoxidation of alkenes with *Candida antarctica* lipase B and hydrogen peroxide in deep eutectic solvents. *RSC Adv.*, 2017, 7, pp. 12518-12523.