

Investigating the Effectiveness of Superchlorination and Fenton Processes in Removing Hydroxychloroquine and Favipiravir from Synthetic Wastewater

Narjes Yaghoubi¹,
Ramazan Ali Dianati Tilaki^{2,3},
Esmail Babanejad Arimi⁴,
Fathollah Gholami-Borujeni^{2,3}

¹ MSc Student in Environmental Health Engineering, Faculty of Health, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Environmental, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Health Engineering, Faculty of Health, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Environmental Health Engineering, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 26, 2024; Accepted February 4, 2025)

Abstract

Background and purpose: The presence of COVID-19 drugs in waters globally indicates that conventional wastewater treatment technologies have not been successful in removing them. This study aimed at investigating the efficiency of superchlorination and Fenton processes in removing favipiravir and hydroxychloroquine from hospital wastewater.

Materials and methods: In this study, the degradation of hydroxychloroquine and favipiravir from synthetic wastewater was carried out using superchlorination and the Fenton process at an experimental scale. The concentration of the remaining drugs in the treated samples was analyzed using HPLC-UV equipment. The effect of changes in the initial concentration of drugs, chlorine, $[\text{Fe}^{2+}]$, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ concentration, pH, and contact time was also investigated, and the optimal values for each of the desired parameters were determined. Mineralization was measured using a TOC Analyzer.

Results: Based on the results of this research, the optimal conditions in the superchlorination test include the following: the initial concentration of both drugs is 50 ppm, the optimal pH is 7, the chlorine concentration for favipiravir removal is 150 ppm, and for hydroxychloroquine, it is 200 ppm. The contact time is 60 minutes. Also, the optimal conditions of the Fenton process for favipiravir removal include: pH 7, initial concentration of 50 mg/L, $[\text{Fe}^{2+}]$ of 1 mmol/L, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ of 3 mmol/L, and contact time of 30 minutes. For hydroxychloroquine, the optimal conditions are as follows: pH 7, initial concentration of 50 mg/L, $[\text{Fe}^{2+}]$ of 0.5 mmol/L, $[\text{H}_2\text{O}_2]$ of 0.5 mmol/L, and contact time of 10 minutes.

Conclusion: The conducted experiments demonstrate the effectiveness of superchlorination and the Fenton process in removing wastewater containing favipiravir and hydroxychloroquine. The efficiency of these methods in removing antibiotics with a similar structure or enhancing their biodegradability can also be investigated.

Keywords: superchlorination, hospital wastewater, Fenton, favipiravir, hydroxychloroquine, COVID-19

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (242): 16-28 (Persian).

Corresponding Author: Fathollah Gholami-Borujeni - Faculty of Health, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: fa.gholami@mazums.ac.ir)

بررسی کارآیی فرآیندهای سوپرکلریناسیون و فنتون در حذف هیدروکسی کلروکین و فاوپیراویرواز فاضلاب مصنوعی

نرجس یعقوبی^۱

رضانعلی دیانتی تیلکی^{۳و۲}

اسماعیل بابانژاد آریمی^۴

فتح اله غلامی بروجنی^{۳و۲}

چکیده

سابقه و هدف: حضور داروهای مصرفی در کوید ۱۹ در آب‌های سراسر جهان نشان دهنده این است که فناوری‌های متداول تصفیه فاضلاب برای حذف آن‌ها موفق نبوده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی کارآیی فرآیندهای سوپرکلریناسیون و فنتون در حذف داروهای فاوپیراویرواز هیدروکسی کلروکین از فاضلاب بیمارستانی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تجزیه هیدروکسی کلروکین و فاوپیراویرواز از فاضلاب سنتتیک با استفاده از فرآیندهای سوپرکلریناسیون و فنتون در مقیاس آزمایشگاهی انجام شد. غلظت داروهای باقیمانده در نمونه‌های تحت واکنش با استفاده از دستگاه HPLC-UV آنالیز شدند. سپس تأثیر تغییرات غلظت اولیه داروها، غلظت کلر و $[Fe^{2+}]$ و $[H_2O_2]$ ، pH و زمان تماس نیز بررسی و مقادیر بهینه برای هر یک از پارامترهای موردنظر تعیین شد. سنجش میزان معدنی‌سازی با استفاده از دستگاه TOC Analyzer انجام گرفت.

یافته‌ها: براساس نتایج این تحقیق، شرایط بهینه آزمایش در سوپرکلریناسیون شامل: غلظت اولیه دو دارو ۵۰ ppm، pH بهینه ۷، غلظت کلر برای حذف فاوپیراویرواز ۱۵۰ ppm، غلظت کلر برای حذف هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ ppm و نیز زمان تماس ۶۰ دقیقه به دست آمد. هم‌چنین شرایط بهینه در فرآیند فنتون برای حذف فاوپیراویرواز شامل: pH برابر ۷، غلظت اولیه ۵۰ mg/l $[Fe^{2+}]$ برابر ۱ mmol/l $[H_2O_2]$ و زمان تماس ۳ دقیقه و برای داروی هیدروکسی کلروکین نیز مقادیر pH برابر ۷، غلظت اولیه ۵۰ mg/l $[Fe^{2+}]$ برابر ۰/۵ mmol/l $[H_2O_2]$ و زمان تماس ۱۰ دقیقه تعیین شد.

استنتاج: آزمایشات انجام شده نشان دهنده کارآیی موثر دو فرآیند سوپرکلریناسیون و فنتون در حذف فاضلاب حاوی داروهای فاوپیراویرواز و هیدروکسی کلروکین می‌باشد. کارآیی این روش‌ها در حذف آنتی‌بیوتیک‌هایی با ساختار مشابه و یا افزایش زیست تخریب‌پذیری آن‌ها نیز می‌تواند مورد بررسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: سوپر کلریناسیون، فاضلاب بیمارستانی، فنتون، فاوپیراویرواز، هیدروکسی کلروکین، کوید - ۱۹

مؤلف مسئول: فتح اله غلامی بروجنی - ساری: دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران ساری، ایران. Email: fa.gholami@mazums.ac.ir

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۸/۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶

مقدمه

بیماری کرونا برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در چین شناسایی شد و سبب بروز یک وضعیت اضطراری بهداشتی در جهان شد (۱). با شروع این همه‌گیری آلودگی‌های ناشی از داروهای ضدویروسی توجه زیادی را به خود جلب کرد (۲). زیرا به دلیل عدم قطعیت علمی، داروهای مختلفی برای بیماران تجویز می‌شد که فایده کمی داشته و یا بی‌فایده بوده‌اند. مسئله مهم‌تر نادیده گرفتن اثرات زیست‌محیطی این داروها توسط ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی بوده است (۳).

وجود ترکیبات و باقی‌مانده‌های دارویی در محیط و منابع آبی به دلیل پایداری و تجزیه‌نشدن آن‌ها مسئله مهمی در محیط زیست است (۴). این داروها عمدتاً در غلظت‌های نانوگرم تا میکروگرم در لیتر منتشر شده‌اند، اما جریان ثابت آن‌ها در طولانی مدت ممکن است سبب اثرگذاری بر موجودات آبی شود (۵). هم‌چنین ورود مقادیر بالای این داروها به آب، منجر به ایجاد سوبه‌های مقاوم در برخی حیوانات می‌شود (۶).

مواد دارویی از دو طریق فاضلاب صنایع داروسازی و مصرف‌کننده نهایی، به دو صورت متابولیکی (ادرار و مدفوع) یا غیرمتابولیکی (تخلیه باقی‌مانده دارو) وارد محیط‌های آبی می‌شوند (۷). داروهای ضدویروسی به عنوان داروی مؤثر برای درمان عفونت‌های ویروسی، روزانه ۲۱/۷۸ تن در جهان مصرف می‌شوند. آفریقا یکی از بزرگ‌ترین مصرف‌کننده‌های این نوع از دارو در جهان است که داروهای ضدویروسی به‌طور گسترده در فاضلاب و آب‌های سطحی این مناطق تا غلظت ده‌ها میکروگرم برلیتر شناسایی شده‌اند (۹، ۸).

برخی از داروهای ضدویروسی اثرات سمیت حاد روی برخی ریزجلبک‌ها و سخت‌پوستانی مانند دافنیا مگنا و گورخرماهی را نشان دادند (۱۰). تحقیقات نشان داده است که تا ۶۰ درصد از دوز مصرفی داروهای ضدویروسی به‌طور کامل متابولیزه نشده و به تصفیه‌خانه‌های فاضلاب دفع می‌شوند (۱۱). درنهایت، این

داروها به دلیل حذف ناکافی در تصفیه‌خانه‌های فاضلاب از طریق انتشار پساب تصفیه‌خانه در محیط آبی رها می‌شوند (۱۲). بنابراین تصفیه این داروها برای از بین بردن اثرات منفی آن‌ها بر محیط زیست ضروری می‌باشد (۱۱). در جریان اپیدمی کرونا داروهای فاویپیراویر و هیدروکسی کلروکین تحت آزمایش بالینی قرار گرفتند (۱۳). در طول همه‌گیری، مصرف این دو دارو به میزان قابل توجهی افزایش یافت و به عنوان پروتکل درمان در سال ۲۰۲۰، بالاترین نرخ رشد فروش را داشت (۱۴). فاویپیراویر (Favipiravir) اولین بار در سال ۲۰۱۴ برای درمان آنفلوآنزا نوع A و B معرفی شد. این دارو فعالیت گسترده‌ای در برابر ویروس‌هایی همچون نورویروس‌ها و ابولا دارد (۱۵، ۱۶). در پژوهشی در ژاپن میزان فاویپیراویر در آب‌های سطحی قبل از پاندمی ۶۰-۴۰ و در طول پاندمی در فاضلاب خانگی ۶۴ نانوگرم برلیتر گزارش شد (۳۹). هیدروکسی کلروکین (Hydroxychloroquine) نیز دارویی برای درمان بیماری‌های خودایمنی می‌باشد. براساس متون علمی، این دارو دارای فعالیت ضدویروسی در برابر چندین ویروس مانند آنفلوآنزا و زیکا می‌باشد (۱۶). میزان هیدروکسی کلروکین در نیجریه در آب زیرزمینی ۵/۱۴ و در آب سطحی ۰/۱۱ میکروگرم برلیتر گزارش شد (۴۲). مطالعات اخیر نشان داده است که تصفیه‌خانه‌های متداول فاضلاب تنها قادر به حذف ۶ درصد از هیدروکسی کلروکین و ۱/۹ درصد از فاویپیراویر و متابولیت‌های آن‌ها از فاضلاب خام می‌باشند (۳). بنابراین مقدار زیادی از فاویپیراویر و هیدروکسی کلروکین به شکل فعال و بدون تغییر از بدن دفع می‌شود (۱۷). فرم تغییرنیافته از بدن (۶۰-۴۰ درصد) عمدتاً از طریق کلیه (۲۵-۸ درصد) و از طریق مدفوع به‌صورت کینین خارج می‌شود (۱۸). برخی محققین ادعا می‌کنند که هیدروکسی کلروکین دارای اثر تجمعی می‌باشد و به همین دلیل آن را آلاینده نوظهور در نظر می‌گیرند (۱۷).

فاضلاب بیمارستانی حاوی انواع مختلفی از موادمسمی یا ماندگار مانند داروها، رادیونوکلئیدها، حلال‌ها و مواد ضد عفونی کننده برای اهداف پزشکی می‌باشد (۱-۳). توسعه ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در برابر بیش از یک دارو در سیستم تصفیه فاضلاب یک مشکل جدی است که به شدت بر محیط زیست و سلامت انسان تأثیر می‌گذارد (۱۹).

چندین فناوری تصفیه از جمله ازن زنی، فتولیز، فرآیند اکسیداسیون پیشرفته الکتروشیمیایی، فوتوکاتالیز، جذب سطحی، فرآیند لجن فعال و بیوراکتور غشایی تاکنون برای حذف داروهای ضدویروسی از آب و فاضلاب استفاده شده است. اما این روش‌ها آلاینده را از بین نمی‌برند، بلکه فقط آن را از یک فاز به فاز دیگر منتقل می‌کنند. همچنین این فناوری‌ها دارای معایبی از جمله هزینه بالای تجهیزات، مصرف بالای انرژی، آلودگی ثانویه و ایجاد محصولات جانبی مضر اضافی می‌باشند (۱۱، ۱۴، ۱۹). بنابراین به دلیل تصفیه ناکافی و عدم استفاده از فرآیندهای تصفیه پیشرفته و یا استفاده از فیلتراسیون و یا جاذبه‌ها، این ترکیبات وارد محیط‌های پذیرنده می‌شوند (۱۸، ۲۰).

سیستم‌های تصفیه ثالثیه که در حال حاضر در تصفیه‌خانه‌های فاضلاب استفاده می‌شوند، برای تولید پساب با سطح قابل قبولی از این آلاینده‌ها مؤثر نیستند. برای دستیابی به این هدف اغلب یک مرحله تصفیه پیش‌تر لازم است. این مرحله می‌تواند با استفاده از فرآیندهای اکسیداسیون پیشرفته (Advanced oxidation processes: AOPs) انجام گیرد (۲۲). این فرآیندها یکی از مؤثرترین و کارآمدترین فناوری‌ها برای تجزیه و حذف آلاینده‌های آلی خطرناک، مقاوم و غیرقابل تجزیه بیولوژیکی از محیط‌های آبی می‌باشند که در طول چند دهه گذشته در سطح وسیعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۹، ۲۳). فرآیندهای اکسیداسیون پیشرفته به عنوان روش‌های گندزدایی جایگزین، سازگار با محیط زیست و کارآمد نسبت به روش‌های معمولی برای کنترل کیفیت میکروبیولوژیکی آب و فاضلاب ظاهر شده‌اند.

تاکنون روش‌های مختلفی از آن مانند فوتوکاتالیز، پراکسید هیدروژن، فنتون و فتوفنتون برای تصفیه محیط‌های آبی مورد استفاده قرار گرفته است (۲۴). فرآیندهای اکسیداسیون پیشرفته با تولید گونه‌های فعال اکسیژن مانند رادیکال‌های هیدروکسیل به ترکیبات آلی حمله کرده و منجر به فروپاشی کامل آن‌ها می‌شوند (۱۹، ۲۵). این روش تصفیه دارای مزایای مهمی از جمله کاهش تشکیل لجن می‌باشد (۱۹). کلرزنی، به دلیل مقرون به صرفه بودن، برای مدت طولانی روش انتخابی برای تصفیه فاضلاب و آب آشامیدنی بوده است (۲۶). فرآیند سوپرکلریناسیون معمولاً برای آب‌هایی با کیفیت پایین استفاده می‌شود. در این فرآیند کلر بیش از میزان نقطه شکست به آب افزوده می‌شود که باعث اکسید کردن نیتروژن آمونیاکی می‌شود. فرآیند سوپر کلریناسیون به عنوان یک روش اکسیداسیون قوی، به ویژه در تصفیه آب و فاضلاب، با استفاده از کلر به منظور افزایش غلظت آن در آب انجام می‌شود. این فرآیند به طور خاص برای از بین بردن ترکیبات آلی مقاوم و میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا طراحی شده است. در این روش، با تزریق مقدار بیشتری از کلر نسبت به حالت عادی، شرایط اکسیداسیون بهبود یافته و رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند که قادر به واکنش با آلاینده‌ها هستند. این رادیکال‌ها می‌توانند پیوندهای شیمیایی ترکیبات آلی را شکسته و آن‌ها را به مواد غیر سمی تبدیل کنند (۲۷). در مقایسه با سایر ضد عفونی کننده‌های حاوی کلر، استفاده از هیپوکلریت سدیم با سمیت نسبتاً پایین‌تر، تجهیزات ساده‌تر، عملکرد پایدارتر، حلالیت بالاتر، کنترل آسان‌تر و هزینه‌های عملیاتی و آماده‌سازی کمتر مناسب‌تر می‌باشد (۲۹).

مطالعه حاضر در نظر دارد تا به بررسی کارایی فرآیندهای سوپرکلریناسیون و فنتون در حذف دو داروی هیدروکسی کلروکین و فلوپیراویر از فاضلاب بیمارستانی در شرایط اضطراری بپردازد.

مواد و روش‌ها

مواد مورد استفاده

در این مطالعه ماده موثره داروی فاوپیراویر (شرکت تهران دارو) و هیدروکسی کلروکین سولفات (شرکت باختریوشیمی)، قرص فاوپیراویر با خلوص ۹۸ درصد (شرکت امین) و هیدروکسی کلروکین سولفات با خلوص ۹۹ درصد (شرکت ابوریحان)، استونیتریل مخصوص دستگاه HPLC، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) (۳۵ درصد وزنی)، سولفوریک اسید ۹۶ درصد (H_2SO_4)، سدیم هیدروکسید (NaOH)، دی کرومات پتاسیم ($K_2Cr_2O_7$)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (KH_2PO_4)، تیوسولفات سدیم ۵ آب (Na₂S₂O₃·5H₂O)، یدات پتاسیم خشک (KIO_3)، یدید پتاسیم (KI)، اسید هیدروکلریک ۳۷ درصد (HCl)، پودر نشاسته، اسید استیک (CH_3COOH)، سولفات آهن ۷ آب ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$)، پتاسیم هیدروژن فتالات ($C_8H_5KO_4$)، بی کربنات سدیم ($NaHCO_3$) از برند MERCK تهیه شد.

دستگاه‌های مورد استفاده

جهت اندازه‌گیری و تنظیم pH محیط واکنش، از دستگاه pH متر (مدل HANNA HI 2211-02) استفاده شد. به منظور اندازه‌گیری غلظت باقی مانده داروهای فاوپیراویر و هیدروکسی کلروکین سولفات از دستگاه HPLC-UV (مدل Knauer, D-14163 Berlin) با ستون C18 و طول موج ۳۲۳ نانومتر با فاز متحرک شامل استونیتریل (۹۰ درصد) و آب (۱۰ درصد) برای فاوپیراویر و طول موج ۲۲۰ نانومتر و فاز متحرک بافر پتاسیم دی هیدروژن فسفات (pH=2.5) و غلظت ۰/۰۲ مولار (۶۰ درصد) و استونیتریل (۴۰ درصد) برای هیدروکسی کلروکین استفاده شد. کل کربن آلی محلول (TOC) و میزان معدنی شدن داروهای فاوپیراویر و هیدروکسی کلروکین توسط دستگاه TOC Analyzer (مدل TOC-L

(SHIMADZU) اندازه‌گیری شد. تمام دستگاه‌های مورد استفاده قبل از انجام آزمایشات کالیبره شدند.

روش انجام آزمایش

مطالعه کاربردی حاضر در مقیاس آزمایشگاهی و به‌طور ناپیوسته انجام گرفت. ابتدا فاضلاب سنتتیک حاوی غلظت‌های مشخصی از داروهای هیدروکسی کلروکین و فاوپیراویر ساخته شد. سپس با روش‌های سوپرکلریناسیون و فنتون اقدام به حذف این داروها از نمونه‌ها نموده و با استفاده از دستگاه HPLC-UV غلظت باقی مانده داروها در نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. سپس بر اساس راندمان حذف محاسبه شده، مقدار بهینه پارامتر مورد بررسی تعیین شد. سنجش میزان معدنی‌سازی با استفاده از دستگاه TOC Analyzer انجام گرفت. همه آزمایشات شامل تعیین مقادیر بهینه pH، غلظت کلر، زمان، غلظت داروها، غلظت [H_2O_2] و [Fe^{+2}] در فاضلاب سنتتیک و در مراحل مجزا در دمای محیط انجام شد. جزئیات روش انجام آزمایشات از مقالات علمی استخراج شد و بر اساس استانداردهای مورد تأیید انجام شدند. نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار Excel رسم شد. تعداد نمونه‌های مورد آزمایش با توجه به متغیرهای مطالعه شامل: نوع دارو (۲ نوع)، نوع واکنشگر (۲ مورد سوپر کلریناسیون و فنتون)، زمان واکنش (۱۰ زمان مختلف)، pH واکنش (۳ دامنه)، سوپر کلریناسیون (۳ غلظت)، آب اکسیژنه (۳ غلظت)، غلظت آهن (۳ غلظت) محاسبه گردید که در مجموع ۵۴۰ نمونه مورد ارزیابی قرار گرفت.

سوپرکلریناسیون

آزمایشات در ظرف حاوی ۱۰۰ میلی لیتر محلول واکنش هیپوکلریت سدیم ۵ درصد انجام شد. سنجش میزان کلر فعال هیپوکلریت سدیم مطابق ASTM انجام شد (۲۹). محلول کلر ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر از هیپوکلریت سدیم ساخته شد. سپس محلولی به حجم ۵۰

به حجم ۵۰ میلی لیتر با غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر از دو دارو تهیه و در داخل دو ارلن مجزا ریخته شد و سپس مقدار ۰/۱ mmol/l از Fe^{2+} به آن‌ها اضافه شد. مقادیر مناسب H_2O_2 (۰/۵، ۱ و ۳ میلی مول بر لیتر) به نمونه‌ها اضافه شد و سپس نمونه‌ها بر روی شیکر قرار داده شد و در زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه از نمونه‌ها برداشته و برای تعیین غلظت ثانویه دارو به دستگاه HPLC تزریق شد.

تعیین Fe^{2+} بهینه

در مرحله سوم جهت تعیین مقدار بهینه Fe^{2+} با ثابت نگه داشتن مقادیر پراکسید هیدروژن و با در نظر گرفتن pH بهینه در ظروف واکنش و تغییر دادن میزان Fe^{2+} در ظرف‌ها، مقدار بهینه Fe^{2+} تعیین گردید. در این مرحله نیز محلولی به حجم ۵۰ میلی لیتر با غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر از دو دارو تهیه و در داخل دو ارلن مجزا ریخته شد و مقدار بهینه H_2O_2 به ارلن‌ها اضافه شد. سپس مقادیر مشخص Fe^{2+} (۰/۱، ۰/۵ و ۱ mmol/l) به نمونه‌ها اضافه و نمونه‌ها بر روی شیکر قرار داده شد و در زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه از نمونه‌ها برداشته و برای تعیین غلظت ثانویه دارو به دستگاه HPLC تزریق شد.

یافته‌ها

واکنش سوپرکلریناسیون

اثر غلظت کلر

بررسی نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که با افزایش کلر از ۶۰ به ۱۵۰ میلی گرم بر لیتر راندمان حذف فلوپیراویر در مدت زمان واکنش تا ۱۰۰ درصد افزایش یافت. برای داروی هیدروکسی کلروکین نیز افزایش کلر تا میزان ۲۰۰ میلی گرم در لیتر سبب بالا رفتن راندمان حذف آن تا حدود ۶۷ درصد در مدت زمان ۷۰ دقیقه شد.

میلی لیتر از دو دارو با غلظت‌های معین به عنوان نمونه تهیه و به ظرف واکنش انتقال داده شد. pH محلول با دستگاه pH متر و به وسیله محلول اسید سولفوریک ۰/۱ نرمال و محلول سود (NaOH) ۰/۱ نرمال تنظیم شد. با استفاده از کلر ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر، محلول‌های کلر به ترتیب به حجم ۵۰ میلی لیتر تهیه و به ظرف واکنش اضافه شد و ظرف واکنش بر روی شیکر قرار گرفت. در طی واکنش، ۱۰۰ میکرو لیتر از نمونه‌ها در طی زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۷۰ دقیقه برداشته و پس از فیلتراسیون، به ترتیب به دستگاه HPLC تزریق شد. در نهایت غلظت باقی مانده دو دارو و راندمان حذف آن‌ها محاسبه شد.

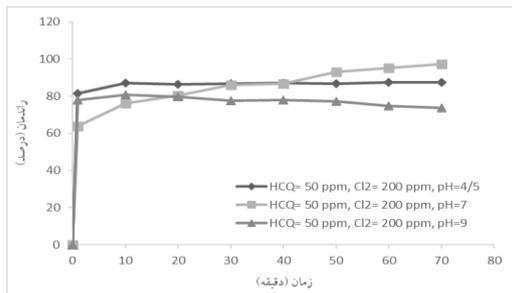
فنتون

تعیین pH بهینه

جهت تعیین pH بهینه با ثابت نگه داشتن مقدار H_2O_2 و Fe^{2+} و تغییر دادن pH، میزان بهینه آن تعیین شد. ابتدا محلولی به حجم ۵۰ میلی لیتر با غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر از دو داروی فلوپیراویر و هیدروکسی کلروکین در دو ارلن مجزا تهیه و سپس مقدار ۰/۱ mmol/l از Fe^{2+} و ۰/۵ mmol/l از H_2O_2 به ظرف اضافه شد و در نهایت مقادیر مختلف pH (۳، ۷ و ۹) بررسی شد. برای این کار pH هر نمونه توسط pH متر اندازه گیری و بر روی مقادیر ۳، ۷ و ۹ تنظیم شد و در نهایت نمونه‌ها بر روی شیکر قرار گرفت. در زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ دقیقه از نمونه‌ها برداشته و برای تعیین غلظت ثانویه دارو به دستگاه HPLC تزریق شد.

تعیین H_2O_2 بهینه

در مرحله دوم جهت تعیین مقدار بهینه H_2O_2 ، پس از تنظیم pH بهینه و ثابت نگه داشتن Fe^{2+} در تمامی ظروف و تغییر میزان پراکسید هیدروژن، مقدار بهینه پراکسید هیدروژن تعیین شد. در این مرحله نیز محلولی



نمودار شماره ۴: بررسی تأثیر pH مختلف بر حذف هیدروکسی کلروکین در واکنش با کلر

اثر زمان

از لحظه شروع واکنش تا ۷۰ دقیقه، با گذشت زمان راندمان حذف داروها افزایش یافت. برای واکنش فاوپیراویل از لحظه شروع واکنش تا پایان ۷۰ دقیقه، راندمان حذف به حدود ۸۸ درصد و برای هیدروکسی کلروکین به حدود ۹۸ درصد رسید و پس از آن نسبتاً ثابت ماند که می‌تواند به دلیل کاهش مقدار کلر در طی واکنش سوپرکلریناسیون باشد. در این بررسی زمان بهینه برای دو دارو ۶۰ دقیقه انتخاب شد.

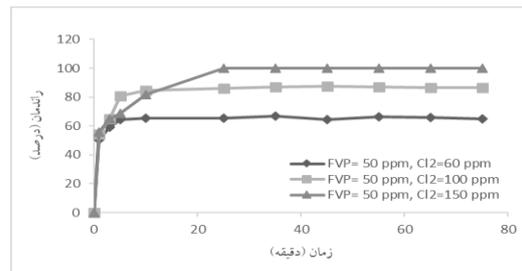
اثر غلظت اولیه دارو

با افزایش غلظت داروها از ۲۰ به ۱۰۰ میلی گرم بر لیتر، راندمان حذف آن‌ها کاهش یافت. بیش‌ترین راندمان حذف در غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر فاوپیراویل مشاهده شد و برای داروی هیدروکسی کلروکین نیز نتایج مشابه داروی فاوپیراویل بوده است.

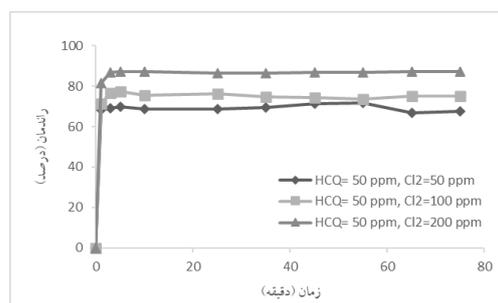
واکنش فنتون

اثر pH

نمودار شماره ۷ تأثیر pH بر راندمان حذف را نشان می‌دهد. بالاترین راندمان حذف در مدت زمان ۶۰ دقیقه در pH=7 برای داروی فاوپیراویل برابر با ۷۰ درصد و در pH=3 برای داروی هیدروکسی کلروکین حدود ۸۰ درصد بود. در pH قلیایی پراکسید هیدروژن سریعاً تجزیه شد و از چرخه فرآیند خارج می‌گردد و به این دلیل راندمان حذف به شدت کاهش می‌یابد. در



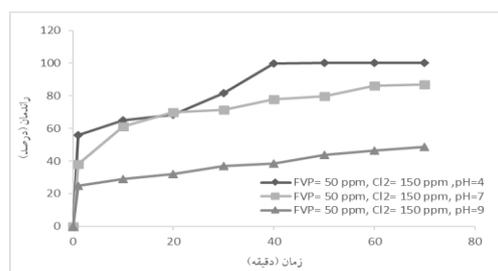
نمودار شماره ۱: بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف کلر بر حذف فاوپیراویل



نمودار شماره ۲: بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف کلر بر حذف هیدروکسی کلروکین

اثر pH

در واکنش سوپرکلریناسیون با غلظت کلر ۱۵۰ میلی گرم در لیتر و غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر فاوپیراویل در بین سه pH ۴، ۷ و ۹، در pH=7 بیش‌ترین راندمان حذف را در مدت زمان ۷۰ دقیقه داشت که حدود ۸۸ درصد بود. هیدروکسی کلروکین نیز با غلظت ۵۰ میلی گرم در لیتر و در غلظت کلر ۲۰۰ میلی گرم در لیتر و pH=7 بیش‌ترین راندمان حذف را داشت که حدود ۹۴ درصد بود.



نمودار شماره ۳: بررسی تأثیر pH مختلف بر حذف فاوپیراویل در واکنش با کلر

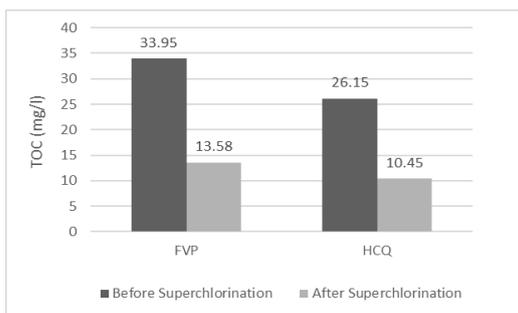
هیدروکسی کلروکین گردید و سپس افزایش غلظت آن تا ۱ میلی مولار تأثیر چندانی بر راندمان حذف نداشت، بنابراین مقدار بهینه آهن ۰/۱ میلی مولار تعیین شد.

اثر زمان

بر اساس نتایج، حذف داروهای فاوپیراویر و هیدروکسی کلروکین در ۱۰ دقیقه اول واکنش رخ داد و سپس تا زمان ۶۰ دقیقه راندمان حذف تقریباً ثابت بود، بنابراین زمان ۱۰ دقیقه به عنوان زمان بهینه انتخاب گردید.

تعیین میزان معدنی سازی

سنجش میزان معدنی سازی بر اساس کتاب روش های استاندارد آزمایش های آب و فاضلاب (روش B5310) با استفاده از دستگاه TOC Analyzer انجام شد (۲۹). میزان معدنی سازی در شرایط بهینه واکنش سوپر کلریناسیون برای داروی فاوپیراویر ۸۹/۳ درصد و برای هیدروکسی کلروکین حدود ۸۱ درصد اندازه گیری شد. هم چنین برای داروی فاوپیراویر تحت فرآیند فنتون در شرایط بهینه ۷۰ درصد و برای هیدروکسی کلروکین نیز ۶۹/۹ درصد تعیین شد.



نمودار شماره ۷: میزان معدنی سازی فاوپیراویر و هیدروکسی کلروکین قبل و پس از واکنش سوپر کلریناسیون در شرایط بهینه

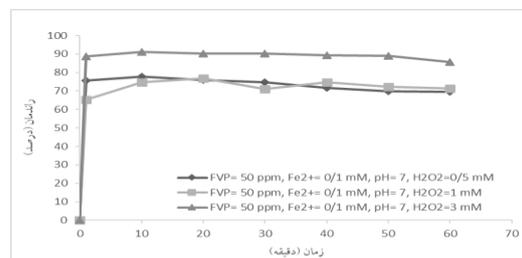
بحث

فرآیند سوپر کلریناسیون به طور خاص برای از بین بردن ترکیبات آلی مقاوم و میکروارگانیسم های بیماری زا طراحی شده است. در این روش، با تزریق

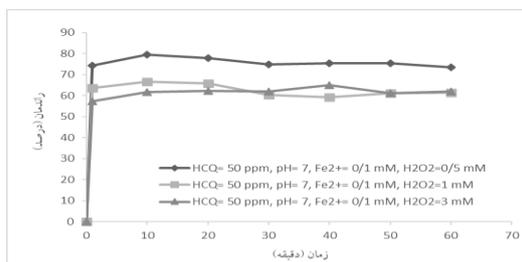
pH های پایین نیز تشکیل رسوب آهن که با پراکسید هیدروژن به آرامی واکنش می دهد، باعث کاهش تولید رادیکال های هیدروکسیل و در نتیجه کاهش بازدهی فرآیند می شود (۳۰).

اثر غلظت پراکسید هیدروژن

نتایج به دست آمده نشان داد که افزایش پراکسید هیدروژن تا ۳ میلی مولار در غلظت ۰/۱ میلی مولار آهن و pH=7، سبب افزایش راندمان فاوپیراویر می شود. اما در رابطه با هیدروکسی کلروکین عکس این موضوع اتفاق افتاد. شاید علت این امر را بتوان این گونه توجیه نمود که مازاد پراکسید هیدروژن موجود به عنوان مصرف کننده رادیکال های هیدروکسیل موجود در محلول عمل می کند و در نتیجه سرعت واکنش را پایین می آورد (۳۰).



نمودار شماره ۵: بررسی تأثیر غلظت های مختلف H₂O₂ بر حذف فاوپیراویر در فرآیند فنتون



نمودار شماره ۶: بررسی تأثیر غلظت های مختلف H₂O₂ بر حذف هیدروکسی کلروکین در فرآیند فنتون

اثر غلظت آهن

با توجه نتایج مطالعه افزایش آهن تا ۰/۱ میلی مولار سبب افزایش قابل توجه راندمان حذف فاوپیراویر و

مقدار بیشتری از کلر نسبت به حالت عادی، شرایط اکسیداسیون بهبود یافته و رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند که قادر به واکنش با آلاینده‌ها هستند. این رادیکال‌ها می‌توانند پیوندهای شیمیایی ترکیبات آلی را شکسته و آن‌ها را به مواد غیر سمی تبدیل کنند. مکانیسم واکنش در فرآیند سوپر کلریناسیون شامل چند مرحله کلیدی است که به تجزیه ترکیبات آلی مقاوم کمک می‌کند. ابتدا، کلر آزاد (Cl_2) یا هیپوکلریت (OCl^-) در آب حل شده و به یون‌های کلر تبدیل می‌شود. این یون‌ها به شدت واکنش‌پذیر هستند و می‌توانند با ترکیبات آلی واکنش دهند. در مرحله بعد، کلر با آلاینده‌ها وارد واکنش شده و پیوندهای شیمیایی آن‌ها را شکسته و رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند. این رادیکال‌ها، مانند رادیکال‌های هیدروکسیل ($\text{OH}\cdot$)، با ترکیبات آلی دیگر واکنش داده و آن‌ها را به محصولات نهایی غیر سمی تبدیل می‌کنند. براساس نتایج حاصل از این پژوهش، شرایط بهینه در آزمایش سوپرکلریناسیون عبارت است از: غلظت اولیه دو دارو ۵۰ ppm، pH بهینه ۷، غلظت کلر برای حذف فاویپیراویر ۱۵۰ ppm، غلظت کلر برای حذف هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ ppm و نیز زمان تماس ۶۰ دقیقه. در مطالعه انجام شده توسط Quintana و همکاران با عنوان بررسی کلرزنی داروهای اسیدی و تشکیل محصولات جانبی، مقدار بهینه کلر ۱۰ میلی‌گرم بر لیتر تعیین شد (۳۱). حال آن‌که این پارامتر در مطالعه حاضر میزان بهینه کلر برای داروی فاویپیراویر ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر و برای هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد. در مطالعه‌ای که توسط Negreira و همکاران در رابطه با تخریب داروی اتوپوساید انجام گرفت، غلظت کلر ۲۰۰-۱۰ میلی‌گرم در لیتر تعیین شد (۳۲). در مطالعه Boyd و همکاران که در رابطه با حذف ناپروکسن توسط فرآیند کلرزنی انجام دادند، حذف دارو در pH=6.23 و در میزان کلر ۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر صورت گرفت؛ همچنین زمان بهینه واکنش با کلر ۱۵ دقیقه تعیین شد (۳۳).

فرآیند فنتون، یکی از روش‌های متداول بوده که در آن H_2O_2 با Fe^{2+} واکنش می‌دهد تا گونه‌های واکنش‌پذیرتر تولید شود. فرآیند فنتون یکی از روش‌های اکسیداسیون پیشرفته برای تصفیه آلاینده‌ها به ویژه در پساب‌ها است که با استفاده از ترکیب هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و یون‌های آهن (Fe^{2+}) عمل می‌کند. این واکنش در شرایط اسیدی انجام می‌شود و به تولید رادیکال‌های هیدروکسیل ($\text{OH}\cdot$) می‌انجامد که به عنوان اکسیدکننده‌های قوی قادر به تخریب ترکیبات آلی مقاوم در برابر تجزیه بیولوژیکی می‌باشند. در این فرآیند، یون آهن به عنوان کاتالیزور عمل کرده و هیدروژن پراکسید به رادیکال‌های هیدروکسیل تبدیل می‌شود که با آلاینده‌ها واکنش نشان می‌دهند و آن‌ها را تجزیه می‌کنند. این روش به دلیل عدم نیاز به انرژی الکتریکی و استفاده از مواد غیرسمی، به عنوان یک گزینه سازگار با محیط زیست شناخته می‌شود و در تصفیه فاضلاب‌های صنعتی و شهری کاربرد گسترده‌ای دارد. در این مطالعه اثر این فرآیند در تجزیه فاویپیراویر و هیدروکسی کلروکین پرداخته شده است. شرایط بهینه فرآیند فنتون برای حذف فاویپیراویر شامل: pH=۷، غلظت اولیه ۵۰ mg/l [Fe^{2+}]، برابر ۱ mmol/l، میزان [H_2O_2] ۳ mmol/l و زمان تماس ۱۰ دقیقه و برای داروی هیدروکسی کلروکین نیز مقادیر pH=۷، غلظت اولیه ۵۰ mg/l [Fe^{2+}]، برابر ۰/۵ mmol/l، میزان [H_2O_2] ۰/۵ mmol/l و زمان تماس ۱۰ دقیقه تعیین شد. در مطالعه‌ای که توسط Wilde و همکاران انجام شد، pH بهینه برای حذف داروهای فنوتیازین، پرومازین (PRO)، پرومتازین (PRM)، کلرپرومازین (CPR) و تیوریدازین (THI) توسط فرآیند فنتون، برابر ۷ بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۳۴). همچنین در مطالعه یزدان‌بخش و همکاران تحت عنوان "بررسی کارایی فرآیند ترکیبی انعقاد و اکسیداسیون پیشرفته شبه فنتون در حذف COD فاضلاب سنتتیک آنتی‌بیوتیک کلاریترومایسین از فاضلاب" pH بهینه در فرآیند شبه

تصفیه و اساتاداردهای موجود برای تخلیه پساب و کم بودن هزینه عملیاتی، از این فرآیندها می توان به عنوان تصفیه نهایی پساب و یا پیش تصفیه در مقیاس وسیع تر نیز استفاده کرد. پیشنهاد می گردد کارآیی فرآیند تلفیقی این دو روش همراه با فرآیند تصفیه بیولوژیکی به منظور حذف و یا افزایش تجزیه پذیری آنتی بیوتیک های مقاوم به تجزیه بیولوژیکی و در مقیاس واقعی بررسی گردد. هم چنین شناسایی ترکیبات قطبی احتمالی ناشی از انجام واکنش نیز پیشنهاد می شود. برای بررسی در خارج از محدوده های مذکور و یا سایر شرایط، انجام آزمایشات پیش تر و مطالعات تکمیلی نیاز است. هم چنین این فرآیندها می تواند برای حذف و یا افزایش زیست تخریب پذیری داروهایی با ساختار مشابه استفاده شود.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه با عنوان "بررسی کارآیی فرآیندهای سوپرکلریناسیون و فنتون در حذف هیدروکسی کلروکین و فلوپیروایر از فاضلاب مصنوعی" مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1401.113 می باشد. لذا نویسندگان مقاله از حمایت های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه در انجام این مطالعه و هم چنین همکاران آزمایشگاه های گروه مهندسی بهداشت محیط، کمال تشکر را دارند.

فنتون، برای حذف کلاریترومایسین برابر با ۷ به دست آمد که با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشد (۳۵). در مطالعه دهقانی و همکاران نیز مقدار بهینه پراکسید هیدروژن در غلظت های ۰/۰۷۹، ۰/۱۹ و ۰/۴۷ میلی مول از آنتی بیوتیک سولفادیازین به ترتیب برابر با ۱/۴۷، ۲/۹۴ و ۴/۴۱ میلی مولار به دست آمد (۳۶). در مطالعه یزدان بخش و همکاران تحت عنوان "فرآیند ترکیبی انعقاد و اکسیداسیون پیشرفته با فنتون در حذف COD آنتی بیوتیک کلاریترومایسین" افزایش آهن تا ۰/۴۵ میلی مولار سبب افزایش کارآیی فرآیند شد و افزایش بیش از این مقدار تأثیری بر فرآیند نداشت و مقدار بهینه Fe^{2+} برای کلاریترومایسین برابر ۰/۴۵ میلی مولار انتخاب شد (۳۰). در مطالعه انجام شده توسط دهقانی در زمینه حذف آنتی بیوتیک سولفادیازین از محیط آبی به کمک واکنش فنتون نیز زمان مشابهی (۱۵ دقیقه) گزارش گردید (۳۶). مطالعه انجام شده بر روی تصفیه محلول های آمپی سیلین با استفاده از واکنش های فنتون و فتوفنتون نشان داد که شرایط بهینه واکنش های فنتون و فتوفنتون بسیار مشابه بوده و حذف کامل آمپی سیلین پس از ۱۰ و ۳ دقیقه به ترتیب برای فنتون و فتوفنتون حاصل گردید (۳۷).

در پایان با توجه به نتایج حاصل از پژوهش که نشان دهنده کارآیی موثر فرآیند سوپر کلریناسیون و فنتون در کاهش داروهای فلوپیروایر و هیدروکسی کلروکین است، با در نظر داشتن اهداف

References

1. Rume T, Islam SD-U. Environmental effects of COVID-19 pandemic and potential strategies of sustainability. *Heliyon* 2020; 6(9): e04965.
2. He J, Feng T, Tao L, Peng Y-e, Tong L, Zhao X-w, et al. Distribution and impacts on the geological environment of antiviral drugs in major waters of Wuhan, China. *China Geol* 2022; 5(3): 402-410.
3. Domingo-Echaburu S, Irazola M, Prieto A, Rocano B, de Torre-Querejazu AL, Quintana A, et al. Drugs used during the COVID-19 first wave in Vitoria-Gasteiz (Spain) and their presence in the environment. *Sci Total Environ* 2022; 820: 153122. PMID: 35063509.
4. Esfandyari Y, Saeb K, Taviana A, Rahnvard A, Ghlamrezafahimi F. Efficiency of the Electrocoagulation Process with Iron and Aluminum Electrodes Regarding the

- Removal of Cefazolin Antibiotics from the Hospital Wastewater. *J Health Res Community* 2020;6(1):14-24.
5. Desgens-Martin V, Keller AA. COVID-19 Treatment Agents: Do They Pose an Environmental Risk? *ACS ES T Water* 2021; 1 (7): 1555-1565. PMID 37566378.
 6. Kumar M, Kuroda K, Dhangar K, Mazumder P, Sonne C, Rinklebe J, et al. Potential emergence of antiviral-resistant pandemic viruses via environmental drug exposure of animal reservoirs. *Environ Sci Technol* 2020; 54(14): 8503-8505. PMID: 32609508.
 7. Asadi Z, ahmadi s. Investigation of the Efficiency of Coagulation Process for Ciprofloxacin Antibiotic Removal from Aqueous Solution. *J Health Res Community* 2019; 5(1): 38-48. (persian).
 8. Guo K, Liu Y, Peng J, Qi W, Liu H. Chlorination of antiviral drug ribavirin: Kinetics, nontargeted identification, and concomitant toxicity evolution. *J Hazard Mater* 2024; 467: 133478. PMID: 38359766.
 9. Shahamat YD, Zazouli M, Zare M, Mengelizadeh N. Catalytic degradation of diclofenac from aqueous solutions using peroxymonosulfate activated by magnetic MWCNTs-CoFe₃O₄ nanoparticles. *RSC Adv* 2019; 9(29): 16496-16508.
 10. Kumar M, Mazumder P, Mohapatra S, Thakur AK, Dhangar K, Taki K, et al. A chronicle of SARS-CoV-2: seasonality, environmental fate, transport, inactivation, and antiviral drug resistance. *J Hazard Mater* 2021; 405: 124043. PMID: 33268203.
 11. Eryildiz B, Yavuzturk Gul B, Koyuncu I. A sustainable approach for the removal methods and analytical determination methods of antiviral drugs from water/wastewater: A review. *J Water Process Eng* 2022; 49:103036.
 12. Yao L, Chen Z-Y, Dou W-Y, Yao Z-K, Duan X-C, Chen Z-F, et al. Occurrence, removal and mass loads of antiviral drugs in seven wastewater treatment plants with various treatment processes. *Water Res* 2021; 207: 117803.
 13. Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, Dhama K, Harapan H. Antivirals for COVID-19: a critical review. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021; 9: 90-98. PMID: 33521390.
 14. Ferreira MT, Carvalho CdS. Chloroquine and hydroxychloroquine in the environment and aquatic organisms: a review. *Rev Ambiente Agua* 2023; 18: e2880.
 15. Allahverdiyeva S, Yunusoğlu O, Yardım Y, Şentürk Z. First electrochemical evaluation of favipiravir used as an antiviral option in the treatment of COVID-19: A study of its enhanced voltammetric determination in cationic surfactant media using a boron-doped diamond electrode. *Anal Chim Acta* 2021; 1159: 338418. PMID: 33867032.
 16. Saber-Ayad M, Saleh MA, Abu-Gharbieh E. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals* 2020; 13(5): 96. PMID: 32423024.
 17. Nippes RP, Macruz PD, da Silva GN, Scaliante MHNO. A critical review on environmental presence of pharmaceutical drugs tested for the covid-19 treatment. *Process Saf Environ Prot* 2021; 152: 568-582. PMID: 34226801.
 18. Saim S, Mokrani S. Pollution of environment by Chloroquine as treatment of COVID-19. *J Mater Environ Sci* 2022; 13(9): 1017-1024.
 19. Zazouli MA, Abouee Mehrizi E, Yazdani Charati J, Ghorbanpour R. Efficiency of Photocatalytic Ozone Process Combined with Zinc Oxide in Removal of Amoxicillin from

- Hospital Wastewater. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019; 29(176): 126-139. (persian).
20. Gholami Borujeni F, Mahvi AH, Nejat-zadeh-Barandoozi F. Removal of heavy metal ions from aqueous solution by application of lowcost materials. *Fresen Environ Bull* 2013; 22(3): 655-658.
 21. Poyatos JM, Muñio M, Almecija M, Torres J, Hontoria E, Osorio F. Advanced oxidation processes for wastewater treatment: state of the art. *Water Air Soil Pollut* 2010;205:187-204.
 22. Kermani M, Esrafil A, Piri R, Asadzadeh N. Investigation of Photochemical Oxidation Efficiency Process Using H₂O₂ (UV/H₂O₂) in Mineralization of 4-Chlorophenol IN Aqueous Environment. *J Health Res Community* 2018;4(2):1-13. (persian).
 23. Kokkinos P, Venieri D, Mantzavinos D. Advanced oxidation processes for water and wastewater viral disinfection: A systematic review. *Food Environ Virol* 2021;13(3):283-302. PMID: 34125359.
 24. Mahdi MH, Mohammed TJ, Al-Najar JA, editors. *Advanced Oxidation Processes (AOPs) for treatment of antibiotics in wastewater: a review*. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci* 2021; 779(1): 012109.
 25. Pignatello JJ, Oliveros E, MacKay A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry. *Crit Rev Environ Sci Technol* 2006; 36(1): 1-84.
 26. Wood TP, Basson AE, Duvenage C, Rohwer ER. The chlorination behaviour and environmental fate of the antiretroviral drug nevirapine in South African surface water. *Water Res* 2016; 104: 349-360. PMID: 27572137.
 27. Zazouli MA, Bazrafshan E. *Water and wastewater technology*. 2nd ed. Tehran: Samat; 2009. (persian).
 28. Wang J, Shen J, Ye D, Yan X, Zhang Y, Yang W, et al. Disinfection technology of hospital wastes and wastewater: Suggestions for disinfection strategy during coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic in China. *Environ Pollut* 2020; 262: 114665. PMID: 32443202.
 29. Lipps, W.C., E.B. Braun-Howland, and T.E. Baxter, *Standard methods for the examination of water and wastewater*. 2023: American public health association.
 30. Yazdanbakhsh AR, Manshour M, Sheikmohammadi A, Sardar M. Investigation the efficiency of combined coagulation and advanced oxidation by Fenton process in the removal of clarithromycin antibiotic COD. *Journal of Water and Wastewater* 2012; 23(2):22-29. (persian).
 31. Quintana JB, Rodil R, López-Mahía P, Muniategui-Lorenzo S, Prada-Rodríguez D. Investigating the chlorination of acidic pharmaceuticals and by-product formation aided by an experimental design methodology. *Water Res* 2010; 44(1): 243-255. PMID: 19800649.
 32. Negreira N, de Alda ML, Barceló D. Degradation of the cytostatic etoposide in chlorinated water by liquid chromatography coupled to quadrupole-Orbitrap mass spectrometry: Identification and quantification of by-products in real water samples. *Sci Total Environ* 2015; 506: 36-45. PMID: 25460937.
 33. Boyd GR, Zhang S, Grimm DA. Naproxen removal from water by chlorination and biofilm processes. *Water Res* 2005;39(4): 668-676. PMID: 15707640.
 34. Wilde ML, Schneider M, Kümmerer K. Fenton process on single and mixture components of phenothiazine pharmaceuticals: Assessment of intermediaries, fate, and preliminary

- ecotoxicity. *Sci Total Environ* 2017; 583:36-52. PMID: 28126283.
35. Yazdanbakhsh AR, Sheikhmohammadi A, Sardar M, Manshori M. Investigation of combined coagulation and advanced oxidation process efficiency for the removal of Clarithromycin from wastewater. *Yafte* 2011; 13(1): 7-16 (persian).
36. Dehghani S, Jonidi Jafari A, Farzadkia M, Gholami M. Investigation of the efficiency of Fenton's advanced oxidation process in sulfadiazine antibiotic removal from aqueous solutions. *J Arak Univ Med Sci* 2012; 15(7): 19-29.
37. Rozas O, Contreras D, Mondaca MA, Pérez-Moya M, Mansilla HD. Experimental design of Fenton and photo-Fenton reactions for the treatment of ampicillin solutions. *J Hazard Mater* 2010; 177(1-3): 1025-1030. PMID: 20097473.