

Ariel Marchlewicz, Urszula Guzik, Danuta Wojcieszynska

## Właściwości, występowanie i biodegradacja ibuprofenu w środowisku wodnym

Wzrastające zużycie farmaceutyków, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zwróciło uwagę badaczy na problem zanieczyszczenia wód i ścieków tymi substancjami. W 1998 r. został opublikowany raport wykazujący obecność 32 farmaceutyków i ich metabolitów w wodach powierzchniowych na terenie Niemiec [1]. Udoskonalenie metod analitycznych umożliwiło wykonywanie analiz próbek ciekłych pod względem zawartości leków, w wyniku których wykazano obecność farmaceutyków zarówno w ściekach surowych, jak i oczyszczonych w ilościach od pojedynczych  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  do kilkuset  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Pojawienie się leków w ściekach oczyszczonych wskazuje na mało skuteczne usuwanie tych związków w miejskich oczyszczalniach [2, 3]. Problem obecności leków w wodach i ściekach może się nasilać ze względu na rosnącą populację ludzi, wzrost produkcji farmaceutyków oraz ich niekontrolowaną sprzedaż, zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych dostępnych bez recepty. Obecnie Polska zajmuje szóstą miejsce w Europie pod względem sprzedaży farmaceutyków, przy czym 34% z nich stanowią leki dostępne bez recepty, wśród których 26% to leki przeciwbólowe. W 2003 r. odnotowano zużycie diklofenaku na poziomie 21 t, ketoprofenu – prawie 9 t, naproksenu – 40 t oraz ibuprofenu – 80 t. Pod względem dynamiki wzrostu sprzedaży leków Polska zajmuje drugie miejsce w Europie [3, 4].

Ibuprofen jest obecnie jednym z najpopularniejszych leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych dostępnych bez recepty [5]. Znalezienie środka bardziej bezpiecznego od aspiryny, niewywołującego ubocznych skutków żołądkowo-jelitowych i innych powikłań, którymi charakteryzują się kortykosteroidy i fenylobutazon, było głównym powodem powstałej w 1953 r. idei Stewarta Adamsa tzw. alternatywnych związków przeciwbólowych [6]. Od 1955 r. S. Adams we współpracy z firmą Boots Co. z Wielkiej Brytanii badał właściwości setek związków poszukując alternatywy dla kwasu acetylosalicylowego. Przetestowano m.in. ponad 200 pochodnych salicylanów. Po ujawnieniu związku między właściwościami przeciwbólowymi kwasu acetylosalicylowego a obecnością grupy karboksylowej przeanalizowano również przeszło 600 pochodnych kwasów karboksylowych. W 1961 r.

John Nicholson zsyntetyzował ibuprofen – związek o pożądanym właściwościach i jednocześnie małej toksyczności. W porównaniu do aspiryny wykazywał on 16÷32-krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, 30-krotnie mocniejsze działanie przeciwbólowe oraz 20-krotnie silniejsze działanie przeciwgorączkowe [6, 7]. W lutym 1968 r. ibuprofen wszedł na brytyjski rynek leków pod nazwą handlową Brufen, a w Stanach Zjednoczonych pojawił się w 1974 r. pod nazwą Motrin. Po 14 latach od wejścia na rynek brytyjski, w 1983 r. stał się on lekiem dostępnym bez recepty, znanym jako Nurofen. Rok później amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) także dopuściła ibuprofen do sprzedaży bez recepty. Obecnie sprzedawany jest on w 82 krajach [8].

### Charakterystyka i działanie ibuprofenu

Ibuprofen (kwas 2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propionowy) jest pochodną kwasu arylopropionowego. W związku z obecnością chiralnego atomu węgla w łańcuchu propionowym można wyróżnić jego dwa izomery optyczne – R(-) i S(+). Firma Boots Co. opatentowała sześćoetapową metodę syntezy ibuprofenu z 2-metylopropylobenzenem, natomiast po wygaśnięciu patentu została opracowana wydajniejsza, trój etapowa metoda syntezy z tego samego związku wyjściowego [7, 8].

Zużycie ibuprofenu przez jedną osobę wynosi od 600÷1200 mg/d przy krótkotrwałych stanach zapalnych oraz bólu do 2400 mg/d podczas leczenia długotrwałych, reumatycznych stanów zapalnych i innych ciężkich schorzeń mięśniowo-szkieletowych [9–11]. Działanie ibuprofenu opiera się na blokowaniu syntezy prostaglandyn przez kompetycyjną inhibicję cyklooksigenaz (syntetaz cyklicznego nadtlenku prostaglandynowego). Enzymy te katalizują reakcje utleniania i cyklizacji kwasu arachidonowego do prostaglandyny  $\text{H}_2$ , głównego prekursora innych prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. Prostaglandyny są hormonalnymi mediatorami stanu zapalnego [12]. W strukturze leku za właściwości inhibujące cyklooksigenazy odpowiedzialna jest grupa karboksylowa [13, 14].

W większości omawiana grupa leków zawiera mieszaninę racemiczną enancjomerów [R/S] ibuprofenu, mimo iż farmakologicznie aktywną formą jest jedynie enancjomer S(+) [1, 15]. Ibuprofen dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego do krwi, gdzie w 99% wiąże się z albuminami [15]. Po wchłonięciu, 40÷60% R(-)ibuprofenu ulega izomeryzacji w jelicie lub wątrobie do formy aktywnej – S(+)-ibuprofenu. W pierwszym etapie zachodzi przeniesienie adenylozynomonofosforanu (AMP) na ibuprofen

Mgr A. Marchlewicz, dr hab. U. Guzik, dr hab. D. Wojcieszynska: Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biochemii, ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice  
amarchlewicz@us.edu.pl  
urszula.guzik@us.edu.pl  
danuta.wojcieszynska@us.edu.pl

z wytworzeniem ibuprofenyloadenylationu, który podlega tioestryfikacji z CoA. Powstały tioester ulega szybkiej epimeryzacji do S(+)-ibuprofenu. Reakcja ta jest nieodwracalna [10, 15].

Ibuprofen w organizmie ludzkim ulega przemianom I i II fazy detoksykacji ksenobiotyków. Faza I obejmuje oksydację alkilowego łańcucha leku do hydroksylowych i karboksylowych pochodnych (oksydacja do *p*-karboksy-2-propionianu). Zaangażowany w przemiany I fazy detoksykacji jest przede wszystkim układ cytochromu P-450. Powstałe metabolity I fazy, 2-hydroksyibuprofen i 3-hydroksyibuprofen, ulegają następnie reakcjom sprzęgania w II fazie detoksykacji. Reakcje te obejmują przyłączanie powstałych w I fazie pochodnych ibuprofenu, jak i leku macierzystego, do glukuronianów, tauryny, glutationu, siarczanów i aminokwasów. W organizmie człowieka najistotniejsza jest reakcja sprzęgania z glukuronianem. Enzymem zaangażowanym w ten proces jest transferaza kwasu urydynodwufosfoglukuronowego. W wyniku procesów detoksykacji leku zachodzi wydalanie do środowiska zarówno jego macierzystej formy, jak i aktywnych metabolitów, z czego 87% stanowią produkty sprzęgania z kwasem glukuronowym [5, 9, 15–20].

### Występowanie ibuprofenu w środowisku

Informacje dotyczące występowania ibuprofenu w środowisku naturalnym są bardzo ograniczone. Brak konieczności monitorowania tego typu zanieczyszczeń sprawia, że doniesienia o obecności ibuprofenu i innych leków w środowisku wodnym nie tworzą spójnej i ciągłej całości, lecz mają charakter pomiarów miejscowych i często przypadkowych. Brak danych z regularnego monitoringu wód nie pozwala na określenie rzeczywistych ilości ibuprofenu w środowisku oraz ich okresowych zmian. Istotnym źródłem ibuprofenu w środowisku są ścieki komunalne i szpitalne, lecz nie bez znaczenia są także przeterminowane leki splukiwane w toaletach oraz ich niewłaściwe utylizowanie [3, 21]. Niestety tradycyjne metody oczyszczania wody nie są przystosowane do usuwania tego rodzaju zanieczyszczeń. Badania prowadzone w wielu krajach Europy, obu Ameryk i Azji wykazały występowanie ibuprofenu zarówno w ściekach nieoczyszczonych, jak i oczyszczonych oraz wodach powierzchniowych, a także w wodzie wodociągowej (tab. 1). Między innymi wykryto obecność ibuprofenu w ujściu Łaby do Morza Północnego [32]. Jego obecność stwierdzono również w wodach jezior województwa pomorskiego, Bałtyku oraz w zlewniach górnych odcinków Wisły i Odry. W latach 2002–2005 obserwowano systematyczny wzrost zawartości ibuprofenu we wszystkich punktach poboru [33, 34]. Jonowy charakter ibuprofenu jest przyczyną niewielkiej adsorpcji na osadach dennych, przez co głównie utrzymuje się on w toni wodnej.

Zaobserwowano okresowe zmiany zawartości ibuprofenu w środowisku w zależności od pory roku [36]. Zwiększona obecność leków w ściekach i wodach powierzchniowych obserwowana jest w miesiącach jesienno-zimowych, co jest wynikiem zwiększonego zużycia niesteroidowych leków przeciwbólowych w związku z częstszym występowaniem przeziębień [34]. Ponadto w tym czasie obserwuje się także zmniejszoną aktywność metaboliczną mikroorganizmów, jak również mniejszą ekspozycję wód na działanie promieni słonecznych, które biorą udział w fotodegradacji niesteroidowych leków przeciwbólowych.

Tabela 1. Występowanie ibuprofenu w środowisku wodnym  
Table 1. Ibuprofen occurrence in aquatic environment

Kraj	Miejsce wykrycia	Zawartość $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Źródło
Finlandia	sieć wodociągowa	0,85	[22]
Francja	woda powierzchniowa	0,06	[23]
		0,45	
Grecja	ścieki oczyszczone	5	[24]
Hiszpania	ścieki nieoczyszczone	3400+16800	[25]
	ścieki oczyszczone	24+2800	
Kanada	ścieki nieoczyszczone	410+1021	[26]
	ścieki oczyszczone	11+217	[27]
		223,5+671,8	
		0,5+2	[28]
Luksemburg	ścieki nieoczyszczone	8,2+308	[29]
	ścieki oczyszczone	0,3+35,9	
	rzeki	1+29,5	
Niemcy	ścieki nieoczyszczone	553,3	[30]
	ścieki oczyszczone	340 (maks.)	[1]
	woda powierzchniowa	53 (maks.)	
	ujście Łaby	8,7	[31]
Polska	ujście Łaby	0,06	[32]
	rzeki	0,1+3,1	[33]
	jezioro (woj. pomorskie)	5,5	[34]
	jezioro (Gdańsk)	10,4	
Bałtyk	17		
Portugalia	ścieki nieoczyszczone	55+10649	[35]
	ścieki oczyszczone	51,8+4365,3	
Stany Zjednoczone	woda powierzchniowa	311	[41]
Szwajcaria	ścieki nieoczyszczone	130	[37]
		200+330	
		99+330	
	ścieki oczyszczone	0,2+8,1	[5]
		0,5+150	[38]
	woda powierzchniowa	0,15+0,78	[5]
	jeziora	~7	[36]
rzeka	0,5+1,5	[38]	
Szwecja	ścieki nieoczyszczone	711	[24]
	ścieki oczyszczone	359	[39]
		18	
Tajwan	ścieki nieoczyszczone	71,1+1793,3	[40]
	ścieki oczyszczone	31,1+377,7	
Wielka Brytania	rzeki	14,4+232,4	[42]

### Wpływ ibuprofenu na organizmy wodne

Niesteroidowe leki przeciwbólowe nie są całkowicie usuwane z wody w oczyszczalniach ścieków, jak również w procesach samooczyszczania wód i jako substancje biologicznie czynne mogą one wywierać negatywny wpływ na organizmy wodne. Wykazano, że nawet bezpieczny i szybko

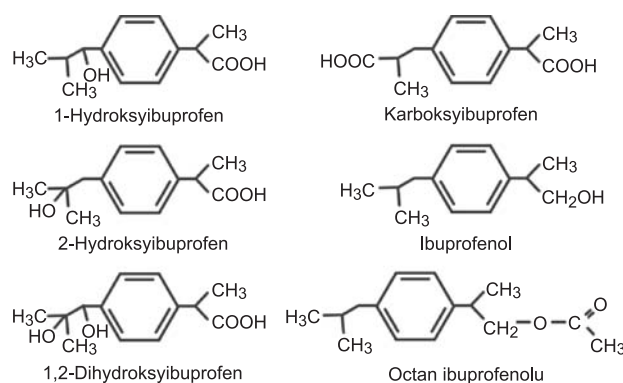
degradowany związek, jakim jest kwas acetylosalicylowy, w ilości  $180 \text{ g/m}^3$  zaburza rozrodczość rozwielitki (*Daphnia magna*) i wioślarki (*Daphnia longispina*). Spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępnych bez recepty największą toksycznością odznacza się diklofenak. Badania przeprowadzone z użyciem pstrąga tęczowego wykazały, że lek ten może wywoływać ostrą hepatotoksyczność oraz zmiany patologiczne w nerkach i skrzelach w warunkach toksyczności ostrej podczas 28-dobowej ekspozycji. Jednocześnie stwierdzono, że zawartość diklofenaku w ilościach  $1450 \text{ g/m}^3$  i  $2243 \text{ g/m}^3$  wywoływała ostrą toksyczność odpowiednio w przypadku fitoplanktonu i zooplanktonu. Zaobserwowano również, że toksyczność naproksenu występowała w przedziale od  $1230 \text{ g/m}^3$  w przypadku cyjanobakterii do  $69000 \text{ g/m}^3$  w przypadku pstrąga tęczowego [4]. Krótkookresowe badania toksykologiczne wykazały różną wrażliwość organizmów wodnych na działanie ibuprofenu. W małych ilościach ibuprofen może hamować zdolności reprodukcyjne *Daphnia magna*, a dawka  $0,4 \text{ g/m}^3$  hamowała wzrost rzeszy wodnej. Wysokie wartości  $\text{EC}_{50}$  ( $31,5 \text{ g/m}^3$  i  $10,8 \text{ g/m}^3$ ) uzyskano odpowiednio w badaniach nad *Desmodesmus subspicatus* i *Daphnia magna* [43–45]. Badania toksyczności chronicznej przeprowadzone z użyciem *Daphnia magna* wykazały, że dawki ibuprofenu, przy których następuje ograniczenie przeżywalności i wzrostu populacji tego skorupiaką wynosiły odpowiednio  $8 \text{ g/m}^3$  i  $2 \text{ g/m}^3$  (LOEC) [45]. Prawdopodobnie dłuższa ekspozycja na ibuprofen może wywierać większy wpływ na organizmy. Testy toksyczności z wykorzystaniem skorupiaków *Thamnocephalus platyurus* oraz ślimaków wodnych *Planorbis carinatus* wskazują także na stosunkowo duże wartości  $\text{LC}_{50}$ , wynoszące odpowiednio  $1,96 \text{ g/m}^3$  i  $1,71 \text{ g/m}^3$ . Podczas 21-dobowej ekspozycji *P. carinatus* zaobserwowano zahamowanie jego wzrostu przy dawce  $0,22 \text{ g/m}^3$  (LOEC) [46, 47].

Ponieważ stosowane w badaniach dawki wielokrotnie przekraczały ilości środowiskowe, dlatego nie da się jednoznacznie określić rzeczywistego wpływu ibuprofenu obecnego w środowisku wodnym na organizmy żywe. Odnotowano zmiany w aktywności życiowej kielża zdrojowego *Gammarus pulex* poddanego działaniu małych dawek ibuprofenu ( $0,1 \div 10 \mu\text{g/m}^3$ ). Zaobserwowano 35% spadek aktywności życiowej tego skorupiaką po zastosowaniu ibuprofenu w ilości  $1 \mu\text{g/m}^3$  [48]. Spostrzeżenia te są istotne ze względu na fakt, iż takie ilości ibuprofenu stwierdza się w wodach powierzchniowych. Sugeruje się, że ibuprofen w ilości  $0,2 \text{ g/m}^3$  może wpływać na produkcję estrogenów przez organizmy wodne. W testach przeprowadzonych z użyciem komórek nowotworowych wykazano dodatnią korelację między wzrostem ilości ibuprofenu a zawartością estrogenów i aktywnością aromatazy, enzymu zaangażowanego w produkcję tych hormonów. Ibuprofen nie ma bezpośredniego wpływu na aktywność aromatazy, jednak autorzy sugerują, że może mieć to związek z poziomem prostaglandyny ( $\text{PGE}_2$ ) i w konsekwencji adenylozynomonofosforanu (cAMP), który moduluje ekspresję genów aromatazy. Badanie wpływu ibuprofenu w ilości  $0,1 \text{ mg/m}^3$  na ryżankę japońską pozwoliło zaobserwować opóźnienie wylęgu jaj [49]. Wiele badań wskazuje, że toksyczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych wzrasta w mieszaninach z innymi substancjami leczniczymi. Wykazano, że ibuprofen w mieszaninie z kwasem acetylosalicylowym, naproksenem i diklofenakim odznacza się dużo większą toksycznością w stosunku do *Daphnia magna* niż wówczas, gdy występuje samodzielnie [4].

## Mikrobiologiczny rozkład ibuprofenu

Niewiele wiadomo na temat degradacji niesteroidowych leków przeciwzapalnych w środowisku wodnym, najczęściej znane są jedynie początkowe etapy biotransformacji tych leków. Wyjątek stanowią pochodne kwasu salicylowego, których szlaki degradacji przebiegają głównie poprzez rozszczepienie pierścienia aromatycznego z udziałem dioksygenaz katecholowych lub dioksygenazy gentyzynowej do substratów centralnych szlaków metabolicznych [50, 51]. Najpopularniejsze wśród niesteroidowych leków przeciwzapalnych nienależących do pochodnych salicylanów (naproksen, diklofenak, ketoprofen, paracetamol i ibuprofen) rozkładane są głównie przez grzyby z wykorzystaniem enzymów lignolitycznych oraz układu cytochromu P-450 [21]. Powstające uhydroksylowane pochodne niesteroidowych leków przeciwzapalnych cechują się nierzadko większą toksycznością niż związki macierzyste. Przykładem może być 4-aminofenol powstały w wyniku mikrobiologicznej degradacji paracetamolu [52].

Do nielicznych mikroorganizmów wykazujących zdolność metabolizowania ibuprofenu zaliczają się przede wszystkim lignolityczne gatunki grzybów oraz nieliczne gatunki bakterii [53, 54]. Opisano zdolność trzech gatunków grzybów – *Bjerkandera* sp. R1, *B. adusta* i *Phanerochaete chrysosporium* do biotransformacji tego leku podczas 7-dobowej hodowli oraz wykazano zdolność do metabolizmu ibuprofenu przez *Trametes versicolor*, *Irpex lacteus*, *Ganoderma lucidum* i *Phanerochaete chrysosporium* [53, 55]. Wszystkie one były zdolne do degradacji ibuprofenu w ilości około  $10 \text{ g/m}^3$  w ciągu czterech dób [55]. Głównymi metabolitami powstającymi w trakcie biotransformacji ibuprofenu przez te szczepy były jego hydroksylowane pochodne – 1-hydroksyibuprofen, 2-hydroksyibuprofen oraz 1,2-dihydroksyibuprofen (rys. 1).



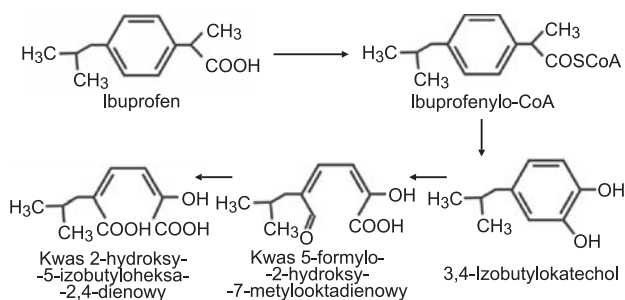
Rys. 1. Intermediaty rozkładu ibuprofenu powstające podczas jego biotransformacji z udziałem grzybów [9, 55–58]

Fig. 1. Intermediates of ibuprofen biodegradation formed during its fungal biotransformation [9, 55–58]

Ich obecność wskazuje na zaangażowanie enzymów hydroksylujących w proces biotransformacji. Jednak pomiary aktywności lakazy, peroksydazy manganowej cytochromu P-450 nie potwierdziły zaangażowania tych enzymów w biodegradację ibuprofenu [55]. Również inni autorzy obserwowali tworzenie hydroksylowanych i karboksylowanych pochodnych ibuprofenu [9, 56]. Na uwagę zasługuje fakt, że hydroksylowane pochodne ibuprofenu charakteryzują się większą toksycznością niż związek macierzysty. Zachowują także swoją biologiczną aktywność, stąd mogą mieć poważny wpływ na organizmy biocenozy wodnych [55, 57]. Odmienne natomiast zachodzi proces biotransformacji

ibuprofenu przez szczep *Nocardia* sp. NRRL 5646. Jako metabolity tego leku zidentyfikowano ibuprofenol oraz octan ibuprofenolu, które ulegały dalszej mineralizacji (rys. 1) [58].

Do tej pory jedyny bakteryjny szlak degradacji ibuprofenu opisano u szczepu *Sphingomonas* Ibu-2, który wykorzystuje ten lek jako źródło węgla i energii [59]. Na podstawie analizy genetycznej stwierdzono udział dioksygenazy, syntetazy acylo-CoA oraz ligazy-CoA w rozkładzie ibuprofenu. W pierwszym etapie rozkładu ibuprofenu przez *Sphingomonas* Ibu-2 dochodzi do tioestryfikacji leku z udziałem ligazy-CoA. Usunięcie łańcucha propionowego skorelowane z reakcją dioksygenacji pierścienia prowadzi do powstania 4-izobutylokatecholu, będącego głównym intermedyatem. Następnie układ katecholu ulega ekstradiolowemu rozszczepieniu (rys. 2) [59, 60].



Rys. 2. Rozkład ibuprofenu przez szczep *Sphingomonas* sp. Ibu-2 [59]

Fig. 2. Ibuprofen biodegradation by *Sphingomonas* Ibu-2 species [59]

Należy zauważyć, że w opisanej u *Sphingomonas* sp. Ibu-2 drodze degradacji ibuprofenu nie występują hydroksylowane i/lub karboksylowane pochodne, które są często wykrywane w środowisku jako główne metabolity przemian ibuprofenu [59]. Nie wiadomo zatem, jaki wpływ ma przedstawiona droga na losy ibuprofenu w środowisku wodnym.

## Podsumowanie

Ibuprofen jest jednym z najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych dostępnych powszechnie bez recepty. Rosnące zużycie tego leku, przy niewystarczającej skuteczności klasycznych metod oczyszczania wody i ścieków, stało się powodem jego obecności w wodach powierzchniowych, a także w wodzie wodociągowej. Brak konieczności monitorowania oraz niewielka wiedza o długofalowych skutkach ekspozycji organizmów wodnych na małe dawki leku nie pozwalają określić realnego zagrożenia ze strony tego rodzaju zanieczyszczeń. Konieczne jest zatem poznanie dróg migracji leku oraz jego rozkładu i ewentualnej kumulacji w środowisku, a także określenie długotrwałych skutków bytowania organizmów w środowisku wodnym zanieczyszczonym ibuprofenem.

Systematyczny wzrost konsumpcji leków może mieć realny wpływ na zwiększanie zawartości ibuprofenu, a także innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w środowisku wodnym. Poznanie dróg metabolizowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych pozwoli na skuteczniejsze oczyszczanie ścieków komunalnych z tego typu zanieczyszczeń, a przez to znaczącą poprawę jakości wód powierzchniowych.

Praca została sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/B/NZ9/00244.

## LITERATURA

1. T.A. TERNES: Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* 1998, Vol. 32, pp. 3245–3260.
2. A. NIKOLAOU, S. MERIC, D. FATTA: Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2007, Vol. 387, pp. 1264–1271.
3. B. KASPRZYK-HORDERN, A. DĄBROWSKA, N. VIE-NO, L. KRONBERG, J. NAWROCKI: Occurrence of acidic pharmaceuticals in the Warta river in Poland. *Chemical Analysis* 2007, Vol. 52, pp. 289–303.
4. A. SZYMONIK, J. LACH: Zagrożenia środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych. *Inżynieria i Ochrona Środowiska* 2012, vol. 15, ss. 249–263.
5. H.R. BUSER, T. POIGER, M.D. MULLER: Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science and Technology* 1999, Vol. 33, pp. 2529–2535.
6. K.D. RAINSFORD: History and development of ibuprofen. In: *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*. Taylor & Francis, London 1999.
7. R.A. KJONAAS, P.E. WILLIAMS, D.A. COUNCE, L.R. CRAWLEY: Synthesis of ibuprofen in the introductory organic laboratory. *Journal of Chemical Education* 2011, Vol. 88, pp. 825–828.
8. K.D. RAINSFORD: Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology* 2011, Vol. 19, pp. 293–297.
9. C. ZWIENER, S. SEEGER, T. GLAUNER, F.H. FRIMMEL: Metabolites from the biodegradation of pharmaceutical residues of ibuprofen in biofilm reactors in batch experiments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2002, Vol. 372, pp. 569–575.
10. K.D. RAINSFORD: Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009, Vol. 17, pp. 275–342.
11. W.F. KEAN, W.W. BUCHANAN, K.D. RAINSFORD: Therapeutics of ibuprofen in rheumatic and other chronic and painful diseases. In: *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*. Taylor & Francis, London 1999.
12. J.R. VANE: Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *British Journal of Rheumatology* 1996, Vol. 35, pp. 1–3.
13. F. BURDAN, A. CHAŁAS, J. SZUMIAŁO: Cyklooksyzgenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2006, vol. 60, ss. 129–141.
14. L.J. MARNET, A.S. KALGUTKAR: Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future. *Trends in Pharmacological Sciences* 1999, Vol. 20, pp. 456–469.
15. D. BROCKS, F. JAMALI: The pharmacokinetics of ibuprofen in humans and animals. In: *Ibuprofen: A critical bibliographic review*. Taylor & Francis, London 1999.
16. B. HALLING-SØRENSEN, S. NORS-NIELSEN, P.F. LANZKY, F. INGERSLEV, H.C. HOLTEN-LÜTZHOF, S.E. JØRGENSEN: Occurrence, fate, and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 1998, Vol. 36, pp. 357–393.
17. T. HEBERER: Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicology Letters* 2002, Vol. 131, pp. 5–17.
18. S. SANO, A. Horiguchi, K. Sugihara, Y. Kotake, Y. Tayama, N. Uramaru, H. Ohshita, C. Tateno, T. Horie, S. Kitamura, S. Ohta: Predictability of metabolism of ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012, Vol. 40, No. 12, pp. 2267–2272.
19. G.N. KUMAR, S. SURAPANENI: Role of drug metabolism in drug discovery and development. *Medicinal Research Reviews* 2001, Vol. 21, pp. 397–411.
20. C.F. GOMEZ, L. CONSTANTINE, M. MOEN, A. VAZ, W. WANG, D.B. HUGGET: Ibuprofen metabolism in the liver and gill of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2011, Vol. 86, pp. 247–251.

21. U. GUZIK, K. HUPERT-KOCUREK, A. MAZUR, D. WOJCIESZYŃSKA: Biotransformacja wybranych niesteroidowych leków przeciwpalniczych w środowisku. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 2013, vol. 1, ss. 105–112.
22. N.M. VIENO, T. TUHKANEN, L. KRONBERG: Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. *Journal of Chromatography A* 2006, Vol. 1134, pp. 101–111.
23. A. TOGOLA, H. BUDZINSKI: Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A* 2008, Vol. 1177, pp. 150–158.
24. R. ANDREOZZI, V. CAPRIO, C. CINIGLIA, M. de CHAMPDORE, R. LO GIUDICE, R. MAROTTA, E. ZUCCATO: Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin. *Environmental Science and Technology* 2004, Vol. 38, pp. 6832–6838.
25. M.J. GÓMEZ, M.J. MARTÍNEZ BUENO, S. LACORTE, A.R. FERNÁNDEZ-ALBA, A. AGÜERA: Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. *Chemosphere* 2007, Vol. 66, pp. 993–1002.
26. H.B. LEE, T.E. PEART, M.L. SVOBODA: Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2005, Vol. 1094, pp. 122–129.
27. S.S. VERENITCH, C.J. LOWE, A. MAZUMDER: Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 2006, Vol. 1116, pp. 193–203.
28. X.S. MIAO, B.G. KOENIG, C.D. METCALFE: Analysis of acidic drugs in the effluents of sewage treatment plants using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectroscopy. *Journal of Chromatography A* 2002, Vol. 952, pp. 139–147.
29. J.Y. PAILLER, K.L. PFISTER, L. HOFFMANN, C. GUIGNARD: Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. *Science of the Total Environment* 2009, Vol. 40, pp. 4736–4743.
30. J.B. QUINTANA, T. REEMTSMA: Sensitive determination of acidic drugs and triclosan in surface and wastewater by ion-pair reverse-phase liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2004, Vol. 18, pp. 765–774.
31. M. WINKLER, J.R. LAWRENCE, T.R. NEU: Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. *Water Research* 2001, Vol. 3513, pp. 3197–3205.
32. S. WEIGEL, J. KUHLMANN, H. HÜHNERFUSS: Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: Occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *The Science of the Total Environment* 2002, Vol. 295, pp. 131–141.
33. J. RZEPA: Oznaczanie leków i pestycydów w wodach powierzchniowych. W: B.K. GŁÓD [red.]: Postępy Chromatografii, Wydawnictwo Akademii Podlaskiej, Monografie nr 111, Siedlce 2009, ss. 67–77.
34. J. DĘBSKA, A. KOT-WASIK, J. NAMIEŚNIK: Determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in water samples using liquid chromatography coupled with diode-array detector and mass spectrometry. *Journal of Separation Science* 2005, Vol. 28, pp. 2419–2426.
35. R. SALGADO, J.P. NORONHA, A. OEHMEN, G. CARVALHO, M.A.M. REIS: Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology. *Water Science and Technology* 2010, Vol. 6212, pp. 2862–2871.
36. C. TIXIER, H.P. SINGER, S. OELLERS, S.R. MÜLLER: Occurrence and fate of carbamazepan, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface water. *Environmental Science Technology* 2003, Vol. 37, pp. 1061–1068.
37. A. TAUXE-WUERSCH, L.F. de ALENCASTRO, D. GRANDJEAN, J. TARRADELLAS: Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research* 2005, Vol. 39, pp. 1761–1772.
38. S. ÖLLERS, H.P. SINGER, P. FÄSSLER, S.R. MÜLLER: Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at low-ng/l level in surface and waste water. *Journal of Chromatography A* 2001, Vol. 911, pp. 225–234.
39. D. BENDZ, N.A. PAXÉUS, T.R. GINN, F.J. LOGE: Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje river in Sweden. *Journal of Hazardous Materials* 2005, Vol. 122, pp. 195–204.
40. A.Y.C. LIN, T.H. YU, S.K. LATEEF: Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan. *Journal of Hazardous Materials* 2009, Vol. 167, pp. 1163–1169.
41. K.K. BARNES, D.W. KOLPIN, E.T. FURLONG, S.D. ZAGG, M.T. MEYER, L.B. BARBER: A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - I) Groundwater. *Science of the Total Environment* 2008, Vol. 402, pp. 192–200.
42. P.H. ROBERTS, K.V. THOMAS: The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Science of the Total Environment* 2006, Vol. 356, pp. 143–153.
43. M. CLEUVERS: Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 2003, Vol. 142, pp. 185–194.
44. F. POMATI, A.G. NETTING, D. CALAMARI, B.A. NEILAN: Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*. *Aquatic Toxicology* 2004, Vol. 67, pp. 387–396.
45. L.H. HECKAMANN, A. CALLAGHAN, H.L. HOOPER, R. CONNON, T.H. HUTCHINSON, S.J. MAUND, R.M. SIBLY: Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics. *Toxicology Letters* 2007, Vol. 172, pp. 137–145.
46. J.W. KIM, H. ISHIBASHI, R. YAMAUCHI, N. ICHIKAWA, Y. TAKAO, M. HIRANO, M. KOGA, K. ARIZONO: Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean *Thamnocephalus platyurus* and fish *Oryzias latipes*. *The Journal of Toxicological Science* 2009, Vol. 342, pp. 227–232.
47. N. POUNDS, S. MACLEAN, M. WEBLEY, D. PASCOE, T. HUTCHINSON: Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc *Planorbis carinatus* (Gastropoda: Planorbidae). *Ecotoxicology and Environment Safety* 2008, Vol. 70, pp. 47–52.
48. H.J. de LUNGE, W. NOORDOVEN, A.J. MURK, M. LURLING, E.T.H.M. PEETERS: Behavioral responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 2006, Vol. 78, pp. 209–216.
49. S. HAN, K. CHOI, J. KIM, K. JI, S. KIM, B. AHO, J. YUN, K. CHOI, J.S. KHIM, X. ZHANG, J.P. GIESY: Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka *Oryzias latipes* and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquatic Toxicology* 2010, Vol. 98, pp. 256–264.
50. I.B. IVSHINA, M.I. RYCHKOVA, E.V. VIKHAREVA, L.A. CHEKRYSHKINA, I.I. MISHENINA: Catalysis of the biodegradation of unusable medicines by alkanotrophic *Rhodococci*. *Applied Biochemistry and Microbiology* 2006, Vol. 42, pp. 392–395.
51. N.Y. ZHOU, S.L. FUENMAYOR, P.A. WILLIAMS: *nag* Genes of *Ralstonia* (formerly *Pseudomonas*) sp. strain U2 encoding enzymes of gentisate metabolism. *Journal of Bacteriology* 2001, Vol. 183, pp. 7000–7008.

52. L. ZHANG, J. HU, R. ZHU, Q. ZHOU, J. CHEN: Degradation of paracetamol by pure bacterial cultures and their microbial consortium. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2013, Vol. 97, pp. 3687–3698.
53. A.I. RODARTE-MORALES, G. FEIJOO, M.T. MOREIRA, J.M. LEMA: Degradation of selected pharmaceutical and personal care products PPCPs by white-rot fungi. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2011, Vol. 27, pp. 1839–1849.
54. B. ALMEIDA, H. KJELDAL, I. LOLAS, A.D. KNUDSEN, G. CARVALHO, K.L. NIELSEN, M.T. BARRETO-CRESPO, A. STENSBALLE, J.L. NIELSEN: Quantitative proteomic analysis of ibuprofen-degrading *Patulibacter* sp. strain I11. *Biodegradation* 2013, Vol. 24, pp. 615–630.
55. E. MARCO-URREA, M. PÉREZ-TRUJILLO, T. VICENT, G. CAMINAL: Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by *Trametes versicolor*. *Chemosphere* 2009, Vol. 74, pp.765–772.
56. J.B. QUINTANA, S. WEISS, T. REEMTSMA: Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. *Water Research* 2005, Vol. 39, pp. 2654–2664.
57. L.L. PERRY, J. ZYLSTRA: Cloning of a gene cluster involved in the catabolism of *p*-nitrophenol by *Arthrobacter* sp. strain JS443 and characterization of the *p*-nitrophenol monooxygenase. *Journal of Bacteriology* 2007, Vol. 189, No. 21, pp. 7563–7572.
58. Y. CHEN, J.P.N. ROSAZZA: Microbial transformation of ibuprofen by a *Nocardia* species. *Applied and Environment Microbiology* 1994, Vol. 60, pp. 1292–1296.
59. R.W. MURDOCH, A.G. HAY: Formation of catechols via removal of acid side chains from ibuprofen and related aromatic acids. *Applied and Environment Microbiology* 2005, Vol. 7110, pp. 6121–6125.
60. J. KAGLE, A.W. PORTER, R.W. MURDOCH, G. RIVERA-CANCEL, A.G. HAY: Biodegradation of pharmaceutical and personal care products. *Advances in Applied Microbiology* 2009, Vol. 67, pp. 65–108.

**Marchlewicz, A., Guzik, U., Wojcieszynska, D. Properties, Occurrence and Biodegradation of Ibuprofen in Aquatic Environment. *Ochrona Srodowiska* 2015, Vol. 37, No. 1, pp. 65–70.**

**Abstract:** Common use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including ibuprofen, leads to drug presence in sewage but also in surface waters, which they enter with municipal treatment plants effluent. As a result, the drugs may also be found in tap water. Due to low ibuprofen concentration in aquatic environment, acute toxicity is not observed. Yet, continuous exposure of aquatic organisms to the drug makes it important to study chronic toxicity mechanisms. Moreover, knowledge of ibuprofen migration and the time course of its biodegradation in the aquatic environment is incomplete. Only a few microorganism

species (mainly fungi) able to metabolize ibuprofen have been described. The current research suggests that ibuprofen biotransformation proceeds by its hydroxylation to 1,2-dihydroxyibuprofen. *Sphingomonas* spp. Ibu-2 is the only described bacterial strain able to use ibuprofen as a sole carbon and energy source. Thioesterification is the first step in ibuprofen degradation. Then, propionic chain is removed with simultaneous oxidation of aromatic ring to 4-isobutylcatechol, which is then cleaved by extradiol enzymes. Knowledge of pathways of NSAID metabolism will allow for more effective removal of such pollutants from municipal wastewater, resulting in a significant improvement of surface water quality.

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sewage, surface waters, biotransformation.