

POJAVLJANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN NJIHOVIH METABOLITOV V SLOVENSkih VODAH

THE OCCURRENCE OF PHARMACEUTICALS AND THEIR METABOLITES IN SLOVENE WATERS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.

asist. dr. Anita Klančar, mag. farm.

izr. prof. dr. Robert Roškar, mag. farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: jurij.trontelj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Učinki zdravil niso vezani samo na tisto obdobje, ko so aplicirani pacientu, temveč se njihova aktivnost lahko ohrani tudi potem, ko se enkrat v nespremenjeni ali spreminjeni obliki izločijo iz človeškega (ali živalskega) telesa.

POVZETEK

Zdravilne učinkovine se iz človeškega telesa lahko izločijo v nespremenjeni obliki v okolje, kjer pa se ne razgradijo takoj, temveč vstopijo prek odpadnih voda v površinske, talne in pitne vode. Zdravilne učinkovine in njihovi metaboliti lahko kljub velikemu faktorju redčenja pri vstopu v naravno okolje povzročijo negativne učinke predvsem na vodne organizme, lahko povečujejo odpornost bakterij na protimikrobne učinkovine, domneva pa se, da imajo negativne učinke tudi na človeka. Zato je nujen nadzor in spremljanje njihovih koncentracij v okolju. V tem prispevku predstavljamo pri nas razvito metodologijo, ki to omogoča ter ugotovitve, kakšna je obremenitev slovenskih voda z učinkovinami, katere med njimi so najbolj izstopajoče in primerjamo stanje pri nas in s tujino.

KLJUČNE BESEDE:

učinkovine, odpadne vode, površinske vode, pitne vode

ABSTRACT

The pharmaceuticals can be excreted from the human organism unchanged into the environment where they are not decomposed instantly, but enter through the sewage system into surface, ground and drinking water. Despite the large dilution factor when entering the natural environment, these substances and their metabolites can nevertheless cause negative effects mainly on aquatic organisms; they can increase the resistance to antibiotics, and it is suspected that they may have a direct negative impact on humans as well. It is therefore necessary monitor and control their concentrations in the environment. In this paper, we present the developed methodology and the main findings for Slovenia – which compounds were found with the highest levels and compare our findings with the results from abroad.

KEY WORDS:

pharmaceuticals, wastewater, surface water, tap water

Učinkovine in njihovi metaboliti vstopajo v okolje, kjer lahko vplivajo na vodne in kopenske organizme. Glavna vstopna točka teh aktivnih komponent so odpadne vode, vendar se tam njihova pot ne konča, temveč se s kroženjem vode in odpadnega blata porazdelijo naprej po ekosistemu.



Najdemo jih v tekočih in stoječih površinskih vodah ter tudi v podtalnih in pitnih vodah. Tam je njihova koncentracija sicer mnogokrat nižja kot v odpadnih vodah (1). Kljub vsemu pa teh zelo nizkih koncentracij ne smemo spregledati in se pretvarjati, da so zanemarljive. Nasprotno, za marsikatero učinkovino je bilo dokazano, da tudi pri tako nizkih koncentracijah (μg in ng na liter) lahko povzročajo škodljive posledice predvsem na vodnih organizmih, npr. nekateri antidepressivi lahko inducirajo agresivno vedenje ostrižev, hormoni in hormonski motilci lahko povzročijo feminizacijo samcev potočnih postrvi, vplivajo na spolno dozorevanje in razmnoževanje dvoživk in rib (2). Vplive na človeka je težje raziskovati in še težje dokazati, se pa domneva, da predvsem hormoni in hormonski motilci povečajo možnost za neplodnost pri moških in pojav policiističnih ovarijev pri ženskah ter za pojavnost raka pri obeh spolih (3, 4). Prav tako obstaja utemeljen sum, da antibiotiki in kemoterapevtiki v okolju povzročajo hitrejši pojav odpornosti mikroorganizmov (5).

Uporaba zdravil po celem svetu še vedno narašča; v Evropski uniji se je v zadnjem desetletju povečala poraba antidepressivov in antidiabetikov kar za 80% (6), prav tako narašča uporaba močnih analgetikov in drugih zdravil v ne-medicinske namene (7).

Zaradi tega trenda in dokazanih ali domnevnih negativnih posledic bi morala biti nujna stalna kontrola obremenjenosti odpadnih, površinskih in pitnih voda. V tem prispevku predstavljamo glavne metode za vrednotenje učinkovin in metabolitov v okoljskih vodah, zbrane rezultate naših analiz obremenitve slovenskih voda in njihovo interpretacijo za področje Slovenije ter primerjavo s tujino.

2 MATERIALI IN METODE

2.1 VZORČENJE ODPADNIH VOD

Odpadne vode smo vzorčili v več kot 10 čistilnih napravah iz vseh reprezentativnih slovenskih regij, in sicer ob vstopu v čistilno napravo in na njenem iztoku. Odvzeli smo kompozitne 24-h vzorce ali enkratne naključne vzorce.

2.2 VZORČENJE POVRŠINSKIH VOD

Površinske vode smo vzorčili na globini 1-2 m kot enkratne naključne vzorce. Vzorce smo odvzeli iz štirih rek in enega

jezera: iz Kokre, Ledave, Pake, Savinje in Zbiljskega jezera.

2.3 VZORČENJE PITNIH VOD

Pitne vode smo vzorčili iz vodovodnih pip na več kot 15 lokacijah iz vseh reprezentativnih področij Slovenije; vzorčili smo tudi eno slovensko ustekleničeno vodo.

2.4 PRIPRAVA VZORCEV ODPADNIH, POVRŠINSKIH IN PITNIH VOD

250 mL vzorce odpadnih voda smo redčili z enakim volumnom fosfatnega pufra s pH 7,0 in jih ekstrahirali na polavtomatskem ekstrakcijskem sistemu Horizon Technologies SPE-DEX 4790 z uporabo HLB ekstrakcijskih diskov. Alikvote eluatov smo nadalje posušili in raztopili v 10-krat manjšem volumnu, s čimer smo dosegli 100-kratno koncentriranje analitov glede na vhodni vzorec.

Za površinske in pitne vode smo uporabili klasični sistem za ekstrakcijo na trdni fazi s kartušami Strata-X, ki je omogočal še višje faktorje koncentriranja. Na kartušo smo nanesli 200 mL vzorca površinske vode, ki smo ga uravnali na pH 4, eluirali ekstrakte z organskim topilom, jih posušili in raztopili v manjšem volumnu, s čimer smo dosegli 1330-kratno koncentriranje glede na vhodni vzorec. Pri pitnih vodah pa smo nanesli 500 mL vzorca, predhodno uravnane na pH 4 in jih po eluciji z organskim topilom raztopili v manjšem volumnu, s čimer smo dosegli skupno 2500-kratno koncentriranje, kar je še skoraj za faktor 2 več kot v primeru površinskih vod.

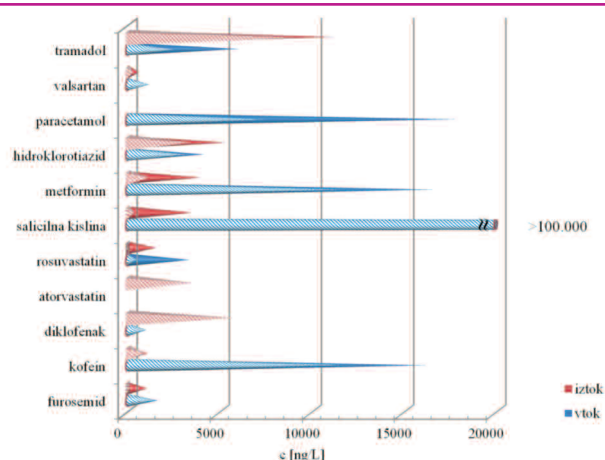
2.5 ANALITIKA EKSTRAKTOV VZORCEV

Ekstrahirane vzorce smo analizirali s tekočinskim kromatografom Agilent 1290 Infinity sklopljenim z masnim detektorjem vrste trojni kvadrupol Agilent 6460. Kvantifikacijska metoda je za odpadne vode vsebovala masne prehode več kot 100 zdravilnih učinkovin; za površinske in pitne vode pa smo skrčili obseg učinkovin na približno polovico, da smo lahko dosegli višjo občutljivost za tiste učinkovine, ki so se pojavljale v merljivem območju. Analizna metoda je bila validirana z ugotavljanjem točnosti (85-115%), ponovljivosti ($\text{RSD} < 15\%$), delovnega območja (različno za odpadne, površinske in pitne vode) in meje določitve. Učinkovitost ekstrakcije je bila za veliko večino analitov višja od 50-80%. Preverili smo tudi morebiten vpliv učinka matriksa na kakovost rezultatov.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 ODPADNE VODE

V najvišjih koncentracijah so bile v odpadnih vodah na vtoku in / ali iztoku iz čistilnih naprav izmerjene naslednje učinkovine: paracetamol, tramadol, salicilna kislina, atorvastatin, rosuvastatin, metformin, hidroklorotiazid ter diklofenak (slika 1). Ugotovimo lahko, da je bila izmerjena sorazmerno zelo visoka koncentracija salicilne kisline na vtokih (prek 100 µg/L) in z visoko pogostnostjo (nad 90%), kar je sicer primerljivo podatkom za Severno Evropo (8); njena koncentracija na iztokih pa pade za približno 30-krat. Zelo visoka je tudi koncentracija paracetamola na vtokih nad 15 µg/L, ki pa se še učinkoviteje zniža, saj ga na iztokih skoraj nismo več zaznali. Na vtokih, še bolj pa na iztokih, smo izmerili sorazmerno visoko koncentracijo tramadola, okrog 10 µg/L, in s stalno prisotnostjo pojavljanja. Poleg tega se ta v procesu čiščenja ne razgradi ali odstrani, temveč se njegova koncentracija na iztoku celo poveča glede na vtok, kar bi lahko razložili s cepitvijo njegovih konjugatov. S podobno visoko, skoraj 100% pogostnostjo smo določili tudi hidroklorotiazid. Metformin je bil prisoten v vseh vzorčenih vtokih z visokimi koncentracijami do okrog 15 µg/L, kar je podobno kot npr. v Nemčiji, ZDA in drugod po svetu (9). Koncentracija metformina se na iztokih zniža in pade pod 5 µg/L, kar pa je skoraj za faktor 10 nižje od nekaterih drugih meritev za iztoke odpadnih vod, npr. iz ZDA (10), se pa naš podatek relativno dobro ujema z meritvami iz Nemčije, kjer poročajo celo o približno 80-kratni razgradnji metformina v čistilnih napravah (11). Za izmerjene koncentracije učinkovin in njihovo frekvenco v vtokih čistilnih naprav lahko najdemo relativno dobro povezavo s pogostnostjo njihove uporabe (vir ZZS). Izjema pri tem je tramadol, ki je kot predstavnik opioidnih oz. močnih analgetikov nekoliko nepričakovano zavzel 1. mesto v iztokih čistilnih naprav poleg hidroklorotiazida in metformina, posebej, če primerjamo rezultat tramadola npr. s podatki iz Nemčije ali Velike Britanije, kjer so poročali o njegovih maksimalnih koncentracijah na vtokih in iztokih čistilnih naprav v območju 1 µg/L, kar je za faktor približno 10 nižje kot pri nas (12, 13). Po drugi strani pa ta podatek ni tako presenetljiv, saj se po najnovjših podatkih tramadol pojavlja na lestvici »Top-20« porabljenih zdravil v severni Evropi (8) in meritve tramadola v Sloveniji se skoraj povsem ujemajo s poročanimi koncentracijami tako na vtoku kot



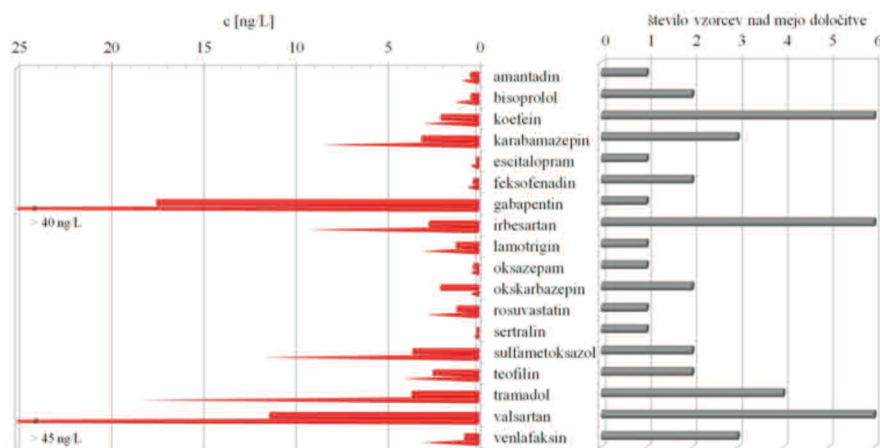
Slika 1. Povprečne izmerjene koncentracije v iztokih (rdeča) in vtokih (modra) izbranih slovenskih čistilnih naprav (polni del stolpca). Šrafirani del stolpca predstavlja mediano.

Figure 1. The average influent (blue bars) and effluent (red bars) concentration levels of pharmaceuticals measured in selected Slovene wastewater treatment plants. Pattern filled part of the bars represent the median.

tudi na iztoku iz čistilnih naprav v baltskih državah (8). Tudi za ostale učinkovine so naši rezultati relativno dobro primerljivi z meritvami iz drugih držav sveta (14).

3.2 POVRŠINSKE VODE

Pri površinskih vodah smo teoretično pričakovali podobno zastopanost analitov, kot v iztokih čistilnih naprav, le v nižjem koncentracijskem območju zaradi redčitve iztoka ob izlivu v mnogo večji volumen vode. Toda v nasprotju s pričakovanji smo v najvišjih koncentracijah našli valsartan in gabapentin in sicer v območju 40-50 ng/L. Tudi irbesartan je bil prisoten tako kot valsartan v vseh testiranih vzorcih, a približno v petkrat nižji koncentraciji (Slika 2). V veliko vzorcih smo izmerili tudi bisoprolol in sicer v območju od meje določitve pri 0,16 ng/L do približno 1,5 ng/L. Poleg obeh stalno prisotnih sartanov smo izmerili še kofein v območju okrog 2 ng/L, kar je sorazmerno nizka koncentracija glede na rezultate iz drugih držav, kjer so izmerili koncentracije kofeina npr. do 500 krat višje na Poljskem in do 200 krat višje v Španiji (15, 16), so pa nihanja koncentracij znotraj posamičnega vodotoka zelo izrazite. Posebno pozornost se namenja pojavljanju protimikrobnih učinkovin; v našem primeru je bil pogost in v merljivih koncentracijah izmerjen le sulfametoksazol. V skoraj vseh vzorcih pa smo zaznali tudi ciprofloksacin, azitromicin, norfloksacin in trimetoprim, a so bili pod merilnim območjem metode.



Slika 2. Levo: prikaz najvišje izmerjenih (koničasti stolpci) in povprečnih koncentracij (zaobljeni stolpci) izmerjenih učinkovin v vzorčenih površinskih vodah v Sloveniji z vsaj eno meritvijo nad mejo določitve. Desno: prikaz števila pomejenih vzorcev nad mejo določitve.

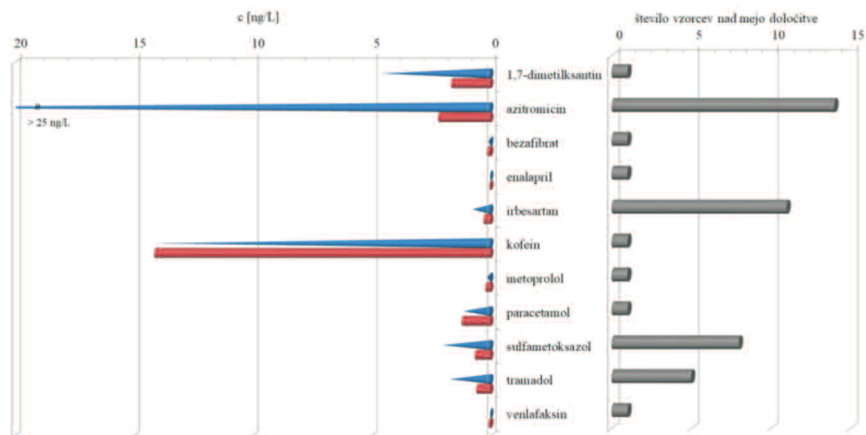
Figure 2. Left: The maximal measured concentrations (cones) and the average measured concentrations (rounded columns) of the most abundant pharmaceuticals found in sampled Slovene surface waters with at least one measurement above the limit of quantitation. Right: The number of samples with the corresponding pharmaceutical above its limit of quantitation.

V Sloveniji smo izmerili nižje koncentracije protimikrobnih učinkovin kot v drugih primerljivih evropskih držav, npr. na Hrvaškem (17), v Španiji in v Srbiji; so pa primerljive s Švico (18). Poročane koncentracije so za posamični analit mnogokrat zelo razpršene že znotraj posamezne raziskave, poleg tega pa primerjavo med več raziskavami zelo otežuje tudi različna občutljivost metod, še posebej, če so koncentracije na obeh straneh primerjave pod mejami določitve. Zato lahko primerjamo z ostalimi državami pravzaprav od protimikrobnih učinkovin le sulfametoksazol, kjer ugotavljamo, da so njegove koncentracije v Sloveniji (povprečje pod 4 ng/L) nižje ali primerljive meritvam v nekaterih sosednjih državah: v Srbiji je bil izmerjen v približno podobnem območju 10-20 ng/L (19), prav tako v Španiji 10-50 ng/L, v podtalnici v Švici do 20 ng/L, v podtalnici v ZDA in na Kitajskem ter v bližini iztoka bolnišnične odpadne vode na Hrvaškem pa tudi do petkrat višje, celo prek 100 ng/L (17,18). Med zdravili za centralni živčni sistem bi izpostavili antiepileptike (gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin), antidepresive (venlafaksin) in močni analgetik tramadol. Karbamazepin se zaradi svoje dobre obstojnosti in perzistentnosti v okolju omenja kot označevalec onesnaženosti z učinkovinami in je bil tudi pri nas izmerjen v skoraj vseh vzorcih – razen v Savinji; a njegova koncentracija je bila tako v povprečju (pod 4 ng/L), kot tudi z maksimalnimi vrednostmi (pod 10 ng/L) nižja za štirikrat v primerjavi s Srbijo; v primerjavi s Španijo, ZDA in baltskimi državami približno za 10-krat in z Veliko Britanijo za 16-krat (8, 14, 18). Gabapentin, ki nas je s svojo visoko enkratno maxi-

malno koncentracijo (44 ng/L) sprva presenetil, je še vedno dvakrat nižji kot v nedavnem Unescovem poročilu za povprečne vrednosti v rekah v baltskih državah (8). Tudi tramadola je bilo v naših vzorcih v povprečju šestkrat manj kot npr. na Hrvaškem (20) in skoraj trikrat manj kot v prej omenjenem Unescovem poročilu (8). Za oksazepam je pri nas povprečna izmerjena koncentracija za 10-krat nižja kot v baltskih državah, pri venlafaksinu pa smo zelo primerljivi (8).

3.3 PITNE VODE

Pri pitnih vodah se nadaljuje trend izmerjenih nižjih koncentracij v slovenskih vodah v primerjavi z meritvami iz nekaterih drugih držav. Z našo analizo smo dosegli izredno nizke meje določitve in sicer za večino analitov med 1 in 100 pg/L, (10^{-12} g/L oz. ppq oz. *parts per quadrillion*), s čimer se uvrščamo metodološko po občutljivosti za iskane analite v svetovni vrh (21). Naše meritve so pokazale, da je bilo v testiranih vzorcih v merljivih koncentracijah prisotnih le 13 spojin z našega seznama z več kot 50 spojinami; izmerjene koncentracije so se gibale večinoma v območju do 1-2 ng/L (slika 3). Višjo koncentracijo smo izmerili le v enem vzorcu in sicer za azitromicin (približno 25 ng/L), v enem pa za kofein (približno 15 ng/L) in v istem tudi za njegov metabolit 1,7-dimetilksantini (približno 5 ng/L); zadnja dva sta bila izmerjena v ustekleničeni vodi, kjer sta verjetno izvirala iz navzkrižne kontaminacije polnilne linije od osvežilnih pijač s kofeinom. V drugih državah je



Slika 3. Leva stran diagrama: Prikaz najvišje izmerjenih (koničasti stolpci) in povprečnih koncentracij (zaobljeni stolpci) izmerjenih učinkovin v vzorčenih pitnih vodah v Sloveniji z vsaj eno meritvijo nad mejo določitve. Desna stran diagrama: prikaz števila pomejenih vzorcev nad mejo določitve.

Figure 3. Left: The maximal measured concentrations (cones) and the average measured concentrations (square bars) of the most abundant pharmaceuticals found in sampled Slovene drinking water sources with at least one measurement above the limit of quantitation. Right: The number of samples with the corresponding pharmaceutical above its limit of quantitation.

slika pojavljanja učinkovin nekoliko drugačna, predvsem pa lahko opazimo praviloma višje povprečne vrednosti (npr. diklofenak, ki ga pri nas nismo našli, so v podtalnici, ki je vir pitne vode, odkrili v Nemčiji 4-10, v Španiji 25, na Poljskem 35 in v ZDA 46 ng/L, če pa zraven štejemo še Azijo, je povprečna vrednost za diklofenak v območju 10-120 ng/L. Podobna slika je za ostale učinkovine iz skupine NSAID (ibuprofen 12, naproksen 25, paracetamol 15-15000 ng/L) in njihove metabolite (salicilna kislina 33 ng/L). Tudi sulfametoksazol, ki je bil pri nas izmerjen najvišje nekaj čez 2 ng/L, je v evropskem prostoru dosegal koncentracijo v podtalnici do 38 ng/L, v pitni vodi pa od 13 do 80 ng/L (22, 23).

4 SKLEP

Če povzamemo glavne ugotovitve naše raziskave, opazimo v splošnem zelo podobno zastopanost učinkovin in njihovih koncentracij v slovenskih odpadnih vodah kot v drugih primerljivih državah. Spojine, ki smo jih pogosto in v visokih koncentracijah zasledili v iztokih čistilnih naprav, smo potem našli v površinskih (npr. tramadol, azitromicin, paracetamol, valsartan) in tudi v pitnih vodah (azitromicin, tramadol, irbesartan, kofein). Pri površinskih in še bolj pri pitnih vodah,

lahko opazimo znatno nižje koncentracije učinkovin, kot jih poročajo iz drugih držav, kar kaže na manjšo ekološko in toksikološko obremenitev slovenskih voda. Te koncentracije so v pitnih vodah tako nizke, da bi v primeru pitja 3 litrov take vode dnevno ob upoštevanju povprečne starosti 84 let, skupno zaužili v tem času zgolj 4,7 mg merjenih tarčnih učinkovin, kar je mnogo manj, kot so njihovi (dnevni!) terapevtski odmerki. Na teh dobrih kazalnikih pa ne smemo zaspati, temveč moramo stremeti k čim smotrnejši porabi zdravil in preišljenim drugim ukrepom za ohranjanje kakovosti naših naravnih voda. V prihodnje nameravamo ob-

ALI STE VEDELI?

- Slovenske odpadne vode vsebujejo številne učinkovine, ki dosegajo koncentracije do nekaj $\mu\text{g/L}$ in so po obremenjenosti s tem primerljive drugim evropskim državam.
- Površinske in pitne vode v Sloveniji so zaradi velikega pretoka vodotokov in s tem večjega faktorja redčenja odpadnih voda manj obremenjene z zdravilnimi učinkovinami v primerjavi z drugimi evropskimi državami.
- Neustrezno ravnanje z neporabljenimi zdravili je eden od pomembnih virov onesnaženja okolja z učinkovinami. Lekarniški farmacevti imajo zelo pomembno vlogo za ozaveščanje pacientov na tem področju.



čutljivost naših metod še povečati, kar bo omogočilo dodatno vključitev hormonov in hormonskih motilcev, s čimer bomo obremenjenost naših voda z zdravili lahko še bolj celovito ovrednotili.

5 LITERATURA

- van Leeuwen CJ, Vermeire TG. *Risk assessment of chemicals: an introduction*. 2nd ed. Dordrecht : Springer, cop. 2007: 142.
- Berg C, Brunström B, Brandt I. Developmental toxicity of pharmaceuticals in lower vertebrates. *Acta Veterin Scand* 2012; 54(Suppl 1): 13.
- Gray JM, Rasanayagam S, Engel C et al. *State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment*. *Environ Health* 2017; 16: 94.
- Sharpe RM. *Environmental Causes of Testicular Dysfunction*. v: Winters S, Huhtaniemi I (ur): *Male Hypogonadism*. *Contemporary Endocrinology*. Humana Press, Cham 2017.
- Rodríguez-Mozaz S, Chamorro S, Martí E et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Res* 2015; 69: 234-42.
- OECD (2012), *Health at a Glance: Europe 2012*. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en> (dostopano 19.3.2018).
- Arria AM, Compton WM. Complexities in understanding and addressing the serious public health issues related to the nonmedical use of prescription drugs. *Addict Behav*. 2017; 65: 215-217.
- Emerging Pollutants in Water Series, Vol 1: Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report*, Ur. Minna Pyhälä (GreenWords) and Sarantuyaa Zandaryaa. UNESCO 2017 ISBN 978-92-3-100213-7 HELCOM.
- Scheurer M1, Michel A, Brauch HJ. Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanilurea in the environment and during drinking water treatment. *Water Res* 2012;46(15):4790-802.
- Bradley PM, Journey CA, Button DT et al. Metformin and Other Pharmaceuticals Widespread in Wadeable Streams of the Southeastern United States. *Environ Sci Technol Lett* 2016; 3 (6): 243-49.
- Oosterhuis M, Sacher F, ter Laak TL et al. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. *Sci Total Environ* 2013 - Elsevier 442: 380-8.
- Rúa-Gómez PC, Püttmann W. Occurrence and removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine, and their metabolites in German wastewater treatment plants. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2012;19(3):689-99.
- Zhou JL,Zhang ZL, Banks E et al. Pharmaceutical residues in wastewater treatment works effluents and their impact on receiving river water. *J Hazard Mater* 2009; 166: 655-6.
- Ebele J, Abou-Elwafa M, Stuart A et al. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants* 2017; 3(1): 1-16.
- Jagoda, A., Żukowski, W. Dąbrowska, B. Investigations of the presence of caffeine in the Rudawa River, Kraków, Poland. *Environ Monit Assess* 2015 187: 566.
- Mendoza A, Zonja B, Mastroianni N et al. Drugs of abuse, cytostatic drugs and iodinated contrast media in tap water from the madrid region (central Spain): a case study to analyse their occurrence and human health risk characterization. *Environ Int*, 2016; 86: 107-18.
- Ivešić M, Krivohavek A, Žuntar I et al. Monitoring of selected pharmaceuticals in surface waters of Croatia. *Environmental Science and Pollution Research* 2017; 24(29): 23389-400.
- Sui Q, Cao X, Lu S et al. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerging Contaminants* 2015; 1(1): 14-24.
- Kovačević SA, Radišić M, Laušević M et al. Occurrence and behavior of selected pharmaceuticals during riverbank filtration in The Republic of Serbia. *Environ Sci Pollution Res* 2017; 24(2): 2075-88.
- Krizman-Matasic I, Kostanjevecki P, Ahel M. et al. Simultaneous analysis of opioid analgesics and their metabolites in municipal wastewaters and river water by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chrom A* 2018;1533: 102-11.
- Cai MQ, Wang R, Feng L et al. Determination of selected pharmaceuticals in tap water and drinking water treatment plant by high-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometer in Beijing, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015;22(3):1854-67.
- Le Coadou L, Le Ménach K, Labadie P. et al. Quality survey of natural mineral water and spring water sold in France: Monitoring of hormones, pharmaceuticals, pesticides, perfluoroalkyl substances, phthalates, and alkylphenols at the ultra-trace level. *Sci Total Environ* 2017; 603-604.
- Yang Y, Ok YS, Kim KH et al. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: a review. *Sci. Total Environ* 2017; 596-597: 303-20.