

ĐÁNH GIÁ KỸ THUẬT CHIẾT SIÊU ÂM TRONG PHÂN TÍCH DƯỢC PHẨM VÀ CÁC SẢN PHẨM CHĂM SÓC CÁ NHÂN (PPCPs) TRONG MẪU TRẦM TÍCH SÔNG

Đến tòa soạn 20-02-2021

Văn Diệu Anh, Huỳnh Trung Hải, Ngô Huy Thành

Viện Khoa học và Công nghệ Môi trường, trường Đại học Bách Khoa Hà Nội

Ngô Huy Thành

Phòng đo lường hóa lý và mẫu chuẩn, Viện đo lường Việt Nam

Norihide Nakada, Hiroaki Tanaka

*Research Center for Environmental Quality Management,
Graduate School of Engineering, Kyoto University*

SUMMARY

ASSESSMENT OF ULTRASONIC EXTRACTION APPLIED IN DETERMINATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS AND PERSONAL CARE PRODUCTS (PPCPs) IN RIVER SEDIMENTS

The study evaluated the ultrasonic extraction technique used in PPCP analysis in sediment samples by comparing the results obtained by application of the ultrasonic extraction technique with those of ASE extraction technique. It was found that no difference in recovery or repeatability in results of analysis of sediment samples between applying ultrasonic extraction and ASE extraction. The analytical method based on ultrasonic extraction has a recovery of 70 - 106% and a repeatability of < 20%. PPCPs analysis results in Cau river sediment samples show that PPCPs in Cau river sediment varied in the range 113.0-215.2 μ g/kg with the tendency of increasing concentration along the river from up-stream to downstream. CAF, SMZ, LIN and TRM are PPCPs had detection rate of 100% in sediment collected in Cau River. CAF is the most dominant PPCP (10,22-139,4 μ g/kg) and SMZ is the antibiotic with the highest concentration of the studied antibiotics (24.8-66.7 μ g/kg).

Key words: PPCPs, ultrasonic extraction, sediment.

1. MỞ ĐẦU

Dược phẩm và các sản phẩm chăm sóc cá nhân (PPCP) gần đây được xếp vào nhóm các chất gây ô nhiễm mới (emerging pollutants) và trở thành mối quan tâm toàn cầu do sự có mặt của chúng trong nguồn nước khắp mọi nơi trên thế giới và do chúng có khả năng gây nên các tác động tiềm tàng đến sinh vật thủy sinh, dẫn đến những thay đổi đe dọa tính bền vững của hệ sinh thái thủy sinh [9, 11]. PPCP bao gồm thuốc chữa bệnh kê đơn và không kê đơn,

thuốc thú y và các sản phẩm chăm sóc cá nhân được sử dụng rộng rãi trong đời sống hàng ngày [5]. Ngày nay, PPCP được sản xuất và sử dụng rộng rãi y học thú y, dẫn đến việc chúng thải ra môi trường liên tục qua nước thải sinh hoạt, nước thải nông nghiệp và nước thải từ các cơ sở sản xuất PPCP [3, 12, 15, 20, 21]. PPCPs được phát hiện trong các thành phần môi trường bao gồm nước thải, nước mặt, trầm tích, và cả trong nước dưới đất ở khoảng nồng độ ng/L đến μ g/L [7, 10, 13].

Các PPCP sau khi đi vào nguồn nước, dưới tác động của các quá trình vật lý, hóa học và sinh học chúng có thể bị suy giảm đáng kể về nồng độ trong pha hòa tan do bị phân hủy hoặc do xu hướng phân bố pha giữa nước và trầm tích dựa vào các đặc trưng hóa lý của chúng cũng như đặc tính của nguồn nước. Một số PPCPs có khả năng hấp phụ vào trầm tích. Sự hấp phụ vào trầm tích là một quá trình quan trọng trong sự vận chuyển và chuyển hóa của các hợp chất PPCPs trong nước mặt. Việc xác định PPCPs trong trầm tích giúp làm sáng tỏ sự phân bố của chúng trong nguồn nước để có thể đưa ra các đánh giá đúng đắn hơn về quá trình lan truyền ô nhiễm của PPCPs trong nguồn nước cũng như các rủi ro của chúng đến môi trường và hệ sinh thái.

Trong vài năm qua, nhiều quy trình phân tích PPCPs trong mẫu rắn như trầm tích và bùn thải đã được nghiên cứu [1, 2, 17]. Từ góc độ phân tích, quy trình xác định PPCPs đặc biệt là quá trình xử lý mẫu bùn thải, trầm tích là một thách thức vì tính chất phức tạp của nền mẫu. Chiết Soxhlet là phương pháp truyền thống áp dụng hiệu quả trong chiết các hợp chất hữu cơ từ mẫu nền rắn. Tuy nhiên, Soxhlet có nhiều hạn chế như: tốn nhiều thời gian, công sức, lượng dung môi chiết lớn (300-500 mL) và khối lượng mẫu lớn (10-30 g). Chiết siêu âm (USE) là một giải pháp thay thế cho chiết xuất Soxhlet đối với mẫu nền rắn và đã được sử dụng rộng rãi trong các quy trình phân tích PPCP [1, 17]. Sự hỗ trợ của sóng siêu âm làm giảm thời gian chiết so với Soxhlet nhưng độ lặp lại của phương pháp này không cao. Một phương pháp chiết khác được áp dụng phổ biến đồng thời cho hiệu quả tốt hiện nay là chiết dung môi gia tốc (ASE). Kỹ thuật chiết ASE hoàn toàn tự động sử dụng lượng dung môi ít ở áp suất cao (thường lên đến 200 bar) và nhiệt độ cao (thường lên đến 200°C) với thời gian chiết ngắn [2]. Tuy nhiên chi phí đầu tư thiết bị ASE rất tốn kém, do đó ở Việt Nam việc áp dụng kỹ thuật ASE không phổ biến. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá hiệu quả quá trình chiết một số PPCPs trong

mẫu trầm tích bằng kỹ thuật chiết siêu âm và kỹ thuật chiết ASE.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất, thiết bị nghiên cứu

10 chất chuẩn PPCP gồm lincomycin (LIN), sulfamethoxazole (SMZ), trimethoprim (TRM), levofloxacin (LEV), ciprofloxacin (CIP), norfloxacin (NOR), diclofenac (DCF), DEET, carbamazepine (CBZ), caffeine (CAF) và chất đồng hành tương ứng là các chất đồng vị đánh dấu gồm SMZ-d4, LEV-d8, CIP-d8, NOR-d5, DCF-d4, DEET-d7, CBZ-d10, CAF-d9 dạng rắn từ nhà cung cấp Wako Pure Chemical Company Ltd, ngoại trừ levofloxacin được mua của Fluka Chemicals. Dung dịch chuẩn gốc được chuẩn bị ở nồng độ 1mg/L trong metanol và được bảo quản ở 4°C để sử dụng trong quá trình phân tích. Cột chiết pha rắn của hãng OASIS HLB (200 mg, 6 cc, Waters, USA). Các dung môi sử dụng loại HPLC-MS và các hóa chất khác thuộc loại tinh khiết phân tích. Nước deion có điện trở 18.2mΩ.cm.

Thiết bị sắc ký lỏng siêu hiệu năng ACQUITY UPLC, Waters, USA kết nối detector hai lần khối phổ Quattro microAPI, Waters, USA; cột tách BEH C18 (octadecylsilica-based: 1.7 μm, 2.1 mm× 100 mm, Waters). Hệ thiết bị chiết gia tốc nhanh ASE 200 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA), thiết bị chiết siêu âm.

2.2. Quy trình xử lý mẫu

1) Quy trình chiết mẫu bằng ASE:

Quy trình chiết mẫu được thực hiện theo nghiên cứu của Hanamoto [16] như sau. Cân khoảng 0,2 g trầm tích vào vesel chiết chuyên dụng của thiết bị ASE, thêm hỗn hợp chất chuẩn thay thế (chứa 50 μg mỗi loại trong số 47 được phẩm được đánh dấu đồng vị). PPCP trong trầm tích được chiết hệ chiết chiết dung môi tăng tốc (ASE) trên hệ thống ASE 200 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) trong các điều kiện sau: nhiệt độ chiết 100°C, áp suất 2000 psi 10 phút tĩnh, chiết 3 chu kỳ. Dung môi chiết là hỗn hợp dung dịch metanol /nước (1: 1, v/v) với 0,5% (v/v) amoniac (pH = 11). Sau khi chiết, dịch chiết

được pha loãng bằng nước deion để nồng độ MeOH trong dịch chiết nhỏ hơn 5% (v/v). Axit ascorbic và EDTA được thêm vào dịch chiết sau pha loãng để đạt được nồng độ lần lượt là 2 g/L và 1 g/L. PPCP trong các dịch chiết được làm sạch bằng chiết pha rắn sử dụng cartridge Oasis HLB (200 mg, 6cc, Waters, USA) với dung môi rửa giải là 6mL methanol. Dịch rửa giải được làm khô bằng khí nitơ, phần cặn được hòa tan trong 1 mL hỗn hợp 85:15 (v/v) của dung dịch axit formic 0,1% và metanol rồi đem đi định lượng các PPCPs bằng hệ UPLC/MS/MS.

2) Quy trình chiết mẫu bằng phương pháp chiết siêu âm:

Quy trình chiết mẫu bằng siêu âm được thực hiện theo nghiên cứu của Narumiya et al. [16] như sau. Cân khoảng 0,5g trầm tích vào ống li tâm, thêm hỗn hợp chất chuẩn thay thế (chứa 50 µg mỗi loại trong số 47 được phẩm được đánh dấu đồng vị). Dung dịch chiết là hỗn hợp nước deion ở 3 mức pH khác nhau (pH=2 (HCl) pH=7 và pH=11 (NaOH)) và metanol theo tỉ lệ 9:1 (v/v). Quá trình chiết được thực hiện theo thứ tự chiết hai lần ở pH 7, một lần ở pH 2 và hai lần ở pH 11 bằng phương pháp siêu âm, mỗi lần chiết siêu âm trong 10 phút và pha lỏng được tách bằng ly tâm. Sau khi chiết, các dịch chiết được gộp lại và lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh (0,45 µm, GF/B, Whatman, UK). Sau khi chiết, dịch chiết được pha loãng bằng nước deion để nồng độ MeOH trong dịch chiết nhỏ hơn 5% (v/v). Axit ascorbic và EDTA được thêm vào dịch chiết sau pha loãng để đạt được nồng độ lần lượt là 2 g/L và 1 g/L. Dịch chiết sau khi pha loãng được làm sạch bằng chiết pha rắn tương tự như quy trình chiết mẫu bằng ASE.

2.3. Phân tích mẫu

PPCP trong mẫu chiết được định lượng bằng hệ sắc ký lỏng siêu hiệu năng (ACQUITY UPLC, Waters, USA) ghép nối với detector hai lần khối phổ (Quattro micro API, Waters, USA). Cột LC là cột BEH C18 (dựa trên octadecylsilica) (1,7 m, 2,1 mm × 100 mm, Nước). Pha động kênh A là dung dịch axit formic 0,1% trong nước deion, pha động kênh B là metanol và lưu lượng dòng pha động là 0,35mL/phút.

Các đường chuẩn được chuẩn bị dựa trên tín hiệu là tỷ lệ giữa diện tích pic của PPCP được khảo sát và chất đồng hành tương ứng với nồng độ dung dịch làm việc của các PPCP. Để thiết lập đường chuẩn, một loạt các dung dịch chuẩn làm việc ở mỗi nồng độ PPCP 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 và 150 µg/L đã được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch chuẩn gốc. Phân tích hồi quy tuyến tính được sử dụng để tính toán độ dốc, hệ số chặn và hệ số tương quan của mỗi đường chuẩn. Độ tuyến tính của tất cả các PPCP nghiên cứu nằm trong khoảng 0,9911-0,9998. LOQ của thiết bị dựa trên tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (S/N): $LOQ = 10 \times S / N$. LOQ của các PPCP nghiên cứu dao động từ 0,3-5,2 ng/L.

Mẫu trắng được bơm vào hệ UPLC/MS/MS sau mỗi lần chạy 5 mẫu phân tích để kiểm tra và loại bỏ nhiễm bẩn chéo và nhiễu. LOQ của phương pháp được định nghĩa là giá trị lớn hơn giữa hai giá trị: ba lần nồng độ mẫu trắng và $10 \times S/N$. Nếu nồng độ của PPCP của mẫu phân tích nhỏ hơn 3 lần nồng độ của mẫu trắng, nó sẽ được báo cáo < LOQ. Nếu chất phân tích có tỷ lệ $S/N < 10$, nồng độ sẽ được báo cáo là < LOQ. Nếu độ thu hồi của chất đồng hành tương ứng nhỏ hơn 30%, nồng độ sẽ được báo cáo là N.A. (không phát hiện).

2.4. Đánh giá độ thu hồi và độ lặp lại

Độ thu hồi của các quá trình xử lý mẫu khác nhau được khảo sát trực tiếp trên mẫu thêm chuẩn. Độ lặp lại của quy trình phân tích mẫu được đánh giá dựa trên giá trị RSD của 3 lần phân tích lặp của các mẫu lặp.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

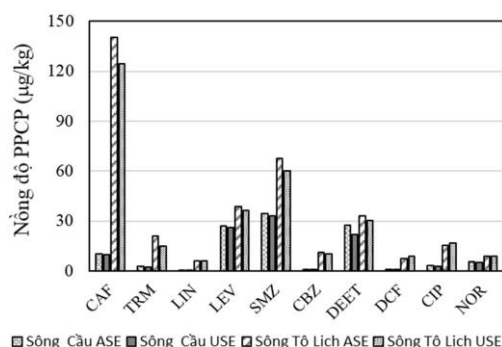
3.1. Đánh giá độ tin cậy của kỹ thuật chiết siêu âm

3.1.1. Đánh giá độ thu hồi và độ lặp lại của hai chiết khác nhau

Độ thu hồi và độ lặp lại của phương pháp phân tích phụ thuộc vào nhiều yếu tố như nồng độ chất phân tích trong mẫu, nền mẫu, kỹ thuật xử lý mẫu, ... Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành khảo sát trên hai đối tượng mẫu là trầm tích sông Cầu và trầm tích sông Tô Lịch với khoảng nồng độ cũng như đặc tính nền mẫu khác nhau. Kết quả độ thu hồi của các PPCP nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Độ thu hồi (%) của PPCP trong các mẫu trầm tích được xử lý bằng kỹ thuật chiết ASE và chiết siêu âm

Mẫu	CAF	TRM	LIN	LEV	SMZ	CBZ	DEET	DCF	CIP	NOR
Chiết ASE										
Sông Cầu	97%	80%	92%	83%	90%	120%	102%	96%	97%	92%
Sông Tô Lịch	88%	87%	89%	73%	78%	118%	97%	88%	85%	79%
Chiết siêu âm										
Sông Cầu	89%	76%	87%	83%	91%	102%	97%	92%	106%	82%
Sông Tô Lịch	70%	80%	80%	73%	76%	102%	89%	80%	86%	31%



Hình 1. Kết quả phân tích PPCPs trong mẫu trầm tích sử dụng kỹ thuật chiết siêu âm (USE) và kỹ thuật chiết ASE

Độ thu hồi của 10 PPCP nghiên cứu đều nằm trong khoảng 70-120%, và không có sự khác biệt đáng kể giữa hai kỹ thuật chiết khác nhau

cũng như hai mẫu trầm tích khác nhau. Giữa các PPCPs khác nhau độ thu hồi cũng không khác nhau đáng kể.

Xét về độ lặp lại, kết quả từ bảng 2 cho thấy tương tự như độ thu hồi hai kỹ thuật chiết trên hai nền mẫu đều cho độ lặp lại tương đương nhau. Tuy nhiên khi nồng độ của các PPCP thấp thì độ lặp lại có xu hướng kém đi ví dụ DCF, CIP ở những mẫu có nồng độ <10µg/kg cho độ lặp lại >10%.

Bảng 2. Độ lặp lại (RSD, %) của PPCP trong các mẫu trầm tích được xử lý bằng kỹ thuật chiết ASE và chiết siêu âm

Mẫu	CAF	TRM	LIN	LEV	SMZ	CBZ	DEET	DCF	CIP	NOR
Chiết ASE										
Sông Cầu	12,8%	9,7%	17,2%	18,1%	15,2%	16,1%	10,3%	11,2%	16,8%	17,5%
Sông Cầu (thêm chuẩn)	3,7%	6,8%	13,5%	11,5%	9,3%	10,3%	4,8%	6,5%	8,9%	10,5%
Sông Tô Lịch	16,4%	5,3%	17,2%	1,2%	14,1%	14,7%	8,9%	9,3%	13,7%	9,9%
Sông Tô Lịch (thêm chuẩn)	10,7%	9,0%	4,5%	16,1%	10,7%	6,6%	3,2%	4,6%	8,7%	8,9%
Chiết siêu âm										
Sông Cầu	9,6%	11,2%	15,3%	16,1%	9,4%	13,1%	10,3%	19,7%	15,8%	16,1%
Sông Cầu (thêm chuẩn)	5,9%	13,7%	13,2%	11,5%	8,9%	15,3%	8,4%	14,4%	12,3%	17,2%
Sông Tô Lịch	3,7%	6,3%	12,9%	14,8%	2,4%	8,9%	11,2%	2,9%	13,7%	9,6%
Sông Tô Lịch (thêm chuẩn)	13,1%	7,8%	11,8%	16,1%	7,0%	19,4%	6,7%	14,2%	10,3%	9,9%

Mẫu trầm tích sông Cầu có hàm lượng các PPCPs tương đối thấp trong khoảng 0,5-30 μ g/kg trong khi đó trầm tích sông Tô Lịch phát hiện được các PPCPs ở khoảng cao hơn 5-120 μ g/kg. Ngoài ra thì trầm tích sông Cầu có xu hướng kích thước hạt lớn hơn và ít thành phần hữu cơ hơn so với trầm tích sông Tô Lịch. Như vậy có thể thấy, cả hai kỹ thuật chiết đều cho hiệu quả chiết PPCP trong đối tượng mẫu trầm tích tương đương nhau.

3.1.2. Đánh giá kết quả phân tích theo hai kỹ thuật chiết khác nhau

Kết quả phân tích PPCP đồng thời trong hai mẫu trầm tích sử dụng lần lượt kỹ thuật chiết ASE và kỹ thuật chiết siêu âm (USE) được thể hiện trong hình 1. Từ kết quả có thể thấy, hiện hai kỹ thuật chiết mẫu khác nhau cho kết quả định lượng nồng độ PPCPs trong các mẫu trầm tích khác biệt không đáng kể.

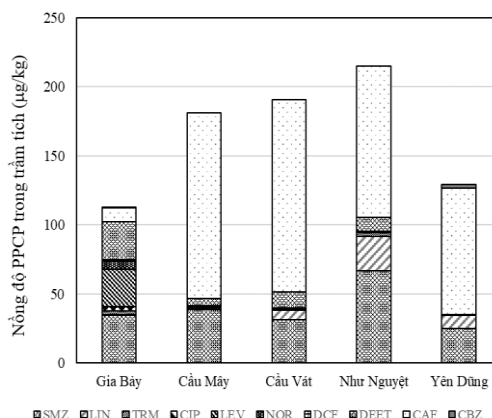
Từ kết quả đánh giá về độ thu hồi, độ lặp lại và so sánh kết quả định lượng PPCPs trong các mẫu trầm tích sử dụng hai kỹ thuật chiết khác nhau có thể thấy, kỹ thuật chiết siêu âm cho kết quả tương đương với kỹ thuật chiết ASE. Trong điều kiện hạn chế về đầu tư thiết bị ASE như ở Việt Nam, việc sử dụng kỹ thuật chiết siêu âm để xử lý mẫu, định lượng PPCPs trong trầm tích là phù hợp và đảm bảo độ tin cậy tương đương như kỹ thuật ASE.

3.2. Phân bố PPCPs trong trầm tích sông Cầu

Các mẫu trầm tích được thu thập tại 5 điểm dọc theo sông Cầu từ Thái Nguyên đến Hải Dương vào tháng 5 năm 2016. Kết quả phân tích PPCPs trong các mẫu trầm tích thu thập được cho thấy, PPCPs trong trầm tích sông Cầu biến động trong khoảng rộng. Tổng 10 PPCPs nghiên cứu dao động trong khoảng 113,0-215,2 μ g/kg. Phân bố các PPCPs có xu hướng tăng dần từ thượng nguồn về hạ lưu. Lưu vực sông Cầu chiếm khoảng 47% diện tích của 6 tỉnh với dân số khoảng 6,9 triệu người, trong đó 5,9 triệu người sống ở nông thôn và 1 triệu người ở thành thị [6]. Vùng trung du và miền núi (tỉnh Bắc Kạn) dân cư thưa thớt, kinh tế phát triển thấp. Vùng trung du và miền núi chỉ chiếm 15% tổng dân số trên lưu vực sông Cầu trong khi chiếm 63% diện tích lưu vực [6]. Nước thải có chứa PPCP được

phát sinh chủ yếu từ các hoạt động của con người và sản xuất nông nghiệp tại các tỉnh Thái Nguyên, Bắc Ninh và Bắc Giang. Mức PPCPs cao nhất được quan sát thấy ở cuối tỉnh Thái Nguyên (Cầu Vát) và tỉnh Bắc Ninh (Như Nguyệt) với nồng độ lần lượt là từ 190,9 và 215,2 μ g/kg.

Trong số các PPCPs nghiên cứu, CAF được tìm thấy với nồng độ cao nhất chiếm hơn 50% thành phần của PPCPs phát hiện được. Caffeine không chỉ được sử dụng như một chất kích thích trong một số loại thuốc mà còn được sử dụng trong nhiều loại thực phẩm và đồ uống khác nhau. Việt Nam là nước có lượng tiêu thụ caffeine tương đối cao do đó, dư lượng của chúng tìm thấy phổ biến trong môi trường. Nồng độ CAF cao cũng được tìm thấy trong nước và trầm tích của các thủy vực khác trên toàn thế giới. Trong 10 PPCPs nghiên cứu, CAF, SMZ, LIN, TRM là các PPCPs có tần suất phát hiện 100% trong các mẫu trầm tích thu thập được, ngoài CAF thì 3 PPCPs còn lại đều thuộc nhóm các chất kháng sinh. SMZ có nồng độ cao gấp 2 đến 30 lần so với các kháng sinh còn lại. SMZ là kháng sinh thuộc nhóm sulfonamides thường được sử dụng trong điều trị bệnh cho người và động vật. Khi thải ra môi trường, khả năng thủy phân và phân hủy quang của SMZ trong nước thấp, do đó hợp chất này tồn tại lâu trong các thủy vực [4]. Các nghiên cứu dư lượng kháng sinh có nguồn gốc từ hoạt động nông nghiệp ở Việt Nam đã báo cáo rằng SMZ là một trong những kháng sinh họ sulfonamide được phát hiện thường xuyên nhất trong nước thải chăn nuôi [8, 14, 19] và là chất chiếm ưu thế trong nước thải chăn nuôi với nồng độ cao nhất lên đến 2.715 ng/L [19].



Hình 2. Phân bố PPCPs trong trầm tích sông Cầu

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chỉ ra rằng sử dụng kỹ thuật chiết siêu âm để chiết các hợp chất PPCPs trong mẫu trầm tích cho độ tin cậy tương đương với kỹ thuật ASE. Không có sự khác biệt về độ thu hồi cũng như độ lặp lại trong kết quả phân tích các mẫu trầm tích với nền mẫu khác nhau và khoảng nồng độ PPCP khác nhau khi xử lý mẫu bằng chiết siêu âm và chiết ASE. Phương pháp phân tích dựa trên kỹ thuật chiết siêu âm y có hiệu suất thu hồi từ 70 – 106% và độ lặp lại < 20%. Việc áp dụng chiết siêu âm trong phân tích PPCPs trong mẫu trầm tích với chi phí thấp, dễ sử dụng là phù hợp hơn với điều kiện Việt Nam. Kết quả phân tích PPCPs trong các mẫu trầm tích sông Cầu cho thấy PPCPs trong trầm tích

sông Cầu biến động trong khoảng 113,0-215,2µg/kg và các mẫu trầm tích ở hạ lưu Thái Nguyên, Bắc Ninh nơi tập trung đông dân cư và các hoạt động nông nghiệp có nồng độ PPCPs cao hơn. CAF, SMZ, LIN và TRM là các PPCPs có mặt trong tất cả các mẫu trầm tích trên sông Cầu. CAF là PPCP có nồng độ vượt trội nhất (10,22-139,4µg/kg) và SMZ là kháng sinh có nồng độ lớn nhất trong các kháng sinh nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Luque-Munoz, J.L. Vílchez, A. Zafra-Gomez, *Multiclass method for the determination of pharmaceuticals and personal care products in compost from sewage sludge using ultrasound and salt-assisted liquid-liquid extraction followed by ultrahigh performance liquid chromatography tandem mass spectrometry*, *J. Chromatogr., A*, 2017. **1507**: p. 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.05.051>.
2. A. Nieto, F. Borrull, E. Pocurull, R.M. Marce, *Pressurized liquid extraction: a useful technique to extract pharmaceuticals and personal-care product from sewage sludge*, *TrAC Trends Anal. Chem. (Reference Ed.)*, 2010. **29**: p. 752-764, <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.03.014>
3. Al Aukidy, M., Verlicchi, P., Jelic, A., Petrovic, M., & Barcelò, D., *Monitoring*

release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. *Sci Total Environ*, 2012. **438**: p. 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.061>

4. Bohn P, Bak SA, Bjorklund E, Krogh KA, Hansen M., *Abiotic degradation of antibiotic ionophores*. *Environ Pollut*, 2013. **182**: p. 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.06.040>
5. Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., ... Van Der Kraak, G., *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions?* *Environmental Health Perspectives*, 2012. **120**(9): p. 1221–1229. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104477>
6. Bộ TNMT (2006) Báo cáo Môi trường quốc gia
7. Brausch, J. M., & Rand, G. M., *A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity*. *Chemosphere*. 2011 March 1, Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.018>
8. Hoa PTP, Managaki S, Nakada N, Takada H, Shimizu A, Anh DH, Viet PH, Suzuki S, *Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam*. *Sci Total Environ*, 2011. **409**: p. 2894-2901. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.04.030>
9. Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., & Lester, J. N. (2004). Potential ecological and human health risks associated with the presence of pharmaceutically active compounds in the aquatic environment. *Critical Reviews in Toxicology*, **34**(4), 335–350. <https://doi.org/10.1080/10408440490464697>
10. Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T., *Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance*. *Environ*.

Sci.Technol, 2002. **36**(6): p. 1202–1211.
<https://doi.org/10.1021/es011055j>

11. Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., & Ward, R. S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. In *Environmental Pollution* (Vol. 163, pp. 287–303). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.12.034>

12. Larsson, D. G. J., de Pedro, C., & Paxeus, N., *Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals*. Journal of Hazardous Materials, 2007. **148**(3): p. 751–755.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>

13. Luo, Y., Guo, W., Hao Ngo, H., Duc Nghiem, L., Hai, I., Zhang, J., ... Wang, X. C., *A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment*. Sci Total Environ, 2013. **473-474**: p. 619-641.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065>

14. Managaki S, Murata A, Takada H, Tuyen BC, Chiem NH, *Distribution of macrolides, sulfonamides, and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong Delta*. Environ Sci Technol, 2007. **41**(23): p. 8004-8010.
<https://doi.org/10.1021/es.0709021>

15. Michael, I., Rizzo, L., Mcardell, C. S., Manaia, C. M., Merlin, C., Schwartz, T., ... Fatta-Kassinos, D., *Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review*. Wat. Res., 2012. **47**: p. 957-995.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.02>

16. Narumiya, M., Nakada, N., Yamashita, N., & Tanaka, H., *Phase distribution and removal of pharmaceuticals and personal care products during anaerobic sludge digestion*. Journal of Hazardous Materials, 2013. **260**: p. 305–312.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.05.032>

17. R. López-Serna, D. Marín-de-Jesús, R. Irusta-Mata, P.A. García-Encina, R. Lebrero, M. Fdez-Polanco, R. Munoz, *Multiresidue analytical method for pharmaceuticals and personal care products in sewage and sewage sludge by online direct immersion SPME on-*

fiber derivatization e GCMS. Talanta, 2018. **186**: p.506-512.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.04.099>

18. S. Hanamoto, N. Nakada, M.D. Jurgens, A.C. Johnson, N. Yamashita, H. Tanaka, *The different fate of antibiotics in the Thames River, UK and the Katsura River, Japan*. Environ.Sci. Pollut. Res., 2017. **255**: p. 1903-1913.
<https://doi.org/10.1007/s11356-017-0523-z>

19. Shimizu A, Takada H, Koike T, Takeshita A, Saha M, Rinawati, Nakada N, Murata A, Suzuki T, Suzuki S, Chiem NH, Tuyen BC, Viet PH, Siringan MA, Kwan C, Zakaria MP, Reungsang A, *Ubiquitous occurrence of sulfonamides in tropical Asian waters*. Sci Total Environ, 2013. **452**: p. 108-115.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.027>

20. Sim, W. J., Lee, J. W., Lee, E. S., Shin, S. K., Hwang, S. R., & Oh, J. E., *Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures*. Chemosphere, 2011. **82**(2): p. 179–186.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.10.02>

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., & Zambello, E., *Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review*. Sci Total Environ, 2012. **429**: p. 123-155.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.02>