

Aplicação da irradiação por feixe de elétrons para remediação de compostos farmacêuticos na água

Application of electron beam irradiation for remediation of pharmaceutical compounds in water

Aplicación de la irradiación con haz de electrones para la remediación de compuestos farmacéuticos en el agua

DOI: 10.34188/bjaerv8n2-076

Submetido: 10-02-2025

Aprovado: 31-03-2025

Flavio Kiyoshi Tominaga

Doutor em Ciências

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

São Paulo, SP. Brasil

fktominaga@ipen.br

Thalita Tiekko Silva

Mestre em Ciências

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

São Paulo, SP. Brasil

thalita.tiekko.silva@usp.br

Patrícia Léo

Doutora em Biotecnologia

Instituto de Pesquisas Tecnológicas

São Paulo, SP. Brasil

patrileo@ipt.br

Sueli Ivone Borrely

Doutora em Ciências

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

São Paulo, SP. Brasil

sborrely@ipen.br

RESUMO

Um número significativo de produtos farmacêuticos tem sido lançado no ambiente aquático. Esses compostos não são completamente removidos pelas estações de tratamento de água e esgoto. Além disso, esses contaminantes não são comumente monitorados e possuem potencial para causar efeitos adversos à saúde humana e ao meio ambiente. A irradiação por feixe de elétrons (EBI) tem sido aplicada como um método alternativo sustentável na gestão da água, sendo eficaz na remoção de poluentes orgânicos recalcitrantes em baixas doses. Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da EBI na toxicidade de quatro fármacos das classes anti-inflamatório (ácido acetilsalicílico), antidepressivo (fluoxetina), antibiótico (ciprofloxacina) e antidiabético (metformina), utilizando organismos de diferentes níveis tróficos (*Daphnia similis*, *Vibrio fischeri* e *Saccharomyces cerevisiae*). O espectro UV-Vis mostrou alterações em todos os perfis de curvas para os fármacos

após irradiação com 2,5 kGy. Os resultados de toxicidade indicaram que os efeitos variaram conforme o organismo e o fármaco estudado. Para o ácido acetilsalicílico, foi observado aumento da toxicidade para os três organismos. Em contraste, para a fluoxetina, foi alcançada uma redução significativa da toxicidade (60%) para *D. similis*, enquanto não foram notadas alterações de toxicidade para a bactéria e a levedura. Em relação à metformina, os subprodutos radiolíticos foram tóxicos apenas para o microcrustáceo, possivelmente devido à presença residual de peróxido de hidrogênio. Por fim, para a ciprofloxacina, verificou-se um aumento da toxicidade em *D. similis* e *V. fischeri*, enquanto foi observada a detoxificação em *S. cerevisiae*. Em conclusão, este estudo demonstrou que a EBI é eficaz na remoção de fármacos e destacou a importância da utilização de diferentes organismos para uma avaliação de toxicidade mais abrangente.

Palavras-chave: ecotoxicidade, irradiação por feixe de elétrons, contaminantes emergentes, fármacos, remediação, tratamento de água.

ABSTRACT

A significant number of pharmaceutically active compounds have been released into the aquatic environment. These compounds are not fully removed by water and wastewater treatment plants. Furthermore, these contaminants are not commonly monitored and have the potential to cause adverse ecological and human health effects. Electron Beam Irradiation (EBI) has been applied as a green method in water management, proving to be effective in removing recalcitrant organic pollutants at low doses. This study aims to assess the effect of EBI on the toxicity of four pharmaceuticals from different classes (anti-inflammatory, antidepressant, antibiotic, and antidiabetic) using organisms from different trophic levels (*Daphnia similis*, *Vibrio fischeri*, and *Saccharomyces cerevisiae*). The UV-Vis spectrum showed changes in all pharmaceutical profiles after irradiation at 2.5 kGy. Toxicity results indicated that the effects varied depending on the organism and the pharmaceutical studied. For acetylsalicylic acid, an increase in toxicity was observed for all three organisms. In contrast, for fluoxetine, a significant reduction in toxicity (60%) was achieved for *D. similis*, while no toxicity changes were noted for the bacteria and yeast. Regarding metformin, the radiolytic byproducts were toxic only to the microcrustacean, possibly due to residual hydrogen peroxide. Finally, for ciprofloxacin, increased toxicity was observed in *D. similis* and *V. fischeri*, while detoxification was noted in *S. cerevisiae*. In conclusion, this study demonstrated that EBI is effective for removing pharmaceuticals and highlighted the importance of using different organisms for comprehensive toxicity assessment.

Keywords: ecotoxicity, electron beam irradiation, emerging contaminants; pharmaceuticals, remediation, water treatment.

RESUMEN

Un número significativo de productos farmacéuticos han sido liberados en el medio acuático. Estos compuestos no son eliminados completamente por las plantas de tratamiento de aguas y aguas residuales. Además, estos contaminantes no se controlan habitualmente y tienen el potencial de causar efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente. La irradiación con haz de electrones (EBI) se ha aplicado como método alternativo sostenible para la gestión del agua y resulta eficaz para eliminar contaminantes orgánicos recalcitrantes a dosis bajas. Este estudio pretende evaluar el efecto de la EBI sobre la toxicidad de cuatro fármacos de las clases antiinflamatoria (ácido acetilsalicílico), antidepresiva (fluoxetina), antibiótica (ciprofloxacino) y antidiabética (metformina), utilizando organismos de diferentes niveles tróficos (*Daphnia similis*, *Vibrio fischeri* y *Saccharomyces cerevisiae*). El espectro UV-Vis mostró cambios en todos los perfiles de curvas de los fármacos tras la irradiación con 2,5 kGy. Los resultados de toxicidad indicaron que los efectos variaban según el organismo y el fármaco estudiado. En el caso del ácido acetilsalicílico, se observó un aumento de la toxicidad en los tres organismos. En cambio, en el caso de la fluoxetina, se logró

una reducción significativa de la toxicidad (60%) en *D. similis*, mientras que no se observaron cambios en la toxicidad en bacterias y levaduras. En cuanto a la metformina, los subproductos radiolíticos sólo eran tóxicos para los microcrustáceos, posiblemente debido a la presencia residual de peróxido de hidrógeno. Por último, en el caso de la ciprofloxacina, se produjo un aumento de la toxicidad en *D. similis* y *V. fischeri*, mientras que se observó una detoxificación en *S. cerevisiae*. En conclusión, este estudio demostró que la EBI es eficaz en la eliminación de fármacos y destacó la importancia de utilizar diferentes organismos para una evaluación más exhaustiva de la toxicidad.

Palabras clave: ecotoxicidad, irradiación por haz de electrones, contaminantes emergentes, productos farmacéuticos, remediación, tratamiento del agua.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos possuem um papel central na terapêutica contemporânea, visto que são essenciais para a saúde pública e manutenção da qualidade de vida. Atualmente, inúmeros princípios ativos são amplamente utilizados para o tratamento ou prevenção de doenças humanas e animais (Grenni *et al.*, 2017). Desse modo, os fármacos são compostos biologicamente ativos (principal substância da formulação do medicamento e responsável pelo efeito terapêutico), que vêm sendo continuamente introduzidos no meio ambiente em baixas concentrações (ng/L e µg/L), possuindo potencial para afetar tanto a qualidade dos corpos hídricos quanto para causar impactos em ecossistemas e a saúde pública (Hernández-Tenorio *et al.*, 2022).

Parte considerável destes compostos apresenta metabolização incompleta, são excretados parcialmente na forma inalterada e não são completamente removidos por processos convencionais em estações de tratamento de esgoto (Godoy e Kummrow, 2017) e, posteriormente, lançados no meio ambiente. A presença de fármacos de distintas classes tem sido reportada nos diversos ambientes aquáticos como águas superficiais e subterrâneas (Sanusi *et al.*, 2023; Hernández-Tenorio *et al.*, 2022).

Dentre as diversas ações necessárias para a gestão adequada desse tipo de contaminantes, cabe a adequação e desenvolvimento de tecnologias de tratamento de efluentes. A irradiação com feixe de elétrons é um processo alternativo e sustentável que se baseia na transformação química de poluentes, induzido por meio da radiação ionizante (Pavlov *et al.*, 2022). Esta tecnologia tem sido desenvolvida e pode ser promissora para o tratamento de diversos micropoluentes (Jacobs, 2022; Shao *et al.*, 2018) e efluentes complexos (Changotra *et al.*, 2020), com importante eficiência na degradação, mineralização e detoxificação de efluentes. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o efeito da irradiação com feixe de elétrons, EBI, na toxicidade dos quatro fármacos: ácido acetilsalicílico, fluoxetina, ciprofloxacina e metformina, pertencente às classes de anti-inflamatório, antidepressivo, antibiótico e antidiabético, respectivamente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Os fármacos foram obtidos comercialmente e todos com pureza analítica. O ácido acetilsalicílico (AAS, 99.5%, CAS: 50-78-2) foi obtido da Labsynth; o cloridrato de fluoxetina (FXT, 98.8 %, CAS 54910-89-3) foi adquirido da Divis Pharmaceuticals Pvt. Ltd; o cloridrato de metformina (MET, >97%, CAS 1115-70-4) e o ciprofloxacino (CIP, >98 %, CAS 85721-33-1) foram obtidos da Sigma-Aldrich.

Todos os experimentos foram realizados em escala de batelada, utilizando um acelerador de feixe de elétrons Dynamitron[®] com potência de 37,5 kW e energia de 1,4 MeV. As amostras foram irradiadas em 2,5 kGy e cuja dose foi confirmada por meio de um dosímetro Perspex Harwell Red (Lote KZ-4034), com variações inferiores a 5%. As soluções aquosas foram colocadas em recipientes de vidro retangulares (Pyrex[®]) e irradiadas de forma a garantir uma penetração adequada e uniforme do feixe de elétrons. Foi utilizado um volume de amostra de 246 mL, totalizando uma espessura máxima de 4 mm, conforme descrito anteriormente (Silva et al., 2016). Os recipientes passaram duas vezes sob o feixe de elétrons em uma esteira automatizada a 6,72 m/min. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

O monitoramento do efeito da irradiação por feixe de elétrons na degradação individual dos fármacos foi realizado por espectrometria UV-Vis. A leitura de absorbância foi realizada na faixa de comprimento de onda de 200 a 800 nm em espectrofotômetro UV-Vis 1800 (Shimadzu[®]) e software UV-Prove Vers v2.7.

Os ensaios de toxicidade para efeito agudo com a bactéria bioluminescente *Vibrio fischeri* seguiram as recomendações da normativa ABNT NBR 15411/2021. Os testes consistiram na exposição da bactéria por 15 minutos a uma série de diluições, verificando a inibição da emissão da bioluminescência. Foram utilizadas bactérias liofilizadas, adquiridas do mercado nacional, da marca Biolux[®]. O equipamento empregado foi o analisador de fotoluminescência Microbics[®] (M500 Toxicity Analyzer). Os resultados dos ensaios foram baseados no valor do efeito gama (relação entre a luz perdida e a luz remanescente) para uma determinada concentração da amostra.

Os ensaios de toxicidade com *Daphnia similis* foram realizados conforme a norma ABNT NBR 12713/2016. Os testes foram do tipo estático e consistiram na exposição de neonatos (idade entre 6 a 24h) por um período de 48h e protegidos da luz. Para as amostras após irradiação, utilizou-se a concentração inicial de 10 mg/L, a qual foi considerada 100% e utilizando-se, no mínimo, cinco diluições por amostra tratada. Todos os testes foram acompanhados de um controle, que consistiu em um grupo de organismos expostos em água de cultivo nas mesmas condições do ensaio. Após 48h, foi registrado o número de organismos imóveis.

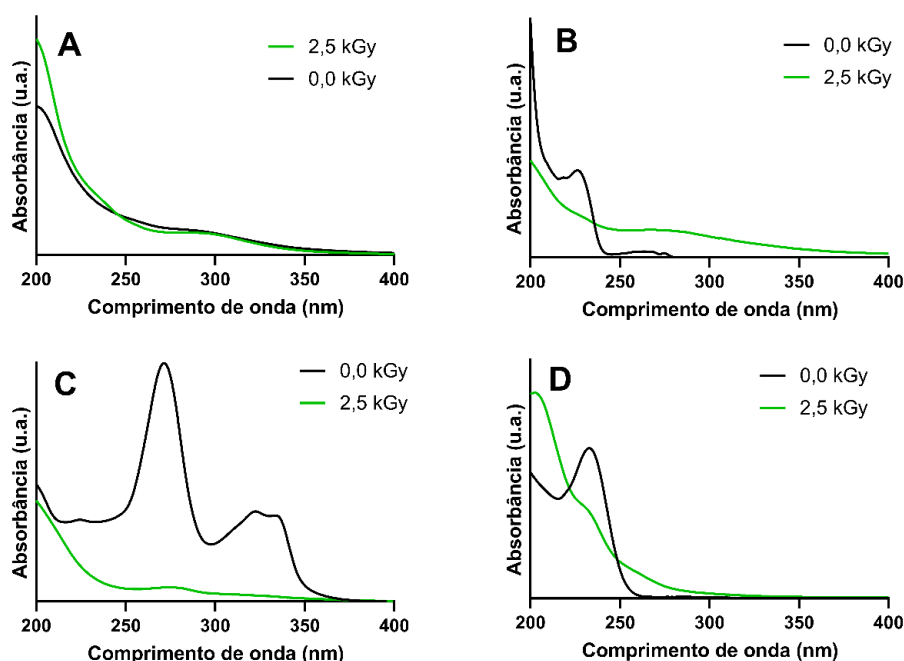
Os resultados de toxicidade com *V. fischeri* e com *D. similis* para AAS, CIP e MET foram expressos em fator de toxicidade (FT). O valor de FT foi expresso pelo valor do fator de diluição correspondente à maior concentração da amostra na qual não se observa efeito superior a 20 % (inibição para *V. fischeri*) ou 10% (imobilidade para *D. similis*). Para FXT, os resultados foram expressos em CE50 (Concentração Efetiva Mediana). Para a bactéria, os valores foram obtidos a partir de uma análise de regressão linear com base na perda da bioluminescência da bactéria, enquanto para *D. similis*, os valores de CE50 foram obtidos pelo método Trimmed Spearman Karber com auxílio de programa computacional (Hamilton *et al*, 1977).

Os ensaios de toxicidade com *Saccharomyces cerevisiae* foram realizados de acordo com a metodologia adaptada descrita por Dolezalova e Rumlova (2014), que se baseia no monitoramento das alterações da condutividade específica de suspensões de devido à inibição da fermentação das leveduras em condições tóxicas. Para os ensaios foram utilizados o teste-F e o teste-t, com nível de confiança de 0,05, sendo constatado que uma diminuição de cerca de 10% da condutividade específica média corrigida é estatisticamente significativa e representa a menor concentração confiável detectada do agente tóxico por este ensaio. Os resultados das amostras foram descritos como tóxicos ou não-tóxicos a partir das análises.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações obtidas nos espectros UV-Vis foram observados após irradiação a 2,5 kGy (Figura 1). Para o AAS, foi possível observar a banda característica de excitação π - π^* aromática do AAS em 297 nm nas amostras não-tratadas (Figura 1A). Porém a intensidade desta banda não teve alteração após a irradiação. Para a FXT, CIP e MET foi possível verificar a banda característica em torno de 230 nm (FXT), em 270, 322 e 334 nm (CIP), e em 233 nm (MET) nas amostras não-irradiadas. Após o processamento por irradiação com feixe de elétrons, foi verificado o decaimento da absorvância em todos os comprimentos de onda característica destes fármacos (Figura 1B-1D), indicando assim, que o processo foi eficiente para a degradação mesmo em doses baixas (2,5 kGy). Além disso, para a MET, foi possível observar que após o tratamento, o aumento da absorvância em 207 e 258 nm, indicando a formação de subprodutos intermediários (Figura 1D). A absorção em 258 nm pode estar correlacionada com a formação de 4,2,1-AIMT (4-amino-2-imino-1-metil-1,2-di-hidro-1,3,5-triazina) (Collin *et al.* (2004), visto que este composto absorve neste comprimento particular e este é um comprimento de onda característico de compostos aromáticos (Carbuloni *et al.*, 2020; Khouri *et al.* 2004).

Figura 1. Espectro UV-vis das amostras não tratada e de amostras irradiadas a 2,5 kGy do (A) ácido acetilsalicílico, (B) fluoxetina (C) ciprofloxacino e (D) metformina. Os resultados referem-se à concentração inicial de 10 mg/L



A irradiação por feixe de elétrons baseia-se na radiólise da água, envolvendo, assim, a produção de espécies de radicais altamente reativas, tais como radicais hidroxilas ($\bullet\text{OH}$), elétron aquoso (e_{aq}^-) e os átomos de hidrogênio ($\text{H}\bullet$), que são capazes de interagir e promover a degradação, a oxidação, a redução ou dissociação de diversos poluentes orgânicos (Capodaglio, 2017). Estudos anteriores demonstram que a irradiação por feixe de elétrons foi eficiente na degradação destes fármacos mesmo com doses de 1,0 kGy, apresentando remoção superior a 90% (Tominaga *et al.*, 2023). Ademais, por meio do controle da dose, a degradação de contaminantes orgânicos pode ser controlada a fim de obter uma decomposição parcial ou completa (Capodaglio, 2017). Por meio da literatura, baixa mineralização tem sido reportada para estes fármacos (Boiani *et al.*, 2022), indicando que o processo de irradiação leva à formação de diversos subprodutos intermediários.

Os resultados de toxicidade indicaram que os efeitos variaram conforme o organismo e o fármaco estudado. A tabela 1 demonstra os resultados de toxicidade obtidos antes e após o tratamento para *D. similis*, *V. fischeri* e *S. cerevisiae*.

Para o AAS, foi observado aumento da toxicidade para os três organismos (Tabela 1). Os ensaios com *V. fischeri* demonstraram aumento do Fator de Toxicidade de 2 para 4, enquanto para *D. similis* o aumento foi de 1 para 2. Para as leveduras, as amostras também apresentaram aumento de toxicidade (não tóxico para tóxico), indicando, assim, a formação de subprodutos mais tóxicos.

Em contrapartida, para a FXT foi possível observar que houve redução da toxicidade após o tratamento para dois organismos (Tabela 1). Para a bactéria houve redução de aproximadamente

60% da toxicidade, enquanto para o microcrustáceo foi de aproximadamente 10%. Para a levedura não houve toxicidade tanto antes quanto após o tratamento.

Para a CIP, foi observado aumento da toxicidade para dois organismos (Tabela 1). Os ensaios com *V. fischeri* demonstraram aumento do Fator de Toxicidade de 2 para 4, enquanto para *D. similis* o aumento foi de 1 para 2. Em contrapartida, para as leveduras, os resultados indicaram que as amostras não-tratadas apresentaram toxicidade para a levedura, ao passo que as amostras irradiadas não apresentaram toxicidade (tóxico para não tóxico).

Para a MET, os resultados indicaram aumento de toxicidade após o tratamento apenas para *D. similis* (Tabela 1). Houve um aumento do fator de toxicidade de 2 para 4. Para *V. fischeri* e *S. cerevisiae* não houve toxicidade antes e após o tratamento.

Tabela 1. Toxicidade com *V. fischeri*, *D. similis* e *S. cerevisiae* para amostras individuais não tratada e irradiadas em 2,5 kGy de AAS, FXT, CIP e MET. Os resultados referem-se à concentração inicial das soluções em 10 mg/L

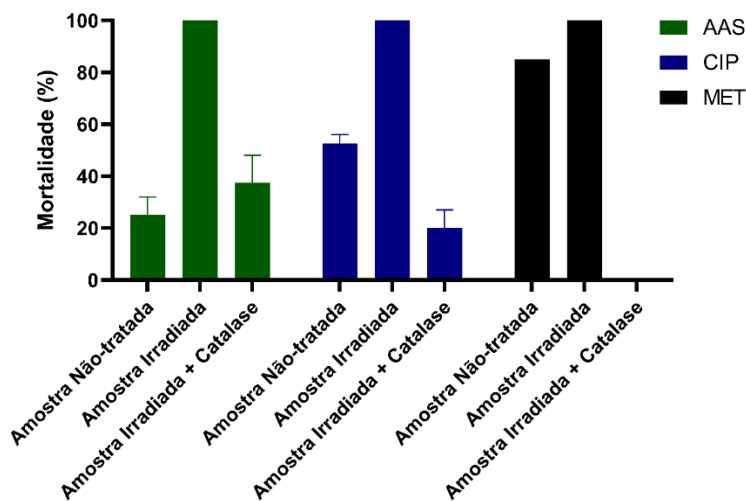
Fármaco	Organismo-teste	Parâmetro	Amostra não tratada (0 kGy)	Amostra irradiada (2,5 kGy)
AAS	<i>V. fischeri</i>	Fator de Toxicidade	1	2
	<i>D. similis</i>	Fator de Toxicidade	2	4
	<i>S. cerevisiae</i>	Toxicidade	Não Tóxico	Tóxico
FXT	<i>V. fischeri</i>	EC50 (%)	14,5	35,0
	<i>D. similis</i>	EC50 (%)	26,7	30,6
	<i>S. cerevisiae</i>	Toxicidade	Não Tóxico	Não Tóxico
CIP	<i>V. fischeri</i>	Fator de Toxicidade	1	2
	<i>D. similis</i>	Fator de Toxicidade	2	4
	<i>S. cerevisiae</i>	Toxicidade	Tóxico	Não Tóxico
MET	<i>V. fischeri</i>	Fator de Toxicidade	1	1
	<i>D. similis</i>	Fator de Toxicidade	2	4
	<i>S. cerevisiae</i>	Toxicidade	Não Tóxico	Não Tóxico

De acordo com Szabó *et al.* (2014), o aumento da toxicidade pode estar relacionado com a formação de peróxido de hidrogênio após a irradiação. O peróxido de hidrogênio representa um parâmetro negativo para ensaios biológicos (Borrely *et al.* 2004), uma vez que a grande maioria dos organismos aquáticos são altamente sensíveis a este composto.

A figura 2 demonstra os resultados de toxicidade das amostras irradiadas tratadas com catalase (remoção do peróxido de hidrogênio) para *D. similis*. Para o AAS, foi possível verificar que mesmo após o tratamento, os subprodutos gerados foram mais tóxicos que o composto original. Houve um aumento da toxicidade das amostras brutas para as irradiadas tratadas com catalase com aumento imobilidade de ~30% para valores ~50%. Em contrapartida, os resultados com MET e CIP

indicaram redução de toxicidade das amostras irradiadas tratadas com catalase (imobilidade inferior a 25%) comparadas as amostras brutas (imobilidade de 85% para MET e aproximadamente 50% para CIP), indicando baixa toxicidade residual dos subprodutos gerados.

Figura 2. Toxicidade das amostras de AAS, MET e CIP irradiadas e das amostras irradiadas tratadas com catalase para *D. similis*



4 CONCLUSÃO

A irradiação por feixe de elétrons demonstrou ser uma tecnologia alternativa eficiente para a degradação de fármacos de diferentes classes, mesmo em baixas doses. No entanto, os resultados ressaltam a importância de avaliar os efeitos biológicos pós-tratamento, utilizando organismos de distintos níveis tróficos, com o objetivo de mitigar impactos à biota. Observou-se aumento de toxicidade nas amostras de aspirina, ciprofloxacina e metformina após a irradiação, sendo o microcrustáceo *Daphnia similis* particularmente sensível aos subprodutos gerados. Além disso, a formação de compostos resultantes da radiólise, como o peróxido de hidrogênio, pode contribuir para esse aumento de toxicidade. Esses resultados, somados aos dados disponíveis na literatura, evidenciam a necessidade de estudos mais aprofundados sobre a toxicidade dos subprodutos formados, com vistas à aplicação segura e sustentável de tecnologias alternativas como o EBI, assim como para outras tecnologias de tratamento de águas.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Ecotoxicologia aquática — Efeito Inibitório Sobre A Bioluminescência De *Vibrio fischeri* - Parte 3: Método Utilizando Bactérias Liofilizadas. ABNT 15411-3, Rio de Janeiro, 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Ecotoxicologia Aquática – Toxicidade aguda - Método de ensaio com *Daphnia* spp (Crustacea, Cladocera). ABNT 12713, Rio de Janeiro, 2016.

Borrely, S. I., Gonçalves, A. A., Oikawa, H., Duarte, C. L., & Rocha, F. R. (2004). Electron beam accelerator for detoxification of effluents. When radiation processing can enhance the acute toxicity? *Radiation Physics and Chemistry*, 71(1-2), 455-458.

Boiani, N. F., Tominaga, F. K., & Borrely, S. I. (2022). Toxicity removal of pharmaceutical mixtures through electron beam irradiation. *Brazilian Journal of Radiation Sciences*, 10(3B (Supl.)).

Capodaglio, A. G. (2017). High-energy oxidation process: an efficient alternative for wastewater organic contaminants removal. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 19, 1995-2006.

Capodaglio, A. G. (2019). Contaminants of emerging concern removal by high-energy oxidation-reduction processes: State of the art. *Applied Sciences*, 9(21), 4562.

Carbuloni, C. F., Savoia, J. E., Santos, J. S., Pereira, C. A., Marques, R. G., Ribeiro, V. A., & Ferrari, A. M. (2020). Degradation of metformin in water by TiO₂-ZrO₂ photocatalysis. *Journal of Environmental Management*, 262, 110347.

Changotra, R., Rajput, H., Guin, J. P., Khader, S. A., & Dhir, A. (2020). Techno-economical evaluation of coupling ionizing radiation and biological treatment process for the remediation of real pharmaceutical wastewater. *Journal of Cleaner Production*, 242, 118544.

Collin, F., Khoury, H., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Legrand, A., Jore, D., & Gardès-Albert, M. (2004). Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric identification of the oxidation end-products of metformin in aqueous solutions. *Journal of Mass Spectrometry*, 39(8), 890-902.

Dolezalova, J., & Rumlova, L. (2014). A new biological test of water toxicity—yeast *Saccharomyces cerevisiae* conductometric test. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38(3), 977-981.

Godoy, A. A., & Kummrow, F. (2017). What do we know about the ecotoxicology of pharmaceutical and personal care product mixtures? A critical review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 47(16), 1453-1496.

Grenni, P., Ancona, V., & Caracciolo, A. B. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, 136, 25-39.

Hamilton, M. A., Russo, R. C., & Thurston, R. V. (1977). Trimmed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. *Environmental Science & Technology*, 11(7), 714-719.

Hernández-Tenorio, R., González-Juárez, E., Guzmán-Mar, J. L., Hinojosa-Reyes, L., & Hernández-Ramírez, A. (2022). Review of occurrence of pharmaceuticals worldwide for estimating concentration ranges in aquatic environments at the end of the last decade. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 8, 100172.

Illés, E., Takács, E., Dombi, A., Gajda-Schranz, K., Rácz, G., Gonter, K., & Wojnárovits, L. (2013). Hydroxyl radical induced degradation of ibuprofen. *Science of the Total Environment*, 447, 286-292.

Jacobs, G. P. (2022). Irradiation of pharmaceuticals: A literature review. *Radiation Physics and Chemistry*, 190, 109795.

Khouri, H., Collin, F., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A., Jore, D., & Gardès-Albert, M. (2004). Radical-induced oxidation of metformin. *European Journal of Biochemistry*, 271(23-24), 4745-4752.

Pavlov, Y. S., Petrenko, V. V., Alekseev, P. A., Bystrov, P. A., & Souvorova, O. V. (2022). Trends and opportunities for the development of electron-beam energy-intensive technologies. *Radiation Physics and Chemistry*, 198, 110199.

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.

Silva, V. H. O., dos Santos Batista, A. P., Silva Costa Teixeira, A. C., & Borrely, S. I. (2016). Degradation and acute toxicity removal of the antidepressant Fluoxetine (Prozac®) in aqueous systems by electron beam irradiation. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 11927-11936. *h*, 30(39), 90595-90614.

Shao, H. Y., Wu, M. H., Deng, F., Xu, G., Liu, N., Li, X., & Tang, L. (2018). Electron beam irradiation induced degradation of antidepressant drug fluoxetine in water matrices. *Chemosphere*, 190, 184-190.

Szabó, L., Tóth, T., Homlok, R., Rácz, G., Takács, E., & Wojnárovits, L. (2014). Hydroxyl radical induced degradation of salicylates in aerated aqueous solution. *Radiation Physics and Chemistry*, 97, 239-245.

Tominaga, F. K., Boiani, N. F., Silva, T. T., dos Santos, J. G., Lebre, D. T., Leo, P., & Borrely, S. I. (2023). Electron beam irradiation applied for the detoxification and degradation of single ciprofloxacin aqueous solution and multiclass pharmaceutical quaternary mixture. *Separation and Purification Technology*, 307, 122818.