

NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ SỰ HIỆN DIỆN CỦA 20 DƯ LƯỢNG DƯỢC PHẨM TRONG NƯỚC BỀ MẶT CỦA SÔNG SEINE (PHÁP)

Đến toà soạn 10 – 6 – 2015

Bùi Văn Hoi

Khoa nước, môi trường và hải dương học,
Đại Học Khoa Học và Công Nghệ Hà Nội, Việt Nam

Patrick Mazellier

Phòng thí nghiệm hóa lý và độc chất, UMR EPOC, Đại Học Bordeaux (Pháp)

SUMMARY

OCCURENCE OF 20 PHARMACEUTICAL RESIDUES IN SURFACE WATER OF SEINE RIVER (FRANCE)

Pharmaceutically active compounds in the environment recently have known as the agent to constitute a health risk for aquatic ecosystems. The occurrence of pharmaceutical residues in the wastewater seems to be affected by their production and their consumption. A screening of 20 used pharmaceuticals was investigated in surface water of Seine River in France from Mars 2011 to November 2011. 5 sampling points where has taken 8 samples for each point has been collected from upstream at Poses to downstream at Honfleur. These compounds were detected with high frequencies (>90%) for some compounds such as cafeine, carbamazepine, diclofenac, ketoprofene or never found for alprazolam, doxepine and fluoxetine. The concentration of each compound has been varied from some ng/L to some hundred ng/L. Moreover, the total accumulation of these compound has been decreased from upstreeam to downstream, especially in water front where are totally sea water.

Key words: pharmaceutical residues, LC-MS/MS, surface water, Seine River

1. MỞ ĐẦU

Ngày nay, một lượng lớn dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc sức khỏe cho cả người và động vật đang được bán rộng rãi trên thị trường dược phẩm. Mặt khác, cùng với sự gia tăng của dân số, khối lượng dược phẩm được sử dụng nhiều hơn. Do đó, nghiên cứu đánh giá sự có mặt của dư lượng dược

phẩm đã thu hút được một sự quan tâm lớn từ các nhà nghiên cứu trong khoảng 15 năm trở lại đây. Các dư lượng dược phẩm, sau khi sử dụng, được bài tiết dưới dạng nguyên hoặc dạng chuyển hóa trong nước tiểu hoặc phân. Các dư lượng dược phẩm này sẽ đi theo dòng nước thải sinh hoạt đi đến các nhà máy xử lý nước thải đối với

được phẩm sử dụng cho người [1-4], hoặc thải trực tiếp vào đất đối với các loại thuốc dùng trong chăn nuôi gia súc gia cầm [5-6], hoặc trực tiếp vào nước bề mặt đối với các loại thuốc sử dụng cho chăn nuôi thủy sản [5].

Phân tích đánh giá dư lượng của các dược phẩm trong môi trường nước đã được phát triển và nghiên cứu ở nhiều nước như Mỹ [7-8], Pháp [9-10], Hàn Quốc [12, 2-3], Tây Ban Nha [13-15]. Tuy nhiên, với sự phát triển của ngành dược, hàng ngàn loại dược phẩm đã được đưa vào thị trường hàng năm, và cùng với đó thì cũng rất nhiều dược phẩm được rút ra khỏi danh mục sử dụng vì nhiều lý do.

Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng, tồn dư của các dư lượng dược phẩm trong nước bề mặt phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như: khối lượng sử dụng, các tính chất hóa lý của dược phẩm như độ tan, thời gian bán hủy, khả năng chuyển hóa trong cơ thể người, động vật. Ngoài ra, khi đi vào môi trường, các dược phẩm này còn có thể bị phân hủy bởi các vi sinh vật, thực vật, ánh sáng mặt trời và các yếu tố khác.

Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá sự hiện diện của 20 dược phẩm thường xuyên được sử dụng cho con người trong nước bề mặt của sông Seine, lưu vực song trước khi đổ ra biển. Đánh giá này được thực hiện trong vòng 8 tháng (từ tháng 3 tới tháng 11 năm 2011). Các dược phẩm được nghiên cứu gồm có: thuốc giảm đau (diclofenac, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, paracetamol), chống co giật (carbamazepin), giảm stress (amitriptyline, doxepine, imipramine, fluoxetine), chất kích thích (cafeine, theophylline), hạ mỡ máu (gemfibrozil), an thần (alprazolam,

bromazepam, diazepam, nordiazepam), nhóm giãn phế quản, cơ (clenbuterol, salbutamol, terbutaline). Các dược phẩm được chọn nghiên cứu dựa trên khối lượng sử dụng của chúng [11]. Phương pháp phân tích các chất này được nghiên cứu và thực hiện bởi phòng thí nghiệm bằng việc sử dụng chiết pha rắn (SPE) kết hợp với sắc ký lỏng khối phổ (HPLC-MS/MS).

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Khu vực lấy mẫu phân tích

Trong khuôn khổ của dự án, 5 điểm lấy mẫu nước bề mặt của cửa sông Seine đã được chọn để nghiên cứu. Cửa sông Seine kéo dài 160km từ thượng lưu (đập Poses) tới hạ lưu (Honfleur). Điểm lấy mẫu đầu tiên bắt đầu tại đập Poses 202km tính từ Paris (pK202), Elbeuf (pK220), Labouille (pK260) Caudebec (pK310) và Honfleur (pK355, vùng nước mặn). Tại mỗi điểm, 8 mẫu đã được lấy với tần suất 1 lần/tháng. 2,5L mẫu được lấy trong các chai thủy tinh màu nâu, được nung ở 450°C, 6h để đảm bảo loại bỏ hết các chất gây ảnh hưởng tới kết quả phân tích. Mẫu được giữ trong các bình ổn nhiệt (khoảng 4°C) trước khi mang về phòng thí nghiệm. Tại phòng thí nghiệm, mẫu được lọc hút chân không với màng lọc kích cỡ lỗ $\leq 0,7\mu\text{m}$ (GF/F, Whatman). Dịch lọc thu được được chiết và phân tích trong vòng 48h hoặc được lưu giữ ở tủ lạnh âm sâu (-20°C) để chờ phân tích.

2.2 Hóa chất và thiết bị

A. Hóa chất

Tất cả các chất chuẩn được sử dụng là loại tinh khiết phân tích, được cung cấp bởi các nhà sản xuất: Sigma-Aldrich (Germany), LGC Standard, Cluzeau info labo (France). Các hóa chất dưới dạng tinh thể được cân, pha với dung môi methanol có nồng độ

chính xác trong khoảng 1 mg/g. Các dung môi và hóa chất khác: methanol (Merk), acetonitrile, axit formic, axit clohydric (Baker), axit acetic băng, aceton và các dung môi khác (VWR).

B. Thiết bị

Thiết bị được sử dụng phân tích là hệ thống sắc ký model RRLC – 1200 (Rapid Revolution Liquid Chromatography) kết

hợp với máy khối phổ 2 lần model 6410A của hãng Agilent (Mỹ). Các chất tích sau khi được tách bằng sắc ký sẽ được đưa đến đầu dò khối phổ. Tại đây, chúng được ion hóa (ESI+ hoặc ESI-) trước khi được đo bởi hệ thống khối phổ. Các thông số của phương pháp phân tích trên hệ thống sắc ký lỏng khối phổ được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1: Các thông số phân tích trên LC-MS/MS

Ion hóa mẫu	Thông số phân tích			
	ESI +		ESI -	
Pha động	A (H ₂ O; 0,1%HCOOH)/B (ACN; 0,1%HCOOH)		A (H ₂ O)/B (ACN)	
Tốc độ bơm dung môi (mL/min)	0,6		0,6	
Gradient	Thời gian (min)	%B	Thời gian (min)	%B
	0		0	
	10	0	30	0
	11	65	31	65
	12	100	32	100
	13	100	33	100
	18	0	38	0
		0		0
Thể tích bơm mẫu (μL)	5		5	
Cột tách	Zorbax-SB C18 (1,8μm) 50x2,1 mm		Zorbax-SB C18 (1,8μm) 50x2,1 mm	
Năng lượng ion hóa (kV)	3		3	
Chế độ đo	MRM dynamic		MRM dynamic	
Thời gian phân tích (min)	18		38	

C. Xử lý và phân tích mẫu

Vì hàm lượng của các chất cần phân tích trong nước là rất nhỏ, vì vậy làm giàu mẫu trước khi phân tích là một bước cần thiết. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp chiết pha rắn được phát triển bởi phòng thí nghiệm. Các cột chiết được sử dụng là cột OASIS[®] MCX (Mixed-mode Cation eXchange copolymer, 60mg, 3mL).

Quá trình chiết: 200mL mẫu được chỉnh về pH bằng 2, sau đó thêm các chất nội chuẩn. Cột chiết được hoạt hóa với 3mL CH₃COOC₂H₅ và được rửa bằng nước cất có pH=2. Mẫu được chiết qua cột với lưu lượng khoảng 15mL/min. Sau khi mẫu chảy qua hết, các cột chiết sẽ được làm khô bằng bơm hút chân không ở nhiệt độ phòng trong 60 phút.

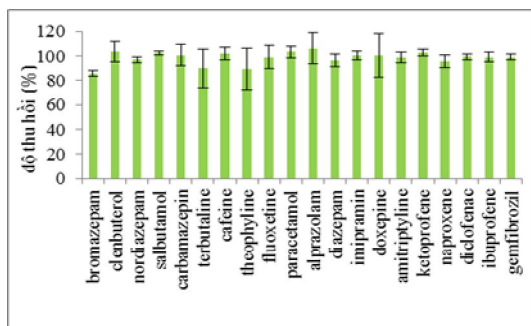
Quá trình rửa giải: mẫu được rửa giải với 3mL $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, tiếp theo đó 3mL hỗn hợp $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/(\text{CH}_3)_2\text{CO}(1/1 \text{ V/V})$, và cuối cùng là 3mL $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 (1/1 \text{ V/V}) + 5\%\text{NH}_4\text{OH}$.

Cô mẫu: dịch chiết sau đó được đem cô đặc dưới bếp điện ở 45°C và dòng khí nitơ. Mẫu được cô tới khô, sau đó được chuyển sang ống bơm mẫu bằng 300 μL ACN và lưu mẫu ở -20°C trước khi đem phân tích bằng LC-MS/MS.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Kiểm soát chất lượng của phép phân tích

Các mẫu giả sẽ được tiến hành song song với các quá trình chiết mẫu thực tế. Theo đó, 200mL mẫu giả sẽ được chiết và cô mẫu như quá trình làm cho mẫu thực. Trong nghiên cứu này, 15 mẫu giả đã được tiến hành chiết và phân tích. Độ thu hồi mẫu của phương pháp được biểu diễn trong hình 1.



Hình 1: độ thu hồi của phương pháp
($n=15$)

Kết quả hình 1 cho thấy, hầu hết độ thu hồi của các chất phân tích đều nằm trong khoảng 80% đến 100%. Do đó, phương pháp phân tích hoàn toàn phù hợp cho phân tích đánh giá các dược phẩm này trong nước bề mặt

3.2 Tần suất phát hiện và nồng độ của các chất phân tích

Trong bảng 2 là tần suất xuất hiện, nồng độ nhỏ nhất, nồng độ lớn nhất, giá trị trung bình (median) của các chất đo được trong tổng số 40 mẫu nước sông trong lưu vực sông Seine. Kết quả trong bảng 2 cho thấy: không phát hiện thấy alprazolam, doxepine, fluoxetine trong bất kỳ mẫu nào. Sự vắng mặt của các chất này là do việc hạn chế sử dụng chúng trong các đơn thuốc, và do quá trình xử lý tại các nhà máy xử lý nước thải mang lại [11, 17]. Carbamazepine và caffeine là 2 chất được tìm thấy trong tất cả các mẫu, nồng độ của chúng cũng cao nhất (median lần lượt là 40,5ng/L và 128,5ng/L). Hàm lượng cao của carbamazepine là do chất này là 1 chất khó bị phân hủy trong môi trường [10], đối chiếu với các nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi cũng nhận thấy hàm lượng tìm thấy của carbamazepine trong nghiên cứu này có cùng dải nồng độ với các nghiên cứu khác nhau như ở Thụy Điển [1], Hàn Quốc [2-3], Tây Ban Nha [13-15], Pháp [10,16]. Đối với caffeine, ngoài nguồn thải từ các nhà máy xử lý nước thải sinh hoạt, việc sử dụng và thải trực tiếp vào nước bề mặt cũng là nguyên nhân dẫn đến hàm lượng của caffeine trong nước bề mặt tăng cao. Diclofenac và ketoprofene cũng đo được với hàm lượng cao nhất trong nhóm thuốc giảm đau, nồng độ cao nhất thu nhận được của chúng lần lượt là 323,8ng/L và 108ng/L. Hàm lượng trong nước bề mặt của chúng có thể là do khả năng xử lý kém các chất này trong nhà máy nước thải: 20-40% với diclofenac [1, 17-18] 11-44% với ketoprofene [23,24]. Tuy nhiên, các nghiên

cứu khác cũng chỉ ra rằng, 2 chất này không bền vững trong môi trường, do chúng bị phân hủy mạnh dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời [19-20]. Paracetamol và ibuprofene được sử dụng nhiều nhất trong nhóm này: paracetamol - 3303 tấn, ibuprofene – 220 tấn tại Pháp năm 2006

[11] nhưng hàm lượng đo được trong nước bề mặt của chúng thấp (nồng độ lớn nhất đo được: 60ng/L cho paracetamol và 67ng/L cho ibuprofene). Điều này được giải thích là do 2 chất này được xử lý gần như triệt để trong nhà máy xử lý nước thải: 99% - 100% [17, 21, 23-25].

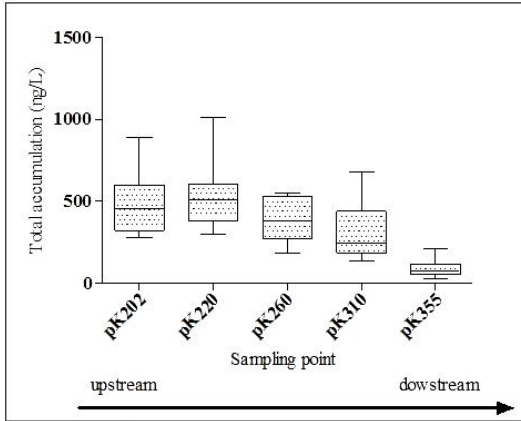
Bảng 2: Tần suất phát hiện (F) và nồng độ của các chất phân tích đo được (min, max, median)

Hoạt chất	F (%)	Median (ng/L)	Min (ng/L)	Max (ng/L)
alprazolam	-	-	-	-
amitriptyline	53	1,1	0,6	6,8
bromazepam	35	1,5	1,0	8,6
cafeine	100	128,5	12,9	427,1
carbamazepin	100	40,5	8,1	139,4
clenbuterol	10	0,7	0,6	0,9
diazepam	35	1,9	1,1	6,0
diclofenac	88	19,5	1,4	108,0
doxepine	0	-	-	-
fluoxetine	0	-	-	-
gemfibrozil	93	7,0	2,1	22,1
ibuprofene	53	23,9	14,5	66,9
imipramin	5	2,2	0,6	3,8
ketoprofene	95	23,5	2,1	323,8
naproxene	78	23,6	1,2	82,4
nordiazepam	87	2,0	1,1	4,9
paracetamol	20	39,7	15,5	60,0
salbutamol	68	1,2	0,5	2,6
terbutaline	45	1,0	0,6	3,5
theophylline	95	27,4	3,5	150,9

Đối với các nhóm chất khác, hàm lượng phát hiện được trong nước bề mặt khá là thấp. Nguyên do một phần do khối lượng sử dụng của chúng không cao [11], một phần do chúng được xử lý khá tốt tại nhà

máy xử lý nước thải [17, 21-23] ngoài ra thời gian bán hủy ngắn trong môi trường cũng là một trong những nguyên nhân khiến hàm lượng đo được thấp trong môi trường.

3.3 Sự thay đổi hàm lượng từ thượng lưu tới hạ lưu



Hình 2: Tổng tích lũy hàm lượng của các chất nghiên cứu từ thượng lưu tới hạ lưu (n=8)

Trong hình 2 là tổng tích lũy của 20 chất nghiên cứu, tổng hàm lượng của chúng nằm trong khoảng từ 300ng/L tới 1μg/L. Có thể thấy, tổng dư lượng của các chất giảm dần từ thượng lưu tới hạ lưu. Nguyên nhân của sự suy giảm này là do kết quả của sự pha loãng với các dòng chảy tự nhiên, sự kết tủa của các chất cùng với các chất rắn lơ lửng, và sự phân hủy của các chất do các sinh vật trong nước cũng như sự phân hủy quang hóa dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời.

Bảng 3: So sánh kết quả của nghiên cứu này với kết quả năm 2006 tại 3 điểm pK202, pK310 và pK355

Compounds	pK202		pK310		pK355	
	2011	2006	2011	2006	2011	2006
cafeine	202 (99-427)	138 (nd-762)	139 (42-395)	76 (3-160)	39 (17-117)	15 (nd-62)
carbamazepine	57 (26-104)	34 (3-95)	48 (25-72)	28 (7-63)	17 (8-31)	16 (nd-41)
diclofenac	41 (12-102)	55 (7-116)	23 (1-96)	55 (5-173)	13 (nd-13)	39 (nd-128)
gemfibrozil	11 (6-17)	31 (5-86)	6 (3-13)	29 (3-84)	3 (nd-4)	18 (nd-46)
ibuprofene	33 (nd-67)	151 (6-611)	19 (nd-24)	68 (nd-220)	17 (nd-17)	18 (nd-73)
ketoprofene	43 (3-115)	20 (nd-54)	54 (14-294)	12 (nd-27)	23 (nd-36)	24 (nd-73)
naproxene	42 (19-79)	110 (12-275)	13 (nd-24)	63 (nd-183)	4 (nd-7)	15 (nd-42)

So sánh 2 điểm pK202 và 220 ta thấy: điểm pK220 có tổng dư lượng các chất cao hơn điểm pK202. Điều này được lý giải là do khoảng cách giữa 2 điểm lấy mẫu này ngắn (18km), không có tác động của các dòng chảy phụ, các chất chưa bị phân hủy và pha loãng nhiều. Mặt khác, điểm lấy mẫu pK220 nằm gần ngay điểm phát thải của đầu ra nhà máy xử lý nước thải với khả năng xử lý lên tới 120.000 dân. Tổng dư lượng của các chất nghiên cứu giảm một cách rõ rệt tại điểm pK355 (lớn nhất 209ng/L). Điểm pK355 là vùng nước mặn, tại đây, hàm lượng muối cao dẫn đến việc các chất huyền phù bị lắng đọng. Việc này kéo theo các chất hữu cơ, các dư lượng được phẩm cũng bị lắng đọng. Vì vậy hàm lượng của chúng giảm 1 cách đáng kể. Nghiên cứu của Tamtam và cộng sự [9] trên đối tượng các chất kháng sinh cũng chỉ ra rằng, hàm lượng của các chất kháng sinh (17 chất) ở sông Seine cũng bị giảm theo hướng từ thượng lưu tới hạ lưu và nhất là điểm nước mặn pK355.

3.4 Sự biến thiên theo thời kỳ

Bảng 3 là kết quả so sánh hàm lượng của 7 chất của nghiên cứu này với nghiên cứu trước đó (2006) [14] trên tại các điểm lấy mẫu trên sông Seine. Kết quả so sánh cho thấy, hàm lượng của cafeine, carbamazepine, diclofenac và ketoprofene đo được năm 2011 có cùng dải nồng độ so với năm 2006 và hàm lượng của gemfibrozil, ibuprofene và naproxene thấp hơn so với nghiên cứu trước đó. Đây có thể là do sự thay đổi về khối lượng sử dụng các chất này trong các đơn thuốc điều trị của các bác sĩ trong 2 thời kỳ này.

4. KẾT LUẬN

Trong công trình này, chúng tôi đã nghiên cứu và đánh giá dư lượng của 20 hoạt chất được sử dụng trong dược phẩm trong nước bề mặt của lưu vực sông Seine trước khi đổ ra biển. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy, mặc dù dư lượng của chúng ở thượng lưu khá cao nhưng hàm lượng của chúng đã giảm một cách rõ rệt tại cửa biển, nơi do ảnh hưởng của nước mặn, các hoạt chất này bị kết tủa theo các chất huyền phù.

17/20 chất đã được phát hiện trong nước bề mặt của sông Seine. 3 chất không được đo được trong bất kỳ mẫu nào là: alprazolam, doxepine và fluoxetine. Hàm lượng của các chất phát hiện được là khá thấp (dưới 500ng/L). Các nhóm hoạt chất thường xuyên được phát hiện: nhóm chất kích thích, nhóm chất giảm đau và nhóm chống co giật.

So sánh kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy hàm lượng của các chất có thể tăng hoặc giảm tùy theo chu kỳ nghiên cứu. Sự tăng hoặc giảm là do việc thay đổi hoạt chất sử dụng trong các đơn thuốc.

Phương pháp được phát triển bởi phòng thí nghiệm có thể được mở rộng để phân tích với nhiều đối tượng mẫu khác nhau, đặc biệt là đầu ra của nhà máy xử lý nước thải hoặc nước ngầm và nước sinh hoạt, nơi có nền mẫu không quá phức tạp và giống với nền mẫu nước trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bendz, D., Paxeus, N.A., Ginn, T.R., Loge, F.J., (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials* 122, 195–204.
2. Sim, W.-J., Kim, H.-Y., Choi, S.-D., Kwon, J.-H., Oh, J.-E., (2010). Evaluation of pharmaceuticals and personal care products with emphasis on anthelmintics in human sanitary waste, sewage, hospital wastewater, livestock wastewater and receiving water. *Journal of Hazardous Materials*.
3. Sim, W.-J., Kim, H.-Y., Choi, S.-D., Kwon, J.-H., Oh, J.-E., (2013). Evaluation of pharmaceuticals and personal care products with emphasis on anthelmintics in human sanitary waste, sewage, hospital wastewater, livestock wastewater and receiving water. *Journal of Hazardous Materials* 248–249, 219–227.
4. Garcia-Lor, E., Sancho, J.V., Hernández, F., (2011). Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography–tandem

- massspectrometry. *Journal of Chromatography A* 1218, 2264–2275.
5. Kümmerer, K., (2009). Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere* 75, 417–434.
6. Gottschall, N., Topp, E., Metcalfe, C., Edwards, M., Payne, M., Kleywegt, S., Russell, P., Lapen, D.R., (2012). Pharmaceutical and personal care products in groundwater, subsurface drainage, soil, and wheat grain, following a high single application of municipal biosolids to a field. *Chemosphere* 87, 194–203.
7. Cahill, J.D., Furlong, E.T., Burkhardt, M.R., Kolpin, D., Anderson, L.G., (2004). Determination of pharmaceutical compounds in surface- and ground-water samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionization massspectrometry. *Journal of Chromatography A* 1041, 171–180.
8. Yan, C., Yang, Y., Zhou, J., Liu, M., Nie, M., Shi, H., Gu, L., (2013). Antibiotics in the surface water of the Yangtze Estuary: Occurrence, distribution and risk assessment. *Environmental Pollution* 175, 22–29.
9. Tamtam, F., Mercier, F., Le Bot, B., Eurin, J., TucDinh, Q., Clement, M., Chevreuil, M., (2008). Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Science of The Total Environment* 393, 84–95.
10. Togola A., thesis: Presence et devenir des substances pharmaceutiques dans les ecosystems aquatiques., (2006), University of Bordeaux 1.
11. Haguenoer, J.-M., Rouban, A., Aourousseau, M., Bouhuon, C., Bourillet, F., Bourrinet, P., Capentier, A., Delage, M., Dûchene, D., Festy, B., Gailliot-Guilley, M., Guignard, J.-L., Jamet, J.-L., Jouanin, C., Levi, Y., Parier, J.-P., Raynaud, G., Ribet, J.-P., Santini, C., Velo, G., (2008). Rapport de l'académie nationale de pharmacie : Médicaments et environnement". 105p.
12. Choi, K., Kim, Y., Park, J., Park, C.K., Kim, M., Kim, H.S., Kim, P., (2008). Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea. *Science of The Total Environment* 405, 120–128.
13. Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research* 45, 1432–1442.
14. Gros, M., Petrović, M., Barceló, D., (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem massspectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta* 70, 678–690.
15. Gros, M., Petrović, M., Ginebreda, A., Barceló, D., (2010). Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environment International* 36, 15–26.
16. Vulliet, E., Cren-Olivé, C., (2011). Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human

- consumption. *Environmental Pollution* 159, 2929–2934.
17. Escher, B.I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lienert, J., McARDell, C.S., (2011). Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Research* 45, 75–92.
 18. Joss, A., Keller, E., Alder, A.C., Göbel, A., McARDell, C.S., Ternes, T., Siegrist, H., (2005). Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Research* 39, 3139–3152.
 19. Meite, (2007), thesis: phototransformation des polluants organiques émergents (hormones, anti-inflammatoires) en solution aqueuse diluée, 229p.
 20. Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P., (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* 50, 1319–1330.
 21. Kosjek, T., Heath, E., Kompare, B., (2007). Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 387, 1379–1387.
 22. Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E., (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Science of The Total Environment* 429, 123–155.
 23. Radjenović, J., Petrović, M., Barceló, D., (2009). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research* 43, 831–841.
 24. Rosal, R., Rodríguez, A., Perdigón-Melón, J.A., Petre, A., García-Calvo, E., Gómez, M.J., Agüera, A., Fernández-Alba, A.R., (2010). Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Research* 44, 578–588.
 25. Zupanc, M., Kosjek, T., Petkovšek, M., Dular, M., Kompare, B., Širok, B., Blažeka, Ž., Heath, E., (2012). Removal of pharmaceuticals from wastewater by biological processes, hydrodynamic cavitation and UV treatment. *Ultrasonics Sonochemistry*.