



PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICOS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

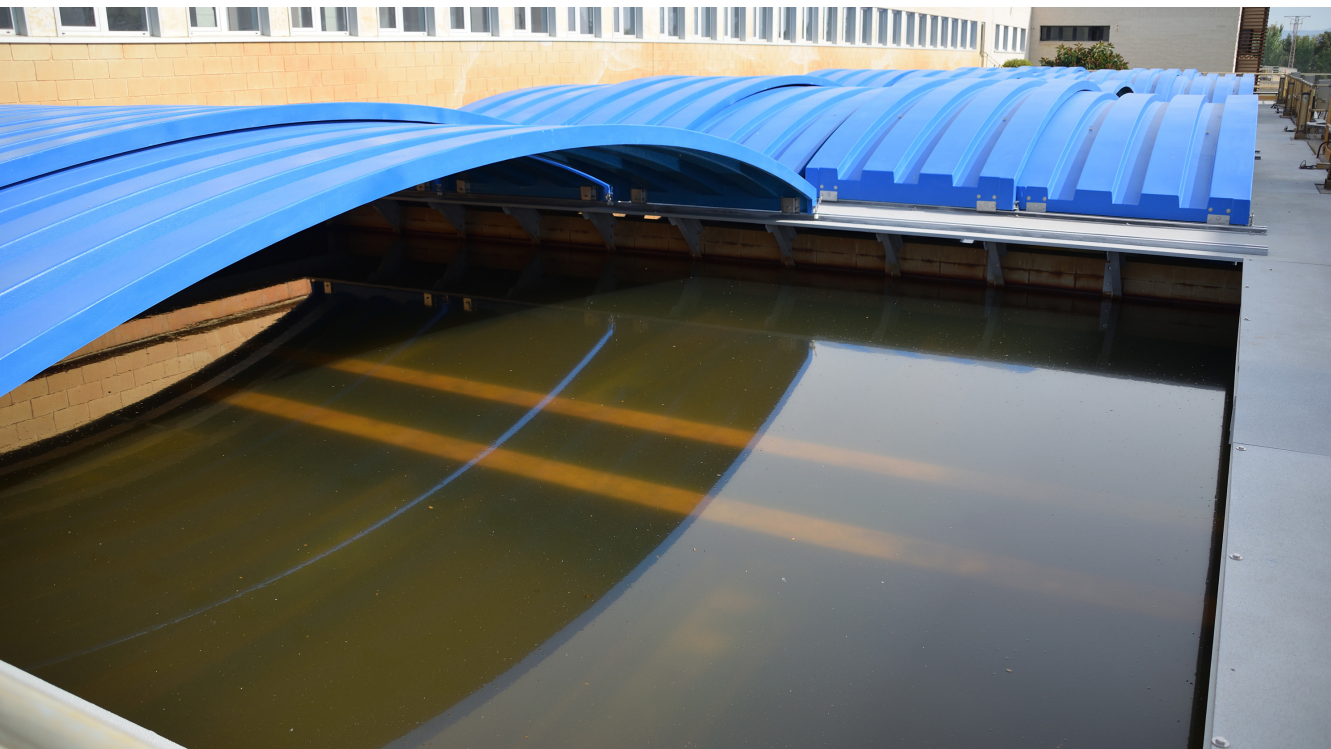
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Presencia de compostos orgànics prioritaris i emergents en aigües destinades al consum humà

Josep Borrull Callau



TESI DOCTORAL
2021

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

Presència de compostos orgànics prioritaris i emergents en aigües destinades al consum humà

Josep Borrull Callau

TESI DOCTORAL

Dirigida per

Dr. Francesc Borrull Ballarín i Dra. Eva Pocurull Aixalà

Departament de Química Analítica i Química Orgànica



Tarragona

2021

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
Dept. de Química Analítica
i Química Orgànica

El Dr. FRANCESC BORRULL BALLARÍN, Catedràtic del Departament de Química Analítica i Química Orgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, i

La Dra. EVA POCURULL AIXALA, Catedràtica del Departament de Química Analítica i Química Orgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili,

FEM CONSTAR:

Que aquest treball, titulat "PRESÈNCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ", que presenta JOSEP BORRULL CALLAU per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la nostra direcció, a l'Àrea de Química Analítica del Departament de Química Analítica i Química Orgànica d'aquesta universitat.

Tarragona, Febrer de 2021

Francesc
Borrull
Ballarín - DNI
39649998E
(AUT)

Firmado
digitalmente por
Francesc Borrull
Ballarín - DNI
39649998E (AUT)
Fecha: 2021.03.10
13:58:11 +01'00'

Dr. Francesc Borrull Ballarín

Dra. Eva Pocerull Aixala

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

Amb el suport de la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya.



Generalitat de Catalunya
Departament d'Empresa i Coneixement
Secretaria d'Universitats i Recerca



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

RESUM

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ	1
1.1 Substàncies químiques en el medi ambient: contaminants orgànics emergents	3
1.1.1 Classificació dels contaminants orgànics emergents	6
1.2 Contaminació del medi aquàtic	11
1.2.1 Legislació Europea en matèria de política d'aigües.....	13
1.3 Contaminants orgànics al medi aquàtic	23
1.3.1 Fonts i rutes d'accés dels contaminants orgànics al medi aquàtic	27
1.3.2 Característiques i presència de contaminants orgànics emergents en aigües destinades al consum humà.....	30
1.3.2.1 Pesticides.....	30
1.3.2.2 Fàrmacs	43
1.3.2.3 Productes d'higiene personal.....	55
1.3.2.4 Substàncies per i polifluoroalquilades	72
1.3.3 Determinació de contaminants orgànics emergents en aigua destinada al consum humà.....	93
1.3.3.1 Tractament de mostra.....	95
1.3.3.2 Cromatografia líquida	113
1.3.3.3 Espectrometria de masses	119
1.3.3.4 Acoblament cromatografia líquida i espectrometria de masses i efecte matriu.....	124
1.3.3.5 Validació de metodologies analítiques i confirmació.....	130
1.4 Estacions de tractament d'aigua potable (ETAP).....	131
1.4.1 Potabilització de l'aigua del riu Ebre a l'ETAP de l'Ampolla	143
CAPÍTOL 2. OBJECTIUS	147

CAPÍTOL 3. Part experimental, resultats i discussió.....	151
3.1 Determinació de contaminants orgànics en aigua de riu mitjançant LC-MS/MS	155
3.1.1 <i>A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large-volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry</i>	<i>159</i>
3.1.2 Discussió de resultats	181
3.2 Determinació de contaminants orgànics a l'influent i l'efluent d'una planta de tractament d'aigua potable mitjançant LC-MS/MS	187
3.2.1 <i>Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant</i>	<i>191</i>
3.2.2 Discussió de resultats	221
3.3 Determinació de substàncies per- i polifluoroalquilades a l'influent i l'efluent d'una planta de tractament d'aigua potable mitjançant LC-MS/MS	229
3.3.1 <i>A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated water</i>	<i>233</i>
3.3.2 Discussió de resultats	267
3.4 Avaluació de la presència de contaminants orgànics en aigües superficials i tractades i el seu comportament en diferents tractaments de potabilització	273
3.4.1 <i>Presence, fate and removal of selected organic micro-pollutants through drinking water treatment</i>	<i>277</i>
3.4.2 Discussió de resultats	335
CAPÍTOL 4. CONCLUSIONS	342

BIBLIOGRAFIA	347
ANNEXOS	449
Annex I. Llistat de publicacions relacionades amb la Tesi	451

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

RESUM

Els contaminants orgànics són substàncies químiques amb el potencial de causar efectes adversos al medi ambient i/o a la salut humana. Degut a l'ús cada cop més elevat de substàncies químiques i la seva emissió continuada al medi ambient, aquestes es poden considerar com a pseudo-persistentes, convertint en una prioritat el monitoratge de la seva presència al medi ambient. Un dels aspectes que està suscitant una major preocupació es el control dels contaminants orgànics al medi aquàtic, ja que pot afectar de manera significativa a la seva qualitat.

La Unió Europea va establir un Marc comunitari d'actuació en l'àmbit de la política d'aigües mitjançant la Directiva 2000/60/CE del Parlament europeu i del Consell del 20 d'Octubre del 2000, amb l'objectiu últim d'aconseguir un "bon estat" ecològic i químic de totes les aigües comunitàries per a l'any 2015. La Directiva de la Unió Europea 2013/39/UE, que modifica la Directiva 2000/60/CE, inclou un total de 45 substàncies prioritàries que cal regular degut a la seva toxicitat i persistència al medi aquàtic. En aquesta Directiva, s'inclouen unes normes de qualitat ambiental o límits de concentració màxims per aquestes substàncies les quals es recomana no superar en aigües superficials. L'any 2015 es va publicar una primera llista de vigilància (Decisió 2015/495) on s'inclouen un total de 10 grups de substàncies que han de ser monitoritzades i estudiades com a pas previ a la seva possible inclusió a la llista de contaminants prioritàris. L'any 2018 la llista de vigilància va ser actualitzada (Decisió 2018/840). A més a més, al llarg de l'any 2018, la Directiva d'aigües potables (Directiva 98/83/CE) ha estat actualitzada (Directiva 2020/2184), i s'han incrementat el nombre de substàncies regulades. Així doncs, l'augment de substàncies regulades a la legislació comporta que els laboratoris encarregats d'assegurar la bona qualitat de l'aigua disposin de metodologia analítica que permeti el control d'un nombre cada cop més elevat de contaminants.

En aquesta Tesi Doctoral s'han optimitzat i validat metodologies d'anàlisi que permeten determinar un nombre elevat de compostos orgànics de diferents famílies en mostres d'aigua superficial. La metodologia a establir pretén reduir el nombre d'anàlisis que cal dur a terme, minimitzant els temps d'anàlisi i els costos associats a aquests.

Els mètodes analítics desenvolupats en aquesta Tesi s'han aplicat per a la determinació de substàncies orgàniques prioritàries i emergents en aigües superficials i potables. En concret s'ha analitzat l'aigua del riu Ebre i l'aigua d'entrada i sortida de l'ETAP que el Consorci d'Aigües de Tarragona té ubicada a l'Ampolla, la qual utilitza l'aigua d'aquest riu per abastir-se. Els resultats obtinguts a les mostres d'aigua del riu Ebre han posat de manifest la presència de determinades substàncies, com ara pesticides, fàrmacs o substàncies per- i polifluoroalquilades.

La darrera part d'aquesta Tesi s'ha enfocat en monitoritzar la presència de les substàncies a l'aigua de captació i al llarg dels tractaments aplicats a l'ETAP de l'Ampolla per tal d'avaluar la seva capacitat per eliminar-les.

Capítol 1

Introducció

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

1.1. Substàncies químiques al medi ambient: contaminants orgànics emergents.

*Luego, una rara plaga se extendió sobre el lugar
y todo empezó a cambiar...Hubo una quietud extraña...
Los pocos pájaros que se veían estaban moribundos;
temblaban violentamente i no podían volar.
Fue una primavera carente de voces.
En las mañanas que una vez palpitaron
con el matutino coro de las voces de multitudes de pájaros,
ahora no había sonido alguno;
solamente el silencio cubría los terrenos, los bosques y los pantanos.*

Primavera Silenciosa (Rachel Carson, 1962)

Les substàncies químiques estan presents a tot arreu. Tota la matèria, viva o inanimada, està formada per substàncies químiques. Aquestes es poden trobar al medi ambient de forma natural, o poden tenir origen antropogènic. Les substàncies químiques s'han convertit en components essencials en la nostra vida diària degut a que poden contribuir de manera significativa a millorar la nostra qualitat de vida, salut i benestar. Actualment és impossible imaginar l'agricultura intensiva sense l'ús de pesticides, o dissociar els conceptes de salut i bellesa de l'ús de fàrmacs i productes d'higiene personal. Tot i els indubtables beneficis que el seu ús comporta, algunes substàncies químiques també suposen una amenaça pel medi ambient i la salut humana, sobretot quan s'utilitzen de forma inadequada i acaben al lloc equivocat, al moment equivocat i en concentracions equivocades.

En la dècada dels anys cinquanta del segle passat, es produeix un punt d'inflexió en la preocupació derivada dels possibles efectes perjudicials associats a la presència de substàncies químiques en el medi ambient. És un període caracteritzat per un domini creixent de la naturalesa per part dels humans, en un repte permanent per apropiar-nos dels seus recursos i, durant el qual, la racionalitat econòmica desterra a la naturalesa de

l'esfera de la producció, resultant en un deteriorament continu del medi ambient (Leff, 1998). Així doncs, a partir dels anys seixanta comença a aparèixer una "consciència de la degradació de l'entorn", essent un factor determinant la publicació l'any 1962 del llibre "Primavera Silenciosa" de la biòloga nord-americana Rachel Carson, en el qual denunciava que l'ús indiscriminat de pesticides, especialment el diclorodifeniltricloroetà (DDT), suposava una amenaça greu tant per la salut de les persones com la de l'entorn en el que habiten (Carson, 1962). A ella li devem en gran part el missatge revelador de que els pesticides i les substàncies químiques en general poden ser perilloses, fet que va evidenciar la necessitat de reestructurar amb urgència els sistemes econòmics, amb la finalitat de protegir el medi ambient, al mateix temps que es mantenia el progrés. La publicació de "Primavera silenciosa" va accelerar la implantació de mesures de protecció del medi ambient tant als Estats Units com a la resta del món. Així, l'any 1972, l'agència de medicaments i alimentació dels Estats Units (FDA) va prohibir pràcticament tots els usos del DDT, essent aquest un gran exemple del paper ha desenvolupar per part de la comunitat científica a l'hora d'ajudar a les administracions públiques a adoptar les mesures necessàries per protegir la salut de les persones i del medi ambient.

Durant els anys seixanta i setanta, la comunitat científica que treballava en el camp de la contaminació ambiental es va centrar principalment en l'estudi de contaminants d'origen industrial i agrícola, com ara metalls pesants, hidrocarburs aromàtics policíclics, dioxines i furans clorats, així com pesticides o detergents, actualment ben reconeguts com a contaminants prioritari i com a tal sotmesos a regulacions específiques. Com a conseqüència, en els països desenvolupats es van implantar estratègies i solucions que han permès anar reduint de manera significativa les seves emissions al medi ambient i conseqüentment la seva presència en aquest (Barceló and Petrovic, 2008; Suthersan et al., 2016).

Tot i que durant els anys seixanta i setanta ja s'havia detectat la presència de fàrmacs i alguns dels seus productes de transformació en aigües dels Estats Units degut a l'abocament d'efluents d'aigües residuals (Stumm-Zollinger and Fair, 1965; Tabak and Bunch, 1970; Garrison et al., 1976; Hignite and Azarnoff, 1977), no es fins els anys noranta que s'inicia una investigació sistemàtica en aquest camp. Aquest fet, combinat amb la disponibilitat de noves metodologies analítiques més sensibles i selectives, va permetre descobrir la presència en el medi ambient d'una gran quantitat de noves substàncies no

regulades i potencialment perilloses que fins aquell moment havien passat de forma pràcticament desapercebuda. Així doncs, la comunitat científica va començar a dirigir l'atenció cap a una nova classe de contaminants, coneguda globalment com a contaminants emergents (ECs) o contaminants d'interès emergent (CECs).

El terme contaminant emergent sovint crea confusió degut a que no només es refereix a les substàncies químiques en sí, sinó també a les moltes dimensions associades a les seves propietats i al contínuum font-exposició-efecte. Aquest fet ha propiciat que hi hagi moltes definicions diferents associades al terme contaminant emergent (Naidu and Wong, 2013). Una definició comunament acceptada és la que proporciona l'Agència per a la Protecció del Medi Ambient dels Estats Units (US EPA), que diu així: *“Els contaminants emergents són substàncies químiques, sintètiques o naturals, que actualment no estan incloses a programes de control rutinari (no regulades), han estat descobertes recentment en els diferents compartiments ambientals i tenen el potencial de causar efectes nocius a la salut humana i/o al medi ambient. Els contaminants emergents no són necessàriament nous productes químics i generalment inclouen contaminants que han estat presents durant molt temps al medi ambient però la presència, importància i efectes (toxicitat) dels quals només ara està essent avaluada”* (US EPA).

Des d'aleshores, l'estudi dels contaminants emergents s'ha convertit en una de les línies d'investigació prioritàries dels principals organismes encarregats de protegir la salut pública i el medi ambient, entre les quals es troben l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'Agència per la protecció del medi ambient dels Estats Units (US EPA) o la Unió Europea. La gran quantitat de contaminants emergents que es poden trobar en el nostre entorn, juntament amb la gran diversitat en les seves estructures químiques, la falta d'informació sobre la seva presència en els diferents compartiments medi ambientals, els seus mecanismes de transport i transformació, així com els seus efectes sobre la salut humana i els ecosistemes són alguns dels elements que generen preocupació a les administracions públiques, a la vegada que impulsen la investigació científica (Mastroianni et al., 2010; Noguera-Oviedo and Aga, 2016).

Tot i l'esforç realitzat per la comunitat científica durant les últimes dècades, el nostre coneixement sobre aquests aspectes segueix essent molt limitat, degut a la impossibilitat de realitzar una avaluació exhaustiva de tot l'univers químic, el qual genera un problema conegut entre la comunitat científica com “la punta de l'iceberg”, ja que només es coneix

una ínfima fracció de totes les substàncies químiques presents en el medi ambient i d'aquestes, només una minúscula part estan essent monitoritzades o regulades actualment. No obstant, no totes les substàncies químiques que hi ha al medi ambient són perilloses, creant el difícil repte d'identificar quines són les substàncies potencialment perilloses i quins són els efectes que poden causar a la salut humana i al medi ambient, essent responsabilitat dels científics i les administracions públiques realitzar l'avaluació del risc. Mitjançant aquesta avaluació es determina si existeix una amenaça potencial capaç de comprometre la qualitat de l'aigua, l'aire o el sòl, que afecti de manera directa o indirecta al medi ambient i a la seva biodiversitat, en un lloc i moment determinat com a conseqüència de l'exposició als contaminants presents al medi ambient. D'aquesta manera, i depenent de la informació disponible sobre les concentracions mesurades en els diferents compartiments ambientals i en els éssers vius, i els possibles efectes (eco)toxicològics que aquestes poden causar, els contaminants emergents es poden convertir en candidats per a futures intervencions legislatives (Schmidt, 2018; Hartmann et al., 2018; Dulio et al., 2018).

1.1.1. Classificació dels contaminants orgànics emergents

Realitzar una classificació exhaustiva i completa de les substàncies químiques que podrien ser considerades com contaminants emergents és una tasca molt difícil. Segons el "Chemical Abstract Service" (CAS) al món hi ha registrades més de 100 milions de substàncies químiques i cada dia se'n registren 4000 de noves. Segons el nombre de substàncies registrades i pre-registrades a la base de dades REACH, hi ha entre 30.000 i 50.000 productes químics industrials en productes d'ús diari que poden ser considerats contaminants emergents (Dulio 2018). Així doncs, aquesta enorme quantitat de substàncies químiques dificulta dissenyar-ne una ordenació sistemàtica, tot i que habitualment se solen agrupar tenint en compte el seu origen o camp d'aplicació (www.norman-network.net). Desafortunadament, aquestes categories es poden superposar, provocant certa confusió degut a la manca d'un conjunt estandarditzat de categories en la gran quantitat d'estudis publicats sobre contaminants emergents. Recentment s'han publicat algunes revisions on s'inclouen els contaminants orgànics emergents que estan despertant un major interès, ajudant d'aquesta manera a proporcionar una excel·lent visió general de l'univers que componen (Richardson and Ternes, 2018; Richardson and Kimura, 2020). La llista de contaminants emergents inclou

una ampla gamma de substàncies d'ús diari, tant en aplicacions industrials com domèstiques, com poden ser els pesticides de nova generació, fàrmacs i productes d'higiene personal, retardants de flama, surfactants, plastificants, nanopartícules, substàncies per- i polifluoroalquilades (PFASs), edulcorants artificials, subproductes de desinfecció d'aigües i cianotoxines, entre altres. A la **Taula 1.1** es resumeixen algunes de les classes més representatives de contaminants emergents i, a continuació, és descriuen breument les categories en les quals s'inclouen els compostos estudiats en aquesta tesis.

Pesticides

Són substàncies o mesclades de substàncies, generalment d'origen sintètic, amb estructures i propietats fisicoquímiques molt diverses que s'utilitzen per prevenir, eliminar o repel·lir plagues. Degut a la regulació a la qual han estat sotmeses, s'han estudiat durant dècades i, en conseqüència, es té un coneixement raonable sobre la seva presència i comportament al medi ambient. La presència al medi ambient de pesticides com els carbamats, organoclorats, organofosfats, piridines, triazines i urees ha generat gran preocupació ([Murray et al., 2010](#)), degut a que hi ha evidències de que alguns pesticides com ara la resmetrina, cipermetrina o metoxiclor desenvolupen un paper fonamental en l'alteració del sistema endocrí, i com a conseqüència, poden causar diversos efectes adversos per a la salut ([Zhang et al., 2016](#)). Durant els últims anys, la preocupació al voltant d'aquests productes se centra principalment en els seus metabòlits i productes de degradació, juntament amb l'estudi de pesticides de nova generació que s'han anat introduint al mercat de forma més recent, com per exemple els insecticides neonicotinoides.

Fàrmacs

Són substàncies químiques que s'utilitzen per a diagnosi, tractament o prevenció de malalties, tant en humans com en animals. L'augment de la població mundial, juntament amb una major inversió en el sector de l'atenció a la salut, la disponibilitat generalitzada al mercat mundial i l'envelliment de les societats als països desenvolupats han portat a un augment significatiu del consum de fàrmacs al llarg de les últimes dècades. Actualment es comercialitzen a tot el món més de 4.000 principis actius farmacèutics d'un ampli espectre de classes terapèutiques (analgèsics i antiinflamatoris, estrògens, antibiòtics, antidiabètics, antiepilèptics, antidepressius, reguladors lipídics, β -bloquejants, etc.), dels

quals s'estima que 3000 estan autoritzats al mercat de la UE (Touraud et al., 2011). El consum anual global s'estima que es troba entre les 100.000-200.000 tones (Tijani et al., 2016), essent la UE el segon gran consumidor, amb un 24% del total. La seva presència al medi aquàtic ha estat extensament reportada (Hughes et al., 2013; aus der Beek et al., 2015), juntament als efectes ecotoxicològics d'aquesta (Oaks et al., 2004; Ebert et al., 2011; Sehonova et al., 2018).

Productes higiene personal (PCPs)

Són substàncies químiques sintètiques que s'utilitzen en productes de bellesa i higiene personal com ara cosmètics, fragàncies, sabons, locions i cremes solars com a conservants o per alterar l'olor, l'aparença, el tacte o el gust. Habitualment aquests es classifiquen en funció de les àrees en que s'utilitzen. Així doncs podem trobar filtres solars, agents antimicrobians, aromes sintètics o repel·lents d'insectes (Brausch and Rand, 2011). El seu ús extensiu, juntament amb un ineficient tractament de les aigües residuals han contribuït a la presència d'aquests contaminants als sistemes aquàtics arreu del món (Yu et al., 2013; Carmona et al., 2014; Tran et al., 2014; Haman et al., 2015; Roberts et al., 2016; Molins-Delgado et al., 2017). La presència de PCPs al medi aquàtic és preocupant degut a que molts d'ells són persistents, bioactius, bioacumulables i amb la capacitat d'alterar el sistema endocrí (Blair et al., 2013; Díaz-Cruz and Barceló, 2015; Wilkinson et al., 2016).

Substàncies per- i polifluoroalquilades (PFASs)

Són una família de substàncies químiques sintètiques que consisteixen en cadenes d'àtoms de carboni de diferents longituds que es caracteritzen per contenir un o més àtoms de carboni en els quals tots els hidrògens han estat substituïts per àtoms de fluor (Buck et al., 2011). Els PFASs componen un grup de més de 4000 productes químics (OCDE, 2018). La seva estructura química els hi confereix una gran estabilitat tèrmica, gran resistència a la degradació química o biològica i una tensió superficial extremadament baixa. Degut a aquestes propietats s'utilitzen àmpliament com a tensioactius, recobriments superficials per a productes tèxtils i com a additius en una gran varietat d'aplicacions industrials (Ganesan and Vasudevan, 2015). El seu ús generalitzat, juntament amb la seva elevada estabilitat fan que aquests compostos siguin extremadament persistents al medi ambient (Cousins et al., 2016). Aquest fet, juntament amb la seva capacitat per bioacumular-se i els possibles efectes nocius que aquestes

poden causar a la salut dels animals i les persones han generat una gran preocupació (Ahrens and Bundschuh, 2014; Svilikova et al., 2015; Ghisi et al., 2019; Menger et al. 2020).

Cianotoxines

Són toxines generades pels cianobacteris. La proliferació durant els últims anys en la presència de cianobacteris en masses d'aigua superficials, juntament amb la capacitat d'algunes de les seves cepes per a sintetitzar i alliberar cianotoxines, s'ha convertit en un problema de salut ambiental emergent (Merel et al., 2013). L'any 2004 es va reportar l'aparició de cianotoxines a més de 60 països d'arreu del món (Svrcek and Smith, 2004), llista que ha seguit augmentant amb els anys (Carrasco et al., 2007; El Herry et al., 2008; Mohamed, 2008). Actualment hi ha identificats cinc grups de cianotoxines que suposen un risc per a la salut tant dels animals com dels humans: cilindrospermopsines, antitoxines, microcistines, nodularines i les saxitoxines. Les cianotoxines poden causar irritació de la pell i altres òrgans (dermatoxines), dany cel·lular (citotoxines), dany al fetge (hepatotoxines) o afectar al sistema nerviós (neurotoxines) (Wiegand and Pflugmacher, 2005).

Taula 1.1 Classificació d'alguns dels contaminants emergents més rellevants

Categoria	Exemples
Fàrmacs	
Analgèsics	Paracetamol, àcid acetilsalicílic
Antibiòtics humans o veterinaris	Trimetoprim, eritromicina, cirpofloxacina
Antiepilèptics	Carbamazepina
Reguladors lipídics	Bezafibrat, gemfibrozil, fenofibrat
Antiinflamatoris no esteroïdals	Diclofenac, ibuprofè, naproxè, ketoprofè, antipirina
Betabloquejants	Propranolol, atenolol, metoprolol
Hormones	Estrona, 17- α -estradiol, 17- α -etinilestradiol
Productes d'higiene personal	
Fragàncies	Galoxide, tonalide, cashmeran
Protectors solars	3-benzofenona, homosalat, octocrilè
Desinfectants	Triclosan, triclocarban
Conservants	Metilparaben, propilparaben
Repel·lents d'insectes	N,N-dietil-toluamida (DEET)

Pesticides	
Triazines	Atrazina, terbutrina, terbutilazina
Carbamats	Metiocarb, carbendazim
Fenilurees	Diuró, isoproterol
Neonicotinoids	Imidacloprid, acetamiprid, tiacloprid
Retardants de Flama	
Retardants de flama bromats	Hexabromobenzè, pentabromoetilbenzè
Retardants de flama organofosfats	Trifenilfosfat, 2-etilhexil difenil fosfat
Substàncies per- i polifluoroalquilades	Àcid perfluorooctanosulfònic, àcid perfluorooctanòic
Surfactants	4-(1,1',3,3'-tetrametilbutil)-fenol, 4-nonilfenol
Plastificants	Dimetil ftalat, Di(2-etilhexil) ftalat
Edulcorants artificials	Sucralosa, acesulfame, aspartam
Subproductes de desinfecció d'aigües	Trihalometans, àcids haloacètics
Cianotoxines	antitoxines, microcistines, nodularines, saxitoxines, cilindrospermopsines.

1.2. Contaminació del medi aquàtic

Durant aquest segle, una de les amenaces ecològiques més grans que afronta la humanitat fa referència a la quantitat i/o la qualitat de l'aigua ([World Economic Forum, 2016](#)). Al llarg de la història de la humanitat, la quantitat i la qualitat de l'aigua ha representat un factor crucial per a la salut del medi ambient i ha estat un element essencial per al desenvolupament socioeconòmic dels pobles. L'aigua és el recurs natural més abundant del planeta, ocupant més del 70% de la superfície d'aquest. S'estima que el volum d'aigua a tot el món és d'aproximadament 1400 km³, dels quals aproximadament el 97% és l'aigua salada que forma els mars i els oceans. El 3% restant, és aigua dolça, la majoria de la qual es troba present en estat sòlid als casquets polars i als glaciers. Les principals fonts d'aigua per a consum humà són els llacs i els rius, la humitat del sòl i les aigües subterrànies relativament poc profundes ([Barrenetxea et al., 2002](#)). La part aprofitable d'aquestes fonts representa menys de l'1% del total d'aigua dolça, i només el 0.01% de tota l'aigua del planeta (**Figura 1.1**).

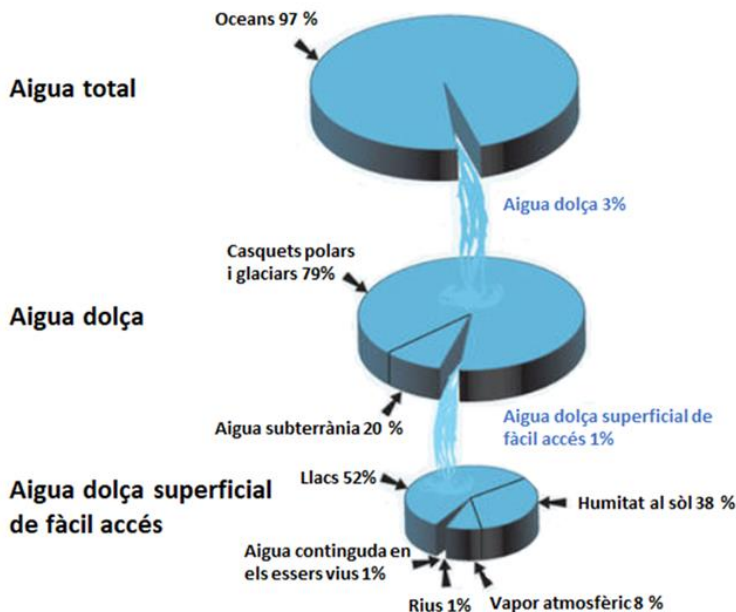


Figura 1.1 Distribució de l'aigua al planeta Terra (Adaptada de [CK-12 Foundation](#))

Aquesta dada reflecteix que, tot i l'abundància de l'aigua en el planeta Terra, es tracta d'un bé escàs, i per tant, de la gestió que d'aquesta se'n faci en depèn el manteniment i desenvolupament de la vida humana. L'ús global de l'aigua s'ha multiplicat per sis durant els últims cent anys, i s'espera que la demanda mundial d'aigua augmenti considerablement al llarg de les pròximes dècades (UN WWAP, 2020). A més del sector agrícola, al qual es destina el 70% de les extraccions mundials d'aigua dolça, s'esperen augments importants en la demanda d'aigua destinada a la producció industrial i energètica. L'augment de la població mundial i la urbanització accelerada, juntament amb el desenvolupament de sistemes de subministrament d'aigua i de sanejament municipals també contribuiran a l'augment de la demanda, i com a conseqüència, es calcula que per l'any 2050 un 40% de la població mundial viurà en països o regions amb una greu escassetat d'aigua (UN WWAP, 2020).

L'escassetat causada per l'augment de la demanda, juntament amb la desertització que està sofrint el planeta degut al canvi climàtic, contribuiran a incrementar la pressió sobre els recursos hídrics disponibles, fet que es podria traduir en un augment de les concentracions de substàncies perilloses als sistemes aquàtics. En un estudi realitzat als Estats Units (USA) en el període comprès entre els anys 2003-2007, es va demostrar que la disminució en la quantitat d'aigua en el llac Mead (USA) va provocar un augment significatiu en la concentració de productes farmacèutics i disruptors endocrins a les seves aigües (Benotti and Snyder, 2010). Així doncs, l'escassetat d'aigua té el potencial d'augmentar l'exposició humana i dels ecosistemes a certes substàncies nocives degut a la disminució d'aigua disponible i a la concentració d'aquestes en l'aigua restant, a menys que les plantes de tractament d'aigües residuals (EDAR) i les estacions de tractament d'aigua potable (ETAP) siguin capaces d'eliminar de manera efectiva aquests contaminants.

De manera que, com hem mencionat a l'inici d'aquest apartat, al problema de la quantitat (escassetat) hem de afegir-hi el de la qualitat (contaminació). Segons les Nacions Unides *"una aigua està contaminada quan es veu alterada la seva composició o estat, directa o indirectament, com a conseqüència de l'activitat humana, de manera que quedi menys apta per a un o tots els usos a que va destinada, per als que seria apta en la seva qualitat natural"*. A Europa s'estima que només el 40% d'aigües superficials està en bon estat ecològic, percentatge que disminueix fins al 33% a l'avaluar el seu estat químic.

essent els motius principals l'abocament d'efluents domèstics o industrials i les aigües residuals agrícoles (EEA, 2018). Cada dia, dos milions de tones d'aigües residuals són abocades a les aigües de tot el món (Geissen et al., 2015), i segons un informe recent, aproximadament el 80% de les aigües residuals de tot el món són abocades sense ser sotmeses a cap mena de tractament previ (UN WATER, 2017).

La creixent demanda d'aigua, juntament amb el descobriment continu de nous contaminants potencialment perillosos, evidencien la necessitat de noves estratègies per a la vigilància, així com la implementació de tècniques i tecnologies que permetin el seu subministrament per al consum humà, garantint que aquesta es troba lliure de contaminació, a més de promoure'n un ús sostenible que permeti mitigar els efectes derivats de la seva escassetat, per tal de protegir la salut humana i del medi ambient.

1.2.1. Legislació Europea en matèria de política d'aigües

L'aigua és un recurs natural que engloba les aigües continentals superficials, les aigües de transició, les aigües costeres i les aigües subterrànies. Totes elles integren el cicle hidrològic i constitueixen un recurs unitari, subordinat a l'interès general, el qual s'ha de preservar d'una mala utilització i de possibles activitats contaminants.

Des de la creació de la Unió Europea (UE), el compromís medi ambiental i la definició d'estratègies per la lluita contra l'escassetat i la contaminació de l'aigua ha estat sempre entre els objectius de les seves polítiques. El 4 de maig de 1976, la Comunitat Econòmica Europea (CEE) va fer el primer pas per a controlar la contaminació de les aigües causada per determinades substàncies perilloses abocades al medi aquàtic de la Comunitat, amb l'aprovació de la Directiva 76/464/CEE. La creixent demanda per part de les agències de protecció ambiental juntament amb iniciatives ciutadanes, va propiciar que la protecció i l'accés a l'aigua potable no continués essent únicament un objectiu més, sinó que es convertís en una de les principals prioritats de la Comissió Europea (CE). Així doncs, durant els anys noranta apareix la Directiva d'Aigües residuals (Directiva 91/27/CE), la qual modificava parcialment la Directiva 76/464/CEE i en la qual, i de manera resumida, s'establien dues obligacions clarament diferenciades; en primer lloc, les aglomeracions urbanes (de més de 10.000 habitants) havien de disposar, segons convingués, de sistemes col·lectors per a la recollida i conducció de les aigües residuals i, en segon lloc, es prevenien diferents tractaments als que s'haurien de sotmetre aquestes aigües abans de ser

abocades a les aigües continentals o marítimes. A més a més, també es va aprovar la Directiva Europea d'Aigües de Consum (DWD, *Drinking Water Directive*), en la qual s'establien els estàndards de qualitat per a l'aigua destinada al consum humà, i s'exigia als Estats membres un control regular d'aquesta, a la vegada que els i permetia establir requisits addicionals que conduïssin a estàndards de qualitat més elevats ([Directiva 98/83/CE](#)).

Tot i que els passos realitzats durant la dècada dels 90 van resultar molt positius, l'aprovació, el 23 d'Octubre de l'any 2000 de la Directiva Marc de l'Aigua (DMA o WFD, *Water Framework Directive*) 2000/60/CE ([Directiva 2000/60/CE](#)), va suposar un punt d'inflexió en la política d'aigües de la UE. Mitjançant aquesta directiva, la UE organitza la gestió de les aigües superficials, continentals, de transició, aigües costeres y subterrànies amb la finalitat de preveure i reduir la seva contaminació, fomentar-ne un ús sostenible, protegir el medi aquàtic, millorar la situació dels ecosistemes i mitigar els efectes de les inundacions i les sequeres, i establint un termini de 15 anys per aconseguir un bon estat ecològic i químic de totes les aigües superficials de la UE. Així doncs, per una banda es proposa avaluar l'estat ecològic tenint en compte els possibles efectes negatius sobre la població i l'ecosistema emprant índex específics i índex de qualitat ecològica (fitoplàncton, macro-algues, angiospermes). Per altra banda, per aconseguir un bon estat químic es requereix que les concentracions dels contaminants específics no superin els nivells establerts en les normes de qualitat ambiental (NQA) dels Estats membres. Amb aquest objectiu, la DMA estableix una sèrie de mesures a nivell comunitari contra la contaminació de les aigües causada per determinades substàncies contaminants o grups de substàncies contaminants, entre les quals s'incloua una llista indicativa i no exhaustiva de possibles contaminants que sovint es detecten a les masses d'aigua superficials. Així mateix, la DMA estableix la necessitat d'elaborar i definir una llista de substàncies prioritàries que presenten un risc significatiu per al medi ambient o a través d'ell, la qual es va satisfer mitjançant la Decisió 2455/2001/CE ([Decisión n° 2455/2001/CE](#)). La proposta de la comissió va incloure inicialment una llista de 33 substàncies prioritàries, 21 d'elles classificades com a perilloses, la contaminació de les quals s'havia de reduir o eliminar de manera progressiva, i que finalment conformarien l'annex X de la DMA. Aquestes substàncies van ser seleccionades després de realitzar una avaluació del risc d'una gran quantitat de substàncies, centrada en l'ecotoxicitat aquàtica i en la toxicitat humana a través del medi aquàtic. En aquesta Directiva es preveia una revisió periòdica

d'aquesta llista amb la possibilitat d'incorporar noves substàncies en cas de que apareixessin noves evidències de que aquestes suposessin un risc per al medi aquàtic o a través d'ell.

Així doncs, aquesta primera llista va ser reemplaçada per l'annex II de la Directiva 2008/105/CE ([Directiva 2008/105/CE](#)), coneguda com "*Environmental Quality Standards Directive*" (EQSD). Aquesta Directiva estableix els EQS (*Environmental Quality Standards*) o NQA (Normes de Qualitat Ambiental) per a les 33 substàncies llistades (**Taula 1.2**), es a dir, els límits màxims de concentració permesos a les aigües superficials. Es van proposar dos tipus de NQA per a cada substància:

- Un límit per la concentració mitjana anual de la substància (NQA-MA), calculada a partir de les mesures preses durant un any. L'objectiu d'aquesta norma es garantir la qualitat del medi aquàtic i la protecció contra l'exposició a llarg termini a contaminants presents al medi aquàtic.
- Una concentració màxima permesa de la substància (NQA-CMA), és a dir, el valor màxim per una mesura puntual. L'objectiu d'aquesta norma és garantir la protecció contra l'exposició a curt termini, és a dir, els pics de contaminació.

Tant la DMA com la directiva EQSD obliguen a revisar la llista de substàncies prioritàries. Així doncs, apart de les 33 substàncies prioritàries ja identificades per la Comissió, aquesta va proposar l'estudi i avaluació dels possibles riscos de 15 noves substàncies mitjançant la Proposta de Directiva COM (2011) 876 final ([Directiva 2011/0429 \(COD\)](#)):

- Substàncies fitosanitàries: aclonifè, bifenox, cipermetrina, dicofol, heptaclor i epòxid d'heptaclor i quinoxifè.
- Substàncies utilitzades en biocides: cibutrina, terbutrina, diclorvós.
- Substàncies químiques industrials: àcid perfluorooctanosulfònic (PFOS) i hexabromociclododecà (HBCDD).

- Productes derivats de la combustió: dioxines i compostos similars.
- Substàncies farmacèutiques: 17- α -etinilestradiol (EE2), 17- β -estradiol (E2) i diclofenac.

Finalment d'aquestes 15 substàncies únicament 12 s'han incorporat a la nova llista de substàncies prioritàries (en blau a la **Taula 1.2**) mitjançant l'aprovació de la nova Directiva 2013/39/UE ([Directive 2013/39/UE](#)), per la que es modifiquen les Directives 2000/60/CE i 2008/105/CE, quedant-ne fora, de moment, les substàncies farmacèutiques. La present directiva promou, entre d'altres, la identificació de les causes de la contaminació, el tractament de les emissions contaminants a l'origen i el desenvolupament de tecnologies innovadores de tractament d'aigües residuals i potables, intentant evitar solucions costoses. Aquesta nova directiva estableix els valors NQA de les noves substàncies incloses a la llista de contaminants prioritàris (a complir abans de finals de l'any 2027) i revisa els de les substàncies ja incloses a la directiva anterior (a complir abans de finals de l'any 2021). A més, s'estableixen els valors NQA en biota per algunes de les substàncies prioritàries.

Taula 1.2. Normes de qualitat ambiental (NQA) per a les substàncies prioritàries i altres contaminants ([Directive 2013/39/UE](#)).

NÚM.	Núm. CAS (1)	Nom de la substància (2)	NQA-MA (3) Aigües superficials continentals (4)	NQA-MA (3) Altres aigües superficials	NQA-CMA (5) Aigües superficials continentals (4)	NQA-CMA (5) Altres aigües superficials
(1)	15972-60-8	Alaclor	0.3	0.3	0.7	0.7
(2)	120-12-7	Antracè	0.1	0.1	0.4 [0.1]	0.4 [0.1]
(3)	1912-24-9	Atrazina	0.6	0.6	2.0	2.0
(4)	71-43-2	Benzè	10	8	50	50
(5)	32534-81-9	Difenilèters bromats	0.0005	0.0002	No aplicable [0.14]	No aplicable [0.014]
(6)	7440-43-9	Cadmi i els seus compostos (en funció de les classes de duresa de l'aigua)	≤ 0.08 (Classe 1) 0.08 (Classe 2) 0.09 (Classe 3) 0.15 (Classe 4) 0.25 (Classe 5)	0.2	≤ 0.45 (Classe 1) 0.45 (Classe 2) 0.6 (Classe 3) 0.9 (Classe 4) 1.5 (Classe 5)	≤ 0.45 (Classe 1) 0.45 (Classe 2) 0.6 (Classe 3) 0.9 (Classe 4) 1.5 (Classe 5)
(6 bis)	56-23-5	Tetraclorur de carboni	12	12	No aplicable	No aplicable
(7)	85535-84-8	Cloroalcans C10-13	0.4	0.4	1.4	1.4

(8)	470-90-6	Clorfenvinfós	0.1	0.1	0.3	0.3
(9)	2921-88-2	Clorpirifós (Clorpirifós-etil)	0.03	0.03	0.1	0.1
(9 bis)	309-00-2 60-57-1 72-20-8 465-73-6	Plaguicides de tipus ciclodietè: Aldrín, Dieldrina, Endrina, Isodrina	$\Sigma = 0.01$	$\Sigma = 0.005$	No aplicable	No aplicable
(9 ter)	No aplicable	DDT total	0.025	0.025	No aplicable	No aplicable
	No aplicable	p,p'-DDT	0.01	0.01	No aplicable	No aplicable
(10)	107-06-2	1,2-Dicloretà	10	10	No aplicable	No aplicable
(11)	75-09-2	Diclorometà	20	20	No aplicable	No aplicable
(12)	117-81-7	Ftalat de di(2- etilhexil) (DEHP)	1.3	1.3	No aplicable	No aplicable
(13)	330-54-1	Diruon	0.2	0.2	1.8	1.8
(14)	115-29-7	Endosulfan	0.005	0.005	0.01	0.004
(15)	206-44-0	Fluorantè	0.1 [0.0063]	0.1 [0.0063]	1 [0.12]	1 [0.12]
(16)	118-74-1	Hexaclorobenzè			0.05	0.05
(17)	87-68-3	Hexaclorobutadiè			0.6	0.6
(18)	608-73-1	Hexaclorociclohexà	0.02	0.02	0.04	0.02
(19)	34123-59-6	Isoproturon	0.3	0.3	1.0	1.0
(20)	7439-92-1	Plom i els seus compostos	7.2 [1,2]	7.2 [1,3]	No aplicable [14]	No aplicable [14]
(21)	7439-97-6	Mercuri i els seus compostos				
(22)	91-20-3	Naftalè	2.4 [2]	1.2 [2]	No aplicable [130]	No aplicable [130]
(23)	7440-02-0	Níquel i els seus compostos	20 [4]	20 [8,6]	No aplicable [34]	No aplicable [34]
(24)	84852-15-3	Nonilfenols (4-nonilfenol)	0.3	0.3	2.0	2.0
(25)	140-66-9	Octilfenols ((4-(1,1',3,3'- tetrametilbutil)- fenol))	0.1	0.01	No aplicable	No aplicable
(26)	608-93-5	Pentaclorobenzè	0.007	0.0007	No aplicable	No aplicable
(27)	87-86-5	Pentaclorofenol	0.4	0.4	1	1
(28)	No aplicable	Hidrocarburs aromàtics policíclics (HAP)	No aplicable	No aplicable	No aplicable	No aplicable
	50-32-8	Benzo(a)pirè	0.05 [1.7 x 10 ⁻⁴]	0.05 [1.7 x 10 ⁻⁴]	0.1 [0.27]	0.1 [0.027]
	205-99-2	Benzo(b)Fluorantè	$\Sigma = 0.03$	$\Sigma = 0.03$	No aplicable [0.017]	No aplicable [0.017]
	207-08-9	Benzo(k)Fluorantè			No aplicable [0.017]	No aplicable [0.017]
191-24-2	Benzo(g,h,i)perilè	$\Sigma = 0.002$	$\Sigma = 0.002$	No aplicable	No aplicable	

					[8.2 x 10 ⁻³]	[8.2 x 10 ⁻³]
					No aplicable	No aplicable
	193-39-5	Indeno(1,2,3-cd)pirè				
(29)	122-34-9	Simazina	1	1	4	4
(29 bis)	127-18-4	Tetracloroetilè	10	10	No aplicable	No aplicable
(29 ter)	79-01-06	Tricloroetilè	10	10	No aplicable	No aplicable
(30)	366643-28-4	Compostos de tributilestany (Catió de tributilestany)	0.0002	0.0002	0.0015	0.0015
(31)	12002-48-1	Triclorobenzens	0.4	0.4	No aplicable	No aplicable
(32)	67-66-3	Triclorometà	2.5	2.5	No aplicable	No aplicable
(33)	1582-09-8	Trifluoralina	0.03	0.03	No aplicable	No aplicable
(34)	115-32-2	Dicofol	1.3 x 10 ⁻³	3.2 x 10 ⁻⁵	No aplicable	No aplicable
(35)	1763-23-1	Àcid perfluoro-octanosulfonic i els seus derivats (PFOS)	6.5 x 10 ⁻⁴	1.3 x 10 ⁻⁴	36	7.2
(36)	124495-18-7	Quinoxifèn	0.15	0.015	2.7	0.54
(37)	Vegeu nota (6)	Dioxines i compostos similars			No aplicable	No aplicable
(38)	74070-46-5	Aclonifè	0.12	0.012	0.12	0.012
(39)	42576-02-3	Bifenox	0.012	0.0012	0.04	0.004
(40)	28159-98-0	Cibutrina	0.0025	0.0025	0.016	0.016
(41)	52315-07-8	Cipermetrina	8 x 10 ⁻⁵	8 x 10 ⁻⁶	6x10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁵
(42)	62-73-7	Diclorvós	6 x 10 ⁻⁴	6 x 10 ⁻⁵	7 x 10 ⁻⁴	7 x 10 ⁻⁵
(43)	Vegeu nota (7)	Hexabromociclodèca (HBCDD)	0.0016	0.0008	0.5	0.05
(44)	76-44-8/ 1024-57-3	Heptaclor i epòxid d'heptaclor	2 x 10 ⁻⁷	1 x 10 ⁻⁸	3 x 10 ⁻⁴	3 x 10 ⁻⁵
(45)	886-50-0	Terbutrina	0.065	0.0065	0.34	0.034

MA: Mitjana anual. CMA: Concentració màxima admissible. Unitats: µg/L

⁽¹⁾ CAS: Chemical Abstract Service

⁽²⁾ Quan s'hagin seleccionat grups de substàncies, llevat que estiguin explícitament assenyalats, determinats representants típics es defineixen en el context de la fixació de NQA.

⁽³⁾ Aquest paràmetre és la NQA expressada com a valor mitjà anual (NQA-MA). Llevat que s'especifiqui una altra cosa, s'aplica a la concentració total de tots els isòmers.

⁽⁴⁾ Les aigües superficials continentals inclouen els rius i llacs i les masses d'aigua artificials o molt modificades connexes.

⁽⁵⁾ Aquest paràmetre és la NQA expressada com a concentració màxima admissible (NQA-CMA). Quan a la columna NQA-CMA s'indica "No aplicable", es considera que els valors NQA-MA protegeixen contra els pics de contaminació a curt termini en el cas dels abocaments continus, ja que són significativament inferiors als valors calculats sobre la base de la toxicitat aguda.

⁽⁶⁾ Es refereix als compostos següents: set dibenzo-p-dioxines policlorades (PCDD): 2,3,7,8-T4CDD (CAS 1746-01-6), 1,2,3,7,8-P5CDD (CAS 40321-76-4), 1,2,3,4,7,8-H6CDD (CAS 39227-28-6), 1,2,3,6,7,8-H6CDD (CAS 57653-85-7), 1,2,3,7,8,9-H6CDD (CAS 19408-74-3), 1,2,3,4,6,7,8-H7CDD (CAS 35822-46-9), 1,2,3,4,6,7,8,9-O8CDD (CAS 3268-87-9), deu dibenzofurans policlorats (PCDF): 2,3,7,8-T4CDF (CAS 51207-31-9), 1,2,3,7,8-P5CDF (CAS 57117-41-6), 2,3,4,7,8-P5CDF (CAS 57117-31-4), 1,2,3,4,7,8-H6CDF (CAS 70648-26-9), 1,2,3,6,7,8-H6CDF (CAS 57117-44-9), 1,2,3,7,8,9-H6CDF (CAS 72918-21-9), 2,3,4,6,7,8-H6CDF (CAS 60851-34-5), 1,2,3,4,6,7,8-H7CDF (CAS 67562-39-4), 1,2,3,4,7,8,9-H7CDF (CAS 55673-89-7), 1,2,3,4,6,7,8,9-O8CDF (CAS 39001-02-0), dotze

policlorobifenils similars a les dioxines (PCB-DL): 3,3',4,4'-T4CB (PCB 77, CAS 32598-13-3), 3,3',4',5'-T4CB (PCB 81, CAS 70362-50-4), 2,3,3',4,4'-P5CB (PCB 105, CAS 32598-14-4), 2,3,4,4',5'-P5CB (PCB 114, CAS 74472-37-0), 2,3',4,4',5'-P5CB (PCB 118, CAS 31508-00-6), 2,3',4,4',5'-P5CB(PCB 123, CAS 65510-44-3), 3,3',4,4',5'-P5CB (PCB 126, CAS 57465-28-8), 2,3,3',4,4',5'-H6CB (PCB 156, CAS 38380-08-4), 2,3,3',4,4',5'-H6CB (PCB 157, CAS 69782-90-7), 2,3',4,4',5,5'-H6CB (PCB 167, CAS 52663-72-6), 3,3',4,4',5,5'-H6CB (PCB 169, CAS 32774-16-6), 2,3,3',4,4',5,5'-H7CB (PCB 189, CAS 39635-31-9).

⁽⁷⁾ Es refereix a les substàncies 1,3,5,7,9,11-hexabromociclododecà (CAS 25637-99-4), 1,2,5,6,9,10-hexabromociclododecà (CAS 3194-55-6), α -hexabromociclododecà (CAS 134237-50-6), β -hexabromociclododecà (CAS 134237-51-7) i γ -hexabromociclododecà (CAS 134237-52-8).

En aquesta Directiva també es proposa l'elaboració d'una llista d'observació (WL, *Watch List*) que serveixi com a guia per a facilitar la identificació de futurs contaminants prioritaris, dels quals es requereix informació sobre el seu monitoratge a nivell de la UE, i amb la finalitat de recolzar futurs exercicis de priorització. En aquesta llista s'inclouran els contaminants emergents que requereixin una atenció especial degut a l'alta freqüència d'aparició d'aquests al medi aquàtic, el risc potencial per a la salut humana i/o la vida aquàtica, i/o per la falta d'informació i de tècniques analítiques fiables. Aquesta llista ha de ser dinàmica, i la seva validesa ha d'estar limitada al llarg del temps, de manera que es pugui incorporar nova informació sobre els riscos potencials que plantegen els contaminants emergents, i no monitoritzar les substàncies durant més temps de l'estrictament necessari (Carvalho et al., 2015).

Així doncs, la primera llista d'observació va ser publicada el 20 de març del 2015 mitjançant la Decisió 2015/495/EU (Decision 2015/495/EU), en la qual es van incloure 17 substàncies agrupades en 10 grups (Taula 1.3), la monitorització de les quals havia de generar informació d'elevada qualitat sobre les seves concentracions al medi aquàtic, permetent millorar la informació disponible en aquell moment. A més de les tres substàncies ja presents en la primera llista d'observació (17- α -etinilestradiol, 17- β -estradiol i diclofenac), també es va incloure l'hormona natural estrona, juntament amb tres antibiòtics macròlids, alguns pesticides, d'entre els que cal remarcar 5 insecticides neonicotinoides, un filtre UV i un antioxidant utilitzat a l'indústria alimentària. En aquesta llista també s'indicaven les matrius que s'haurien de monitoritzar i les metodologies analítiques recomanables, juntament amb els valors màxims acceptables dels límits de detecció d'aquestes per a cada substància/grup de substàncies. D'acord amb la Directiva 2013/39/UE, la Comissió ha d'actualitzar la WL cada dos anys, eliminant aquelles substàncies per les quals la realització de la avaluació del risc sigui possible sense necessitat de recopilar informació addicional. El mes d'Abril de l'any 2018 es va publicar

la primera revisió sobre la primera llista d'observació (Loos et al., 2018a), i al juny del mateix any es va publicar la segona llista d'observació (Decision 2018/840/EU), en la qual s'eliminaven els herbicides trial-lat i oxadiazon, l'antioxidant sintètic butilhidroxitoluè, l'antiinflamatori diclofenac i el filtre solar etilhexil metoxicinamat, mentre que s'afegien l'insecticida metaflumizona i els antibiòtics amoxicil·lina i ciprofloxacina (Taula 1.4).

Taula 1.3. Llista d'observació de substàncies a efectes de seguiment a nivell de la Unió, de conformitat amb l'article 8 ter de la Directiva 2008/105/CE (Decisió d'execució 2015/495).

Nom de la substància/grup de substàncies	Mètode analítica indicatiu (1)	Límit màxim acceptable de detecció del mètode (ng/L)
17- α -etinilestradiol (EE2)	SPE-LC-MS/MS (grans volums)	0.035
17- β -estradiol (E2), estrona (E1)	SPE-LC-MS/MS	0.4
Diclofenac	SPE-LC-MS/MS	10
2,6-di-terc-butil-4-metilfenol	SPE-GC-MS	3160
4-metoxicinamat de 2-etilhexil	SPE-LC-MS/MS o GC-MS	6000
(2) Antibiòtics macròlids	SPE-LC-MS/MS	90
Metiocarb	SPE-LC-MS/MS o GC-MS	10
(3) Neonicotinoides	SPE-LC-MS/MS	9
Oxadiazon	LLE/SPE-GC-MS	88
Trial-lat	LLE/SPE-GC-MS o LC-MS/MS	670

⁽¹⁾ LLE: extracció líquid-líquid, SPE: extracció en fase sòlida, LC-MS/MS cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem, GC-MS: cromatografia de gasos acoblada a l'espectrometria de masses.

⁽²⁾ Eritromicina, claritromicina i eritromicina.

⁽³⁾ Imidacloprid, tiacloprid, Tiametoxam, Clotianidina, Acetamiprid

Taula 1.4. Llista d'observació de substàncies a efectes de seguiment a nivell de la Unió, de conformitat amb l'article 8 ter de la Directiva 2008/105/CE (Decisió d'execució 2018/840).

Nom de la substància/grup de substàncies	Mètode analítica indicatiu (1)	Límit màxim acceptable de detecció del mètode (ng/L)
17- α -etinilestradiol (EE2)	SPE-LC-MS/MS (grans volums)	0.035
17- β -estradiol (E2), estrona (E1)	SPE-LC-MS/MS	0.4
(2) Antibiòtics macròlids	SPE-LC-MS/MS	90
Metiocarb	SPE-LC-MS/MS o GC-MS	10
(3) Neonicotinoides	SPE-LC-MS/MS	9

Metaflumizona	LLE/SPE-LC-MS/MS	65
Amoxicil·lina	SPE-LC-MS/MS	78
Ciprofloxacina	SPE-LC-MS/MS	89

(1) LLE: extracció líquid-líquid, SPE: extracció en fase sòlida, LC-MS/MS cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem, GC-MS: cromatografia de gasos acoblada a l'espectrometria de masses.

(2) Eritromicina, claritromicina i eritromicina.

(3) Imidacloprid, tiacloprid, Tiametoxam, Clotianidina, Acetamiprid

Respecte a la legislació espanyola, a finals de l'any 2015 i com a resultat de la transposició de la Directiva 2013/39/UE, es va publicar el Reial Decret 817/2015. En aquest s'estableixen els criteris de seguiment i avaluació de l'estat de les aigües superficials i les NQA en l'àmbit estatal. Entre els objectius principals d'aquest Reial Decret hi ha el d'establir uns criteris bàsics i homogenis per al disseny i la implantació dels programes de seguiment de l'estat de les masses d'aigua superficials i per al control de les zones protegides, a la vegada que es defineixen els criteris, condicions de referència i els valors límit per establir l'estat ecològic de les masses d'aigua. Aquest Reial Decret també estableix les NQA de les substàncies prioritàries a aplicar en la classificació de l'estat de les aigües, definint el procediment per al càlcul d'aquestes. A més a més, i per tal de complir amb la legislació europea, recull les obligacions d'intercanvi d'informació i defineix el sistema d'informació sobre l'estat de les aigües.

Paral·lelament, l'any 2013 va aparèixer la iniciativa ciutadana a nivell Europeu "Right2water", la qual demandava que la legislació Europea implementés el dret humà a l'aigua neta, promovent el subministrament i sanejament d'aigua com a serveis públics essencials per a tothom, i millorar el nivell de protecció de la salut humana envers els efectes adversos de la contaminació de l'aigua potable. Com a conseqüència, la Comissió Europea es va comprometre a avaluar i revisar la Directiva Europea d'Aigües de Consum ([Directiva 98/83/CE](#)). Tot i que la directiva vigent es considerava, de manera general, efectiva per assolir els objectius de protecció de la salut degut a la contaminació de l'aigua, es va estimar necessari, entre d'altres mesures, revisar i actualitzar la llista de paràmetres establerts ja fa més de 20 anys, d'acord amb els coneixements científics actuals i els riscos associats als contaminants emergents. D'aquesta manera, l'1 de Febrer de 2018 la CE va adoptar la refosa d'aquesta Directiva i s'espera que aquesta nova versió entri en vigor al llarg de l'any 2020 ([Directive 2017/0332\(COD\)](#)).

L'actualització de la Directiva pretén millorar la qualitat i la seguretat de l'aigua afegint substàncies noves i emergents a la llista de criteris que determinen la seguretat de l'aigua, abordant d'aquesta manera la preocupació creixent generada pels efectes nocius associats a la presència de disruptors endocrins, tant a l'aigua de captació, com a l'aigua potable. D'aquesta manera, el Bisfenol-A entra a formar part dels compostos a monitoritzar, amb un valor paramètric de 2.5 µg/L, i els límits màxims per a certs contaminants com ara el plom o les substàncies per- i polifluoroalquilades (PFASs) es redueixen. En aquesta nova Directiva també s'estableix una llista d'observació amb una finalitat anàloga a la presentada a la Directiva 2013/39/UE. D'aquesta manera la llista d'observació permetrà supervisar, de manera dinàmica i flexible, els nous coneixements sobre les substàncies incloses en aquesta i els seus possibles efectes per a la salut humana. La primera llista d'observació, que s'adoptarà en un termini d'un any des de l'entrada en vigor de la nova Directiva, inclourà el beta-estradiol i el nonilfenol degut a la seva provada capacitat d'interferir en el sistema endocrí.

Tot i que aquestes mesures legislatives han ajudat a pal·liar parcialment la contaminació química de l'aigua i els riscos que en deriven, la seva eficàcia i exhaustivitat segueixen essent qüestionades, ja que la llista de substàncies regulades no representa la gran quantitat de possibles contaminants emergents i els seus productes de transformació (Carvalho et al., 2014). Com a conseqüència, la informació recopilada dels monitoratges està esbiaixada, ignorant una part important de les substàncies potencialment nocives, enfrontant-nos de nou amb la problemàtica de "punta de l'iceberg" que ja hem mencionat anteriorment.

1.3. Contaminants orgànics al medi aquàtic

Tot i la gran quantitat de contaminants orgànics emergents que es poden trobar al medi ambient, es poden identificar algunes característiques i tendències comunes pel que fa al seu estudi mediambiental. Així doncs, hi ha certs aspectes generals que concentren i agrupen l'interès actual en la investigació de CECs al medi aquàtic, d'entre els que s'inclouen:

- (1) Monitoritzar la seva presència a l'aigua i els sediments de les masses aquàtiques ambientals.
- (2) Explorar el seu comportament i destí en aigües superficials sota condicions ambientals.
- (3) Avaluar la seva ecotoxicitat a diferents nivells tròfics, juntament amb l'avaluació del risc ecològic.
- (4) Ampliar el seguiment de la seva presència als organismes aquàtics per tal d'avaluar el seu potencial de bioacumulació i biomagnificació.
- (5) Desenvolupar metodologies analítiques que ho possibilitin.
- (6) Desenvolupar tècniques avançades de tractament d'aigües residuals i potables que puguin eliminar-los de manera eficient del cicle de l'aigua.

Aquests diferents camps estan estretament relacionats entre ells i, conjuntament, ajuden a proporcionar un coneixement més ampli sobre els contaminants emergents al medi aquàtic. Respecte a l'avaluació de la presència de contaminants emergents en aigües mediambientals, se sol tenir molt en compte la seva distribució regional, amb l'objectiu d'identificar possibles fonts d'emissió o altres factors que puguin influir sobre la seva presència en aquest ([Wang et al., 2014a](#); [Wilkinson et al., 2017](#); [Gago-Ferrero et al., 2017](#); [Mandarić et al., 2017](#)). L'avaluació de la variació espacial es sol complementar amb la investigació de les variacions estacionals ([Tsui et al., 2014](#); [Sankoda et al., 2015](#); [Paíga et al., 2016](#); [Sun et al., 2018](#)). Per exemple, en l'estudi realitzat per [Sankoda et al.](#),

2015 és van detectar concentracions de filtres UV en platges del Japó més elevades durant els mesos d'estiu que a l'hivern, degut a l'increment de l'ús d'aquestes substàncies durant aquests mesos. Per la seva part, en un estudi dut a terme per [Wang et al., 2014a](#) en el que es van estudiar les concentracions de Triclosan i Triclocarban en un riu urbà de la Xina, es van reportar concentracions més elevades d'aquestes substàncies durant l'època seca. En aquest cas, aquesta diferència de concentracions entre les diferents estacions es va atribuir als diferents cabals d'aigua observats en aquest riu. Així doncs, durant la temporada de pluges el cabal era el doble que durant la temporada seca, i, per tant, l'atenuació degut a la dilució es menor en aquesta última, traduint-se en concentracions més elevades.

Pel que fa als estudis de comportament, se sol avaluar la seva presència a les diferents fases del entorn aquàtic, com poden ser l'aigua, les partícules en suspensió i/o els sediments ([da Silva et al., 2011](#); [Liang et al., 2013](#); [Lorenzo et al., 2016](#); [López-Serna et al., 2016](#); [Campo et al., 2016](#)). En aquest sentit, els compostos més solubles, com ara els fàrmacs, solen estar més presents a la fase aquosa ([Verlicchi et al., 2012](#); [Godoy et al., 2015](#)), mentre que els compostos més lipòfils, com ara alguns productes d'higiene personal o els retardants de flama, se solen acumular als sediments ([Wang et al., 2014a](#); [Drage et al., 2015](#)). Per altra banda, també resulta de gran interès avaluar la seva resistència en front als mecanismes d'atenuació naturals dels entorns aquàtics (persistència). D'entre els mecanismes d'atenuació observats més freqüentment en aigües superficials es troben la hidròlisi, la fotòlisi i la degradació aeròbica ([Lin and Reinhard, 2005](#); [Gatidou and Iatrou, 2011](#); [Baena-Nogueras et al., 2017](#)). A través d'aquests processos es poden generar una sèrie de subproductes, els quals poden ser inclús més nocius que les substàncies precursors, representant, per tant, un perill inclús major ([Richardson, 2008](#); [Farré et al., 2008](#); [Kern et al., 2009](#); [Picó and Barceló, 2015](#)).

Arribats a aquest punt, resulta necessari conèixer l'ecotoxicitat aquàtica dels contaminants orgànics emergents, per tal de poder-ne avaluar el seu impacte mediambiental. Les proves d'ecotoxicitat solen implicar assajos de toxicitat aguda i crònica en espècies indicadores, les quals solen representar els diferents nivells tròfics típics dels ecosistemes aquàtics, com ara algues, bacteris, crustacis i peixos. Per exemple, [Crane et al., 2006](#) va reportar els efectes causats per l'exposició crònica a productes farmacèutics d'essers vius pertanyents a diferents nivells d'organització, com ara bacteris,

algues, plantes superiors, invertebrats, amfibis i peixos. Un altre problema derivat de la presència de CECs al medi aquàtic es la possibilitat de que aquestes substàncies s'acumulin als organismes aquàtics degut a l'exposició continuada a aquestes. Per exemple, en una revisió duta a terme per [Huerta et al., 2012](#) en la qual es recopilava informació sobre la presència de productes farmacèutics en teixits de peixos salvatges, es va reportar que fins l'any 2012 se n'havien detectat al voltant de 40, xifra que ha augmentant considerablement al llarg dels anys ([Meador et al., 2016](#); [Moreno-González et al., 2016](#); [Álvarez-Muñoz et al., 2015](#); [Xie et al., 2015](#); [Tanoue et al., 2015](#); [Zhao et al., 2015](#)). Un altre factor important a tenir en compte sobre la bioacumulació de CECs i els seus efectes resultants és que l'exposició a una única substància a la vegada és molt improbable en un entorn real, per tant, la majoria dels organismes estan exposats contínuament a una mescla de substàncies potencialment tòxiques ([Ankley et al., 2007](#); [Quinn et al., 2009](#)). A més, és probable que es produeixi la biomagnificació d'aquestes substàncies a través de la xarxa tròfica dels ecosistemes aquàtics ([Vernouillet et al., 2010](#); [Xie et al., 2015](#)). Per exemple, a l'estudi publicat per [Vernouillet et al., 2010](#) es va demostrar la bioacumulació del fàrmac carbamazepina a nivells sub letals a través d'una cadena tròfica. En aquest experiment, el cnidari *Hydra attenuata* va ser alimentat amb el crustaci *Thamnocephalus platyurus*, el qual havia estat alimentat amb l'alga *Pseudokirchneriella subcapitata* després de que aquesta última hagués estat exposada a una elevada concentració de carbamazepina. Els resultats van demostrar la transferència de carbamazepina a través de la cadena tròfica, després d'una exposició relativament breu de 24 hores.

Atès que la majoria dels contaminants emergents que es troben a les aigües naturals són contaminants no regulats, encara no es disposa de metodologies estàndard per determinar-los. A més, degut a la gran quantitat de contaminants orgànics emergents que es poden trobar al medi aquàtic, i a les baixes concentracions a la que solen estar presents en aquest, per tal de poder realitzar una avaluació rigorosa de la seva presència es requereix d'una innovació constant en la metodologia analítica. Actualment, la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem (LC-MS/MS) és la tècnica analítica més utilitzada, degut a que ofereix una gran sensibilitat i selectivitat combinades amb una elevada precisió ([Farré et al., 2012](#); [Agüera et al., 2013](#); [Pérez-Fernández et al., 2017](#)). Aquesta tècnica permet la detecció d'una àmplia gamma de compostos polars i no-volàtils, a la vegada que permet reduir la preparació de mostra que

necessiten aquests compostos si es volen analitzar mitjançant cromatografia de gasos (GC) (Rosen, 2007). No obstant, la CG encara ofereix alguns avantatges sobre la LC, com ara una millor eficiència de separació, i l'eliminació dels problemes derivats de l'efecte matriu típics de la LC-MS/MS (Reemtsma and Quintana, 2006; Gosetti et al., 2010). Tot i l'elevada sensibilitat i selectivitat d'aquestes tècniques, molt sovint és necessari aplicar algun tipus de tractament de mostra previ a la seva introducció al sistema cromatogràfic, per tal d'extreure els anàlits d'interès i/o preconcentrar-los. Actualment l'extracció en fase sòlida, tant en la seva modalitat *off-line* com *on-line* és la tècnica més utilitzada en l'anàlisi de mostres aquoses (Buseti et al., 2012; Pérez-Fernández et al., 2017; Lorenzo et al., 2018). No obstant, el desenvolupament de noves metodologies de tractament de mostra és un camp molt actiu, i cada cop apareixen més millores i alternatives (Pérez-Fernández et al., 2017).

Els cossos d'aigua dolça es veuen contínuament afectats per la contaminació antropogènica, fet que suposa una gran amenaça per als ecosistemes i la salut humana. Hi ha gran consens en que la principal font d'accés d'una gran quantitat de CECs al medi aquàtic és a través dels efluent de les plantes de tractament d'aigües residuals, degut a que els tractaments que s'apliquen de forma habitual en aquestes no solen ser efectius i/o eficients en la seva eliminació (Martínez-Bueno et al., 2007). Per tant, implementar millores en els tractaments aplicats a les EDAR hauria de suposar un pas molt important a l'hora de restringir l'accés de CECs al medi aquàtic, així com reduir els impactes de la seva presència en aquest (Eggen et al., 2014). Per altra part, degut a la presència de CECs en cossos d'aigua que són utilitzats com a font d'abastament d'estacions de tractament d'aigua potable (ETAP), resulta imprescindible assegurar que els tractaments aplicats en aquestes són capaços d'eliminar o disminuir de manera considerable la presència de CECs a l'aigua que es distribueix a les llars, ja que l'exposició a aquests podria causar efectes nocius a la salut de les persones (Postigo and Richardson, 2014). Actualment s'estan desenvolupant i avaluant molts processos d'oxidació avançada (AOPs) dirigits a l'eliminació dels contaminants emergents del cicle de l'aigua, els quals es basen en l'oxidació química o fotoquímica d'aquests contaminants. En la majoria de AOPs es produeixen radicals hidroxils a partir de diferents combinacions d'ozó, peròxid d'hidrogen, radiacions UV i diòxid de titani, o mitjançant el reactiu Fenton (H_2O_2/Fe^{2+}) (Salimi et al., 2017). Així doncs, molts estudis han reportat una eliminació molt eficient per una gran varietat de CECs mitjançant aquests processos (Reungoat et al., 2010; Postigo and Richardson, 2014; Lucas

and Peres, 2014; Naddeo et al., 2015; Cuerda-Correa, et al., 2016; Gomes et al., 2017). Per exemple, Lucas and Peres, 2015 van aconseguir eliminacions de quatre parabens, d'entre el 62 i el 92%, utilitzant un sistema UV/H₂O₂. Per la seva part, Nadeo et al., 2015 va reportar eliminacions d'entre el 73 i el 91% de tres fàrmacs (diclofenac, sulfametoxazol i carbamazepina) mitjançant processos d'ozonització i la combinació d'ultrasons amb peròxid d'hidrogen. Per altra banda, les tecnologies capaces de moure els contaminants des d'una fase a una altra (tecnologies d'intercanvi de fase) per a l'eliminació de contaminants emergents han demostrat ser molt eficients. Així doncs, els processos d'adsorció sobre diferents tipus d'adsorbents (carbó actiu, biocarbó, nanotubs de carboni) per eliminar diversos contaminants han estat extensament avaluats (Rodríguez-Narvaez et al., 2017; Teodosiu et al., 2018). No obstant, encara hi ha un llarg camí per recórrer pel que fa a l'exploració de noves tecnologies més efectives i respectuoses amb el medi ambient, les quals puguin actuar com a barreres contra una àmplia varietat de microcontaminants orgànics presents al medi aquàtic.

1.3.1. Fonts i rutes d'accés dels contaminants orgànics al medi aquàtic

Degut a que els contaminants orgànics emergents es poden trobar en molts dels productes utilitzats en grans quantitats de forma diària pels humans, el seu alliberament al medi ambient es continuu, ja sigui durant la seva producció, transport, consum i/o eliminació. Gairebé un terç de tota l'aigua dolça del planeta s'utilitza amb finalitats antropogèniques (agricultura, indústria, ús domèstic i recreatiu), així doncs, aquests contaminants entren al cicle de l'aigua degut principalment a l'activitat humana. A la **Figura 1.2** es mostra un esquema amb les diferents rutes d'entrada de contaminants orgànics emergents al cicle de l'aigua, on s'indiquen les fonts de contaminació i la forma en que aquests es poden introduir al medi aquàtic. Com es pot observar, existeixen moltes fonts diferents d'emissió de contaminants orgànics emergents al medi aquàtic, degut a la gran varietat d'aquests. La majoria segueixen un patró similar, però mostren característiques específiques depenent del seu punt d'emissió o ús. Per exemple, els pesticides que s'apliquen sovint als camps agrícoles són presents al sòl i als cossos d'aigua que reben les escorrenties d'aquests (Herrero-Hernández et al., 2013; Struger et al., 2017; Gliniski et al., 2018). Per altra banda, alguns productes de consum com ara sabons corporals, detergents, protectors solars, cosmètics i fragàncies, són eliminats a través dels

desguassos dels lavabos, dutxes i rentadores de les llars, arribant al medi ambient mitjançant els efluentes de les estacions depuradores d'aigües residuals (EDAR) (Montes-Grajales et al., 2017; Molins-Delgado et al., 2017). Un cas similar és el dels fàrmacs, els quals, al no ser metabolitzats completament després de la seva ingestió o ús, són excretats a través de l'orina i/o les femtes i enviats a les EDAR (Pasquini et al., 2014; Kay et al., 2017).

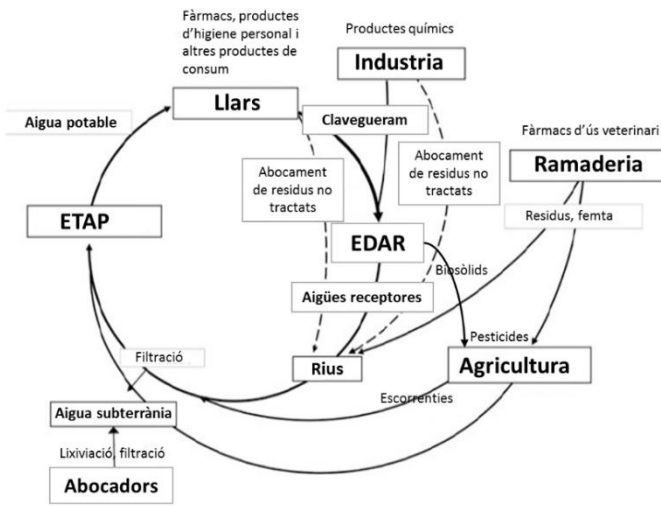


Figura 1.2 Microcontaminants en el cicle de l'aigua. EDAR: estació depuradora d'aigües residuals. ETAP: estació de tractament d'aigua potable. Adaptada de (Petrovic et al., 2003).

Actualment, és ben conegut que les descarregues d'efluents de les EDAR, tant industrials com municipals, representen la principal ruta d'accés de contaminants orgànics al medi aquàtic (Fick et al., 2009; Michael et al., 2013; Boiteux et al., 2017; Tran et al., 2018). Tot i els esforços realitzats per controlar aquestes descarregues mitjançant el desenvolupament de metodologies de tractament avançades i millores en les condicions operatives de les EDAR, la majoria d'aquestes encara no s'han implementat de forma global, degut, principalment, a que dur a terme aquestes actualitzacions comporta un cost molt elevat. Com a conseqüència, només alguns països com ara Suïssa o Alemanya han millorat els processos de tractament a gran escala (Bourgin et al., 2018). Així doncs, la majoria d'EDAR se segueixen basant en processos de tractament convencionals, dissenyats per eliminar macrocontaminants com ara patògens, sòlids en suspensió i nutrients, sense tenir en compte l'eliminació dels microcontaminants orgànics (Eggen et

al., 2014). L'efectivitat de les tecnologies convencionals de tractament d'aigües residuals envers els microcontaminants orgànics és molt variable, i en molts casos ineficient (Loos et al., 2013). S'estima que aproximadament la meitat de la càrrega de microcontaminants que arriba a les EDAR convencionals són eliminats principalment degut a l'adsorció als fangs o per degradació (Luo et al., 2014). No obstant, els compostos més hidròfils no són retinguts als fangs, i per tant, aquests, juntament amb els seus productes de degradació, són descarregats contínuament al medi aquàtic (Schymanski et al., 2014; Gago-Ferrero et al., 2015a). A més a més, en alguns països amb escassetat d'aigua, la reutilització d'aigües residuals s'ha convertit en una pràctica habitual, i tal i com demostren alguns estudis, la reutilització de l'aigua residual amb finalitats agrícoles també pot transferir alguns d'aquests contaminants emergents de nou a la terra, els quals poden ser desadsorbts i transportats fins les aigües superficials, o es poden lixiviar als aqüífers subterranis provocant-ne la seva contaminació (Dominguez-Chicas and Scrimshaw, 2010; Mohapatra et al., 2016).

L'aplicació de fems i biosòlids procedents de la transformació de fangs d'aigües residuals a terrenys destinats a l'agricultura és una part important de l'estratègia de gestió de residus, tenint l'avantatge afegit de millorar els nivells de nutrients del sòl. No obstant, la incompleta eliminació dels contaminants orgànics presents a les aigües residuals durant el seu tractament a les EDAR, i l'acumulació d'alguns d'aquests als fangs de depuradora, pot resultar en la contaminació dels biosòlids que posteriorment seran aplicats al sòl. La presència de contaminants orgànics a les aigües subterrànies subjacents als camps on s'han aplicat fems i biosòlids està extensament reportada (Topp et al., 2008; Clarke and Smith, 2011; Gottschall et al., 2012; Clarke et al., 2015; Gottschall et al., 2017), essent també aquesta una ruta d'accés important de contaminants orgànics al medi aquàtic.

Els abocadors representen una altra font important de contaminants orgànics al medi aquàtic, particularment a les aigües subterrànies. Tot i que en els abocadors moderns els lixiviats es recollen i es tracten mitjançant processos fisicoquímics i biològics (Gao et al., 2015), els lixiviats tractats segueixen mostrant una elevada concentració de contaminants orgànics (Lu et al., 2016). Recentment, s'han detectat concentracions elevades de contaminants orgànics en sòls, aigües subterrànies i superficials atribuïdes a la presència d'abocadors a les proximitats (Peng et al., 2014; Han et al., 2016; Samadder et al., 2017; Yu et al., 2020).

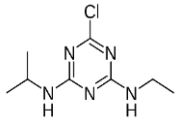
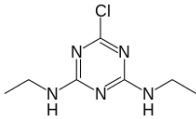
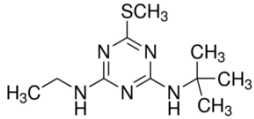
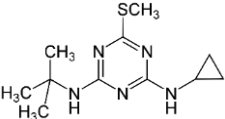
1.3.2. Característiques i presència a les aigües destinades al consum humà

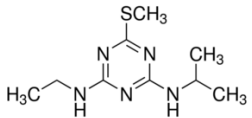
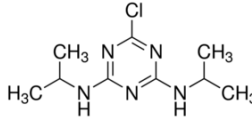
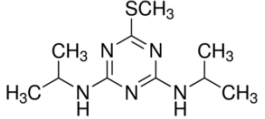
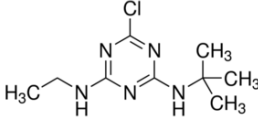
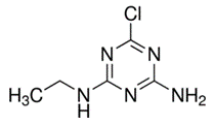
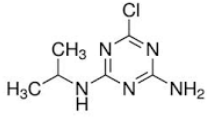
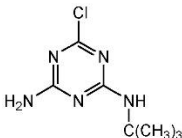
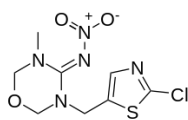
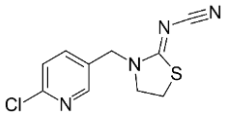
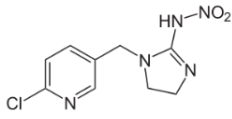
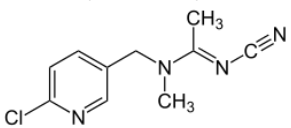
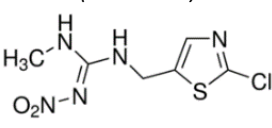
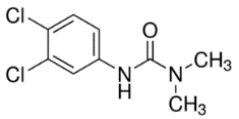
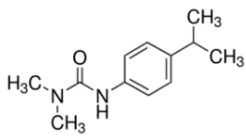
Degut a la innumerable quantitat de contaminants orgànics presents al medi aquàtic, realitzar una revisió detallada de tots ells no és pràctic. Així doncs, en aquest apartat ens limitarem a comentar les característiques químiques, propietats i usos de les substàncies orgàniques incloses en aquesta Tesi Doctoral (agrupades en famílies seguint la classificació donada a la **Taula 1**), així com la seva presència i comportament a les aigües destinades al consum humà reportada a la literatura.

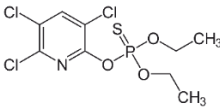
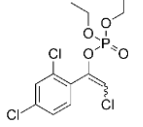
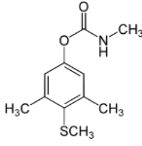
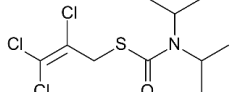
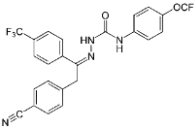
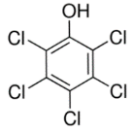
1.3.2.1. Pesticides

En la present Tesis s'han estudiat 24 pesticides pertanyents a diferents famílies: atrazina, simazina, terbutrina, ametrina, propazina, prometrina, terbutilazina, desisopropil-atrazina, desetil-atrazina, desetil-terbutilazina (**triazines i productes de degradació**), tiametoxam, tiacloprid, imidacloprid, acetamiprid, clotianidina (**neonicotinoides**), diuron, isoproturon (**fenilurees**), clorfenvinfós, clorpirifós (**organofosfats**), metiocarb, trial-lat (**carbamats**), metaflumizona (**semicarbazona**) i pentaclorofenol (**organoclorat**). A la **Taula 1.5** es mostra la seva estructura i fórmula química, pes molecular i algunes de les seves propietats fisicoquímiques.

Taula 1.5 Estructura i propietats fisicoquímiques dels pesticides estudiats en aquesta Tesi.

Nom de la substància (Categoria) Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}	Nom de la substància (Categoria) Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}
<p><i>Atrazina</i> (herbicida)</p> 	<p>C₈H₁₄ClN₅ 215.7 g/mol 35 mg/L 2.6</p>	<p><i>Simazina</i> (herbicida)</p> 	<p>C₇H₁₂ClN₅ 201.7 g/mol 6.2 mg/L 2.4</p>
<p><i>Terbutrina</i> (herbicida)</p> 	<p>C₁₀H₁₉N₅S 241.4 g/mol 25 mg/L 3.7</p>	<p><i>Cibutrina</i> (herbicida)</p> 	<p>C₁₁H₁₉N₅S 253.4 g/mol 7 mg/L 4.0</p>

<p><i>Ametrina</i> (herbicida)</p>  <p>$C_9H_{17}N_5S$ 227.3 g/mol 209 mg/L 3.0</p>	<p><i>Propazina</i> (herbicida)</p>  <p>$C_9H_{16}ClN_5$ 229.7 g/mol 8.6 mg/L 2.9</p>
<p><i>Prometrina</i> (herbicida)</p>  <p>$C_{10}H_{19}N_5S$ 241.4 g/mol 33 mg/L 3.5</p>	<p><i>Terbutilazina</i> (herbicida)</p>  <p>$C_9H_{16}ClN_5$ 229.71 g/mol 5 mg/L 3.4</p>
<p><i>Desisopropil-atrazina</i> (producte de degradació)</p>  <p>$C_5H_8ClN_5$ 173.6 g/mol 670 mg/L 0.3</p>	<p><i>Desetil-atrazina</i> (producte de degradació)</p>  <p>$C_6H_{10}ClN_5$ 187.6 g/mol 3200 mg/L 0.4</p>
<p><i>Desetil-terbutilazina</i> (producte de degradació)</p>  <p>$C_7H_{12}ClN_5$ 201.7 g/mol 327.1 mg/L 2.1</p>	<p><i>Tiametoxam</i> (insecticida)</p>  <p>$C_8H_{10}ClN_5O_3S$ 291.7 g/mol 4100 mg/L -0.1</p>
<p><i>Tiacloprid</i> (insecticida)</p>  <p>$C_{10}H_9ClN_4S$ 252.7 g/mol 185 mg/L 1.3</p>	<p><i>Imidacloprid</i> (insecticida)</p>  <p>$C_9H_{10}ClN_5O_2$ 255.7 g/mol 660 mg/L 0.6</p>
<p><i>Acetamiprid</i> (insecticida)</p>  <p>$C_{10}H_{11}ClN_4$ 222.7 g/mol 2950 mg/L 0.8</p>	<p><i>Clotianidina</i> (insecticida)</p>  <p>$C_6N_5H_8SO_2Cl$ 249.7 g/mol 327 mg/L 0.7</p>
<p><i>Diuron</i> (herbicida)</p>  <p>$C_9H_{10}Cl_2N_2O$ 233.1 g/mol 36 mg/L 2.7</p>	<p><i>Isoproturon</i> (herbicida)</p>  <p>$C_{12}H_{18}N_2O$ 206.3 g/mol 144 mg/L 2.8</p>

<p>Clorpirifòs (insecticida)</p>  <p>$C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$ 350.6 g/mol 0.4 mg/L 4.7</p>	<p>Clorfenvinfòs (insecticida)</p>  <p>$C_{12}H_{14}Cl_3O_4P$ 359.6 g/mol 124 mg/L 4.2</p>
<p>Metiocardb (insecticida)</p>  <p>$C_{11}H_{15}NO_2S$ 225.3 g/mol 27 mg/L 2.9</p>	<p>Trial-lat (herbicida)</p>  <p>$C_{10}H_{16}Cl_3NOS$ 304.7 g/mol 2 mg/L 4.6</p>
<p>Metaflumizona (insecticida)</p>  <p>$C_{24}H_{16}F_6N_4O_2$ 506.4 g/mol 1.8 µg/L 4.7</p>	<p>Pentaclorofenol (herbicida)</p>  <p>C_6HCl_5O 266.3 g/mol 14 mg/L 3.3</p>

Mf: fórmula molecular; Mw: pes molecular

Els pesticides representen una àmplia gamma de compostos químics que s'utilitzen per limitar, inhibir i prevenir el creixement d'animals nocius, insectes, plantes invasores, males herbes, bacteris i fongs. Els pesticides se solen dividir en quatre categories en funció del tipus de plaga que controlen: herbicides, insecticides, fungicides i bactericides. L'ús de pesticides té un rol molt important en la qualitat de les collites i la protecció dels aliments, ja que proporciona enormes beneficis degut a l'augment de la producció. No obstant, el seu ús extensiu (i en alguns casos excessiu), presenta riscos significatius sobre el medi ambient i la salut humana (Cancapà et al., 2016; Mostafalou and Abdollahi, 2017; Han et al., 2018). Actualment hi ha disponibles al voltant de 500 ingredients actius al mercat Europeu, amb un volum de venda anual estimat de 400.000 tones, essent Espanya el principal consumidor a nivell europeu (Eurostat, 2020). Tot i que en l'actualitat es tendeix a utilitzar pesticides més polars, que suposadament es degraden més fàcilment i són menys tòxics per als organismes per als quals el seu ús no està destinat, la seva aplicació en grans quantitats segueix donant lloc a la seva presència i acumulació al medi ambient, representant un greu problema per als sistemes aquàtics, degut a que en gran part van a parar a l'aigua superficial i/o subterrània.

Com ja hem mencionat anteriorment, hi ha diverses maneres mitjançant les quals els pesticides poden arribar a contaminar els cossos d'aigua. La mateixa aigua juga un paper fonamental en el destí mediambiental dels pesticides, ja que és la principal responsable de transportar-los des dels camps agrícoles fins als rius a través de les escorrenties produïdes per les pluges o el reg, i/o de filtrar-los a través del sòl a les masses d'aigua subterrànies (Bereswill et al., 2013). La mobilitat i la persistència d'aquests en els diferents compartiments ambientals depenen de les propietats fisicoquímiques del compost (solubilitat en aigua, Kow, Koc, vida mitjana, ...), formulació (grànuls, pols, solució, suspensió, ...), característiques del sòl (textura, permeabilitat, pH, contingut en matèria orgànica, activitat microbiana, ...) i condicions meteorològiques (precipitació, vent, humitat, llum solar, temperatura, ...) (Navarro et al., 2007; Arias-Estévez et al., 2008; Pereira et al., 2016; Aravinna et al., 2016).

La presència de pesticides i els seus productes de degradació en els recursos aquàtics ha generat una gran preocupació entre les autoritats de diferents països de tot el món. A Europa, per tal de reduir la contaminació per pesticides al medi ambient i minimitzar el seu impacte en els organismes aquàtics i la salut humana, la Comissió Europea ha establert unes directrius que influeixen en la selecció i aplicació dels pesticides, així com les concentracions màximes admissibles tant en aigües superficials com a aigües subterrànies. En aigües superficials, la Directiva 2013/38/UE (Directive 2013/39/UE) inclou les NQA per 45 substàncies, de les quals 24 són pesticides. A més a més, actualment a la llista d'observació a nivell de la Unió Europea hi ha inclosos 5 insecticides neonicotinoides, el metiocarb i la metaflumizona (Decision 2018/840). Pel que fa a l'aigua subterrània, la Directiva 2006/118/CE (Directive 2006/118/CE) estableix una concentració màxima permesa de 0.1 µg/L per a cada pesticida de forma individual i 0.5 µg/L per a la suma de tots ells, en línia amb els límits establerts a la Directiva Europea d'aigües destinades al consum humà (Directiva 98/83/CE). Tot i la implantació d'aquestes mesures, estudis de monitoreig duts a terme arreu del món evidencien que la presència de pesticides als cossos d'aigua continua sent un problema no resolt.

A la **Taula 1.6** s'inclou un recull dels nivells de concentració trobats per alguns dels pesticides inclosos en aquesta Tesi detectats més freqüentment en aigües superficials de diferents països a tot el món. Tal i com es pot observar, tot i que la legislació Europea és considerada la més rigorosa de tot el món (Climent et al., 2019), la presència de pesticides

a les aigües superficials Europees segueix suposant un problema. Tot i així, les concentracions trobades a les aigües superficials Europees solen ser considerablement inferiors quan es comparen amb altres regions del planeta. Aquest és el cas de l'atrazina, uns dels herbicides més utilitzats al món des de la seva introducció al mercat a finals dels anys 50 del segle passat. Aquest herbicida està prohibit a Europa des de l'any 2004 ([Decision 2004/248/UE](#)), fet que s'ha traduït en una disminució de la seva concentració en les aigües de la Unió, tot i continuar sent un dels herbicides detectats més freqüentment, degut a la seva persistència. En canvi, a països com els Estats Units (EUA) i el Canadà, on l'atrazina segueix sent un dels herbicides més utilitzats ([USEPA, 2017](#); [MDDELCC, 2016](#)), estudis recents han reportat concentracions de fins a 1650 ng/L (EUA) ([Glinski et al., 2018](#)) i 968 ng/L (Canadà) ([Metcalfe et al., 2019](#)). Aquest herbicida també ha estat detectat a elevades concentracions a aigües de la Xina (1726 ng/L) ([Peng et al., 2018](#)) i Argentina (1400 ng/L) ([De Gerónimo et al., 2014](#)), països en els quals tampoc existeix cap regulació sobre aquest compost.

Degut a la prohibició sobre l'atrazina, molts països Europeus han començat a utilitzar la terbutilazina en el seu lloc ([Álvarez et al., 2016](#)), i com a conseqüència, actualment és un dels herbicides detectat amb més freqüència als cossos d'aigua d'aquests països, superant en alguns casos les NQA imposades per la normativa de la UE ([Masiá et al., 2013](#); [Palma et al., 2014](#)). La Terbutrina, un herbicida pertanyent al grup de les s-triazines, també ha estat determinat a les aigües superficials europees amb concentracions per sobre de les NQA establertes a la DMA (65 ng/L) ([Masiá et al., 2013](#), [Barbieri et al., 2020](#), [Kapsi et al., 2019](#)), tot i que el seu ús amb finalitats agrícoles està prohibit a la Unió Europea des de fa gairebé una dècada ([EC, 2002](#)). Tot i així, les concentracions de terbutrina detectades a les aigües europees segueix sent molt inferior a les trobades a algunes zones de Xina (1687.6 ng/L) o Costa Rica (4760 ng/L).

El Diuron es un herbicida tòxic i persistent i com a tal està catalogat com a substància perillosa prioritària per la Comissió Europea. El Diuron és un derivat de la fenilurea, els quals representen un dels grups d'herbicides més estesos actualment, aplicats tant als sòls agrícoles com urbans, per controlar el creixement de males herbes. El Diuron també és un dels biocides més utilitzats en pintures antiincrustants. Aquest ús extensiu, combinat amb una moderada solubilitat en aigua, un log K_{ow} de

2.7 i una estabilitat considerable front la hidròlisi i la fotòlisi ([Fabbri et al. 2015](#)) fan que sigui un dels herbicides detectats més freqüentment a les aigües de tot el món. Recentment, [Rubirola et al. 2017](#) ha reportat concentracions d'aquest herbicida al riu Llobregat de fins a 1460 ng/L, gairebé 15 cops superior al límit de 100 ng/L establert per a aigües destinades al consum humà. En un altre estudi recent realitzat en aquest riu, [Barbieri et al. 2020](#) ha reportat concentracions de Diuron de fins a 500 ng/L, concentració que també supera els límits establerts a la Directiva 98/83/CE. En alguns punts del riu Ebre, l'aigua del qual també és utilitzada per abastir una planta de tractament d'aigua potable, també s'han reportat concentracions superiors a 100 ng/L ([Ccanccapa et al., 2016](#)). El Diuron és el plaguicida que s'ha detectat amb una concentració més elevada en aigua de riu (**Taula 1.6**), amb una concentració de 22770 ng/L identificada a Costa Rica, en un estudi en el qual és van analitzar 135 mostres al llarg de 5 anys ([Carazo-Rojas et al., 2018](#)).

El clorpirifòs és un plaguicida organofosfat àmpliament utilitzat en cultius per a l'eliminació de plagues, principalment insectes i cucs, el qual s'ha detectat freqüentment a les aigües superficials de tot el món (**Taula 1.6**). És un dels pocs insecticides organofosfats permès per a usos agrícoles a Europa, tot i que està classificat com a substància prioritària dintre de la DMA. En alguns països com Tailàndia o Costa Rica el seu ús amb finalitats agrícoles ja està prohibit. A Grècia s'ha reportat la concentració puntual més elevada d'entre els països de la UE (2434 ng/L) tot i que les concentracions mitjanes són molt inferiors (4 – 9 ng/L). Les baixes concentracions mitjanes trobades en aquest estudi ([Papadakis et al., 2018](#)) es van atribuir a la baixa solubilitat en aigua juntament amb una baixa persistència en sòls ([Lewis et al., 2016](#)). Pel que fa a Espanya, el clorpirifòs s'ha detectat freqüentment tant en aigües superficials com subterrànies a nivells de concentració de pocs ng/L, tot i que en un estudi recent realitzat en una zona vitícola al sud-est d'Espanya s'ha indicat que els nivells de concentració detectats registren quocients de risc (RQs) inacceptables per determinades espècies aquàtiques ([Herrero-Hernández et al., 2020](#)).

El metiocarb és un dels pesticides de la família dels carbamats més utilitzats a tot el món des dels anys 60 contra insectes en els conreus i també com a repel·lent d'ocells en cultius fruiters ([Altinok et al., 2006](#)). Pertany a la classe química d'insecticides N-metilcarbamats, i de manera similar als insecticides organofosfats, inhibeixen l'activitat

de l'acetilcolinesterasa al sistema nerviós dels insectes (Altinok et al., 2006). L'any 2014 el Reglament d'execució (UE) 187/2014 va restringir el seu ús retirant l'autorització per al seu ús com a mol·lusquicida (UE 187/2014). El metiocarb és un dels compostos que va ser inclòs a la primera llista d'observació i s'ha mantingut en l'actualització d'aquesta feta l'any 2018. Hi ha pocs estudis que reportin la presència d'aquest insecticida en aigües superficials, i generalment les concentracions trobades solen ser inferiors als 10 ng/L. No obstant, recentment Barbieri et al. 2020 ha reportat concentracions de metiocarb al riu Llobregat entre 50 i 130 ng/L. Aquestes concentracions són molt superiors al límit màxim acceptable de detecció del mètode establert a la llista d'observació per aquesta substància (10 ng/L), i donat que aquest coincideix amb la concentració prevista sense efecte (PNEC, *Predicted No-Effect Concentration*), les concentracions mesurades podrien afectar negativament als organismes aquàtics.

Un altre grup important de pesticides inclosos a la llista de vigilància són els insecticides neonicotinoides. Aquest grup inclou el tiametoxam, el tiacloprid, l'acetamiprid, l'imidacloprid i la clotianidina. Aquests insecticides interaccionen amb els receptors d'acetilcolina de tipus nicotínic del sistema nerviós central dels insectes (Yamamoto and Casida, 1999) i són extremadament tòxics per a tots els artròpodes aquàtics, excepte les puces d'aigua (Sánchez-Bayo and Hyne, 2014). La nicotina actua al sistema nerviós dels insectes de la mateixa manera que en els humans, no obstant, aquests són molt més tòxics per als organismes invertebrats que per als mamífers (Tomizawa and Casida, 2003). Hi ha molts estudis que demostren que aquests compostos poden causar efectes nocius sobre els pol·linitzadors terrestres, com ara les abelles, en entorns agrícoles (Sanchez-Bayo and Goka, 2014; Rundolf et al., 2015; Williams et al., 2015). Aquest fet ha provocat la prohibició completa dels tres neonicotinoides registrats a Europa (imidacloprid, clotianidina i tiametoxam) per a aplicacions agrícoles a l'aire lliure (EC, 2018a; EC, 2018b; EC, 2018c). L'ús dels altres dos neonicotinoides inclosos a la llista d'observació (acetamiprid i tiacloprid) no han estat restringits degut a que mostren una menor toxicitat sobre les abelles (EFSA, 2012).

Els insecticides neonicotinoides es van registrar per primer cop a inicis dels anys 90 del segle passat, degut en gran part a que algunes plagues estaven generant

resistència als insecticides utilitzats habitualment en aquella època i a la preocupació sobre l'exposició continuada als insecticides organofosfats i carbamats (Jeschke et al., 2011). L'any 2008, els neonicotinoides ja representaven un 24% de la quota de mercat mundial d'insecticides i fins al 80% del mercat de tractament de llavors (Jeschke and Nauen, 2008; Jeschke et al., 2011), ús que a continuat augmentant a tot el món des de llavors (Simon-Delso et al., 2015).

Els neonicotinoides són molt solubles en aigua (**Taula 1.5**), el qual els permet funcionar eficaçment com a pesticides sistèmics ja que poden ser absorbits per les plantes dels cultius. S'apliquen tant en entorns agrícoles (aerosols foliars, tractament al solc i tractament de llavors), com urbans (aerosols foliars per a gespa i jardins, injeccions directes al tronc dels arbres) (Hladik and Kolpin, 2016). S'estima que, en funció del tipus d'aplicació i cultiu, només entre el 2 i el 20% del producte és absorbit realment a través de les arrels i, com a conseqüència, aproximadament un 80-98% de l'insecticida és alliberat directament al sòl (Lu et al., 2020). Els insecticides neonicotinoides no es biodegraden fàcilment, i la seva dissipació en sòls pot arribar a ser superior als 3 anys (Bonmatin et al., 2015). Així doncs, degut al seu caràcter hidròfil i la seva elevada persistència al sòl, els insecticides neonicotinoides tenen un elevat potencial per filtrar-se i contaminar les aigües superficials i subterrànies (Anderson et al., 2015).

La manca d'informació sobre la presència d'insecticides neonicotinoides en aigües superficials es considera una important bretxa de coneixement, ja que aquesta informació és necessària per poder avaluar de manera acurada els possibles efectes ambientals que se'n deriven (Goulson, 2013). Fins fa poc, la majoria d'estudis sobre la presència d'insecticides neonicotinoides se centrava principalment en l'imidacloprid, degut a que és el neonicotinoide més utilitzat a nivell global (Jeschke et al., 2011), tot i que des de l'any 2015, i coincidint amb la publicació de la primera llista d'observació, s'han publicat una gran quantitat d'estudis sobre la presència dels altres 4 neonicotinoides inclosos en aquesta (**Taula 1.6**).

Taula 1.6 Pesticides determinats en aigües superficials de tot el món.

Substància	País	Interval conc. (ng/L)	Referències
Atrazina	Espanya	2.6 – 6.4	Masiá et al., 2015
	Espanya	<6.7 – 21	Barbieri et al., 2020
	Espanya	nd – 12.2	Ccancappa et al., 2016
	Espanya	4.6 – 18.6	Masiá et al., 2013
	Portugal	3.5 – 18.6	Palma et al., 2014
	Suècia	nd – 20	Kreuger et al., 2010
	Grècia	nd – 37	Papadakis et al., 2015
	Grècia	nd – 410	Papadakis et al., 2018
	Grècia	75 – 77	Kapsi et al., 2019
	Argentina	640 – 1400	De Gerónimo et al., 2014
	Xile	nd – 149	Climent et al., 2019
	Brasil	5 – 49	Caldas et al., 2019
	Canadà	<4 – 666	Montiel-León et al., 2019
	Canadà	nd – 968	Metcalfe et al., 2019
	Xina	21.3 – 1726.0	Peng et al., 2018
	Xina	40 – 180	Sun et al., 2018
	EUA	nd – 1650	Glinski et al., 2018
EUA	nd – 12	Battaglin et al., 2018	
Desisopropil-atrazina	Espanya	7.67 – 43.4	Masiá et al., 2013
	Espanya	7.33 – 36.89	Proia et al., 2013
	Espanya	6.96 – 19.16	Ccancappa et al., 2016
	Portugal	nd – 108	Palma et al., 2014
	Xile	nd – 154	Climent et al., 2019
Desetil-atrazina	Espanya	4.35 – 97.21	Masiá et al., 2013
	Espanya	5.0 – 58.8	Ccancappa et al., 2016
	Suïssa	5 – 34	Moschet et al., 2015
	Portugal	nd – 14.7	Palma et al., 2014
	Xile	nd – 49	Climent et al., 2019
	Canadà	<4 – 192	Montiel-León 2et al., 019
	EUA	nd – 1250.00	Glinski et al., 2018
Simazina	Espanya	0.86 – 3.40	Proia et al., 2013
	Espanya	1.79 – 45.77	Masiá et al., 2015
	Espanya	nd – 47.9	Ccancappa et al., 2016

	Espanya	16 – 20	Barbieri et al., 2020
	Portugal	nd – 34.1	Palma et al., 2014
	Suècia	nd – 140	Kreuger et al., 2010
	Xile	nd - 1227	Climent et al., 2019
	Xina	3.00 – 20.00	Sun et al., 2018
	EUA	nd – 263.00	Battaglin et al., 2018
Terbutrina	Espanya	3.12 – 67.69	Masiá et al., 2013
	Espanya	1.04 – 23.37	Masiá et al., 2015
	Espanya	0.92 – 30.5	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	8.9 - 160	Barbieri et al., 2020
	Grècia	82.00 – 84.00	Kapsi et al., 2019
	Costa Rica	49 – 4760	Carazo-Rojas et al., 2018
	Xina	5.95 – 1687.6	Peng et al., 2018
Terbutilazina	Espanya	0.05 – 82.84	Proia et al., 2013
	Espanya	1.84 – 728.0	Masiá et al., 2013
	Espanya	0.11 – 10.1	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	3.5 - 30	Barbieri et al., 2020
	Portugal	nd – 531	Palma et al., 2014
	Suècia	nd – 40	Kreuger et al., 2010
	Grècia	nd – 62	Papadakis et al., 2015
	Grècia	nd - 12335	Papadakis et al., 2018
	Grècia	75.00 – 87.00	Kapsi et al., 2019
	Xile	nd – 869	Climent et al., 2019
	Xina	1.00 -10.00	Sun et al., 2018
Desetil-terbutilazina	Espanya	3.61 – 23.80	Masiá et al., 2013
	Espanya	0.8 – 2.4	Ccanccapa et al., 2016
	Suïssa	5 – 54	Moschet et al., 2015
	Suècia	nd – 80	Kreuger et al., 2010
Tiametoxam	Espanya	<0.18 – 1.71	Gusmaroli et al., 2019
	Portugal	nd – 128	Sousa et al., 2019
	Grècia	nd – 317	Papadakis et al., 2018
	Suècia	nd – 160	Kreuger et al., 2010
	Polònia	5 - 144	Drozdzyński, 2008
	Romania	0.9 – 3.8	Iancu et al., 2019
	Canadà	<1 – 42	Montiel-León et al., 2019
	Canadà	23.4 – 283.5	Sultana et al., 2018
	Canadà	nd – 1607	Metcalfe et al., 2019

	Canadà	nd - 1340	Struger et al., 2017
	EUA	nd – 190	Hladik et al., 2016
	EUA	0.0 – 2568 x 10 ³	Miles et al., 2017
	EUA	3 - 75	Hladik et al., 2018
	Austràlia	40-170	Sanchez-Bayo et al., 2014
	Brasil	1230 -1580	da Rocha et al., 2015
	Xina	nd – 236	Mahai et al., 2019
	Xina	7.71 – 102	Zhang et al., 2019
	Xina	nd– 52.4	Xiong et al., 2019
	Xina	2.97 – 90.8	Peng et al., 2018
Tiacloprid	Espanya	<0.1 – 7.3	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.06 – 3.54	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	<0.79 – 31	Barbieri et al., 2020
	Portugal	nd – 159	Sousa et al., 2019
	Canadà	nd - 7	Metcalf et al., 2019
	Canadà	nd – 58.4	Struger et al., 2019
	Austràlia	20 – 1370	Sanchez-Bayo et al., 2014
	Xina	nd – 0.26	Mahai et al., 2019
	Xina	nd – 9.35	Zhang et al., 2019
Imidacloprid	Espanya	2.3 – 19.2	Masiá et al., 2013
	Espanya	0.31 – 5.39	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.6 – 15.0	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	<0.3 – 258	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.17 – 56.5	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	<10 – 190	Barbieri et al., 2020
	Suècia	nd – 15000	Kreuger et al., 2010
	França	5.3 – 11	Guibal et al., 2015
	Grècia	28 – 102	Papadakis et al., 2015
	Grècia	nd – 210	Papadakis et al., 2018
	Portugal	1 – 8	Gonzalez-Rey et al., 2015
	Portugal	nd – 480	Sousa et al., 2019
	Polònia	5 – 19	Drożdżyński, 2008
	Romania	0.5 – 8.2	Iancu et al., 2019
	Xile	nd – 171	Climent et al., 2019
	Canadà	<1.2 – 11	Montiel-León et al., 2019
	Canadà	nd – 13.5	Sultana et al., 2018
Canadà	nd – 1333	Metcalf et al., 2019	

	Canadà	nd – 4030	Struger et al., 2019
	EUA	nd – 142	Hladik et al., 2016
	EUA	nd – 177	Miles et al., 2017
	EUA	2.4 – 152.7	Hladik et al., 2018
	Austràlia	40 – 4560	Sanchez-Bayo et al., 2014
	Xina	0.02 – 44.4	Mahai et al., 2019
	Xina	nd – 162	Zhang et al., 2019
	Xina	32.9 – 249	Xiong et al., 2019
	Xina	10.9 – 1886.9	Peng et al., 2018
Clotianidina	Espanya	<0.16 – 9.89	Gusmaroli et al., 2019
	Portugal	nd – 51.7	Sousa et al., 2019
	Romania	nd – 0.42	Iancu et al., 2019
	Canadà	<1 – 70	Montiel-León et al., 2019
	Canadà	nd – 138.1	Sultana et al., 2018
	Canadà	nd – 778	Metcalf et al., 2019
	Canadà	nd – 399	Struger et al., 2019
	EUA	nd – 66.3	Hladik et al., 2016
	EUA	nd – 671	Miles et al., 2017
	EUA	2.2 – 225.6	Hladik et al., 2018
	Austràlia	20 – 110	Sanchez-Bayo et al., 2014
	Xina	nd – 10.5	Mahai et al., 2019
	Xina	0.55 – 67.2	Zhang et al., 2019
	Xina	14.8 – 47.6	Xiong et al., 2019
Acetamidrid	Espanya	<0.2 – 7.1	Rubirola et al., 2017
	Espanya	0.35 – 57.8	Gusmaroli et al., 2019
	Suècia	nd – 410	Kreuger et al., 2010
	Polònia	5 – 1341	Drożdżyński, 2008
	Romania	0.84 – 12.7	Iancu et al., 2019
	Canadà	nd – 109	Metcalf et al., 2019
	Canadà	nd – 480	Struger et al., 2019
	EUA	nd – 45.6	Hladik et al., 2016
	Austràlia	20 – 380	Sanchez-Bayo et al., 2014
	Xina	0.26 – 2.0	Mahai et al., 2019
	Xina	3.13 – 67.6	Zhang et al., 2019
	Xina	18.8 – 157	Xiong et al., 2019
Xina	2.2 – 58.5	Peng et al., 2018	
Diuron	Espanya	23.0 – 67.7	Masiá et al., 2013

	Espanya	10.53 – 31.13	Proia et al., 2013
	Espanya	3.45 – 159.53	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.9 – 151.0	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	0.3 – 155	Teijon et al., 2010
	Espanya	<0.2 – 1460	Rubirola et al., 2017
	Espanya	24 – 500	Barbieri et al., 2020
	Portugal	0 – 19.6	Palma et al., 2014
	Suïssa	1.1 – 52	Moschet et al., 2015
	Suècia	nd – 10	Kreuger et al., 2010
	Xile	nd – 3952	Climent et al., 2019
	Costa Rica	121 – 22770	Carazo-Rojas et al., 2018
	Costa Rica	nd – 2000	Echevarría-Sáenz et al., 2012
	Brasil	50 – 790	Caldas et al., 2018
	Xina	1.7 – 107.3	Peng et al., 2018
Isoproturon	Espanya	0.02 – 0.81	Proia et al., 2013
	Espanya	0.22 – 9.6	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.6 – 25.5	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	<0.1 - 33	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<7.1 – 25	Barbieri et al., 2020
	Portugal	nd – 28.9	Palma et al., 2014
	Suïssa	1.1 – 350	Moschet et al., 2015
	Suècia	nd – 280	Kreuger et al., 2010
	Grècia	nd – 37	Papadakis et al., 2015
	Xina	2.9 – 847.3	Peng et al., 2018
	Xina	2.00 – 200	Sun et al., 2018
Clorfenvinfós	Espanya	0.07 – 26.5	Masiá et al., 2013
	Espanya	1.42 – 3.48	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.6 – 41.2	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	nd – 7.82	Aguilar et al., 2017
	Espanya	<2.9 – 67	Barbieri et al., 2020
	Costa Rica	nd – 6	Echevarría-Sáenz et al., 2012
Clorpirifós	Espanya	0.67 – 14.8	Masiá et al., 2013
	Espanya	0.22 – 13.65	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.0 – 16.4	Ccanccapa et al., 2016
	Espanya	<0.2 – 18	Rubirola et al., 2017
	Espanya	1.95 – 8.68	Aguilar et al., 2017
	Grècia	nd – 419	Papadakis et al., 2015

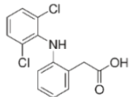
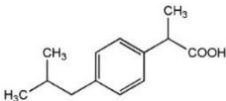
	Grècia	nd – 2434	Papadakis et al., 2018
	Itàlia	2.43 – 21.95	Triassi et al., 2019
	Polònia	5 – 8	Drożdżyński, 2008
	Xile	nd – 90	Climent et al., 2019
	Costa Rica	nd – 26	Echevarría-Sáenz et al., 2012
	EUA	nd – 30.40	Battaglin et al., 2018
	Xina	12.49 – 23.74	Chen et al., 2018
	Ghana	25.00 – 785.00	Affum et al., 2018
	Índia	nd – 440	Lari et al., 2014
	Bangladesh	nd – 3100	Sumon et al., 2018
Metiocarb	Espanya	2.58 – 3.23	Masiá et al., 2015
	Espanya	1.2 – 2.5	Ccancapa et al., 2016
	Espanya	<0.2 – 10	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.23 – 1.49	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	50 – 130	Barbieri et al., 2020
	Grècia	nd – 225	Papadakis et al., 2018
	Suècia	nd – 70	Kreuger et al., 2010

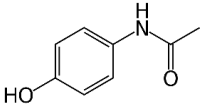
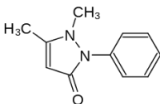
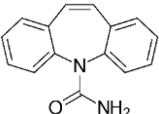
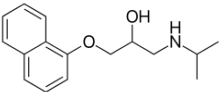
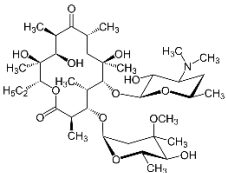
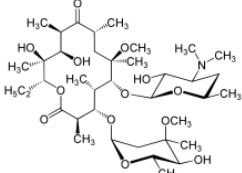
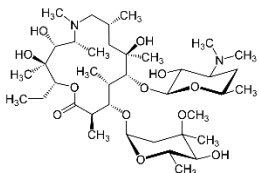
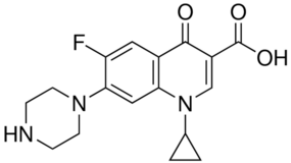
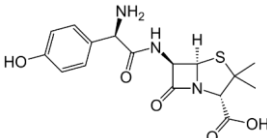
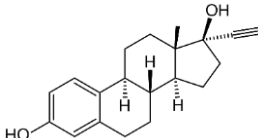
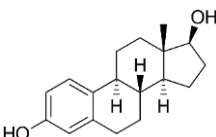
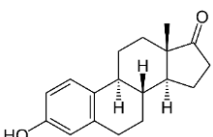
nd = no detectat

1.3.2.2. Fàrmacs

En la present Tesis s'han estudiat 14 fàrmacs pertanyents a diferents famílies: diclofenac, ibuprofè (*antiinflamatoris*), paracetamol, antipirina (*analgèsics*), eritromicina, azitromicina, claritromicina, ciprofloxacina, amoxicil·lina (*antibiòtics*), carbamazepina (*antiepilèptic*), propranolol (*β-bloquejant*), 17-α-etinilestradiol, 17-β-estradiol i estrona (*hormones*). A la **Taula 1.7** es mostra la seva estructura i fórmula química, pes molecular i algunes de les seves propietats fisicoquímiques.

Taula 1.7 Estructura i propietats fisicoquímiques dels fàrmacs estudiats en aquesta Tesi.

Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}	Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}
<p><i>Diclofenac</i></p> 	<p>C₁₄H₁₁Cl₂NO₂ 296.1 g/mol 2.4 mg/L 4.5</p>	<p><i>Ibuprofè</i></p> 	<p>C₁₃H₁₈O₂ 206.3 g/mol 21 mg/L 4.0</p>

<p><i>Paracetamol</i></p>  <p>$C_8H_9NO_2$ 151.1 g/mol 14.0 g/L 0.46</p>	<p><i>Antipirina</i></p>  <p>$C_{11}H_{12}N_2O$ 188.2 g/mol 51.9 g/L 0.38</p>
<p><i>Carbamazepina</i></p>  <p>$C_{15}H_{12}N_2O$ 236.27 g/mol 18.0 mg/L 2.4</p>	<p><i>Propranolol</i></p>  <p>$C_{16}H_{21}NO_2$ 259.34 g/mol 61.7 mg/L 3.5</p>
<p><i>Eritromicina</i></p>  <p>$C_{37}H_{67}NO_{13}$ 733.93 g/mol 4.2 mg/L 3.1</p>	<p><i>Claritromicina</i></p>  <p>$C_{38}H_{69}NO_{13}$ 747.95 g/mol 1.7 mg/L 3.2</p>
<p><i>Azitromicina</i></p>  <p>$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ 748.98 g/mol 2.4 mg/L 4.0</p>	<p><i>Ciprofloxacina</i></p>  <p>$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ 331.3 g/mol 30 g/L 0.28</p>
<p><i>Amoxicil·lina</i></p>  <p>$C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 365.4 g/mol 3.4 g/L 0.87</p>	<p><i>17-α-etinilestradiol</i></p>  <p>$C_{20}H_{24}O_2$ 296.4 g/mol 11.3 mg/L 3.7</p>
<p><i>17-β-estradiol</i></p>  <p>$C_{18}H_{24}O_2$ 272.4 g/mol 3.9 mg/L 4.0</p>	<p><i>Estrona</i></p>  <p>$C_{18}H_{22}O_2$ 270.4 g/mol 30 mg/L 3.1</p>

Mf: fórmula molecular; Mw: pes molecular

Els productes farmacèutics representen una de les fites més importants en el desenvolupament científic humà: han incrementat l'esperança de vida, han curat milions de malalties mortals i han contribuït de manera molt significativa a millorar la qualitat de vida de les persones, convertint-los en un element crucial de la medicina moderna. Actualment, s'estima que a tot el món s'administren al voltant de 4.000 ingredients actius, ja sigui mitjançant medicaments amb prescripció, medicaments sense prescripció i medicaments veterinaris, els quals són produïts i consumits a un ritme aproximat de 100.000 tones anuals (Lindim et al., 2017). A més a més, s'espera que la producció i ús de productes farmacèutics augmenti al llarg dels pròxims anys degut a l'increment de la població a nivell mundial, la millora de l'accés al sistema sanitari als països en desenvolupament i l'envelliment de la població als països industrialitzats, entre d'altres (IMS, 2015; Klein et al., 2018). Aquesta producció i ús massiu és el que ha conduït a la seva aparició i catalogació com a contaminants ambientals (Halling-Sorensen et al., 1998; Zuccato et al., 2000), ja que tot i que molts fàrmacs no presenten una elevada persistència al medi ambient, la seva introducció continuada en quantitats petites però significatives fa que molts d'ells es considerin "pseudo-persistents" (Daughton, 2004).

Així doncs, al llarg de les últimes dècades s'ha detectat la presència de residus farmacèutics en tot tipus de matrius ambientals de tots els continents (Hughes et al., 2013; Li, 2014; Kim et al., 2011; Du and Liu, 2012; Christou et al., 2017), incloses les regions polars (Esteban et al., 2016; González-Alonso et al., 2017). Concretament, la contaminació produïda per la presència de productes farmacèutics al medi aquàtic ha estat reconeguda com un problema mediambiental emergent, fet que ha conduït a una àrea d'estudi denominada PiE (*Pharmaceuticals in the Environment*) (Daughton, 2016). La indústria farmacèutica els denomina APIs (*Active Pharmaceutical Ingredients*) per a indicar que són molècules farmacològicament actives, resistents a la degradació, altament persistents al medi aquàtic i que, potencialment, poden causar efectes adversos als organismes, així com un impacte negatiu a la salut humana (Kümmer, 2009). A més a més, aquestes substàncies presenten una sèrie de característiques que els diferencien dels contaminants químics industrials convencionals (Rivera-Utrilla et al., 2013):

- (a) En general tenen masses moleculars inferiors a 500 Da.
- (b) Inclouen compostos químicament complexos, amb una gran varietat de pesos moleculars, estructures, formes i funcionalitat.

- (c) Són molècules polars, amb més d'un grup ionitzable. El grau de ionització i les seves propietats depenen del pH del medi.
- (d) Tenen propietats lipofíliques i són moderadament solubles en aigua.
- (e) Tenen la capacitat de persistir al medi ambient, acumular-se en els organismes vius, i romandre biològicament actives.
- (f) Posteriorment a la seva administració, les molècules són absorbides, distribuïdes i sotmeses a reaccions metabòliques, les quals poden modificar la seva estructura química.

Després de l'administració oral, parenteral o tòpica, els ingredients actius són excretats, ja sigui en la mateixa forma activa o com a substància metabolitzada, i com a conseqüència, una gran part d'aquestes substàncies arriba als sistemes de clavegueram, i posteriorment a les EDAR. Com ja hem mencionat anteriorment, les instal·lacions de tractament d'aigües residuals convencionals, inclosos els processos de fangs activats, no aconsegueixen eliminar en la seva totalitat els fàrmacs de les aigües residuals ([Deblonde, 2011](#)), i com a conseqüència, aquestes substàncies són abocades directa i constantment als cossos d'aigua pròxims a les EDAR, essent aquesta una de les principals fonts d'accés d'aquestes substàncies al medi aquàtic ([Loos et al., 2013](#)). A més a més, s'ha demostrat que les instal·lacions de fabricació de productes farmacèutics són responsables de la presència de principis actius a les corrents d'aigües pròximes a la seva ubicació ([Larsson, 2014](#)). Pel que fa als fàrmacs utilitzats en medicina veterinària, aquests són excretats directament a les aigües superficials o al sòl, des d'on poden ser desadsorbits i arribar als cossos d'aigua pròxims, ja que la majoria d'aquests compostos són solubles en aigua.

Un cop els fàrmacs arriben al medi ambient mitjançant qualsevol de les vies mencionades anteriorment, el seu comportament i destí pot variar significativament en funció de les propietats fisicoquímiques d'aquests. La majoria de fàrmacs tenen grups funcionals acídics i/o bàsics i, per tant, al medi ambient es poden trobar en la seva forma aniònica, catiònica, neutral o zwitteriònica, depenent del pKa i el log K_{ow} d'aquests, els quals poden variar considerablement entre els diferents tipus de

fàrmacs (**Taula 1.7**). Aquests paràmetres també influeixen en el comportament dels fàrmacs al medi aquàtic, degut a que afecten a la seva capacitat per ser adsorbits al sòl i/o degradats mitjançant processos d'hidròlisi, fotòlisi i biodegradació (Pal et al., 2010). El seu comportament també depèn de paràmetres mediambientals com són el pH, temperatura i llum solar, els quals actuen com a catalitzadors de diversos processos de degradació/atenuació (Li, 2014). L'atenuació és veu afectada per la dilució i l'adsorció als sòls, sediments i partícules en suspensió (Kunkel and Radke, 2012). Així doncs, la fotodegradació, biodegradació i adsorció als sòls i sediments actuen com a rutes d'eliminació dels compostos farmacèutics dels cossos d'aigua superficials. No obstant, el fet que els fàrmacs estiguin pensats per ser persistents en vers als microbis (especialment els antibiòtics), redueix l'eliminació d'aquests front a la biodegradació. En canvi, la presència de grups funcionals fotosensibles a la seva estructura química fa que la degradació fotoquímica sigui una ruta d'eliminació de fàrmacs molt important en aigües superficials (Fatta-Kassinos et al., 2011).

Tot i que la presència de productes farmacèutics en aigües residuals i superficials d'Europa i els Estats Units ja es va reportar al llarg de la dècada de 1960 (Stumm-Zollinger and Fair, 1965), la preocupació sobre el risc potencial que aquestes substàncies suposen per als ecosistemes aquàtics i per a la salut humana no va generar gaire interès fins a finals dels anys 90 (Daughton and Ternes, 1999), després que es relacionés la presència de productes farmacèutics a l'aigua de riu amb la feminització dels peixos que habitaven aigües avall de les instal·lacions depuradores d'aigua (Larsson et al., 1999). La consciència pública sobre aquest fet va augmentar després que en el primer estudi realitzat a nivell nacional als EUA és demostrés la presència de contaminants orgànics, inclosos fàrmacs, al 80% dels 139 cossos d'aigua estudiats en aquell país, els quals rebien efluents d'EDAR (Kolpin et al., 2002). En un altre estudi realitzat posteriorment, es va avaluar la presència de contaminants orgànics a les aigües subterrànies de 18 estats, en el qual és va detectar la presència de 35 fàrmacs (Barnes et al., 2008). En una investigació duta a terme a finals dels anys 90 a Alemanya, es van detectar el 80% dels 32 fàrmacs estudiats en efluents d'almenys una de les plantes de tractament d'aigües residuals estudiades. En aquest estudi també es van determinar 20 fàrmacs i quatre metabòlits a diferents rius i corrents d'aigua d'aquell país (Ternes, 1998). En un altre estudi a nivell nacional realitzat al Japó, es va avaluar la presència de 12 antibiòtics en l'aigua de 37 rius d'aquell país, en el qual es va trobar que la suma de les seves concentracions arribava fins als 626

ng/L, amb una concentració mitjana de 7.3 ng/L, sent els antibiòtics macròlids els detectats a concentracions més elevades (Murata et al., 2011). A Sèrbia es va dur a terme un estudi exhaustiu sobre la presència de fàrmacs en diferents matrius aquoses, incloent aigua superficial (Petrovic et al., 2014). En aquesta matriu es van detectar 34 dels 81 fàrmacs avaluats, sent la carbamazepina el compost detectat més freqüentment (72.7 %) i la claritromicina el compost present amb una concentració més elevada (616 ng/L).

Actualment, la contaminació del medi aquàtic degut a la presència de fàrmacs és motiu de gran preocupació a molts països, fet que s'ha traduït en un increment de la investigació en aquest camp (Fatta-Kassinos et al., 2011; aus der Beek et al., 2016), i com a conseqüència, un nombre creixent d'estudis han demostrat que els fàrmacs estan presents a les aigües de tot el món. Així doncs, en una avaluació global es va reportar la presència de 203 productes farmacèutics en aigües superficials de 41 països (Hughes et al. 2013). En una altra revisió efectuada a més de 1000 publicacions internacionals, s'ha reportat la presència de més de 600 substàncies farmacèutiques actives (o els seus metabòlits o productes de transformació) en aigües de 71 països d'arreu del món (Figura 1.3) (IWW ,2014).

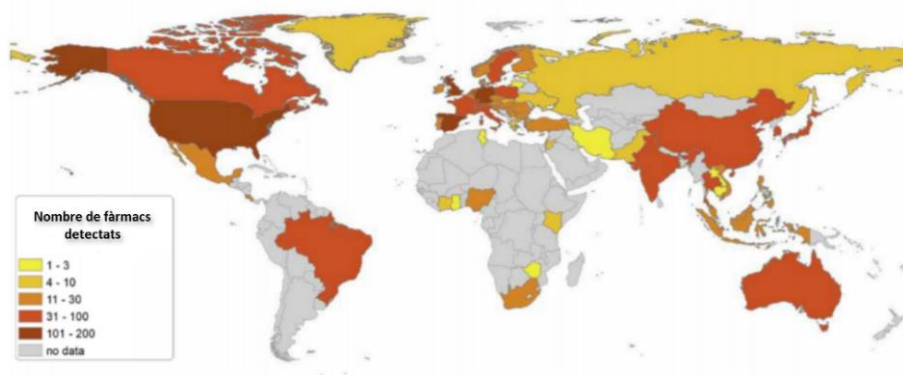


Figura 1.3 Incidència global de fàrmacs (IWW 2014).

Aquestes revisions recents evidencien la desproporció existent en quant a la informació sobre la presència de fàrmacs en els cossos d'aigua de tot el món, ja que la majoria de monitoratges s'han dut a terme en una reduïda quantitat d'àrees, regions i/o països. Com es pot observar a la **Figura 1.3**, la majoria d'estudis s'han dut

a terme a països d'Europa Occidental (Espanya, Regne Unit i Alemanya com a màxims representants) i els Estats Units. Pel que fa al continent asiàtic, la majoria d'estudis s'han dut a terme principalment a la Xina o al Japó. A més a més, la majoria d'estudis realitzats a la Xina és concentren en petites regions del país, localitzades en zones de gran densitat poblacional que contenen les principals zones industrials, o a les grans ciutats costeres (Bu et al., 2013). Una dada encara més significativa és que de les 176 províncies presents als països asiàtics, només 6 d'elles sumen una contribució superior al 50% de tota la informació recopilada en aquest continent. Per a la resta del món, els estudis publicats són molt limitats o inexistents. A la majoria de països, incloent països de gran extensió superficial com són el Brasil o Austràlia, s'han publicat molt pocs estudis sobre la presència de fàrmacs al medi ambient. Tot i que la majoria de descobriments s'han publicat a països industrialitzats, les campanyes de monitorització estan guanyant protagonisme als països en desenvolupament i emergents (Segura et al., 2015; Fekadu et al., 2019). Així doncs, s'ha reportat la presència de fàrmacs en algunes masses d'aigua de l'Índia i el Pakistan (Balakrishna et al., 2017; Ashfaq et al., 2017), i en alguns països d'Àfrica (Madikizela et al., 2017). A la **Taula 1.8** s'inclou un recull dels nivells de concentració trobats pels fàrmacs inclosos en aquesta Tesi detectats més freqüentment en aigües superficials de diferents països a tot el món.

A més a més, degut a que aquests compostos no estan regulats, no hi ha cap requeriment legal per al seu monitoreig per part de les autoritats responsables de les conques hidrogràfiques i, per tant, hi ha alguns rius i molts compostos farmacèutics pels quals encara no existeix informació. En l'estudi publicat per Hughes et al. 2013 es va estimar que menys d'un 4% dels fàrmacs aprovats per ús a diferents països del món han estat analitzats i/o detectats en cossos d'aigua dolça. A més a més, aquest estudi remarca que més d'un 50% dels estudis publicats sobre la presència de fàrmacs al medi aquós, fins al Març de 2011, corresponen únicament a 14 compostos pertanyents a diferents grups terapèutics com els antibiòtics, analgèsics, antiepilèptics i fàrmacs cardiovasculars. Així doncs, aquest biaix en la informació planteja moltes qüestions respecte a l'impacte real que ocasiona la presència de fàrmacs al medi ambient a nivell mundial (Acuña et al., 2020). Tot i que actualment existeix una quantitat abundant de bibliografia sobre la presència de fàrmacs al medi ambient, la realitat és que segueix existint un gran desconeixement sobre els efectes que aquesta pot ocasionar, especialment degut a les mesclades d'aquets compostos (Petrie et al., 2015; Vasquez et al., 2014). Hi ha alguns estudis

que ja han reportat possibles efectes sobre la flora i la fauna degut a l'exposició tant aguda com crònica als fàrmacs (Huggett et al., 2002; Liu et al., 2009; Ebert et al., 2011; Brodin et al., 2013; Adeel et al., 2017). En canvi, degut a que les concentracions de fàrmacs detectades en aigua de consum solen ser de l'ordre dels ng/L, molt per sota de la seva dosis terapèutica, els seus possibles efectes sobre la salut humana es consideren negligibles. No obstant, els efectes de l'exposició a aquests nivells a llarg termini segueixen sent desconeguts (Benson et al., 2017; Howdeshell et al., 2017). En gran part, aquesta falta d'informació sobre els efectes tòxics d'aquestes substàncies sobre els ecosistemes i la salut de les persones és el que dificulta l'establiment d'unes normes i pautes sobre la presència de fàrmacs en matrius mediambientals.

Taula 1.8 Fàrmacs determinats en aigües superficials de tot el món

Substància	País	Interval conc. (ng/L)	Referències
Diclofenac	Espanya	22 – 84	Matamoros et al., 2010
	Espanya	nd – 148	da Silva et al., 2011
	Espanya	20 – 330	García-Lor et al., 2011
	Espanya	nd – 260	López-Serna et al., 2012
	Espanya	<4 – 292	Boleda et al., 2013
	Espanya	83.7 – 445.2	Proia et al., 2013
	Espanya	<0.4 – 436	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.33 – 446	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	nd – 49	Carmona et al., 2014
	Espanya	nd – 939	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 3224	Sousa et al., 2019
	Portugal	nd – 38.0	Paíga et al., 2016
	Itàlia	nd – 120	Patrolecco et al., 2013
	Suïssa	50 – 370	Singer et al., 2010
	Anglaterra	<0.96 – 253	Wilkinson et al., 2017
	Gales	<0.5 – 85	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<0.5 – 154	Petrie et al., 2015
	Croàcia	0.06 – 4.62	Cesen et al., 2019
	Sèrbia	nd – 324	Petrovic et al., 2014
	República Txeca	<0.20 – 1080	Marisk et al., 2017
Japó	nd – 140	Komori et al., 2013	
Mèxic	258 – 2470	Rivera-Jaimes e al., 2018	

	Argentina	34 – 145	Valdés et al., 2016
	Xina	2.8 – 58.4	Lv et al., 2014
	Xina	2.1 – 230.5	Ma et al., 2016
	Xina	7.8 – 170	Dai et al., 2015
	Xina	nd – 1.5	Yan et al., 2015
	Aràbia Saudita	nd – 1390.0	Picó et al., 2020
	Pakistan	100 – 4400	Scheurell et al., 2015
	Malasia	nd – 15.49	Praveena et al., 2018
	Kenia	nd – 730	K'oreje et al., 2016
	Nigèria	<1 – 200	Ebele et al., 2020
	Sud Àfrica	1010 – 10200	Gumbi et al., 2017
Paracetamol	Espanya	nd–872	da Silva et al., 2011
	Espanya	nd – 712	López-Serna et al., 2012
	Espanya	10.9 – 824.3	Proia et a., 2013
	Espanya	116 – 1289	Boleda et al., 2013
	Espanya	nd – 197	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 527	Paíga et al., 2016
	Anglaterra	<0.93 – 415	Wilkinson et al., 2017
	Gales	<0.5 – 2382	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<1.5 – 1388	Petrie et al., 2015
	Japó	nd – 85	Komori et al., 2013
	Xina	nd – 197	Lv et al., 2014
	Xina	0.5 – 445.6	Yan et al., 2015
	Singapur	<4 – 159	You et al., 2015
	Mèxic	258 – 2470	Rivera-Jaimes et al., 2018
	Aràbia Saudita	105.1 – 3069.1	Picó et al., 2020
Kenia	nd – 106970	K'oreje et al., 2016	
Nigèria	1 – 12430	Ebele et al., 2020	
Ibuprofè	Espanya	14 – 47	Matamoros et al., 2010
	Espanya	nd – 541	da Silva et al., 2011
	Espanya	<280 – 939	García-Lor et al., 2011
	Espanya	94.8 – 642.0	Proia et al., 2013
	Espanya	19 - 1440	Boleda et al., 2013
	Espanya	nd – 830	Carmona et al., 2014
	Portugal	nd – 1317	Paíga et al., 2016
	Itàlia	95 – 210	Patrolecco et al., 2013
	Croàcia	1.46 – 262	Cesen et al., 2019

	Sèrbia	nd – 346	Petrovic et al., 2014
	República Txeca	<0.16 – 3210	Marisk et al., 2017
	Gales	<0.3 – 100	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	1 – 2370	Petrie et al., 2015
	Mèxic	nd – 2835	Rivera-Jaimes et al., 2018
	Xina	0.5 – 242.0	Lv et al., 2014
	Xina	0.86 – 115.8	Yan et al., 2015
	Xina	nd – 19.8	Ma et al., 2016
	Àrabia Saudita	nd – 2407.0	Picó et al., 2020
	Kenia	nd – 17440	K'oreje et al., 2016
	Nigèria	<4 – 2740	Ebele et al., 2020
	Sud Àfrica	524 – 17600	Petrovic et al., 2014
Antipirina	Espanya	nd – 10.2	da Silva et al., 2011
	Espanya	nd – 37.5	López-Serna et al., 2012
	Espanya	7.9 – 94.0	Proia et al., 2013
	Espanya	nd – 1984	Fonseca et al., 2020
	Sèrbia	nd – 12.5	Petrovic et al., 2014
	Xina	nd – 295	Lv et al., 2014
	Xina	nd – 25.8	Wang et al., 2015b
Carbamazepina	Espanya	64 – 77	Matamoros et al., 2010
	Espanya	nd – 53.8	da Silva et al., 2011
	Espanya	112 – 67715	Valcárcel et al., 2011
	Espanya	3 – 176	García-Lor et al., 2011
	Espanya	2.26 – 90.4	López-Serna et al., 2012
	Espanya	35.3 – 278.2	Proia et al., 2013
	Espanya	nd – 26	Fonseca et al., 2020
	Portugal	24.9 – 214	Paíga et al., 2016
	Itàlia	63 – 75	Patrolecco et al., 2013
	Gales	<0.5 – 356	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<0.5 – 251	Petrie et al., 2015
	Croàcia	2.69 – 18.4	Cesen et al., 2019
	Sèrbia	nd – 35.5	Petrovic et al., 2014
	Japó	nd – 62	Komori et al., 2013
	Mèxic	8 – 476	Rivera-Jaimes et al., 2018
	Argentina	15 – 113	Valdés et al., 2016
	Xina	nd – 24.5	Lv et al., 2014
Xina	0.8 – 6.4	Ma et al., 2016	

	Xina	nd – 189	Dai et al., 2015
	Xina	0.41 – 10.3	Yan et al., 2015
	Xina	nd – 21.3	Wang et al., 2015b
	Kenia	nd – 430	K'oreje et al., 2016
	Nigèria	<1 – 342	Ebele et al., 2020
Propranolol	Espanya	nd – 18.8	López-Serna et al., 2012
	Espanya	8.8 – 70.4	Proia et al., 2013
	Gales	<0.5 – 40	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<0.5 – 107	Petrie et al., 2015
	Sèrbia	nd – 10.4	Petrovic et al., 2014
	Xina	nd – 0.9	Lv et al., 2014
	Xina	nd – 37	Dai et al., 2015
	Nigèria	<1 – 12	Ebele et al., 2020
Eritromicina	Espanya	nd – 42.4	da Silva et al., 2011
	Espanya	<1 – 3847	Valcárcel et al., 2011
	Espanya	0.1 – 45.2	Proia et al., 2013
	Espanya	0.8 – 47	Boleda et al., 2013
	Espanya	nd – 98	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.18 – 20.8	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	nd – 122	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 428	Sousa et al., 2019
	França	4 – 131	Dinh et al., 2011
	Gales	<0.5 – 351	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<0.5 – 159	Petrie et al., 2015
	Croàcia	nd – 5300	Ivešić et al., 2017
	Sèrbia	nd – 292	Petrovic et al., 2014
	Japó	nd – 123	Murata et al., 2011
	Xina	nd – 381.5	Tong et al., 2014
	Xina	1.41 – 156	Yan et al., 2015
	Xina	nd – 22.3	Wang et al., 2015b
	Vietnam	nd – 2246	Hoa et al., 2011
	Líbia	<27 – 2806	Mokh et al., 2017
	Nigèria	<1 – 275	Ebele et al., 2020
Claritromicina	Espanya	<2 – 36.9	da Silva et al., 2011
	Espanya	130 – 1727	Valcárcel et al., 2011
	Espanya	6.12 – 141	López-Serna et al., 2012
	Espanya	13.5 – 232.2	Proia et al., 2013

	Espanya	2 – 54	Boleda et al., 2013
	Espanya	nd – 287	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.06 – 293	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	nd – 325	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 264	Sousa et al., 2019
	Portugal	nd – 26.8	Paíga et al., 2016
	Sèrbia	nd – 616	Petrovic et al., 2014
	Japó	nd – 233	Murata et al., 2011
	Japó	nd – 470	Komori et al., 2013
	Xina	0.6 – 15.8	Tong et al., 2014
	Xina	nd – 123	Wang et al., 2015b
	Vietnam	nd – 778	Hoa et al., 2011
Azitromicina	Espanya	<13 – 569	Valcárcel et al., 2011
	Espanya	nd – 41.1	López-Serna et al., 2012
	Espanya	3.5 – 7.2	Proia et al., 2013
	Espanya	nd – 18	Boleda et al., 2013
	Espanya	<0.24 – 1493	Gusmaroli et al., 2019
	Espanya	nd – 1617	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 34.9	Sousa et al., 2019
	Portugal	nd – 29.6	Paíga et al., 2016
	Croàcia	nd – 1100	Ivešić et al., 2017
	Japó	nd – 44.5	Murata et al., 2011
	Xina	0.3 – 5.6	Tong et al., 2014
	Xina	2.6 – 166.5	Yan et al., 2015
	Xina	nd – 129	Wang et al., 2015b
	Vietnam	nd – 90.8	Hoa et al., 2011
Ciprofloxacina	Espanya	<6 – 224	Valcárcel et al., 2011
	Espanya	16.9 – 164.6	Proia et al., 2013
	Espanya	nd – 1105	Fonseca et al., 2020
	Portugal	nd – 88.7	Paíga et al., 2016
	França	nd – 135	Dinh et al., 2011
	Sèrbia	nd – 28.2	Petrovic et al., 2014
	Argentina	nd – 36	Valdés et al., 2016
	Xina	nd – 18	Tong et al., 2014
	Malasia	52.50 – 299.88	Praveena et al., 2018
	Kenia	<12 – 509	Ngumba et al., 2016
Amoxicil·lina	França	nd – 68	Dinh et al., 2011

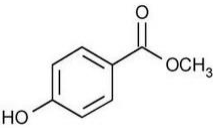
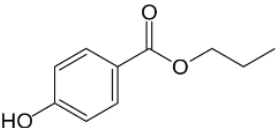
	Gales	<10 – 622	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Regne Unit	<2.5 – 245	Petrie et al., 2015
	Malasia	nd – 7.81	Praveena et al., 2018
	Nigèria	nd – 272150	Ebele et al., 2020
17- α -etinilestradiol	Espanya	<0.08 – 6.90	Gusmaroli et al., 2019
	Itàlia	2.5 – 4.5	Ciofi et al., 2013
	Anglaterra	<0.98 – 10.2	Wilkinson et al., 2017
	Estats Units	nd – 831	Kolpin et al., 2002
17- β -estradiol	Espanya	nd – 30	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.15 – 1.36	Gusmaroli et al., 2019
Estrona	Estats Units	nd – 93	Kolpin et al., 2002
	Espanya	36 – 54	Matamoros et al., 2010
	Espanya	nd – 34	Rubirola et al., 2017
	Espanya	<0.08 – 6.90	Gusmaroli et al., 2019
	Itàlia	0.5 – 1.5	Ciofi et al., 2013
	Estats Units	nd – 112	Kolpin et al., 2002

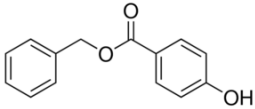
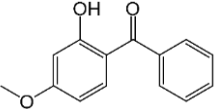
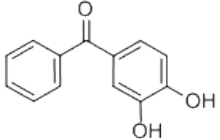
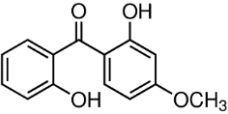
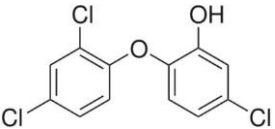
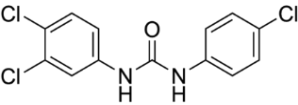
nd = no detectat

1.3.2.3. Productes d'higiene personal (PCPs)

En la present Tesi s'han estudiat 8 PCPs pertanyents a diferents famílies: metilparaben, propilparaben, benzilparaben (*conservants*); 3-benzofenona, 2,4-dihidroxybenzofenona i 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona (*filtres UV*); triclosan i triclocarban (*desinfectants*). A la **Taula 1.9** es mostra la seva estructura i fórmula química, pes molecular i algunes de les seves propietats fisicoquímiques.

Taula 1.9 Estructura i propietats fisicoquímiques dels PCPs estudiats en aquesta Tesi.

Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}	Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}
<i>Metilparaben</i> 	C ₈ H ₈ O ₃ 152.1 g/mol 2500 mg/L 1.9	<i>Propilparaben</i> 	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ 180.2 g/mol 500 mg/L 3.0

<p><i>Benzilparaben</i></p>  <p>$C_{14}H_{12}O_3$ 228.2 g/mol 135 mg/L 3.6</p>	<p><i>3-Benzofenona</i></p>  <p>$C_{14}H_{12}O_3$ 228.2 g/mol 68.6 mg/L 3.8</p>
<p><i>2,4-Dihidroxybenzofenona</i></p>  <p>$C_{13}H_{10}O_3$ 214.2 g/mol 413.4 mg/L 2.9</p>	<p><i>2,2'-dihidroxí-4-metoxibenzofenona</i></p>  <p>$C_{14}H_{14}O_4$ 244.2 g/mol 52.7 mg/L 3.9</p>
<p><i>Triclosan</i></p>  <p>$C_{12}H_7Cl_3O_2$ 289.5 g/mol 10 mg/L 4.76</p>	<p><i>Triclocarban</i></p>  <p>$C_{13}H_9Cl_3N_2O$ 315.6 g/mol 0.11 mg/L 4.3</p>

Mf: fórmula molecular; Mw: pes molecular

El nom producte d'higiene personal és un terme genèric que inclou tots els compostos orgànics que s'utilitzen en aquest tipus de productes. Així doncs, els PCPs inclouen un llarg nombre de productes químics sintètics que s'utilitzen en productes quotidians com ara cosmètics, sabons, locions, pastes de dents i/o cremes solars (Montes-Grajales et al., 2017). La indústria cosmètica mundial és un sector de gran envergadura. A principis dels anys noranta, només a alemanya la producció anual de PCPs va superar les 550.000 tones (Daughton and Ternes, 1999), i durant el període comprès entre els anys 1998 i 2010, les vendes mundials de cosmètics (productes de bellesa i higiene personal) es van duplicar, passant de 166.1 a 382.3 bilions de dòlars. Aquest elevat volum de producció i ús fa que l'alliberament d'aquestes substàncies al medi ambient sigui constant i difícilment evitable. Com ja s'ha mencionat anteriorment, les aigües residuals urbanes constitueixen una de les principals fonts d'accés de productes químics d'ús domèstic al medi aquàtic, i els PCPs no en són una excepció. Després del seu ús, els PCPs poden ser absorbits pel cos i excretats per l'orina o rentats directament després de la seva aplicació. Com a conseqüència, quantitats significatives d'aquestes substàncies, juntament amb els seus metabòlits, arriben contínuament a les EDAR urbanes a través dels desaigües (Rodil et al., 2008; Negreira et al., 2009). Atès que la majoria d'aquests compostos no es degraden o

eliminen completament durant el procés de tractament d'aigües residuals (Carballa et al., 2004; Miège et al., 2009), els PCPs són alliberats al medi aquàtic (Liu and Wong, 2013; Yang et al., 2017) ja que, generalment, els efluent de les EDAR són abocats als cossos d'aigua pròxims com ara els rius o els llacs (Nieto et al., 2009). Un cop aquestes substàncies arriben al medi aquàtic, el seu comportament, destí i concentració venen determinats per les seves propietats fisicoquímiques (solubilitat en aigua, Kow, Koc) (Caliman and Gavrilesco, 2009; Ebele et al., 2017) i per altres característiques relacionades amb la seva emissió com poden ser els patrons i hàbits de consum i el flux de descàrrega al medi aquàtic (Dickenson et al., 2011; de García et al., 2013; Yu et al., 2013; Mandaric et al., 2017).

En els darrers 20 anys, la preocupació degut als possibles efectes nocius associats als PCPs i als seus subproductes, els quals poden ser més persistents i tòxics (Bester, 2009; Bledzka et al., 2014), ha anat en augment. Especialment preocupant és la contaminació dels cossos d'aigua per PCPs, degut als possibles efectes tòxics que aquests poden tenir sobre els ecosistemes aquàtics i els éssers humans. Generalment, aquestes substàncies són de naturalesa lipofílica i, per tant, tendeixen a acumular-se a les partícules en suspensió i als sediments (Xie et al., 2019). En un estudi en el qual es van analitzar mescs policíclics en diferents corrents d'aigua de Hessen (Alemanya), es van detectar elevades concentracions d'aquests a les partícules en suspensió (13.000 µg/kg) i en sediments (3.211 µg/kg). No obstant, la concentració d'aquestes substàncies a l'aigua era de l'ordre de pocs ng/L (Tanwar et al., 2014). Degut a aquesta naturalesa lipofílica, els PCPs també es poden acumular al teixit adipós dels organismes vius (Ramirez et al., 2009; Subedi et al., 2012; Tsai et al., 2014; Al-Farsi et al., 2017), inclosos els éssers humans (Geens et al., 2012; Wang et al., 2015), sent el consum de peix contaminat una de les vies a través de les quals els PCPs poden arribar al cos humà (Costa, 2007; Ramaswamy et al., 2011a; Yao et al., 2018; Xie et al., 2019).

Tot i que les concentracions d'aquestes substàncies a les aigües superficials solen ser baixes (de l'ordre de pocs ng/L), la preocupació sobre una exposició crònica a aquesta ha anat en augment. En un estudi realitzat per Brausch and Rand, 2011, es va revisar la concentració de PCPs al medi aquàtic i es van examinar les dades de toxicitat aguda i crònica disponibles per aquests, destacant les principals àrees de preocupació (Brausch and Rand, 2011). En aquest estudi, i tenint en compte les dades disponibles fins aquell

moment, els autors van concloure que només el triclosan i el triclocarban tenen el potencial de causar efectes crònics. Per altra banda, existeixen evidències que suggereixen que altres PCPs com ara els parabens o filtres UV poden actuar com a disruptors endocrins i, per tant, poden tenir la capacitat d'interferir amb el sistema reproductor i el desenvolupament dels organismes aquàtics (Lemini et al., 2003; Gomez et al., 2005). No obstant, la informació disponible sobre els efectes crònics i sub-crònics de l'exposició de la biota als PCPs és molt limitada, i les dades sobre els possibles riscos sobre la salut humana ho són encara més. D'entre els motius que s'enumeren per justificar la manca de dades sobre aquest tema específic s'inclouen els estudis de camp insuficients, la manca de dades sobre la presència en mostres humanes, la manca d'antecedents ecològics i els resultats contradictoris (Molins-Delgado et al., 2014).

Aquesta manca d'informació sobre els efectes adversos dels PCPs, combinats amb el seu ús massiu a nivell global, han ocasionat que un nombre creixent d'estudis avaluin la presència de PCPs en diverses matrius ambientals (Langford et al., 2015; Cunha et al., 2015), inclosos els sistemes aquàtics (Brausch and Rand, 2011; Ebele et al., 2017; Montes-Grajales et al., 2017). En una revisió recent, Montes-Grajales et al. 2017 ha reportat la presència de PCPs en aigües superficials de tots els continents, inclosos l'Àrtic i l'Antàrtida (Figura 1.4). Segons aquest estudi, Espanya i els Estats Units són els països que han reportat la presència d'un nombre major de PCPs al medi aquàtic (amb 42 i 36 compostos respectivament), seguits del Regne Unit i Alemanya (22 i 20 respectivament). Els monitoratges ambientals i la corresponent avaluació del risc s'han dut a terme principalment en els països més desenvolupats, mentre que en els països en desenvolupament aquesta informació segueix sent escassa. Aquest és un fet preocupant, ja que normalment és en aquests països on s'han detectat concentracions més elevades de PCPs en aigües superficials (Santos et al., 2016), degut, principalment, al tractament inadequat de les aigües residuals dut a terme en aquests països (Ramaswamy et al., 2011b; Santos et al., 2016).

A la literatura, els PCPs es poden trobar classificats en cinc grups en funció de les àrees en què s'utilitzen. Aquests són; desinfectants, fragàncies, repel·lents d'insectes, conservants i filtres UV orgànics (Brausch and Rand, 2011). A continuació és defineixen de forma més acurada els tres grups de PCPs que s'han inclòs en aquesta tesis

(conservants, filtres UV i desinfectants), proporcionant informació sobre les seves característiques i presència al medi aquàtic.

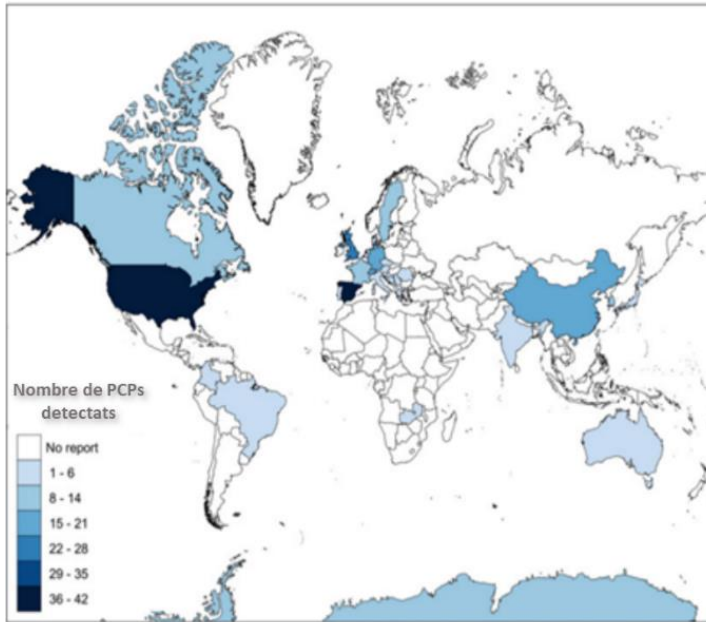


Figura 1.4 Incidència global de PCPs (Montes-Grajales et al., 2017).

Conservants

Els conservants sintètics són una àmplia família de compostos que s'utilitzen per prevenir el creixement de fongs i bacteris. Dintre d'aquesta família, els més utilitzats són els parabens. Els parabens van ser utilitzats per primera vegada durant la dècada de 1920 com a conservants en productes farmacèutics (Liebert, 1984) i, actualment, tot i que segueixen sent àmpliament utilitzats en aquest sector, el seu ús s'ha expandit a altres productes com ara cosmètics, productes alimentaris i productes industrials (Daughton and Ternes, 1999). Els parabens es consideren conservants ideals degut a que posseeixen un ampli espectre d'activitat antimicrobiana, són altament estables en front a la variació del pH, són relativament segurs d'utilitzar i tenen un cost de producció baix (Bledzka et al., 2014). No obstant, a principis dels anys 2000, degut a la publicació de diversos estudis informant de la possible activitat estrogènica dels parabens (Routledge et al., 1998; Oishi,

2002) i al seu potencial carcinogènic (Darbre et al., 2004), alguns fabricants van decidir començar a utilitzar altres tipus de sistemes de conservació, introduint les anomenades “formulacions lliures de parabens”. Tot i així, i tenint en compte només els productes cosmètics, segons informes de l’any 2008, els parabens es podien trobar en més de 22.000 productes (Andersen, 2008), i s’estimava que podien estar presents en aproximadament un 80% dels PCPs que hi havia al mercat mundial (Poulliot et al., 2006). A la Unió Europea l’ús de parabens en cosmètics està regulat per la Directiva 76/768/EEC (EP, 1976), mentre que el seu ús com a additius alimentaris està autoritzat mitjançant la Regulació (CE) No 1333/2008 del Parlament Europeu i del Consell de 16 de Desembre de 2008 sobre additius alimentaris (EP, 2008). Pel que fa a la presència de parabens al medi ambient i, en particular, a les aigües residuals o superficials, no hi ha cap normativa que la reguli.

Actualment hi ha set tipus de parabens en ús: metilparaben (MeP), etilparaben (EtP), propilparaben (PrP), isopropilparaben (i-PrP), butilparaben (BuP), isobutilparaben (i-BuP) i benzilparaben (BzP). Tots els membres d’aquesta classe de compostos comparteixen la mateixa estructura química, amb un anell benzènic i un grup hidroxil i un grup ester en posició para de l’anell. Els diferents membres d’aquesta classe de compostos es diferencien per la longitud de la cadena alquilada (Taula 1.9). Els més utilitzats són el metilparaben i el propilparaben, els quals se solen aplicar als productes de forma conjunta per tal d’augmentar els efectes conservants (Peck, 2006). Amb concordança amb aquest ús majoritari, el MeP i el PrP són els parabens detectats de manera més freqüent i a concentracions més elevades als influents de les EDAR, amb valors de fins a 30 µg/L i 20 µg/L, respectivament (Kasprzyk-Hordern et al., 2008a; González-Mariño et al., 2011; Carmona et al., 2014). Tot i així, les concentracions d’aquests compostos en els fangs de depuradora solen ser baixes, suggerint que els parabens es degraden ràpidament en ambients aquàtics (Liao et al., 2013; Chen et al., 2019; Zhu et al., 2019). Així doncs, degut a que aquests compostos es biodegraden fàcilment en condicions aeròbiques i s’eliminen fàcilment mitjançant els processos de fangs activats, les concentracions de parabens en els efluent de les EDAR solen ser de l’ordre de pocs ng/L (Li et al., 2015; Molins-Delgado et al., 2016; Karthikraj et al., 2017; Mao et al., 2020).

Tot i l’eficient eliminació d’aquets compostos mitjançant els tractaments convencionals aplicats a les EDAR, s’ha reportat la presència de parabens en mostres d’aigua de rius d’arreu del món (Taula 1.10). Així doncs, Peng et al. 2008 ha reportat

concentracions de MeP i PrP de fins a 1062 i 2142 ng/L, respectivament, en aigua de riu a la Xina. Al Brasil, s'ha detectat la presència de MeP en aigua de riu amb una concentració màxima de 2875 ng/L ([dos Santos 2016](#)). En aquest mateix país i també en aigua de riu, [Derisso et al. 2020](#) ha reportat concentracions relativament elevades de MeP (980 ng/L), PrP (7900 ng/L) i BzP (11000 ng/L). Pel que fa a les aigües superficials europees, aquestes substàncies solen trobar-se a concentracions més baixes, fins a 400 ng/L el MeP ([Kasprzyk-Hordern et al., 2008](#)), 145 ng/L el PrP ([Carmona et al., 2014](#)) i 475 ng/L el BzP ([Cesen et al., 2019](#)). A Espanya, [Villaverde et al. 2010](#) va analitzar aigua de riu en la qual va quantificar diferents parabens, amb nivells de concentració d'entre 0.8 i 105 ng/L. Diferents estudis on s'ha analitzat la presència de parabens en mostres d'aigua de diferents àrees d'un mateix riu han reportat grans variacions en la concentració d'aquestes substàncies, les quals han estat atribuïdes a la presència d'efluents d'EDAR i/o a activitats industrials ([Kasprzyk-Hordern et al., 2009](#); [Jonkers et al., 2009](#); [Ramaswamy et al., 2011b](#); [Carmona et al., 2014](#)). Els lixiviats d'abocadors municipals també poden ser una font important d'emissió de parabens. En un estudi realitzat per [Peng et al. 2014](#), entre els quatre parabens investigats en dos lixiviats no tractats, es van detectar el MeP, PrP i el BuP, amb concentracions màximes de 7930, 1820 i 470 ng/L respectivament.

La presència i nivells de concentració de parabens en aigua és molt depenent de l'estació de l'any, tot i que alguns cops s'han observat patrons contradictoris. Així doncs, [Peng et al. 2008](#) va observar concentracions mitjanes de MeP i PrP més elevades durant la temporada seca (82 i 631 ng/L respectivament) que durant a temporada de pluges (12 i 34 ng/L). En canvi, [Jonkers et al. 2009](#) van reportar concentracions més elevades d'aquests durant la temporada de pluges. Les concentracions més elevades observades durant l'època seca s'atribueixen a una menor dilució de les descarregues de les EDAR degut al menor cabal dels rius en aquesta època ([Feng et al., 2019](#)). Per altra banda, en períodes de pluja intensa, les concentracions més elevades de parabens en els rius s'atribueixen al fet que la capacitat de les EDAR durant aquest període es pot veure superada i, com a resultat, una part d'aigua sense tractar és alliberada directament als rius ([Jonkers et al., 2009](#)).

Filtres UV

La preocupació degut a l'exposició a la radiació ultraviolada (UV) ha anat en augment durant els últims anys, i actualment és considerada una amenaça per a la salut pública ja

que pot causar cremades a la pell i l'envelliment prematur d'aquesta, i al risc de desenvolupar càncer de pell (Kim and Choi, 2014). En aquest context, els filtres UV han esdevingut productes químics molt populars, ja que aquests actuen com a protectors contra el fotoenvelliment, la fotocarcinogènesi i la foto-immunosupressió promoguda per la radiació solar UV (Withmore and Morison, 1995; Liardet et al., 2001).

Els filtres UV orgànics són substàncies amb la capacitat d'absorbir la radiació UV degut al seu elevat coeficient d'absorció molar en el rang UVA i UVB, i són freqüentment incorporats a les formulacions d'una gran varietat de PCPs, en quantitats que varien entre el 0.1 i el 10%, amb l'objectiu de protegir la pell de les persones dels efectes negatius de l'exposició a la radiació solar (Rodil and Moeder, 2008). Aquestes substàncies també s'utilitzen habitualment en una àmplia varietat de productes industrials com ara teixits, pintures o plàstics per tal d'evitar la fotodegradació dels polímers i els pigments (Gackowska et al., 2014). En funció de les seves estructures químiques, els filtres UV orgànics es poden dividir en onze grups diferents, com ara les benzofenones, àcids p-aminobenzoics, càmfors, benzotriazoles, salicilats, etc. (Ramos et al., 2015). Entre ells, els derivats hidroxilats de la benzofenona (BPs) són un dels grups més utilitzats, degut, principalment, a les seves excel·lents propietats absorbents (Mao et al., 2019).

Les benzofenones són un grup de cetones aromàtiques, amb una estructura principal formada per dos anells benzènics units per un grup carbonil (Taula 1.9). Actualment es comercialitzen catorze tipus de benzofenones (Guo et al., 2020). Aquestes es diferencien en funció dels substituents presents en els anells aromàtics, els quals també fan variar les seves propietats fisicoquímiques i, per tant, el seu comportament al medi ambient. D'entre les benzofenones, la 3-benzofenona (BP-3), és un dels filtres UV més populars, hi ha estat disponible com a ingredient actiu en protectors solars des de fa més de 40 anys (Kim and Choi, 2014). Segons l'Agència Europea de Productes Químics (ECHA), la BP-3 es fabrica i/o importa a Europa amb un volum d'aproximadament 100-1000 tones anuals (ECHA, Oxybenzone). L'ús d'aquesta substància com a ingredient actiu en productes de protecció solar està permès amb nivells de fins a un 5-6% al Japó, Corea i els EUA i fins a un 10% a Austràlia, Xina i Europa (Sánchez-Quiles and Tovar-Sánchez, 2015). S'estima que gairebé el 65% dels productes de protecció solar contenen BP-3 (EWG). A més, la seva presència ha estat confirmada en més del 80% d'entre 231 productes de cura personal en ús a la Xina i els EUA, amb concentracions de fins a 1,48 mg/g (Liao and Kannan, 2014).

Degut a aquest elevat consum, les BPs arriben contínuament al medi aquàtic a través, principalment, de dues vies; aportacions directes com a conseqüència de les activitats aquàtiques recreatives, i aportacions indirectes a través dels efluentes de les EDAR urbanes i industrials (Giokas et al., 2007; Brausch and Rand, 2011; Pal et al., 2014; Ramos et al., 2015), sent aquesta última la més important. Per exemple, Kasprzyk-Hordern et al., 2009 va reportar concentracions de fins a 13248 µg/L de 4-benzophenona a l'influent d'una EDAR situada a les proximitats del riu Taff (Regne Unit), amb concentracions de fins a 4309 µg/L a l'efluent d'aquesta. Com a conseqüència, mentre que la concentració mitjana de 4-benzophenona en un punt d'aquell riu situat corrent amunt del punt de descarrega de la EDAR era de 16 µg/L, en un punt situat corrent avall la concentració mitjana augmentava fins als 161 µg/L. Més recentment, Mandaric et al., 2017 ha reportat concentracions de 3-BP de fins a 38.7 ng/L en mostres d'aigua del riu Adige en els punts localitzats corrent amunt de la ciutat de Trento i, en canvi, es van observar concentracions de fins a 5720 ng/L en els punts situats aigües avall. Aquests resultats es van obtenir del mostreig dut a terme durant els mesos d'estiu, mostrant una correlació positiva amb l'increment de la població resident a la zona durant aquests mesos.

En comparació amb els influents de les EDAR, els efluentes solen contenir quantitats més baixes de BPs (Mao et al., 2019), fet que suggereix una eliminació significativa d'aquestes durant el tractament d'aigües residuals. Alguns estudis realitzats fins al moment han indicat un elevat índex d'eliminació (> 60%) de les BPs durant els tractaments aplicats a les EDAR convencionals, reduint d'aquesta manera la quantitat alliberada al medi aquàtic (Balmer et al., 2005; Kasprzyk-Hordern et al., 2009; Rodil et al., 2012; Tsui et al., 2014). Tot i així, la presència de BPs en aigües de riu de tot el món ha estat extensament reportada (Taula 1.10). Els nivells de concentració d'aquestes substàncies a les aigües oscil·len entre els ng/L i els µg/L en funció de les ubicacions, estacions, nivells d'accés públic i condicions de mostreig (Kim and Choi, 2014; Kim et al., 2017; Celeiro et al., 2018; Schneider and Lim, 2019). Les concentracions més elevades de 3-BP determinades fins al moment en aigua de riu han estat reportades en aigües del nord d'Itàlia (5720 ng/L), Hong Kong (5429 ng/L) i la Xina (5390 ng/L). També s'ha reportat la presència de BPs en altres matrius ambientals com ara sediments, fangs de depuradora i/o biota (Gago-Ferrero et al., 2011; Zhang et al., 2011; Langford et al., 2015; Gago-Ferrero et al., 2015b; Tsui et al., 2017; Mao et al., 2018; Cunha et al., 2018), fet que indica que les BPs són persistents i tenen el potencial de bioacumular-se.

Degut a que les BPS tenen la capacitat d'absorbir la radiació UV, no s'espera que la fotòlisis sigui un mecanisme efectiu de dissipació per aquestes substàncies (Rodil et al., 2009; Liu et al., 2011; Li et al., 2016), no obstant, diversos estudis han reportat que alguns filtres UV es poden degradar sota aquest tipus de radiació (De Laurentiis et al., 2013; Vione et al., 2013). Aquest fet es deu, principalment, a la impossibilitat d'aquestes molècules de convertir l'energia absorbida prou ràpidament, de manera que la molècula es manté en la seva forma excitada, augmentant la seva reactivitat química (Díaz-Cruz et al., 2008). Per exemple, en un estudi realitzat per Ivančev-Tumbas et al., 2019 es va poder degradar de manera efectiva la 3-BP en una solució aquosa irradiada amb llum UV durant 4h. Els resultats d'aquest experiment també van demostrar que la fotodegradació de la 3-BP depèn en gran mesura de la presència de matèria orgànica en dissolució (DOC) i anions.

Els efectes de la presència de filtres-UV al medi ambient és un tema de discussió molt actual (Sobek et al., 2013). Un dels motius principals que fa ha ficat aquests compostos al punt de mira de la comunitat científica està relacionat amb la seva toxicitat i la capacitat de causar efectes biològics adversos. Així doncs, s'han reportat múltiples efectes tòxics com ara efectes de disrupció endocrina, genotoxicitat, toxicitat aguda i toxicitat fotoinduida, tant en proves *in vivo* com *in vitro* (Díaz-Cruz and Barceló, 2009; Xiao et al., 2013; Ramos et al., 2015; Schaap and Slijkerman, 2018; Matta et al., 2019).

Respecte a la política d'aigües, ni la Directiva 98/83/CE sobre la qualitat de l'aigua destinada al consum humà, ni la Directiva 2013/39/UE fan referència als filtres-UV. No obstant, degut a l'augment en el coneixement sobre la presència i l'ecotoxicitat d'aquests, és possible que en un futur pròxim la proliferació dels estudis d'avaluació de risc sobre els filtres UV condueixin a imposar límits legals per a alguns compostos d'aquest grup en els efluents d'aigües residuals, per tal de reduir-ne les quantitats abocades als rius.

Desinfectants

Desinfectant i/o antisèptic són termes que s'utilitzen habitualment per designar substàncies químiques amb la capacitat d'inhibir o matar als microorganismes. Aquestes substàncies són àmpliament utilitzades en una gran varietat de productes de consum per tal de suprimir el creixement de bacteris i fongs en aquests. Degut a les seves excel·lents propietats antimicrobianes, el triclosan (TCS) i el triclocarban (TCC) són àmpliament

utilitzats com a desinfectants en una gran varietat de PCPs com ara sabons, pastes de dents, desodorants, cosmètics o cremes per al cuidat de la pell (Zhao et al., 2013). El contingut en pes individual o conjunt d'aquestes dues substàncies en fórmules de PCPs sol oscil·lar entre el 0,1% i el 2% (Chalew and Halden, 2009). Així doncs, l'ús de TCS a la Unió Europea a l'any 2006 es va estimar en 450 tones, el 85% de les quals es va destinar al seu ús en PCPs (EC, 2010), mentre que als Estats Units, el consum combinat de TCS i TCC excedeix les 600 tones (Miller et al., 2008).

Degut a que la majoria dels PCPs són eliminats pel desgua després de ser utilitzats, el TCS i el TCC passen a formar part de les aigües residuals domèstiques que posteriorment seran tractades a les EDAR municipals, o descarregades directament als entorns fluvials (Chalew and Halden, 2009; Ying and Kookana, 2007). A més a més, el TCS i el TCC s'utilitzen habitualment en productes destinats al rentat, com ara sabons o detergents (Reiss et al., 2002). Per tant, una gran quantitat de TCS i TCC es descarrega directament a les plantes de tractament d'aigües residuals (Bester, 2005; Halden and Paull, 2005). El TCS i el TCC són moderadament hidrofòbics i lipòfils amb valors de $\log K_{ow}$ de 4.7 i 4.9 i $\log K_{oc}$ de 4.1 i 4.5, respectivament. Així doncs, durant el tractament d'aigües residuals, i degut a les seves propietats fisicoquímiques, aquestes substàncies es retenir preferentment als llots de depuradora (Zhu et al., 2019; Chen et al., 2019; Juksu et al., 2019). Per exemple, en una anàlisi de fangs de depuradora dels EUA es van detectar el TCC i el TCS a nivells de fins a 441000 i 133000 ng/g, amb concentracions mitjanes de 39433 i 16097ng/g, respectivament (USEPA, 2009). En un altre estudi realitzat a la Xina, aquets compostos van ser detectats en fangs de depuradora en concentracions mitjanes de 8450 ng/g (TCC) i 1090 ng/g (TCS) (Chen et al., 2019). A Europa, en un estudi realitzat per Healy et al., 2019 en el que es van analitzar fangs de depuradora d'Irlanda, el TCC i el TCS es van detectar en concentracions mitjanes de 610 i 80 ng/g, respectivament. Aquestes concentracions significativament més baixes detectades als fangs d'Europa en comparació amb el dels EUA i la Xina es van atribuir a l'ús restringit de TCS a la UE des del 2014, i l'eliminació gradual de TCC per part de les empreses farmacèutiques en els darrers anys (Healy et al., 2019). L'eliminació de TCS i TCC de la fase aquosa durant el tractament d'aigües residuals s'estima en l'interval 75 - 99% (Ying and Kookana, 2007; Kumar et al., 2010; Lozano et al., 2013; Yang et al., 2017; Guerra et al., 2019). En un estudi on es va analitzar la presència de TCS i TCC en quatre EDAR de Georgia (USA), aquests compostos es van detectar a elevades concentracions als influents d'aquestes (fins a 86161 ng/L el

TCS i 36221 el TCC), mentre que les concentracions màximes trobades als efluent arribaven fins als 5370 ng/L (TCS) i 3045 ng/L (TCC), resultant amb una eficiència d'eliminació d'entre el 94 i el 99% pel TCS i d'entre el 80 i el 99% pel TCC (Kumar et al., 2010).

Les fraccions d'aquests compostos que no queden retingudes als llots són descarregades a les aigües superficials a través dels efluent, amb nivells de concentració que oscil·len entre els centenars i els milers de ng/L (Villaverde-de-Sáa et al., 2010; Kumar et al., 2010; Lehutso et al., 2017; Guerra et al., 2019), convertint-se aquests en la principal font d'accés de TCS i TCC al medi aquàtic, juntament amb l'aplicació de biosòlids als camps agrícoles (Sabourin et al., 2009; Lozano et al., 2010; Cha and Cupples, 2009; Sherburne et al., 2016; Healy et al., 2017). En un estudi dut a terme per Wang et al., 2014a on es va avaluar la presència i distribució de TCC i TCS en un riu que rep les descàrregues de dues EDAR, es va observar un increment significatiu de les concentracions d'aquests dos compostos en els punts més pròxims a aquestes descàrregues. Així doncs, la concentració de TCS als punts previs a les descàrregues de les EDAR era de 38 i 77 ng/L, mentre que al punt localitzat immediatament després d'aquestes augmentava fins als 252 i 382 ng/L, respectivament. Pel TCC es va observar un patró similar, amb concentracions de 42 i 62 ng/L abans de les descàrregues i 218 i 294 al punt posterior a les EDAR, respectivament.

El TCS i el TCC han estat detectats a les aigües superficials de tot el món (Taula 1.10), i sovint apareixen a la llista dels compostos orgànics provinents d'aigües residuals detectats més freqüentment al medi ambient (Kolpin et al., 2002; Halden and Paull, 2005). En un monitoratge a nivell nacional dut a terme als Estats Units es va detectar la presència de triclosan en aproximadament el 60% de les corrents avaluades, amb concentracions de fins a 2300 ng/L (Kolpin et al., 2002). També als Estats Units Halden and Paull, 2005 van reportar concentracions de TCS i TCC en aigües superficials de fins a 1600 ng/L i 6750 ng/L, respectivament. En un estudi recent realitzat a Sud Àfrica, s'han reportat concentracions de TCS en aigua de riu de fins a 8720 ng/L (Lehutso et al., 2017), i aquesta substància també ha estat detectada a concentracions superiors als 1000 ng/L en aigües de la Xina i l'Índia (Peng et al., 2008; Vimalkumar et al., 2018). La quantitat de TCS i TCC detectada als rius depèn en gran mesura de la quantitat abocada per les EDAR, la dilució d'aquests en els cossos d'aigua receptors, i l'adsorció als sediments [Wilson et al., 2009; Zhao et al., 2013]. El TCS i el TCC són

persistents al medi ambient, amb vides-mitjanes estimades de 60, 120 i 540 dies en aigua, sòls i sediments, respectivament (Halden and Paull, 2005).

Aquestes substàncies són altament hidrofòbiques i es bioacumulen en organismes que viuen en els sistemes aquàtics exposats als efluent de les EDAR (Coogan et al., 2007; Coogan et al., 2008). Així doncs, alguns organismes indicadors de la qualitat dels cossos d'aigua, com les algues i els crustacis, experimenten exposicions potencialment nocives al TCS i al TCC en aigües superficials que reben les descàrregues d'aigües residuals, ja siguin crues o tractades (Chalew and Halden, 2009). En estudis realitzats al laboratori s'ha demostrat que tant el triclosan com el triclocarban presenten toxicitat aguda i subcrònica en algues, crustacis i peixos que han estat exposats a concentracions similars a les que es poden trobar habitualment al medi ambient (Tamura et al., 2013; Xu et al., 2015). Així doncs, s'ha observat que l'exposició al TCS inhibeix el creixement d'algues, fet que pot alterar les dinàmiques dels ecosistemes aquàtics (Orvos et al., 2002). Aquestes exposicions tòxiques ambientals no són temporals, sinó que s'estenen al llarg de tota la vida útil dels organismes aquàtics i terrestres, inclús a través de múltiples generacions. Com a conseqüència, s'ha observat bioconcentració, bioacumulació i biomagnificació de TCS i TCC en (i a través de) múltiples organismes aquàtics, incloses algues (Coogan et al., 2008; Chalew and Halden, 2009; Tamura et al., 2013), cucs d'aigua (Higgins et al., 2009), peixos (Ramaswamy et al., 2011a; Vimalkumar et al., 2018) i fins i tot dofins (Fair et al., 2009). El TCS i el TCC afecten de manera negativa a la reproducció i el desenvolupament d'alguns peixos (Dann and Hontela, 2011) i cargols (Gegiß et al., 2016), i poden interferir amb l'acció de les hormones tiroïdals en amfibis, fins i tot a concentracions baixes (Veldhoen et al., 2006; Hinthner et al., 2011). El triclosan ha demostrat causar toxicitat aguda a la microbiota aquàtica a concentracions de µg/L, amb valors de toxicitat aguda que oscil·len entre 1,4 µg/L i 3000 µg/L (von der Ohe et al., 2012), i s'ha reportat que les concentracions previstes sense efecte (PNECs) per al TCS i TCC en organismes aquàtics són 50 ng/L i 58 ng/L, respectivament (Zhao et al., 2010). Un altre perill associat a les descàrregues d'aquestes substàncies al medi ambient és que, un cop en aquest, el triclocarban es degrada mitjançant processos aeròbics de fotòlisi i de biodegradació, donant lloc a anilines clorades de naturalesa altament cancerígena (Pycke et al., 2014). Per la seva part, el TCS es pot transformar en metil triclosan, el qual és més persistent i bioacumulable que el propi triclosan (Pycke et al., 2014). També s'ha reportat que el TCS es pot transformar, mitjançant processos fotoquímics, en compostos que formen part de

la família de les dioxines, conegudes per ser de les substàncies químiques més cancerígenes del món (Latch et al., 2003).

Tot i que el TCS i el TCC són tòxics reconeguts, hi ha poca informació sobre els efectes adversos que l'exposició ambiental a aquestes substàncies pot provocar en humans (Olaniyan et al., 2016), ja que es creu que la principal via d'exposició humana a aquestes substàncies és l'aplicació tòpica de PCPs (Queckenberg et al., 2010; Ye et al., 2011), mentre que la ingestió d'aliments o aigua contaminada és considerada una ruta d'exposició minoritària (Wu et al., 2010; Aryal and Reinhold, 2011). Així doncs, tot i que l'exposició ambiental al TCS i al TCC ha cridat l'atenció entre els mitjans de comunicació i el públic en general, la magnitud d'aquestes exposicions s'ha vist eclipsada degut al seu ús en PCPs i productes d'emalatge (Halden et al., 2014), i com a conseqüència, alguns països com Europa o els Estats Units han prohibit o limitat el seu ús en aquest tipus de productes (EC, 2016; FDA, 2016), reduint d'aquesta manera l'exposició humana a aquestes substàncies i les seves emissions al medi ambient (Brose et al., 2019). Així doncs, en un monitoreig dut a terme a diferents EDAR dels Estats Units entre els anys 2012 i 2017 s'ha observat una disminució del 71% i el 72% de TCS i TCC en els influents d'aquestes, així com una disminució del 70% (TCS) i el 80% (TCC) en els biosòlids (Brose et al., 2019).

Taula 1.10 PCPs determinats en aigües superficials de tot el món.

Substància	País	Interval conc. (ng/L)	Referències
Metilparaben	Espanya	nd – 54	Villaverde et al., 2010
	Espanya	nd – 119	Carmona et al., 2014
	Espanya	<0.3 – 42	Ramírez et al., 2012
	Espanya	6 – 208	Garcia-Lor et al., 2012
	Espanya	nd – 19	Gorga et al., 2015
	Portugal	<1.6 – 45	Jonkers et al., 2010
	Itàlia	13.8 – 21.2	Celano et al., 2014
	Suïssa	3.1 – 17	Jonkers et al., 2009
	Anglaterra	<1.41 – 10.8	Petrie et al., 2016
	Gales	<0.3 – 400	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Eslovènia	14.8 – 139.5	Cesen et al., 2019
	Xina	<0.5 – 1062	Peng et al., 2008
	Xina	0.9 – 20.6	Lv et al., 2014

	Xina	0.81 – 920	Li et al., 2016b
	Xina	0.23 – 42.1	Ma et al., 2018
	Japó	25 – 676	Yamamoto et al., 2011
	Japó	<0.8 – 525	Kimura et al., 2014
	Índia	nd – 22.8	Ramaswamy et al., 2011
	Brasil	<1.7 – 2875	Santos et al., 2016
	Brasil	110 – 980	Derisso et al., 2020
	Brasil	<48 – 265	Reichert et al., 2020
	Aràbia Saudita	nd – 27.4	Picó et al., 2020
	Antàrtida	<0.8 – 37.4	Emnet et al., 2015
Propilparaben	Espanya	nd – 105	Villaverde et al., 2010
	Espanya	nd – 145	Carmona et al., 2014
	Espanya	<0.2 – 2.5	Ramírez et al., 2012
	Espanya	2 – 81	Garcia-Lor et al., 2012
	Espanya	nd – 26	Gorga et al., 2015
	Portugal	<0.5 – 64	Jonkers et al., 2010
	Suïssa	<0.5 – 5.8	Jonkers et al., 2009
	Itàlia	22.3 – 28.9	Celano et al., 2014
	Eslovènia	0.81 – 23.4	Cesen et al., 2019
	Gales	<0.2 – 24	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Austràlia	nd – 218	Scott et al., 2014
	Xina	8 – 2142	Peng et al., 2008
	Xina	0.7 – 16.4	Lv et al., 2014
	Xina	nd – 565	Li et al., 2016b
	Xina	nd – 18.8	Ma et al., 2018
	Japó	0.8 – 207	Yamamoto et al., 2011
	Kimura	<0.6 – 181	Kimura et al., 2014
	Índia	nd – 57.0	Ramaswamy et al., 2011
	Brasil	<1.7 – 486	Santos et al., 2016
	Brasil	700 – 7900	Derisso et al., 2020
Brasil	3.2 – 486.6	Reichert et al., 2020	
	Aràbia Saudita	nd – 12.5	Picó et al., 2020
	Antàrtida	<0.8 – 3.0	Emmet et al., 2015
Benzilparaben	Espanya	nd – 2.4	Villaverde et al., 2010
	Espanya	nd – 7.3	Gorga et al., 2015
	Portugal	<0.2 – 0.3	Jonkers et al., 2010
	Suïssa	<0.2 – 4.4	Jonkers et al., 2009

	Eslovènia	175 – 475	Cesen et al., 2019
	Xina	nd – 3.93	Li et al., 2016b
	Xina	nd – 2.25	Ma et al., 2018
	Japó	<0.2 – 2.1	Yamamoto et al., 2011
	Brasil	1900 – 11000	Derisso et al., 2020
	Brasil	<6.9 – 133.1	Reichert et al., 2020
	Antàrtida	<0.5 – 2.3	Emnet et al., 2015
3-Benzophenona	Espanya	nd – 27	Rodil et al., 2008
	Espanya	nd – 37.8	Gago-Ferrero et al., 2013a
	Espanya	5 – 107	Garcia-Lor et al., 2012
	Espanya	<0.5 – 52.2	Molins-Delgado et al., 2017
	Alemanya	<5 – 47	Wick et al., 2010
	Itàlia	6.7 – 13.1	Celano et al., 2014
	Itàlia	<8 – 62	Piovesana et al., 2017
	Itàlia	30.5 – 5720	Mandarić et al., 2017
	Anglaterra	<1.87 – 65.7	Petrie et al., 2016
	Gales	<15 – 44	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Eslovènia	4.48 – 44.2	Cesen et al., 2019
	República Txeca	12 – 67	Gravicova et al., 2013
	EUA	20 – 601	Tsui et al., 2014
	Xina	59 – 5390	Liu et al., 2010
	Xina	0.2 – 37.2	Lv et al., 2014
	Xina	97.3 – 242.6	Li et al., 2017
	Xina	nd – 45.1	Ma et al., 2018
	Xina	28.7 – 95.9	Tang et al., 2018
	Hong Kong	39 – 5429	Tsui et al., 2014
	Japó	24 – 86	Tsui et al., 2014
	Taiwan	1.6 – 39.7	Chung et al., 2015
Singapur	2.3 – 122.6	Mao et al., 2018	
Tailàndia	86 – 166	Tsui et al., 2014	
Antàrtida	<2.6 – 88.4	Emnet et al., 2015	
Àrtic	17 – 33	Tsui et al., 2014	
2,4-Dihidroxybenzofenona (BP1)	Espanya	nd – 7.54	Gago-Ferrero et al., 2013a
	Espanya	nd – 221	Garcia-Lor et al., 2012
	Espanya	<0.5 – 51.8	Molins-Delgado et al., 2017
	Itàlia	nd – 24.0	Piovesana et al., 2017
	Itàlia	13.2 – 25.6	Celano et al., 2014

	Gales	<0.3 – 17	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Alemanya	0.9 – 29	Wick et al., 2010
	EUA	<0.11 – 117	Tsui et al., 2014
	Xina	119.6 – 153.9	Li et al., 2017
	Xina	0.15 – 44.7	Ma et al., 2018
	Hong Kong	82 – 135	Tsui et al., 2014
	Japó	52 – 95	Tsui et al., 2014
	Taiwan	nd – 23.8	Chung et al., 2015
	Singapur	1.0 – 18.2	Mao et al., 2018
	Tailàndia	127 – 166	Tsui et al., 2014
	Antàrtida	<0.8 – 10.3	Emnet et al., 2015
	Àrtic	2.5 – 5	Tsui et al., 2014
2,2'-dihidroxí-4-metoxibenzofenona (BP8)	Itàlia	nd – 3.2	Piovesana et al., 2017
	EUA	29 – 96	Tsui et al., 2014
	Xina	17.5 – 34.3	Li et al., 2017
	Hong Kong	64 – 117	Tsui et al., 2014
	Japó	76 – 96	Tsui et al., 2014
	Tailàndia	63 – 71	Tsui et al., 2014
	Singapur	2 – 10.3	Mao et al., 2018
	Taiwan	nd – 19.7	Chung et al., 2015
	Àrtic	2 – 3.3	Tsui et al., 2014
Triclosan	Espanya	58 – 138	Villaverde et al., 2010
	Espanya	nd – 1	Carmona et al., 2014
	Espanya	<0.17 – 223	Esteban et al., 2014
	Espanya	nd – 19	Gorga et al., 2015
	Itàlia	<0.7 – 161	Palmiotto et al., 2018
	Grècia	<3 – 98	Stasinakis et al., 2012
	Anglaterra	<16.27 – 101	Petrie et al., 2016
	Gales	<5 – 95	Kasprzyk-Hordern et al., 2008
	Alemanya	3.3 – 268	Wick et al., 2010
	Estats Units	nd – 2300	Kolpin et al., 2002
	Estats Units	nd – 1600	Halden et al., 2005
	Estats Units	nd – 105.8	Padhye et al., 2014
	Estats Units	<1.25 – 26.3	Sengupta et al., 2014
	Austràlia	nd – 87	Scott et al., 2014
	Xina	6.5 – 478	Zhao et al., 2010
Xina	48 – 1023	Peng et al., 2008	

	Xina	2.36 – 36.2	Zhao et al., 2013
	Xina	1.8 – 64.5	Lv et al., 2014
	Xina	32 – 294	Wang et al., 2014a
	Xina	nd – 65.6	Ma 2018
	Japó	<2 – 177	Kimura et al., 2014
	Brasil	<0.4 – 415	Santos et al., 2016
	Nigèria	55.1 – 297.7	Inam et al., 2015
	Àràbia Saudita	nd – 33.5	Picó et al., 2020
	Sud Àfrica	nd – 8720	Lehutso et al., 2017
	Antàrtida	<0.5 – 1.7	Emnet et al., 2015
Triclocarban	Espanya	nd – 4	Carmona et al., 2014
	Espanya	<0.036 – 11	Esteban et al., 2014
	Alemanya	<0.5 – 3.5	Wick et al., 2010
	Estats Units	nd – 6750	Halden et al., 2005
	Estats Units	<1.25 – 102	Sengupta et al., 2014
	Austràlia	nd – 58	Scott et al., 2014
	Xina	4.5 – 338	Zhao et al., 2010
	Xina	1.81 – 31.5	Zhao et al., 2013
	Xina	0.3 – 14.1	Lv et al., 2014
	Xina	32 – 382	Wang et al., 2014a
	Índia	2.2 – 1119	Vimalkumar et al., 2018
	Nigèria	35.6 – 232.4	Inam et al., 2015
	Àràbia Saudita	nd – 32.0	Picó et al., 2020
Sud Àfrica	nd – 364	Lehutso et al., 2017	

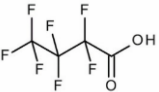
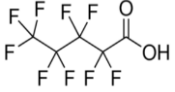

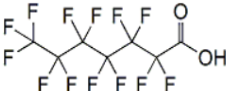






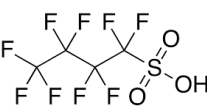



nd = no detectat



1.3.2.4. Substàncies per- i polifluoroalquilades (PFASs)

En la present Tesi s'han estudiat 18 PFASs pertanyents a diferents famílies: àcid perfluorobutanoic (PFBA), àcid perfluoropentanoic (PFPeA), àcid perfluorohexanoic (PFHxA), àcid perfluoroheptanoic (PFHpA), àcid perfluorooctanoic (PFOA), àcid perfluorononanoic (PFNA), àcid perfluorodecanoic (PFDA), àcid perfluoroundecanoic (PFUnDA), àcid perfluorododecanoic (PFDoA) i àcid perfluorotridecanoic (PFTrDA) (**àcids carboxílics perfluorats**), àcid butano-sulfònic (PFBSa), àcid perfluoro-pentano-sulfònic (PFPS), àcid perfluoro-hexano-sulfònic (PFHxS), àcid perfluoro-octano-sulfònic (PFOS), àcid perfluoro-nonano-sulfònic (PFNS), àcid perfluoro-decano-sulfònic (PFDS) (**àcids**

sulfònics perfluorats), àcid 2-(perfluorohexil) etano-1-sulfònic (6:2 FTS) (**fluorotelòmer sulfonat**) i àcid perfluoro-2-propoxipropanoic (PFPrOPra) (**èter carboxílic perfluorat**).

Taula 1.11 Estructura i propietats fisicoquímiques de les PFASs estudiades en aquesta Tesi.

Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}	Nom de la substància Estructura química	Mf Mw Solubilitat Log K _{ow}
PFBA 	C ₄ HF ₇ O ₂ 214.1 g/mol 562.1 g/L 2.8	PFPeA 	C ₅ HF ₉ O ₂ 264.1 g/mol 112.6 g/L 3.43
PFHxA 	C ₆ HF ₁₁ O ₂ 314.1 g/mol 21.7 g/L 4.1	PFHpA 	C ₇ HF ₁₃ O ₂ 364.1 g/mol 4.2 g/L 4.6
PFOA 	C ₈ HF ₁₅ O ₂ 414.1 g/mol 0.77 g/L 5.3	PFNA 	C ₉ HF ₁₇ O ₂ 464.1 g/mol 0.13 g/L 5.9
PFDA 	C ₁₀ HF ₁₉ O ₂ 514.1 g/mol 25 mg/L 6.5	PFUnDA 	C ₁₁ HF ₂₁ O ₂ 564.1 g/mol 4 mg/L 7.15
PFDoA 	C ₁₂ HF ₂₃ O ₂ 614.1 g/mol 0.7 mg/L 7.8	PFTTrDA 	C ₁₃ HF ₂₅ O ₂ 664.1 g/mol 0.2 mg/L 8.2
PFBSa 	C ₄ HF ₉ O ₃ S 300.1 g/mol 30 g/L 3.9	PFPS 	C ₅ HF ₁₁ O ₃ S 350.1 g/mol 6.8 g/L 4.5
PFHxS 	C ₆ HF ₁₃ O ₃ S 400.1 g/mol 2.3 g/L 5.2	PFOS 	C ₈ HF ₁₇ O ₃ S 500.1 g/mol 0.06 g/L 6.4

<p><i>PFNS</i></p> 	<p>$C_9HF_{19}O_3S$</p> <p>550.1 g/mol</p> <p>15.7 mg/L</p> <p>7.1</p>	<p><i>PFDS</i></p> 	<p>$C_{10}HF_{21}O_3S$</p> <p>600.1 g/mol</p> <p>2 mg/L</p> <p>7.7</p>
--	---	--	---

Mf: fórmula molecular; Mw: pes molecular

Les PFASs són una família de compostos químics antropogènics que és caracteritzen per tenir una columna vertebral formada per carbonis alifàtics, els hidrògens dels quals han estat totalment o parcialment substituïts per àtoms de fluor, i un grup funcional terminal. Mentre que en les substàncies perfluorades tots els àtoms d'hidrogen de la cadena de carbonis han estat substituïts per fluor, en les substàncies polifluorades els hidrògens només han estat substituïts parcialment per aquest. Els grups funcionals presents en aquestes molècules poden ser, entre d'altres, àcids carboxílics, àcids sulfònics, àcids fosfònics, sulfonamides o els alcohols de fluorotelòmers (Buck et al., 2011). En funció de la seva estructura és poden classificar en diferents famílies, com ara els àcids perfluorats (PFAAs), els productes basats en fluorotelòmers, les sulfonamides perfluoroalquilades, i els èters carboxílics per- i polifluorats (Buck et al., 2011). Una altra manera de classificar aquestes substàncies es basa en el nombre d'àtoms de carboni que formen la cadena perfluoroalquilada. Segons aquesta classificació, els àcids carboxílics perfluorats (PFCAs) amb un nombre de carbonis superior o igual a vuit, i els àcids sulfònics perfluorats (PFSAs) amb un nombre de carbonis superior o igual a sis, es denominen PFASs de cadena llarga (Buck et al., 2011). En funció del mètode de fabricació utilitzat, les PFASs es produeixen en les seves formes lineals, ramificades o cíclicues. D'entre les moltes formes utilitzades per a produir PFASs existeixen dues rutes sintètiques destacables: el procés de fluoració electroquímica (ECF) i la telomerització. Mentre que els productes de la ECF poden contenir totes les formes (lineals, ramificades i cíclicues), els productes de la telomerització només contenen la forma lineal d'aquests, amb un nombre d'àtoms de carboni parell (Buck et al., 2011).

Degut a l'elevada electronegativitat de l'àtom de fluor, i a la seva mida reduïda, la cadena perfluorada confereix propietats millorades a aquestes molècules en comparació amb els seus homòlegs hidrocarbonats (Krafft and Riess 2015). Així doncs, les PFASs tenen una extraordinària estabilitat química i tèrmica, fet que els permet rendir en condicions extremadament dures, afavorint el seu ús en diverses aplicacions industrials. Al mateix temps, i degut al caràcter hidrofòbic de la cadena fluorocarbonada, i a la presència d'un

grup funcional hidrofílic a la seva estructura, les PFASs són extremadament hidrofòbiques i, al mateix temps lipofòbiques, el qual els hi confereix unes propietats superficials úniques. De fet, moltes de les seves aplicacions es basen en l'aptitud de les cadenes fluorades per repel·lir, essencialment, tot allò que no tingui fluor: aigua, greixos, pols i microorganismes. No obstant, moltes d'aquestes propietats disminueixen, ràpidament, a mesura que disminueix la longitud de la cadena perfluorada. Per aquest motiu, i basant-se en la funcionalitat desitjada i la seva capacitat de producció, moltes empreses han produït un gran nombre de PFASs al llarg del temps, alimentant mercats enormes, molt diversos i difusos (Prevedouros et al., 2006; Wang et al., 2017). Així doncs, les PFASs han trobat múltiples usos en una gran varietat d'aplicacions, tant en processos industrials com en productes de consum (OECD, 2014). Per exemple, les PFASs són àmpliament utilitzades com a recobriments de superfícies en productes tèxtils o d'embalatge a causa de la seva capacitat per repel·lir l'oli i l'aigua. La seva química també fa que siguin molt utilitzats com a tensioactius, o com a additius de processament durant la producció de fluoropolímers. Una de les aplicacions més importants d'aquestes substàncies és el seu ús en escumes ignífuges. A més a més, aquestes substàncies també són importants en àrees com ara la seguretat, l'eficiència energètica, dispositius d'alta tecnologia, salut i/o investigació (OECD, 2014; Krafft and Riess 2015).

Les PFASs es van produir per primera vegada durant els anys quaranta, i la seva explotació comercial es va iniciar poc després. El primer d'aquest tipus de productes en ser produït amb finalitats comercials va ser l'àcid perfluorooctànic (PFOA), l'any 1947, el qual era produït mitjançant el procés de fluoració electroquímica per la companyia 3M (3M, 1995). Uns anys després, aquest compost es va començar a utilitzar en la fabricació de fluoropolímers (Kissa et al., 2001), i el seu volum de producció va augmentar considerablement al llarg dels anys seixanta i setanta al ser introduït, juntament amb altres PFCAs, a les formulacions de les escumes antiincendis. Així doncs, durant la dècada de 1970, les emissions mundials totals de substàncies perfluorades àcides i, especialment de PFOA, s'han estimat entre les 50 i 100 tones (Prevedouros et al., 2006). Per altra banda, s'estima que entre els anys 1951 i 2002 la quantitat global total acumulada de PFCAs amb cadenes amb longitud en l'interval C4-C14 emesa al medi ambient oscil·la entre les 1722 i les 14576 tones (Wang et al., 2014b). Els PFCAs amb cadenes de 8 i 9 carbonis són els homòlegs alliberats en quantitats més elevades, seguits dels PFCAs amb cadenes de 4 i 5

carbonis. En comparació amb aquests, els PFCAs amb cadenes de deu o més carbonis s'emeten en quantitats relativament més baixes (Wang et al., 2014b).

Per la seva banda, el primer acid sulfònic perfluorat (PFSA) en ser sintetitzat va ser l'àcid perfluoro-octano-sulfònic (PFOS), l'any 1949. Mitjançant el procés de ECF, la companyia 3M va començar a produir el precursor sintètic fluorur de sulfonil perfluorooctà (POSF), amb una producció acumulada, entre els anys 1970 i 2002 de 96000 tones (Paul et al., 2009). El POSF es pot utilitzar en una sèrie de reaccions, per produir, per exemple, N-metil i N-etil perfluorooctà sulfonamidoetanol (N-MeFOSE i N-EtFOSE), els quals, històricament, s'han utilitzat per produir revestiments superficials per a productes tèxtils i de paper (Paul et al., 2009). Tot i que el PFOS lineal és el PFSA que s'ha utilitzat de forma majoritària, s'ha reportat l'ús de fins a 89 congèneres, ja siguin lineals i/o ramificats, amb diferents propietats físiques, químiques i toxicològiques (Rayne et al., 2008; Rayne and Forest, 2009). Tots aquests congèneres produïts a partir del POSF han estat considerats com a "equivalents del PFOS", degut a que aquests productes tenen el potencial de degradar-se o transformar-se en PFOS. En canvi, el PFOS és extraordinàriament estable al medi ambient, sense cap mecanisme de degradació conegut en aquest. El PFOS i els seus congèneres s'utilitzen àmpliament en recobriments de teixits, paper i pell; en ceres, pintures, vernissos i productes de neteja per a ús general; en superfícies metàl·liques i catifes. També s'utilitzen en múltiples productes químics fotolitogràfics, en recobriments antireflectants a la indústria dels semiconductors, i com a components en fluids hidràulics utilitzats en l'aviació (Krafft and Riess 2015).

Un altre grup important dintre de la família de les PFASs són els fluorotelòmers, els quals es produeixen des dels anys setanta mitjançant el procés de telomerització. Aquest procés implica la reacció de perfluoroetilè i iodur de perfluorooctil, a partir de la qual és generen iodurs perfluorats lineals amb, generalment, longituds de cadena divisibles per 2. Aquests iodurs perfluorats són utilitzats, posteriorment, com a matèria primera en la fabricació d'àcids carboxílics perfluorats, alcohols fluorotelòmers i olefines fluorotelòmers (Buck et al., 2011). Els materials basats en fluorotelòmers s'utilitzen per produir polímers, tractaments tèxtils, tensioactius, envasos en contacte amb els aliments, recobriments i productes de neteja. També són utilitzats en escumes contra incendis per a ús en focs de combustible líquid (Buck et al., 2011). La producció global anual de fluorotelòmers entre els anys 2000 i 2002 es va estimar entre les 5000 i les 6000 tones

(Prevedouros et al., 2006). Només dos anys després, el 2004, la producció global estimada d'aquests compostos ja havia augmentat fins les 12000 tones anuals (Stock et al., 2010), i l'any 2015 es va reportar una producció de més de 26000 tones, amb una taxa de creixement anual estimada fins l'any 2023 del 12,5% (Ahuja and Mamtani, 2016).

Durant la producció de PFASs i al llarg del cicle de vida dels productes que les contenen, una certa fracció de PFASs és emesa, inevitablement, al medi ambient. La majoria d'aquestes emissions (> 95%) són alliberades directament al medi aquàtic, mentre que les emissions a l'atmosfera s'estima que són força inferiors (<5%) (Paul et al., 2009; Buck et al., 2011). Així doncs, l'aigua és el principal dipòsit de PFASs al medi ambient, i també el seu mitjà de transport més important (Prevedouros et al., 2006; McLachlan et al., 2007). Les fonts d'emissió de PFASs al medi ambient provenen de la seva fabricació, ús i eliminació; de la seva presència com a impureses en substàncies que s'emeten al medi ambient, o de substàncies precursoras que es degraden de manera abiòtica o biòtica en aquest (Buck et al., 2011). En general, hi ha dos vies principals mitjançant les quals les PFASs poden ser alliberades al medi ambient. Aquestes són, les fonts d'emissió directa i les fonts d'emissió indirecta. Les fonts d'emissió directa es refereixen a les emissions d'un PFAS específic com a tal, al llarg del cicle de vida del producte en que ha estat inclòs, des de la seva fabricació, durant el seu ús i fins la seva eliminació, mentre que les fonts d'emissió indirectes es defineixen com les emissions derivades de la transformació dels seus precursors (Buck et al., 2011). Aquestes emissions indirectes són de gran rellevància a l'hora d'estimar les emissions globals de PFASs (Wang et al., 2014), ja que moltes de les PFASs d'ús comú es poden degradar, en condicions medi ambientals, en PFAAs, els quals es consideren els productes de degradació final (Eriksson et al., 2017). Així doncs, tot i que els PFAAs només representen un petit grup de substàncies dins de tot el grup de PFASs (el qual està format per almenys 4000 substàncies diferents (OCDE 2018)), com a productes de degradació final altament persistents d'una gran quantitat d'aquests, els PFAAs són un grup de gran rellevància en relació a l'exposició medi ambiental i humana (Pan et al., 2016; Houtz et al., 2016; Eriksson et al., 2017).

Les PFAS s'introdueixen al medi aquàtic a través de fonts d'emissió puntuals i no puntuals (o difuses). Les instal·lacions de fabricació de productes químics fluorats són les principals fonts d'emissió puntuals de PFASs al medi ambient (Shan et al., 2014; Sun et al., 2016; Gebbink et al., 2017; Boiteux et al., 2017; Newton et al., 2017), mentre que les

emissions provinents de les EDAR municipals i industrials són menys rellevants (Schultz et al., 2006; Sinclair and Kannan, 2006; Huset et al., 2008; Ahrens et al., 2009; Gallen et al., 2018). Per exemple, en l'estudi realitzat per Gebbink et al., 2017 es va analitzar la presència de GenX (un èter carboxílic perfluorat que s'utilitza com a substitut del PFOA en la producció de fluoropolímers), en aigua de riu pròxima a una planta de producció fluoroquímica on s'utilitza aquesta substància. Els resultats obtinguts van mostrar que, mentre la concentració de GenX als punts situats corrent amunt de la planta de producció era <0.2 ng/L, en els punts situats corrent avall aquesta oscil·lava entre 1.7 i 812 ng/L, amb la màxima concentració observada al punt més pròxim a la planta fluoroquímica. Altres fonts d'emissió puntuals són l'aplicació de productes que contenen PFASs en una zona concentrada, com per exemple, les escumes antiincendis de classe B (Moody et al., 2002; Ahrens et al., 2015; D'Agostino and Mabury, 2017; Dauchy et al., 2019) i els lixiviats que es formen en els abocadors (Busch et al., 2010; Yan et al., 2015; Gallen et al., 2017; Lang et al., 2017). En un estudi recent realitzat als EUA en el que es van analitzar 95 mostres de 18 abocadors, es va detectar la presència de PFASs en els lixiviats de més de la meitat dels abocadors avaluats (Lang et al., 2017) i, si els residus generats en aquests abocadors no es gestionen adequadament, els lixiviats poden arribar a contaminar les aigües subterrànies de les proximitats (Yan et al., 2015b). Dintre de les fonts d'emissió de PFASs no puntuals, una de les més importants és la deposició atmosfèrica per via seca i humida, tal i com demostra la detecció de PFASs volàtils en mostres d'aire exterior (Liu et al., 2015; Yao et al., 2016; Lai et al., 2016), fins i tot en regions molt remotes del planeta (Shoeib et al., 2006). Així doncs, els PFASs volàtils entren a l'atmosfera, on es poden degradar formant intermediaris, o transformar-se en PFASs més persistents, com els PFSAs i els PFCAs, els quals, finalment poden acabar al medi aquàtic (Young and Mabury, 2010; Wang et al., 2012; Taniyasu et al., 2013).

El llarg període de temps durant el qual les PFASs s'han produït, el seu ús generalitzat, i la gran quantitat de fonts d'emissió d'aquestes al medi ambient, ha resultat en la detecció de la presència d'una àmplia gamma de PFASs a la majoria de compartiments ambientals de tot el món (Taniyasu et al., 2005; Ahrens et al., 2010; Houde et al., 2011; Goosey and Harrad, 2012; Rotander et al., 2012; Galatius et al., 2013; Zareitalabad et al., 2013; Xu et al., 2014; Ahrens and Bundschuh, 2014; Campo et al., 2015). Un cop al medi ambient, el seu comportament en aquest està fortament influït per les seves propietats fisicoquímiques, les quals varien segons la longitud de la cadena perfluorada i els seus

grups funcionals (Ahrens, 2011). En general, les PFASs existeixen al medi ambient com a espècies aniòniques, zwitteriòniques i neutres. Les PFASs iòniques, com ara els PFCAs i els PFSA, són molt persistents, a causa del fort enllaç entre l'àtom de carboni i fluor (> 450 kJ/mol). Així doncs, aquestes substàncies són extremadament resistents als processos de degradació tèrmica, hidròlisi, fotòlisi i degradació microbiana i del metabolisme (Kissa, 2001; Schultz et al., 2003, Stock et al., 2010). Tenen una elevada solubilitat en aigua, que augmenta al disminuir la longitud de la cadena perfluorada, i degut al seu caràcter àcid existeixen al medi ambient en la seva forma dissociada, carregada negativament. L'acidesa d'aquests compostos disminueix a mesura que augmenta la longitud de la seva cadena. A causa de la baixa pressió de vapor dels ions, aquestes substàncies es troben principalment a l'aigua o adsorbides a les partícules en suspensió, sediments i/o sòl, o bé poden bioacumular-se a través de la xarxa tròfica (Kissa 2001; Prevedouros et al., 2006). Per la seva banda, les PFASs neutres són menys persistents que les seves homòlogues iòniques, i es poden transformar al medi ambient mitjançant processos d'hidròlisi, fotòlisi i biodegradació. A més, les PFASs neutres tenen una pressió de vapor més alta i una solubilitat a l'aigua menor que les PFASs iòniques, possibilitant el seu transport atmosfèric (Liu and Avedaño, 2013; Liu and Liu, 2016; Ochoa-Herrera et al., 2016).

Determinar els coeficients de partició i el comportament d'adsorció de les PFASs resulta vital per entendre i verificar el seu destí ambiental. En un estudi on es va investigar el comportament de partició de PFASs entre les partícules (sediment i partícules en suspensió) i la fase dissolta en dos perfils verticals d'aigua de mar de la badia de Tòquio, es va concloure que la longitud de la cadena perfluorada i el grup funcional eren els paràmetres que més influïen en la partició de les PFASs. A més a més, i de forma general, els sulfonats són més lipòfils que els carboxilats corresponents per a una mateixa longitud de cadena (Ahrens et al., 2010). Així doncs, els PFCAs de cadena curta ($C < 7$) es van detectar exclusivament en la fase dissolta, els PFCAs de cadena llarga (C_7 - C_{11}), PFHxS, PFOS i PFOSA es van detectar tant a la fase dissolta com a les partícules en suspensió, mentre que els PFCAs i PFDS de cadena llarga ($C > 11$) es van detectar de manera exclusiva als sediments. Com a conseqüència, les PFASs de cadena curta tenen un major potencial per ser transportats a llargues distàncies a través de l'aigua, mentre que els de cadena llarga tendeixen a acumular-se en biota o matrius ambientals abiòtiques com ara el sediment (Ahrens, 2011). Per tant, les característiques fisicoquímiques influeixen en el mecanisme de transport a llargues distàncies, i la presència i les concentracions a les quals

aquestes substàncies es poden trobar al medi ambient varien àmpliament en funció de la proximitat a les principals fonts d'emissió i els patrons de dispersió de l'aire i l'aigua (Barton et al. 2006; Davis et al., 2007; Armitage et al., 2009; Shin et al., 2011; Post et al., 2012; Cai et al., 2012).

La presència generalitzada de PFASs al medi ambient, juntament amb els seus efectes adversos sobre la salut humana, ha causat una gran preocupació entre la comunitat científica (Moody and Field, 2000; Giesy and Kannan 2001; Kannan et al., 2011). Tot i que els compostos orgànics de fluor van ser detectats per primera vegada en sèrum humà durant els anys seixanta del segle passat (Taves, 1966; Taves, 1968), no va ser fins a principis de la dècada dels 2000, quan gràcies a una sèrie de publicacions científiques es va descobrir la presència generalitzada al medi ambient i la vida salvatge d'un parell de PFASs aniòniques, que es va començar a generar una consciència sobre l'abast global d'aquesta contaminació (Moody and Field, 1999; Giesy and Kannan, 2001; Kannan et al., 2001a, 2001b, 2002a, 2002b; Hansen et al., 2002; Moody et al., 2002, 2003; Martin et al., 2003). Així doncs, dos compostos de cadena llarga totalment fluorats, el sulfonat de perfluorooctà (PFOS, $C_8F_{17}O_3S^-$) i el perfluorooctanoat (PFOA, $C_7F_{15}COO^-$), van ser detectats a la majoria dels compartiments del medi natural, fins i tot en regions polars, molt lluny de qualsevol punt de fabricació o ús.

La preocupació generada per aquests descobriments sobre el possible impacte ambiental i toxicològic dels PFASs i dels PFCAs de cadena llarga van provocar la implantació d'una sèrie de mesures i restriccions a nivell global. Així doncs, l'any 2000 es van iniciar una sèrie de canvis substancials en el model de gestió de les PFASs, quan la companyia 3M, la principal productora de PFOS a nivell mundial, i d'acord amb l'Agència de Protecció Ambiental dels Estats Units (USEPA), va iniciar l'eliminació voluntària de la producció de PFOS i els seus equivalents. A finals del 2000, la companyia 3M havia reduït la producció de PFOS en un 90%, i l'any 2002, 3M va finalitzar completament la producció de productes basats en POSF, després de mig segle de producció ininterrompuda (3M Company, 2000). Al desembre d'aquell mateix any, la OECD va classificar el PFOS com a substància persistent, bioacumulable i tòxica (PBT) durant la 34^a reunió del seu comitè químic (OECD, 2002). L'any 2006, mitjançant el programa d'administració governamental "2010/2015 Stewardship Program", l'USEPA, amb col·laboració amb vuit empreses líders a nivell global en la producció de PFASs, van acordar una estratègia per reduir les

emissions i la producció de PFOA i els seus equivalents en un 95% per l'any 2010, i la seva eliminació total per a l'any 2015 (USEPA, 2006). Tal i com consta als Informes de Progrés Finals, aquests objectius es van assolir (USEPA, 2015). Paral·lelament, l'any 2006, la Directiva 2006/122/CE de la UE va establir restriccions a la comercialització i a l'ús de sulfonats de perfluorooctà, permetent el seu ús només en aplicacions en que resulten insubstituïbles (EC, 2006). Prèviament, el PFOS havia estat inclòs a la llista de substàncies restringides de l'annex XVII del REACH, en el qual és defineixen les limitacions a la fabricació, la venda al mercat europeu, i l'ús de determinades substàncies, preparats i productes perillosos. L'any 2009, el PFOS i les seves sals i el fluorur de perfluorooctà sulfonil (PFOSF) van ser afegits a la llista de l'annex B del Conveni d'Estocolm com a contaminants orgànics persistents (POPs) per tal de limitar la seva producció i ús a nivell mundial (UNEP, 2009). A més a més, el PFOS i els seus equivalents es van registrar a l'annex I del Reglament No 850/2004/CE del Parlament Europeu i del Consell sobre contaminants orgànics persistents i, actualment, es regulen com a POPs dintre de la Unió Europea (EC, 2004). Per la seva part, el PFOA, la seva sal (APFO) i altres substàncies relacionades han estat identificades com a substàncies molt preocupants (SVHCs) degut a les seves propietats carcinogèniques, mutagèniques o tòxiques per a la reproducció (CMR) i el seu caràcter persistent, bioacumulatiu i tòxic (PBT). Així doncs, l'any 2013 aquestes substàncies es van incloure a la llista de Candidats de SVHCs segons el Reglament REACH de la UE sobre productes químics (ECHA, 2013) i, finalment, l'any 2017 es van afegir a la llista de substàncies restringides de l'annex XVII del REACH mitjançant el Reglament de la Comissió (UE) 2017/1000 (EC, 2017).

Aquestes accions haurien de tenir com a resultat l'eliminació global de la producció i l'ús tant del PFOS i del PFOA, com dels seus precursors en un futur proper. No obstant, encara estem lluny de resoldre tots els problemes relacionats amb les PFASs. Així doncs, incloent aquestes dues velles conegudes substàncies de cadena llarga, un informe recent ha identificat 2060 PFASs que es troben actualment, o han estat, al mercat mundial per a usos intencionats, i s'ha estimat que es probable que actualment n'hi hagi almenys 3000 en ús (Wang et al., 2017). A més a més, com a conseqüència de les restriccions exposades anteriorment, els fabricants han començat a adoptar les PFASs de cadena curta i altres alternatives fluorades (per exemple, perfluoropolièters) per a la producció i ús comercial (Xiao, 2017; Land et al., 2018; Wang et al., 2019). Tot i que la indústria considera aquestes alternatives com a segures i sostenibles, existeix gran preocupació sobre la seva eficàcia

a llarg termini (Lindstrom et al., 2011; Brendel et al., 2018; Kotthoff and Bücking, 2018). Les PFASs de cadena curta i altres alternatives fluorades, degut a que tenen una estructura similar a les PFASs de cadena llarga (grups funcionals similars, cadena de carboni altament fluorada), presenten un risc potencial per a la salut humana i el medi ambient a causa de la seva mobilitat, persistència i capacitat de bioacumulació (Wang et al., 2013; Gomis et al., 2015; Brendel et al., 2018; Shi et al., 2020). S'estima que el nivell de bioacumulació de les PFASs de cadena curta en teixits humans com ara el ronyó, el fetge, el cervell i els pulmons és inclús superior al de les PFASs de cadena llarga (Pérez et al., 2013). Així doncs, en un estudi realitzat per Pérez et al., 2013, es van reportar concentracions de PFHxA en teixit pulmonar vuit vegades superiors que la mesurada pel PFOA, i la concentració de PFBA era gairebé deu cops superior a la de PFOA i PFOS. A més a més, també s'ha reportat que els efectes adversos sobre la salut que es produeixen com a resultat de l'exposició a PFAS de cadena curta són similars als causats per l'exposició als compostos de cadena llarga (Wang et al., 2013; Gomis et al., 2018). Entre els efectes adversos per a la salut s'inclouen una major probabilitat de càncer i trastorns relacionats amb l'hepatotoxicitat, la immunotoxicitat i el sistema endocrí (Lau et al., 2007; Chang et al., 2014; Wang et al., 2015c; Chang et al., 2016).

Les principals fonts d'exposició humana a aquestes substàncies són a través de la ingesta de menjar i aigua (Sunderland et al., 2019). Aquesta última resulta especialment preocupant degut a la gran mobilitat de les PFASs de cadena curta al medi aquàtic, i a la manca de tecnologies adequades per al tractament d'aigua potable (Chang et al., 2008; Eschauzier et al., 2012; Appleman et al., 2013). Degut a la seva presència ubíqua al medi aquàtic (Taula 1.12), els organismes i els humans estem permanentment exposats a les PFASs de cadena curta (Cousins et al., 2016; Dauchy, 2019). Com a conseqüència, s'han publicat alguns documents significatius sobre el risc derivat de l'exposició oral a les PFASs en aigua potable. No obstant, la majoria de les regulacions fan referència a les dues substàncies més ben estudiades, el PFOS i el PFOA. Així doncs, la Unió Europea va introduir una NQA-NA de 0.62 ng/L per al Σ PFOS (suma dels isòmers lineals i ramificats) en aigües superficials interiors i una NA-CMA de 36000 ng/L Σ PFOS. El Regne Unit va ser un dels primers països a introduir directrius d'aigua potable per al PFOS (300 ng/L) i el PFOA (1000 ng / L) l'any 2008, seguit dels EUA amb valors provisionals d'assessorament sanitari de 200 ng/L i 400 ng/L per al PFOS i el PFOA, respectivament (USEPA, 2009b). Aquests últims valors van ser revisats per l'USEPA l'any 2016, i es va establir que la suma

de PFOS i PFOA en aigua potable no podia ser superior als 70 ng/L (USEPA, 2016). Recentment, la Unió Europea ha revisat la Directiva Europea d'Aigües de Consum (98/83/CE) i ha inclòs un valor paramètric de 100 ng/L per la suma de vint PFASs (2017/0332(COD)).

En els darrers anys, la presència de les PFASs al medi aquàtic s'ha documentat com un tema emergent de gran rellevància (Ahrens, 2011; Ahrens and Bundschuh, 2014; Banzhaf et al., 2017; Wang et al., 2017; Brendel et al., 2018; Dauchy, 2019). Aquests compostos han estat detectats en aigües superficials a tot el món a concentracions que oscil·len entre els pocs i els milers de ng/L (Taula 1.12). El primer estudi en avaluar la presència i les concentracions de PFASs als principals rius europeus es va dur a terme en el marc del projecte de la UE PERFORCE (Mc Lachlan et al., 2007). Poc després d'aquest primer estudi es van publicar d'altres, en els quals s'investigava la seva presència en aigües superficials tant al llarg dels grans rius europeus (Ahrens et al., 2009; Möller et al., 2010), com a escala regional (Loos et al., 2008; Huset et al., 2008; Clara et al., 2009; Müller et al., 2009). En general, en aquests primers estudis es va trobar que els compostos dominants eren el PFOS i el PFOA, excepte a la part baixa del riu Rin (Alemanya i Holanda) on els compostos més dominants eren el PFBS i el PFBA, amb una presència del 24% i el 60%, respectivament (Möller et al., 2010). Tot i les restriccions imposades sobre el PFOS i el PFOA, estudis més recents segueixen reportant la presència d'aquestes substàncies en corrents d'aigua europees a elevades concentracions. En un estudi realitzat per Valsecchi et al., 2015 en el qual es van analitzar aigües de diferents rius del nord d'Itàlia és van reportar concentracions de fins a 6480 ng/L pel PFOA. Per la seva part Gobelius et al., 2018 ha reportat concentracions de PFOA i PFOS fins a 522 i 2280 ng/L, respectivament, en aigua de riu a Holanda. A Espanya s'han observat diferents tendències depenent del riu avaluat. Així doncs, al riu Llobregat el PFOS i el PFOA segueixen sent les espècies dominants (Campo et al., 2015), mentre que al riu Ebre i Guadalquivir les substàncies predominants són el PFBA i el PFBS, tot i que en ambdós rius també es van reportar concentracions elevades de PFOA (fins a 188.6 ng/L) (Lorenzo et al., 2016). Tot i la seva recent adopció, les concentracions de PFASs de cadena curta al medi aquàtic mostren una tendència clarament ascendent, i en alguns casos les concentracions d'aquestes substàncies ja superen amb escreix a la de les PFASs de cadena llarga. Per exemple, en un riu de la Xina situat a les proximitats d'un parc industrial, Meng et al., 2015 reporta concentracions de PFBS i PFBA de fins a 2276 i 962 ng/L, respectivament, mentre que les

concentracions de PFOS i PFOA eren de 8.7 i 284 ng/L respectivament. En aigües d'Anglaterra [Wilkinson et al., 2017](#) han reportat concentracions de PFBS entre 1.4 i 1.7 vegades més elevades que la suma de PFASs de cadena llarga. De manera similar al que passa amb les PFASs de cadena curta, l'èster fluorat PFPrOPrA (també anomenat GenX o HFPO-DA) utilitzat per substituir el PFOA en la fabricació de fluoropolímers, ha estat detectat en el 98% de les mostres analitzades en un estudi que avaluava la presència de PFASs en aigua de rius d'Alemanya i la Xina ([Joerss et al., 2020](#)). Aquesta substància també ha estat detectada a elevades concentracions en aigua de riu a Holanda ([Gebbink et al., 2017](#)) a les proximitats d'una planta de producció de fluoropolímers. En aquest mateix estudi es va reportar una concentració màxima de PFOA de 12 ng/L, el qual mostra la tendència de la indústria fluoroquímica a utilitzar noves alternatives al PFOS i el PFOA degut a les restriccions imposades sobre aquestes.

Taula 1.12 PFASs determinats en aigües superficials de tot el món.

Substància	País	Interval conc. (ng/L)	Referències
PFBA	Espanya	2.4 – 125	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.07 – 111	Campo et al., 2015
	Espanya	5.21 – 644	Campo et al., 2016
	Espanya	8.0 – 742.9	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.17 – 11	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 4	Boiteux et al., 2017
	Itàlia	nd – 52	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 401.0	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	<0.069 – 2.19	Müller et al., 2009
	Alemanya	<1.60 – 335	Möller et al. 2010
	Alemanya	2.4 – 23	Llorca et al., 2012
	Holanda	4.1 – 14	Gebbink et al., 2017
	Suècia	<0.03 - 607	Gobelius et al., 2018
	EUA	<10 – 99	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 96.8	Boone et al., 2019
	Xina	1820 – 47800	Zhou et al., 2013
	Xina	1.0 – 962	Meng et al., 2015
	Índia	<0.004 – 1.00	Sharma et al., 2016
Filipines		2.23 – 5.15	Guardian et al., 2020
		2.59 – 6.52	

	Tailàndia		Guardian et al., 2020
PFPeA	Espanya	0.76 – 13	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.08 – 2.5	Campo et al., 2015
	Espanya	0.08 – 2.82	Campo et al., 2016
	Espanya	0.1 – 67.8	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.27 – 35	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 5	Boiteux et al., 2017
	Itàlia	nd – 41	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 585	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 13.5	Müller et al., 2009
	Alemanya	0.9 – 3.1	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	<0.66 – 69.5	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.76 – 9.4	Llorca et al., 2012
	Holanda	<4 – 9.2	Gebbink et al., 2017
	Suècia	<0.03 – 607	Gobelius et al., 2018
	EUA	14 – 191	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 501	Boone et al., 2019
	Xina	26.4 – 309	Zhou et al., 2013
	Xina	8.89 – 62.3	Shan et al., 2014
	Xina	<0.05 – 47	Meng et al., 2015
	Xina	5.87 – 164	Zheng et al., 2020
Índia	<0.02 – 2.97	Sharma et al., 2016	
Filipines	0.26 – 1.57	Guardian et al., 2020	
Tailàndia	nd – 30.26	Guardian et al., 2020	
PFHxA	Espanya	0.23 – 31	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.63 – 25.2	Campo et al., 2015
	Espanya	1.44 – 18.7	Campo et al., 2016
	Espanya	9.6 – 31.4	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.10 – 86	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 8	Boiteux et al., 2017
	Itàlia	nd – 62	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 346	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	0.036 – 15.46	Müller et al., 2009
	Alemanya	1.6 – 5.0	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	<0.25 – 17.4	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.23 – 13	Llorca et al., 2012
	Àustria	nd – 9.1	Clara et al., 2009

	Holanda	4.0 – 6.4	Gebbink et al., 2017
	Suècia	8.2 – 34	Ahrens et al. 2015
	Suècia	nd – 1.0	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.09 – 1890	Gobelius et al., 2018
	EUA	3.23 – 23.0	Nakayama et al., 2007
	EUA	<10 – 318	Sun et al., 2016.
	EUA	0.08 – 55.1	Boone et al., 2019
	Japó	3.2 – 7.1	Zushi et al., 2008
	Xina	27.8 – 815	Zhou et al., 2013
	Xina	4.40 – 10300	Shan et al., 2014
	Xina	<0.04 – 60	Meng et al., 2015
	Xina	5.21 – 8.38	Zheng et al., 2020
	Índia	0.37 – 4.73	Sharma et al., 2016
	Filipines	0.71 – 2.08	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	0.62 – 2.86	Guardian et al., 2020
PFHpA	Espanya	0.23 – 27	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.63 – 30.9	Campo et al., 2015
	Espanya	0.64 – 20.1	Campo et al., 2016
	Espanya	0.4 – 87.4	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.05 – 16	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 7	Boiteux et al., 2017
	Itàlia	nd – 18	Loos et al., 2008
	Itàlia	nd – 93	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 946	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 3.07	Müller et al., 2009
	Suïssa	0.7 – 2.7	Huset et al., 2009
	Alemanya	0.8 – 2.4	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	<0.12 – 4.73	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.23 – 24	Llorca et al., 2012
	Àustria	nd – 3.2	Clara et al., 2009
	Holanda	1.5 – 2.2	Gebbink et al., 2017
	Suècia	nd – 0.6	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.18 – 0.89	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<0.05 – 740	Gobelius et al., 2018
	EUA	3.38 – 329	Nakayama et al., 2007
	EUA	1.15 – 12.7	Kim and Kannan, 2007
	EUA	<10 – 324	Sun et al., 2016.

	EUA	nd – 184	Boone et al., 2019
	Japó	0.50 – 14	Murakami et al., 2008
	Japó	4.9 – 7.7	Zushi et al., 2008
	Xina	23.8 – 935	Zhou et al., 2013
	Xina	4.50 – 117	Shan et al., 2014
	Xina	<0.06 – 7.6	Meng et al., 2015
	Xina	3.89 – 34.2	Zheng et al., 2020
	Singapur	<0.7 – 14.4	Nguyen et al. 2011
	Índia	0.34 – 3.27	Sharma et al., 2016
	Filipines	1.98 – 5.94	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	11.18 – 95.17	Guardian et al., 2020
PFOA	Espanya	0.16 – 68	Llorca et al., 2012
	Espanya	4.9 – 44	Flores et al., 2013
	Espanya	0.07 – 146	Campo et al., 2015
	Espanya	0.07 – 52.2	Campo et al., 2016
	Espanya	2.0 – 188.6	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.08 – 36	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 13	Boiteux et al., 2017
	Anglaterra	<1.13 – 189	Wilkinson et al., 2017
	Itàlia	1 – 1270	Loos et al., 2008
	Itàlia	3 – 303	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 6480	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	0.036 – 30.34	Müller et al., 2009
	Suïssa	7.0 – 7.6	Huset et al., 2009
	Alemanya	2.8 – 9.6	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	0.61 – 41.4	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.16 – 6.5	Llorca et al., 2012
	Àustria	<1.1 – 19	Clara et al., 2009
	Holanda	2.8 – 12	Gebbink et al., 2017
	Suècia	13 – 80	Ahrens et al. 2015
	Suècia	<0.3 – 1.2	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.21 – 1.6	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<0.40 – 522	Gobelius et al., 2018
	EUA	<25 – 598	Hansen et al., 2002
	EUA	27 – 50	Boulanger et al., 2004
	EUA	12.6 – 287	Nakayama et al., 2007
	EUA	3.27 – 15.8	Kim and Kannan, 2007

	EUA	<10 – 137	Sun et al., 2016.
	EUA	<0.56 – 112	Boone et al., 2019
	Japó	0.76 – 192	Murakami et al., 2008
	Japó	11.2 – 19.8	Zushi et al., 2008
	Xina	70.5 – 2630	Zhou et al., 2013
	Xina	33.5 – 1620	Shan et al., 2014
	Xina	0.63 – 284	Meng et al., 2015
	Xina	12.9 – 55.7	Zheng et al., 2020
	Singapur	7.2 – 38.2	Nguyen et al. 2011
	Índia	0.08 – 1.18	Sharma et al., 2016
	Filipines	2.79 – 8.43	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	2.76 – 10.70	Guardian et al., 2020
	Ghana	86.2 – 321	Essumang et al., 2017
PFNA	Espanya	0.03 – 52	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.77 – 52.4	Campo et al., 2015
	Espanya	0.85 – 19.8	Campo et al., 2016
	Espanya	6.8 – 116.1	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.04 – 30	Munoz et al., 2015
	Anglaterra	<0.75 – 209	Wilkinson et al., 2017
	Itàlia	nd – 13	Loos et al., 2008
	Itàlia	nd – 174	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	<0.5 – 70.3	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 29.96	Müller et al., 2009
	Alemanya	0.2 – 1.1	Ahrens et al., 2009
	Àustria	nd – <1.3	Clara et al., 2009
	Holanda	0.49 – 1.0	Gebbinck et al., 2017
	Suècia	nd – 0.6	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.08 – 301	Gobelius et al., 2018
	EUA	2.24 – 194	Nakayama et al., 2007
	EUA	nd – 3.51	Kim and Kannan, 2007
	EUA	<10 – 38	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 41.4	Boone et al., 2019
	Japó	0.25 – 54	Murakami et al., 2008
	Japó	17.0 – 37.9	Zushi et al., 2008
	Xina	2.28 – 46.5	Zhou et al., 2013
	Xina	<0.50 – 132	Shan et al., 2014
	Xina	0.14 – 2.8	Meng et al., 2015

	Xina	1.70 – 14.3	Zheng et al., 2020
	Singapur	0.9 – 78.3	Nguyen et al. 2011
	Índia	<0.027 – 0.19	Sharma et al., 2016
	Filipines	0.44 – 1.54	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	0.46 – 1.25	Guardian et al., 2020
PFDA	Espanya	0.19 – 213	Llorca et al., 2012
	Espanya	0.07 – 4.25	Campo et al., 2015
	Espanya	0.09 – 213	Campo et al., 2016
	Espanya	0.1 – 13.0	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.07 – 10	Munoz et al., 2015
	Itàlia	nd – 99	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	<0.5 – 51.3	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 5.05	Müller et al., 2009
	Alemanya	0.2 – 0.6	Ahrens et al., 2009
	Àustria	nd – <1.2	Clara et al., 2009
	Holanda	0.26 – 0.86	Gebbink et al., 2017
	Suècia	nd – 0.5	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.19 – 113	Gobelius et al., 2018
	EUA	2.17 – 120	Nakayama et al., 2007
	EUA	0.25 – 3.58	Kim and Kannan, 2007
	EUA	<25 – 35	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 31.1	Boone et al., 2019
	Japó	<0.2 – 6.5	Murakami et al., 2008
	Japó	2.1 – 4.3	Zushi et al., 2008
	Xina	0.24 – 5.05	Zhou et al., 2013
	Xina	<0.40 – 116	Shan et al., 2014
Xina	<0.05 – 0.44	Meng et al., 2015	
Xina	0.10 – 3.04	Zheng et al., 2020	
Singapur	0.7 – 28.2	Nguyen et al. 2011	
Índia	<0.014 – 0.19	Sharma et al., 2016	
PFUnDA	Espanya	0.09	Campo et al., 2015
	Espanya	0.62	Campo et al., 2016
	França	<0.05 – 1.3	Munoz et al., 2015
	Itàlia	nd – 2	Loos et al., 2008
	Itàlia	nd – 58	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	<0.5 – 44.4	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 2.56	Müller et al., 2009

	Alemanya	<0.004 – 0.1	Ahrens et al., 2009
	Suècia	nd – 0.3	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.16 – 132	Gobelius et al., 2018
	EUA	<1 – 52.1	Nakayama et al., 2007
	EUA	nd – 1.45	Kim and Kannan, 2007
	EUA	nd – 2.90	Boone et al., 2019
	Japó	<0.1 – 4.3	Murakami et al., 2008
	Xina	<0.30 – 12.1	Shan et al., 2014
	Xina	<0.03 – 0.17	Meng et al., 2015
	Xina	0.21 – 7.60	Zheng et al., 2020
	Singapur	0.2 – 3.6	Nguyen et al. 2011
PFD _{oA}	França	<0.07 – 0.94	Munoz et al., 2015
	Itàlia	nd – 4	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	<1.0 – 19.1	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 0.256	Müller et al., 2009
	Alemanya	<0.01 – 0.1	Ahrens et al., 2009
	Suècia	<0.19 – 59	Gobelius et al., 2018
	EUA	<1 – 4.46	Nakayama et al., 2007
	EUA	nd - <0.25	Kim and Kannan, 2007
	EUA	nd – 0.28	Boone et al., 2019
	Japó	<0.1 – 2.2	Murakami et al., 2008
	Xina	<0.40 – 28.0	Shan et al., 2014
	Xina	<0.05 – 0.19	Meng et al., 2015
	Xina	0.18 – 3.19	Zheng et al., 2020
	Singapur	nd – 1.0	Nguyen et al. 2011
	Índia	<0.025 – 0.05	Sharma et al., 2016
PFT _{rDA}	Espanya	0.03 – 9.75	Campo et al., 2015
	Espanya	6.3	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.02 – 0.29	Munoz et al., 2015
	Suïssa	nd – 1.023	Müller et al., 2009
	Suècia	<0.05 – 2.1	Gobelius et al., 2018
	Japó	<0.1 – 1.6	Murakami et al., 2008
	Xina	nd – 3.92	Zheng et al., 2020
	Índia	<0.015 – 0.03	Sharma et al., 2016
PFBS _a	Espanya	0.41 – 4.10	Campo et al., 2015
	Espanya	15.0 – 228	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.02 – 29	Munoz et al., 2015

	Anglaterra	<1.13 – 115	Wilkinson et al., 2017
	Itàlia	nd – 66	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 1665.7	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	nd – 9.99	Müller et al., 2009
	Suïssa	2.3 – 7.7	Huset et al., 2009
	Alemanya	0.9 – 3.4	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	0.59 – 181	Möller et al. 2010
	Holanda	16 – 27	Gebbinck et al., 2017
	Suècia	<0.3 – 0.6	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.16 – 3.4	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<0.22 – 299	Gobelius et al., 2018
	EUA	<10 – 80	Sun et al., 2016.
	EUA	<0.032 – 11.1	Boone et al., 2019
	Xina	2240 – 15300	Zhou et al., 2013
	Xina	<0.50 – 6.21	Shan et al., 2014
	Xina	1.4 – 2276	Meng et al., 2015
	Xina	5.67 – 11.3	Zheng et al., 2020
	Índia	<0.04 – 10.19	Sharma et al., 2016
	Filipines	0.38 – 1.30	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	0.16 – 2.73	Guardian et al., 2020
PFHxS	Espanya	0.06 – 37	Llorca et al., 2012
	Espanya	14.2 – 33.2	Campo et al., 2015
	Espanya	12.07 – 36.7	Campo et al., 2016
	Espanya	1.1 – 88.5	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.02 – 217	Munoz et al., 2015
	Itàlia	nd – 5	Castiglioni et al., 2015
	Itàlia	nd – 35.6	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	<0.173 – 14.8	Müller et al., 2009
	Suïssa	8.9 – 14	Müller et al., 2009
	Alemanya	0.3 – 1.3	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	<0.51 – 14.5	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.06 – 5.6	Llorca et al., 2012
	Holanda	1.5 – 2.2	Gebbinck et al., 2017
	Suècia	<0.3 – 3.4	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.16 – 3.47	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<0.15 – 7750	Gobelius et al., 2018
	EUA	<0.25 – 4.05	Kim and Kannan, 2007

	EUA	<10 – 193	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 44.8	Boone et al., 2019
	Xina	286 – 578	Zhou et al., 2013
	Xina	<0.20 – 20.8	Shan et al., 2014
	Xina	<0.01 – 3.8	Meng et al., 2015
	Xina	2.45 – 16.9	Zheng et al., 2020
	Singapur	<0.4 – 35.9	Nguyen et al. 2011
	Índia	<0.017 – 0.30	Sharma et al., 2016
	Filipines	0.10 – 0.90	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	<0.03 – 0.73	Guardian et al., 2020
PFOS	Espanya	0.04 – 2709	Llorca et al., 2012
	Espanya	20 – 348	Flores et al., 2013
	Espanya	0.01 – 2710	Campo et al., 2015
	Espanya	0.01- 128	Campo et al., 2016
	Espanya	0.01 – 42.6	Lorenzo et al., 2016
	França	<0.01 – 197	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 6	Boiteux et al., 2017
	Anglaterra	<1.52 – 119	Wilkinson et al., 2017
	Itàlia	nd – 25	Müller et al., 2009
	Itàlia	<2.5 – 149.5	Valsecchi et al., 2015
	Suïssa	<0.038 – 139.4	Müller et al., 2009
	Suïssa	43 – 60	Huset et al., 2009
	Alemanya	0.5 – 2.9	Ahrens et al., 2009
	Alemanya	0.89 – 24.8	Möller et al. 2010
	Alemanya	0.04 – 4.6	Llorca et al., 2012
	Àustria	<4.0 – 35	Clara et al., 2009
	Holanda	2.7 – 6.5	Gebbink et al., 2017
	Suècia	nd – 4.4	Gago-Ferrero et al., 2017
	Suècia	<0.49 – 6.4	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<0.21 – 2280	Gobelius et al., 2018
	EUA	16.8 – 144	Hansen et al., 2002
	EUA	21 – 70	Boulanger et al., 2004
	EUA	nd – 9.30	Kim and Kannan, 2007
	EUA	<25 – 346	Sun et al., 2016.
	EUA	nd – 48.3	Boone et al., 2019
	Japó	<0.1 – 191	Murakami et al., 2008
	Japó	17.1 – 612.2	Zushi et al., 2008

	Xina	73.4 – 2140	Zhou et al., 2013
	Xina	<0.20 – 18.9	Shan et al., 2014
	Xina	0.8 – 8.7	Meng et al., 2015
	Xina	1.54 – 24.9	Zheng et al., 2020
	Singapur	1.3 – 156.2	Nguyen et al. 2011
	Índia	<0.010 – 1.73	Sharma et al., 2016
	Filipines	0.40 – 2.85	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	0.28 – 1.30	Guardian et al., 2020
	Ghana	77.2 – 277	Essumang et al., 2017
PFDS	França	<0.04 – 0.21	Munoz et al., 2015
	EUA	nd – 0.34	Kim and Kannan, 2007
	Xina	<0.03 – 0.74	Meng et al., 2015
	Índia	<0.007 – 0.11	Sharma et al., 2016
6:2 FTS	França	<0.05 – 95	Munoz et al., 2015
	França	<4 – 195	Boiteux et al., 2017
	Suècia	nd – 176	Ahrens et al. 2015
	Suècia	<0.23 – 1.2	Ahrens et al., 2018
	Suècia	<1.79 – 2680	Gobelius et al., 2018
	Alemanya	<0.2 – 1.1	Ahrens et al., 2009
	EUA	nd – 1.46	Kim and Kannan, 2007
	Singapur	<0.4 – 35.9	Nguyen et al. 2011
	Filipines	nd – 0.11	Guardian et al., 2020
	Tailàndia	nd - 090	Guardian et al., 2020
PFPrOPrA	Holanda	<0.2 – 812	Gebbink et al., 2017
	EUA	<10	Sun et al., 2016.
	Xina	0.38 – 5.07	Zheng et al., 2020

nd = no detectat

1.3.3. Determinació de contaminants orgànics emergents en aigua destinada al consum humà

Com ja hem mencionat anteriorment, els contaminants emergents són un grup molt nombrós de substàncies químiques que estan presents al medi ambient com a conseqüència del seu ús antropogènic per a diverses aplicacions, nombre que va en augment a mesura que passa el temps, ja que cada cop més i més d'aquestes substàncies són detectades als diferents compartiments ambientals ([Agüera et al., 2013](#)). A causa de les seves propietats fisicoquímiques, la majoria dels contaminants emergents són solubles

en aigua i, per tant, les matrius ambientals aquoses representen un dels punts principals en què és probable trobar aquests compostos. Així doncs, i com hem vist a l'apartat anterior, aquests contaminants han estat detectats a nivell global a molts sistemes d'aigua naturals, com ara rius, llacs i embassaments. En particular, la presència de CECs a les aigües destinades al consum humà ha generat una gran preocupació i s'ha convertit en una àrea d'atenció creixent dintre de la comunitat científica i les autoritats mediambientals (Pal et al., 2014; Riva et al., 2018; Hernández et al., 2019). Com a resultat, s'han incrementat els estàndards de qualitat de l'aigua superficial, subterrània i potable amb la implementació de noves regulacions i legislacions. Per exemple, a la Comunitat Europea, mitjançant l'adopció de la Directiva Marc de l'Aigua (Directiva 2000/60/CE), la Directiva sobre Aigües Subterrànies (Directive 2006/118/EC) i la Directiva sobre Aigua Potable (Directiva 98/83/CE) s'han intensificat els programes de control de l'aigua, a la vegada que ha augmentat el nombre de compostos que és necessari monitoritzar (Reemtsma et al., 2006; Loos et al., 2010). Per tal de poder satisfer aquests requisits, es necessita una millora en el rendiment analític tant en termes de sensibilitat, resolució i velocitat d'anàlisi, com una millora en el tractament de les dades obtingudes.

Tenint en compte aquest context, resulta imprescindible establir mètodes analítics ràpids, sensibles, selectius i fiables que permetin determinar una àmplia gamma d'aquests contaminants als nivells traça (ng/L) que se solen trobar en aquest tipus de matriu (Nikolaou, 2013; Agüera et al., 2013). L'anàlisi de CECs a nivell traça en mostres ambientals és una tasca desafiant degut a certes dificultats no trivials, com ara la gran quantitat de contaminants a controlar, la complexitat de les matrius i la multiplicitat de compostos interferents, els quals poden afectar negativament a la qualitat del resultat analític (Furey et al., 2013). Conseqüentment, s'ha dedicat un gran esforç a la investigació i la implementació de noves estratègies d'aïllament, purificació i preconcentració dels CECs previ a l'ús de tècniques analítiques suficientment selectives i sensibles per a la seva determinació en matrius ambientals (Fischer et al., 2012; Pérez-Fernández et al., 2017; Lorenzo et al., 2018). Les tècniques més utilitzades en aquest camp es basen principalment en la cromatografia de gasos (GC) i la cromatografia líquida (LC) acoblada a l'espectrometria de masses (MS). L'elecció entre GC i LC depèn, entre d'altres factors, de les propietats fisicoquímiques dels anàlits, com ara la seva volatilitat, l'estabilitat tèrmica i la polaritat. L'aplicació d'analitzadors de masses avançats tant de baixa com d'alta resolució en l'anàlisi ambiental, ha permès determinar una gamma cada cop més

àmplia de compostos presents al medi ambient i, per tant, una avaluació més completa dels contaminants ambientals. Actualment, l'enfocament analític més utilitzat es basa en l'anàlisi d'una sèrie de compostos d'interès preseleccionats, mitjançant l'ús d'analitzadors de massa en tàndem (anàlisi "target" o diana). Per altra banda, al llarg dels últims anys s'ha produït un canvi gradual des dels mètodes específics per a una classe o família determinada de compostos amb característiques i propietats fisicoquímiques similars, cap a mètodes capaços d'analitzar de manera simultània un gran nombre de compostos pertanyents a diferents famílies de contaminants amb propietats fisicoquímiques molt diferents.

Així doncs, l'anàlisi de mostres medi ambientals requereix de diverses etapes (**Figura 1.5**), totes elles rellevants, les quals requereixen que es duguin a terme de la forma més eficient possible, tenint en compte que els errors que es comenten en cada una d'aquestes etapes es va acumulant a mesura que s'avança en el procés analític. Per tant, l'ideal és incloure el menor nombre d'etapes possible per tal de minimitzar les possibilitats d'error, així com disminuir el temps i el cost de l'anàlisi.

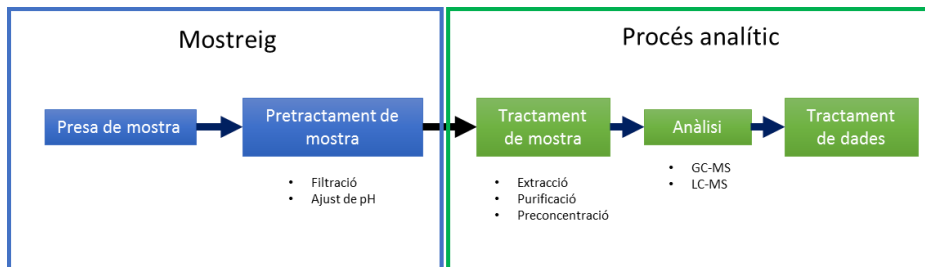


Figura 1.5 Etapes fonamentals del procés analític.

Al llarg de les seccions següents s'introduiran alguns conceptes i es presentarà una visió general dels tractaments de mostra i les tècniques d'anàlisi més emprades actualment, així com del procés a seguir per tal de poder assegurar la qualitat dels resultats obtinguts.

1.3.3.1. Tractament de mostra per a mostres mediambientals aquoses

La majoria de metodologies analítiques per a la determinació de CECs en mostres complexes com poden ser les aigües, solen incloure una etapa d'extracció de la mostra. Aquesta etapa resulta especialment útil quan els anàlits es troben a nivells de

concentració molt baixos, aconseguint, d'aquesta manera, no només l'eliminació dels possibles interferents sinó també la preconcentració dels anàlits. A l'hora de seleccionar el tractament de mostra més adequat s'han de valorar factors com ara les característiques de la matriu, el tipus d'anàlit que es vol extreure i la tècnica de determinació que es pretén utilitzar posteriorment, sense perdre de vista que l'objectiu principal en aquesta etapa és minimitzar la laboriositat, reduir els límits de detecció i millorar la selectivitat del mètode. Al llarg dels darrers anys, la tendència a extreure i analitzar de manera simultània el màxim nombre de compostos ha portat a desenvolupar tractaments de mostra més senzills, ràpids i genèrics, amb l'objectiu d'estalviar temps i reduir les despeses associades a aquesta etapa. En aquells mètodes on s'inclouen un gran nombre d'anàlits (mètode multiresidu) resulta pràcticament impossible obtenir una metodologia d'extracció òptima per a tots ells i, en aquestes situacions, és necessari arribar a condicions de compromís (Gros et al., 2009). Aquest compromís inevitable consisteix en treballar amb extractes relativament "bruts" i acceptar baixes recuperacions, especialment si l'objectiu és l'aïllament de contaminants de diverses classes amb propietats fisicoquímiques molt diferents.

Per tal d'extreure contaminants orgànics de les mostres d'aigua mediambientals, es poden utilitzar una gran varietat de tècniques. En general, les tècniques d'extracció utilitzades per a matrius aquoses es basen en l'equilibri de repartiment entre dues fases: la matriu de mostra (fase aquosa) i la fase extractant, que pot ser un dissolvent immiscible (extracció líquid-líquid (LLE, *Liquid-Liquid Extraction*)) o un adsorbent sòlid (extracció en fase sòlida (SPE, *Solid Phase Extraction*)). La tècnica d'extracció més utilitzada fins als anys vuitanta va ser la LLE. No obstant, aquesta tècnica presenta una sèrie d'inconvenients, entre els que s'inclouen la formació d'emulsions, l'ús de grans volums de dissolvents tòxics i nocius per al medi ambient, i un elevat consum de temps i de recursos. Així doncs, tot i que els mètodes d'extracció més tradicionals se segueixen utilitzant en alguns casos, les noves tendències en el camp de la química analítica s'enfoquen cap al desenvolupament de tècniques d'extracció més amigables amb el medi ambient, dintre del camp que s'ha denominat "Química Analítica Verda" (Armenta et al., 2008; Galuszka et al., 2013). D'acord amb aquest nou paradigma, algunes de les tendències més recents en el desenvolupament de noves tècniques d'extracció es dirigeixen cap a la miniaturització, automatització, acoblament amb els instruments analítics, substitució dels dissolvents tòxics per altres que siguin més amigables amb el medi ambient, i el

desenvolupament de metodologies alternatives que requereixin de l'ús de quantitats extremadament baixes de dissolvents i/o reactius o que no els requereixin en absolut (Jeannot et al., 2010; Padrón et al., 2014; Pérez-Fernández et al., 2017). D'acord amb aquesta tendència, l'extracció líquid-líquid ha estat revisada i actualitzada mitjançant la miniaturització del procés, eliminant o minimitzant alguns dels inconvenients nomenats anteriorment. D'entre les tècniques de microextracció en fase líquida (LLME, *Liquid-Liquid Micro Extraction*) es troben la microextracció en gota (SDME, *Single Drop Micro Extraction*), microextracció líquida amb fibra buida (HF-LPME, *Hollow fiber Liquid Phase Micro Extraction*), extracció líquid-líquid assistida per membrana (MALLE, *Membrane-Assisted Liquid-Liquid Extraction*) i la microextracció líquid-líquid dispersiva (DLLME, *Dispersive Liquid-Liquid Micro Extraction*) (Padrón et al., 2014; Spietelun et al., 2014).

Abans del desenvolupament i el gran augment en el nombre de tècniques LLME, l'extracció en fase sòlida ja havia substituït la LLE. L'SPE és una tècnica analítica establerta al llarg de la dècada de 1970 (Liska, 2000; Poole et al., 2000) i, actualment, continua sent la tècnica d'extracció més utilitzada en mostres aquoses. El principi d'aquesta tècnica consisteix en la sorció dels analits presents en una fase líquida sobre una fase sorbent sòlida, la qual, normalment, es troba empaquetada. Els formats comercials disponibles inclouen els discs (Borecka et al., 2013; Erger and Schmidt 2014; Křesinová et al., 2016) i els cartutxos (Garcia-Lor et al., 2011, 2012; Gros et al., 2012, 2013; Zhang et al., 2014; Robles-Molina et al., 2014; Chen et al., 2016), sent aquesta última la modalitat més emprada. El procediment SPE consta de cinc passos: condicionament, càrrega de mostra, rentat, secat i elució. Els objectius d'aquests passos són l'extracció, concentració dels anàlits, eliminació d'interferències, assecat del sorbent i, finalment, la desorció dels anàlits. Habitualment s'introdueix una etapa final d'evaporació i reconstitució amb un dissolvent adequat, amb la finalitat de fer l'extracte compatible amb el sistema cromatogràfic utilitzat. L'SPE es pot utilitzar amb diversos propòsits, com ara la purificació de la mostra, l'enriquiment de traces d'anàlits, la derivatització d'anàlits al cartutx, l'emmagatzematge d'anàlits i el fraccionament de l'extracte en diferents famílies de compostos. Així doncs, d'entre els avantatges de l'SPE s'inclouen la simplicitat, versatilitat, alta selectivitat, automatització, rapidesa, elevats factors d'enriquiment i la gran varietat de sorbents que hi ha disponibles al mercat, els quals cobreixen un ampli ventall de propietats dels anàlits, inclosos els més polars (Fontanals., 2007; Augusto et al., 2010; Augusto et al., 2013; Wen et al., 2014).

L'elecció del material sorbent més apropiat és la decisió més important a l'hora de treballar amb la tècnica d'SPE, ja que aquest té una gran influència en paràmetres com la selectivitat i la capacitat. Aquesta elecció depèn en gran mesura de la naturalesa dels anàlits i de les seves propietats fisicoquímiques, les quals defineixen les interaccions amb el sorbent seleccionat. La interacció analit-sorbent pot respondre a diferents mecanismes, d'entre els que es poden destacar l'adsorció, partició, intercanvi iònic, exclusió molecular, afinitat o una combinació de tots ells (Augusto et al., 2013). És important remarcar que l'eficiència de l'extracció també dependrà de la matriu de la mostra i les seves respectives interaccions amb els anàlits i el sorbent. Altres paràmetres que poden afectar a l'eficiència de l'extracció són el dissolvent utilitzat per dur a terme l'elució, i el pH i volum de càrrega de la mostra, per tant, aquests paràmetres s'hauran d'optimitzar acuradament per tal d'obtenir els millors resultats possibles (Garcia-Lor et al., 2012). Els materials clàssics disponibles per a SPE inclouen les síliques enllaçades químicament amb cadenes alquíliques (C18, C8) o grups polars (-CN, NH₂), el carbó grafititzat (GCB) o els copolímers de N-vinilporridona-divinilbenzè amb interaccions hidrofíliques i hidrofòbiques (HLB), copolímers de mode mixt d'intercanvi catiònic (MCX) o aniònic (MAX), i els d'intercanvi aniònic dèbil (WAX) i catiònic dèbil (WCX).

Malgrat la seva història i els seus avantatges respecte l'LE, l'SPE també té alguns inconvenients; és una tècnica laboriosa, genera residus líquids i sòlids, té una capacitat de sorció limitada, pèrdua d'anàlits a causa d'una elució incompleta, el desplaçament de l'anàlit, i la volatilització durant l'intercanvi de dissolvents, a més de la possible oclusió del cartutx durant la càrrega de mostres brutes (Backe and Field, 2012). Amb l'objectiu de superar aquests inconvenients, al llarg dels últims anys s'han avaluat i ficat en pràctica diferents solucions. Així doncs, durant les últimes dècades han anat sorgint una sèrie de tècniques d'extracció miniaturitzades basades en l'SPE (Seresthi et al., 2020). Alguns exemples són la microextracció en fase sòlida (SPME, solid-phase microextraction) (Llompert et al., 2019), l'extracció mitjançant barra agitadora (SBSE, Stir-Bar Sorptive Extraction) (Camino-Sánchez et al., 2014; David et al., 2019), i la microextracció amb sorbents empaquetats (MEPS, Micro Extraction by Packed Sorbents) (Pereira et al., 2019). En el cas de la SPME, el sorbent està unit a una agulla, generant una fibra on es retenen els anàlits. En el cas de l'SBSE el sorbent recobreix una barra magnètica. Per la seva part, la MEPS és una versió miniaturitzada de l'SPE tradicional basada en l'ús d'un sorbent empaquetat integrat amb una xeringa. Amb l'excepció dels MEPS, aquestes metodologies

permeten extreure els analits mitjançant la immersió de la fibra a la mostra aquosa (DI, *Direct Immersion*), o mitjançant l'espai de cap (HS, *HeadSpace*) (Figura 1.6). Posteriorment els extractes poden ser desadsorbits tèrmicament si es volen analitzar mitjançant GC, o utilitzant un dissolvent adequat si es volen analitzar mitjançant LC. Com en el cas de l'SPE convencional, escollir el tipus de sorbent més adequat per extreure els analits d'interès és molt important. Així doncs, hi ha disponibles diversos recobriments comercials que poden ser utilitzats amb aquestes metodologies, com ara el polidimetilsiloxà (PDMS), poliacrilat (PA), divinilbenzè (DVB), carboxè (CAR), carbowax (CW) i polietilenglicol (PEG).

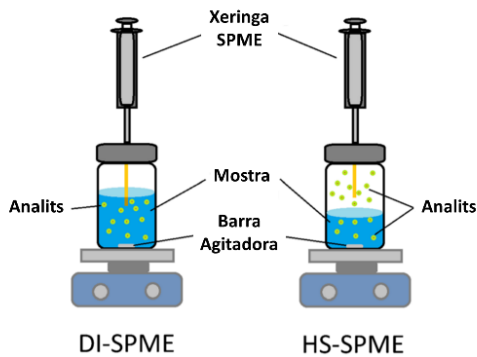


Figura 1.6 Esquema de les modalitats d'extracció DI-SPME i HS-SPME. (Adaptat de [Seresthi et al., 2020](#)).

L'SPME és una metodologia simple, amb una elevada eficiència d'extracció i un alt factor de preconcentració, a més de la possibilitat d'acoblament amb diferents instruments analítics a un cost raonable. Tot i així, aquesta metodologia presenta certes limitacions inherents. Així doncs, per tal de poder obtenir una fibra apta per a la SPME és requerit un nucli sobre el qual situar el recobrimentsor bent, i aquest és un procés costós i problemàtic, que pot afectar de manera dramàtica a la reproductibilitat del mètode. A més a més, el sorbent pot ser inestable envers als processos d'extracció i/o desorció, reduint de manera molt significativa la vida útil de les fibres ([Bagheri et al., 2012](#); [Ghorbani et al., 2019](#)). Per acabar, tot i que aquestes fibres són adequades per a l'aplicació de la SPME en la determinació de compostos orgànics de baixa polaritat, existeixen certes limitacions en la seva aplicació amb alguns tipus de compostos molt polars.

El desenvolupament i la caracterització de nous materials per a la preparació de mostres és un sector que es troba a l'avantguarda de la química analítica, i ha demostrat ser particularment eficient a l'hora de resoldre alguns d'aquests problemes (Gilart et al., 2013a, 2013b, 2014). En aquest sentit, la ciència avança en la recerca de nous sorbents i en la millora de la capacitat, selectivitat, especificitat i estabilitat química i/o fisico-mecànica d'aquests. Així doncs, al llarg dels darrers anys, entre els nous sorbents dissenyats per a ser utilitzats amb l'SPME, l'atenció s'ha centrat principalment en el desenvolupament de nanoadsorbents (Khajeh et al., 2013; Socas-Rodríguez et al., 2014; Sereshti et al., 2020), líquids iònics (ILs, Ionic Liquids) (Fontanals et al., 2009; Feng et al., 2015; Pacheco-Fernández et al., 2016; Trujillo-Rodríguez et al., 2018) i polímers impresos molecularment (Beltran et al., 2010; Sarafraz-Yazdi and Razavi, 2015; Figueiredo et al., 2016; Speltini et al., 2017). A més a més, el desenvolupament de metodologies d'extracció alternatives, com ara l'extracció dispersiva en fase sòlida (d-SPE, Dispersive Solid-Phase Extraction), i l'extracció en fase sòlida magnètica (MSPE, Magnetic Solid-Phase Extraction) també han ajudat a eliminar alguns dels inconvenients de la SPME (Piovesana et al., 2017; Khezeli et al., 2017; Büyüktiryaki et al., 2020; Manousi et al., 2020). A diferència de la SPME, la d-SPE no requereix de la necessitat d'utilitzar una fibra, ja que en aquest procediment el sorbent és dispersat uniformement a la solució de mostra. Un cop assolit l'equilibri, el sorbent es separa mitjançant centrifugació i es renta amb un dissolvent adequat per a "recuperar" els analits. Aquesta modalitat d'SPE augmenta la superfície activa de sorbent disponible per als analits, i d'aquesta manera es redueixen significativament el temps d'extracció i desorció, a la vegada que s'eliminen els problemes inherents a l'ús de fibres (Ghorbani et al., 2019). No obstant, a diferència de l'SPE convencional i l'SPME, la d-SPE és difícil d'automatitzar, fet que limita la seva aplicabilitat en l'anàlisi de rutina, ja que quan s'han de processar un gran nombre de mostres, l'automatització és una característica desitjable, si no indispensable.

Per tal d'augmentar el rendiment de la metodologia SPE, una altra alternativa ha estat el seu acoblament en línia amb els instruments de separació i detecció, constituint els mètodes denominats on-line SPE (Trenholm et al., 2009). Així doncs, l'SPE és la tècnica analítica per a la que més desenvolupament instrumental on-line s'ha produït al llarg de les últimes dècades. En la majoria dels casos, l'acoblament del sistema SPE es realitza amb instruments de cromatografia líquida amb detecció per espectrometria de masses en tàndem (On-line SPE LC-MSMS) (Garcia-Ac et al., 2009). Mitjançant aquest acoblament,

s'obté un grau d'automatització molt elevat, reduint la intervenció de l'analista en el procés de tractament de mostra, sent únicament necessària la seva filtració o centrifugació i, si escau, ajustar-ne el seu pH o afegir-li algun agent complexant amb l'objectiu de millorar l'eficiència de l'extracció. A més a més, a diferència de la metodologia *off-line* SPE, amb els mètodes *on-line* el total de la mostra extreta és introduïda posteriorment al sistema cromatogràfic i, per tant, amb volums de mostra més petits és poden aconseguir factors de preconcentració similars als que s'obtenen mitjançant la metodologia *off-line*, ja que en aquests últims només una petita part de l'extracte és injectat al sistema cromatogràfic (Fontanals et al., 2011). Per tant, mentre que en els sistemes *off-line* SPE habitualment s'utilitzen volums de mostra d'entre 100 i 1000 mL (Grabic et al., 2012; Masiá et al., 2013; Archana et al., 2016), en els sistemes *on-line* SPE els volums d'injecció es solen trobar entre 1 i 5 mL (Anumol and Snyder, 2015; Celic et al., 2017; Axel et al., 2017; Gusmaroli et al., 2018; Zhong et al., 2019), i en alguns casos poden ser inclús inferiors (Quintana et al., 2019). A més a més, l'acoblament *on-line* elimina algunes etapes necessàries en la metodologia *off-line*, com ara l'evaporació de l'extracte i la seva posterior reconstitució. Així doncs, degut a l'automatització de les etapes de condicionament, carrega de mostra, neteja i elució, les metodologies *on-line* SPE han permès reduir la manipulació de la mostra i el temps d'anàlisi total. A més a més, degut a la reducció del volum de mostra necessari i l'eliminació d'algunes etapes del procés, en els mètodes *on-line* el consum de dissolvents es molt menor en comparació amb les metodologies *off-line*. Altres avantatges de l'acoblament *on-line* són la disminució del risc de contaminació de la mostra i l'eliminació de la pèrdua d'anàlit degut a l'evaporació o degradació, millorant, d'aquesta manera, la precisió i l'exactitud dels mètodes analítics.

Tot i que, com hem vist, els enfocaments *on-line* presenten una gran quantitat d'avantatges, aquesta metodologia també mostra alguns aspectes negatius, com ara la manca de versatilitat i poca flexibilitat a l'hora de combinar cartutxos amb diferents sorbents, degut, en part, a les limitacions imposades per la fase mòbil utilitzada per dur a terme la separació cromatogràfica. Amb la metodologia *on-line* SPE, l'elució dels anàlits se sol dur a terme posant en línia la columna de preconcentració i la columna analítica, i utilitzant la mateixa fase mòbil que s'utilitza per dur a terme la separació cromatogràfica. Si es vol dur a terme un anàlisi multiresidu d'una sèrie d'anàlits amb un interval ampli de polaritats, com és el cas dels contaminants emergents, pot resultar molt difícil aconseguir

una anàlisi satisfactòria per a tots els analits, degut a la variabilitat en les recuperacions de l'SPE i la pèrdua d'eficiència cromatogràfica. Idealment, en el moment en què s'inicia l'elució, els analits retinguts haurien de ser eluïts i focalitzats a la columna analítica pel gradient d'elució. No obstant, en l'anàlisi multiresidu, el gradient d'elució sol començar amb un alt percentatge de fase aquosa a la fase mòbil, fet que es pot traduir amb una lenta elució de la columna de preconcentració, donant lloc a l'eixamplament dels pics cromatogràfics, provocant la disminució de la sensibilitat del mètode. Així doncs, el repte dels mètodes on-line SPE és l'optimització dels procediments de preconcentració i elució, per tal d'aconseguir una precisió satisfactòria en una única anàlisi per a un ampli nombre de CECs amb diferents propietats fisicoquímiques (Valsecchi et al., 2015). A més a més, degut a que el tractament de mostra es mínim, existeix la possibilitat de que l'efecte matriu sigui significatiu. Per tant, l'optimització dels mètodes on-line SPE pot resultar llarg i problemàtic, ja que s'ha de tenir en compte la influència de molts factors, com poden ser els efectes del gradient d'elució, el volum d'injecció i l'efecte matriu, entre d'altres (Mazzoni et al., 2015; Zhong et al., 2019). A més a més, degut a que l'acoblament on-line requereix l'addició de mòduls i components al sistema cromatogràfic, com ara bombes d'alta pressió, vàlvules rotatòries, porta columnes i precolumnes, és tracta d'un equipament costós. De totes formes, degut a les seves nombroses avantatges, juntament amb l'increment de la disponibilitat d'equips comercials que ofereixen la possibilitat de treballar amb aquesta tècnica, no resulta agosarat afirmar que l'on-line SPE ha estat la tècnica més utilitzada a l'hora de determinar la presència de contaminants emergents en aigües medi ambientals durant l'última dècada.

Els primers mètodes on-line per a la determinació de contaminants orgànics a nivell traça al medi ambient van començar a ser utilitzats a finals dels anys vuitanta per a la determinació de pesticides i els seus metabòlits en aigües mediambientals (Liska, 1993; Barceló and Hennion, 1995). Tot i així, no va ser fins a finals de la dècada dels noranta quan es va produir un augment significatiu del seu ús en aquest camp. Inicialment, la majoria de mètodes que es van desenvolupar estaven dirigits a la determinació de pesticides i els seus productes de degradació (Hennion, 1998; Castro et al., 2000; Hernández et al., 2001; Koeber et al., 2001; Sancho et al., 2004; Kampioti et al., 2005; Marín et al., 2006), però degut a la preocupació creixent generada per la presència de contaminants orgànics emergents en aigües mediambientals, ràpidament van començar a aparèixer mètodes on-line per a la determinació d'estrògens (López de Alda and Barceló,

2001; Rodríguez-Mozaz et al., 2005; Salvador et al., 2007) i d'altres contaminants considerats disruptors endocrins (Motoyama et al., 1999; Ying et al., 2002; Brossa et al., 2003; López-Roldan et al., 2004). Actualment, a la bibliografia es poden trobar una gran quantitat d'articles que utilitzen aquesta metodologia per a determinar tot tipus de contaminants emergents en aigües residuals, mediambientals i potables. La **Taula 1.13** inclou un recull dels mètodes analítics que utilitzen l'*on-line* SPE publicats al llarg de l'última dècada, centrant-nos principalment en aquells mètodes utilitzats per determinar els contaminants inclosos en aquesta Tesi.

No obstant, la llarga tradició de preconcentrar mostres aquoses mitjançant l'SPE per a la determinació de contaminants orgànics polars en mostres mediambientals aquoses a nivell traça està essent desafiada, degut a l'ús cada cop més estès de la injecció directa de grans volums de mostra (LVI, *Large Volume Injection*) als sistemes de LC-MS/MS (Chiaia et al., 2008; Busetti et al., 2012; Backe and Field, 2012). Tot i que al llarg dels darrers 40 anys s'han proposat diferents enfocaments per aquesta metodologia, la manera més senzilla i popular de realitzar la LVI és injectar un gran volum d'una mostra aquosa directament a una columna analítica (LVDI, *Large Volume Direct Injection* o SC-LVI, *Single-Column Large Volum Injection*). Normalment la LVDI implica la injecció directa de volums de mostra que oscil·len entre els 100 i els 5.000 μL , enfront dels volums d'injecció més habituals (10-20 μL) (Chiaia et al., 2008), per tant, l'increment en sensibilitat és deu a la injecció de volums més elevats dels habituals. D'entre els avantatges que suposa l'ús de la LVDI envers l'*on-line* SPE s'inclouen una millora en la reproductibilitat i una reducció de la contaminació de les mostres, degut a una manipulació de mostra mínima. Aquesta millora en la reproductibilitat és deu a que al contrari de la LVDI, l'*on-line* SPE inclou múltiples etapes, com són el condicionament de les precolumnes d'extracció, càrrega de la mostra, neteja i elució, fet que pot afectar a l'exactitud i la precisió dels mètodes analítics. Així doncs, degut a que mitjançant la LVDI la mostra és introduïda directament a la columna analítica sense la necessitat de passar per un cartutx SPE, els possibles problemes relacionats amb les recuperacions variables entre injeccions s'eliminen. Addicionalment, la LVDI permet augmentar la velocitat dels anàlisis a un cost mínim, ja que no es requereix de l'ús de cartutxos SPE ni de dissolvents. Per altra part, tant si l'SPE es realitza en un aparell autònom o mitjançant l'ús d'instruments *on-line*, també s'incorre en costos addicionals de mà d'obra per optimitzar, operar i mantenir la instrumentació SPE. Com ja hem comentat anteriorment, el temps i recursos necessaris per desenvolupar

i optimitzar un mètode *on-line* SPE són substancials i, en canvi, degut a la seva simplicitat, el desenvolupament d'una metodologia basada en la LVDI sol ser força més senzilla. Així doncs, en comparació amb altres tècniques, la LVDI és més fàcil de configurar, i només requereix de petites modificacions als mostrejadors automàtics existents. No obstant, tot i la injecció de volums més elevats, la detecció de contaminants a nivell traça sol requerir de l'ús d'analitzadors moderns i sensibles, ja que l'augment dels volums d'injecció no compensa els factors de preconcentració que normalment s'assoleixen mitjançant l'SPE. A més a més, tot i que en alguns treballs aquesta metodologia ha estat utilitzada amb aigües residuals, només se solen injectar directament mostres d'aigua neta al sistema, ja que en cas contrari els efectes de la matriu podrien no ser compensats adequadament.

Els primers mètodes en utilitzar la LVDI es remunten a finals dels anys setanta (Gloor and Johnson, 1977), i fins a principis dels anys noranta també van ser utilitzats habitualment per a la determinació de pesticides (Kiso et al., 1996; Rezai et al., 1996; Cappiello et al., 1997). No obstant, degut a l'augment en l'ús de l'espectrometria de masses al llarg de la dècada dels anys noranta, el desenvolupament i l'aplicació de la LVDI va fer un pas enrere. Aquest fet és va deure a que els sistemes de buit que utilitzaven als seus inicis els analitzadors de masses només permetien cabals de fase mòbil baixos ($\mu\text{L}/\text{min}$ en comptes de mL/min). L'ús de cabals baixos requeria de l'ús de columnes analítiques amb diàmetres reduïts i, per tant, volums d'injecció baixos (Busetti et al., 2012). Amb l'aparició d'espectròmetres de masses comercials equipats amb sistemes de buit millorats i amb fonts de ionització de pressió atmosfèrica més eficients, juntament amb la millora de l'eficiència de les columnes analítiques, han anat apareixent un nombre creixent de publicacions a la literatura científica on es descriu l'ús de la LVDI en combinació amb sistemes de LC-MS i LC-MS/MS per a la determinació de diversos tipus de contaminants orgànics (Taula 1.13). No obstant, com es pot observar en aquesta taula, el nombre de publicacions reportant l'ús d'aquesta metodologia per a la determinació de contaminants emergents en aigües mediambientals i potables és molt inferior al nombre d'articles reportant l'ús de la metodologia *on-line* SPE. Degut a la seva simplicitat, als avantatges que presenta sobre la metodologia *on-line* SPE, i per tal d'avaluar-ne la seva utilitat a l'hora de determinar la presència de CECs a nivell traça en mostres aquoses, la metodologia que s'ha utilitzat principalment al llarg d'aquesta Tesis ha estat la injecció directa de grans volums de mostra, per tant, aquesta es discutirà més detingudament al llarg del capítol 3 d'aquesta Tesis.

Taula 1.13 Mètodes analítics basats en la metodologia *on-line* SPE i LVDI publicats a la bibliografia per a la determinació de diferents tipus contaminants orgànics emergents.

Anàlits	Matriu	Tècnica d'extracció	Sorbent	Volum Injectat	Columna analítica	Instrumentació analítica	%EE	LOD (ng/L)	Referència
			PLRP-s (2.1 x 12.5 mm x 15-20 µm)		Purospher Star				
22 Pesticides	GW	On-line SPE	HySphere Resin GP (2 x 10 mm x 5 - 15 µm)	5 mL	RP-18 EC (2.0 x 125 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqLit	75 - 178	0.05 - 3.91	Posigo et al., 2010
	DW		HySphere		Purospher Star				
74 Fàrmacs	SW WWE WWI	On-line SPE	Resin GP (2 x 10 mm x 5 - 15 µm)	2.5 mL	RP-18 EC (2.0 x 125 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqLit	50 - 150	0.01 - 20	López-Serna et al., 2010
	GW		Oasis HLB (2.1 x 30 mm x 30 µm)	5 mL	Atlantis C18 (2.1 x 150 mm x 3 µm)				
19 antibiòtics	SW WWE WWI	On-line SPE	HySphere Resin GP (2 x 10 mm x 5 - 15 µm)	15 mL 40 mL		LC-ESI-QqLit	25 - 130	0.01 - 7.84	García-Galán et al., 2010
	SW	On-line SPE	HySphere Resin GP (2 x 10 mm x 5 - 15 µm)	1.8 mL	Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 x 150 mm x 3.5 µm)	LC-ESI-QqQ	64 - 98	0.5 - 13.7	Dinh et al., 2011

88	Microcontaminants Orgànics Polars	GW SW WWE	On-line SPE	Strata X-AW, Strata X-CW, Isolute ENV+ (2.1 x 20 mm x 15 - 70 µm)	20 mL	Atlantis T3 (3.0 x 150 mm x 3 µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.1 - 206	Huntscha et al., 2012
30 disruptors endocrins de diferents famílies + cafeïna	SW WWE WWI	On-line SPE	Hypersil GOLD™ aQ (20 x 2.1mm x 12 µm)	5 mL 2 mL	LiChrospher 100 RP-18, 250 x 4 mm I.D.	LC-ESI-QqQ	49 - 139	0.0024 - 125	Gorga et al., 2013	
31 antibiòtics	DW SW	On-line SPE	HyperSep Retain PEP (3 x 20 mm x 12 µm)	10 mL	HyperSil Gold C18 (2.1 x 50 mm x 1.9 µm)	UPLC-ESI-QqQ	50 - 150	1.2 - 63	Panditi et al., 2013	
5 estrògens i 4 andrògens	SW WWE WWI	On-line SPE	IonPac® NG1 (4 x 35 mm x 10 µm)	50 mL	C18 Acclaim PA2 (3 x 150 mm x 3 µm)	LC-ESI-QqQ	31.8 - 120.0	0.1 - 2.5	Guo et al., 2013	
9 filtres UV	GW SW WWE WWI	On-line SPE	PLRP-s (2.1 x 12.5 mm x 15-20 µm)	5 mL	Hibar Purospher® STAR® HR R-18 EC (2.0 x 50 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqLit	70 - 114	0.5 - 10	Gago-Ferrero et al., 2013a	

Multiresidu de 34 contaminants orgànics	SW	PLRP-s (2.1 x 12.5 mm x 15-20 µm)	Poroshell 120 EC C18 (2.1 x 50 mm x 2.7 µm)	68.4 - 136.3	0.1 - 13.1	Anumol et al., 2015
	WWE	On-line SPE	1.7 mL	LC-ESI-QqQ		
12 PFASS	DW	Hypersil GOLD™ aQ	Hypersil GOLD™ PFP (2.1 x 50 mm x 1.9 µm)	76 - 134	0.2 - 5	Mazzoni et al., 2015
	SW	On-line SPE (2.1 x 20mm x 12 µm)	5 mL	LC-ESI-QqQ		
14 Hormones esteroides	WWE	Oasis HLB (2.1 x 30 mm x 20 µm)	ACQUITY UHPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm x 1.7 µm)	43 - 95	0.5 - 13.2	Guedes-Alonso et al., 2015
	WWE	On-line SPE	2 mL	UPLC-ESI-QqQ		
7 Fàrmacs	SW	PLRP-s (2.0 x 10 mm x 15-25 µm)	Poroshell 120 EC C18 (4.6 x 50 mm x 2.7 µm)	71 - 107	1 - 20	Ferrer-Aguirre et al., 2016
	SW	On-line SPE	0.9 mL	LC-ESI-QqQ		
539 pesticides i fàrmacs	DW	Oasis HLB (2.1 x 20 mm x 12 µm)	HSS T3 (2.1 x 150 mm x 1.8 µm)	-	0.1 - 1000	Cotton et al., 2016
	SW	On-line SPE	5 mL	UPLC-ESI-QExactive		
17 Triazines i metabòlits	SW	Oasis HLB HP (2.1 x 30 mm x 20 µm)	Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	-	10 - 217	Rodríguez-González et al., 2016
	SW	On-line SPE	5 mL	UPLC-ESI-QqQ		
5 estrogens i 7 glucocorticoides	WWE	HyperSep™ (2.1 x 20 mm x 20 µm)	Accucore C18 (4.6 x 100 mm x 2.6 µm)	80 - 120	0.16 - 2.14	Goh et al., 2016
	WWE	On-line SPE	5 mL	LC-ESI-QqQ		

37 Fàrmacs i metabòlits	DW SW	On-line SPE	Oasis HLB HP (2.1 x 30 mm x 20 µm)	5 mL	Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	LC-ESI-QqQ	24 - 96	5 - 17*	Lea et al., 2016
Multiresidu de 24 contaminants orgànics	DW SW WWE	On-line SPE	Hypersil GOLD™ aQ (2.1 x 20mm x 12 µm)	10 mL	Kinetex EVO C18 (2.1 mm x 100 x 2.6 µm)	LC-ESI-QqLit	0.1 - 1.4	<20 - 80	Rubirola et al., 2017
10 Estrògens	SW WWE WWI	On-line SPE	Hypersil GOLD™ aQ (2.1 x 20mm x 12 µm)	5 mL	Kinetex EVO C18 (2.1 mm x 100 x 2.6 µm)	UPLC-ESI-QqQ	73.0 - 112.3	0.030 - 0.260	Celic et al., 2017
17 antibiòtics i metabòlits i carbamazepina	SW WWE	On-line SPE	PLRP-s (2.1 x 12.5 mm x 15-20 µm)	1.8 mL	Poroshell HPH C18 (2.1 x 50 mm x 2.7 µm)	LC - ESI- QqQ	-	1 - 50*	Axel et al., 2017
14 PFASs	DW	On-line SPE	Oasis WAX (2.1 x 20 x 30 µm)	3 mL	Inertsustain C18 (2.1 x 50 mm x 3 µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.59 - 3.4	Dasu et al., 2017
Multiresidu de 17 contaminants orgànics (2 mètodes)	SW WWE WWI	On-line SPE	Hypersil GOLD™ aQ (2.1 x 20mm x 12 µm)	2 mL	Kinetex Biphenyl (2.1 x 100 mm x 1.7 µm) Kinetex EVO C18 (2.1 x 100 x 1.7 µm)	UPLC- ESI-QqQ	92.8 - 104	0.12 - 12	Gusmaroli et al., 2018

8 insecticides neonicotinoïdes i fipronil	DW	HyperSep Retain PEP (2.1 x 20 mm x 40 - 60 µm)	On-line SPE	2 mL	Hypersil Gold C18 (2.1 x 50 mm x 1.9 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	0.1 - 5	Montiel- León et al., 2018
	SW								
Multiresidu de 87 contaminants orgànics	DW	PLRP-s (2.1 x 12.5 mm x 15-20 µm)	On-line SPE	1.8 mL	Poroshell 120 EC C18 (2.1 x 50 mm x 2.7 µm)	LC-ESI-QqQ	18 - 146	0.16 - 5.13	Zhong et al., 2019
	SW								
	WWE								
62 Fàrmacs (2 mètodes)	DW	Oasis HLB HP (2.1 x 30 mm x 20 µm)	On-line SPE	5 mL	ACQUITY BEH C18 (3.0 x 100 mm x 1.7 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	0.00247 - 0.623	Liang et al., 2019
	GW								
	SW								
97 Pesticides	DW	C18 (2.1 x 30 mm x 10 µm)	On-line SPE	0.75 mL	C18 (2.1 x 100 mm x 2 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	0.25 - 15	Quintana et al., 2019
	GW								
	SW								
13 hormones i bisfenol-A	DW	Hypersil GOLD™ aQ (2.1 x 20mm x 12 µm)	On-line SPE	10 mL	Hypersil Gold C18 (2.1 x 100 x 1.9 µm)	UPLC-ESI-QqQ	64 - 79	0.4 - 5.0	Goeury et al., 2019
	SW								
	WWE								
	WWI								
20 PFASs	SW	STRATA-X-AW (2.0 x 20 mm x 33 µm)	On-line SPE	5 mL	Kinetex EVO C18 (2.1 mm x 100 x 2.6 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	-	Sanan et al., 2020
	SW								
51 Pesticides	GW	CHROspe DVB (2.0 x 10 mm x 25-35 µm)	On-line SPE	5 mL	Purospher STAR RP-18 EC (2.0 x 100 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.11 - 190	Barbieri et al., 2020
	SW								

11 PFASs	WWE WWI	LVDI	-	0.5 mL	Betasil C-18 (2 x 150 mm)	LC-ESI-QqQ	-	0.5	Schultz et al., 2006
300 pesticides i productes de degradació	MW	LVDI	-	0.1 mL	Aqua C18 (2 x 50 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqQ	-	30 - 1000	Greulich and Alder, 2008
23 fàrmacs i drogues d'abús	WWE WWI	LVDI	-	1.8 mL	Atlantis T3 (4.6 x 150 x 5µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.5 - 250	Chiaia et al., 2008
9 PFASs	SW WWE WWI	LVDI	-	0.1 mL	Genesis C18 (2.1 x 50 mm x 4 µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.3 - 1.6*	Furdui et al., 2008
31 pesticides	DW WWE	LVDI	-	0.1 mL	Zorbax Eclipse XDB C18 (4.6 x 50 mm x 1.8 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	2 - 15	Díaz et al., 2008
150 pesticides i metabòlits	GW SW	LVDI	-	0.1 mL	Synergy Fusion - RP (2.0 x 50 mm x 2.5 µm)	LC-ESI-QTrap	-	3 - 200	Reemtsma et al., 2013
185 PPCPs (2 mètodes)	WWI WWE	LVDI	-	0.05 mL 0.1 mL	Acquity BEH C18 (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	LC-ESI-QqQ	-	10 - 100	Oliveira et al., 2015
40 Fàrmacs i drogues d'abús	SW WWE	LVDI	-	0.1 mL	Acquity BEH C18 (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	0.1 - 41.1	Boix et al., 2015

Multiresidu de 70 contaminants orgànics	SW WWE	LVDI -	0.1 mL	Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 x 150 mm x 3.5 µm)	LC-ESI-QTOF	-	<22 - 200	Nürenberg et al., 2015
Multiresidu de 20 contaminants orgànics	WWE	LVDI	0.08 mL	Pursuit XRs C-8 (2.0 x 100 mm x 3 µm)	LC-ESI-QqQ	-	2 - 100	Anumol et al., 2015
8 insecticides neonicotinoïdes i àcid 6-cloronicotinic	DW GW SW	LVDI	0.1 mL 0.05 mL	Kinetex Biphenyl (4.6 x 100 mm x 2.6 µm)	LC-ESI-QTrap	-	0.9 - 67	Hao et al., 2016
6 pesticides	SW	LVDI	0.05 mL	Kinetex C18 (2.1 x 150 mm x 5 µm)	LC-ESI-QqQ	-	50 - 00	Ramos et al., 2017
Diversos disruptors endocrins i antiretrovirals	SW	LVDI	0.1 mL	Water UPLC C18 BEH (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	UPLC-ESI-QTOF	-	1.97 - 135	Wooding et al., 2017
9 PFASs	DW GW SW WWE WWI	LVDI	0.1 mL	Acquity BEH C18 (2.1 x 100 mm x 1.7 µm)	UPLC-ESI-QqQ	-	0.013 - 0.44	Ciofi et al., 2018
150 contaminants orgànics	SW WWE WWI	LVDI	0.08 mL	Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 x 150 mm x 3.5 µm)	LC-ESI-QqQ	-	0.5 - 200*	Hermes et al., 2018

43 contaminants orgànics	DW	LVDI	-	0.4 mL	Acquity UPLC HSS T3 (2.1 x 100 x 1.8 µm)		UPLC-ESI-QqQ	4 - 2290	Posselt et al., 2018
	SW								

*LOQ enllloc de LOD; %EE: eficiència d'extracció; LOD: límit de detecció; LOQ: límit de quantificació; DW: aigua potable; GW: aigua subterrània; SF: aigua superficial; WWE: aigua d'efluent d'EDAR; WWI: aigua d'influent d'EDAR; SPE: extracció en fase sòlida; LC: cromatografia líquida; UPLC: cromatografia líquida d'ultra alta pressió; QqQ: triple quadrupol; QTOF: quadrupol temps de vol; QqLit: quadrupol trampa de ions lineal; QTrap: quadrupol orbitrap.

1.3.3.2. Cromatografia líquida

Com ja hem mencionat en els apartats anteriors, la determinació analítica de microcontaminants orgànics en mostres aquoses ambientals requereix de la seva identificació i quantificació a nivells de concentració molt baixos. Així doncs, tot i l'ús de les tècniques d'extracció i preconcentració descrites anteriorment, se segueixen necessitant tècniques analítiques avançades específiques per a la detecció inequívoca d'aquests anàlits, les quals han de ser suficientment sensibles i selectives per a permetre la seva quantificació amb precisió i exactitud a nivells de concentració molt baixos. Independentment de la selectivitat del sistema de detecció utilitzat, és necessària una bona separació i/o resolució dels anàlits, degut a la possible presència d'interferents a la matriu que podrien afectar negativament a una correcta identificació i/o quantificació dels anàlits d'interès (Hernández et al., 2014). Normalment, la separació de microcontaminants orgànics es realitza mitjançant cromatografia de líquids o gasos, en funció de la volatilitat, polaritat i estabilitat tèrmica dels anàlits. Així doncs, mentre que els compostos volàtils i semi-volàtils se solen analitzar mitjançant GC, els compostos polars o termolàbils s'analitzen de forma preferent mitjançant LC (Hennion, 2000).

Tot i que en la primera llista de contaminants prioritari de la Directiva Marc de l'Aigua de la UE (Taula 1.2) la majoria de compostos orgànics inclosos eren determinables mitjançant cromatografia de gasos, la popularitat de la cromatografia líquida ha augmentat ràpidament i considerablement, fins al punt en que actualment es difícil pensar que existeixi un laboratori que és dediqui a l'anàlisi ambiental que no disposi d'un o més equips de cromatografia líquida, generalment acoblats a un analitzador de masses de triple quadrupol. En comparació amb la GC, la LC ofereix una sèrie d'avantatges compatibles amb la naturalesa polar de la majoria de contaminants emergents, eliminant l'etapa de derivatització dels compostos no volàtils i termolàbils, reduint el consum de reactius i el temps total d'anàlisi. Per exemple, tot i que els filtres UV es poden analitzar mitjançant GC (Pietrogrande and Basaglia, 2007), actualment l'aproximació cromatogràfica més utilitzada per a la seva determinació és la LC (Gago-Ferrero et al., 2013b). Aquest fet es deu a que per tal de poder-los analitzar mitjançant GC es necessita un pas addicional de derivatització, ja que els filtres UV amb grups polars no són fàcilment analitzables per GC a causa de la seva baixa volatilitat (Jeon et al., 2006). Amb aquest propòsit s'han utilitzat diversos reactius, com ara la N-metil-N-(trimetilsilil)-

trifluoroacetamida (MTSFA) (Jeon et al., 2006; Negreira et al., 2009), la N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) (Tarazona et al., 2010; Román et al., 2011) i la N-metil-N-(tert-butildimetilsilil)trifluoroacetamida (MTB-STFA) (Negreira et al., 2008). Els processos de derivatització descrits en aquests estudis van requerir de l'ús de temperatures de fins a 60°C i un temps de reacció d'almenys 30 minuts.

Així doncs, la LC és una tècnica excel·lent per a la determinació de la gran majoria de plaguicides en ús actualment, així com fàrmacs i/o productes d'higiene personal, entre d'altres (Taula 1.13). Existeixen diferents mecanismes de separació en funció de la naturalesa de la fase mòbil i la fase estacionària (Buszewski and Noga, 2012), sent la més utilitzada actualment la coneguda com LC en fase inversa (RPLC, Reversed Phase Liquid Chromatography), en la qual s'utilitza una fase mòbil polar i una fase estacionària apolar. Amb aquesta modalitat, la fase mòbil sol consistir en una mescla de dissolvents de diferent força eluotrópica (habitualment MeOH:H₂O o ACN:H₂O) als que se'ls pot afegir diferents modificadors (HCCOH, CH₃COOH, NH₄Ac) per tal de facilitar la retenció dels analits i millorar-ne la separació o la forma dels pics cromatogràfics (Ramos et al., 2015). En un estudi publicat per Gusmaroli et al., 2018 s'ha reportat que amb l'ús de metanol per a l'anàlisi d'hormones s'obté una millor sensibilitat del mètode si es compara amb l'acetonitril. No obstant, amb acetonitril s'obtenen pics més estrets, el que permet una millor separació cromatogràfica. Finalment en aquest treball es va utilitzar una mescla d'ambdós dissolvents, per tal de combinar l'elevada sensibilitat del metanol i la millora en la separació proporcionada per l'acetonitril. Rubirola et al., 2017 han reportat que l'ús de metanol en comptes d'acetonitril va duplicar l'àrea dels pics de la simazina, atrazina, metiocarb, clotianidina i diclofenac.

A més a més, quan es treballa amb analitzadors de masses acoblats a la cromatografia líquida aquests modificadors també s'addicionen per a millorar l'eficiència de la ionització dels analits i, conseqüentment, la sensibilitat dels mètodes analítics (Kostiainen and Kauppila, 2009). Per exemple, l'ús d'àcids orgànics com ara l'àcid fòrmic o acètic per augmentar l'eficiència de la ionització per a l'anàlisi d'antibiòtics és ben conegut i àmpliament aplicat (Gros et al., 2013). Aquests àcids orgànics, amb l'addició o no de les respectives sals d'amoni també són els més utilitzats per a la separació mitjançant LC dels productes de transformació de molts pesticides (Reemtsma et al., 2013). També s'ha reportat que l'ús de fluorur d'amoni (NH₄F) millora la sensibilitat d'alguns compostos

quan s'utilitza la font d'ionització en la seva modalitat negativa, ja que l'anió fluorur actua com una base forta durant la ionització, augmentant la desprotonació de manera significativa (Gusmaroli et al., 2018). Aquest fet és especialment important en la determinació d'hormones esteroides, ja que permet disminuir significativament els límits de detecció del mètode (Goeury et al., 2019). En aquest sentit, en la determinació d'hormones estrogens també s'han inclòs petites quantitats d'amoníac per a millorar l'eficiència de la ionització (Vega-Morales et al., 2012; Guedes-Alonso et al., 2015; Goh et al., 2016). L'avantatge de disposar d'un medi bàsic per augmentar la resposta de les hormones esteroides en ESI-MS ha provocat que diversos autors afegeixin un agent bàsic post-columna per tal de promoure'n la desprotonació (Gentili et al., 2002).

En RPLC la retenció cromatogràfica augmenta a mesura que augmenta la apolaritat dels anàlits. Amb l'objectiu de modificar l'afinitat dels anàlits entre ambdues fases a mesura que transcorre la separació, se sol treballar utilitzant un gradient d'elució, es a dir, variant de forma programada la proporció dels dissolvents durant l'anàlisi, ja que aquesta modalitat resulta ideal per a la separació de compostos d'un interval ampli de polaritats (Niessen, 2007). Per exemple, en el treball publicat per Reemtsma et al., 2013 mitjançant l'ajust del gradient d'elució es va aconseguir distribuir els 150 anàlits de manera uniforme durant la separació cromatogràfica (34 minuts). Obtenir una distribució uniforme és especialment important quan es treballa amb adquisició per MRM, ja que minimitza el nombre d'anàlits per unitat de temps i maximitza el temps d'adquisició disponible per a cada anàlit, proporcionant així la màxima sensibilitat. A més a més, el gradient d'elució utilitzat també pot influir de manera important en l'amplada dels pics cromatogràfics. Així doncs, en l'estudi publicat per Gremmel et al., 2017, mitjançant l'optimització del gradient d'elució aplicat es va obtenir millorar ostensiblement la forma dels pics cromatogràfics dels PFASs de cadena curta inclosos al mètode, principalment en el cas del PFBA, la separació cromatogràfica del qual resulta molt problemàtica (Kirchgeorg et al., 2010).

Un dels elements més crítics de la LC és la fase estacionària. Com acabem de mencionar, per a la separació de la majoria de contaminants orgànics mitjançant LC, les columnes cromatogràfiques utilitzades de forma majoritària són aquelles que contenen una fase estacionària apolar, ja que aquesta resulta molt adequada per a la determinació de compostos polars. El tipus de material apolar utilitzat de forma més habitual en les

columnes de fase inversa sol ser la sílice modificada amb cadenes de grups octadecil (C_{18}) (**Taula 1.13**). Les dimensions de la columna (diàmetre intern i longitud), així com la mida de partícula de la fase estacionària són paràmetres decisius a l'hora d'obtenir una separació cromatogràfica eficient. En la LC amb finalitats quantitatives s'utilitzen columnes amb longituds que oscil·len entre els 50 i 150 mm, amb diàmetres interns de 2.1, 3 o 4.6 mm i mides de partícula normalment entre els 3 i 5 μm .

No obstant, al llarg dels darrers anys ha augmentat la tendència pel desenvolupament de mètodes cromatogràfics més ràpids, robustos i sensibles. Així doncs, s'han desenvolupat nous tipus de fases estacionàries, columnes i instrumentacions amb l'objectiu d'escurçar els temps d'anàlisi i obtenir resolucions i sensibilitats més altes. Una de les estratègies que s'han utilitzat ha estat el desenvolupament de columnes empaquetades amb materials porosos amb mides de partícula inferior als 2 μm . Depenent de la mida de partícula que conté la fase estacionària es pot diferenciar entre cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*), amb mides de partícula $\geq 2 \mu\text{m}$, i cromatografia líquida d'ultra alta resolució (UHPLC, *Ultra High Performance Liquid Chromatography*), amb partícules de mida $< 2 \mu\text{m}$. La tecnologia UHPLC o UPLC, els inicis de la qual només es remunten a l'any 2004, permet l'elució dels anàlits en bandes molt estretes i concentrades, donant com a resultat una millor eficiència, resolució i sensibilitat cromatogràfiques (Rodríguez-Aller et al., 2013). A més a més, en comparació amb la LC convencional, aquesta eficiència addicional es produeix a un cabal de fase mòbil més alt, escurçant d'aquesta manera els temps d'anàlisi (Nguyen et al., 2006). Per exemple, en un treball realitzat per Petrovic et al., 2006 es va desenvolupar un mètode basat en la UHPLC-MS/MS el qual va permetre la determinació de 29 fàrmacs amb un terç del temps d'anàlisi requerit amb l'ús de la LC convencional (14 min envers 45 min). López-Serna et al., 2011 va fer ús de la UHPLC per a determinar 74 fàrmacs en dues injeccions, una per la determinació del compostos en ionització positiva i l'altra en ionització negativa, i els temps d'anàlisi totals van ser de 8 i 5 minuts respectivament. En canvi, en un treball previ, en el que van fer ús de la HPLC per a la determinació d'aquests 74 fàrmacs, els temps totals d'anàlisi van ser de 37 i 30 minuts respectivament (López-Serna et al., 2010). És important mencionar que, a part de les diferències ja mencionades entre la UHPLC i la HPLC, la primera també es considera més respectuosa amb el medi ambient, ja que en comparació amb la HPLC es redueix el consum de dissolvents (Chen and Kord, 2009).

Malgrat els fascinants avantatges de la tecnologia UHPLC, aquesta també presenta alguns inconvenients, els quals consisteixen principalment en alts costos d'instrumentació i la reduïda vida útil de les columnes empaquetades amb partícules de diàmetre sub-2 μm . Com hem comentat anteriorment, amb la UHPLC és habitual utilitzar fluxos de fase mòbil més elevats que amb la LC convencional (0.5 mL/min o superiors amb la primera en front els 0.2 mL/min de la segona). L'ús de fluxos més elevats augmenta la fricció produïda per la fase mòbil al passar a través de la fase estacionària, produint un augment en la pressió del sistema. A més a més, degut a que la pressió també augmenta a mesura que disminueix la mida de les partícules, l'ús de la UHPLC requereix treballar amb instrumentació específica que sigui capaç de treballar a pressions superiors als 1000 bar. Aquesta tècnica també requereix de l'ús d'analitzadors de masses amb velocitats d'escaneig molt ràpides, degut a que els pics cromatogràfics són molt estrets (Farré et al., 2012; Rodriguez-Aller et al., 2013; Walter and Andrews, 2014).

La UHPLC ha estat àmpliament utilitzada per accelerar l'anàlisi d'una gran varietat de microcontaminants orgànics en matrius aquoses, tant en mètodes específics per a la determinació de fàrmacs i productes d'higiene personal (Pedrouzo et al., 2009; López-Serna et al., 2011; García-Lor et al., 2011, 2012; Gross et al., 2012, 2013; Boix et al., 2015; Oliveira et al., 2015; Liang et al., 2019), estrògens (Guedes-Alonso et al., 2015; Celic et al., 2017; Goeury et al., 2019), pesticides (Farré et al., 2014; Rodriguez-González et al., 2016; Montiel-León et al., 2018; Quintana et al., 2019) o PFASs (Onghena et al., 2012; Zhu et al., 2016; Ciofi et al., 2018; Sanan et al., 2020), com en mètodes multiresidu (Wode et al., 2012; Anumol et al., 2013; Cotton et al., 2016; Campos-Mañas et al., 2017; Gusmaroli et al., 2018; Posselt et al., 2018). Per tant, s'ha demostrat que aquestes partícules de diàmetre $<2 \mu\text{m}$ tenen la capacitat de mantenir la precisió i la robustesa en els mètodes analítics, a la vegada que es redueixen el temps d'anàlisi. Tot i que l'assortiment de fases estacionàries disponibles actualment per a l'anàlisi mitjançant UHPLC és ampli i variat, la majoria de les aplicacions trobades a la bibliografia es basen en separacions de fase inversa mitjançant l'ús de columnes C_{18} (Acquity UHPLC BEH, Zorbax Eclipse XDB i Hypersil GOLD) (Taula 1.13). D'entre aquestes, les columnes més utilitzades són les UHPLC BEH, les quals es basen en un adsorbent X-Terra de segona generació que utilitza partícules de etil-siloxà/sílíce que permeten treballar a un ampli interval de pH (1 – 12), tot assegurant l'estabilitat de la columna a elevades pressions. Les columnes HSS T3 són un altre tipus de columnes UHPLC emprades per a aplicacions ambientals (García-Lor et al., 2011; Gross

et al., 2012, 2013; Cotton et al., 2016; Posselt et al., 2018). Aquestes columnes contenen partícules de sílice d'alta resistència (HSS, *High Strength Silica*) d'1,8 µm de diàmetre dissenyades per a ús en aplicacions a pressions de més de 1000 bar. L'avantatge d'aquest tipus de columnes és que són compatibles amb fases mòbils 100% aquoses, i per tant, són idònies per a separar compostos tant polars com apolars (Pérez-Fernández et al., 2017). Per exemple, en el mètode publicat per Cotton et al., 2016, en el qual es van analitzar 539 fàrmacs i pesticides de polaritats molt diverses, d'entre les quatre columnes cromatogràfiques avaluades (Waters BEH C18, Thermo Hypersil Gold C18, HSS PFP i HSS T3), la HSS T3 va ser la que va donar millors resultats, donant lloc a un major nombre de compostos detectats, amb temps de retenció i CV reproduïbles (1% i 15% respectivament).

L'eficiència de la separació i la velocitat d'anàlisi també es poden augmentar utilitzant partícules superficialment poroses, conegudes amb el nom de partícules de nucli fusionat (*fused-core* o *core-shell*). L'ús de columnes empaquetades amb aquestes partícules ha estat identificat com una alternativa a la UHPLC, ja que ofereix una alta eficiència en les separacions sense generar pressions elevades (DeStefano et al., 2007). Aquestes columnes es caracteritzen per tenir uns coeficients de van Deemter més petits en comparació amb les partícules totalment poroses: el terme A és inferior al 40%, B disminueix un 20% i el valor C també és inferior (Guiochon and Gritti, 2011). Degut a que les partícules no són completament poroses, la transferència de massa és més ràpida, fet que es tradueix en un menor eixamplament de banda. A més a més, degut a una distribució de partícules més ordenada, les pressions generades a la columna són més raonables, el qual permet obtenir una velocitat d'anàlisi i una eficiència de separació similar a la obtinguda amb partícules sub-2 µm sense necessitat d'instrumentació UHPLC. Així doncs, la introducció de partícules de nucli fusionat ha representat un avenç, ja que el seu ús no requereix d'instrumentacions de LC especialitzades, alhora que proporciona una combinació eficaç de característiques que permeten separacions molt ràpides a pressions moderades. No obstant, l'ús d'aquestes columnes amb instruments LC convencionals sol requerir treballar amb temperatures de columna d'entre 30-50°C, o una velocitat de flux inferior als 0.5 mL/min (Tarcomnicu et al., 2011; Shaaban and Górecki, 2012). Per exemple, Tarcomnicu et al., 2011 van separar 15 productes farmacèutics i els seus metabòlits en una columna de nucli fusionat (Kinetex C18, 2.1 x 100 mm x 2.6 µm) mantinguda a 40°C mitjançant un sistema HPLC convencional i un cabal de 0.2 mL/min.

Un altre exemple es el publicat per [Reemtsma et al., 2013](#), en el qual es va utilitzar una columna Synergy Fusion-RP (2.0 x 50 mm x 2.5 µm) a una temperatura de 30°C i un cabal de 0.250 mL/min per a la determinació de 150 metabòlits de pesticides.

Tot i que les columnes basades en partícules <2 µm de diàmetre completament poroses han estat utilitzades més freqüentment en aplicacions mediambientals, les columnes empaquetades amb partícules de nucli fusionat han anat incrementant el seu ús en aquest camp d'investigació degut a la seva eficiència (**Taula 1.13**), i en tots els treballs presentats en aquesta Tesis s'han utilitzat aquest tipus de columnes.

1.1.1.1. Espectrometria de masses

El gran avenç experimentat durant les dues últimes dècades en la nostra comprensió sobre els CECs al medi ambient està estretament relacionat amb la gran millora en la instrumentació analítica esdevingut al llarg d'aquest període. Actualment, en l'anàlisi mediambiental, la detecció de CECs recau de forma gairebé exclusiva en l'ús de l'espectrometria de masses (MS) i, més concretament, en l'espectrometria de masses en tàndem (MS/MS) (Petrovic et al., 2010). Així doncs, per tal d'augmentar la sensibilitat, la selectivitat, i obtenir més informació, la combinació de dos analitzadors de masses ha esdevingut molt freqüent, donant lloc als analitzadors de triple quadrupol (QqQ), quadrupol-trampa de ions (QqLit) i quadrupol-temps de vol (QTOF), entre d'altres. La tecnologia dels analitzadors de massa ha avançat ràpidament en els darrers anys, i s'han aconseguit avenços notables tant en els instruments de baixa resolució (LRMS, Low Resolution Mass Spectrometry) com en els d'alta resolució (HRMS, High Resolution Mass Spectrometry). Com es pot veure a la Taula 1.13, d'entre els analitzadors de baixa resolució, el triple quadrupol és, actualment, el més popular, i l'elegit per a la majoria de mètodes analítics de química ambiental, degut sobretot a la seva elevada sensibilitat (necessària per a l'anàlisi de traces de contaminants emergents en aigües ambientals) i la seva robustesa, i és, també, l'utilitzat en tots es treballs presentats en aquesta Tesis.

El mode de monitoreig d'una reacció seleccionada (SRM, Selected Reaction Monitoring), és la modalitat més emprada en l'anàlisi quantitativa ([Niessen, 2007](#)). Quan es treballa en mode SRM, tant el Q1 com el Q3 es configuren a una massa específica. Al Q1 es selecciona un ió (ió precursor) i es fa passar a través de la cel·la de col·lisió, produint-se la fragmentació en un o diversos ions (ions producte) depenent de l'estructura de l'ió

precursor seleccionat. Els ions produïts (fragments) passen al Q_3 , on un d'aquests ions producte és seleccionat, el qual, posteriorment arribarà al detector. Amb aquesta modalitat de treball s'aconsegueix una elevada sensibilitat degut a la millora de la relació senyal/soroll (S/N), ja que s'elimina la resposta de la resta de components presents a la matriu. A més a més, gràcies als diferents patrons de fragmentació característics de cada molècula, el mode SRM ofereix una molt bona selectivitat sense la necessitat de dur a terme una separació cromatogràfica exhaustiva. No obstant, és important no menystenir el paper que juga la cromatografia en la disminució de l'efecte matriu i en les possibles interferències que podrien afectar a alguna de les transicions adquirides ([Hernández et al., 2014](#)). Aquestes característiques que acabem de mencionar, juntament a la seva especificitat intrínseca (es poden adquirir simultàniament diverses transicions específiques ió precursor \rightarrow ió producte (MRM, *Multiple Reaction Monitoring*)), permeten augmentar de forma notable la fiabilitat de les identificacions dels analits inclús a concentracions molt baixes.

La confirmació de positius és un aspecte clau en el control de contaminants ambientals, fet que ha afavorit el desenvolupament de diferents criteris per tal de garantir la qualitat de les dades i evitar la notificació de falsos positius i/o negatius. Un dels possibles enfocaments en l'anàlisi ambiental és la confirmació de contaminants basada en l'ús de punts d'identificació (IPs, *Identification Points*), el qual ha estat proposat per directrius europees ([Decision 2002/657/EC](#)) per a la identificació i quantificació de residus i contaminants orgànics. Tot i que inicialment aquestes directrius van ser concebudes per a la determinació de contaminants orgànics en aliments, el seu ús s'ha expandit a l'anàlisi medi ambiental. En aquesta Decisió es descriuen un conjunt de característiques de rendiment mínimes a complir pels mètodes analítics. Així doncs per tal de poder confirmar les deteccions positives és requereix un mínim de tres IPs. Això significa que, en el cas d'un analitzador MS/MS de baixa resolució és necessari seleccionar un ió precursor per a cada compost, i la monitorització de com a mínim dos ions producte. A més, la desviació de la intensitat relativa dels ions monitoritzats (*q/Q ratios*) no ha de superar un percentatge determinat de l'observat en un estàndard de referència, a la vegada que el temps de retenció no s'ha de desviar més del 2,5% ([Petrovic et al., 2010](#)). Així doncs, l'adquisició de diverses transicions (generalment es seleccionen les dos o tres transicions més abundants, tot i que també es molt important valorar l'especificitat i la relació S/N d'aquestes), el temps de retenció cromatogràfic, i la relació d'intensitats iòniques

relatives són les encarregades d'assegurar una correcta identificació. Normalment, la transició més intensa sol ser utilitzada amb finalitats quantitatives, mentre que les transicions addicionals s'utilitzen com a ions de confirmació (Pozo et al., 2006). Per exemple, en l'estudi publicat per Boix et al., 2015, en el qual es va utilitzar un analitzador QqQ, es van monitoritzar tres transicions per gairebé tots els compostos determinats, amb l'objectiu d'incrementar la confiança del procés de confirmació. L'ús de tres transicions en comptes de dues pot minimitzar la possibilitat de reportar falsos negatius quan no es compleixen les q/Q ratios en aquells casos en que una de les transicions es pot veure interferida, ja que la detecció es considera positiva quan al menys una de les transicions es troba dintre de les toleràncies establertes. En l'estudi publicat per Hao et al., 2016, en el qual es va desenvolupar un mètode analític per a la determinació d'insecticides neonicotinoides, es va observar un elevat soroll de fons per a la transició seleccionada per a la confirmació del tiacloprid (253 → 99). Per aquest motiu, i degut a que el tiacloprid produïa suficients fragments, es va acabar seleccionant la transició 253→90 per a la confirmació tot i ser menys intensa que la 253→99, ja que el soroll de fons era menor i, per tant, la relació senyal soroll era superior, permetent una correcta confirmació a concentracions més baixes. Per la seva part, en el treball realitzat per Postigo et al., 2010, per a l'anàlisi quantitativa mitjançant un QqLIT, i per tal d'obtenir punts d'identificació suficients per una correcta confirmació de la presència dels anàlits, es va realitzar l'adquisició en mode SRM, registrant les transicions entre el ió precursor i els dos ions producte més abundants per a cada anàlit objectiu. No obstant, en algunes situacions no és possible seleccionar suficients transicions per un compost determinat, degut a que no genera bastants fragments o aquests no són prou intensos per a poder ser utilitzats. En aquestes situacions, i per tal de poder complir amb els criteris de confirmació, es pot utilitzar una aproximació diferent.

Així doncs, un altre enfocament utilitzat per a la confirmació de positius consisteix en l'aplicació d'instruments híbrids com ara el QqLIT, el qual permet realitzar anàlisis quantitatives sensibles en combinació amb la identificació inequívoca i confirmació dels anàlits mitjançant la combinació de dos o més modes d'escaneig diferents de manera seqüencial en un únic anàlisi. Això es deu a l'aplicació de la funció d'Adquisició dependent de la informació (IDA, *Information Dependent Acquisition*), en la qual el primer quadrupol treballa en mode SRM per a seleccionar els possibles candidats. Si es compleixen els criteris de selecció establerts, es realitza una segona anàlisi d'ions producte millorat (EPI,

Enhanced Production Ion) de cada anàlit específic, registrat a tres energies de col·lisió diferents (Gros et al., 2009; López-Serna et al., 2010; Gros et al., 2012; Osorio et al., 2014). Per exemple en el treball realitzat per López-Serna et al., 2010, degut a que per alguns compostos es va obtenir molt poca fragmentació i no es van poder seleccionar suficients transicions específiques, per tal d'obtenir una confirmació addicional, es va realitzar un experiment IDA, i la identificació de compostos es va dur a terme mitjançant la comparació dels espectres EPI obtinguts amb les dades d'una biblioteca basada en els espectres EPI a les tres energies de col·lisió utilitzades, permetent assolir els requisits establerts per les normatives de la UE relacionada amb la identificació i confirmació en l'anàlisi LC-MS/MS (Decision 2002/657/EC).

Quan s'utilitza el mode d'adquisició MRM dels instruments LC-QqQ descrit anteriorment, l'enfoc habitual es l'anàlisi *target* o diana. Aquest enfoc consisteix en seleccionar per endavant un nombre limitat de compostos, dels quals es controlen les seves transicions específiques, i es quantifica la seva presència en mostres en funció dels seus respectius estàndards de referència. L'ús d'aquesta modalitat de treball amb els instruments de LRMS és, actualment, l'aproximació més habitual per a la determinació de contaminants prioritari en el medi aquàtic. La tendència actual en l'anàlisi d'aigües és el desenvolupament de mètodes basats en LC-MS/MS per a la determinació simultània d'un nombre elevat de compostos en una única anàlisi, proporcionant informació considerable sobre la seva presència en aquestes matrius, a la vegada que es redueixen els temps i els costos d'anàlisi (López-Serna et al., 2010; García-Lor et al., 2011; Gros et al., 2012; Huntscha et al., 2012; Reemtsma et al., 2013; Zhong et al., 2019). Per exemple, en el treball publicat per Lopez-Serna et al., 2010 es va utilitzar aquest mode d'adquisició per quantificar la presència de 74 fàrmacs en aigües residuals i ambientals. El mètode final va incloure 125 substàncies (74 anàlits i 51 patrons interns), i un total de 193 transicions analitzades en una única finestra d'adquisició i, a causa de l'establiment de valors adequats per al temps d'adquisició i les pauses entre els intervals de massa, no es va observar una pèrdua de sensibilitat. Ajustar el temps d'adquisició a un valor adequat és imprescindible per a monitoritzar un nombre elevat de transicions en un mateix segment de temps per tal d'obtenir suficients punts per pic cromatogràfic (>15), el qual resulta molt important quan es tracta de dur a terme una quantificació precisa. Per tal d'augmentar el nombre de transicions que es poden monitoritzar en una única injecció, la majoria d'espectròmetres de massa actuals inclouen la possibilitat de treballar amb

MRM programat. Amb aquesta modalitat, també anomenada *dynamicMRM*, l'analitzador adquireix les transicions dels anàlits d'interès només a les finestres de detecció corresponents, tenint en compte el temps de retenció cromatogràfic de cada anàlit, augmentant d'aquesta manera els temps d'adquisició. Aquest ús intel·ligent dels temps de retenció permet reduir el soroll sota cada pic cromatogràfic i controlar un gran nombre de transicions en una sola adquisició, sense comprometre'n la sensibilitat (Pérez-Fernández et al., 2017). Per exemple, en el mètode desenvolupat per Zhong et al., 2019 es va utilitzar el *dynamicMRM* amb finestres de detecció d'entre 1 i 2 minuts per a la quantificació de 87 CECs de diferents famílies, d'entre les que s'inclouen les PFASs i els PPCPs. En un altre mètode publicat per Huntscha et al., 2012 l'ús del MRM programat va permetre la monitorització de fins a 274 transicions en una única injecció, en el qual es van obtenir límits de detecció entre 0.1 - 87 ng/L per aigües subterrànies i superficials i entre 1.5 i 206 ng/L en aigües residuals. Per la seva part Gros et al., 2012 van desenvolupar un mètode per a la determinació de 81 fàrmacs d'ús humà i veterinari en aigües superficials i tractades, i tenint en compte els analits i els patrons interns es van monitoritzar 189 transicions utilitzant el MRM programat, sense observar pèrdua de sensibilitat i obtenint pics cromatogràfics reproduïbles. En aquest cas es van utilitzar finestres de detecció d'entre 20 i 30 segons, degut a que en aquest treball es va utilitzar la UHPLC, i per tant, els pics cromatogràfics eren molt més estrets que en el cas mencionat anteriorment (Zhong et al., 2019), en el qual es van necessitar finestres de detecció d'entre 1-2 minuts.

Els analitzadors de masses més moderns permeten velocitats d'escaneig molt elevades, el qual permet mantenir una alta sensibilitat inclús amb temps d'adquisició per ió/transició de l'ordre de 3 ms i, per tant, monitoritzar un nombre molt elevat de transicions. Així doncs, l'ús d'aquests instruments per a estudis quantitius a petita escala és molt necessari, i ha de continuar sent un puntal als laboratoris de química analítica ambiental. No obstant, una de les grans limitacions d'aquest enfocament és que es passen per alt molts altres compostos que poden estar presents a les mostres analitzades i, per tant, és ineficient a l'hora d'oferir una visió completa de la miriada de possibles contaminants presents en aquestes (Hug et al., 2014). A més a més, tot i que les característiques de sensibilitat, selectivitat i eficiència del mode d'adquisició en MRM són excel·lents, es perd la informació qualitativa necessària per a donar suport a l'elucidació estructural dels anàlits. Així doncs, una altra limitació de la LRMS és l'adquisició de masses

nominal, fet que es tradueix en una potència d'identificació limitada i, a causa de la naturalesa altament complexa d'algunes mostres, es necessiten tècniques amb un alt poder de resolució amb la capacitat de proporcionar informació estructural addicional (Gros et al., 2009).

Degut a les limitacions en el número de compostos que poden ser monitoritzats mitjançant la LRMS, en els darrers anys la HRMS s'ha convertit en una poderosa alternativa per a la determinació de CECs en mostres mediambientals. La HRMS transcendeix les limitacions de la LRMS i permet la detecció d'una quantitat il·limitada de compostos, sense necessitat de seleccionar prèviament els analits i sense la necessitat d'utilitzar estàndards de referència, al menys en les fases inicials (Krauss et al., 2010). Això és possible gràcies a l'adquisició dels espectres de masses complets amb una alta resolució i precisió de massa. Així doncs, quan es tracta d'enfrontar-se a l'anàlisi de diverses substàncies conegudes i desconegudes a baixes concentracions en matrius complexes, l'acoblament de LC a la HRMS ha esdevingut una eina indispensable (Krauss et al., 2010). Amb aquesta finalitat, s'han desenvolupat espectròmetres de massa híbrids, els quals, combinen diversos analitzadors dins d'un mateix instrument, com ara el quadrupol temps de vol (QTOF) o la trampa d'ions lineal-Orbitrap (LTQ-Orbitrap). Tot i que aquests analitzadors híbrids han estat àmpliament utilitzats per a la determinació de CECs en aigües ambientals (Fischer et al., 2012; Leendert et al., 2015; Carmona and Picó, 2018; García-Córcoles et al., 2019), la seva presència en laboratoris de rutina és encara residual, degut principalment al seu elevat cost, la necessitat de softwares de desconvolució extremadament potents i els elevats coneixements en espectrometria de masses necessaris per utilitzar-los de la manera adequada (Schymanski et al., 2015; Hollender et al., 2017).

1.1.1.1. Acoblament cromatografia líquida i espectrometria de masses i efecte matriu

Tot i que en alguns casos concrets els espectròmetres de masses es poden utilitzar de manera individual (Cooks et al., 2006; Alberici et al., 2010; Domin and Cody, 2015), com hem vist en els apartats anteriors, habitualment estan acoblats a un cromatògraf. Tradicionalment, la font d'ionització més utilitzada ha estat la ionització d'impacte electrònic (EI, *Electron Impact*), la qual està associada a la cromatografia de gasos. No obstant, degut a la necessitat de fer accessible l'espectrometria de masses a la

cromatografia líquida per a poder determinar molècules no volàtils, es va requerir del desenvolupament de noves fonts d'ionització que possibilitessin la introducció dels compostos presents a l'eluat cromatogràfic a l'analitzador. Aconseguir una font d'ionització senzilla i robusta que possibilités l'acoblament LC-MS no va ser fàcil, degut als alts fluxos de fase mòbil (≈ 1 mL/min) i la baixa volatilitat d'aquesta, ja que per a que no interfereixi amb l'alt buit amb el que treballen els analitzadors de masses es requereix de la seva evaporació prèvia a la seva introducció en aquests. No va ser fins a la dècada dels anys vuitanta quan, amb el desenvolupament de les interfases a pressió atmosfèrica (APIs, *Atmospheric Pressure Interfaces*), aquesta problemàtica va trobar una solució eficaç. De fet, l'aparició de les APIs és considerat un dels desenvolupaments tecnològics més importants en química analítica ([Hollender et al., 2017](#)).

Tal i com es pot apreciar a la **Taula 1.13**, d'entre les APIs, les interfases d'ionització per electropray (ESI, *Electrospray Ionization*) són les que s'utilitzen de manera gairebé exclusiva en l'anàlisi de contaminants emergents en aigües ambientals, degut a la seva gran compatibilitat amb els compostos de moderada a alta polaritat, com és el cas de la majoria de contaminants presents a les aigües. No obstant, algunes publicacions han reportat l'ús de la APCI (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*) per a la ionització de compostos moderadament polars, com ara les benzotriazoles, benzodiazepines, hormones esteroides, fàrmacs i herbicides ([Zhao and Metcalfe, 2008](#); [Fayad et al., 2010](#); [Boisvert et al., 2012](#); [Liu et al., 2014](#); [Lonappan et al., 2016](#)). Per la seva part, la APPI ha estat utilitzada per a la determinació d'estrògens en aigua ([Yamamoto et al., 2006](#); [Viglino et al., 2008](#)). En els treballs realitzats en aquesta Tesi només s'ha utilitzat la font de ionització ESI, degut a que és la més universal i la de major aplicació en mostres ambientals.

Tot i el gran avenç que van suposar aquestes fonts d'ionització per a l'acoblament LC-MS, no es pot obviar un desavantatge molt important. El principal inconvenient que presenten aquestes fonts d'ionització és la seva susceptibilitat a la presència d'altres components de la matriu, ja que aquests poden afectar a la ionització dels analits d'interès quan coelueixen amb aquests, provocant una supressió o exaltació de la senyal mesurada i, per tant, afectant a la reproduïbilitat i exactitud dels mètodes analítics, el qual es podria traduir en errors importants en la quantificació ([Trufelli et al., 2011](#)). A més a més, també pot afectar a la identificació, ja que si una de les transicions es veu afectada no s'obtindrà

la relació iònica (q/Q) esperada, el qual podria provocar falsos negatius. A més a més, una elevada supressió iònica es tradueix en la disminució de la sensibilitat del mètode.

Generalment, es considera que la font ESI és més propensa a sofrir efectes matriu (ME, *Matrix Effect*) que la font APCI (Kwon et al., 2012; Farré et al., 2012), tot i que molts estudis han demostrat que aquesta última també es susceptible a sofrir-los (Antignac et al., 2005; Zhao and Metcalfe, 2008). L'efecte matriu depèn de diversos factors, entre els que destaquen la naturalesa química de l'anàlit, la matriu objecte d'estudi, la font d'ionització utilitzada i els seus paràmetres operatius, i la naturalesa dels interferents que coelueixen amb els anàlits (Trufelli et al., 2011). A més a més, els efectes de la matriu observats dintre del mateix tipus de mostres també podia variar de manera considerable. Per tant, en el desenvolupament de mètodes analítics basats en LC-MS, resulta de vital importància estudiar l'ME en cada una de les matrius d'interès i per a cada un dels compostos analitzats abans de procedir a la seva validació. Aquest es un procés senzill, sempre i quan es disposi de blancs de matriu de les mateixes característiques de les mostres que es volen analitzar. Amb aquesta finalitat, s'addicionen els compostos d'interès en un extracte de blanc de mostra i es compara la senyal obtinguda amb la d'un patró de referència en dissolvent, preferiblement a la mateixa concentració. En absència d'efecte matriu, les àrees dels anàlits en aigua Milli-Q i en les mostres reals haurien de ser similars. En canvi, quan es produeix l'efecte matriu, la intensitat de la senyal pot disminuir o incrementar-se. Així doncs, la relació entre aquestes dues senyals ens indicarà la intensitat de l'efecte matriu. Per exemple, en el treball publicat per López-Serna et al., 2010 es va observar un increment en l'efecte matriu, a l'augmentar la complexitat de les mostres d'aigua analitzades (des d'aigua superficial a aigües residuals). No obstant, l'impacte de l'efecte matriu era diferent per a cada un dels compostos inclosos al mètode. Per exemple, per al fàrmac fenobarbital es van obtenir unes respostes relatives del 89.1% (aigua subterrània), 75.46% (aigua superficial), 45.52% (efluent d'EDAR) i 15.15% (influent d'EDAR). En canvi, pel fàrmac bezafibrat, tot i que l'efecte de la matriu també era més intens a mesura que augmentava la complexitat de les mostres, aquest era menys intens (101.07, 94.28, 60.94 i 65.79%) en les mateixes mostres descrites anteriorment.

Si les respostes són similars, amb una desviació màxima de l'ordre $\pm 20\%$ (ME entre 80 i 120%), es considera que l'efecte matriu no és rellevant. En cas contrari, per tal de poder obtenir resultats analítics satisfactoris, aquest fenomen s'haurà de corregir, minimitzar o

eliminar ([SANTE/12682/2019](#)). Així doncs, existeixen diferents estratègies dirigides a corregir-lo, minimitzar-lo o eliminar-lo. En l'anàlisi de mostres mediambientals les més utilitzades són l'ús de tècniques d'extracció més selectives, la inclusió d'una etapa de neteja eficaç, la dilució de la mostra, la millora de les condicions de les separacions cromatogràfiques, l'ús d'addicions estàndards, l'aplicació del calibratge en matriu, i l'ús de patrons interns ([Trufelli et al., 2011](#)).

Tot i que l'aplicació de processos d'extracció més selectius o la introducció d'una etapa de *clean-up* per tal de reduir la presència de compostos que poden causar ME és molt efectiva, el seu principal desavantatge és l'augment en el temps d'anàlisi i una major manipulació de la mostra, el qual pot provocar errors analítics associats ([Niessen et al., 2006](#)). Una solució molt senzilla per a minimitzar l'efecte matriu consisteix en la dilució de la mostra, de manera que la resposta dels anàlits a la matriu sigui comparable amb la dels patrons en dissolvent. Una altra aproximació consisteix en reduir el volum d'extracte injectat al sistema cromatogràfic, reduint d'aquesta manera la quantitat de matriu present. El principal inconvenient d'aquestes metodologies és la pèrdua de sensibilitat del mètode inherent a la dilució o a la disminució de la quantitat d'anàlit injectada, fent-la molt poc adequada quan es requereix obtenir el màxim de sensibilitat. Per exemple, en el treball publicat per [Huntscha et al., 2012](#) es van reportar valors mitjans de supressió de la senyal del 38% en aigua subterrània, del 34% en aigua superficial i del 14% en efluent d'EDAR diluïts, demostrant que la dilució de les aigües residuals va derivar en efectes de la matriu inferiors, però per altra banda es van obtenir límits de quantificació quatre cops més elevats. Com hem dit anteriorment, una altra alternativa per a minimitzar l'efecte matriu consisteix en millorar el procés cromatogràfic amb l'objectiu d'evitar la coelució dels interferents que afecten als anàlits d'interès. Amb aquesta finalitat es poden utilitzar columnes amb fases estacionàries diferents, o fer ús de la cromatografia UHPLC, amb la qual es pot obtenir una millor separació entre els anàlits d'interès i alguns interferents de la matriu. En aquest últim cas, però, resulta necessari disposar d'aquest tipus d'instrument. Totes les estratègies comentades anteriorment tenen com objectiu minimitzar o eliminar l'efecte matriu. Així doncs, en un article publicat per [Van De Steene and Lambert, 2008](#) es va comparar l'efecte de la matriu observat per 9 fàrmacs en aigua superficial mitjançant l'ús de la HPLC i la UHPLC. Els resultats obtinguts van demostrar que els efectes de la matriu observats en aquesta última eren inferiors als observats per la

HPLC. Un fet comú en aquestes estratègies que acabem de descriure és que tenen com a objectiu minimitzar o eliminar l'efecte de la matriu.

Per la seva part, el mètode de les addicions estàndard es una metodologia àmpliament utilitzada en tot tipus de mètodes i tècniques analítiques, mitjançant la qual es té en compte l'efecte que produeix la matriu de la mostra sobre la senyal de l'anàlit, per tant, tot i que s'aconsegueix corregir l'efecte matriu, aquest no s'elimina ni es minimitza. Amb aquesta metodologia s'afegeixen quantitats creixents d'anàlit a una quantitat fixa de mostra i es construeixen les rectes de calibratge, i la concentració final s'obté per extrapolació a l'origen. Aquesta metodologia es veu limitada principalment per un augment considerable del temps d'anàlisi ja que es requereix una anàlisi prèvia de la mostra per estimar la concentració de l'anàlit a la mostra i poder ajustar les addicions correctes. Per exemple, [Lea et al., 2016](#) va observar un efecte matriu significatiu en alguns compostos en el mètode que van desenvolupar, mitjançant la comparació de les pendents de les rectes de calibratge obtingudes en mostres d'aigua subterrània i aigua potable amb les obtingudes amb l'aigua Mili-Q. L'ús de les addicions estàndard va permetre compensar els efectes de la matriu observats en alguns compostos, i obtenir així una quantificació acurada dels anàlits.

Una altra elecció molt habitual en l'anàlisi mediambiental consisteix en l'ús de calibratges en matriu, preparant els patrons en extracte blanc de matriu. D'aquesta manera s'aconsegueix que la senyal dels patrons i mostres es vegi afectada de manera similar pels components de la matriu, i de manera similar a les addicions estàndard, compensar l'efecte matriu. La principal limitació d'aquesta aproximació és la necessitat de disposar d'un blanc de matriu homogeni i representatiu de les mostres que es volen analitzar, i amb característiques similars. No obstant, degut a la dificultat d'obtenir mostres blancs quan es tracta d'aigües mediambientals, en alguns casos és possible dur a terme la correcció mitjançant matrius similars. Per exemple, [Reemtsma et al., 2013](#) va utilitzar la metodologia d'addicions estàndard per calcular l'efecte matriu d'aigües subterrànies i superficials relativa a l'aigua potable. En aquest treball, l'aigua potable va resultar ser una matriu substituïda adequada, ja que només per a 18 dels 139 analits l'efecte de la matriu relativa mitjana es trobava fora del interval ± 20 %. Així doncs, en aquest cas, com que l'aigua potable sol estar lliure o contenir quantitats significativament més baixes de contaminants que les aigües mediambientals, es pot utilitzar com a blanc

de matriu. En aquest cas, utilitzant el calibratge en matriu es va aconseguir compensar l'efecte de la matriu per tots els anàlits inclosos a l'estudi, excepte dos d'ells.

Tot i que aquestes estratègies comentades fins al moment s'utilitzen habitualment, segurament, el mètode de correcció més utilitzat en anàlisi mediambiental és l'ús de patrons interns (IS, *Internal Standard*). Un patró intern adequat ha de presentar unes característiques fisicoquímiques, un temps de retenció cromatogràfic, i una ionització i fragmentació similars a la del compost objecte d'estudi, a més de no estar present a la mostra analitzada (Truffelli et al., 2011). Així doncs, l'ideal és utilitzar un patró intern marcat isotòpicament (ILIS, *Isotope Labeled Internal Standard*). Els patrons marcats amb ^{13}C i deuteri (D) són els més utilitzats, ja que la seva abundància a la natura és extremadament baixa (entre l'1 i el 0.015%). Quan es treballa amb patrons interns, el procediment habitual consisteix en afegir el IS directament a la mostra al principi del procés analític (*surrogate*). Per exemple, en el mètode desenvolupat per López-Serna et al., 2010 es van incloure 51 patrons interns marcats isotòpicament abans de realitzar l'extracció per SPE. D'aquesta manera no només es corregeix l'efecte matriu, sinó també qualsevol pèrdua que s'hagi pogut produir al llarg del tractament de la mostra, així com les variacions instrumentals o del procés d'injecció. Una altra opció és afegir-lo just abans de la injecció de la mostra al sistema, d'aquesta manera només es corregeix l'efecte matriu i les possibles variacions instrumentals (Gosetti et al., 2010). Tot i que l'ús de ILIS sembla la solució ideal, degut a la limitada disponibilitat comercial de patrons marcats isotòpicament i al seu elevat preu no sempre és possible aplicar-la, sobre tot en el cas de mètodes multiresidu, ja que resulta pràcticament impossible corregir cada anàlit amb el seu propi compost marcat (Niessen et al., 2006; Gros et al., 2009). En aquests casos, se sol utilitzar un patró intern anàleg, el qual ha de tenir una estructura química o un temps de retenció similar a l'anàlit que es vol corregir, no obstant, amb l'ús de patrons interns anàlegs no sempre s'aconsegueix una correcció satisfactòria de l'efecte matriu. Per exemple, en el treball publicat per Gros et al., 2009, en el qual es descriu un mètode per a la determinació de 73 fàrmacs, degut a que no es disposava de patrons marcats isotòpicament per a cada compost, la selecció del patró intern es va basar en la similitud en la seva estructura química amb els anàlits estudiats, així com els temps de retenció. Aquest fet es va traduir en que per alguns d'aquests compostos corregits amb un patró intern anàleg no es van obtenir uns valors de precisió tant bons com en els compostos en que s'utilitzava el propi compost marcat isotòpicament.

1.1.1.2. Validació de metodologies i confirmació

Degut a l'absència de directrius en el camp mediambiental, els criteris de validació que segueixen la majoria de mètodes analítics desenvolupats per a mostres mediambientals es basen en la Decisió 2002/657/EC de la Comissió Europea ([Decision 2002/657/EC](#)), en la que es proposen unes pautes per a la quantificació i confirmació de contaminants i residus orgànics en mostres d'aliments d'origen animal, o en la guia SANTE ([SANTE/12682/2019](#)), en la qual s'estableixen els procediments de validació i control de qualitat per a l'anàlisi de residus de plaguicides en aliments i pinsos. Així doncs, segons aquestes directrius, els paràmetres que s'han de tenir en compte en la validació d'un mètode analític són la especificitat, l'exactitud, la precisió, la linealitat, la sensibilitat (límits de quantificació i de detecció) i, com ja hem comentat en l'apartat anterior, l'efecte matriu. El compliment dels criteris d'acceptació establerts per als paràmetres fixats al document de validació permetrà que un mètode analític es consideri satisfactòriament validat.

Un altre punt important que també es tracta en aquests documents és el referent a la confirmació de la identitat dels anàlits en una mostra, mitjançant l'avaluació de la relació iònica q/Q, el temps de retenció i els punts d'identificació, els quals han estat introduïts a l'apartat anterior. A la directriu més recent ([SANTE/12682/2019](#)), s'estableix que per a poder identificar correctament un compost en una mostra mitjançant la tècnica LC-MS/MS s'han d'adquirir al menys dues transicions, i s'ha de complir la relació q/Q entre les transicions seleccionades dintre del rang de tolerància establert. Segons la última guia SANTE, la tolerància màxima aplicada a aquesta relació a de ser de $\pm 30\%$ respecte a la d'un patró de referència. Per la seva part, la tolerància entre el temps de retenció de l'anàlit a la mostra i del patró de referència no pot ser superior a ± 0.1 min. Per la seva part, la Decisió 2002/657/EC estableix la tolerància per a la relació iònica entre el 20 i el 50% depenent del valor de la intensitat relativa i una desviació dels temps de retenció inferior a $\pm 2.5\%$ ([Decision 2002/657/EC](#)).

1.4. Estacions de tractament d'aigua potable (ETAP)

La disponibilitat d'aigua potable segura i de qualitat és essencial per a la salut i el benestar dels humans de tot el món, ja que un subministrament inadequat d'aigua i la mala qualitat d'aquesta última estan estretament relacionats amb nombrosos efectes negatius sobre la salut de les persones (Hunter et al., 2010; Mara et al., 2010; Schwarzenbach et al., 2010). A la Unió Europea, els criteris de qualitat de l'aigua potable es descriuen a la Directiva Europea d'Aigües de Consum (Directiva 98/83/CE). A l'article 4.1 d'aquesta Directiva és defineix la base d'aquests criteris: les aigües destinades al consum humà es consideren salubres i netes quan no contenen cap tipus de microorganisme, paràsit o substància, en una quantitat o concentració que puguin suposar un risc per a la salut humana, i es compleixin els paràmetres microbiològics i químics especificats a les Parts A i B de l'annex I de la Directiva. La DWD també estableix la freqüència dels monitoratges que s'han de dur a terme per a controlar la presència d'aquests contaminants químics i microbiològics. Els requisits de qualitat química i microbiana establerts per la DWD són implementats a la legislació nacional pels estats membres (a Espanya s'incorpora mitjançant el Reial Decret 140/2003) i han de ser satisfets per les companyies encarregades de produir i subministrar aigua potable.

La producció d'aigua potable s'està convertint en un repte important, sobretot en zones densament poblades on es disposa de pocs recursos d'aigua (Schwarzenbach et al., 2010; Murphy et al., 2012). En aquest context, les aigües superficials solen ser els únics recursos hídrics disponibles (Sullivan et al., 2005a, 2005b). No obstant, a més de ser una font d'aigua potable, l'aigua superficial compleix múltiples funcions, com ara rebre les descàrregues d'aigües residuals industrials i municipals, allotjar ecosistemes aquàtics, i servir per a finalitats recreatives i de transport (Sullivan et al., 2005a, 2005b). Aquests usos i funcions poden afectar de manera directa o indirecta tant a la composició química com microbiològica d'aquests cossos d'aigua (Pal et al., 2010; Sterk et al., 2013), traduint-se en la presència d'una gran varietat de contaminants químics i microbiològics a les aigües superficials (Damania et al., 2019).

Com hem anat mencionant al llarg d'aquesta introducció, degut als grans avenços que han tingut lloc en el camp de la química analítica al llarg de les últimes dècades, el misteri dels microcontaminants orgànics al medi aquàtic ha estat revelat, i la seva presència en aigües d'abastament extensament reportada. Així doncs, tot i que la majoria d'aquests

contaminants no formen part de la legislació vigent en matèria d'aigua potable, un dels problemes més recents relacionats amb la qualitat d'aquesta fa referència a la presència de contaminants orgànics emergents als recursos aquàtics utilitzats per a la seva producció (Houtman, 2010; Hartmann et al., 2018, 2020), ja que la seva presència en aquesta està relacionada amb la seva presència a l'aigua potable (Mompelat et al., 2009; Vulliet et al., 2011; Machado et al., 2016; Wan et al., 2019). Tot i que actualment, no s'ha establert cap impacte negatiu directe sobre la salut humana degut al consum d'aigua potable amb nivells molt baixos d'alguns d'aquests contaminants emergents, el seu possible efecte negatiu a llarg termini sobre la salut humana és motiu de preocupació (Schriks et al., 2010; Touraud et al., 2011; Houtman et al., 2014).

Així doncs, les empreses encarregades de produir i subministrar aigua potable s'enfronten al repte d'eliminar adequadament aquests compostos i, d'aquesta manera, evitar la seva presència a l'aigua que subministren. Per tal d'obtenir més informació sobre la capacitat d'eliminació d'aquests compostos mitjançant els diferents processos de tractament d'aigua potable, és necessari avaluar la capacitat d'eliminació dels processos que s'executen actualment a les ETAP (Hladik et al., 2008; Reungoat et al., 2010; Huerta-Fontela et al., 2011; Boleda et al., 2011; Azzouz and Ballesteros, 2013; Appleman et al., 2014; Padhye et al., 2014; Nam et al., 2014; Lin et al., 2016; Gabarrón et al., 2016; Klarich et al., 2017; Matsushita et al., 2018; Fu et al., 2019). Per altra banda, identificar les tendències tecnològiques i els buits de coneixement en relació amb l'eliminació de contaminants emergents a l'aigua és una prioritat que també necessita ser abordada per part de la comunitat científica, amb l'objectiu d'informar a les administracions i a les empreses responsables per a que adoptin les millors pràctiques per garantir l'ús d'aigua potable segura a la població (Bui et al., 2016; Rodríguez-Narvaez et al., 2017; Teodosiu et al., 2018; Zhao et al., 2018; Sorlini et al., 2019; Scaria et al., 2021).

Les plantes de tractament d'aigua potable convencionals duen a terme tractaments que consisteixen en diverses etapes, incloses la coagulació/floculació, filtració amb filtres de sorra i la desinfecció. En general, aquests tractaments no són eficaços per a l'eliminació de la gran majoria dels CECs que estan presents a l'aigua d'abastament (Ternes et al., 2002; Stackelberg et al., 2007; Alexander et al., 2012; Nam et al., 2014; Wan et al., 2019). Per exemple, en un estudi recent en el qual es va avaluar la presència d'insecticides neonicotinoides a l'aigua d'abastament i l'aigua potable produïda a quatre ETAP on

s'utilitzen aquests tractaments convencionals, es van reportar eliminacions inferiors al 5% per la majoria d'aquests contaminants (Wan et al., 2019). En un altre estudi recent, Fu et al., 2019 van reportar eliminacions inferiors al 20% per a sis fàrmacs després de les etapes de clarificació dutes a terme en una ETAP. La clarificació és un procés en el qual l'aigua és tractada químicament per tal de desestabilitzar les partícules col·loides, facilitar-ne la seva floculació i afavorir la sedimentació juntament amb els sòlids en suspensió i sediments. Durant la coagulació i la floculació, els tres mecanismes principals d'eliminació de microcontaminants orgànics són la interacció entre els ions metàl·lics carregats positivament utilitzats com a coagulants (per exemple $\text{Fe}(\text{OH})^{2+}$ o $\text{Al}(\text{OH})^{2+}$) i els col·loides orgànics carregats negativament, els complexos insolubles formats per ions metàl·lics i molècules orgàniques solubles, i l'adsorció fisicoquímica dels contaminants orgànics a la superfície dels flocs. Alguns estudis també han reportat que tant la fotòlisi com la hidròlisi són mecanismes d'eliminació de microcontaminants importants durant la coagulació (Adams et al., 2002; Stackelberg et al., 2007). Aquests mecanismes d'eliminació poden actuar simultàniament, de manera que diferenciar la importància de cada un d'aquests mecanismes per un compost en concret és difícil, tret que es duguin a terme experiments de laboratori ben dissenyats, centrats només en un mecanisme d'eliminació en concret. L'efectivitat del procés de coagulació depèn de diversos factors, com ara el tipus de coagulant utilitzat i la dosi aplicada, les condicions de mescla, el pH, alcalinitat i temperatura de l'aigua, així com de la presència de cations divalents o anions desestabilitzadors (bicarbonats, clorurs, sulfats) (Alexander et al., 2012). En referència a alguns estudis relacionats, es pot concloure que són dos factors específics dels contaminants els que tenen una major influència en el rendiment d'eliminació d'aquest procés: el $\log K_{ow}$ i el pK_a (Snyder et al., 2003; Stackelberg et al., 2007). Els compostos amb valors de $\log K_{ow}$ i pK_a alts s'associen amb majors eficiències d'eliminació d'OMPs, evidenciant un efecte cooperatiu d'aquestes dues propietats durant el procés de clarificació en l'eliminació d'aquests compostos (Lin et al., 2016; Kim et al., 2016). Un valor de pK_a alt contribueix a que els contaminants es trobin en la seva forma iònica, i d'aquesta manera poden ser fàcilment adsorbits sobre les partícules i els flocs formats durant la coagulació mitjançant interaccions electrostàtiques. Per la seva part, un valor de $\log K_{ow}$ elevat augmenta el rendiment d'eliminació durant aquest procés degut a les interaccions hidrofòbiques (Lin et al., 2016). Per tant, tot i que no s'espera que aquest procés elimini els compostos hidròfils de manera eficient (Vieno et al., 2006; Thuy et al., 2008), Choi et al., 2008 van reportar eliminacions de tetraciclins ($\log K_{ow} < -1.37$) d'entre el 43-94%

mitjançant el procés de coagulació, indicant que les interaccions electrostàtiques són un mecanisme important d'eliminació d'OMPs durant l'etapa de coagulació. Per la seva part, [Huerta-Fontela et al., 2011](#) van reportar l'eliminació completa de sis fàrmacs relativament hidrofòbics ($\log K_{ow} > 2.5$) mitjançant el procés de clarificació dut a terme en una ETAP. En un altre estudi realitzat per [Matamoros and Salvadó, 2013](#) l'eliminació d'OMPs mitjançant la coagulació va oscil·lar en l'interval 0 - 50%, amb les eliminacions més altes (20-50%) observades per a compostos amb $\log K_{ow} \approx 4$.

La desinfecció és la barrera final de les plantes de tractament d'aigua potable, essent la tècnica utilitzada més freqüentment per desmobilitzar els patògens. Aquesta és una etapa fonamental en el tractament de l'aigua potable, ja que elimina els perills relacionats amb malalties transmeses per l'aigua com la febre tifoide, el còlera o la disenteria ([Postigo et al., 2018](#)). La cloració és el tractament més utilitzat per a la desinfecció a les ETAP convencionals de tot el món, degut a la seva alta rendibilitat, ja que pot eliminar eficaçment l'activitat microbiana a la vegada que oxida la matèria orgànica. Tot i que la cloració genera un gran nombre de subproductes de desinfecció (DBPs, *Disinfection By-Products*), com ara els trihalometans (THM) i els àcids haloacètics (HAAs), el seu baix cost en comparació amb l'ozonització o la degradació UV en dicta el seu ús ([Gilca et al., 2020](#)). Tot i que generalment la cloració no està pensada per a eliminar OMPs, diversos estudis han demostrat que aquest procés pot eliminar diversos productes farmacèutics, productes d'higiene personal, pesticides i altres disruptors endocrins ([Hladick et al., 2008](#); [Huerta-Fontela et al., 2011](#); [Nam et al., 2014a](#)). El ClO_2 és un oxidant selectiu, capaç de transformar alguns OMPs en funció de la seva estructura i les característiques de la matriu aquosa ([Hey et al., 2012](#)). Les molècules de clor han demostrat una reactivitat major amb els compostos aromàtics i molècules amb grups funcionals rics amb electrons com ara els fenols, anilines, i amines primàries, secundàries i terciàries ([Huerta-Fontela et al., 2011](#); [Hey et al., 2012](#)). El pH de l'aigua, la dosi de clor subministrada, el temps de contacte i el contingut en amoni i sòlids en suspensió són paràmetres que poden afectar a l'oxidació d'aquests microcontaminants ([Westerhoff et al., 2005](#); [Gibs et al., 2007](#)). No obstant, el grau de mineralització que s'obté mitjançant la cloració és molt baix i, en canvi, es poden produir una gran quantitat de subproductes tòxics ([Postigo and Richardson, 2014](#)). Per exemple, l'acetaminofèn dona lloc a la N-acetil-p-benzoquinona imina, la qual és altament tòxica, i la 1,4-benzoquinona, després del tractament de cloració ([Bedner and MacCrehan, 2006](#)). Per la seva part, el fàrmac diclofenac reacciona amb clor, formant cloro-diclofenac,

bromo-diclofenac, decarboxi-diclofenac i cloro-decarboxi-diclofenac (Quintana et al., 2010). Recentment, també s'ha reportat la presència de subproductes clorats d'alguns insecticides neonicotinoides en aigua potable, tot i que la seva toxicitat encara no ha estat avaluada (Wong et al., 2019).

Per tal de millorar l'eliminació de microcontaminants orgànics, aquests tractaments convencionals es poden complementar amb tractaments avançats (ATP, *Advanced Treatment Processes*), com ara l'ozonització o els processos d'oxidació avançada (AOPs), els processos d'adsorció, o els processos de membrana (Bui et al., 2016; Rodríguez-Narvaez et al., 2017; Teodosiu et al., 2018).

Processos d'oxidació avançada

Degut a la seva capacitat millorada per oxidar els OMPs en comparació amb la cloració, l'interès pels processos d'oxidació avançada ha augmentat considerablement al llarg dels darrers anys (Salimi et al., 2017). Els AOPs es basen en la generació d'espècies radicalàries molt reactives, principalment els radicals hidroxil ($\text{OH}\cdot$). El gran poder oxidant d'aquests radicals lliures ($E^\circ = +2.85 \text{ V}$) possibilita l'oxidació de molts tipus de contaminants orgànics i inorgànics amb constants de velocitat de reacció molt elevades (Rivera-Utrilla et al., 2013). La generació d'aquests radicals es pot aconseguir per moltes vies, fet que permet escollir l'AOP més adequat segons les característiques específiques de l'aigua a tractar i els objectius a assolir en el tractament, fent que aquests tractaments avançats d'oxidació siguin molt versàtils (Andreozzi et al., 1999; Huber et al., 2003; Esplugas et al., 2007). D'entre els sistemes d'oxidació emprats en aquests AOPs per a l'eliminació o degradació de CECs s'inclouen l'ozonització catalítica, els AOPs basats en ozó com ara $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, O_3/UV , $\text{O}_3/\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{O}_3/\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$, l'oxidació Foto-Fenton ($\text{UV}/\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$), o els processos UV o $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2$ (Salimi et al., 2017). Molts d'aquests AOPs han demostrat ser molt efectius en l'eliminació d'una gran varietat de CECs de l'aigua, amb eliminacions superiors al 90% en la majoria dels casos (River-Utrilla et al., 2013; Rodríguez-Narvaez et al., 2017). No obstant, tot i que hi ha moltes aplicacions dels AOPs a escala de laboratori per a l'eliminació de CECs de l'aigua, hi ha molt pocs estudis realitzats a escala pilot, i encara menys que hagin estat escalats a una planta de tractament d'aigua (Bui et al., 2016; Rizzo et al., 2019).

L'ús d'ozó sense cap tipus de catalitzador ni irradiació és l'ozonització i, actualment, és el tractament d'oxidació aplicat més àmpliament a les ETAP de tot el món, juntament amb la cloració, degut a la seva capacitat per oxidar moltes classes diferents de microcontaminants, al seu ús consolidat, una demanda energètica relativament baixa, la formació controlable de DBPs i la seva fàcil implementació a gran escala (Von Gunten, 2018). La primera ETAP en incloure un procés d'ozonització va ser construïda l'any 1893 a Holanda i, tot i que inicialment l'ozonització es va concebre per a desinfectar l'aigua, posteriorment es va ampliar el seu ús per a l'eliminació/degradació dels CECs (Rice, 2002). L'ozó és un oxidant molt potent ($E^\circ = +2.08 \text{ V}$), i és considerat com un bon reactiu dipolar ja que conté posicions tant electròfiles com nucleòfiles (Zhang et al., 2008) i pot reaccionar amb els microcontaminants orgànics tant de manera directa com indirecta. En condicions àcides, l'ozonització és produeix principalment de manera directa, mitjançant reaccions selectives de l'ozó amb compostos que contenen enllaços de carboni dobles o triples, grups aromàtics, o determinats grups funcionals (Ikehata et al., 2006). Per exemple, en un estudi dut a terme per Zhao et al., 2016 en el qual es va avaluar l'eliminació de tiametoxam amb ozó, es va reportar que les molècules d'ozó reaccionen selectivament amb el tiametoxam mitjançant tres vies: reaccions d'addició dipolar degut a la reacció de l'ozó amb enllaços dobles (per exemple C=C o C=N), reaccions electròfiles mitjançant la reacció de l'ozó amb grups electrodonadors (per exemple $-\text{CH}_3$), i reaccions nucleofíliques basades en la reacció de l'ozó amb grups acceptadors d'electrons (per exemple, $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$).

En condicions bàsiques s'afavoreix la generació d'espècies radicalàries capaces d'oxidar els compostos químics en dissolució mitjançant reaccions no selectives, el que es coneix com ozonització indirecta (Miralles-Cuevas et al., 2017). Una de les espècies radicalàries que es genera és el radical hidroxil, que com ja hem comentat anteriorment és una espècie amb un poder oxidant inclús major que el del propi ozó. La formació dels radicals hidroxil en medi aquós es produeix quan l'ozó i els anions hidroxil reaccionen (Andreozzi et al., 1999), per tant la generació de radicals hidroxil augmenta a l'augmentar el pH del medi. No obstant, la font principal per a la generació de $\text{OH}\cdot$ és la matèria orgànica present a l'aigua d'abastament provinent dels efluent de les EDAR (EfOM, *Effluent Organic Matter*). Els radicals hidroxil es generen a partir d'una reacció lateral de l'ozó amb grups específics dels EfOM com ara els fenols o les amines. A causa de l'elevat potencial de generació de radicals hidroxil, l'ozonització d'efluents d'EDAR o d'aigües

superficials impactades per aquests han estat considerats com AOPs (Buffle et al., 2006). A diferència de l'ozó, els OH· es caracteritzen per una baixa selectivitat i una reacció molt ràpida amb una àmplia gamma de compostos orgànics i inorgànics, inclosos aquells resistents a l'ozó, convertint el mecanisme de reacció indirecta en la principal via d'eliminació de molts CECs (Rizzo et al., 2019). Així doncs, tot i que els AOPs solen ser més eficaços en l'eliminació de CECs que l'ozonització a causa de la divisió de l'enllaç carbó-halogen iniciada per fotons i la generació millorada de radicals hidroxil, l'ozonització també ha mostrat una eficiència d'eliminació elevada per a moltes famílies de CECs (Gomes et al., 2017; Rizzo et al., 2019). De fet, l'ozonització ha estat identificada com una de les tecnologies més efectives a l'hora de disminuir la presència de OMPs a les ETAP (Broséus et al., 2009; Huerta-Fontela et al., 2011; Padhye et al., 2014; Lin et al., 2016; Bui et al., 2016; Von Gunten, 2018). Per exemple, en un estudi recent on s'ha avaluat l'efectivitat de l'ozó per a l'eliminació simultània de 90 OMPs, s'ha reportat que 47 d'aquests compostos van ser eliminats fàcilment mitjançant l'ozonització, inclosos la majoria dels desinfectants, antibiòtics, analgèsics, filtres UV, parabens i esteroides, ja que aquests compostos contenen estructures químiques altament reactives amb l'ozó (Zoumpouli et al., 2020).

Tot i que l'ozó és un oxidant més potent que el clor o els seus derivats, en les condicions que s'utilitzen habitualment a les ETAP els microcontaminants orgànics no es mineralitzen completament, sinó que són parcialment degradats, convertint-se en productes de transformació (TPs, Transformation Products) (Bourgin et al., 2017). Així doncs, Dantas et al., 2007 van avaluar la degradació del bezafibrat injectant una concentració d'ozó de 40000 mg/L, i tot i que el compost inicial va ser totalment eliminat, només es va obtenir un 20% de mineralització. Bourgin et al., 2011 van reportar la formació de fins a 13 TPs de l'imidacloprid durant l'ozonització. Per altra banda, l'ozonització de la carbamazepina dona lloc a l'epoxycarbamazepina i molts altres subproductes, incloent l'acridina, un compost amb propietats mutagèniques i carcinogèniques (Kråkström et al., 2020). El nombre d'estudis sobre la formació de productes de transformació oxidativa ha augmentat significativament al llarg dels últims anys, coincidint amb el desenvolupament de mètodes cromatogràfics acoblats amb espectròmetres de masses d'alta resolució (von Gunten, 2018), i com a resultat, s'ha recavat una gran quantitat d'informació sobre la presència i els mecanismes implicats en la seva formació (Von Sonntag and von Gunten, 2012; Hübner et al., 2015; Lee and von

Gunten, 2016; Lee et al., 2017). Aquesta riquesa d'informació ha desencadenat noves preocupacions sobre la presència d'aquests productes de transformació potencialment tòxics (Cwiertny et al., 2014). Per als compostos que contenen amines, normalment s'ha observat la formació dels N-òxids/hidroxilamines i/o els compostos desalquilats corresponents. Per la seva part, els compostos olefínics i aromàtics solen donar lloc a compostos hidroxilats o a aldehids, degut a la divisió dels dobles enllaços C-C i, posteriorment, a àcids carboxílics (Bourgin et al., 2017). A més, l'ozonització pot conduir a la formació de subproductes de desinfecció. Durant el tractament de l'aigua, la reacció de l'ozó i els radicals hidroxil amb el bromur i els seus productes d'oxidació condueix a la formació de bromat (BrO_3^-) (Von Gunten and Hoigné, 1994), el qual està classificat com a potencial cancerigen per a l'ésser humà (Kurokawa et al., 1990) i per tant està inclòs a la directiva d'aigües potables amb un límit de 10 $\mu\text{g/L}$ (Directive 2017/0332(COD)). A més a més, els tractaments posteriors aplicats a les ETAP han mostrat una eliminació limitada de bromats, excepte l'adsorció sobre carbó actiu granular (Kirisits et al., 2000).

Adsorció sobre carbó actiu

Els processos d'adsorció representen una de les tècniques més utilitzades i eficients per eliminar els compostos orgànics de l'aigua (Grassi et al., 2012). Aquests consisteixen en l'acumulació d'una substància (adsorbat) present en una fase fluida (líquid o gas) a la superfície d'un adsorbent, ja sigui mitjançant la unió física o química (Ahmed et al., 2015). L'efectivitat dels processos d'adsorció per eliminar contaminants emergents de l'aigua ha estat àmpliament avaluada, i d'entre els possibles adsorbents, el carbó actiu (AC, *Activated Carbon*) és el més utilitzat, degut a la seva elevada porositat, àrea superficial específica, i l'alt grau d'interaccions superficials (Rivera-Utrilla et al., 2013; Mansour et al., 2018). Els AC es poden classificar en carbó actiu granular (GAC, *Granular Activated Carbon*) o en pols (PAC, *Powder Activated Carbon*) depenent de la mida de les partícules, i en funció de la mida dels porus com a macroporós (≤ 50 nm), mesoporós (2 – 50 nm) o microporós (< 2 nm). Tot i que existeix certa controvèrsia sobre la naturalesa de les interaccions implicades en el procés d'adsorció (Rivera-Utrilla et al., 2013), aquest es pot descriure mitjançant les interaccions electrostàtiques hidrofòbiques entre l'adsorbat i l'adsorbent, possibilitant que el contaminant s'adhereixi a la superfície d'aquest últim (Nam et al., 2014b). L'eficiència del procés d'adsorció depèn tant de les propietats del contaminant orgànic (mida de la molècula, polaritat, grups funcionals, $\log K_{ow}$, pK_a) com

del AC (mida de partícula, àrea superficial, diàmetre dels porus, contingut mineral). A més, els paràmetres operatius, com ara la quantitat d'adsorbent, el temps de contacte, la temperatura, el pH, la força iònica, i el contingut de matèria orgànica, també juguen un paper molt important en la seva capacitat d'adsorció (Radovic et al., 2001). En un article publicat per Snyder et al., 2007 en el qual es van avaluar els mecanismes implicats en l'adsorció de diversos fàrmacs i disruptors endocrins sobre GAC i PAC, es van obtenir percentatges d'eliminació en torn al 90% per la majoria dels fàrmacs estudiats. Els rendiments més elevats es van obtenir per l'acetaminofèn (73-84%), carbamazepina (74-86%) i triclosan (90-96%). En canvi, per fàrmacs com el diclofenac i l'ibuprofè els rendiments d'eliminació no van superar el 50%, i l'eficiència de l'eliminació disminuïa en presència de matèria orgànica natural degut a que aquesta competeix pels llocs actius del carbó, bloquejant la seva porositat. En aquest sentit, Budimirović et al., 2017 van reportar que el AC mesoporós és el més adequat per a l'eliminació de CECs de l'aigua, ja que aquest és veu menys interferit per la presència de matèria orgànica. En altres estudis s'ha reportat una proporció directa entre el log K_{ow} dels contaminants i l'eficiència d'eliminació mitjançant l'adsorció sobre AC (Ternes et al., 2002; Westerhoff et al., 2005). Així doncs, mentre que la carbamazepina ($\log K_{ow} > 3$) mostra una elevada taxa d'eliminació mitjançant l'adsorció sobre AC, la iopramida ($\log K_{ow} = 0.48$) i el sulfametoxazol ($\log K_{ow} \approx 0$) presenten baixes eficiències d'eliminació. No obstant, per altres fàrmacs amb grups polars heterocíclics com ara el trimetoprim ($\log K_{ow} = 0.91$) o la pentoxifil·lina ($\log K_{ow} = 0.29$) s'han observat eficiències d'eliminació superiors de les esperades pels seus valors de $\log K_{ow}$. Aquest fet es deu a l'existència d'interaccions específiques com els enllaços d'hidrogen o interaccions π - π i/o iòniques entre el carbó actiu i els compostos en la seva forma protonada (Zwiener, 2007). La matèria primera utilitzada per a la producció del AC també és un factor important que influeix a l'eficiència d'eliminació dels CECs (Rodríguez-Narvaez et al., 2017). El AC es pot sintetitzar a partir de diversos precursors, i preparar-se mitjançant diferents procediments, donant lloc a carbons actius amb propietats físiques i químiques variables. La literatura existent conté una gran quantitat d'estudis que han experimentat amb l'eficiència d'adsorció de AC preparats a partir de diferents precursors (Mansour et al., 2018; Patel et al., 2019). No obstant, la majoria dels estudis de recerca es basen en estudis de laboratori, i no ofereixen informació sobre la seva viabilitat a gran escala, essent aquesta una limitació significativa en l'aplicació pràctica dels coneixements que es generen de la investigació.

D'entre els avantatges dels processos d'adsorció per a la potabilització d'aigües s'inclouen una bona eficiència d'eliminació a baixes concentracions tant de contaminants orgànics com inorgànics, possibilitat de regeneració i reutilització de l'adsorbent, aplicabilitat a processos continus i discontinus, l'ús de procediments operatius fiables i simples, baixos requeriments energètics i l'absència de subproductes tòxics (Rivera-Utrilla et al., 2013; Bui et al., 2016). A més a més, degut a que el carbó actiu es sol instal·lar posteriorment a un procés d'oxidació, l'adsorció sobre carbó actiu desenvolupa una funció molt important, ja que els subproductes que es generen durant el procés d'oxidació poden ser adsorbits al carbó actiu, disminuint d'aquesta manera la seva toxicitat (Rozas et al., 2017). No obstant, tot i la seva eficiència en l'eliminació de CECs, l'adsorció sobre AC proporciona una solució parcial, ja que mentre els CECs son eliminats de l'aigua aquests son concentrats al carbó actiu. Per tant, el AC saturat de CECs necessita un tractament posterior per a la seva reutilització o eliminació adequada.

Processos de membrana

Els processos de membrana són un altre tipus de processos de canvi de fase àmpliament utilitzats a les ETAP. Els processos de membrana poden eliminar eficaçment una gran varietat de partícules orgàniques, inorgàniques i sòlides de l'aigua superficial, subterrània, residual o marina, a través de materials semipermeables que permeten la separació de l'aigua (permeat) i del concentrat (retingut a la superfície de la membrana). Les membranes es poden fabricar a partir de diferents materials, els quals les doten d'unes característiques específiques (mida de porus, càrrega superficial i hidrofobicitat), essent aquestes les que determinen quin tipus de contaminants poden retenir (Gupta and Ali, 2013). Per a la producció d'aigua potable, es poden utilitzar diversos processos de membrana, els quals es poden classificar com ultrafiltració (UF), microfiltració (MF), nanofiltració (NF) i osmosi inversa (RO, Reverse Osmosi). Els requisits de l'aigua potable, la qualitat de l'influent, la necessitat d'eliminar contaminants específics, així com les seves concentracions determinen el tipus de procés i el material de membrana utilitzat. L'eliminació dels CECs mitjançant aquests processos depèn de les seves propietats fisicoquímiques (mida molecular, càrrega, hidrofobicitat, polaritat, difusivitat i solubilitat), les propietats de la membrana (càrrega de la superfície, hidrofobicitat, mida de porus i permeabilitat), i les condicions i paràmetres operatius (velocitat de flux, pressió

transmembrana, qualitat de l'aigua d'abastament, i el potencial de rebuig/recuperació de la membrana) (Rodríguez-Narvaez et al., 2017).

Per al rebuig dels CECs mitjançant processos de membrana s'han identificat tres mecanismes principals: exclusió de mida, exclusió de Donnan i adsorció (Fig. 1.7).

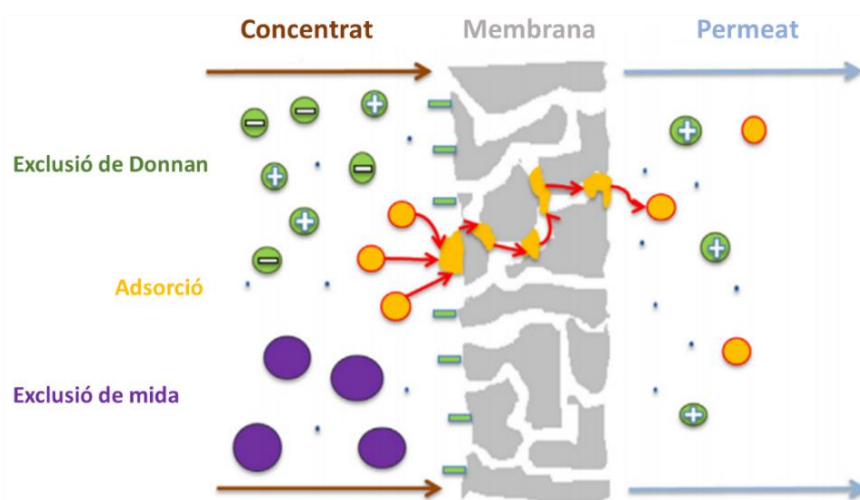


Figura 1.7 Mecanismes d'eliminació de CECs dels processos de membrana. (Adaptat de Rizzo et al., 2019).

L'exclusió de mida es produeix degut a que els soluts són més grans que la mida efectiva dels porus del material de la membrana, i per tant, aquests no poden passar a través d'aquesta. Degut a la seva mida de porus, les membranes de microfiltració (0.1 – 1 μm) i ultrafiltració (0.001 – 0.1 μm) són poc adequades per a la retenció de CECs (Rizzo et al., 2019). No obstant, alguns compostos hidrofòbics s'adsorbeixen sobre les superfícies de les membranes de MF i UF, donant lloc a una lleugera atenuació d'aquestes substàncies (Rosman et al., 2018). Per la seva part, mitjançant la nanofiltraació (1 – 10 nm) es pot obtenir una considerable eliminació de CECs amb un pes molecular superior als 200 g/mol, i amb l'osmosi inversa es pot aconseguir una bona eliminació de soluts amb una massa de només 100 – 150 g/mol (Bellona et al., 2004). Així doncs, a mesura que disminueix la mida dels porus, l'eficiència del procés d'eliminació dels CECs millora significativament. Per exemple, s'han reportat eficiències d'eliminació de la cafeïna d'entre el 2 – 21% mitjançant l'ús de la ultrafiltració, mentre que amb la nanofiltraació

s'han reportat eficiències d'entre el 46 – 84% (Acero et al., 2010). En aquest estudi es van utilitzar membranes de nanofiltració de la sèrie HL, CK i DK de la marca GE Osmonics Inc. En canvi, en un altre estudi on es van utilitzar membranes compostes de pel·lícula fina de poliamida (NF-90 i NF-200, Dow Filmtec) es van obtenir eliminacions d'entre el 62 i el 93% (Yangali-Quintanilla et al., 2010). Per tant, l'eficiència d'eliminació també pot variar considerablement en funció de la membrana de NF utilitzada. El mecanisme d'exclusió molecular és considerat el màxim responsable del rebuig de la gran majoria de CECs.

Les superfícies de les membranes utilitzades en la NF i la RO han estat dissenyades de manera que suporten càrregues negatives, les quals condueixen a un potencial zeta negatiu i a la formació de dobles capes elèctriques de Helmholtz, i aquestes condueixen a la formació de l'anomenat potencial de Donnan (Kim et al., 2018). Com a conseqüència, s'han reportat eliminacions especialment elevades per a contaminants orgànics carregats negativament (Bellona et al., 2004; Radjenovic et al., 2008; Yangali-Quintanilla et al., 2010a; Kong et al., 2016). Per exemple, el diclofenac és rebutjat més eficaçment que la carbamazepina, fet que ha estat relacionat a que el primer es troba carregat negativament al pH ambiental (Rizzo et al., 2019).

Tant la NF com la RO han demostrat una elevada eficiència en l'eliminació de CECs, amb percentatges d'eliminació superiors al 90% en molts casos, essent la RO la més efectiva (Yangali-Quintanilla et al., 2010b; Rodríguez-Narvaez et al., 2017; Kim et al., 2018; Rizzo et al., 2019; Kárászová et al., 2020). Per exemple, en l'estudi de Rodríguez-Mozaz et al., 2015 en el que es va avaluar un procés de MF-RO en una planta pilot, es va aconseguir reduir dràsticament (98-100%) la concentració de la majoria dels fàrmacs avaluats, incloent la carbamazepina, diclofenac, atenolol, azitromicina i eritromicina, tot i que aquests es trobaven a concentracions superiors als 100 ng/L al permeat de la MF. En aquest treball el pesticida diuron també va ser eliminat amb una eficiència del 90% i la terbutilazina amb una eficiència del 70%. És important mencionar que en aquest estudi la MF va demostrar no ser apta per a l'eliminació dels microcontaminants avaluats, tal i com ja havíem comentat prèviament. Un dels desavantatges dels processos de membrana és que els contaminants no són eliminats, sinó que són transferits a l'efluent de rebuig, el qual constitueix un perill potencial per als ecosistemes aquàtics si es descarrega directament a les masses d'aigua, i, per tant, aquest necessita ser tractat i eliminat de la manera adequada (Rodríguez-Mozaz et al., 2015).

1.1.1. Potabilització de l'aigua del riu Ebre a l'ETAP de l'Ampolla

A finals de la dècada dels anys 70, la falta d'aigua amenaçava el desenvolupament social i econòmic a gran part de la província de Tarragona. L'expansió industrial, agrícola i de serveis havia augmentat el consum d'aigua, i la sobreexplotació exhauria els recursos subterranis i salinitzava els pous. Davant d'aquesta situació greu, que es deixava notar amb força en ciutats com Tarragona, Reus i d'altres poblacions del litoral tarragoní, el Congrés va aprovar l'1 de juliol de 1981 la Llei 18/81 d'actuacions en matèria d'aigües a Tarragona. Aquesta normativa establí un pla d'obres de revestiment dels canals de reg dels marges dret i esquerre del Riu Ebre, amb l'objectiu de recuperar les pèrdues d'aigua que es produïen per filtració i desbordament. Part del nou recurs utilitzable quedava a disposició d'un nou ens amb personalitat jurídica pròpia, el Consorci d'Aigües de Tarragona (CAT), que destinaria l'aigua a pal·liar la demanda de municipis i indústries necessitades de la demarcació de Tarragona. Un cop captada dels canals, el CAT sotmet l'aigua a un procés de potabilització, en controla la qualitat i finalment la distribueix als consorciats. La prioritat és la garantia del subministrament: posar a l'abast dels consorciats un recurs segur i de qualitat, adequat als principis de la Directiva Marc de l'Aigua, preservant el Medi Ambient i fomentant el retorn al territori.

Amb aquest objectiu, entre els anys 1987 i 1989 es va construir l'estació de tractament d'aigua potable (ETAP) de l'Ampolla. Des de la seva construcció fins avui dia s'han dut a terme diverses modificacions a les instal·lacions per tal de satisfer l'increment de la demanda d'aigua que hi ha hagut a la província de Tarragona, així com millorar-ne el seu tractament per adaptar-se a l'evolució dels estàndards de qualitat requerits per les corresponents legislacions en matèria de política d'aigües, els quals són cada cop més exigents.

Actualment, a l'ETAP es poden potabilitzar fins a 4 m³/s d'aigua mitjançant un sistema de potabilització que consta de diverses etapes físiques i químiques (**Fig. 1.8**). La captació de l'aigua del riu Ebre es duu a terme a Camp-redó (Tortosa) a través dels canals de reg situats als marges dret i esquerre del riu. Aquests canals agafen l'aigua del riu Ebre mitjançant un assut situat en un punt del tram final de la conca (Baix Ebre). A través d'un sistema de tubs i comportes, aquesta aigua arriba a l'estació de bombament situada a Camp-redó (Tortosa) (EBO, Estació de bombament 0). Prèviament, l'aigua s'ha fet passar per unes reixes de desbast, per tal d'eliminar les partícules de gran gramatge.

L'aigua bombejada des de la captació arriba inicialment a un dipòsit amb capacitat per 175000 m³, el dipòsit d'aigua crua. La funció d'aquest dipòsit és regular tot el procés de potabilització, i assegurar aigua suficient per mantenir el subministrament entre 12 i 24 hores en cas que, per motius de seguretat, s'hagi de suspendre la captació d'aigua.

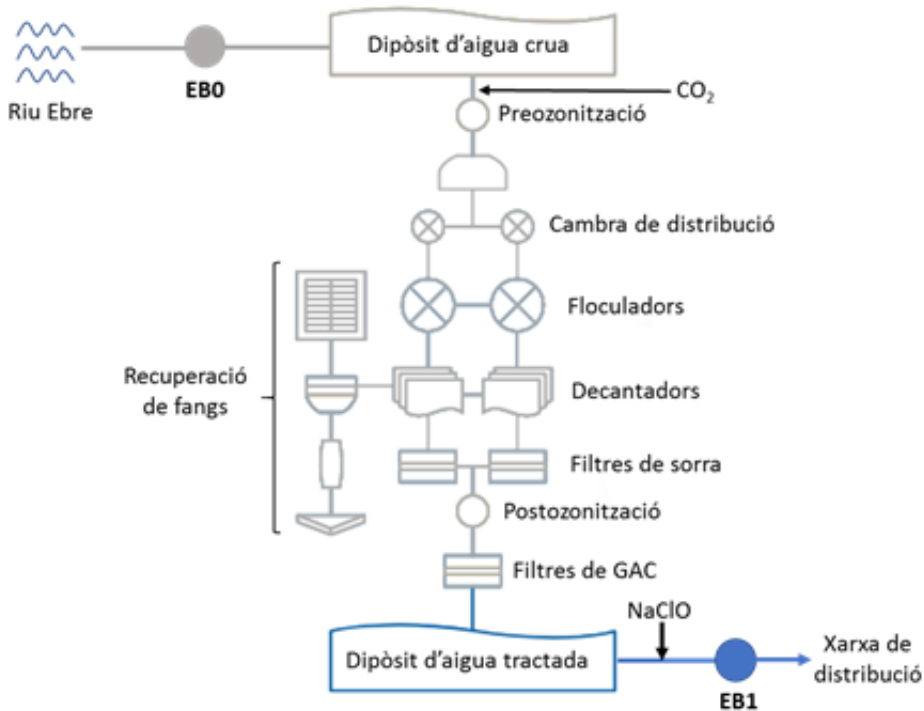


Figura 1.8 Esquema del tractament a l'ETAP de l'Ampolla.

L'aigua se sotmet als primers tractaments de potabilització només sortir del dipòsit d'aigua crua. Inicialment s'addiciona CO₂ a l'aigua crua per tal de regular-ne el pH i optimitzar el procés de potabilització. Un cop ajustat el pH, l'aigua se sotmet a un procés de preozonització, en el qual es subministra una dosi de 0.5 mg/L d'ozó i un temps de contacte d'aproximadament 5 minuts. En aquesta planta l'ozó es genera in-situ a partir d'oxigen líquid, i la mescla d'ozó i oxigen es fa arribar a la cambra de contacte i es mescla amb l'aigua mitjançant un mesclador estàtic gas/líquid de tipus STATIFLO. Aquesta preozonització constitueix una primera barrera per eliminar microorganismes, a més

d'oxidar els compostos orgànics i d'afavorir la resta del procés de potabilització. L'aigua procedent de la cambra de preozonització arriba a les cambres de mescla on se l'hi addiciona el clorur fèrric, el qual actua com a coagulant, per tal d'aglutinar les partícules presents a l'aigua fins a assolir una grandària que permeti la seva eliminació per sedimentació. Per millorar el procés d'aglomeració, també s'afegeix un floculant, el polyDADMAC (*polydiallyldimethylammonium chloride*). D'aquí l'aigua passa als floculadors, on unes turbines remouen l'aigua i faciliten la reacció de les partícules en suspensió amb l'aglomerant i el floculant. D'aquesta manera, s'agrupen i formen flocs visibles a simple vista. L'aigua amb els reactius vessa als decantadors, on els flocs són separats de l'aigua mitjançant un sistema de fines làmines de plàstic. Durant la decantació es produeixen dos processos paral·lels: la sedimentació dels flocs i la decantació de l'aigua clarificada.

Els flocs separats mitjançant la decantació són tractats de nou per tal d'extreure'n el màxim d'aigua. Un cop recollits dels decantadors amb una rasqueta, s'envien primer als espessidors de fangs i, posteriorment, mitjançant l'ús de bombes es fan arribar a la cambra de deshidratació, on se sotmeten a un procés de centrifugació amb l'objectiu de separar-ne la porció d'aigua. Aquesta aigua s'envia primer a la cambra de recuperació, dipòsit que acumula aigua utilitzada en els rentats a contracorrent dels filtres de sorra i de carbó actiu i, seguidament s'envia a la instal·lació d'aigües recuperades, abans de ser enviada al punt inicial del procés de potabilització.

Per la seva part, l'aigua clarificada durant el procés de decantació es fa passar per gravetat a través de filtres de sorra, a fi d'eliminar les restes de flocs i altres materials més fins que no han sedimentat en el tractament anterior. En aquest punt també es poden eliminar alguns microorganismes com ara la *Giardia* i el *Cryptosporidium*, els quals poden quedar retinguts degut a la seva grandària. Els filtres de sorra es van saturant degut a la retenció de les partícules presents a l'aigua, i per tant, s'han de realitzar rentats a contracorrent per tal de recuperar la seva capacitat de filtració.

Després de passar pels filtres de sorra, l'aigua se sotmet a una segona fase de tractament amb ozó (postozonització), amb l'objectiu d'inactivar totalment tota classe de microorganismes i oxidar i/o fragmentar compostos orgànics, afavorint la seva retenció als filtres de carbó actiu instal·lats a continuació. En aquesta etapa, les dosis d'ozó aplicades són similars a les utilitzades a la preozonització (al voltant de mg/L) no obstant

el temps de contacte és sensiblement superior, al voltant de 30 minuts. L'aigua procedent de les cambres d'ozonització arriba als filtres de GAC a través d'una canonada que desguassa a uns canals perimetrals, els quals reparteixen l'aigua entre els 14 filtres dels que disposa l'ETAP a través d'unes vàlvules de comporta. La finalitat d'aquesta etapa de tractament és l'eliminació de compostos orgànics i metalls pesants, els quals queden adsorbits al GAC. La capacitat d'adsorció dels filtres de carbó va disminuint amb el seu ús, i per tant cal realitzar un seguiment de la seva capacitat per assegurar una adequada eliminació dels contaminants. D'igual manera que els filtres de sorra, els filtres de GAC requereixen rentats a contracorrent quan el llit queda saturat. Finalment, quan el GAC perd la seva capacitat adsorbent, es té que sotmetre a un tractament de regeneració.

Un cop acabat el tractament, l'aigua es recull en dos dipòsits amb capacitat per a 203000 m³. A la sortida d'aquests dipòsits, l'aigua se sotmet a una postcloració amb hipoclorit sòdic, la qual assegura l'eliminació de la pràctica totalitat del contingut d'amoní que pugui romandre després dels diferents processos de tractament, a la vegada que garanteix la desinfecció total de l'aigua.

Capítol 2

Objectius

Tenint en compte el context introduït al llarg del capítol anterior, l'**objectiu principal** d'aquesta Tesi Doctoral és desenvolupar metodologies analítiques basades en la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem (MS/MS) amb analitzadors de triple quadrupol (QqQ) per a la determinació tant de substàncies regulades a la Directiva Marc de l'Aigua com no regulades, per tal que el Laboratori de Qualitat de l'Aigua (LQAigua) del Consorci d'Aigües de Tarragona pugui dur a terme d'una manera ràpida i eficient el monitoreig d'aquests compostos tant en les seves aigües d'abastament (Riu Ebre) com en l'aigua potable que subministra als seus consorciats, per tal d'assegurar que la seva presència no suposa un risc per a l'ecosistema i/o els consumidors, així com per adaptar-se als nous requisits legislatius.

Amb la finalitat de complir amb l'objectiu principal, es van establir una sèrie d'**objectius específics**, els quals s'indiquen a continuació:

- Desenvolupar metodologia analítica per a la determinació multiresidual de contaminants emergents pertanyents a diferents famílies, basada en la injecció directa de grans volums de mostra d'aigua a un sistema HPLC-MS/MS amb analitzador de triple quadrupol.

- Aplicar aquesta metodologia analítica per avaluar la presència d'aquestes substàncies a diferents punts del tram baix de la conca hidrogràfica del riu Ebre, que es d'on procedeix l'aigua d'abastament de l'ETAP.

- Avaluar l'aplicabilitat de la injecció directa de grans volums de mostra per a la determinació multiresidual de substàncies prioritàries de la Directiva 2013/39/UE, la Decisió 2015/495 i la Decisió 2018/840, així com d'altres substàncies no regulades però detectades freqüentment a les aigües del riu Ebre.

- Desenvolupar un mètode analític per a la determinació de les substàncies per- i polifluoroalquilades incloses a la nova Directiva d'Aigües Potables basat en la injecció directa de grans volums de mostra d'aigua a un sistema HPLC-MS/MS amb analitzador de triple quadrupol.

- Aplicar aquestes metodologies analítiques per avaluar la presència d'aquestes substàncies a l'aigua d'entrada i sortida de l'ETAP.

Objectius | 150

- Utilitzar les metodologies analítiques desenvolupades per tal d'avaluar l'eficiència d'eliminació d'aquestes substàncies dels diferents tractaments de potabilització aplicats a l'ETAP.

Capítol 3

Part Experimental, resultats i discussió

Aquesta Tesi s'ha dut a terme al laboratori que hi ha instal·lat a la planta de tractament d'aigua potable de l'Ampolla descrita anteriorment. En aquest laboratori es duen a terme anàlisis físiques, químiques i microbiològiques per tal de realitzar un control permanent de l'aigua d'abastament (riu Ebre), de l'aigua a les etapes intermèdies i de l'aigua tractada subministrada als municipis i indústries consorciades a través de la xarxa de distribució. Concretament, aquesta Tesi s'ha dut a terme al Departament de Química Orgànica, que és on es realitzen les anàlisis de les substàncies prioritàries orgàniques mitjançant l'ús de tècniques cromatogràfiques. Fins l'any 2017, any en que es va iniciar aquesta Tesi, la tècnica utilitzada gairebé en exclusiva al Laboratori era la cromatografia de gasos, amb l'excepció dels hidrocarburs policíclics aromàtics, els quals es determinen mitjançant cromatografia líquida amb detecció de fluorescència. Com s'ha comentat anteriorment a la introducció d'aquesta Tesi, el nombre de contaminants orgànics detectats a les aigües d'abastament de tot el món ha augmentat considerablement i, degut a les seves propietats fisicoquímiques, moltes d'aquestes substàncies o bé no es poden determinar mitjançant la cromatografia de gasos o bé resulta més senzill determinar-les mitjançant la cromatografia líquida. En aquest context, i tenint en compte que des de l'any 2015, amb l'entrada en vigor del Reial Decret 817/2015 ([RD 817/2015](#)) les empreses d'abastament d'aigua potable han de controlar els nivells de concentració de les substàncies prioritàries a les aigües que tracten, a l'inici d'aquesta Tesi el Laboratori va adquirir un cromatògraf líquid acoblat a l'espectrometria de masses en tàndem, el qual està equipat amb un analitzador de triple quadrupol, per tal de poder ampliar el nombre de substàncies monitoritzades, així com adaptar-se als nous requisits normatius. Així doncs, al Laboratori va sorgir la necessitat de desenvolupar nous mètodes analítics per tal de determinar un ampli ventall de contaminants orgànics, els quals havien de ser aplicables a la rutina del laboratori, amb el mínim cost possible i reduint al màxim el temps d'anàlisi. Aquest és el marc en el qual s'ha desenvolupat aquesta Tesi Doctoral.

Aquest capítol conté la part experimental, els resultats, i la discussió dels resultats dels diferents estudis de recerca que s'han dut a terme en aquesta Tesi. Aquests resultats ja han estat publicats en revistes científiques de reconeixement internacional. Aquest capítol s'ha estructurat en quatre blocs que inclouen cadascun una breu introducció en la qual es descriu el context de la recerca, la presentació dels resultats en format article científic i la discussió dels resultats més rellevants de cada estudi.

3.1 Determinació de contaminants orgànics en aigua de riu mitjançant LC-MS/MS

Al llarg dels darrers anys, la preocupació per la contaminació tant natural com antropogènica al medi ambient ha augmentat considerablement. La consciència creixent dels potencials riscos associats a la presència de contaminants orgànics tant per als ecosistemes aquàtics com la salut humana ha fomentat la discussió científica i pública, impulsant l'acció política per tal d'introduir mesures per millorar la qualitat de l'aigua. De fet, la contaminació química dels sistemes aquàtics ha estat identificada com un dels nou reptes planetaris o regionals per als quals cal reduir l'impacte antropogènic (Steffen et al., 2015). Malgrat les millores en les normatives i els esforços per reduir la producció i l'ús dels productes químics més perillosos, la contaminació química encara representa un risc important per a gairebé la meitat de les masses d'aigua controlades a Europa (Malaj et al., 2014). Per tal de dur a terme el control d'aquestes substàncies a les masses d'aigua és requereix de metodologies analítiques amb la capacitat de detectar de forma inequívoca la presència d'aquest tipus de contaminants als baixos nivells de concentració que se solen trobar a les aigües mediambientals, o en el cas de les substàncies prioritàries, per tal de complir amb els límits establerts a la normativa.

Així doncs, degut als baixos límits de detecció necessaris per poder detectar aquestes substàncies a baixos nivells de concentració, la gran majoria de mètodes analítics existents fins al moment per a la determinació d'aquestes substàncies fan ús d'una etapa de preconcentració prèvia a la seva separació i detecció. No obstant, tal i com indiquen diferents autors (Seifrtová et al., 2009, Buchberger, 2011, Backe and Field, 2012, Busseti et al., 2012), una nova tendència es basa en la injecció directa de mostres d'aigua a un sistema de cromatografia líquida acoblat a un analitzador MS/MS. Aquesta tendència es deu principalment a l'alta sensibilitat dels analitzadors de massa que s'utilitzen actualment com a detectors després de realitzar la separació cromatogràfica, permetent la quantificació d'aquestes substàncies en mostres d'aigua amb una gran precisió sense la necessitat d'una etapa de preconcentració. D'entre les avantatges que comporta l'ús de la injecció directa s'inclouen la reducció dels temps d'anàlisi (degut a que no involucra un procés d'extracció), reducció de les probabilitats de contaminació o pèrdua de mostra degut a la manipulació, i disminució dels costos tant d'anàlisi com salarials. No obstant, degut a que aquesta metodologia normalment implica la injecció directa de grans volums de mostra per tal de compensar la inexistència d'una etapa de preconcentració, existeix una certa dificultat relacionada amb l'efecte matriu, el que es tradueix amb la necessitat gairebé obligatòria d'utilitzar algun mecanisme de correcció de l'efecte matriu.

En aquesta secció es discutirà el desenvolupament i la optimització d'un procediment analític multiresidu per a la determinació de vint contaminants emergents de diferents famílies (pesticides, fàrmacs i productes d'higiene personal) basat en la injecció directa de grans volums de mostra a un sistema LC-MS/MS, la seva validació i la seva aplicació a l'anàlisi de mostres d'aigua de riu. La separació analítica s'ha dut a terme amb una columna de tipus *core shell*, i la detecció mitjançant un analitzador de masses de triple quadrupol amb el mode d'adquisició *dynamicMRM*. La ionització s'ha dut a terme mitjançant una font d'ionització per electrospray treballant simultàniament en polaritat positiva i negativa. El mètode s'ha aplicat a l'anàlisi de mostres d'aigua recollides a diferents punts del riu Ebre i a l'entrada d'una ETAP que s'abasteix de l'aigua d'aquest riu.

A continuació, a l'apartat 3.1.1, s'inclou l'article que ha sorgit d'aquesta recerca i que a estat publicat a la revista *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 411, 1601-1610 l'any 2019 ([Borrull et al., 2019](#)). Posteriorment, a l'apartat 3.1.2 es fa una discussió dels principals resultats obtinguts en aquest estudi.

3.1.1 A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Josep Borrull,^{a,b} Agustí Colom,^a Josepa Fabregas,^a Eva Pocurull,^{b,*} Francesc Borrull^b

^aConsorci d'Aigües de Tarragona, N-340 km 1.094, 43895 L'Ampolla, Spain.

^bDepartment of Analytical Chemistry and Organic Chemistry, Universitat Rovira i Virgili, Marcel·lí Domingo s/n, Sescelades Campus, 43007 Tarragona, Spain.

*Corresponding author: eva.pocurull@urv.cat

Abstract

A fast and sensitive method for the determination of a structurally and physico-chemically diverse group of contaminants of emerging concern (CEC) based on large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry was developed.

The method can be used to determine 20 CECs belonging to different pollutant families (pharmaceuticals, personal care products and pesticides) in river water at ng L⁻¹. A single analytical run is required, and the positive and negative ionization modes can be used simultaneously. Because of the large volume injections of samples and the high sensitivity of the current mass spectrometers, the method has no need of a preconcentration step.

The analytes are quantitated with matrix-matched calibration curves. The estimated limits of detection were in the range 0.1 – 5 ng L⁻¹. The accuracy of the method was in the range 86-114%, and the precision, expressed as a relative standard deviation (RSD %), was below 18% for all the analytes (n = 5, at 5, 10 and 25 ng L⁻¹).

The method was applied to water samples taken from different points along the lower course of the Ebro River, Spain. A total of 12 out of the 20 target analytes were detected, and the ones at higher concentrations were caffeine and the pharmaceuticals paracetamol and ibuprofen (184.8 ng L⁻¹, 63.3 ng L⁻¹ and 23.3 ng L⁻¹, respectively).

Keywords: *Direct large volume injection, multi-residue analysis, surface water, liquid chromatography, tandem mass spectrometry.*

1 Introduction

The presence of contaminants of emerging concern (CECs) in the aquatic environment presents real or perceived risks to the consumers when the water is used for drinking water production [1]. There is an increasing demand for safe and clean water and, consequently, European guidelines have been published to control the presence of some CECs, classified as priority substances (PS), and some have been placed on a “watch list” until their effects in aquatic ecosystems and human health are more fully known [2 - 4]. CECs include a diverse range of substances such as pharmaceutical products (PPs), personal care products (PCPs), pesticides, industrial substances, drugs of abuse and many others [5]. In Europe, the main source of CECs in the aquatic environment is the release of effluents from wastewater treatment plants (WWTPs), which are not designed to eliminate these pollutants completely [6 - 9]. Another important pathway for CECs is runoff from agriculture and livestock production systems, which use pesticides, antibiotics or steroid hormones to improve productivity or land on which treated sewage (bio-solids) has been applied [10]. The occurrence of CECs has been extensively reported in surface- and ground-waters and even in drinking water worldwide at concentrations ranging from ng L^{-1} to $\mu\text{g L}^{-1}$ [11 - 17]. Although CECs are generally

found in the aquatic environment at the trace level, the continued release and subsequent exposure of aquatic media to these pollutants may have harmful effects [18 - 20].

For the many contaminants present in environmental waters that are polar, liquid chromatography (LC) is more commonly used than gas chromatography (GC). Triple quadrupole analysers can be used to determine many CECs in aqueous samples because their specificity and selectivity make it possible to quantify and confirm target analytes at low concentrations. Because these analytes are found at trace levels in environmental waters, current analytical methods usually include sample preparation procedures based largely on off-line solid-phase extraction (SPE) [21, 22]. However, fully-automated methods based on on-line SPE coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) are preferred for routine work in commercial laboratories, which are facing an increase in the substances to be analysed [23 - 27]. However, sensitive, modern mass analysers have made possible the large volume injection (LVI) as a simple and efficient alternative approach to determining CECs in water samples [28 - 32] that avoids the use of solvents and SPE cartridges, minimizes sample handling and increases sample throughput. The effect of matrix constituents in the

precision of the LVI methodologies, one of the main concerns as no clean-up was performed prior to sample injection, has been reported to be moderate or minimal in drinking and surface water, and strong in wastewater effluents [30, 32]. However, a strong signal suppression was observed at the beginning of the chromatographic run by [28], attributed to the elution of the most polar and ionic matrix components.

Because a considerable variety of chemicals with a wide range of physicochemical characteristics and properties have to be analysed there is a real need to develop multi-residue analytical methods for determining CECs in environmental waters. To date, several methods for the analysis of selected classes of antibiotics [33 - 36], PCPs [23, 37], licit and illicit drugs [28, 38], and pharmaceuticals [24, 39] have been reported in the literature. Multi-residue methodologies, which encompass analytes from different classes of CECs, have also been reported [21, 22, 25, 26].

The aim of the present study was to develop a fast and sensitive methodology based on LC-MS/MS and LVI for the determination of 20 CECs from several pollutant families. These analytes were selected because of their reported widespread presence in the Ebro River, their potential negative

effects on living organisms and their presence or proposed inclusion in the Water Framework Directive [1 - 4]. Caffeine was included as its presence in environmental waters is strongly related to the discharge of influents and effluents from WWTPs into aquatic media [40, 41]. The method was applied to determine the presence of these 20 CECs in 9 surface waters from different sampling points throughout the lower course of the Ebro River during two sampling campaigns.

2 Experimental

2.1 Reagents and chemicals

Stock solutions of caffeine, antipyrine, propranolol, diclofenac, methylparaben, propylparaben, benzylparaben, 2,4-dihydroxybenzophenone (DHB), 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (DHMB), triclocarban and triclosan were supplied by Lab Mix 24 (Hamminkeln, Germany) as a mixture of 100 mg L⁻¹ of each analyte in methanol (MeOH). Paracetamol was purchased from Lab Mix 24 as a solution of 100 mg L⁻¹ in MeOH. Atrazine-desisopropyl, methiocarb and imidacloprid were acquired from Chem-Lab (Zedelgem, Belgium) as individual solutions of 100 mg L⁻¹ in acetonitrile (ACN). Diuron, isoproturon and chlorfenvinphos were acquired from Chem-Lab as individual solutions of 100 mg L⁻¹ in MeOH. Ibuprofen and

erythromycin were supplied by SPEX (Metuchen, New Jersey) as individual solutions of 1000 mg L^{-1} in ACN and MeOH, respectively. They all had purities $> 97\%$. A standard mixture solution of the analytes was prepared by dilution of stock solutions at a concentration of 1 mg L^{-1} in MeOH. This standard mixture was used to prepare the aqueous calibration standard solutions and to spike water samples so that the quality parameters of the method could be evaluated. MeOH, water and ammonium formate, all LC-MS grade, were purchased from Chem-Lab. Acetic acid ($\geq 99.8\%$) was purchased from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA).

2.2 Sample collection

River water samples were collected at nine different points in the lower course of the Ebro River (see **Fig. 1**) during two sampling campaigns in March 2018 and June 2018. Although the region is not densely inhabited, it receives discharges from several WWTPs and industries. The most important economic activity around the river is agriculture, mainly field crops (wheat, barley, corn, rice and alfalfa) and fruit trees. Water from the sampling point at the entrance to a drinking water treatment plant (DWTP) (sampling point 9) was analysed twice a month between

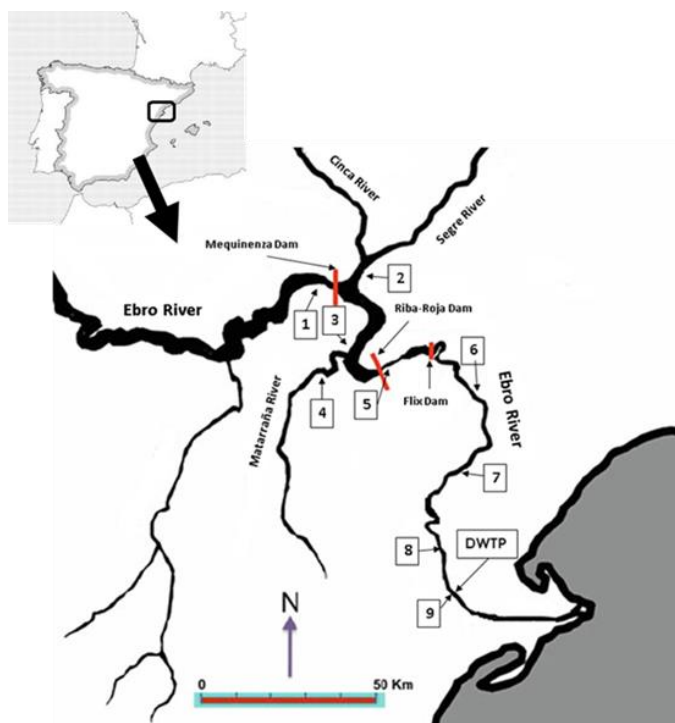


Fig. 1 Sampling points

January 2018 and July 2018. The DWTP is in L'Ampolla, in the south of Catalonia (Spain), and collects water from the Ebro River in Campredó.

River samples were collected as grab samples in 250 mL amber glass bottles, previously rinsed with LC-MS grade water and MeOH and kept in an oven at 80°C overnight. Samples were collected and immediately placed in a mobile electric freezer, stored at 5±3°C and transported to the laboratory where they were stored at 3±2°C until analysis (1 day). All the samples were filtered before analysis with a 0.45 µm RC syringe filter (Chromafil, USA) to remove suspended matter and analysed in triplicate.

2.3 Method of analysis

A total of 400 µL of the filtered samples was directly injected into an Agilent 1260 LC system coupled to an Agilent 6470 triple quadrupole mass spectrometer (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). The chromatograph was equipped with a binary pump, a column oven and a sample manager. Separation was achieved using a Poroshell 120EC-C18 column (3.0 x 50mm x 2.7 µm) with a C18 guard cartridge (Poroshell 120 EC, 3.0 mm x 5 mm x 2.7 µm) kept at 40 °C, with a binary mobile phase at a flow rate of 0.350 mL

min⁻¹. The mobile phase used was A) water with 0.15% of acetic acid and 0.5 mM ammonium formate and B) MeOH. The percentage of MeOH was changed linearly as follows: 0 min, 5 %; 2 min, 5%; 10 min, 80%; 11 min 98%. This conditions were held for 10 minutes and a post-time of 5 minutes was set to allow the system to re-equilibrate before the next injection. The first 3 minutes of the chromatographic run were sent to post-column waste to protect the ionization source from early eluting matrix components. The analytes were separated in 14 minutes. The total run time for analysis was 27 minutes.

The Agilent 6470 triple quadrupole mass spectrometer was equipped with an electrospray ionization source (ESI) working simultaneously in both positive and negative ionization modes with a capillary voltage of 2500 V. The chosen nebulizer pressure was 45 psi. Drying gas (N₂) was set at 150°C with a flow rate of 6 L min⁻¹. The fragmentor voltages (Frag) and collision energies (CE) of each analyte are shown in **Table 1**. Acquisition was performed in dynamic MRM mode by monitoring two transitions for each analyte (**Table 1**). The EU guidelines on chemical analytical method performance and interpretation [42] were used to confirm target analytes.

Part experimental, resultats i discussió | 166

Table 1 LC-MS/MS conditions

Analyte	Molecular Formula	ESI	t _R (min)	Precursor ion (m/z)	Frag (V)	MRM transition	CE (eV)	Ion ratio (±SD)
Paracetamol	C8H9NO2	+	3.83	152.1	100	152.1→93.0	25	1.47±
				[M+H] ⁺		152.1→65.0	35	0.03
Caffeine	C8H10N4O2	+	8.42	195.1	104	195.1→138.0	16	2.47±
				[M+H] ⁺		195.1→110.0	24	0.10
Atrazine-desisopropyl	C5H8ClN5	+	8.47	174.1	130	174.1→96.1	15	1.29±
				[M+H] ⁺		174.1→68.0	22	0.04
Imidacloprid	C9H10ClN5O2	+	8.85	256	110	256.0→208.9	12	1.32±
				[M+H] ⁺		256.0→175.0	12	0.03
Antipyrine	C11H12N2O	+	8.96	189.1	140	189.1→106.0	30	1.13±
				[M+H] ⁺		189.1→104.0	25	0.03
Methylparaben	C8H8O3	-	9.77	151	100	151.0→136.0	15	2.03±
				[M-H] ⁻		151.0→92.0	25	0.12
Propranolol	C16H21NO2	+	10.63	260.1	120	260.1→116.0	29	1.24±
				[M+H] ⁺		260.1→56.0	15	0.03
Erythromycin	C37H67NO13	+	11.75	734.5	120	734.5→576.0	28	4.71±
				[M+H] ⁺		734.5→158.1	28	0.19
Propylparaben	C10H12O3	-	11.7	179	110	179.0→136.0	15	2.28±
				[M-H] ⁻		179.0→92.0	26	0.09
Isoproturon	C12H18N2O	+	11.78	207.2	120	207.2→72.0	10	1.38±
				[M+H] ⁺		207.2→46.0	20	0.07
Diuron	C9H10Cl2N2O	+	11.79	235	120	235.0→72.0	20	1.66±
				233		233.0→72.0	20	0.05
DHB	C13H10O3	-	11.96	213.1	130	213.1→135.0	20	1.28±
				[M-H] ⁻		213.1→91.0	30	0.06
DHMB	C14H12O4	-	12.32	243.1	100	243.1→123.0	30	1.36±
				[M-H] ⁻		243.1→108.0	20	0.10
Methiocarb	C11H15NO2S	+	12.36	226.1	90	226.1→169	4	2.59±
				[M+H] ⁺		226.1→121.1	12	0.17
Benzylparaben	C10H12O3	-	12.36	227.1	110	227.1→136.0	15	0.89±
				[M-H] ⁻		227.1→92.0	25	0.01
Diclofenac	C14H11Cl2NO2	+	13.09	296.0	110	296.0→215.1	20	0.86±
						296.0→214.0	35	0.06

				[M+H] ⁺				
Ibuprofen	C13H18O2	-	13.28	205.1	100	205.1→161.0	0	-
				[M+H] ⁺				
Chlorfenvin-phos	C12H14Cl3O4P	+	13.33	358.9	105	358.9→169.9	44	1.29±
				[M+H] ⁺				
Triclocarban	C13H9Cl3N2O	-	13.58	315	140	315.0→162.0	15	1.62±
				313		313.0→160.0	15	0.02
				[M-H] ⁻				
Triclosan	C12H7Cl3O2	-	13.67	289	75	289.0→37.0	5	3.11±
				287		287.0→35.0	5	0.19
				[M-H] ⁻				

3 Results and discussion

3.1 MS/MS optimization

The MS/MS parameters were optimized by flow injection analysis (FIA). In order to select the precursor ion, acquisition was performed in full scan mode running in both positive and negative ionization modes. Fourteen analytes gave better results when analysed in positive ionization mode and eight gave better results when analysed in negative ionization mode, respectively and so, the relevant protonated and deprotonated molecular ions were selected as precursor ion (**Table 1**). The fragmentor voltages were studied in the range 40 – 200 V and the optimum values for each analyte are shown in **Table 1**. The two most intense characteristic fragments were selected for each analyte with the exception of ibuprofen (in this case, only one transition was selected because of

poor fragmentation). The most intense was used for purposes of quantification while the second was used for confirmation of the presence or not by determining the ion ratio between these two transitions. Collision energies were evaluated in the range 0 – 80 eV. The MS/MS parameters, the MRM transitions selected, the ion ratios used for confirmation and the retention times of all the analyte studied are listed in **Table 1**.

3.2 LC conditions

For the chromatographic separation of the substances, a reversed phase (C18) column (Poroshell 120 EC) with a C18 guard cartridge (Poroshell 120 EC, 3.0 mm x 5 mm x 2.7 µm) was used. The column oven was set to 40°C. MeOH was selected as organic solvent as it has been reported to give better peak shape than acetonitrile for some personal care products [37]. It has also been reported

that MeOH increases peak areas of analytes like diclofenac or methiocarb [25]. Various mobile phase additives (acetic acid, formic acid and ammonium formate) were tested in an attempt to improve the chromatographic behaviour and response of the analytes studied. Acidic media are widely used for determining pharmaceuticals by LC-MS/MS as they improve peak shape and sensitivity [39]. On the other hand, the addition of acids leads to paraben, benzophenone and triclosan signals being suppressed [43, 44]. Acetic acid produced lower signal suppression than the strongest acidic modifier, formic acid. The use of ammonium formate salt at low concentrations (in this study, the concentrations tested were below 1 mM) enhanced the response of most of the compounds as it decreases the formation of sodium adducts, increasing the abundance of the molecular ions [45]. As happened when acids were added, the response of parabens, benzophenones and triclosan decreased. [43]. The addition of an ammonium salt increases the concentration of anions in an ESI aerosol by decreasing the ionization efficiency of the compounds analysed with the ESI working in negative ionization mode. In the end, 0.15% acetic acid and 0.5 mM ammonium formate were added to the aqueous mobile phase as a compromise, trying to favour the less sensitive analytes.

3.3 Large volume injection (LVI)

In an attempt to avoid sample pre-treatment, large sample volumes were injected. When creating and optimizing a methodology which involves the LVI of samples, some important factors must be considered [46]. For instance, sample draw speed is critical as it affects the time the sample takes to load. In this study, the sample loading was carried out through a 100 μL analytical head operated in “multi-draw” mode with a 900 μL syringe and a 900 μL sample loop. Although the instrument used allows us to set the draw speed at 900 $\mu\text{L min}^{-1}$, it was observed that high draw speeds negatively affect the reproducibility between injections. This phenomenon was also reported in a work presented by [47] which injects 1.8 mL of water samples through an SPE cartridge with the same injection system used in this work, with a draw speed of 500 $\mu\text{L min}^{-1}$. In this case, they decided to work with the vials “without septum to prevent vacuum build-up in the vials, which would affect injection precision”. In this work, in order to keep working with septum in the vials while assuring a good injection precision, a draw speed of 100 $\mu\text{L min}^{-1}$ was used even though the injection time was slightly increased. Moreover, a post time of 20 seconds was applied after each draw as it allows the whole sample to reach the sample loop before the next draw. In this case,

time was “sacrificed” to benefit the precision.

Four injection volumes (200, 400, 600 and 800 μL) were tested. As expected, the responses increased proportionally with the sample volume injected except for the first eluting analytes. This effect was more noticeable at 800 μL probably due to the effect of matrix components on signal suppression. Thus, a volume of 400 μL was selected to minimize this effect and also to save analysis time. To minimize total run times, the rotation of the injection valve (main-pass/by-pass) needs to be optimized as the system dwell volume with the LVI configuration is often much larger than that of conventional systems [48]. With this method, the sample was transferred to the column in 3.5 minutes. Nevertheless, carry over from some PCPs (mainly triclocarban and methylparaben) was observed after the more concentrated standards were injected and, finally, the injection valve was maintained in the main pass mode for 6.5 minutes.

Finally, in this method, the first three minutes of the chromatographic run were sent to waste using a post-column divert valve to protect the ionization source from polar matrix and salt components [46].

3.4 Quality parameters of the method

The performance of the method was evaluated by estimating linearity, sensitivity, accuracy and precision. Since it was not possible to easily find samples without the presence of some of the target analytes, the samples were first analysed, and the signal of each target analyte found was subtracted.

In this study, for the assessment of matrix effects, five replicate river water samples and LC grade water, spiked at 25 ng L^{-1} , were analysed and their signals compared. It is well known that matrix effects can be a major source of inaccuracy and can compromise quantitative analysis by LC-MS/MS when the ionization is performed using an ESI source [49, 50]. The signal for most of the analytes was not significantly affected by the matrix constituents as the signal suppression (the negative values in **Table 2**) or enhancement (positive values in **Table 2**) was less than 20%. The effect of the matrix components was significant only for methylparaben, for which signal suppression was 33%. Erythromycin and atrazine-desisopropyl showed a signal suppression slightly above 20%.

Of all the options proposed in the literature for removing or compensating for the matrix effects, matrix-matched calibration curves was selected in this study. Usually, the preferred option is to

use internal standards, but for mixtures of analytes with very different physicochemical properties it is very expensive, so it was discarded as the intent was to develop a fast and cheap analytical method for routine analysis. The linear range of the method was studied in the range of 0.5–500 ng L⁻¹ in

river water. To this end, ten-point matrix-matched calibration curves were set. Linearity was satisfactory for all analytes (**Table 2**) with correlation coefficients (r^2) greater than 0.999 in all cases except for diuron ($r^2 = 0.998$) and triclocarban ($r^2 = 0.997$).

Table 2 Validation results for surface water

Compound	LOD ng L ⁻¹	Lineal Range ng L ⁻¹	Ebro river water			Matrix effect (%) (n = 5)
			%Recovery (%RSD) (n = 5)			
			5 ng L ⁻¹	10 ng L ⁻¹	25 ng L ⁻¹	25 ng L ⁻¹
Paracetamol	5	10-500	-	114 (8)	104 (10)	-6
Caffeine	5	10-500	-	100 (10)	103 (8)	-1
Atrazine- desisopropyl	2	5-500	96 (13)	96 (13)	102 (8)	-23
Imidacloprid	0.4	1-500	93 (12)	109 (7)	106 (7)	15
Antipyrine	0.3	1-500	100 (4)	104 (5)	105 (6)	-8
Methyl- paraben	0.4	1-500	88 (14)	94 (7)	94 (8)	-33
Propranolol	0.2	0.5-500	94 (15)	104 (7)	103 (9)	-6
Erythromycin	0.2	0.5-500	101 (18)	97 (13)	94 (16)	-22
Propylparaben	0.2	0.5-500	86 (6)	93 (5)	95 (5)	8
Isoproturon	0.1	0.5-500	102 (11)	111 (9)	108 (9)	-9
Diuron	0.1	0.5-500	104 (12)	111 (9)	110 (12)	-14
DHB	0.1	0.5-500	90 (6)	99 (5)	99 (6)	-4
DHMB	0.2	0.5-500	95 (7)	100 (8)	103 (5)	12
Methiocarb	0.4	1-500	93 (11)	101 (5)	100 (4)	-11
Benzylparaben	0.1	0.5-500	90 (5)	95 (4)	97 (2)	7
Diclofenac	2.5	5-500	92 (7)	105 (3)	100 (6)	-8
Ibuprofen	5	10-500	-	111 (10)	99 (9)	5
Chlorfenvin- phos	0.1	0.5-500	101 (8)	106 (11)	102 (3)	-11
Triclocarban	2	5-500	99 (12)	114 (8)	108 (14)	4
Triclosan	0.4	1-500	100 (6)	95 (13)	90 (15)	14

The limit of quantification (LOQ) was established as the lowest point of the calibration curve. Limits of detection (LODs) were set at a signal-to-noise ratio equal to 3 for the analytes that were not detected in sample blanks. For analytes that were detected in sample blanks, LODs were estimated as three times the standard deviation of sample blank signals. The LOQs obtained in this study ranged from 0.5 to 10 ng L⁻¹ (**Table 2**) and for diclofenac and erythromycin they were similar to those reported in [32] which directly injects 100 µL of surface water. What is more, these LOQs were in the same order as those reported for methods in which an on-line SPE preconcentration step (sample volumes of 10 and 2 mL) was included for the analysis of water framework directive priority substances in river water [25, 26]. The LODs obtained in this study ranged from 0.1 to 5 ng L⁻¹ and satisfy the required maximum acceptable method detection limits set in the Directive 2013/39/EU [2].

Method accuracy was studied in terms of mean recoveries and precision in terms of repeatability. Five river waters were spiked at three different concentrations (5 ng L⁻¹, 10 ng L⁻¹ and 25 ng L⁻¹) on five different days. Paracetamol, caffeine and ibuprofen could not be validated at the lower level tested because of their lower sensitivity. The results were satisfactory at the three concentrations tested for all

analytes (recoveries between 86 and 114%). Area (expressed as RSD %) and retention time precisions (compared to that of the calibration solution) were lower than 18% and between ±2.5% minutes respectively for all chemicals (**Table 2**) satisfying the established tolerances of the EU guidelines [42].

3.6 Analysis of water samples

3.6.1 Quality assurance

For the analysis of river water samples, a matrix-matched calibration curve was run at the beginning of each batch of samples. Moreover, quality controls (QCs) consisting of selected surface water spiked with all analytes at 5, 10 and 25 ng L⁻¹ were injected every twelve sample injections. QC recoveries were within the range 70–120% for practically all the analytes in each batch. For the analysis of river water samples collected twice a month at the entrance to a DWTP, a matrix-matched calibration curve was run for the first batch of samples. The subsequent samples, analysed on different days, were injected with quality controls of 5, 10 and 25 ng L⁻¹. If QC recoveries were within the range 70–120%, the samples were quantified. If they were not, new matrix-matched calibration curves were set.

Blank contamination can be a source of error when PCPs are quantified at

trace levels [21, 23]. Although several measures were taken in an attempt to minimise this problem, contamination of propylparaben and methylparaben was observed. To prevent sample contamination and, therefore, false positives or errors during quantification, blanks were injected before and after the standards and QCs. Samples were also injected in triplicate and blanks were injected before and after each set

of samples. Concentrations were reported after blank subtraction.

Positive results were confirmed by evaluating Q/q ratios and retention times in accordance with Commission Decision 2002/657/EC [42] on the performance of analytical methods and the interpretation of the results.

Table 3 Concentration (ng L⁻¹) of the studied compounds found in Ebro river water during two sampling campaigns.

	S1		S2		S3		S4	
	Ma	Ju	M	Ju	M	Ju	M	Ju
Paracetamol	19.	n.	18	22	24	LO	14	LO
Caffeine	87.	18	55	75	75	11	87	83
Imidacloprid	LO	10	2.	16	LO	13	LO	6.
Antipyrine	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO
Methylpara	LO	n.	LO	1.	LO	LO	LO	1.
Propranolol	n.d	n.	n.	LO	n.	LO	n.	n.
Isoproturon	1.2	LO	n.	n.	0.	0.	1.	LO
Diuron	0.6	0.	0.	LO	1.	1.	1.	1.
DHB	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO
Diclofenac	LO	n.	LO	n.	LO	n.	LO	n.
Ibuprofen	11.	n.	LO	n.	15	n.	10	n.

Table 3 (continued)

S5		S6		S7		S8		S9	
M	Ju	M	Ju	M	Ju	M	Ju	M	Ju
LO	LO	23	LO	20	LO	18	LO	19	LO
81	92	74	81	78	84	78	75	89	67
2.	10	2.	9.	3.	11	3.	8.	4.	8.
LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO
n.	n.	n.	n.	n.	n.	n.	n.	n.	1.
n.	LO	n.	LO	n.	LO	n.	LO	n.	LO
1.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.
0.	1.	0.	1.	0.	1.	1.	1.	1.	1.
LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO	LO
LO	LO	LO	LO	LO	n.	LO	n.	LO	n.
LO	n.	LO	n.	LO	n.	LO	n.	14	n.

Concentrations obtained in March 2018/June 2018. Results expressed as mean values (n = 3, RSD<20%); LOQ = concentrations below the LOQ but above the LOD; n.d = not detected.

3.6.2 Results of the analysis of water samples

The method described above was used to evaluate the presence of 20 CECs throughout the lower course of the Ebro River and its influents, the Segre and the Matarraña. Of the 20 analytes studied, twelve were found in the samples analysed with concentrations at low ng L^{-1} . As expected, caffeine was found in all samples ($n = 30$) and at the highest concentrations (**Table 3** and **4**).

As far as pharmaceuticals are concerned, paracetamol was found in all the samples collected during the first sampling campaign, performed at the end of March 2018, at concentrations ranging from 16.3 to 29.1 ng L^{-1} , ibuprofen was detected in all the samples with a maximum concentration of 17.5 ng L^{-1} and diclofenac was detected in all samples at concentrations below LOQ (**Table 3**). However, on the other hand, paracetamol was only quantified in one of the samples collected during the sampling campaign carried out in June 2018 (sampling point 2, the Segre river), diclofenac was only detected in two samples and ibuprofen was not detected in any. The greater presence of pharmaceuticals in surface waters during the winter months agrees with previous studies [51, 52]. This tendency was also observed in the samples collected at the entrance to a DWTP twice a month between January 2018

and July 2018, where the highest concentrations of pharmaceuticals were also found in winter and at the beginning of the spring (**Table 4**). For example, diclofenac and antipyrine were only found above their LOQs at the beginning of the year. Propranolol had a detection frequency of 43%, in concentrations that were always below the LOQ. The antibiotic erythromycin was not detected in any sample. It has been reported elsewhere that analgesics/anti-inflammatory drugs occur in higher concentrations than other groups of pharmaceuticals in Ebro river water [53]. No significant spatial variations were found between the sampling points along the lower course of the river. These results are in agreement with other studies performed in this zone, which found that the dilution factor keeps the concentration stable along this part of the river despite the discharges of WWTPs [53 - 55].

As far as pesticides are concerned, atrazine-desisopropyl, methiocarb and chlorfenvinphos were not detected in any sample. Isoproturon was detected in all the samples at concentrations ranging from <LOQ to 6.2 ng L^{-1} , except in the two samples collected from the Segre. Diuron was found in all the samples at a maximum concentration of 2.5 ng L^{-1} . Imidacloprid was detected in all the samples, with the higher concentrations (16.2 ng L^{-1}) found at the

end of the spring and the beginning of the summer. Unlike diuron and isoproturon, the highest concentrations of imidacloprid were found in the Segre. The presence and concentrations of pesticides found in the Ebro river water are in agreement as those described by [56].

As far as PCPs are concerned, propylparaben, benzylparaben, DHMB

and triclocarban were not detected in any sample. The UV filter DHB was present in all the samples and methylparaben was frequently detected at a higher concentration of 15.4 ng L⁻¹. Triclosan, which use in biocidal products has been disapproved by the European Union due to its unacceptable environmental risk [56], was only detected in two samples.

Table 4 Presence of CECs in river water collected at the sampling point located at the entrance of DWTP along 7 months. Concentrations in ng L⁻¹

	January	February	March	April
Caffeine	64.7	74.6/88.8	74.8/54.7	120.8/78.9
Paracetamol	15.0	17.3/29.2	20.4/16.8	10.7/63.3
Antipyrine	1.7	1.4/LOQ	1.3/LOQ	n.d / n.d
Diclofenac	6.9	6.4/5.9	5.9/LOQ	LOQ/LOQ
Ibuprofen	16.6	18.5/23.3	LOQ/13.3	21.0/16.0
Propranolol	LOQ	LOQ/ n.d	n.d / n.d	LOQ/LOQ
DHB	LOQ	LOQ/LOQ	0.6/LOQ	LOQ/LOQ
Triclosan	3.9	LOQ/ n.d	n.d / n.d	n.d / n.d
Methylparaben	LOQ	LOQ/ n.d	1.5/ 1.3	15.4 / n.d
Imidacloprid	2.6	3.9/3.7	4.2/2.6	5.2/9.5
Isoproturon	2.1	2.9/6.2	4.0/1.9	2.5/LOQ
Diuron	2.5	2.2/2.0	2.2/1.2	1.3/LOQ

Between February and June samples were analysed the first and the third week of the month; The results of each sample are separated with a forward slash; Concentrations are expressed as mean values (n = 3, RSD<20%); LOQ = concentrations below the LOQ but above the LOD; n.d = not detected

Table 4 (continued)

May	June	July
40.3/32.3	80.3/41.3	69.8
LOQ/20.4	n.d / n.d	n.d
LOQ/LOQ	LOQ/LOQ	LOQ
LOQ/LOQ	n.d / n.d	n.d
LOQ/ n.d	n.d / n.d	n.d
LOQ/ n.d	n.d / n.d	n.d
LOQ/LOQ	LOQ/LOQ	LOQ
n.d / n.d	n.d / n.d	n.d
n.d / 1.7	n.d / n.d	n.d
6.4/11.4	10.2/8.9	8.7
0.9/LOQ	1.1/0.7	1.1

1.0/0.9	LOQ/LOQ	LOQ
---------	---------	-----

4. Conclusions

A fast and sensitive multi-residue analytical method based on LC-MS/MS for determining 20 contaminants of emerging concern has been developed. This method can be used to determine analytes with very different physicochemical properties in a single analytical run working simultaneously in

positive/negative ionization modes in 27 minutes. The injection of large sample volumes has proven to be a time-saving and environmentally friendly alternative to conventional methodologies that include sample pretreatment steps, because the sample only needs to be filtered before being injected. The use of matrix matched calibration curves enables the target analytes to be quantitated accurately (86-114%) and precisely (RSD % < 18%), with no need for expensive internal standards. The limits of quantification reached with this method (0.5 – 10 ng L⁻¹) are in the same order of magnitude as those obtained by methodologies based on off-line and on-line SPE.

The application of this method to river water samples revealed the presence of 12 of the target analytes. Of these, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had the highest concentrations. Imidacloprid was the pesticide found at highest concentrations. There is very little presence of personal care products in this study, with the exception of DHB, which was found in all the samples analysed at concentrations below 0.6 ng L⁻¹.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the Ministerio de Economía, Industria y

Competitividad, the Agencia Estatal de Investigación (AEI) and the European Regional Development Fund (ERDF) (CTQ2017-84373-R). The authors also thank the support of Pla de Doctorats Industrials (DI) of the University and Research Secretary of the Economy and Knowledge Department of the Generalitat de Catalunya.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Benson R, Conerly OD, Sander W, Batt AL, Boone JS, Furlong ET, Glassmeyer ST, Kolpin DW, Mash HE, Schenck KM, Simmons JE. Human health screening and public health significance of contaminants of emerging concern detected in public water supplies. *Sci. Tot. Environ.* 2017; 579: 1643-1648.
- [2] Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, *Off. J. Eur. Commun.* L226/1 (2013) 1-17.
- [3] Decision 2015/495 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, *Off. J. Eur. Commun.* L78/40 (2015) 40-42.
- [4] 2018/840, Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 establishing a watch

- list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495, Off. J. Eur. Commun. L141/9 (2018) 9-12.
- [5] Richardson SD, Kimura SY. Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Anal. Chem.* 2016; 88(1): 546-582.
- [6] Pedrouzo M, Borrull F, Pocurull E, Marcé RM. Presence of Pharmaceuticals and Hormones in Waters from Sewage Treatment Plants. *Water Air Soil Pollut.* 2011; 217: 267-281.
- [7] Tijani J, Fatoba O, Petrik LF. A review of pharmaceuticals and endocrine-disrupting compounds: sources, effects, removal, and detections. *Water Air Soil Pollut.* 2013; 224: 1770-1799.
- [8] Gurke R, Rößler M, Marx C, Diamond S, Schubert S, Oertel R, Fauler J. Occurrence and removal of frequently prescribed pharmaceuticals and corresponding metabolites in wastewater of a sewage treatment plant. *Sci. Total Environ.* 2015; 532: 762-770.
- [9] Barbosa MO, Moreira NFF, Ribeiro AR, Pereira MFR, Silva AMT. Occurrence and removal of organic micropollutants: An overview of the watch list of EU Decision 2015/495. *Water Research.* 2016; 94: 257-279.
- [10] Gray JL, Borch T, Furlong ET, Davis JG, Yager TJ, Yang YY, Kolpin DW. Rainfall-runoff of anthropogenic waste indicators from agricultural fields applied with municipal biosolids. *Sci. Total Environ.* 2017; 580: 83-89.
- [11] Padhye LP, Yao H, Kung'u FT, Huang CH. Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant. *Water Research.* 2014; 51: 266-276.
- [12] Meffe R, Bustamante I. Emerging organic contaminants in surface water and groundwater: A first overview of the situation in Italy. *Sci. Total Environ.* 2014; 481: 280-295.
- [13] Boleda MR, Alechaga É, Moyano E, Galceran MT, Ventura F. Survey of the occurrence of pharmaceuticals in Spanish finished drinking waters. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2014; 21: 10917-10939.
- [14] Gaffney VJ, Almeida CMM, Rodrigues A, Ferreira E, Benoliel MJ, Cardoso VV. Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human risk assessment. *Water research.* 2015; 72: 199-208.
- [15] Madikizela LM, Tavengwa NT, Chimuka L. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *J. Environ. Manag.* 2017; 193: 211-220.
- [16] Wilkinson J, Hooda PS, Barker J, Barton S, Swinden J. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environ. Pollut.* 2017; 231: 954-970.

- [17] Sousa JCG, Ribeiro AR, Barbosa MO, Pereira MFR, Silva AMT. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. *J. Hazard. Mater.* 2018; 344: 146-162.
- [18] Pal A, He Y, Jekel M, Reinhard M, Gin KYH. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environ. Int.* 2014; 71: 46-62.
- [19] Gavrilescu M, Demnerová K, Aamand J, Agathos S, Favio F. Emerging contaminants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. *New Biotech.* 2015; 32: 147-156.
- [20] Tijani, JO, Fatoba OO, Babajide OO, Petrik LF. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2016; 14: 27-49.
- [21] Rodil R, Quintana JB, López-Mahía P, Muniategui-Lorenzo S, Prada-Rodríguez D. Multi-residue analytical method for the determination of emerging pollutants in water by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2009; 1216: 2958-2969.
- [22] Robles-Molina J, Lara-Ortega FJ, Gilbert-López B, García-Reyes JF, Molina-Díaz A. Multi-residue method for the determination of over 400 priority and emerging pollutants in water and wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2014; 1350: 30-43.
- [23] Gago-Ferrero P, Mastroianni N, Díaz-Cruz, MS, Barceló D. Fully automated determination of nine ultraviolet filters and transformation products in natural waters and wastewaters by on-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2013; 1294: 106-116.
- [24] López-Serna R, Pérez S, Ginebreda A, Petrović, M, Barceló D. Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction–liquid chromatography-electrospray–tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2010; 83: 410-424.
- [25] Rubirola A, Boleda MR, Galceran MT. Multiresidue analysis of 24 Water Framework Directive priority substances by on-line solid phase extraction-liquid chromatography tandem mass spectrometry in environmental waters. *J. Chromatogr. A.* 2017; 1493: 64-75
- [26] Gusmaroli L, Insa S, Petrovic M. Development of an online SPE-UHPLC-MS/MS method for the multiresidue analysis of the 17 compounds from the EU “Watch list”. *Anal. Bioanal. Chem.* 2018; 410: 4165-4176.
- [27] Čelić M, Insa S, Škrbić B, Petrović M. Development of a sensitive and robust online dual column liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of natural and synthetic estrogens and their conjugates in river water and wastewater. *Anal. Bioanal. Chem.* 2017; 409: 5427-5440.
- [28] Berset JD, Brenneisen R, Mathieu C. Analysis of licit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct

- injection high performance liquid chromatography – Electro spray tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS). *Chemosphere*. 2010; 81: 859-866.
- [29] Díaz L, Llorca-Pórcel J, Valor I. Ultra trace determination of 31 pesticides in water samples by direct injection–rapid resolution liquid chromatography-electro spray tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*. 2008; 624: 90-96.
- [30] Greulich K, Alder L. Fast multiresidue screening of 300 pesticides in water for human consumption by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008; 391: 183-197.
- [31] Reemtsma T, Alder L, Banasiak U. A multimethod for the determination of 150 pesticide metabolites in surface water and groundwater using direct injection liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2013; 1271: 95-104.
- [32] Boix C, Ibáñez M, Sancho JV, Rambla J, Aranda JL, Ballester S, Hernández F. Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2015; 131: 719-727.
- [33] Panditi VR, Batchu SR, Gardinali PR. Online solid-phase extraction-liquid chromatography electro spray-tandem mass spectrometry determination of multiple classes of antibiotics in environmental and treated waters. *Anal Bioanal Chem*. 2013; 405: 5953-5964.
- [34] Rossman J, Schubert S, Gurke R, Oertel R, Kirch W. Simultaneous determination of most prescribed antibiotics in multiple urban wastewater by SPE-LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B*. 2014; 969: 162-170.
- [35] Bayen S, Yi X, Segovia E, Zhou Z, Kelly BC. Analysis of selected antibiotics in surface freshwater and seawater using direct injection in liquid chromatography electro spray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2014; 1338: 38-43.
- [36] Senta I, Krizman-Matasic I, Terzic S, Ahel M. Comprehensive determination of macrolide antibiotics, their synthesis intermediates in transformation products in wastewater effluents and ambient waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2017; 1509: 60-68.
- [37] Pedrouzo M, Borrull F, Marcé RM, Pocurull E. Ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry for determining the presence of eleven personal care products in surface and wastewaters. *J. Chromatogr. A*. 2009; 1216: 6994-7000.
- [38] Martínez Bueno MJ, Uclés S, Hernando MD, Fernández-Alba AR. Development of a solvent-free method for the simultaneous identification/quantification of drugs of abuse and their metabolites in environmental water by LC-MS/MS. *Talanta*. 2011; 85: 157-166.
- [39] Dasenaki ME, Thomaidis NS. Multianalyte method for the determination of pharmaceuticals in wastewater samples using solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem*. 2015; 407: 4229-4245.

- [40] Buerge IJ, Poiger T, Müller MD, Buser HR. Caffeine, an Anthropogenic Marker, for Wastewater Contamination of Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.* 2003; 37: 691-700.
- [41] Buerge IJ, Poiger T, Müller MD, Buser HR. Combined sewer overflows to surface waters detected by the anthropogenic marker caffeine. *Environ. Sci. Technol.* 2006; 40: 4096-4102.
- [42] Decision 2002/657/EC implementing Council Directive 96/25/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, *Off. J. Eur. Commun.* L221/8 (2002) 8-36.
- [43] González-Mariño I, Quintana JB, Rodríguez I, Cela R. Simultaneous determination of parabens, triclosan and triclocarban in water by liquid chromatography/ electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2009; 23: 1756-1766.
- [44] Negreira N, Rodríguez I, Ramil M, Rubí E, Cela R. Solid-phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of hydroxylated benzophenone UV absorbers in environmental water samples. *Anal. Chem. Acta.* 2009; 654: 162-170.
- [45] Krueve A, Kaupmees K. Adduct Formation in ESI/MS by Mobile Phase Additives. *J. Am. Soc. Mass Spect.* 2017; 28: 887-894.
- [46] Busetti F, Backe WJ, Bendixen N, Maier U, Place B, Giger W, Field JA. Trace analysis of environmental matrices by large-volume injection and liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2012; 402: 175-186.
- [47] Meierjohann A, Kortesmäki E, Brozinski JM, Kronberg L. An online SPE LC-MS/MS method for the analysis of antibiotics in environmental waters. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017; 24: 8692-8699.
- [48] Chiaia AC, Banta-Green C, Field J. Eliminating Solid Phase Extraction with Large-Volume Injection LC/MS/MS: Analysis of Illicit drugs Legal Drugs and Human Urine Indicators in US Wastewaters. *Environ. Sci. Technol.* 2008; 42: 8841-8848.
- [49] Niessen WMA, Manini P, Andreoli R. Matrix effects in quantitative pesticide analysis using liquid chromatography-mass spectrometry. *Mass Spect. Rev.* 2006; 25: 881- 899.
- [50] Zhou JL, Kang Y. Matrix effect in high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of antibiotics in environmental water samples. *J. Sep. Sci.* 2013; 36: 564-571.
- [51] Valcárcel Y, Alonso SG, Rodríguez-Gil JL, Castaño A, Montero JC, Criado-Alvarez JJ, Mirón IJ, Català M. Seasonal variation of pharmaceutically active compounds in surface (Tagus River) and tap water (Central Spain). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013; 20: 1396-1412.
- [52] Moreno-González R, Rodríguez-Mozaz S, Gros M, Pérez-Cánovas E, Barceló D, León VM. Input of pharmaceuticals through coastal surface watercourses into a Mediterranean lagoon (Mar Menor, SE Spain): Sources and seasonal variations. *Sci. Tot. Environ.* 2014; 490: 59-72.

- [53] Da Silva BF, Jelic A, López-Serna R, Mozeto AA, Petrović M, Barceló D. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*. 2011; 85: 1331-1339.
- [54] Gros M, Petrović M, Barceló D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro River Basin (Northeast Spain). *Environ. Chem*. 2007; 26: 1553-1562.
- [55] López-Serna R, Petrović M, Barceló D. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). *Sci. Tot. Environ*. 2012; 440: 280-289.
- [56] Ccancapa A, Masiá A, Navarro-Ortega A, Picó Y, Barceló D. Pesticides in the Ebro River basin: Occurrence and risk assessment. *Environ. Pollut*. 2016; 211: 414-424.
- [57] Decision 2016/110 not approving triclosan as an existing active substance for use in biocidal products for product type 1, *Off. J. Eur. Commun*. L21/86 (2016).

3.1.2 *Discussió dels resultats*

A continuació es presenten els resultats obtinguts en l'estudi exposat en aquest apartat, en el qual s'ha desenvolupat i optimitzat un mètode analític per a determinar la presència de 20 contaminants orgànics emergents en aigua de riu, el qual ha estat aplicat per analitzar mostres d'aigua recollides a diferents punts del riu Ebre durant el mes de març i juny de l'any 2018. A més a més, també s'han analitzat mostres d'aigua recollides dos cops al mes a l'entrada de l'ETAP de l'Ampolla entre els mesos de gener i juny del mateix any.

Inicialment es van optimitzar els paràmetres de l'espectròmetre de masses per als ions precursors i producte de tots els anàlits seleccionats. Amb aquest objectiu, es van injectar patrons de referència individuals de tots els analits inclosos a l'estudi directament a l'analitzador de masses en mode full scan, amb la font d'ionització treballant tant en polaritat positiva com negativa, i utilitzant diferents energies de fragmentació, per tal de seleccionar els ions precursors i els fragmentors més adequats per a cada compost. Per dotze dels compostos es va obtenir una millor sensibilitat al treballar amb ionització positiva, mentre que els vuit restants, principalment els productes d'higiene personal i l'ibuprofè, es va obtenir millor sensibilitat amb el mode d'ionització negativa. En tots els casos es va seleccionar l'ió precursor $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$ depenent de la polaritat utilitzada en cada cas. Seguidament, per tal de seleccionar els ions producte més adequats, es van injectar els patrons de referència a l'analitzador treballant en mode MS/MS, amb el primer quadrupol amb el mode d'adquisició SRM i seleccionant l'ió precursor corresponent, i el tercer quadrupol treballant en mode scan. El segon quadrupol treballava a diferents energies de col·lisió per tal de seleccionar la que ofería una major resposta dels ions producte que es van seleccionar. Per a cada compost es van optimitzar dues transicions, excepte en el cas de l'ibuprofè, pel qual només es va obtenir un ió producte vàlid.

Per a dur a terme la separació cromatogràfica es va seleccionar una columna Poroshell 120 EC-C18 (3.0 x 50 mm x 2.7 μm) de nucli fusionat, degut a que, com ja s'ha comentat a la introducció, aquest tipus de columnes ofereixen una resolució similar a les de diàmetre de partícula inferior a 2 μm sense la necessitat de disposar d'un cromatògraf capaç de suportar pressions molt elevades, com és el cas de l'equip on s'ha desenvolupat aquest mètode. Per tal de disminuir la pressió del sistema, així com augmentar la reproduïbilitat del mètode, el compartiment de columna es va mantenir a 40 °C.

Com a dissolvent orgànic a la fase mòbil es va seleccionar el metanol, ja que la recerca bibliogràfica va mostrar que aquest dissolvent donava millor resultats que l'acetonitril per a la majoria de compostos inclosos en aquest estudi en termes de resolució i/o àrea de pic (Pedrouzo et al., 2009; Rubirola et al., 2017). Per tal de millorar el comportament cromatogràfic, així com augmentar la resposta dels anàlits, es van provar diferents additius com ara l'àcid fòrmic (HCOOH), l'àcid acètic (CH₃COOH) i el formiat d'amoni (HCOONH₄). L'addició d'àcids va resultar en la disminució de la resposta de la majoria de PCPs, però millorava la separació cromatogràfica de la majoria dels compostos analitzats amb ionització positiva. Per la seva part, l'addició de petites quantitats de formiat d'amoni va augmentar significativament la resposta dels compostos analitzats amb ionització positiva. Finalment, amb l'objectiu d'analitzar simultàniament tant els compostos analitzats mitjançant ionització positiva com negativa, es va assolir una situació de compromís, la qual va consistir en utilitzar una mescla de metanol i aigua com a dissolvents, i l'addició d'àcid acètic 0.15% i formiat d'amoni 0.5 mM a la fase mòbil aquosa.

Per tal d'incrementar la sensibilitat del mètode evitant una etapa de preconcentració es va avaluar la injecció directa a la columna cromatogràfica de grans volums de mostra. En aquest sentit, es van avaluar quatre volums d'injecció (200, 400, 600 i 800 µL) injectant aigua de riu. En la majoria dels casos es va observar un increment de la resposta proporcional al volum injectat. A l'augmentar el volum d'injecció es va observar un empitjorament en la resolució de pic del paracetamol, fet que es pot atribuir a la poca capacitat de retenció d'aquest compost a la columna analítica, dificultant la seva focalització. A més a més, a l'augmentar el volum d'injecció també augmenta el temps necessari per dur a terme la càrrega de mostra, i per tal d'evitar problemes de reproduïbilitat en la injecció es va disminuir la velocitat d'injecció. Així doncs, tot i que l'augment del volum d'injecció augmenta la sensibilitat del mètode, finalment es va seleccionar un volum d'injecció de 400 µL, per tal de minimitzar el temps necessari per dur a terme la càrrega de la mostra mentre que es mantenia una bona sensibilitat. En aquest mètode, durant els primers tres minuts d'anàlisi, l'eluat cromatogràfic es va desviar als residus mitjançant una vàlvula situada després de la columna analítica, amb l'objectiu de protegir la font d'ionització de les sals i els components més polars que hi pot haver a la matriu.

Un cop optimitzades les variables experimentals es va avaluar el rendiment analític del mètode, mitjançant l'estudi de l'efecte matriu, la sensibilitat, linealitat, exactitud i precisió. Per tal d'avaluar l'efecte matriu, es va comparar la resposta obtinguda al fortificar aigua MQ i aigua de riu amb una concentració de 25 ng/L de tots els analits. Es va observar que per la majoria d'anàlits l'efecte matriu no era rellevant. Així doncs, només l'eritromicina (22% de supressió de la senyal), la desisopropil atrazina (23%) i el metilparaben (33%) van mostrar una moderada supressió de la senyal. Per tal de corregir l'efecte matriu es va optar per utilitzar el calibratge en matriu, evitant d'aquesta manera els alts costos associats a l'ús de patrons interns.

L'estudi de la linealitat es va dur a terme mitjançant la injecció per triplicat de deu dissolucions patró en l'interval de concentracions de 0.5 a 500 ng/L, presentant coeficients de correlació (r^2) superiors a 0.998 en tots els casos i residuals inferiors al 20%. L'exactitud del mètode es va avaluar mitjançant estudis de recuperació, fortificant mostres de riu a tres nivells de concentració (5, 10 i 25 ng/L), obtenint resultats satisfactoris en tots els casos tant en termes d'exactitud (recuperacions entre el 86 i el 114%) com de precisió (desviacions estàndard relatives <20%). És important mencionar que, degut a la menor sensibilitat del paracetamol, cafeïna i ibuprofè, aquests compostos no es van poder avaluar al nivell de concentració més baix (5 ng/L). Els límits de quantificació es van establir com els punts inferiors de les rectes de calibratge (entre 0.5 i 10 ng/L).

El mètode desenvolupat es va aplicar a mostres d'aigua recollides a diferents punts del riu Ebre en dos períodes diferents i a l'entrada de l'ETAP. Dels 20 anàlits determinats 12 van ser detectats com a mínim un cop en alguna de les mostres analitzades, amb les concentracions més altes trobades per la cafeïna (184.8 ng/L), paracetamol (63.3 ng/L) i ibuprofè (23.3 ng/L). Les concentracions de fàrmacs més elevades es van determinar durant els mesos d'hivern. Per exemple, en el cas del paracetamol, mentre aquest compost es va detectar a totes les mostres recollides durant el mes de març, aquest compost només va ser detectat en una de les mostres corresponents al mes de juny. D'entre els pesticides, el que va mostrar una concentració superior va ser l'imidacloprid (16.4 ng/L).

3.2 Determinació de contaminants orgànics a l'influent i l'efluent d'una planta de tractament d'aigua potable mitjançant LC-MS/MS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

Actualment, l'accés a aigua potable d'alta qualitat és una exigència de la societat i és també un tema prioritari per a la Comunitat Europea. La producció d'aigua potable segura s'inicia amb el coneixement sobre la qualitat de l'aigua d'abastament i sobre la contaminació potencial relacionada amb activitats a la zona de captació que poden afectar la qualitat de l'aigua de manera constant o durant un accident (activitat industrial, agrícola o la presència de zones residencials). A més, les taxes d'eliminació i la robustesa del procés de tractament són essencials per saber si es pot produir aigua potable adequada a partir d'una determinada font. Així doncs, determinar la qualitat química de l'aigua d'abastament, la qualitat de l'aigua produïda i el rendiment i la robustesa dels sistemes de tractament són qüestions clau.

En aquest sentit, la Directiva 2000/60/CE va establir un marc d'acció en l'àmbit territorial de la UE en matèria de política d'aigües, amb l'objectiu d'aconseguir un bon estat ecològic i químic de les aigües superficials. Posteriorment, la Directiva 2008/105/CE la va modificar i va establir la primera llista de 33 substàncies prioritàries que s'haurien de controlar. La Directiva 2013/39/UE va actualitzar els documents anteriors, recomanant el seguiment de 45 substàncies prioritàries i destacant la necessitat de desenvolupar noves solucions per al tractament d'aigües. A més, aquesta Directiva va fer un pas endavant, proposant la creació d'una primera llista de vigilància on s'inclourien les substàncies per a les quals calia reunir dades de control a nivell de la Unió Europea per tal de donar suport a futurs exercicis de priorització, la qual es va publicar a la Decisió 2015/495/UE. Els compostos que hi figuren han de ser monitoritzats en aigües de tota Europa per tal de recollir dades sobre la seva presència en aquestes. La recopilació d'aquestes dades ha de permetre dur a terme l'avaluació del risc i, a continuació i tenint en compte les dades obtingudes, els compostos de la llista de vigilància podrien ser inclosos a la llista de contaminants prioritaris, adoptant els EQS corresponents. El juny de 2018 va aparèixer la segona versió actualitzada de la llista de vigilància (Decisió 2018/840) i, atès que la majoria dels compostos presents a la versió anterior es caracteritzaven per la manca de dades disponibles per dur a terme una avaluació del risc adequada, també van ser incloses en aquesta última. En aquesta llista de vigilància també s'inclouen les matrius que han de ser monitoritzades, així com els possibles mètodes d'anàlisi per a cada substància/grup de substàncies llistades.

En aquest context, al Laboratori on es va dur a terme aquesta Tesis es va estimar necessari disposar de metodologia analítica per poder monitoritzar algunes de les substàncies prioritàries que fins al moment no s'estaven monitoritzant, així com aquelles incloses a les llistes d'observació, per tal de recopilar informació sobre la seva presència a l'aigua d'abastament i comprovar l'efectivitat dels processos de tractament d'aigua en l'eliminació d'aquestes substàncies.

En mostres ambientals aquestes substàncies estan presents a nivells de traça i, per tant, es necessiten tècniques analítiques selectives i sensibles que permeten la seva determinació en mostres d'aigua ambiental als nivells exigits a la directiva marc de l'aigua. Tot i que la majoria de contaminants prioritàris s'analitzen mitjançant cromatografia de gasos, la cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem és la tècnica analítica suggerida per a la majoria dels compostos de la llista de vigilància, ja que l'anàlisi mitjançant LC-MS/MS permet l'anàlisi rutinari de compostos orgànics polars no volàtils. Les substàncies incloses a les llistes de vigilància engloben compostos de diferents característiques fisicoquímiques, i recentment s'han publicat alguns mètodes multiresidu enfocats a la determinació dels contaminants prioritàris (Rubirola et al., 2017) o de les substàncies incloses en la primera llista d'observació (Gusmaroli et al., 2018), fent ús, en els dos casos, d'una etapa de preconcentració mitjançant SPE *on-line* i posterior anàlisis mitjançant cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem. Tot i que a la literatura existeixen diverses aplicacions en les que s'utilitza la injecció directa de grans volums de mostra per a la determinació de diferents contaminants orgànics emergents en aigües (Schultz et al., 2006; Chiaia et al., 2008; Boix et al., 2015; Anumol et al., 2015; Ciofi et al., 2018), actualment no existeixen mètodes multiresidu que apliquin aquesta metodologia per a la determinació de les substàncies incloses a les llistes d'observació.

A continuació es descriu el desenvolupament, la optimització i la validació d'un procediment analític per a la determinació de 34 substàncies prioritàries i/o emergents en aigües superficials i potables basat en la injecció directa de grans volums de mostra i LC-MS/MS. Aquest procediment va ser aplicat a l'anàlisi de mostres d'aigua corresponents a l'influent i l'efluent d'una ETAP recollides entre els mesos d'Abril i Setembre de l'any 2019. L'article que ha sorgit d'aquesta recerca i es mostra a continuació ha estat publicat a la revista *Journal of Chromatography A*, 1621, 461090 l'any 2020 (Borrull et al., 2020a).

3.2.1 Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant

Josep Borrull,^{a,b} Agustí Colom,^a Josepa Fabregas,^{a,*} Francesc Borrull^{b,*}, Eva Pocurrull,^b

^aConsorci d'Aigües de Tarragona, N-340 km 1.094, 43895 L'Ampolla, Spain.

^bDepartment of Analytical Chemistry and Organic Chemistry, Universitat Rovira i Virgili, Marcel·lí Domingo s/n, Sescelades Campus, 43007 Tarragona, Spain.

*Corresponding author: francesc.borrull@urv.cat

Abstract

This study evaluates the applicability of a method based on the direct injection of a large volume of water samples to identify and quantify 34 priority and emerging substances, most of them discussed in Directive 2013/39/EU on priority substances in the field of water policy, and Decision 2018/840/EU (Watch List). The method directly injects 500 µL of filtered water sample and so does not use a pre-concentration step. The method was satisfactorily validated for influent and effluent water from a drinking water treatment plant, at three concentrations (1, 10 and 100 ng L⁻¹) with precision and accuracies in the range 1-17% and 71-122% respectively. Sensitivity was good with detection limits in the range 0.15 – 10 ng L⁻¹ and complied with EU limits in all cases except for estrone, 17-β-estradiol and 17-α-ethinylestradiol. For these hormones, an on-line solid phase extraction was developed and evaluated. The methods were applied to the analysis of water collected at the influent and effluent of a drinking water treatment plant and revealed the presence of 18 of the target compounds in the influent water and 8 in the effluent water. This showed that most the compounds had been efficiently removed by the processes of the drinking water treatment plant.

Keywords: *Large volume direct injection, Multi-residue analysis, LC-MS/MS, European Water Framework Directive, EU Watch list, drinking water treatment plant.*

1 Introduction

A large number of contaminants of emerging concern (CECs) can now be found in the aquatic ecosystem and the number continues to increase as thousands of different chemicals are used daily in a wide variety of different products [1]. In addition, with advancements in the chemical industry, new compounds with the potential to contaminate the aquatic compartment are synthesised and put on the market every year, thus creating new sources of emerging pollutants. Municipal and industrial wastewater discharges are known to be one of the principal sources of CECs in river and ground water because current wastewater treatment plants (WWTPs) are not designed to completely eliminate micropollutants [2 - 4]. Rivers and water supply reservoirs in urban areas are typically used as sources of drinking water, and the presence of CECs in the aquatic ecosystem may be a significant threat to public health [5 - 7]. For this reason, it is important to ensure that CECs are efficiently removed from drinking water treatment plants (DWTPs), which use this water as a source of drinking water.

Nowadays, most CECs are not regulated in drinking water and therefore are often not monitored in the environment. Chemical contaminants need to be prioritized so that their potential toxicity to the aquatic

environment and human health can be evaluated and threshold values for emerging contaminants established if necessary [8]. In this regard, the first framework of European water policy was established by Directive 2000/60/EC, which set up a strategy to define the high-risk substances to be prioritized, in attempt to improve, protect and prevent further deterioration of surface waters [9]. It was subsequently amended by Directive 2008/105/EC which established a set of 33 priority substances/group of substances (PSs) to be monitored with their respective environmental quality standards (EQS) [10]. These two directives were amended by Directive 2013/39/EU, which includes 45 PSs with their EQS, annual averages (AA-EQS) and maximum allowable concentrations (MAC-EQS) as well as new water treatment options, in order to meet the requirements for protection of the aquatic environment and human health [11]. Directive 2013/39/EU also proposed drawing up the first Watch List (WL) as a guideline for identifying future PSs for which Union-wide monitoring data need to be gathered for the purpose of supporting future prioritization exercises. This list should be dynamic and its validity over time should be limited so that new information on the potential risks posed by emerging pollutants can be incorporated and substances are not monitored for longer than necessary

[12]. The first WL was published in Decision 2015/495/EU and encompasses 10 substances/group of substances (a total of 17 organic substances) [13]. The organic substances on the list are two natural hormones (estrone (E1) and 17- β -estradiol (E2)), a synthetic estrogen (17- α -ethinylestradiol (EE2)), a non-steroidal inflammatory drug (diclofenac), three macrolide antibiotics (azithromycin, clarithromycin and erythromycin), a UV filter (2-ethylhexyl- 4-methoxycinnamate (EHMC)), an antioxidant (2,6-ditert-butyl-4-methylphenol (BHT)), a carbamate pesticide (methiocarb), five neonicotinoid pesticides (imidacloprid, thiacloprid, thiamethoxam, clothianidin and acetamiprid) and two herbicides (oxadiazon and triallate). According to Directive 2013/39/EU, the Commission has to update the WL every two years and remove every substance for which risk-based assessment can be concluded without additional monitoring data. The WL was updated in June 2018, and triallate, oxadiazon, BHT, diclofenac and EHMC were removed, while the insecticide metaflumizone, and the antibiotics amoxicillin and ciprofloxacin were added [14]. The WL also indicates which matrices should be monitored, the possible methods of analysis and the maximum acceptable method detection limit (MDL) for each substance/group of substances. If MDLs are to comply with those stipulated in the WL, sensitive and selective methodologies with high

reliability need to be developed so that high-quality data on the concentrations of substances in the aquatic environment can be collected.

Current analytical methods developed for quantifying CECs at low concentrations in water samples are mainly based on liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS) [15]. Several analytical methods for determining organic water pollutants, some of which are on the WL, have been published recently [16 - 22]. These methods usually include a pre-concentration step, the most common of which are based on solid-phase extraction (SPE). Nowadays, offline SPE is being increasingly replaced with online-SPE, which is less time- and resource- consuming. Another advantage of online-SPE over offline-SPE is that the greater automation increases the robustness of the analytical performance, as desorption of the analytes in an on-line SPE is usually performed with the mobile phases and the gradient elution used to do the chromatographic separation, so the whole eluate goes into the analytical column without the need of extract evaporation, reducing the potential for analyte loss due to incomplete elution and/or volatilization during solvent exchange. Large-volume direct injection (LVDI) is an alternative to both on-line and offline-SPE, which uses a single analytical column, without prior

enrichment, so it does not require SPE cartridges, reduces the use of solvents and is more accurate because it involves even fewer sample treatment steps and less sample handling than SPE methodologies. However, this approach may be less sensitive than SPE-based methods as the increase in injection volume does not compensate for the pre-concentration factors normally obtained by SPE. Even more, the use of either on-line SPE or LVDI still requires filtration (i.e., syringe filters) of the sample to prevent particles from interfering with the analysis and causing damage to sensitive instrumentation. As the filtration step removes the suspended particulate matter (SPM) of the water samples, direct injection methodologies only determine the compounds present in the dissolved fraction of the water sample [8]. Several applications of the LVDI approach have been reported in the literature for determining various classes of organic micropollutants in water samples [23 - 28] and has also been used in an official EPA method for analysing selected organic pollutants in drinking water [29]. Nevertheless, to the best of our knowledge no papers have been published to date on the application of LVDI-LC-MS/MS for the multi-residue analysis of the WL substances.

Taking all the above into account, the aim of this study was to develop and optimize a high-throughput

methodology based on LVDI-LC-MS/MS for the analysis of all the compounds on the recently published WL and other priority and emerging organic pollutants and to evaluate whether it can feasibly comply with the MDLs stipulated. Agriculture is the most important economic activity around the Ebro River, and as a result, pollution due to the use of pesticides merits special attention [30, 31]. The group of triazine pesticides that are not present in the Water Framework Directive [11] were included in this study due to their reported widespread presence in the Ebro River [32]. Caffeine was included as its presence in environmental waters is strongly related to the discharge of influents and effluents from WWTPs into aquatic media [33, 34]. For the compounds that the LVDI approach did not allow us to accomplish with the stipulated MDLs, the use of an on-line SPE methodology was evaluated.

2 Experimental

2.1 Reagents and standards

Acetonitrile (ACN), methanol (MeOH), water and ammonium formate, all LC-MS grade, were purchased from Chem-Lab (Zedelgem, Belgium). Formic acid ($\geq 99.8\%$) and ammonium fluoride were purchased from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA). Stock solutions of estrone (E1), 17- β -estradiol (E2), 17- α - ethynyl estradiol (EE2), imidacloprid, triallate,

methiocarb and atrazine-desisopropyl were supplied by Chem-Lab as individual solutions of 100 mg L⁻¹ in ACN. Pentachlorophenol, thiamethoxam, diuron, isoproturon, chlorfenvinphos and acetamiprid were supplied by Chem-Lab as individual solutions of 100 mg L⁻¹ in MeOH. Metaflumizone was purchased from Chem-Lab as an individual solution of 100 mg L⁻¹ in cyclohexane. Desethyl-atrazine was purchased from Dr. Ehrenstorfer GmbH (Augsburg, Germany) as an individual solution of 100 mg L⁻¹ in ACN. Atrazine, simazine, terbutryn, terbuthylazine, propazine, prometryn and ametryn were acquired from Dr. Ehrenstorfer GmbH as a mixture of 100 mg L⁻¹ of each analyte in acetone. Caffeine and diclofenac were purchased from Lab-Mix 24 (Hammerkeln, Germany) as individual solutions of 100 mg L⁻¹ in MeOH. Ciprofloxacin was acquired from Lab Mix 24 as an individual solution of 100 mg L⁻¹ in acetone. Cybutryne and erythromycin were supplied by SPEX (Metuchen, New Jersey) as individual solutions of 1000 mg L⁻¹ in MeOH. Thiacloprid and clothianidin were supplied by SPEX as individual solutions of 1000 mg L⁻¹ in ACN. Chlorpyrifos was supplied by TechLab (Metz, France) as an individual solution of 100 mg L⁻¹ in MeOH. Microcystin-LR was purchased from Sigma-Aldrich as an individual solution of 10 mg L⁻¹ in ACN. Amoxicillin, azithromycin and clarithromycin were purchased as pure standards from

Sigma-Aldrich. They all had purities >97%.

Azithromycin and clarithromycin were prepared in MeOH and amoxicillin in water on a weight basis at a concentration of 100 mg L⁻¹. Amoxicillin standard was prepared daily. Two standard mixtures of the compounds, depending on their ionization modes, were prepared by dilution of stock solutions at a concentration of 1 mg L⁻¹ in MeOH. Working standard solutions, containing all analytes, were prepared daily by diluting the appropriate amount of intermediate solutions with water.

2.2 Sampling procedure

Water samples were collected at the influent and effluent of a DWTP in L'Ampolla, in the south of Catalonia (Spain), which collects water from the Ebro River in Campredó. The DWTP can process up to 4 m³ s⁻¹ with conventional treatment, including: pH adjustment with CO₂, pre-oxidation with ozone, coagulation, flocculation, decantation, sand filtration, post-oxidation with ozone, granular activated carbon filtration (GAC) and final chlorination with NaClO. Eight grab samples were collected at each sampling point between April 2019 and September 2019. Samples were collected in 250 mL amber glass bottles equipped with a screw top and Teflon under-cap. 250 µL of sodium thiosulfate 0.1 M was added

to samples collected at the effluent of the DWTP to prevent further reaction with sodium hypochlorite. Samples were stored at 3 ± 2 °C until analysis, filtered with regenerated cellulose syringe filters $0.45 \mu\text{m}$ (Chromafil, USA) to remove particulate matter and analysed in triplicate.

2.3 Instrumental analysis

The compounds included in this study were divided into two groups according to their ionization: 27 compounds were determined with positive ionization (PI) and 7 with negative ionization (NI) (**Table 1**). In both cases, the analytes were chromatographically separated with a Poroshell 120EC-C18 column ($3.0 \times 50\text{mm} \times 2.7 \mu\text{m}$) and a C18 guard cartridge (Poroshell 120 EC, $3.0 \text{ mm} \times 5 \text{ mm} \times 2.7 \mu\text{m}$) kept at 40 °C, with a binary mobile phase at a flow rate of $0.350 \text{ mL min}^{-1}$. Two different binary mobile phases were used: for the compounds determined in PI mode, (A1) water with 0.1% formic acid and ammonium formate 1 mM and (B) MeOH, while for the compounds determined in NI mode, (A2) water with ammonium fluoride 1mM and (B) MeOH.

An Agilent 1260 LC instrument (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipped with a binary pump, a sample manager and a column oven was used. The sample manager was equipped with a $900\text{-}\mu\text{L}$ syringe, a $900\text{-}\mu\text{L}$ sample loop,

a $100\text{-}\mu\text{L}$ analytical head and an injection valve. The sample volume injected was set at $500 \mu\text{L}$, for the samples analysed in both positive and negative ionization modes. The elution gradient used in both cases was 5% B increased gradually to 98% B in 16 minutes. Then, it was maintained for 4 minutes after which the system was returned to the initial conditions so that the system could re-equilibrate. The total duration of each chromatographic run was 32 minutes.

2.4 On-line SPE-LC system

The LC-MS/MS system used was the same as for the LVDI methodology, equipped with an isocratic pump, a twelve-position valve, and a flexible cube. The flexible cube was equipped with two 2-position/10-port valves and a low-pressure pump connected to a solvent selection valve. The low-pressure pump was used to clean and condition the on-line SPE cartridges. Sample selection was controlled by the twelve-position valve while the loading of the samples was controlled by the isocratic pump. The binary pump regulated the elution and separation of the analytes. The mobile phases and the elution gradient used was the same as for the LVDI methodology for the analysis of the compounds in NI mode. With this configuration, two on-line SPE cartridges Zorbax Eclipse PAH ($5 \mu\text{m}$ particle size; $4.6 \times 12.5 \text{ mm}$) were used simultaneously. While one is eluted, the

other one is cleaned, conditioned, loaded and washed. The cleaning was done with 5 mL of MeOH and the conditioning with 5 mL of LC grade water at a flow rate of 1 mL min⁻¹. Then, 20 mL of water sample was loaded into the SPE cartridge at a flow rate of 1 mL min⁻¹. Before elution, the on-line SPE cartridge was rinsed with 1.5 mL of LC grade water to reduce possible matrix interferences.

2.5 Mass spectrometry conditions

The mass spectrometer used in this study was a triple quadrupole (QqQ) mass spectrometer 6470 (Agilent Technologies) equipped with an electrospray ionization source (ESI). The optimized ESI conditions for the PI mode were: drying gas (N₂) temperature at 250°C, drying gas flow at 8 L min⁻¹, sheath gas (N₂) temperature 400°C, sheath gas flow 12 L min⁻¹, capillary at 3000 V, nebulizer at 25 psi and nozzle voltage at 800 V. In the NI mode the optimized source conditions were: drying gas (N₂) temperature at 150°C, drying gas flow at 8 L min⁻¹, sheath gas (N₂) temperature 350°C, sheath gas flow 12 L min⁻¹, capillary at 3500 V, nebulizer at 25 psi and nozzle voltage at 300 V. Acquisition was performed in dynamic multi reaction mode (dMRM), with a cycle time of 500 ms. Dwell times were between 12.69 and 248.25 ms, and between 48.18 and 248.28 ms for the PI and NI methods, respectively.

2.6 LVDI quality parameters

The matrix effect (ME) on ionization efficiency was evaluated using calibration curves prepared with standard solutions to quantify water samples (n = 5) collected at the influent and the effluent of the DWTP spiked at 25 ng L⁻¹ for the compounds determined in PI mode, and 100 ng L⁻¹ for the compounds determined in NI mode. Blank samples were also previously analysed, and the response of the target analytes found subtracted. Then, the matrix effect was calculated as the relation between the average concentration of the spiked samples and the average concentration of standard solutions, according to the following equation:

$$ME\% = \left(\frac{C_s}{C_{LC}} \cdot 100 \right) - 10$$

where C_s is the concentration in the spiked sample (blank sample already subtracted) and C_{LC} is the same concentration in a standard solution. Accordingly, ME values < 0 indicate ion suppression, whereas ME values > 0 indicate ion enhancement. For matrix effect correction, matrix-matched calibration curves were performed. The linearity of the response was studied at eight different concentrations between 0.5 and 500 ng L⁻¹ (n = 3) (for Microcystin-LR the concentrations were always multiplied by ten). The accuracy and repeatability between days of the

method were evaluated in influent and effluent water at three concentrations (1, 10 and 100 ng L⁻¹) for the compounds determined in PI mode and at two concentrations (10 and 100 ng L⁻¹) for the compounds determined in NI mode.

Method detection limits (MDLs) and method quantitation limits (MQLs) were established as the concentration giving a signal-to-noise ratio (S/N) ≥ 3 and 10, respectively, in the spiked matrices. Commission decision 2002/657/EC criteria were followed to confirm the presence of the target analytes in water samples. Therefore, the tolerance within the retention time of an analyte present in a water sample to that of a reference standard was set at ±2.5%, and the relative abundance of the two selected transitions (q/Q ratio) at ±20% [35].

2.6.1 On-line SPE quality parameters

To ensure that analytes were efficiently transferred to the SPE cartridge, SPE recoveries were calculated. The responses obtained with the direct injection of 500 µL of 100 ng L⁻¹ standard solutions (n = 3) were compared with those obtained with the preconcentration of 5 mL of 100 ng L⁻¹ standard solutions using the on-line SPE system (n = 3). SPE recoveries was regarded as being 100% if the responses when 5 mL was preconcentrated were 10 times higher than the responses when 500 µL was injected.

When an on-line SPE system is used, the matrix effect influences not only the ionization efficiency of the analytes, but also their retention in the SPE cartridge, as other matrix components can compete with them for the active sites of the sorbent. Thus, in this case, the matrix effects were presented as apparent recoveries (AR), which includes the effect of the matrix components on both the extraction and ionization efficiency [20, 22, 36]. AR were evaluated in the same way as the ME for the LVDI approach described in section 2.6 in this text, but with a spiked concentration of 10 ng L⁻¹. Then AR were calculated according to the following equation:

$$AR\% = \frac{C_s}{CLC} \cdot 100$$

where Cs is the concentration in the spiked sample (blank sample already subtracted) and CLC is the same concentration in a standard solution. Matrix-matched calibration curves were performed to correct the matrix effect. The linearity of the method was evaluated by preconcentrating standard solutions spiked at seven different concentrations in the range 0.25 – 25 ng L⁻¹ in triplicate. The accuracy and repeatability between days of the method were evaluated in influent and effluent water at two concentrations (1 and 10 ng L⁻¹).

3. Results and discussion

3.1 HPLC-MS/MS optimization

The MS/MS compound-dependent detection parameters were optimized by direct injection of 10 μL of the appropriate standards and are shown in **Table 1**. Of the 34 target compounds, 27 were determined with the ESI working in the PI mode. For all of them, the protonated molecule $[\text{M}+\text{H}]^+$ was used as the precursor ion, except for azithromycin and microcystin-LR, in which the double protonated molecule $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ was used. The 7 remaining compounds were determined under NI mode using the deprotonated molecule $[\text{M}-\text{H}]^-$ as the precursor ion. The two most intense transitions for each compound were selected; the most intense one was used for quantification (Q) and the other one was used as a qualifier (q) for confirmation purposes.

In a first stage, in order to increase the throughput, the 34 analytes were determined in a single chromatographic run using the polarity switching acquisition mode. Methanol was selected as the organic mobile phase, because it is known to give better responses than acetonitrile for most of the compounds determined in this study

[21, 28]. Different mobile phase additives were tested in an attempt to increase the sensitivity and enhance the peak shape. Formic acid showed better results in terms of peak shape and sensitivity than acetic acid for the compounds determined in PI mode, in agreement with other results reported in the literature [21, 22, 28]. The addition of ammonium formate to the aqueous mobile phase increased considerably the response of all the analytes determined in PI mode, except for macrolide antibiotics and triazines, the responses of which are not affected. In the other hand, when using these additives, the response of amoxicillin, diclofenac and metaflumizone decreased in comparison to those obtained when no additive was used, and none of these conditions was proved satisfactory for the determination of the estrogenic hormones, as they showed poor fragmentation. Considering these results, the choice of unique mobile phase additives was not possible, and the compounds were split and determined in two separate chromatographic runs according to the ESI source polarity in which they are determined.

Part experimental, resultats i discussió | 202

Table 1 LC-MS/MS conditions

Analyte	t _R (min)	ESI	MW	Precursor ion (m/z)	Frag (V)	MRM transition	q/Q ratio (RSD%)	CE (eV)	CAV (V)
Thiamethoxam	7.63	+	291.0	291.9 [M+H] ⁺	96	291.9→210.9	0.49 (3)	8	5
						291.9→180.9		22	5
Caffeine	7.91	+	194.0	195.1 [M+H] ⁺	130	195.1→138.1	0.27 (1)	20	5
						195.1→110.1		26	1
Atrazine-Desisopropyl	8.00	+	173.0	174.2 [M+H] ⁺	130	174.2→96.1	0.76 (2)	20	3
						174.2→132.0		18	5
Ciprofloxacin	8.43	+	331.1	331.9 [M+H] ⁺	121	331.9→230.8	0.78 (1)	42	1
						331.9→288.0		18	1
Clothianidin	8.77	+	249.0	249.8 [M+H] ⁺	96	249.8→168.8	0.79 (4)	10	4
						249.8→131.8		19	5
Imidacloprid	8.86	+	255.0	255.9 [M+H] ⁺	104	255.9→208.9	1.06 (2)	12	5
						255.9→174.9		22	5
Acetamiprid	9.58	+	222.1	222.9 [M+H] ⁺	116	222.9→126.0	3.31 (8)	23	5
						222.9→90.0		40	3
Desethyl-Atrazine	10.02	+	187.1	188.1 [M+H] ⁺	100	188.1→146.1	0.11 (1)	18	3
						188.1→110.2		22	3
Thiacloprid	10.38	+	252.0	252.9 [M+H] ⁺	133	252.9→126.0	0.24 (2)	22	5
						252.9→90.0		48	2
Azythromycin	11.79	+	748.5	375.2 [M+2H] ²⁺	118	375.2→82.9	0.79 (5)	23	4
						375.2→591.3		15	3
Simazine	12.12	+	201.1	201.9 [M+H] ⁺	141	201.9→132.0	0.73 (3)	20	5
						201.9→103.9		32	2
Ametryn	13.09	+	227.1	228.2 [M+H] ⁺	120	228.2→186.1	0.09 (1)	18	5
						228.2→138.1		24	5
Atrazine	13.47	+	215.1	215.9 [M+H] ⁺	141	215.9→173.9	0.27 (2)	19	5
						215.9→103.9		35	2
Erythromycin	13.58	+	733.5	734.5 [M+H] ⁺	189	734.5→158.0	0.44 (4)	25	5
						734.5→576.2		16	5
Isoproturon	13.69	+	206.1	207.0 [M+H] ⁺	120	207.0→72.1	0.01 (1)	25	3
						207.0→165		13	5
Diuron	13.77	+	232.0	232.8 [M+H] ⁺	130	232.8→72	0.67 (6)	25	3
			233.0	234.8 [M+H] ⁺	99	234.8→72		35	2
Prometryn	14.27	+	241.1	242.2 [M+H] ⁺	120	242.2→158.1	0.63 (5)	24	5
						242.2→200.1		18	3
Terbutryn	14.36	+	241.1	242.3 [M+H] ⁺	130	242.3→186.1	0.05 (1)	20	5
						242.3→138.1		30	5
Microcystin-LR	14.55	+	994.5	995.5 [M+H] ⁺	260	995.5→134.9	0.04 (1)	70	2
				498.5 [M+2H] ²⁺	110	498.5→135.0		10	2

Propazine	14.57	+	229.1	230.1 [M+H] ⁺	125	230.1→188.1 230.1→146.1	0.1 (1)	18 25	3 5
Clarithromycin	14.62	+	747.5	748.5 [M+H] ⁺	179	748.5→158.0 748.5→590.3	0.36 (3)	29 19	5 3
Methiocarb	14.71	+	225.1	225.9 [M+H] ⁺	110	225.9→168.9 225.9→121	0.3 (2)	7 23	5 5
Terbuthylazine	14.76	+	229.1	230.1 [M+H] ⁺	100	230.1→174.1 230.1→96.1	0.16 (1)	18 30	3 3
Cybutryne	14.83	+	253.1	254.0 [M+H] ⁺	140	254.0→197.9 254.0→91	0.14 (1)	18 28	5 3
Chlorfenvinphos	16.48	+	357.9	358.8 [M+H] ⁺	120	358.8→99.0 358.8→155	0.71 (5)	32 11	2 4
Chlorpyrifos	17.97	+	350.6	351.7 [M+H] ⁺	88	351.7→199.7 351.7→96.9	0.76 (6)	23 42	5 2
Triallate	18.69	+	303.0	303.9 [M+H] ⁺	131	303.9→86.1 303.9→142.8	0.60 (3)	17 30	2 5
Amoxicillin	6.62	-	365.1	364.1 [M-H] ⁻	134	364.1→223.0 364.1→205.9	0.72 (7)	6 15	4 4
Diclofenac	10.21	-	295.0	294.0 [M-H] ⁻	102	294.0→250.0 294.0→213.9	0.05 (1)	8 21	4 4
Pentachlorophenol	10.71	-	266.3	264.8 [M-H] ⁻	153	264.8→35.2 264.8→201.5	0.30 (3)	73 36	1 1
17-β-estradiol	10.75	-	272.2	271.1 [M-H] ⁻	205	271.1→183.1 271.1→145.1	0.91 (4)	49 50	5 5
Estrone	10.77	-	270.2	269.1 [M-H] ⁻	192	269.1→145.3 269.1→143	0.48 (3)	45 60	5 5
17-α-ethynyl estradiol	10.77	-	296.2	295.1 [M-H] ⁻	177	295.1→145.1 295.1→158.9	0.43 (4)	49 43	5 5
Metaflumizone	12.32	-	506.1	505.0 [M-H] ⁻	157	505.0→302.2 505.0→285	0.11 (2)	19 69	1 3

t_R: retention time, ESI: electrospray ionization, MW: molecular weight, Frag: fragmentor voltage, CE: collision energy, CAV: cell accelerator voltage, q/Q ratio: relative abundance of the two selected transitions.

For the compounds determined in PI mode, 0.1% formic acid and 1 mM ammonium formate were used as additives in the aqueous mobile phase taking in account the results reported above. For the compounds determined in NI mode, it has been reported that

adding ammonia [18, 21, 37] or ammonium fluoride [8, 22] to the mobile phase enhances response. So that the most appropriate mobile phase additive could be selected, the effects of adding ammonia and ammonium fluoride were studied. The results showed that, in our

case, the addition of ammonia did not increase the responses for the compounds studied, which is in agreement with Čelić et al [20]. On the other hand, when ammonium fluoride was used as modifier, the response of all the target analytes except pentachlorophenol experienced an important signal enhancement. Finally, the addition of ammonium fluoride 1 mM to the aqueous mobile phase was selected to optimize the NI mode.

3.2 LVDI optimization

Because it does not use a preconcentration step, the sensibility of the LVDI methodology was evaluated to check whether it complied with the environmental quality standards limits of the WFD. Standard solutions, influent and effluent samples spiked at 50 ng L^{-1} were injected using different injection volumes (400, 500, 600, 700 and 800 μL) to determine which one was the optimum. To allow the response comparison between matrices, non-spiked samples were also injected at the different injection volumes tested, and the response of each analyte subtracted. The results showed an increase of the response with the volume injected in all the studied matrices, with the increase being more significant in standard solution, effluent and influent water respectively, probably due to matrix effects. In fact, the compounds that are affected for the matrix (**Table 2**) showed

a lower increase in the response with the increase of the injection volume. As an example, **Fig. 1** shows the variation of the response with the injection volume in the three evaluated matrices for two compounds that are not affected for the matrix and two compounds that are affected for the matrix. As can be observed, for imidacloprid and triallate, which are not affected by the matrix components (**Table 2**), the increase of the responses is proportional in all the studied matrices. However, for compounds that are affected for the matrix, such as thiamethoxam or simazine (**Table 2**), the increase of the responses is lower in effluent and influent, respectively. What is more, the injection of sample volumes higher than 600 μL showed peak broadening for some compounds in all the studied matrices and may compromise the long-term performance of the column. In fact, at the end of the batch (70 injections) the pre-column had to be replaced. Finally, 500 μL was selected as the most suitable injection volume.

The draw speed was set at $500 \mu\text{L min}^{-1}$, with a post-time of 20s after each draw to prevent vacuum build-up in the vials, which can negatively affect the reproducibility between injections [28, 38]. To minimize the total run time, the injection valve was maintained in the main pass position for the first 5 minutes to allow the sample to be transferred from the loop to the analytical column.

Then, the valve position was switched to the bypass mode and maintained in this position for 14 minutes. After that, the valve was returned to the main pass position so that the system could re-equilibrate before the next injection. To protect the ionization source from the polar and salt components present in the sample, the first 5 minutes of the run were sent to waste through a two position six port-valve installed before the mass spectrometer.

3.3 Quality parameters of the LVDI method

The performance of the method was evaluated by estimating linearity, sensitivity (MDLs and MQLs), accuracy and precision. Matrix effects were

assessed in influent and effluent water and no substantial differences in the effects of the matrix were observed between the two matrices evaluated here (Table 2).

For most of the analytes, absolute ME were found to be <20%, which is considered to have negligible influence on the performance of an analytical method [39, 40], and only 12 analytes presented a signal suppression between 20 and 50% in influent water, and 10 in effluent water. Amoxicillin showed the strongest signal suppression which is in agreement with previous reports [16, 41]. The matrix effects were evaluated in 5 effluent and 5 influent water samples, and RSD < 10% were obtained for almost all compounds (Table 2).



Fig. 1. Response of four representative target analytes with different injection volumes of the studied matrices spiked at 50 ng L⁻¹

Table 2 Quality parameters of the large volume direct injection methodology

Compound	Influent					Effluent						
	Linear		ME % (RSD %)			Linear		ME % (RSD %)				
	MDLs ng L ⁻¹	Range ng L ⁻¹	Accuracy % (Precision %) (n = 5)	10 ng L ⁻¹	100 ng L ⁻¹	25 ng L ⁻¹	MDLs ng L ⁻¹	Range ng L ⁻¹	Accuracy % (Precision %) (n = 5)	10 ng L ⁻¹	100 ng L ⁻¹	25 ng L ⁻¹
Thiamethoxam	0.15	0.5-100	116 (6)	101 (5)	106 (1)	-29 (2)	0.15	0.5-100	106 (14)	101 (3)	101 (7)	-21 (4)
Caffeine	1.5	5-500	-	122 (3)	106 (3)	+4 (7)	1.5	5-500	-	110 (6)	104 (6)	+4 (15)
Atrazine-Desisopropyl	1	2.5-100	-	120 (5)	103 (2)	-36 (4)	1.5	5-500	-	104 (8)	93 (6)	-32 (3)
Ciprofloxacin	5	10-500	-	92 (11)	102 (2)	-18 (5)	2.5	10-500	-	104 (4)	99 (7)	-12 (8)
Clothianidin	0.25	1-100	119 (6)	102 (5)	103 (2)	-2 (2)	0.25	1-100	110 (4)	99 (2)	100 (5)	+1 (3)
Imidacloprid	0.25	1-100	110 (2)	106 (3)	103 (1)	+4 (2)	0.25	1-100	100 (14)	99 (1)	101 (5)	+6 (3)
Acetamiprid	0.15	0.5-100	120 (1)	106 (5)	102 (1)	-30 (1)	0.15	0.5-100	101 (10)	99 (3)	100 (6)	-22 (3)
Desethyl-Atrazine	0.15	0.5-100	93 (7)	94 (6)	100 (1)	-38 (3)	0.25	1-100	91 (10)	103 (3)	101 (6)	-33 (2)
Thiacloprid	0.15	0.5-100	120 (3)	104 (4)	100 (1)	-30 (2)	0.15	0.5-100	109 (11)	96 (3)	94 (6)	-22 (3)
Azythromycin	0.15	0.5-100	82 (10)	115 (7)	97 (5)	-38 (8)	0.15	0.5-100	104 (14)	112 (9)	100 (11)	-23 (6)
Simazine	0.15	0.5-100	112 (4)	95 (11)	105 (2)	-38 (1)	0.15	0.5-100	85 (12)	106 (3)	108 (6)	-26 (2)
Ametryn	0.15	0.5-100	121 (2)	100 (8)	101 (1)	-26 (3)	0.15	0.5-100	85 (7)	106 (3)	104 (6)	-30 (3)
Atrazine	0.15	0.5-100	87 (15)	101 (5)	108 (2)	-30 (2)	0.15	0.5-100	120 (5)	104 (2)	104 (6)	-26 (3)
Erythromycin	0.15	0.5-100	84 (2)	81 (8)	71 (2)	-31 (3)	0.15	0.5-100	78 (14)	76 (9)	78 (14)	-24 (2)
Isoproturon	0.15	0.5-100	116 (5)	113 (4)	102 (0)	-22 (3)	0.15	0.5-100	98 (11)	101 (3)	98 (6)	-15 (2)
Diuron	0.15	0.5-100	106 (6)	106 (5)	109 (1)	-10 (2)	0.15	0.5-100	117 (8)	100 (3)	101 (6)	0 (4)
Prometryn	0.15	0.5-100	97 (1)	105 (4)	103 (2)	-14 (2)	0.15	0.5-100	92 (3)	107 (3)	104 (6)	-12 (2)

Terbutryn	0.15	0.5-100	123 (1)	108 (4)	100 (2)	-14 (3)	0.15	0.5-100	90 (7)	107 (4)	102 (6)	-9 (1)
Microcystin-LR	10	25-2500	-	106 (8)**	104 (4)**	-8 (1)**	10	25-2500	-	112 (3)	124 (7)	-11 (2)
Propazine	0.15	0.5-100	120 (1)	107 (6)	107 (1)	-14 (2)	0.15	0.5-100	90 (3)	103 (3)	105 (6)	-15 (1)
Clarithromycin	0.15	0.5-100	86 (8)	120 (3)	100 (5)	-22 (5)	0.15	0.5-100	114 (6)	114 (7)	99 (13)	-15 (3)
Methiocarb	0.15	0.5-100	116 (4)	94 (3)	99 (1)	-19 (2)	0.15	0.5-100	121 (1)	101 (3)	104 (7)	-11 (2)
Terbutylazine	0.15	0.5-100	119 (3)	113 (4)	105 (2)	-13 (2)	0.15	0.5-100	119 (3)	110 (3)	104 (6)	-13 (2)
Cybutryne	0.15	0.5-100	104 (3)	104 (4)	101 (2)	-15 (2)	0.15	0.5-100	93 (6)	105 (4)	102 (6)	-8 (1)
Chlorfenvinphos	0.15	0.5-100	106 (7)	119 (7)	102 (4)	-11 (5)	0.15	0.5-100	115 (6)	106 (8)	99 (8)	-17 (2)
Chlorpyrifos	0.15	0.5-100	100 (7)	117 (6)	102 (4)	-16 (4)	0.15	0.5-100	119 (2)	110 (8)	97 (9)	-8 (3)
Triallate	1.5	5-500	106 (10)	117 (6)	105 (3)	-19 (5)	1.5	5-500	81 (10)	111 (6)	99 (16)	-6 (3)
Amoxicillin	2.5	10-500	-	87 (9)	108 (11)	-50 (14)*	2.5	10-500	-	77 (12)	98 (17)	-62 (16)*
Diclofenac	1	2.5-500	-	106 (5)	80 (16)	-7 (15)*	1	2.5-500	-	107 (8)	104 (7)	+4 (9)*
E2	2.5	5-500	-	76 (10)	102 (1)	0 (1)*	2.5	5-500	-	87 (11)	104 (4)	+1 (5)*
EE2	5	10-500	-	91 (9)	78 (6)	-8 (5)*	5	10-500	-	105 (6)	102 (12)	+6 (12)*
E1	1	2.5-500	-	99 (5)	95 (5)	-5 (5)*	1	2.5-500	-	100 (2)	105 (2)	+5 (2)*
Pentachlorophenol	1	2.5-500	-	101 (7)	91 (7)	+9 (7)*	1	2.5-500	-	99 (8)	95 (3)	+15 (4)*
Metaflumizone	10	25-500	-	-	119 (6)	+5 (13)*	10	25-500	-	-	119 (3)	+5 (17)*
Quality parameters of the on-line SPE methodology												
E1	0.1	0.25-25	87 (7)	92 (4)	-	64 (2)***	0.05	0.1-25	116 (6)	103 (5)	-	83 (2)***
E2	0.25	0.5-25	99 (9)	93 (6)	-	62 (2)***	0.1	0.25-25	111 (8)	104 (4)	-	84 (2)***
EE2	0.5	1-25	88 (13)	93 (4)	-	62 (3)***	0.25	0.5-25	117 (5)	95 (5)	-	83 (1)***

* ME% calculated at 100 ng L⁻¹; ** Calculated at one order of magnitude higher than the indicated; *** AR calculated at 10 ng L⁻¹

In order to compensate for the matrix effects, matrix-matched calibration curves were performed in both influent and effluent water for quantification purposes.

The linear range of the method was evaluated over two orders of magnitude for almost all compounds from their MQLs (**Table 2**), and linearity was good with correlation coefficients (r^2) better than 0.991 for all the compounds studied. Accuracy and repeatability between days were evaluated for all compounds at three concentrations (1, 10 and 100 ng L⁻¹). Due to poor sensitivity, caffeine, atrazine-desisopropyl, ciprofloxacin and the compounds determined in NI mode could not be validated at the lowest concentration tested. The results were satisfactory for almost all compounds with accuracies between 71-122% and precisions between 100-117% in both influent and effluent water samples (**Table 2**).

Sensitivities were very good for almost all the compounds studied, with the MDLs being between 0.15 and 10 ng L⁻¹ (**Table 2**). For the compounds determined in PI mode, the MDLs are in the same order as those obtained in other studies that used a preconcentration step based on on-line SPE in which 2 – 10 mL water were preconcentrated [21, 22]. This may be associated with the use of ammonium formate as the additive in the mobile

phase. Another important factor could be that the decrease in sensitivity due to matrix effects is lower in the LVDI methodology than in the on-line SPE configuration. The MDLs obtained with the LVDI for the compounds determined in NI mode, were significantly higher than those reported in on-line SPE methodologies. However, the MDLs obtained with LVDI complied with the maximum MDLs stipulated in the Directive 2013/39/EU and EU Decision 2018/840, except for compounds E1, E2 and EE2. The difficulty of determining EE2 at the very low MDLs stipulated in the above-mentioned EU Decision (0.035 ng L⁻¹) has been reported in the technical workshop on the existing watch list (WL) substances organized by the Joint Research Centre (JRC) [8], and in previously published studies [18, 21, 22].

3.4 On-line SPE optimization

As the MDLs of the estrogens E1, E2 and EE2 were so much higher from those on the WL, a large volume dual column on-line SPE methodology was developed and optimized for these compounds. Two commercial SPE cartridges were evaluated: (i) an Agilent BE online trapping column, spherical, rigid, microporous polystyrene/divinylbenzen (PLRP-S) (15-20 µm particle size; 2.1 x 12.5 mm); (ii) Zorbax Eclipse PAH (5 µm particle size; 4.6 x 12.5 mm). In this study, 5 mL of a 100 ng L⁻¹ standard solution was preconcentrated, with the elution

gradient proposed for the compounds determined in NI mode. PLRP cartridges showed unacceptable peak broadening for the three estrogens. This phenomenon has been reported when MeOH is used as the organic solvent [21]. The evaluation of acetonitrile, a solvent of higher elutropic strength, with the PLRP cartridge showed good peak shapes and SPE recoveries (78 -85%) for all the analytes. However, as mentioned above, the use of ACN instead of MeOH decreased the ionization efficiency and, thus, the response of the compounds studied. The C18 Zorbax Eclipse PAH SPE cartridge showed better results with MeOH as organic solvent. Peak shapes were good and SPE recoveries in the range 93-104%. Thus, C18 Zorbax Eclipse PAH cartridges were selected for

further method development. To evaluate the influence of the sample loading volume, four different volumes were tested (5, 10, 20 and 50 mL). When standard solutions were injected, the peak areas of the three target analytes showed a linear correlation with the amount of sample loaded (Fig. 2). On the other hand, when water samples were injected, the efficiency of the process decreased when volumes higher than 10 mL were preconcentrated (Fig. 3). Finally, 20 mL was selected as the decrease in efficiency is compensated by a higher amount of analyte in the cartridge, resulting in better MQLs. The sample pH can greatly influence the SPE recoveries, and it has been reported that basic sample pH enhances the response of estrogens [20].

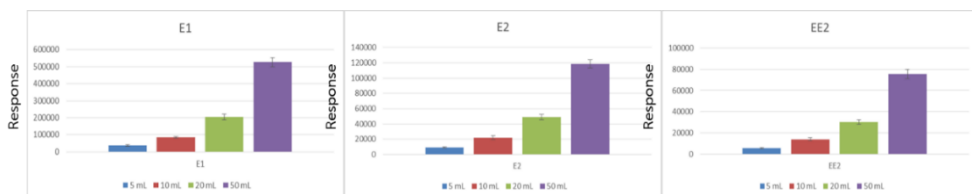


Fig. 2. Response at different load volumes of a standard solution spiked at 100 ng L⁻¹.

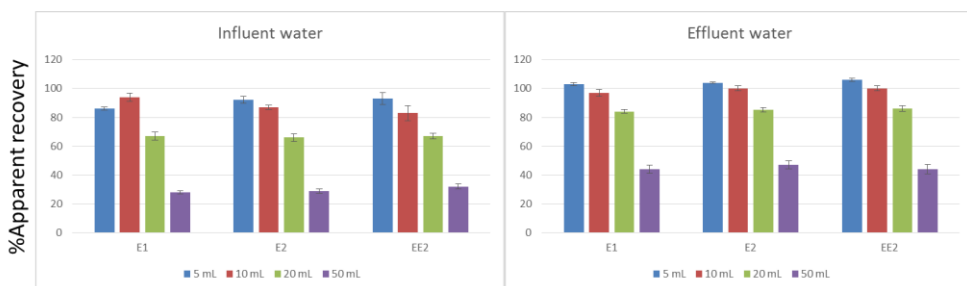


Fig. 3. Apparent recovery (AR) at four different sample load volumes in influent and effluent water samples spiked at 100 ng L⁻¹ from a DWTP.

Our results show that the increase in the sample pH to 10.5 with ammonium hydroxide did not vary the SPE recoveries and the response of the estrogens, so the pH of the samples was not adjusted.

Finally, in order to eliminate the more polar matrix components present in the cartridge, a washing step was included. In this study, 1.5 mL of LC water was passed through the SPE cartridge after the sample was loaded, at a flow rate of 1 ml min⁻¹. The peak areas of an injection of influent water spiked at 10 ng L⁻¹ with and without the washing step were compared, and no significant difference in the response was observed.

3.5 Quality parameters of the on-line SPE method

The performance of the method was evaluated in the same way as for the LVDI methodology. Apparent recovery was assessed in influent and effluent water from a DWTP and unlike the results obtained by the LVDI approach for these compounds, the matrix effect on the apparent recovery using the on-line SPE system was significant, being more important in the influent than in the effluent water as we expected (**Table 2**). The explanation for this difference could be that in the case of the LVDI methodology the amount of sample injected was 40 times lower than the injected in the on-line SPE methodology. What is more, as mentioned above, in the

on-line SPE methodology the matrix can influence both the extraction efficiency and the ionization efficiency, while in the LVDI approach it affects only the ionization efficiency.

The linear range of the method was evaluated between 0.25 - 25 ng L⁻¹ and 0.1 - 25 ng L⁻¹ in influent and effluent water, respectively. Linearity was good and correlation coefficients (r^2) were better than 0.998 for all the compounds studied. Accuracy and repeatability between days ($n = 5$) were evaluated for all compounds at two concentrations (1 and 10 ng L⁻¹). The results were satisfactory for the three compounds studied with accuracy between 87-117% and precision between 4-13% in both influent and effluent water samples (**Table 2**).

The MQIs obtained with this methodology are 10 and 20 times lower than the ones obtained with the LVDI approach in influent and effluent water, respectively (**Table 3**). This increase in sensitivity complies with the MDIs established in the WL for compounds E1 and E2 but not with the MDIs for EE2. **Table 3** summarizes the main characteristics of the on-line SPE method developed in this study compared to the ones reported in the literature to determine estrogenic hormones in freshwater. Gorga et al [42] reported MDIs in the sub ng L⁻¹ levels with the preconcentration of 5 mL of sample with

an analysis time of 24.5 minutes. A noticeable increase in throughput was obtained by Ciofi et al [43], which reduced the analysis time to 10 min and also reported MDLs lower than the nanogram per liter level with the preconcentration of only 2.5 mL. To the best of our knowledge, the lowest MDLs currently reported for estrogenic hormones are those obtained by Čelić et al [20]. With a preconcentration volume of 5 mL and an analysis time of 10.5 minutes, the authors achieved MDLs for

E1, E2 and EE2 in surface water of 0.030, 0.041 and 0.035 ng L⁻¹ respectively, which complies with the requirements of EC Decision 2018/840. Based on the comparison of the reported methods to the one proposed herein, our method also allows the detection of estrogenic hormones at the sub ng L⁻¹ levels, but required 20 mL of sample to be preconcentrated, and despite the simultaneous use of two SPE cartridges to increase method throughput, total run time of analysis was 32 minutes.

Table 3 Main characteristics of the analytical methods herein proposed for the determination of estrogens in surface water comparison with those previously published in the literature.

Technique	Sample volume (mL)	Total analysis time (min)	MDL (ng L ⁻¹)			Reference
			E1	E2	EE2	
LVDI-LC-MS/MS	0.5	32	1	2.5	5	This study
Online SPE-LC-MS/MS	20	32	0.10	0.25	0.5	This study
Online SPE-LC-MS/MS	5	24.5	0.05	0.037	0.14	[42]
Online SPE-LC-MS/MS	2.5	10	0.15	0.31	0.52	[43]
Online SPE-UPLC-MS/MS	5	10.5	0.030	0.041	0.035	[20]

3.6 Method application

To demonstrate the applicability of the method developed, 8 influent and 8 effluent water samples from a DWTP were collected between April and September 2019 and analysed. Positive findings were reported when identification criteria reported in the paragraph 2.5 were fulfilled. Two sequences of analyses were performed: one for influent water and one for effluent water. In each sequence, two calibration curves using the corresponding matrix were injected, the first one at the beginning of the batch

sample and the second one at the end. Quality controls (QCs) of selected surface and drinking water spiked at 1, 10 and 100 ng L⁻¹ were made every 9 sample injections. QC recoveries were satisfactory (between 70-120%) for almost all compounds. For amoxicillin a progressive decrease in the QC responses was observed during storage in the autosampler. Poor stability of amoxicillin in environmental water has been reported and can be explained by the poor stability of the β-lactam ring [41]. For this reason, amoxicillin was not quantified in this study. **Table 4** summarizes the concentrations found

Table 4 Compound concentrations (ng L⁻¹) determined in DWTP influent and effluent

Compound	Influent water (n = 8)			Effluent water (n=8)		
	Frequency of detection	Median concentration (ng L ⁻¹)	Minimum-maximum concentration levels (ng L ⁻¹)	Frequency of detection	Median concentration (ng L ⁻¹)	Minimum-maximum concentration levels (ng L ⁻¹)
Thiamethoxam	100	0.61	<MQL – 1.4	75	<MDL	n.d – <MQL
Caffeine	100	56.8	40.8 – 72.3	100	<MQL	<MQL – 7.8
Atrazine-Desisopropyl	100	<MQL	<MQL – 3.3	75	<MQL	n.d – 2.9
Clothianidin	100	1.6	0.6 – 3.1	0	n.d	n.d
Imidacloprid	100	4.1	2.4 – 4.9	75	<MQL	n.d – <MQL
Acetamiprid	100	1.6	0.79 – 2.2	0	n.d	n.d
Desethyl-Atrazine	100	4.3	2.2 – 7.2	100	2.6	1.5 – 3.9
Thiacloprid	100	1.8	0.53 – 3.2	0	n.d	n.d
Azithromycin	37.5	<MDL	n.d – 0.58	0	n.d	n.d
Simazine	100	1.2	0.63 – 1.8	62.5	<MDL	n.d – 0.54
Atrazine	100	1.8	<MQL – 3.9	100	0.59	<MQL – 0.95
Erythromycin	37.5	<MDL	n.d – 0.96	0	n.d	n.d
Isoproturon	100	2.6	0.89 – 8.9	0	n.d	n.d
Diuron	100	1.3	0.76 – 2.2	0	n.d	n.d
Terbutryn	100	0.79	0.63 – 1.4	0	n.d	n.d
Clarithromycin	50	<MDL	n.d – 0.62	0	n.d	n.d
Terbutylazine	100	20.8	2.3 – 37.5	100	5.20	1.7 – 8.8
Chlorpyrifos	62.5	<MDL	n.d – 1.3	0	n.d	n.d

n.d = non detected; <MQL = values lower than method quantitation limit; <MDL = values lower than method detection limit

for target analytes in influent and effluent water samples and, as an illustrative example, **Fig.4** shows the LC-MS/MS chromatograms of an influent water were 16 of the target analytes were found. Target compounds detected between MDL and MQL or not detected in real samples are reported as <MQL or n.d respectively. To calculate the average concentrations, when values were below the MQL but above the MDL, the value was estimated as MQL/2. In influent water, 14 of the 33 target compounds were found in all samples and 4

compounds were found in some of the samples analysed. Caffeine and terbuthylazine were the compounds found at highest concentrations (median concentrations of 56.8 and 20.8 ng L⁻¹, respectively). The ubiquitous presence of terbuthylazine has been extensively reported in surface waters [44-47] because in recent years it has been used instead of atrazine and propazine, which were banned in the EU in 2004 and finally taken off the market in Spain and Portugal in 2007 (Decision 2004/248/CE). Despite the EU-wide ban on atrazine, this

pesticide and its two main degradation products desethyl-atrazine and atrazine-desisopropyl were found in the water at the influent of the DWTP with average concentrations of 1.8, 4.3 and $<MQL\ ng\ L^{-1}$ respectively. Simazine and terbutryn were found in all the samples at the influent of the DWTP with average concentrations of 1.2 and $0.78\ ng\ L^{-1}$. The other triazines studied - ametryn, prometryn, propazine and cybutryne - were not detected in any sample. The five neonicotinoid pesticides were found in all the influent samples with average concentrations between 0.61 and $4.1\ ng\ L^{-1}$, with imidacloprid being the one found at the highest concentration. The results obtained for this compound are in agreement with those reported in a previous study [28]. Another study, which analysed the five neonicotinoids on the watch list in the Ebro River found them all with the exception of thiamethoxam [22]. The urea-based pesticides diuron and isoproturon were also found in all the influent water samples analysed with median concentrations of 1.3 and $2.6\ ng\ L^{-1}$, respectively. The highest isoproturon concentration was found at the beginning of April and constantly decreased over the following next months until it reached its lowest point in September. This variation over time was not observed for diuron. The macrolide antibiotics azithromycin, erythromycin and clarithromycin had a lower frequency of detection, and the samples

collected at the beginning of April had the highest concentrations.

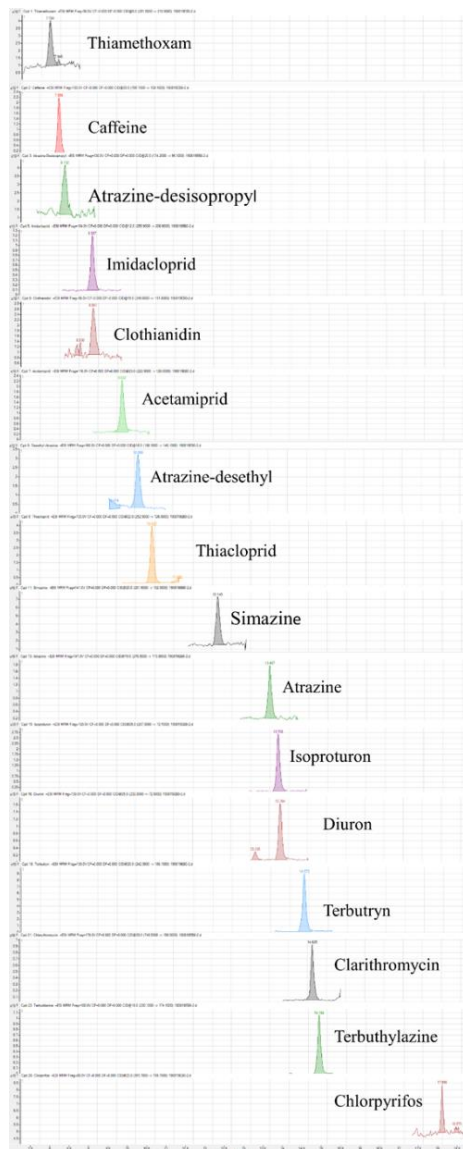


Fig.4. LVDI-LC-MS/MS chromatogram (Q transitions) of target analytes found in an influent sample.

the same tendency was observed for the pesticide chlorpyrifos, which was found mainly in the samples collected during April.

With regard to effluent water only caffeine, terbuthylazine, atrazine and desethyl-atrazine were found in all samples, but at concentrations significantly lower than in influent water. Desisopropyl-atrazine and simazine were also found in treated water but at lower frequencies than the other triazines. The neonicotinoid pesticides thiamethoxam and imidacloprid were also detected in some samples but always at concentrations below their MQLs, indicating that they are efficiently removed by the treatment applied in the DWTP.

4. Conclusions

This study demonstrates that the LVDI approach can be used to identify and quantify 33 of the 34 compounds evaluated in this study. Amoxicillin could not be quantitated due to instability while stored in the autosampler. Sensitivities were in the sub- and low nanogram per liter ranges, complying with the maximum permitted levels established in the Directive 2013/39/EU, with the exception of the compounds E1, E2 and EE2. The use of an on-line SPE preconcentration step for the

determination of E1, E2 and EE2 allowed to reach the MDLs established in Directive 2013/39/EU for E1 and E2. The direct injection of aqueous samples has proven to be a cost-saving and environmentally friendly alternative to on-line SPE methodology as it does not involve treating the sample before it is injected into the chromatographic system. In most cases, absolute values of ME were lower than 20% and matrix-matched calibration curves quantitated the target analytes accurately (71-122%) and precisely with RSD% below 10% for most of the studied compounds.

The method was applied to water samples collected at the influent and the effluent of a DWTP. A total of 18 of the 33 target analytes were found in influent water. Caffeine and the pesticides terbuthylazine, atrazine, desethyl-atrazine and imidacloprid were the compounds found at highest concentrations. Of the 18 compounds found in the influent water only 8 were detected in the effluent at concentrations significantly lower than those found in raw water, which indicates that they are efficiently removed by the DWTP.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, the Agencia Estatal de Investigación (AEI)

and the European Regional Development Fund (ERDF) (CTQ2017-84373-R). The authors also thank the support of Pla de Doctorats Industrials (DI) of the University and Research Secretary of the Economy and Knowledge Department of the Generalitat de Catalunya.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] European Chemical Agency (2019): <http://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/registered-substances> (Accessed 3 June 2019).
- [2] E. Garcia-Lor, J.V. Sancho, R. Serrano, F. Hernández, Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia, *Chemosphere* 87 (2012) 453 - 462.
- [3] O.M. Rodriguez-Narvaez, J.M. Peralta-Hernandez, A. Goonetilleke, E.R. Bandala, Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review, *Chem. Eng. J.* 323 (2017) 361 – 380.
- [4] A. Gogoi, P. Mazumder, V.K. Tyagi, G.G.T. Chaminda, A.K. An, M. Kumar, Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review, *Groundw. Sustain. Dev.* 6 (2018) 169-180.
- [5] V.J. Gaffney, C.M.M. Almeida, A. Rodrigues, E. Ferreira, M.J. Benoliel, V.V. Cardoso, Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human risk assessment, *Water research* 72 (2015) 199-208.
- [6] F. Riva, S. Castiglioni, E. Fattore, A. Manenti, E. Davoli, Monitoring emerging contaminants in the drinking water of Milan and assessment of the human risk, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 221 (2018) 451- 457.
- [7] F. Riva, E. Zuccato, E. Davoli, E. Fattore, S. Castiglioni, Risk assessment of a mixture of emerging contaminants in surface water in a highly urbanized area in Italy, *J. Hazard. Mater.* 361 (2019) 103-110.
- [8] R. Loos, D. Marinov, I. Sanseverino, T. Lettieri, Analytical methods for substances in the Watch List under the Water Framework Directive. Workshop Report JRC, Ispra Italy 1-2 March 2018.
- [9] 2000/60/EC, Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 Establishing a Framework for Community Action in the Field of Water Policy, *Off. J. Eur. Commun.* L327/1 (2000)1-73.
- [10] 2008/105/EC, Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing Council Directives 82/176/ECC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council, *Off. J. Eur. Commun.* L348/84 (2008) 84-97.
- [11] 2013/39/EU, Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12

- August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, Off. J. Eur. Commun. L226/1 (2013) 1-17.
- [12] R.N. Carvalho, L. Ceriani, A. Ippolito, T. Lettieri, Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive. 2015.
- [13] 2015/495, Decision 2015/495 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, Off. J. Eur. Commun. L78/40 (2015) 40-42.
- [14] 2018/840, Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495, Off. J. Eur. Commun. L141/9 (2018) 9-12.
- [15] V. Perez-Fernandez, L.M. Rocca, P. Tomai, S. Fanali, A. Gentili, Recent advancements and future trends in environmental analysis: Sample preparation, liquid chromatography and mass spectrometry, Anal. Chim. Acta 983 (2017) 983 9-41.
- [16] Q.T. Dinh, F. Alliot, E. Moreau-Guigon, J. Eurin, M. Chevreuil, P. Labadie, Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC-MS/MS, Talanta 85 (2011) 1238-1245.
- [17] S. Huntscha S, H.P. Singer, C.S. McArdell, C.E. Frank, J. Hollender, Multiresidue analysis of 88 polar organic micropollutants in ground, surface and wastewater using online mixed-bed multilayer solid-phase extraction coupled to high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. A 1268 (2012) 74-83.
- [18] S.X.L. Goh, A. Duarah, L. Zhang, S.A. Snyder, H.K. Lee, Online solid phase extraction with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determination of estrogens and glucocorticoids in water, J. Chromatogr. A 1465 (2016) 9-19.
- [19] M. Axel, K. Ewelina, B. Jenny-Maria, K. Leif, An online SPE LC-MS/MS method for the analysis of antibiotics in environmental water, Environ. Sci. Pollut. Res. 24 (2017) 8692-8699.
- [20] M. Čelić, S. Insa, B. Škrbić, M. Petrović, Development of a sensitive and robust online dual column liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of natural and synthetic estrogens and their conjugates in river water and wastewater, Anal. Bioanal. Chem. 409 (2017) 5427-5440.
- [21] A. Rubirola, M.R. Boleda, M.T. Galceran, Multiresidue analysis of 24 Water Framework Directive priority substances by on-line solid phase extraction-liquid chromatography tandem mass spectrometry in environmental waters, J. Chromatogr. A 1493 (2017) 64-75.
- [22] L. Gusmaroli, S. Insa, M. Petrovic, Development of an online SPE-UHPLC-MS/MS method for the multiresidue analysis of the 17 compounds from the EU "Watch list", Anal. Bioanal. Chem. 410 (2018) 4165-4176.

- [23] D. Shang, M. Kim, M. Haberl, A. Legzdins, Development of a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for screening of trace naphthenic acids in aqueous environments, *J. Chromatogr. A* 1278 (2013) 98-107.
- [24] S.T Wolf, W.K. Reagen, Method and validation for the analysis of perfluorinated compounds in water by pre-sampling isotope dilution-direct injection- LC/MS/MS, *Anal. Methods* 5 (2013) 2444-2454.
- [25] S. Bayen, X. Yi, E. Segovia, Z. Zhou, B.C. Kelly, Analysis of selected antibiotics in surface freshwater and seawater using direct injection in liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1338 (2014) 38-43.
- [26] C. Boix, M. Ibáñez, J.V. Sancho, J. Rambla, J.L. Aranda, S. Ballester, F. Hernández, Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Talanta* 131 (2015) 719-727.
- [27] L. Ciofi, L. Renai, D. Rossini, C. Ancillotti, A. Falai, D. Fibbi, M.C. Bruzzoniti, J.J. Santana-Rodriguez, S. Orlandini, M. Del Bubba, Applicability of the direct injection liquid chromatography tandem mass spectrometric analytical approach to the sub-ng L-1 determination of perfluoro-alkyl acids in waste, surface, ground and drinking water samples, *Talanta* 176 (2018) 412-421.
- [28] J. Borrull, A. Colom, J. Fabregas, E. Pocurull, F. Borrull, A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large-volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* 411 (2019) 1601-1610.
- [29] U.S. EPA, Method 538: Determination of Selected Organic Contaminants in Drinking Water by Direct Aqueous Injection-Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (DAI-LC/MS/MS), Revision 1.0, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 2009 (EPA/600/R-09/149).
- [30] E. Herrero-Hernández, M.S. Andrades, A. Álvarez-Martín, E. Pose-Juan, M.S. Rodríguez-Cruz, Occurrence of pesticides and some of their degradation products in waters in Spanish wine region, *J. Hydrol.* 486 (2013) 234-245.
- [31] E. Herrero-Hernández, M.S. Rodríguez-Cruz, E. Pose-Juan, S. Sánchez-González, M.S. Andrades, M.J. Sánchez-Martín, Seasonal distribution of herbicide and insecticide residues in the water resources of the vineyard region of La Rioja (Spain), *Sci. Total Environ.* 609 (2017) 161-171.
- [32] A. Ccancapa, A. Masiá, A. Navarro-Ortega, Y. Picó, D. Barceló, Pesticides in the Ebro River basin: Occurrence and risk assessment, *Environ. Pollut.* 211 (2016) 414-424.
- [33] I.J. Buerge, T. Poiger, M.D. Müller, H.R. Buser, Caffeine, an Anthropogenic Marker for Wastewater Contamination of Surface Waters, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003) 691-700.
- [34] I.J. Buerge, T. Poiger, M.D. Müller, H.R. Buser, Combined sewer overflows to surface waters detected by the anthropogenic marker

- caffeine. Environ. Sci. Technol. 40 (2006) 4096-4102.
- [35] 2002/657/EC, Decision 2002/657/EC implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, Off. J. Eur. Commun. L221/8 (2002) 8-36.
- [36] M.J. Farré, S. Insa, J. Mamo, D. Barceló. Determination of 15 N-nitrosodimethylamine precursors in different water matrices by automated on-line solid-phase extraction ultra-high-performance-liquid chromatography tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A. 1458 (2016) 99-111.
- [37] F. Guo, Q. Liu, G.-b. Qu, S.-j. Song, J.-t. Sun, J.-b. Shi, G.-b. Jiang, Simultaneous determination of five estrogens and four androgens in water samples by online solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. A. 1281 (2013) 9-18.
- [38] A. Meierjohann, E. Kortesmäki, J.M. Brozinski, L. Kronberg, An online SPE LC-MS/MS method for the analysis of antibiotics in environmental waters, Environ. Sci. Pollut. Res. 24 (2017) 8692-8699.
- [39] V.C. Fernandes, V.F. Domingues, N. Mateus, C. Deleure-Matos, Multiresidue pesticides analysis in soils using modified QuEChERS with; disposable pipette extraction and dispersive solid-phase extraction, J. Sep. Sci. 2 (2013) 376-382.
- [40] A.G. Frenich, R. Romero-González, M.L. Gómez-Pérez, J.L.M. Vidal, Multi-mycotoxin analysis in eggs using QuEChERS-based extraction procedure and ultra-high-pressure liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry, J. Chromatogr. A 28 (2011) 4349-4356.
- [41] J.M. Cha, S. Yang, K.H. Carlson, Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry, J. Chromatogr. A 1115 (2006) 46-57.
- [42] M. Gorga, M. Petrovic, D. Barceló, Multi-residue method for the determination of endocrine disruptors and related compounds in river and waste water using dual column liquid chromatography switching system coupled to mass spectrometry, J. Chromatogr. A 1295 (2013) 57-66.
- [43] L. Ciofi, D. Fibbi, U. Chiuminatto, E. Coppini, L. Checchini, M. Del Bubba, Fully-automated on-line solid phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric analysis at sub-ng/L levels of selected estrogens in surface water and wastewater, J. Chromatogr. A 1283 (2013) 53-61.
- [44] P. Bottoni, P. Grenni, L. Lucentini, A.B. Caracciolo, Terbutylazine and other triazines in Italian water resources, Microchem. J. 107 (2013) 136-142.
- [45] E. Silva, M.A. Daam, M.J. Cerejeira, Aquatic risk assessment of priority and other river basin specific pesticides in surface waters of Mediterranean river basins, Chemosphere 135 (2015) 394-402.
- [46] A. Ccancapa, A. Masiá, V. Andreu, Y. Picó, Spatio-temporal patterns of pesticide

residues in the Turia and Júcar Rivers (Spain),
Sci. Total Environ. 540 (2016) 200-210.

- [47] A.L. Tasca, M. Puccini, A. Fletcher,
Terbutylazine and desethylterbutylazine:
Recent occurrence, mobility and removal
techniques, Chemosphere 202 (2018) 94-104.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

3.2.2 *Discussió dels resultats*

A continuació es presenten els resultats obtinguts en l'estudi exposat en aquest apartat, en el qual s'ha desenvolupat i optimitzat un procediment analític basat en la LC-MS/MS per determinar la presència de les substàncies incloses a la llista d'observació i d'altres contaminants orgànics prioritaris i emergents en aigua superficial i potable, el qual ha estat aplicat per analitzar mostres d'aigua corresponents a l'influent i l'efluent d'una ETAP.

Inicialment es van optimitzar els paràmetres de l'espectròmetre de masses de tots els anàlits seleccionats injectant 10 µL dels patrons de referència individuals de tots els anàlits inclosos a l'estudi directament a l'analitzador de masses en mode full scan, amb la font de ionització treballant tant en polaritat positiva com negativa, i utilitzant diferents energies de fragmentació, per tal de seleccionar els ions precursors i els fragmentors més adequats per a cada compost. Dels 34 anàlits estudiats, es va obtenir una millor sensibilitat al treballar amb ionització positiva per 27 d'ells, mentre que pels set restants es va obtenir millor sensibilitat amb el mode d'ionització negativa. En tots els casos es va seleccionar l'ió precursor $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$ depenent de la polaritat utilitzada en cada cas, excepte per l'azitromicina i la microcistina-LR pels quals es va seleccionar l'ió $[M+2H]^+$. Seguidament, per tal de seleccionar els ions producte més adequats, es van injectar els patrons de referència a l'analitzador treballant en mode MS/MS, amb el primer quadrupol amb el mode d'adquisició SRM i seleccionant l'ió precursor corresponent, i el tercer quadrupol treballant en mode scan. El segon quadrupol treballava a diferents energies de col·lisió per tal de seleccionar la que oferia una major resposta dels ions producte que es van seleccionar. Per a cada compost es van optimitzar dues transicions, per tal de complir amb els requisits de confirmació establerts a la Decisió del consell 2002/657/EC. Així doncs, per a la identificació dels analits s'han utilitzat les relacions entre les abundàncies relatives de les dues transicions (*ion ratio*) i els temps de retenció dels compostos. En aquest treball s'ha emprat el mode d'adquisició dynamicMRM per tal d'optimitzar automàticament els *dwell times*, utilitzant una finestra d'adquisició de 120 segons per a cada transició.

Per a la separació cromatogràfica dels compostos estudiats es va utilitzar una columna de fase invertida de nucli fusionat (Poroshell 120 EC-C18, 3.0 x 50 mm x 2.7 µm), mantenint el compartiment de columna a una temperatura de 40 °C. Com a fase mòbil es

va optar per una mescla H₂O/MeOH utilitzant un gradient d'elució, el qual permet millorar la resolució a la vegada que es disminueix el temps total d'anàlisi.

Amb l'objectiu de millorar la separació cromatogràfica i l'eficiència d'ionització, es van avaluar diferents additius de fase mòbil. Tot i que inicialment es va intentar dur a terme la determinació dels 34 analits en una única injecció, degut a que els compostos inclosos en aquest estudi presenten característiques fisico-químiques molt variades, finalment es van haver de fer dues injeccions per mostra (una d'elles per les substàncies determinades en ESI en mode positiu i una per a les determinades en ESI en mode negatiu), ja que presentaven comportaments diferents en funció dels additius de fase mòbil utilitzats. Així doncs, mentre que pels compostos determinats en ionització positiva els millors resultats en termes de resolució i sensibilitat es van obtenir utilitzant un tampó d'àcid fòrmic 0.1%/format d'amoni 1 mM, pels compostos determinats en ionització negativa els millors resultats es van obtenir a l'addicionar fluorur d'amoni 1 mM, essent aquestes les condicions seleccionades finalment.

Per tal d'augmentar la sensibilitat del mètode i poder assolir els límits de detecció establerts a la directiva marc de l'aigua es va avaluar la injecció directa de grans volums de mostra, evitant d'aquesta manera una etapa prèvia de preconcentració, el que permet disminuir els costos associats a l'anàlisi. Amb aquest objectiu, es van avaluar diferents volums d'injecció (400, 500, 600, 700 i 800 µL) fortificant aigua MQ i aigua provinent de l'influent i l'efluent de la ETAP a una concentració de 50 ng/L, obtenint un increment de la resposta per tots els analits estudiats en totes les matrius avaluades. No obstant, mentre que en aigua MQ l'increment de la resposta era proporcional al volum injectat per tots els compostos avaluats, aquest fet no es va mantenir a l'injectar aigua de l'influent i l'efluent. Així doncs, per alguns compostos, l'utilitzar aquestes matrius es va observar que l'augment de la resposta no era proporcional amb el volum injectat. A més a més, en aquests casos també es va observar que al comparar la resposta d'una mostra fortificada amb la de l'aigua MQ obtinguda amb el mateix volum d'injecció, les primeres eren inferiors. Aquest fet es va atribuir a la presència d'efecte matriu per aquests compostos, essent aquest més pronunciat a l'augmentar el volum de mostra injectat. Finalment, i degut que per alguns dels compostos que eluïen més ràpidament també es va observar un lleuger eixamplament de pic per volums superiors als 600 µL, es va seleccionar un volum d'injecció de 500 µL com l'òptim.

Un cop seleccionat el volum d'injecció òptim, es va procedir a avaluar l'efecte matriu tant en aigua provinent de l'influent com en aigua provinent de l'efluent de la ETAP. Per 22 dels anàlisis estudiats no es va observar efecte matriu, en canvi 12 d'ells van mostrar una supressió de la senyal d'entre el 20 i el 50%, i per tal de compensar aquest efecte es va decidir treballar amb rectes de calibratge en matriu. Seguidament es van avaluar els paràmetres de qualitat de la metodologia desenvolupada, mitjançant l'estimació de la linealitat, sensibilitat, exactitud i precisió. Es va obtenir una bona linealitat per tots els compostos ($r^2 > 0.991$ i residuals inferiors al 20%) amb rectes confeccionades des del límit de quantificació de cada un d'ells i comprnent dos ordres de magnitud. També es va obtenir una bona exactitud i precisió als tres nivells de concentració avaluats (1, 10 i 100 ng/L), amb recuperacions entre el 71 - 122% i una desviació estàndard relativa en l'interval 1 - 17%. Pel que fa a la sensibilitat del mètode, es van obtenir límits de detecció entre 0.15 i 10 ng/L, complint amb els requisits establerts a la Directiva 2013/39/EU i la Decisió 2018/840, excepte en els casos de l'estrone, l'estradiol i el 17- α -etinilestradiol, pels quals s'han aconseguit uns límits de detecció de 1, 2.5 i 5 ng/L, respectivament. Per aquests compostos, i per tal de poder assolir els límits establerts a la Decisió 2018/840 es va procedir a desenvolupar un procés de preconcentració basat en la SPE on-line.

Amb l'objectiu d'optimitzar les condicions de la SPE on-line per a la determinació d'aquests tres compostos es van realitzar diferents experiments amb la finalitat de seleccionar el sorbent, el volum de mostra i el volum de neteja. Inicialment es van avaluar dos cartutxos de preconcentració amb diferents sorbents i polaritats, per tal de seleccionar el més adequat per retenir els compostos inclosos a l'estudi, sense comprometre'n la separació cromatogràfica. Així doncs, es va avaluar el comportament d'un cartutx polimèric de poliestirè/divinilbenzè (PLRP-S) i un octadecil (Zorbax Eclipse PAH). Per tal d'avaluar les recuperacions obtingudes amb cada cartutx es van preconcentrar 5 mL d'aigua de qualitat LC fortificada amb 100 ng/L, utilitzant el mateix gradient d'elució utilitzat en la injecció directa de grans volums de mostra pels compostos determinats en ionització negativa. Per tal de poder calcular les recuperacions, les respostes obtingudes amb aquest procediment es van comparar amb les obtingudes mitjançant la injecció directa de 500 μ L d'un patró de 100 ng/L, i estimant recuperacions del 100% quan les respostes obtingudes mitjançant la preconcentració de 5 mL eren deu cops superiors que les obtingudes mitjançant la injecció directa.

Quan es va utilitzar l'adsorbent polimèric es va observar un eixamplament dels pics cromatogràfics inacceptable, degut a l'elevada retenció dels anàlits als cartutxos. Per tal de millorar la forma de pic es va utilitzar ACN com a dissolvent orgànic a la fase mòbil en comptes de MeOH, ja que al tenir aquest una força elutròpica superior al metanol pot millorar el procés de desorció dels anàlits del cartutx de preconcentració. A l'utilitzar ACN es va obtenir una molt bona separació cromatogràfica amb uns pics cromatogràfics gaussians i recuperacions d'entre el 78 – 85%. Posteriorment es va avaluar el cartutx octadecil, amb el qual es van obtenir pics cromatogràfics gaussians utilitzant MeOH com dissolvent d'elució amb recuperacions d'entre el 93 – 104%. Tal i com ha reportat [Gusmaroli et al., 2018](#), en l'anàlisi d'hormones l'ús de MeOH en comptes d'ACN es particularment convenient quan es tracta de millorar la sensibilitat del mètode, ja que el primer afavoreix el procés d'ionització. Així doncs, degut a que amb el cartutx octadecil es van obtenir recuperacions excel·lents permetent-nos seguir treballant amb el MeOH com a dissolvent d'elució, aquest va ser el seleccionat per a la retenció dels compostos en el sistema de preconcentració on-line.

Un cop seleccionat el sorbent, es van avaluar quatre volums de mostra diferents (5, 10, 20 i 50 mL) utilitzant tant aigua de qualitat LC com aigua provinent de l'influent i l'efluent de la ETAP. A l'utilitzar aigua de qualitat LC es va observar un increment de la resposta proporcional a l'augment del volum de mostra preconcentrat. En canvi, a l'injectar mostres d'aigua influent i efluent, l'eficiència del procés d'extracció disminuïa, observant-se una disminució de les recuperacions absolutes al preconcentrar els volums superiors a 10 mL. Finalment es va seleccionar un volum de preconcentració de 20 mL, atès que la disminució de les recuperacions amb aquest volum no es van considerar importants (al voltant del 20% pels tres compostos), mentre que l'augment del volum d'aigua preconcentrat augmenta la quantitat d'anàlits retinguts al cartutx, el que permet obtenir millors límits de quantificació del mètode. Degut a que alguns estudis previs han suggerit que el pH bàsic podria millorar l'eficiència d'extracció de les hormones ([Celic et al., 2017](#), [Gusmaroli et al., 2018](#)), es va augmentar el pH d'aquestes a 10.5 utilitzant hidròxid d'amoni, no obstant, en el nostre cas no es va observar una millora en les recuperacions aparents.

Un altre paràmetre que se sol optimitzar en un procediment on-line SPE és el del volum d'aigua utilitzat per dur a terme la neteja del cartutx de preconcentració abans de

dur a terme la seva elució, amb l'objectiu d'eliminar possibles interferències de la matriu. Així doncs, en aquest treball es va incloure una etapa de neteja que va consistir en fer passar 1.5 mL d'aigua de qualitat LC a través del cartutx de preconcentració.

Per tal d'avaluar el comportament del mètode es van estimar els paràmetres de qualitat per a les tres hormones: linealitat, sensibilitat, exactitud i precisió en les dues matrius d'aigua estudiades (aigua de captació i tractada de l'ETAP). Prèviament es va avaluar la presència d'efecte matriu. En aigua provinent de l'efluent es va observar una supressió de la senyal al voltant del 40%, que disminuïa fins a ≈20% en aigua potable. Així doncs, per tal de corregir aquest efecte es va dur a terme la quantificació utilitzant rectes de calibratge en matriu. Pel que fa a la linealitat, aquesta es va avaluar des del límit de quantificació de cada anàlit fins a 25 ng/L en cada una de les matrius avaluades obtenint uns coeficients de correlació superiors a 0.998. L'avaluació de l'exactitud es va dur a terme analitzant per quintuplicat les dues matrius d'aigua fortificades amb els tres anàlits a concentracions de 1 i 10 ng/L, obtenint valors de recuperació d'entre el 87 i el 117%. La precisió, la qual va ser determinada com la desviació estàndard relativa dels cinc replicats es troba en l'interval 4 – 13%.

Pel que fa a la sensibilitat, utilitzant aquest sistema de preconcentració s'ha aconseguit disminuir els límits de quantificació per les tres hormones fins a 10 i 20 vegades en matriu influent i efluent respectivament, en comparació amb els obtinguts mitjançant la injecció directa. Aquest increment en la sensibilitat del mètode permet aconseguir uns límits de detecció inferiors als establerts a la llista d'observació tant per l'estrone (0.1 ng/L) com per l'estradiol (0.25 ng/L). No obstant, el límit de detecció obtingut per el 17- α -etinilestradiol (0.5 ng/L) segueix sent molt superior a l'establert a la llista d'observació (0.035 ng/L), el qual es molt baix i difícil d'assolir, com ha estat indicat diferents estudis publicats prèviament ([Loos et al., 2018b](#); [Rubirola et al., 2017](#); [Gusmaroli et al., 2018](#)).

La metodologia desenvolupada s'ha aplicat per avaluar la presència de les 34 substàncies en vuit mostres recollies a l'influent i l'efluent de la ETAP entre els mesos d'abril i setembre de l'any 2019. Finalment, l'amoxicil·lina no es va poder quantificar degut a que es va observar una disminució progressiva de la resposta dels patrons de control analitzats durant la seqüència d'anàlisi. Aquest fet podria ser degut a la

inestabilitat de l'anell β -lactam present a l'amoxicil·lina en aigües mediambientals, tal i com s'ha reportat prèviament a la literatura (Cha et al., 2006).

A les mostres corresponents a l'influent de la ETAP, de les 33 substàncies determinades 14 han estat detectades en totes les mostres analitzades, mentre que d'altres 4 han estat detectats en algunes de les mostres analitzades, posant de manifest la presència de certes substàncies prioritàries a l'aigua de captació utilitzada per produir aigua potable. No obstant, els compostos determinats a concentracions més elevades han estat la cafeïna (72.3 ng/L) i la terbutilazina (37.5 ng/L), compostos que no estan inclosos a la Directiva marc de l'aigua. Els cinc insecticides neonicotinoides, han estat detectats en totes les mostres d'aigua de l'influent de la ETAP, sent l'imidacloprid el detectat a una concentració més elevada (4.1 ng/L). Els herbicides diuron i isoproturon també han estat detectats en totes les mostres, tot i que a concentracions molt inferiors a les NQA corresponents. És important mencionar que cap de les substàncies prioritàries determinades ha estat detectada a concentracions superiors als nivells màxims permesos a la Directiva.

Pel que fa a les mostres d'aigua corresponents a l'efluent de la ETAP, la cafeïna, la terbutilazina, l'atrazina i la desetil-atrazina han estat detectades en totes elles. D'entre aquestes substàncies només la desetil-atrazina s'ha trobat a unes concentracions similars a les mostres corresponents a l'influent, indicant que per la majoria dels compostos analitzats els tractaments aplicats a la ETAP han estat eficients per eliminar-los.

3.3 Determinació de substàncies per- i polifluoroalquilades a l'influent i l'efluent d'una planta de tractament d'aigua potable mitjançant LC-MS/MS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

La Directiva 98/83/CE és la que estableix el marc legal per a protegir la salut de les persones dels efectes adversos derivats de qualsevol tipus de contaminació de les aigües destinades al consum humà, garantint-ne la seva salubritat. Un cop conclosa la Iniciativa Ciutadana Europea *Right2Water* sobre el dret a l'aigua, la Comissió va iniciar una consulta pública a escala de la Unió per tal d'efectuar una avaluació d'aquesta Directiva. Mitjançant aquesta avaluació es van identificar quatre àmbits que presentaven un marge de millora, com són la llista de valors paramètrics basats en la qualitat, l'escassa aplicació del mètode basat en factors de risc, la imprecisió de les disposicions sobre la informació als consumidors i les disparitats entre els sistemes d'homologació dels materials que entren en contacte amb les aigües destinades al consum humà, així com les conseqüències que aquestes poden tenir sobre la salut humana. L'any 2017, l'Oficina Regional per a Europa de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va dur a terme una revisió de la llista de paràmetres i valors paramètrics establerts a la Directiva 98/83/CE amb l'objectiu de determinar la necessitat d'adaptar-la, tenint en compte els avenços científics i tècnics de les dues últimes dècades. Dels resultats d'aquesta revisió es va extreure que s'han de controlar els patògens intestinals i les bacteries del gènere *Legionella*, i afegir-se sis nous paràmetres o grups de paràmetres químics.

Les substàncies per- i polifluoroalquilades (PFASs) constitueixen un dels nous paràmetres químics per la qualitat de l'aigua potable que va quedar inclòs a la proposta de revisió de la Directiva Europea de l'Aigua ([Directive 2017/0332\(COD\)](#)), la qual ha estat finalment aprovada el desembre de l'any 2020 ([Directive 2020/2184/EU](#)). Les PFASs són substàncies químiques sintètiques àmpliament utilitzades tant en productes industrials com de consum, la presència de les quals ha estat àmpliament reportada als diferents compartiments mediambientals. Així doncs, s'han detectat PFASs al medi ambient a tota Europa, i en diversos països europeus s'ha detectat la contaminació dels subministraments d'aigua potable amb aquestes substàncies ([Möller et al., 2010](#); [Castiglioni et al., 2015](#); [Valsecchi et al., 2015](#); [Munoz et al., 2015](#); [Lorenzo et al., 2016](#); [Boiteux et al., 2017](#); [Gebink et al., 2017](#)). Aquestes substàncies són molt persistents, degut a que no es degraden quan s'exposen a l'aire, l'aigua o a la llum solar i, per tant, s'acumulen al llarg del temps tant als éssers humans com als animals i el medi ambient, afectant de manera especial al medi aquàtic. L'Agència Europea del Medi Ambient (*European Environmental Agency, EEA*) estima que les PFASs impliquen uns costos relacionats amb la salut humana de 10 billons d'euros anuals, ja que moltes d'aquestes substàncies es consideren molt tòxiques, les quals

poden produir, entre d'altres, danys al fetge, càncer de ronyo i testicles o disfuncions de la glàndula tiroides.

Així doncs, en el marc de la revisió de la Directiva Europea de l'Aigua, la Unió Europea ha arribat a un acord sobre l'actualització dels paràmetres de l'aigua destinada al consum humà. Aquesta inclou límits a l'aigua de consum per a 20 PFASs, d'entre les més de 4.700 conegudes. En aquesta nova directiva que s'està considerant actualment a la UE, s'estableix un valor límit per un grup de 20 PFASs de 0.5 µg/L en aigua potable, i a més estableix límits individuals per a 16 PFASs de 0.1 µg/L en aigua potable, de manera similar a com es gestionen els plaguicides.

En aquest context, al Laboratori de LQAigua, que es l'encarregat d'assegurar la qualitat de l'aigua potable que es produeix a l'ETAP de l'Ampolla, i al qual s'ha dut a terme aquesta Tesi, es va estimar necessari desenvolupar metodologia analítica per poder analitzar les PFASs incloses a la nova Directiva d'aigües destinades al consum humà.

La majoria dels mètodes analítics per determinar PFAS en matrius aquoses s'han basat en cromatografia líquida acoblada a l'espectrometria de masses en tàndem, i aquesta ha estat la tècnica escollida en aquest treball. La majoria dels mètodes que es poden trobar a la bibliografia utilitzen l'extracció en fase sòlida, ja sigui en la seva modalitat *off-line* o *on-line*, per tal de preconcentrar les mostres (Nakayama et al., 2019; Pan et al., 2020). No obstant, la injecció directa de grans volums de mostra també ha estat aplicada per la determinació d'aquestes substàncies (Schultz et al., 2006; Furdui et al., 2008). Aquesta última ofereix diversos avantatges respecte a l'ús de la SPE, tant en termes de costos com de minimització de la possible contaminació de les mostres que es pot produir amb la seva manipulació. En el cas de les PFASs aquest últim aspecte resulta molt important, degut a que molt del material utilitzat sovint als laboratoris pot contenir traces d'aquestes substàncies.

A continuació, a l'apartat 3.3.1, s'inclou l'article científic que ha estat publicat a la revista *Journal of Chromatography A*, 1629, 461485 l'any 2020 (Borrull et al., 2020b), on es descriu el desenvolupament, l'optimització i la validació d'un procediment analític per a la determinació de 18 PFASs en aigües superficials i potables basat en la injecció directa de grans volums de mostra i LC-MS/MS, el qual ha estat utilitzat per determinar la presència d'aquestes substàncies en l'aigua de la captació i en l'aigua tractada de l'ETAP.

3.3.1 A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated water.

A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking water

Josep Borrull,^{a,b} Agustí Colom,^a Josepa Fabregas,^a Eva Pocurull,^{b,*} Francesc Borrull,^b

^aConsorci d'Aigües de Tarragona, N-340 km 1.094, 43895 L'Ampolla, Spain.

^bDepartment of Analytical Chemistry and Organic Chemistry, Universitat Rovira i Virgili, Marcel·lí Domingo s/n, Sescelades Campus, 43007 Tarragona, Spain.

*Corresponding author: eva.pocurull@urv.cat

Abstract

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) have been determined in waters intended for human consumption, causing concern due to their potential toxic effects in humans and the environment. Drinking water is acknowledged to be one of the major routes of exposure to PFASs, which has led to the implementation of regulatory guidelines for PFASs in drinking water. In this study a fast, simple, sensitive and cost-effective method is developed for the determination of 18 PFASs in river and drinking water. The proposed method consists of directly injecting 900 µL of sample into a liquid chromatograph coupled to a triple quadrupole mass analyser, which involves minimal sample treatment as the sample only needs to be filtered. The method was validated in influent and effluent water from a drinking water treatment plant. Strong matrix effects were found for some of the target PFASs, and matrix-matched calibration curves were performed to enable accurate (87-114%) and precise (%RSD between 3-18%) quantification (n = 5, at 5 and 75 ng·L⁻¹) with very good sensitivity (method quantitation limits between 0.1 and 1.9 ng·L⁻¹). The method was applied to water samples from the influent and effluent of a drinking water treatment plant located in Catalonia (Spain), as well as in tap water and bottled water. The most abundant PFAS in all the types of water was PFBA, which represents 48%, 49%, 66% and 69% of total PFASs found in influent, effluent, tap and bottled water respectively. Relative mean abundances and the sum of mean concentrations in influent and effluent water suggests poor removal of PFASs during drinking water treatment. The concentrations of PFASs in bottled waters were generally lower than those in tap waters.

1 Introduction

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are a family of anthropogenic chemicals that are characterized by containing one or more C atoms in which all the H substituents (present in the nonfluorinated analogues from which they are notionally derived) have been replaced by F atoms, so they contain at least one perfluoroalkyl moiety (C_nF_{2n+1}) [1]. PFASs form a large group of over 4000 chemicals [2] that have been used worldwide in a great variety of industrial and consumer applications since the late 1940s. Their molecular structures confer useful properties such as chemical inertness, extreme resistance to hydrolysis, photolysis, microbial degradation and surfactant activity [3]. Their widespread use together with their high stability make these compounds extremely persistent [4], and their ionic nature and great solubility make them highly mobile in the aqueous system [5]. Consequently, PFASs have been extensively reported in aquatic environments including surface waters, ground waters, wastewaters and drinking waters [5 – 13]. Due to transport over long distances and diffuse sources related to domestic applications [14, 15], PFASs can be detected in drinking water sources from non-industrial areas in the lower $ng\cdot L^{-1}$ range, with waste streams from both industrial and municipal wastewaters being the main source of PFASs entering

environmental waters [9, 16, 17]. One of the primary routes of human exposure to PFASs is dietary intake including food, drinking water, and indoor and outdoor air inhalation [18]. Human exposure to PFASs from drinking water is of serious concern because they are recalcitrant to conventional drinking water treatment processes [8, 19, 20], leading to permanent exposure of the general population. Studies of exposed populations show that concentrations of PFASs in the low $ng\cdot L^{-1}$ level in drinking water can lead to high exposure levels [21 – 23], and human exposure to PFASs has been linked to cancer [24], high cholesterol [25], obesity [26], immune suppression [27], endocrine disruption [28], and prenatal and neonatal toxicity [29].

Of the PFASs, the two most-studied substances are perfluorooctane-sulphonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) as they were the most used in industry until 2006, when stringent restrictions to their production and use were introduced in Europe and the United States [30, 31]. In response to this, the EU introduced an annual average environmental quality standard (AA-EQS) of $0.65\ ng\cdot L^{-1}$ for PFOS (sum of linear and branched isomers) in inland surface water [32], and PFOA has been included on the list of substances of very high concern (SVHC) by the European Chemicals Agency [33]. Although most current guidelines focus only on PFOS

and PFOA, the restrictions to their production have led to the increasing use of new fluorinated alternatives, shifting human exposure patterns to shorter-chain homologues of these compounds [14, 34]. Monitoring programmes are needed for a better understanding of PFAS levels in the aquatic environment – particularly in drinking water source areas – and their presence in finished drinking waters in order to help the regulatory process and establish better protection of the ecosystem and human health [35 – 37]. A recently published proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the quality of water intended for human consumption included 20 PFASs with a parametric value of $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 20 PFASs [38]. In accordance with this the Commission has a period of three years after the Directive comes into effect to update the technical guidelines covering the analytical methods whereby detection limits, parametric values and sampling frequencies must be established.

So far most of the analytical methods to determine PFASs in aqueous matrices have been based on liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) employing solid phase extraction (SPE) [39, 40]. Trace-level extraction and analysis of PFASs in environmental matrices is very challenging as their quantitation in low nanogram-per-liter concentrations in

drinking water typically requires large volumes of sample to be extracted (50–500 mL). Depending on the chain length and functional group present in the molecules, their physicochemical properties can vary greatly, hindering the recovery of all PFASs during the extraction and clean-up processes due to incomplete elution, breakthrough and/or volatilization during solvent exchange. Moreover, due to the presence of fluorinated polymers in materials and equipment commonly used in laboratories, sample manipulation and treatment increase the risk of sample contamination. On-line SPE-LCMS/MS methods have been developed for determining PFASs in water samples as their full automation reduces the labour involved in off-line SPE while minimizing sample manipulation and treatment, thus increasing analytical throughput [41 - 45]. This methodology also reduces the sample volume, since in a typical on-line SPE the preconcentrated volumes required are much lower (1-10 ml) than in an off-line SPE. In addition, analyte loss is reduced as desorption of the analytes is performed with the mobile phases and the gradient elution used to perform the chromatographic separation, so the whole eluate goes into the analytical column with no need for extract evaporation.

Large-volume direct injection of samples (LVDI) is an alternative approach that

allows an increase in sample throughput when compared with both off-line and on-line SPE without the need for extra equipment and materials. The LVDI technique involves the injection of sample volumes greater than 10% of the analytical column void volume (typically from 100 to 1800 μL) [46, 47]. With this methodology the whole sample is transferred directly to the analytical column, avoiding the use of SPE cartridges and solvents and eliminating the analyte loss intrinsic to extraction procedures. This methodology also minimizes sample contamination due to its minimal sample manipulation and treatment and has been applied in several studies reported in the literature for the determination of different types of micropollutant in aqueous samples, including PFASs [48 – 50]. Matrix effects (ME), which can affect the sensitivity, selectivity and reproducibility of an analytical method, are reported for both LVDI and SPE methodologies [51], and despite the absence of extraction and clean-up steps when using the LVDI approach, there are studies that demonstrate that SPE does not reduce matrix effects more than direct analysis by LVDI [52].

Given this context, the aim of the present study is to develop and validate a rapid, simple analytical method based on the LVDI approach for determining the dissolved fraction of 18 PFASs in aqueous samples that makes it possible

to monitor PFASs in water intended for human consumption at low and sub $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ levels. To this end the compounds selected for the study were 10 perfluorocarboxylic acids and 6 perfluorosulfonic acids that are included in the new proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the quality of water intended for human consumption [37], along with 1 fluorotelomer sulfonic acid and 1 perfluoroether carboxylic acid, since these are commonly used as PFOS alternatives in various applications [53, 54]. The method was then applied using water samples collected from the influent and effluent of a drinking water treatment plant (DWTP) to determine the presence of the target PFASs in both the drinking water source and the resulting drinking water. The method was also applied to tap water samples collected from houses that receive water from the DWTP and to the bottled water of five different commercial brands. The results were then compared.

2. Materials and methods

2.1. Reagents and standards

Methanol (MeOH), water, ammonium acetate and formic acid, all of LC-MS grade, were purchased from Chem-Lab (Zedelgem, Belgium). Stock standards of perfluoro-2-propoxypropanoic acid (PFPrOPrA), perfluorobutanoic acid

(PFBA), perfluoropentanoic acid (PFPeA), perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluoroheptanoic acid (PFHpA), perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorononanoic acid (PFNA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) were purchased from Dr. Ehrenstorfer (Augsburg, Germany). Stock standards of nonafluoro-1-butanefluorobutanoic acid (PFBSa), 2- (perfluorohexyl) ethane-1-sulfonic acid (6:2 FTSA), perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) and perfluorododecanoic acid (PFDoA) were purchased from Lab Mix 24 (Hamminkeln, Germany). Stock standards of perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), perfluorodecane sulfonic acid (PFDS), perfluoropentane sulfonic acid (PFPS) and perfluorononane sulfonic acid (PFNS) were purchased from Cambridge Isotope Laboratories (Andover, USA). All compounds had a chemical purity of 95.0% or higher. Spiking solutions were prepared at a concentration of $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ in MeOH and stored in glass vials with screw tops with aluminium lining at -21°C . Working mixtures of all PFASs were prepared daily in MeOH or water at an appropriate concentration to prepare the standards and spike the samples.

2.2. Sample collection

Water samples from the DWTP were collected at their influent and effluent

between January and April 2020. The DWTP is located in L'Ampolla, in southern Catalonia (Spain), and collects water from the River Ebro in Campredó. It can process up to $4 \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$ with the conventional treatment, including pH adjustment with CO_2 , pre-oxidation with ozone, coagulation, flocculation, decantation, sand filtration, post-oxidation with ozone, granular activated carbon filtration (GAC) and final chlorination with NaClO . Tap water was collected from seven different houses that receive water from the DWTP. Grab samples were collected in 250 mL amber glass bottles equipped with screw top with aluminium lining. Before sample collection, the bottles were pre-rinsed with sample three times. $250 \mu\text{L}$ of sodium thiosulfate 0.1 M was added to the samples collected at the effluent of the DWTP and the tap water to prevent further reaction with sodium hypochlorite. If samples could not be analysed the same day they were collected, they were stored at $3 \pm 2^\circ\text{C}$ until analysis. Bottled water from five commercial companies, whose spring water comes from different sources, were purchased from a supermarket. To prevent particles from interfering with the analysis and causing damage to sensitive instrumentation, the samples were filtered with regenerated cellulose (RC) syringe filters $0.45 \mu\text{m}$ (Chromafil, USA). This filter was selected as it has been reported that the loss of most of the PFASs included in this study are low

or negligible in this type of filter material [55]. As the filtration step removes suspended particulate matter from the sample, it is important to mention that only the dissolved fraction of the PFASs has been determined. In this regard, it has been reported that the compounds evaluated in this study are almost completely partitioned in the dissolved phase [56], so the analysis of the dissolved fraction provides a realistic picture of their presence in the aquatic environment.

2.3 Equipment and chromatographic conditions

2.3.1 Large volume direct injection (LVDI)

LVDI liquid chromatography analyses were performed using an Agilent chromatographic system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipped with a 1260 HiP degassing unit, 1260 binary pump, 1260 multisampler (equipped with a 900- μL syringe, a 900- μL sample loop, a 100- μL analytical head and an injection valve) and a 1260 thermostatted column compartment. An analytical LC column (Poroshell 120 EC-C18, 4.6 \times 100 mm \times 2.7 μm) was used as a delay column and installed between the mobile phase mixing chamber and the sample injector, to separate the background contamination from the target PFASs present in the sample.

The analytes were chromatographically separated with a Poroshell 120 EC-C18 (3 \times 100 mm \times 2.7 μm) equipped with a Poroshell 120 EC-C18 (3 \times 5 mm \times 2.7 μm) guard cartridge kept at 40 °C. The mobile phase consisted of (A) water with 5 mM ammonium acetate and (B) MeOH. The elution gradient conditions were as follows: 2% B maintained for 4 min, increased to 40% over 2 min, increased to 90% over 9 min, after which 100% B was maintained for 5 min and returned to initial conditions over 0.5 min and held for 3 min in order to start the re-equilibration of the analytical column. The re-equilibration of the column was finished while the next sample was being loaded into the sample loop. During the first 10 min, the flow from the analytical column was diverted to waste through a divert valve located between the analytical column and the ESI source. The total run time for each injection was 25 min. The flow rate was kept at 0.350 ml·min⁻¹ throughout the run, and the sample volume injected was 900 μL .

2.3.2 MS/MS determination

The chromatographic system was coupled to an Agilent 6470 triple quadrupole mass spectrometer (Agilent Technologies) equipped with an electrospray ionization source (ESI). The ESI operated in negative ionization mode using the deprotonated molecules [M-H]⁻ as the precursor ions. The

optimized source conditions were: drying gas (N_2) temperature at 250 °C, drying gas flow at 10 L·min⁻¹, sheath gas (N_2) temperature 400 °C, sheath gas flow 12 L·min⁻¹, capillary at 2000 V, nebulizer at 15 psi and nozzle voltage at 0 V. MS/MS analysis was carried out using dynamic multiple reaction monitoring (dMRM). The two most intense transitions for each compound were selected (except for PFBA and PFPeA, in which only one transition could be used); the most intense one was used for quantification (Q) and the other as a qualifier (q) for confirmation purposes. A summary of the optimized compound-dependent MS parameters is given in **Table S1** in the supplementary information.

2.4. Analytical batch QC and reporting criteria

Eight-point matrix-matched calibration curves were performed for each matrix (influent, effluent and bottled water) at the beginning of the sample batch, from the MQL of each analyte covering two orders of magnitude (tap water was quantified using calibration curves performed with effluent water). Accuracy criterion for continuous calibration points was $\pm 20\%$. Quality controls (QCs) consisting of influent and effluent water spiked at the second calibration level (0.2, 0.5, 1 and 2.5 ng·L⁻¹ depending on the analyte) were analysed every ten sample injections,

and recoveries in the range 70–120% were considered satisfactory. In order to rule out any possible system contamination, instrumental blanks (the gradient program with no injection) were included in each injection batch. In addition, two blanks consisting of LC grade water were injected after each QC injection to control and prevent sample contamination. Commission decision 2002/657/EC criteria were followed to confirm the presence of the target analytes in the water samples. The tolerance within the retention time of an analyte present in a water sample compared to that of a reference standard was therefore set at $\pm 2.5\%$, and the relative abundance of the two selected transitions (q/Q ratio) set at $\pm 20\%$ [57]. Possible false positives due to contamination were mitigated by censoring analyte signal in samples which were not four times greater than the signals measured in corresponding blanks.

3. Results and discussion

3.1. Background elimination

Background contamination is a major challenge in the trace analysis of PFASs. Sources of instrumental and procedural blank contamination have already been described, as well as the techniques for reducing it [58, 59]. In the present study, in order to reduce procedural blank contamination, the septum of the vials

was removed, the use of fluoropolymer materials was avoided during all preparations and storage, and all the material used was rinsed three times with methanol before use and dried in an oven at 100 °C. To reduce instrumental background contamination, an analytical HPLC column (Agilent Poroshell 120 EC–C18, 4.6 × 100 mm × 2.7 µm) was installed after the mixing valve of the binary pump and before the autosampler to reduce interferences from the solvent delivery system. This is common practice in the determination of PFASs, flame retardants and plasticizers [50, 60, 61].

3.2. LVDI optimization

Based on the literature, methanol and water with ammonium acetate 5 mM were selected as the organic and aqueous mobile phase respectively [62]. A Poroshell 120 EC–C18 (3 × 100 mm × 2.7 µm) analytical column was used for the chromatographic separation of the target analytes. The gradient profile used was based on a published HPLC method [60] that reported an improvement in the peak shape of short-chain PFASs when compared with a linear gradient. Three different injection volumes (500 µL, 750 µL and 900 µL) were tested in LC grade water and influent and effluent water from a DWTP to evaluate the effect of directly injecting an increasing volume on the response of the target analytes in the

different matrices. To this end, standards and influent and effluent water spiked at 50 ng·L⁻¹ were injected at the three injection volumes evaluated, and as can be expected, increasing the injection volume increased the response of all target analytes in the matrices studied. Nevertheless, suppression of signal was observed for some compounds in influent and effluent water when compared with the injection of standards (see Fig. S1 in the supporting information). In order to evaluate the effect of increasing the injection volume on signal suppression, another set of experiments were performed, and the responses obtained with the injection of 750 µL (spiked at 60 ng·L⁻¹) and 900 µL (spiked at 50 ng·L⁻¹) were compared with that obtained with the injection of 500 µL (spiked at 90 ng·L⁻¹) in each different matrix and the results presented as relative responses. As can be observed in Fig. 1, relative responses in the three evaluated matrices were in the range 85–112% for the injection of 750 µL and between 86 and 115% for the injection of 900 µL, indicating that the increase in injection volume in the evaluated range did not significantly affect suppression of the analyte responses within the same matrix. Considering these results, 900 µL was selected as the most suitable injection volume as it gives the highest response for all analytes, without increasing signal suppression.

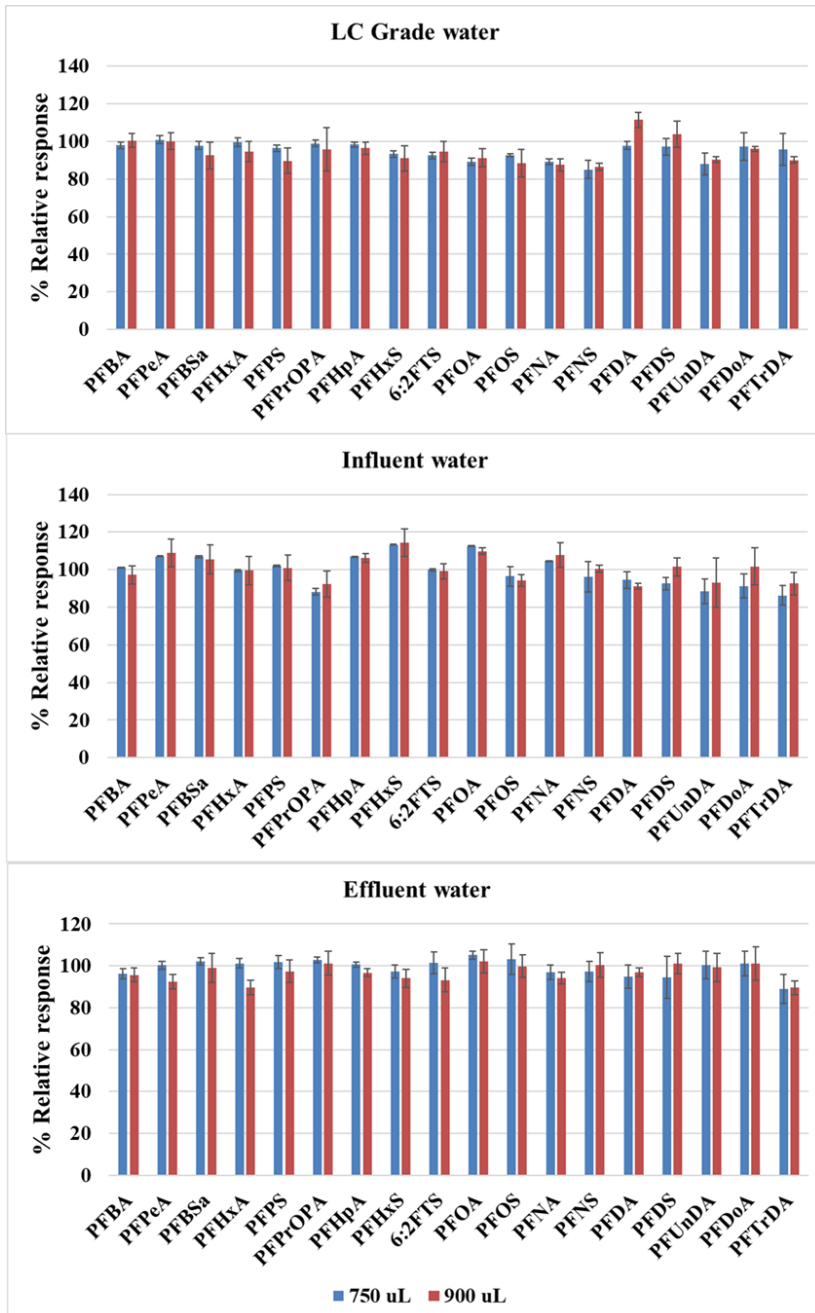


Fig. 1 Relative responses of target analytes with different injection volumes in the different studied matrices. Injections performed in triplicate. Error bars correspond to standard deviation.

Another important factor that determines the maximum volume that can be directly injected is the analyte peak dispersion, since this affects the selectivity and sensitivity of separation methods. Deterioration of the peak shape of analytes caused by the injection of high volumes is dependent on many parameters, such as the volume injected, the analyte's physicochemical properties and the sample's pH [63]. The LVDI method developed in this study revealed an absence of peak broadening for all compounds in the three evaluated matrices, even with the direct injection of 900 μL , except for the PFBA compound. It is known that band-spreading effects are more pronounced in early-eluting analytes, since they are poorly retained in the analytical columns and this hinders their focalization. For PFBA, a slight deterioration in the peak shape was observed with the increase in the sample injection volume (Fig. 2).

The draw speed was set at 500 $\mu\text{L min}^{-1}$ with a post-time of 20 s after each draw to prevent vacuum build-up in the vials. Although 3 min were enough to transfer the sample from the 900 μL sample loop to the analytical column, the injection valve was kept in the main pass position for the first 4 min to wash the injection system to prevent carry-over. To minimize the total run time, the valve was then switched to the bypass position because this decreases the time

required for the gradient to reach the analytical column. To protect the ionization source from the polar and salt components present in the sample, the first 10 min were sent to waste through a two-position six-port valve installed before the ionization source.

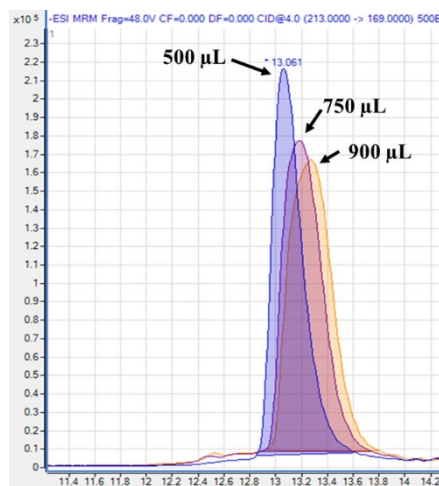


Fig. 2 Peak shape of PFBA with different injection volumes (50 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ standard).

3.3 LVDI quality parameters

In this study the matrix effect on ionization efficiency was quantified using calibration curves prepared with standard solutions, influent water and effluent water ($n = 5$). Seven spiking levels were used: 1, 2.5, 5, 10, 25, 50 and 100 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$. The extent of ME was calculated in accordance with the following equation:

$$ME\% = \frac{m_{\text{sample}}}{m_{\text{standard}}} \cdot 100$$

where m_{sample} is the slope of the calibration curve obtained in matrix, and m_{standard} is the slope of the calibration curve prepared with standards. Thus ME% values near to 100% indicated there is no ME or its insignificant, and values outside the range from 80% to 120% were considered as significant ME% [64] (Table 1a and 1b).

Fig. 3 shows matrix/solvent slope ratios for each analyte in influent and effluent water. Signal suppression or enhancement was considered negligible if the value was between 0.8 and 1.2, which corresponds to a ME% < 20%. Values between 0.6 and 0.8, which corresponds to a signal suppression between 20 and 40%, indicate moderate signal suppression and values < 0.6 (signal suppression > 40%) indicate strong signal suppression [65, 66]. It can be observed that for PFPS, PFProPrA,

PFHpA, PFHxS, 6:2 FTS and PFTTrDA the matrix effects are negligible in both influent and effluent water. However, PFOS, PFNA, PFNS, PFDA, PFDS and PFUnDA underwent strong signal suppression in the two matrices. PFBA and PFDoA experienced strong and moderate signal suppression in influent and effluent water respectively, and for the compounds PFPeA, PFBSa, PFHxA and PFOA moderate signal suppression was observed in influent water while negligible matrix effects were obtained in effluent water. To compensate for this effect, matrix-matched calibration curves were performed in influent and effluent water and used for quantification in the present study. The linearity of the response was studied at seven different concentrations, covering two magnitude orders (1 to 100 ng·L⁻¹), with a coefficient of regression ≥ 0.997 and residuals < 20%.

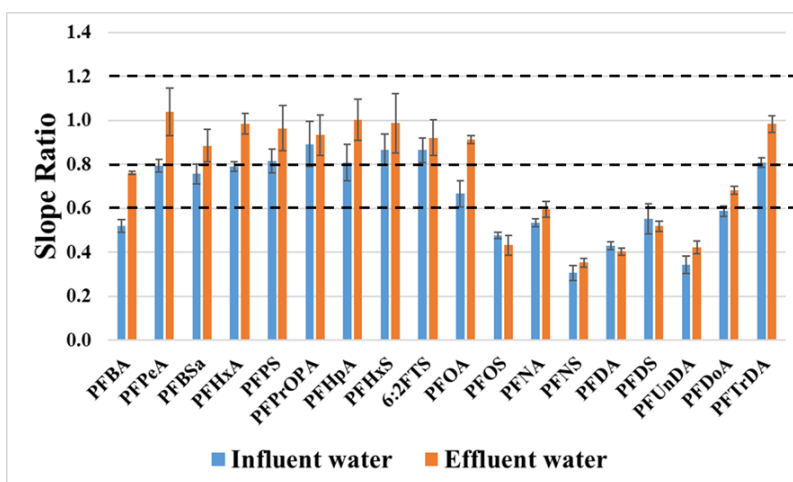


Fig. 3 Slope ratios between matrix-matched and solvent calibration of the target PFASs in influent and effluent water samples (n = 5). Error bars represent standard deviation.

Instrumental detection limits (IDLs) and instrumental quantitation limits (IQLs) were established as the concentration giving a signal-to-noise ratio (S/N) ≥ 3 and 10 respectively, in standard solution by replicated ($n = 5$) (Table 1). Method detection limits (MDLs) and method quantitation limits (MQLs) were calculated in accordance with the following equations to incorporate the effect of the matrix to method sensitivity [50]:

$$MDLs = \frac{IDLs \cdot 100}{ME\%}$$

$$MQLs = \frac{IQLs \cdot 100}{ME\%}$$

Good sensitivities were achieved for all the investigated compounds, with MQLs in the range $0.1 - 2.0 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ in both influent and effluent water. The MQL obtained for PFOS in influent water ($0.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) was lower than the European EQS stipulated for inland waters ($0.65 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), which is considered a challenging limit for every LC-MS analytical method [43, 44, 50].

The accuracy and precision of the method were evaluated in influent and effluent water at two concentrations (5 and $75 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$; $n = 5$). The results obtained were satisfactory for all compounds at the two concentration levels, with accuracies between 87 and

112% in influent water and 91–114% in effluent water. Precision, expressed as relative standard deviation (%RSDs), was in the range 3 - 18% in both influent and effluent water (Table 1a and 1b).

3.4 Method comparison

Various LC-MS/MS methods for the determination of PFASs in aqueous samples have been reported in the literature. The comparison of these methods regarding sensitivity, precision and analytical throughput is complicated because of the number of analytes included, different injection volumes and the different sample preparation approaches used (i.e. off-line SPE, on-line SPE, LVDI ...). In this section, the main characteristics of the analytical method herein proposed is compared with previously published high-throughput methods using the same approach (LVDILC-MS/MS) or on-line SPE-LC-MS/MS (Table 2). Off-line SPE methods were excluded as they cannot be considered high-throughput methods, due to that the pre-concentration step is performed manually.

Regarding sensitivity, our method represented a general improvement in comparison with previously published on-line SPE methods for determining PFASs in aqueous matrices [43, 45] despite the fact that only 0.9 mL were injected instead of the 5 mL required in those methods. The difference in sensi-

Table 1a Quality parameters of the method in influent water. IDL, IQL, MDL and MQL in ng·L⁻¹.

	Influent water									
	IDL (n = 5)	IQL (n = 5)	MDL	MQL	%Accuracy 5 ng·L ⁻¹ (n = 5)	%RSD 5 ng·L ⁻¹ (n = 5)	Accuracy 75 ng·L ⁻¹ (n = 5)	%RSD 75 ng·L ⁻¹ (n = 5)	ME %	
PFBA	0.25	0.5	0.5	1.0	91	4	97	7	52	
PFPeA	0.1	0.25	0.1	0.3	90	10	90	9	79	
PFBS ^a	0.05	0.1	0.1	0.2	91	8	93	11	76	
PFHxA	0.1	0.25	0.1	0.3	92	7	88	11	79	
PFPS	0.25	0.5	0.30	0.6	89	8	97	12	82	
PFPrOPrA	0.1	0.25	0.1	0.3	99	13	95	8	89	
PFHpA	0.05	0.1	0.05	0.1	100	15	96	17	81	
PFHxS	0.25	0.5	0.3	0.6	91	8	96	9	87	
6:2 FTS	0.1	0.25	0.1	0.3	89	7	106	5	86	
PFOA	0.1	0.25	0.2	0.4	91	6	98	10	67	
PFOS	0.1	0.25	0.2	0.5	93	7	101	4	48	
PFNA	0.05	0.1	0.1	0.2	87	4	95	13	53	
PFNS	0.1	0.25	0.3	0.8	103	16	111	11	31	
PFDA	0.1	0.25	0.2	0.6	95	9	105	10	43	
PFDS	0.5	1	1.0	2.0	103	10	103	6	55	
PFUnDA	0.25	0.5	0.7	1.5	100	17	112	3	34	
PFDoA	0.1	0.25	0.2	0.4	96	18	109	5	59	
PFTrDA	0.25	0.5	0.3	0.6	94	10	106	7	80	

IDL: instrumental detection limit; IQL: instrumental quantitation limit; MDL: method quantitation limit;

MQL: method detection limit; %RSD; %relative standard deviation; ME%; % matrix effect.

Table 1b Quality parameters of the method in Effluent water. IDL, IQL, MDL and MQL in ng·L⁻¹.

	Effluent water									
	IDL (n = 5)	IQL (n = 5)	MDL	MQL	%Accuracy 5 ng·L ⁻¹ (n = 5)	%RSD 5 ng·L ⁻¹ (n = 5)	Accuracy 75 ng·L ⁻¹ (n = 5)	%RSD 75 ng·L ⁻¹ (n = 5)	ME %	
PFBA	0.25	0.5	0.3	0.6	103	4	106	5	76	
PFPeA	0.1	0.25	0.1	0.25	98	10	99	9	104	
PFBS ^a	0.05	0.1	0.05	0.1	95	9	95	10	88	
PFHxA	0.1	0.25	0.1	0.25	96	9	91	6	99	
PFPS	0.25	0.5	0.25	0.5	96	12	95	10	96	
PFPrOPrA	0.1	0.25	0.1	0.25	94	13	90	9	93	
PFHpA	0.05	0.1	0.05	0.1	96	10	92	11	100	
PFHxS	0.25	0.5	0.25	0.5	92	11	96	11	99	
6:2 FTS	0.1	0.25	0.1	0.3	99	10	114	17	92	
PFOA	0.1	0.25	0.1	0.3	92	9	95	13	91	
PFOS	0.1	0.25	0.25	0.6	95	14	101	8	43	
PFNA	0.05	0.1	0.1	0.2	93	10	101	5	60	
PFNS	0.1	0.25	0.3	0.7	94	9	104	4	35	
PFDA	0.1	0.25	0.25	0.6	95	13	107	7	40	
PFDS	0.5	1	1.0	2.0	96	12	107	9	52	
PFUnDA	0.25	0.5	0.6	1.2	93	7	101	3	42	
PFDoA	0.1	0.25	0.15	0.4	95	12	110	7	68	
PFTrDA	0.25	0.5	0.25	0.5	113	5	100	6	98	

IDL: instrumental detection limit; IQL: instrumental quantitation limit; MDL: method quantitation limit;
 MQL: method detection limit; %RSD; %relative standard deviation; ME%; % matrix effect.

tivity was especially remarkable when the method proposed herein was compared with that of Llorca et al. [42], who reported MQLs in the range 0.90–50 ng·L⁻¹. Regarding precision, inter-day and intra-day variations higher than >20% were frequently reported for on-line SPE methodologies. For instance, Llorca et al. [42] reported interday RSD% >20% for 17 out of the 21 studied PFASs and Mazzoni et al. [43] reported inter-day RSD% as high as 65% for PFDoA. Total run times of those methods are comparable to the obtained for our method, with the exception of the method developed by Barreca et al. [45] with a total run time of only 12 min, probably due to that elution was performed with a flow rate of 1.6 mL·min⁻¹.

The LVDI approach was employed by Ciofi et al. [50] for the determination of nine PFASs in different aqueous matrices. Despite the fact that the volume injected was only 0.1 mL, the MQLs obtained were similar to those obtained with our method, with intraday and inter-day precision <5.7%. In general, higher RSDs% were observed in our method, which could be attributed to the injector precision due to the high injection volume used. Schultz et al. [48] also employed the LVDI approach for the analysis of selected PFASs in wastewaters, with

sensitivity and analysis time comparable to those achieved in our method.

with previously published high-throughput methods for determination of PFASs												
MQL (ng·L ⁻¹)												[Reference]
PFBsA	PFHxA	PFHpA	PFHxS	6:2FTS	PFOA	PFOS	PFNA	PFDA	PFDS	PFUnDA	PFDoA	
0.2	0.3	0.1	0.6	0.3	0.4	0.5	0.2	0.6	2.0	1.5	0.4	This Study
0.7	0.5	0.5	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	n.i.	n.i.	[48]
0.033	1.0	0.42	0.03	n.i.	0.3	0.17	0.61	0.13	n.i.	n.i.	n.i.	[50]
8.2	50	17	0.90	n.i.	2.8	1.3	6.3	8.0	1.2	3.9	12	[42]
2.0	2.0	2.0	2.0	n.i.	2.0	2.0	2.0	2.0	n.i.	1.0	1.0	[43]
1.0	1.0	1.0	1.0	n.i.	1.0	0.2	1.0	5.0	n.i.	5.0	5.0	[45]

Table 2 Comparison of main characteristics of the method herein proposed

Technique	Sample Volume (mL)	Analysis Time (min)	PFASs	
			PFBA	PFPeA
LVDI-LC-MS/MS	0.9	25.0	1.0	0.3
LVDI-LC-MS/MS	0.5	20.0	n.i.	n.i.
LVDI-UHPLC-MS/MS	0.1	20.0	n.i.	0.38
On-line SPE LC-MS/MS	5.0	16.25	26	38
On-line SPE LC-MS/MS	5.0	16.5	2.0	2.0
On-line SPE LC-MS/MS	5.0	12.0	5.0	1.0

n.i. not included in the study

3.5. Analysis of water samples

The LVDI method developed was used to evaluate the presence of PFASs in 23 influent and 23 effluent water samples collected from a DWTP between January and April 2020. The method was also applied to 8 tap water samples and 5 bottled waters. Matrix matched calibration curves were performed at the beginning of each sample batch, with residuals between $\pm 20\%$ between adjacent calibration points. The overall QCs recoveries in the spiked samples for most of the analytes were in the range

70–120% for all QCs injected. Background signals were not observed in instrumental blanks. Although no peaks corresponding to target analytes were observed in most of the LC-grade blank injections, in some cases slight contamination for short-chain PFASs was observed, but in all cases with signals below the MDLs.

3.5.1 Occurrence of selected PFASs in influent water

From the 18 analytes included in this study, 11 were detected in effluent water samples at frequencies between 35 and 100% (**Table 3**). PFBA, PFPeA, PFBSa and 6:2 FTS were detected in all the samples. PFOA, PFHxA, PFOS, PFHxS and PFHpA were the next most frequently found chemicals, with detection rates of 96%, 91%, 87%, 65% and 61% respectively. PFNA and PFDA had a lower detection frequency (43% and 35% respectively). PFBA and PFPeA were also the compounds most frequently observed in another study performed on the River Ebro [67]. The maximum concentrations measured in samples were for PFBA ($23.8 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), followed by PFOS ($4.3 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), PFHxA ($3.1 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), PFHpA ($2.6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), PFOA ($2.6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) and PFPeA ($2.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$). In agreement with our results, Lorenzo et al. [67] reported PFBA as the PFAS found at the highest concentration in the River Ebro. The mean relative abundance of each individual compound was

calculated as a percentage of 18PFASs. The most abundant perfluorinated chemical was by far PFBA (48%), followed by PFPeA (9%), PFHxS (8%), PFOS (7%), PFOA (6%) and PFHxA (6%). The highest concentration level found for the sum of the 18 PFASs in a sample was $32.0 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, which is beyond the parametric value of $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ for the sum of the 20 PFASs included in the proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the quality of water intended for human consumption [38].

The fact that all the PFASs measured in this study are in the low or sub $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ level indicates that there is no large point source contamination in this part of the Ebro. These low levels may result from diffuse sources, such as the long-range atmospheric transport and deposition of PFSAs, PFCAs and their precursors (i.e. fluorotelomer alcohols or carboxylic acids or fluorotelomer unsaturated carboxylic acids) [68 - 71]. Although 6:2 FTS cannot be considered volatile, long-range atmospheric transport cannot be discarded and needs to be further investigated. Short-chain compounds PFBA, PFPeA, PFBSa, PFHxA and PFHpA were observed among the most abundant PFASs, pointing to the gradual replacement of long-chain substances with shorter chain substitutes in industrial manufacturing [10].

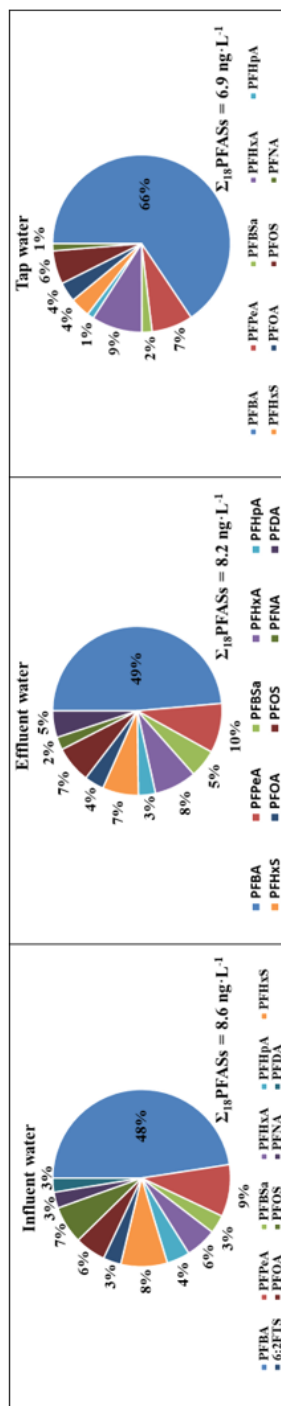


Fig. 4 Relative mean abundance of detected PFASs and sum of mean concentrations in influent, effluent and tap water.

Table 3 Summary of PFASs occurrence in water samples collected at the influent and the effluent of a DWTP tap water and bottled water.

	Influent water (n =23*; n = 5**)					Effluent water (n =23*; n = 5**)				
	DF %	QF %	Abundance %Σ ₁₈ PFASs	Max ng·L ⁻¹	Mean ng·L ⁻¹	DF %	QF %	Abundance %Σ ₁₈ PFASs	Max ng·L ⁻¹	Mean ng·L ⁻¹
PFBA*	100	100	48	23.8	4.1	100	100	49	20.4	4.2
PFPeA*	100	91	9	2.5	0.86	100	96	10	2.3	0.89
PFBS ^a *	100	91	3	0.57	0.32	100	100	5	3.2	0.54
PFHxA*	91	57	6	3.1	0.54	100	87	8	2.2	0.72
PFPS**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFProPrA**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFHpA*	61	35	4	2.6	0.44	100	70	3	1.9	0.28
PFHXS*	65	39	8	1.7	0.73	35	30	7	2.5	0.63
6:2 FTS*	100	48	3	0.9	0.32	0	0	0.0	n.d	n.d
PFOA*	96	48	6	2.6	0.51	91	43	4	0.77	0.34
PFOS*	87	22	7	4.3	0.69	65	13	7	3.9	0.62
PFNA*	43	26	3	0.58	0.33	39	22	3	0.54	0.24
PFNS**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFDA*	35	13	3	0.73	<MQL	43	13	5	1.0	<MQL
PFDS**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFUnDA**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFDoA**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d
PFTTrDA**	0	0	0	n.d	n.d	0	0	0.0	n.d	n.d

Table 3 (Continued)

	Tap water (n = 7)				Bottled water (n = 5)			
	DF %	QF %	Abundance % Σ_{18} PFASs	Mean ng·L ⁻¹	DF %	QF %	Abundance % Σ_{18} PFASs	Mean ng·L ⁻¹
PFBA*	100	100	66	4.5	100	100	69	2.4
PFPeA*	42	26	7	1.1	100	20	4	<MQL
PFBS**	57	14	2	0.33	60	20	1	<MQL
PFHxA*	100	100	9	0.63	100	60	7	0.25
PFPS**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFPtPrA**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFHpA*	29	14	1	0.12	40	0	<1	<MQL
PFHXS*	57	0	4	<MQL	40	0	3	<MQL
6:2 FTS*	0	0	0	n.d	60	0	5	<MQL
PFOA*	100	57	4	0.38	100	60	7	<MQL
PFOS*	86	57	6	0.70	40	0	3	<MQL
PFNA*	29	0	1	<MQL	40	0	1	<MQL
PFNS**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFDA*	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFDS**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFUnDA**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFDoA**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d
PFTTrDA**	0	0	0	n.d	0	0	0	n.d

* Compounds determined in 23 samples; ** Compounds determined in 5 samples; DF: detection frequency (% of samples \geq MDL); QF: quantification frequency (% of samples \geq MQL); Abundance Σ_{18} PFASs: mean relative abundance; Min: minimum concentration observed (ng·L⁻¹); Max: maximum concentration observed (ng·L⁻¹); Mean: average concentration; n.d: non detected; <MQL: concentration between the MDL and the MQL.

3.5.2. Occurrence of selected PFASs in effluent water

The presence of PFASs in the effluent water of the DWTP is similar to that obtained in the influent water (**Fig. 4**). The sum of the mean concentrations of the target PFASs determined in the influent ($8.6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) and the effluent ($8.2 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) are very close, indicating that these compounds are either not removed or poorly removed during drinking water treatment. The literature reports a positive correlation between PFASs concentrations in the influent and effluent water from DWTPs, with levels in the raw water sometimes being identical to those in the drinking water produced [19], which is in agreement with the results obtained in this study.

Our results reveal that only 6:2 FTS was effectively removed in the DWTP, since this compound, which was detected in all the influent samples, was not detected in any of the effluent samples. Xiaoling et al. [72] reported that 6:2 FTS can be degraded into PFHpA or PFHxA through advanced oxidation processes (AOP) like ozonation, so the ozonation treatment applied in the DWTP involved in this study was probably responsible for eliminating this compound.

3.5.3 Occurrence of selected PFASs in tap and bottled water

It is generally accepted that the contamination of tap water is related to contamination in the source. The tap water samples evaluated in this study were collected from houses that receive water from the effluent of the DWTP discussed in the previous paragraph. As can be observed in **Fig. 4**, the relative abundance profiles of PFASs found in tap waters are similar to those found in the effluent of the DWTP. All the perfluorochemicals detected in the effluent of the DWTP were detected in tap waters, with the exception of PFDA. In this study PFBA was the most abundant PFAS, followed by PFHxA and PFOS. In agreement with our results, Enderlick et al. [73] reported PFBA and PFOS as being the most abundant compounds in Turkish tap waters, followed by PFBSa, PFHpA and PFHxA. Kaboré et al. [12] also reported PFBA and PFOS as being the most abundant compounds in tap water samples from Canada and other countries.

As regards bottled waters, the concentrations and detection frequencies of PFASs are shown in **Table 3**. The most frequently detected PFASs in bottled waters were PFBA, PFPeA, PFHxA and PFOS. As for abundance, PFBA was the dominant compound (69%), followed by PFHxA (7%) and PFOA (7%). PFAS detection frequencies and concentration levels in bottled waters were lower than in tap waters,

and similar results have been obtained in other studies conducted in Spain, Canada, France and Turkey [12, 73 – 75].

4. Conclusions

The method proposed in this study for determining PFASs in source and drinking water is fast, simple and easy, since it is based on the direct injection of large-volume water samples with very simple pre-treatment because the river and drinking waters only need to be filtered before injection. The main advantage of this method is the high sensitivity obtained with no need for a pre-concentration step due to the injection of a large volume of sample. Despite some of the compounds experiencing strong signal suppression, the use of matrix-matched calibration curves allowed accurate, precise quantification. Applying the method to waters from the influent of a DWTP that collects water from the River Ebro revealed the presence of short-chain PFASs, with PFBA being the compound found at the highest frequencies and concentrations. Similar concentrations were found in waters collected from the effluent of the DWTP, indicating poor removal of these compounds during the drinking water treatment processes. PFASs were also determined in tap and bottled waters, indicating a widespread presence of these compounds in aquatic compartments.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

CRedit authorship contribution statement

Josep Borrull: Conceptualization, Methodology, Validation, Investigation, Data curation, Writing - original draft, Visualization.

Agustí Colom: Conceptualization, Resources, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Josepa Fabregas: Resources, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Eva Pocurull: Conceptualization, Methodology, Writing - original draft, Visualization, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Francesc Borrull: Conceptualization, Methodology, Writing - original draft, Visualization, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, the Agencia Estatal de Investigación (AEI) and the European Regional

Development Fund (ERDF) ([CTQ2017-84373-R](#)). The authors also thank the support of Pla de Doctorats Industrials (DI) of the University and Research Secretary of the Economy and Knowledge Department of the Generalitat de Catalunya.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.chroma.2020.461485](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461485).

References

- [1] R.C. Buck, J. Franklin, U. Berger, J.M. Conder, I.T. Cousins, P. De Voogt, A.A. Jensen, K. Kannan, S.A. Mabury, S.P.J. van Leeuwen, Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins, *Integr. Environ. Assess. Manag.* 7 (2011) 513 - 541.
- [2] The organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), OECD Ser. Risk Manag. 2018, 2018.
- [3] M. Kotthoff, J. Müller, H. Hurling, M. Schlummer, D. Fiedler, Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in consumer products, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22 (2015) 14546-14559.
- [4] I.T. Cousins, R. Vestergren, Z. Wang, M. Scheringer, M.S. McLachlan, The precautionary principle and chemicals management: The example of perfluoroalkyl acids in groundwater, *Environ. Int.* 94 (2016) 331-340.
- [5] L. Ahrens, Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate, *J. Environ. Monit.* 13 (2011) 20-31.
- [6] S. Valsecchi, M. Rusconi, M. Mazzoni, G. Viviano, R. Pagnotta, C. Zaghi, G. Serrini, S. Polsello, Occurrence and sources of perfluoroalkyl acids in Italian river basins, *Chemosphere* 129 (2015) 126-134.
- [7] S. Castiglioni, S. Valsecchi, S. Polesello, M. Rusconi, M. Melis, M. Palmiotto, A. Manenti, E. Davoli, E. Zuccato, Sources and fate of perfluorinated compounds in the aqueous environment and in drinking water of highly urbanized and industrialized area in Italy, *J. Hazard. Mater.* 282 (2015) 51-60.
- [8] C.-G. Pan, Y.-S. Liu, G.-G. Ying, Perfluoroalkyl substances (PFASs) in wastewater treatment plants and drinking water treatment plants: Removal efficiency and exposure risk, *Water Res.* 106 (2016) 562-570.
- [9] X.C. Hu, D.Q. Andrews, A.B. Lindstorm, T.A. Burton, L.A. Schaidler, P. Grandjean, R. Lohmann, C.C. Carignan, A. Blum, S.A. Balan, C.P. Higgins, E.M. Sunderland, Detection of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in U.S. Drinking Water Linked to Industrial Sites, Military Fire Training Areas, and Wastewater Treatment Plants, *Environ. Sci. Technol. Lett.* 3 (2016) 344-350.

- [10] L. Gobelius, J. Hedlund, W. Dürig, R. Tröger, K. Lilja, K. Wiberg, L. Ahrens, Per- and polyfluoroalkyl substances in Swedish groundwater and surface water: implications for Environmental Quality Standards and Drinking Water Guidelines, *Environ. Sci. Technol.* 52 (2018) 4340-4349.
- [11] C. Gallen, G. Eaglesham, D. Drage, T.H. Nguyen, J.F. Mueller, A mass estimate of perfluoroalkyl substance (PFAS) release from Australian wastewater treatment plants, *Chemosphere*, 208 (2018) 975-983.
- [12] H.A. Kaboré, S.V. Duy, G. Munoz, L. Méité, M. Desrosiers, J. Liu, T.K. Sory, S. Sauvé, Worldwide drinking water occurrence and levels of newly-identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, *Sci. Total Environ.* 616-617 (2018) 1089-1100.
- [13] J.S. Boone, C. Vigo, T. Boone, C. Byrne, J. Ferrario, R. Benson, J. Donohue, J.E. Simmons, D.W. Koplin, E.T. Furlong, S.T. Glassmeyer, Per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking waters of the United States, *Sci. Total Environ.* 653 (2019) 359-369.
- [14] Z. Wang, J.C. DeWitt, C.P. Higgins, I.T. Cousins, A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environ. Sci. Technol.* 51 (2017) 2508-2518.
- [15] X. Dauchy, Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water: Current state of the science, *Curr. Opin. Environ. Sci. Health.* 7 (2019) 8-12.
- [16] E.F. Houtz, R. Sutton, J.S. Park, M. Sedlack, Poly- and perfluoroalkyl substances in wastewater: significance of unknown precursors, manufacturing shifts, and likely AFFF impacts, *Water Res.* 95 (2016) 142-149.
- [17] X. Dauchy, V. Boiteux, C. Bach, A. Colin, J. Hemard, C. Rosin, J.-F. Munoz, Mass flows and fate of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the wastewater treatment plant of a fluorochemical manufacturing facility, *Sci. Total Environ.* 576 (2017) 549-558.
- [18] E.M. Sunderland, X.C. Hu, C. Dassuncao, A.K. Tokranov, C.C. Wagner, J.G. Allen, A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects, *J. Expo. Sci. Env. Epid.* 29 (2019) 131-147.
- [19] C. Eschauzier, E. Beerendonk, P. Scholte-Veenendaal, P. de Voogt, Impact of Treatment Processes on the Removal of Perfluoroalkyl Acids from the Drinking Water Production Chain, *Environ. Sci. Technol.* 46 (2012) 1708-1715.
- [20] X. Xiao, B.A. Ulrich, B. Chen, C.P. Higgins, Sorption of Poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) Relevant to Aqueous Film-Forming Foam (AFFF)-Impacted Groundwater by Biochars and Activated Carbon, *Environ. Sci. Technol.* 51 (2017) 6342-6351.
- [21] S. Hurley, E. Houtz, D. Goldberg, M. Wang, J.-S. Park, D.O. Nelson, P. Reynolds, L. Bernstein, H. Anton-Culver, P. Horn-Ross, M. Petreas, Preliminary Associations between the Detection of Perfluoroalkyl Acids (PFAAs) in Drinking Water and Serum Concentrations in a Sample of California women, *Environ. Sci. Technol. Lett.* 3 (2016) 264-269.

- [22] J. Stubleski, S. Salihovic, P.M. Lind, L. Lind, L. Dunder, P. McCleaf, K. Eurén, L. Ahrens, M. Svartengren, B. van Bavel, The effect of drinking water contaminated with perfluoroalkyl substances on a 10-year longitudinal trend of plasma levels in an elderly Uppsala cohort, *Environ. Res.* 159 (2017) 95-102.
- [23] E.R. Daly, B.P. Chan, E.A. Talbot, J. Nassif, C. Bean, S.J. Cavallo, E. Metcalf, K. Simone, A.D. Woolf, Per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure assessment in a community exposed to contaminated drinking water, New Hampshire, 2015, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 221 (2018) 569-577.
- [24] A.D. Benninchooff, G.A. Orner, C.H. Buchner, J.D. Hendricks, A.M. Duffy, D.E. Williams, Promotion of hepatocarcinogenesis by perfluoroalkyl acids in rainbow trout, *Toxicol. Sci.* 125 (2012) 69 -78.
- [25] J.W. Nelson, E.E. Hatch, T.F. Webster, Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population, *Environ. Health Perspect.* 118 (2010) 197-202.
- [26] T.I. Halldorsson, D. Rytter, L.S. Haug, Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study, *Environ. Health Perspect.* 120 (2012) 668-673.
- [27] M.R. Qazi, Z. Xia, J. Bogdanska, The atrophy and changes in the cellular compositions of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to perfluorooctanesulfonate are high-dose phenomena mediated in part by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α), *Toxicology*, 260 (2010) 197-202.
- [28] N.M. Crawford, S.E. Fenton, M. Strynar, E.P. Hines, D.A. Pritchard, A.Z. Steiner, Effects of perfluorinated chemicals on thyroid function, markers of ovarian reserve, and natural fertility, *Reprod. Toxicol.* 69 (2017) 53-59.
- [29] C. Lau, K. Anitole, C. Hodes, D. Lai, A. Pfahles-Hutchens, J. Seed, Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings, *Toxicol. Sci.* 99 (2017) 366 -394.
- [30] European Commission, Directive 2006/122/EC of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 amending for the 30th time Council directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (perfluorooctane sulfonates), *Off. J. Eur. Union* 27 (12) (2006) (L 372/32).
- [31] US Environmental Protection Agency, PFOA stewardship Program, 2006.
- [32] 2013/39/EU, Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, *Off. J. Eur. Commun.* L226/1 (2013) 1-17.
- [33] Inclusion of Substances of Very High Concern in the Candidate List (Decision of the European Chemicals Agency); Document ED/69/2013 – SVHC Article 57d; ECHA – European Chemicals Agency: Helsinki, 2013.

- [34] M. Land, C.A. de Wit, A. Bignert, I.T. Cousins, D. Herzke, J.H. Johansson, J.W. Martin, What is the effect of phasing out long-chain per- and polyfluoroalkyl substances on the concentrations of perfluoroalkyl acids and their precursors in the environment? A systematic review, *Environ. Evid.* (2018) 7:4.
- [35] S. Brendel, É. Fetter, C. Staude, L. Vierke, A. Biegel-Engler, Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and regulatory strategy under REACH, *Environ. Sci. Eur.* 30:9 (2018).
- [36] J. Hartmann, M. van der Aa, S. Wuijts, A.M.R. Husman, J.P. van der Hoek, Risk governance of potential emerging risks to drinking water quality: Analysing current practices, *Environ. Sci. Policy*, 84 (2018) 97-104.
- [37] A. Cordner, V.Y. De la Rosa, L.A. Schaidler, R.A. Rudel, L. Richter, P. Brown, Guideline levels for PFOA and PFOS in drinking water: the role of scientific uncertainty, risk assessment decisions, and social factors, *J. Expo. Sci. Env. Epid.* 29 (2019) 157-171.
- [38] <https://www.consilium.europa.eu/media/42445/st05813-en20.pdf> (Accessed 25 of February 2020).
- [39] Y. Pan, J. Wang, L.W.Y. Yeung, S. Wei, J. Dai, Analysis of emerging per- and polyfluoroalkyl substances: Progress and current issues, *Trends Anal. Chem.* 2019 (Article in press)
- [40] S.F. Nakayama, M. Yoshikane, Y. Onoda, Y. Nishihama, M. Iwai-Shimada, M. Takagi, Y. Kobayashi, T. Isobe, Worldwide trends in tracing poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) in the environment, *Trends Anal. Chem.* 121 (2019) 115410.
- [41] F. Gosetti, U. Chiuminatto, D. Zampieri, E. Mazzucco, E. Robotti, G. Calabrese, M. C. Gennaro, E. Marengo, Determination of perfluorochemicals in biological, environmental and food samples by an automated on-line solid phase extraction ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method, *J. Chromatography A*, 1217 (2010) 7864-7872.
- [42] M. Llorca, M. Farré, Y. Picó, J. Müller, T.P. Knepper, D. Barceló, Analysis of perfluoroalkyl substances in waters from Germany and Spain, *Sci. Total Environ.* 431 (2012) 139-150.
- [43] M. Mazzoni, M. Rusconi, S. Valsecchi, C.P.B. Martins, S. Polesello. An On-line Solid Phase Extraction-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Perfluoroalkyl Acids in Drinking and Surface Waters, *J. Anal. Methods Chem.* (2015) 942016.
- [44]: K. Dasu, S.F. Nakayama, M. Yoshikane, M.A. Mills, J.M. Wright, S. Ehrlich, An ultra-sensitive method for the analysis of perfluorinated alkyl acids in drinking water using a column switching high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A.* 1494 (2017) 46-54.
- [45] S. Barreca, M. Busetto, M. Vitelli, L. Colzani, L. Clerici, P. Dellavedova, Online Solid-Phase Extraction LC-MS/MS: A Rapid and Valid Method for the Determination of Perfluorinated Compounds at Sub ng·L⁻¹

- Level in Natural Water, *J. Chem.* (2018) 3780825.
- [46] A.C. Chiaia, C. Banta-Green, J. Field, Eliminating Solid Phase Extraction with Large-Volume Injection LC/MS/MS: Analysis of Illicit and Legal Drugs and Human Urine Indicators in US Wastewaters, *Environ. Sci. Technol.* 42 (2008) 8841-8848.
- [47] C. Boix, M. Ibáñez, J.V. Sancho, J. Rambla, J.L. Aranda, S. Ballester, F. Hernández, Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Talanta* 131 (2015) 719-727.
- [48] M.M. Schultz, D.F. Barofsky, J.A. Field, Quantitative Determination of Fluorinated Alkyl substances by Large-Volume-Injection Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry-Characterization of Municipal Wastewaters, *Environ. Sci. Technol.* 40 (2006) 289-295.
- [49] V.I. Furdui, P.W. Crozier, E.J. Reiner, S.A. Mabury, Trace level determination of perfluorinated compounds in water by direct injection, *Chemosphere* 73 (2008) S24-S30.
- [50] L. Ciofi, L. Renai, D. Rossini, C. Ancillotti, A. Falai, D. Fibbi, M.C. Bruzzoniti, J.J. Santana-Rodríguez, S. Orlandini, M. Del Bubba, Applicability of the direct injection liquid chromatography tandem mass spectrometric analytical approach to the sub-ng L⁻¹ determination of perfluoro-alkyl acids in waste, surface, ground and drinking water samples, *Talanta* 176 (2018) 412-421.
- [51] F. Busetti, W.J. Backe, N. Bendixen, U. Maier, B. Place, W. Giger, J.A. Field, Trace analysis of environmental matrices by large-volume injection and liquid chromatography-mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* 402 (2012) 175-186.
- [52] W.J. Backe, J.A. Field, Is SPE Necessary for Environmental Analysis? A quantitative Comparison of Matrix Effects from Large-Volume Injection and Solid-Phase Extraction Based Methods, *Environ. Sci. Technol.* 46 (2012) 6750-6758.
- [53] X. Yang, J. Huang, K. Zhang, G. Yu, S. Deng, B. Wang, Stability of 6:2 fluorotelomer sulfonate in advanced oxidation processes: degradation kinetics and pathways, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21 (2014) 4634-4642.
- [54] W.A. Gebbink, L. van Asseldonk, S.P.J. van Leeuwen, Presence of Emerging Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in River and Drinking Water near a Fluorochemical Production Plant in the Netherlands, *Environ. Sci. Technol.* 51 (2017) 11057-11065.
- [55] M. Sorengard, V. Franke, R. Tröger, L. Ahrens, Losses of poly- and perfluoroalkyl substances to syringe filter materials, *J. Chromatogr. A.* 1609 (2020) 460430.
- [56] L. Ahrens, S. Taniyasu, L.W.Y. Yeung, N. Yamashita, P.K.S. Lam, R. Ebinghaus, Distribution of polyfluoroalkyl compounds in water, suspended particulate matter and sediment from Tokyo Bay, Japan, *Chemosphere* 79 (2010) 266-272.
- [57] 2002/657/EC, Decision 2002/657/EC implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, *Off. J. Eur. Commun.* L221/8 (2002) 8-36.

- [58] N. Yamashita, K. Kannan, S. Taniyasu, Y. Horii, T. Okazawa, G. Petrick, T. Gamo, Analysis of Perfluorinated Acids at Parts-Per-Quadrillion Levels in Seawater Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, *Environ. Sci. Technol.* 38 (2004) 5522-5528.
- [59] A.S. Lloyd, V. A. Bailey, S.J. Hird, A. Routledge, D.B. Clarke, Mass spectral studies towards more reliable measurement of perfluorooctanesulfonic acid and other perfluorinated chemicals (PFCs) in food matrices using liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 23 (2009) 2923-2938.
- [60] C. Gremmel, T. Frömel, T.P. Knepper, HPLC-MS/MS methods for the determination of 52 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in aqueous samples, *Anal. Bioanal. Chem* 409 (2017) 1643-1655.
- [61] M. Zhong, T. Wang, C. Qi, G. Peng, M. Lu, J. Huang, L. Blaney, G. Yu, Automated online solid-phase extraction liquid chromatography tandem mass spectrometry investigation for simultaneous quantification of per- and polyfluoroalkyl substances, pharmaceuticals and personal care products, and organophosphorus flame retardants in environmental waters, *J. Chromatogr. A* 1602 (2019) 350 – 358.
- [62] Y.-L. Shi, Y.-Y. Pan, L.-N. Liang, Y.-Q. Cai, An on-line solid phase extraction-liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of perfluoroalkyl substances in the Antarctic ice core samples, *Chin. Chem. Lett.* 26 (2015) 1073-1078.
- [63] M.E. León-González, N. Rosales-Conrado, L.V. Pérez-Arribas, L.M. Polo-Díez, Large injection volumes in capillary liquid chromatography: Study of the effect of focusing on chromatographic performance, *J. Chromatogr. A*, 1217 (2010) 7507–7513.
- [64] S.J. Lehotay, K.A. Son, H. Kwon, U. Koesukwiwat, W. Fu, K. Mastovska, E. Hoha, N. Leepipatpiboon, Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables, *J. Chromatogr. A*, 1217 (2010) 2548–2560.
- [65] W.M.A. Niessen, P. Manini, R. Andreoli, Matrix effects in quantitative pesticide analysis using liquid chromatography-mass spectrometry, *Mass Spect. Rev.* 25 (2006) 881-899.
- [66] J.L. Zhou, Y. Kang, Matrix effect in high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of antibiotics in environmental water samples, *J. Sep. Sci.* 36 (2013) 564-571. [67]: M. Lorenzo, J. Campo, M. Farré, F. Pérez, Y. Picó, D. Barceló, Perfluoroalkyl substances in the Ebro and Guadalquivir river basins (Spain), *Sci. Total Environ.* 540 (2016) 191-199.
- [68] D.A. Ellis, J.W. Martin, S.A. Mabury, M.D. Hurley, M.P.S. Andersen, T.J. Wallington, Atmospheric Lifetime of Fluorotelomer Alcohols, *Environ. Sci. Technol.* 17 (2003) 3816-3820.
- [69] D.A. Ellis, J.W. Martin, A.O. De Silva, S.A. Mabury, M.D. Hurley, M.P.S. Andersen, T.J. Wellington, Degradation of fluorotelomer alcohols: a likely atmospheric source of

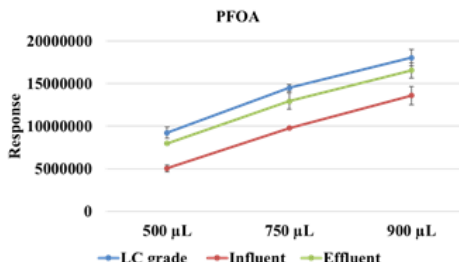
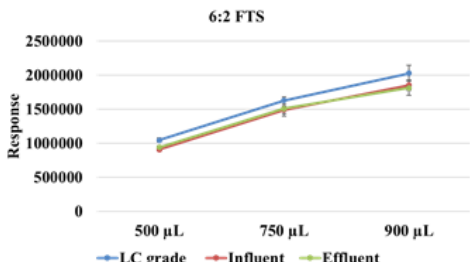
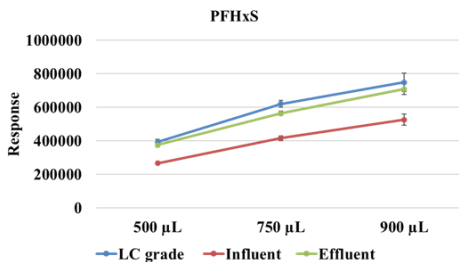
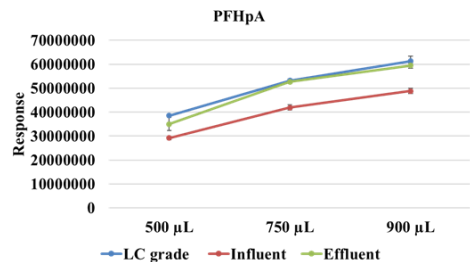
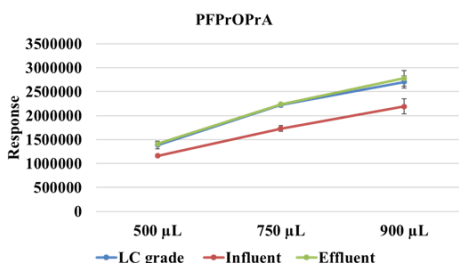
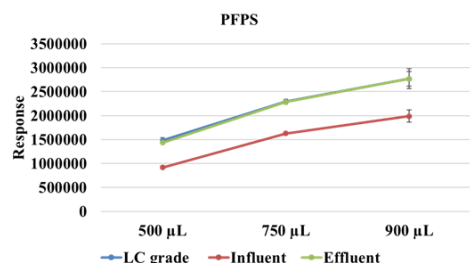
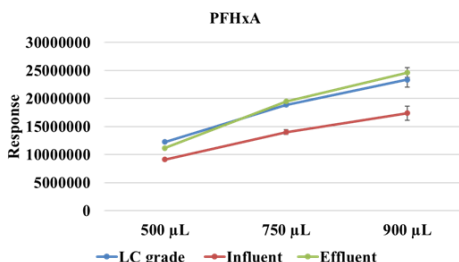
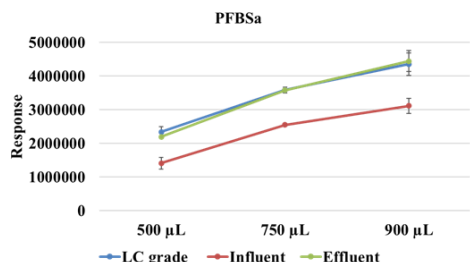
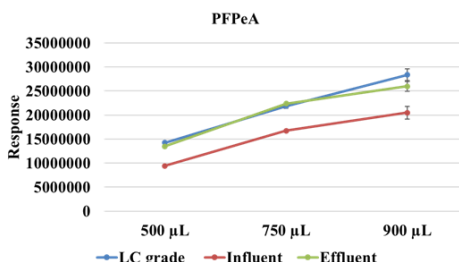
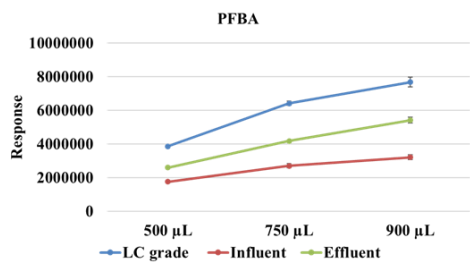
- perfluorinated carboxylic acids, *Environ. Sci. Technol.* 38 (2004) 3316-3321.
- [70] C.J. Young, S.A. Mabury, Atmospheric perfluorinated acid precursors: chemistry, occurrence, and impacts. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 208 (2010) 1-109.
- [71] J.P. Benskin, V. Phillips, V.L. St Louis, J.W. Martin, Source elucidation of perfluorinated carboxylic acids in remote alpine lake sediment cores, *Environ. Sci. Technol.* 45 (2011) 7188-7194.
- [72] X. Yang, J. Huang, K. Zhang, G. Yu, S. Deng, B. Wang, Stability of 6:2 fluorotelomer sulfonate in advanced oxidation processes: degradation kinetics and pathway, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21 (2014) 4634-4642.
- [73] B.Ü. Endirlik, E. Bakır, I.I. Boşgelmez, A. Eken, I. Narin, A. Gürbay, Assessment of perfluoroalkyl substances levels in tap and bottled water samples from Turkey, *Chemosphere* 235 (2019) 1162-1171.
- [74] I. Ericson, M. Nadal, B. van Bavel, G. Lindström, J.L. Domingo, Levels of perfluorochemicals in water samples from Catalonia, Spain: is drinking water a significant contribution to human exposure? *Environ. Sci. Pollut. Res.* 15 (2008) 614-619.
- [75] L. Le Coadou, K. Le Ménach, P. Labadie, M.-H. Dévier, P. Pardon, S. Augagneur, H. Budzinski, 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.* 603-604 (2017) 651-662.

Supplementary Information

Table S1 Summary of the optimized compound dependent MS parameters

Compound	T _R (min)	Precursor ion (m/z)	Frag 1 (V)	Product ion 1 (m/z)	CE 1 (eV)	CAV 1 (V)	Frag 2 (V)	Product ion 2 (m/z)	CE 2 (eV)	CAV 2 (V)
PFBA	13.2	213.0	48	168.9	4	5	-	-	-	-
PFPeA	15.9	263.0	70	219	4	4	-	-	-	-
PFBS ^a	16.2	299.0	96	80	40	1	128	99	30	1
PFHXA	17.3	313.0	72	269	4	4	61	119	18	5
PFPS	17.4	349.0	130	80	39	4	94	99	35	4
PFPPrPA	17.6	329.0	142	285	1	2	140	169	10	3
PFHpA	18.3	363.0	81	319	6	3	79	169	18	4
PFHXS	18.4	399.0	166	99	42	1	76	119	48	1
6:2 FTS	19.0	427.0	81	407	24	1	164	81	30	1
PFOA	19.1	413.0	77	369	6	1	85	169	16	1
PFOS	19.7	499.0	186	80	50	1	193	99	46	1
PFNA	19.8	463.0	75	419	6	1	84	219	14	1
PFNS	20.2	549.1	184	80	53	1	104	99	56	1
PFDA	20.3	513.0	85	469	8	1	99	219	16	1
PFDS	20.8	599.0	150	80.1	54	1	90	99	57	1
PFUnDA	20.8	562.9	98	519	6	1	86	319	15	1
PFDoA	21.3	613.0	94	569	8	1	86	168.9	26	1
PFTrDA	21.7	663.0	112	619	9	1	86	169	28	1

T_R: retention time, Frag: fragmentor voltage, CE: collision energy, CAV: cell accelerator voltage



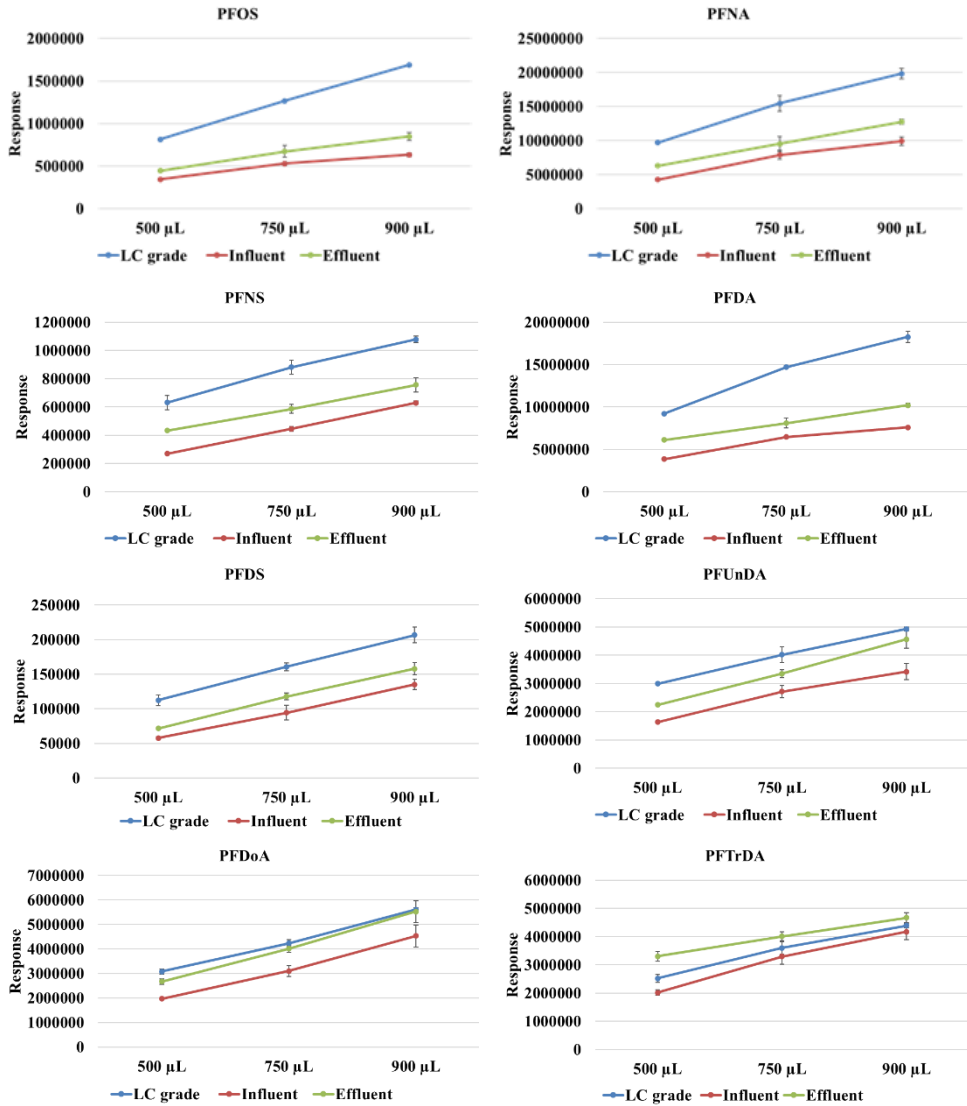


Fig. S1 Responses obtained with the injection of 500 µL, 750 µL and 900 µL of a 50 ng L⁻¹ standard in the different studied matrices (n=3). Error bars represent standard deviation.

3.3.2 *Discussió dels resultats*

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

A continuació es presenten els resultats obtinguts en l'estudi exposat en aquest apartat, en el qual s'ha desenvolupat i optimitzat un procediment analític basat en la LVDI-LC-MS/MS per determinar 18 PFASs en aigua superficial i potable, el qual ha estat aplicat per analitzar mostres d'aigua corresponents a l'influent i l'efluent d'una ETAP, així com mostres d'aigua corresponents a diferents habitatges que reben aigua tractada en aquesta ETAP i mostres d'aigua embotellada.

Inicialment es van optimitzar els paràmetres de l'espectròmetre de masses de tots els anàlisis seleccionats de manera similar a la comentada en els treballs anteriors. En tots els casos es van seleccionar dues transicions ió precursor → ió producte, excepte en el cas del PFBA i PFPeA, pels quals només es va poder seleccionar una única transició degut a que no és van poder obtenir més fragments.

La separació cromatogràfica dels compostos s'ha dut a terme mitjançant una columna cromatogràfica Poroshell 120 EC-C18 (3 x 100 mm, 2.7 µm), la qual utilitza partícules de nucli fusionat. Referent a la fase mòbil utilitzada per dur a terme l'elució, es va utilitzar una mescla d'aigua i MeOH, i es va afegir acetat d'amoni 5 mM a la fase aquosa, tenint en compte informació obtinguda de la bibliografia. Per tal de millorar la separació cromatogràfica a la vegada que es reduïa el temps total d'anàlisi es va utilitzar un gradient d'elució, el qual es va basar amb l'utilitzat en un article publicat prèviament ([Gremmel et al., 2017](#)). Així doncs, la composició de fase mòbil inicial consta d'un 2% de MeOH, el qual augmenta fins al 40% en només dos minuts, percentatge que augmenta fins al 90% al llarg dels 9 minuts següents. El ràpid augment de component orgànic a la fase mòbil permet millorar la resolució de pic dels compostos més polars, principalment el PFBA. El problema amb l'eixamplament del pic cromatogràfic del PFBA durant la seva separació cromatogràfica mitjançant fases estacionàries de fase inversa ha estat prèviament reportat a la literatura ([Möller et al., 2010](#); [Kirchgeorg et al., 2010](#)).

Com ja s'ha comentat anteriorment, la contaminació de fons és un repte important en l'anàlisi de PFASs a nivell traça. En aquest estudi, per tal de reduir la contaminació procedent de la manipulació de la mostra es va eliminar el septum dels vials, es va evitar l'ús de materials que poguessin contenir fluoropolímers durant la preparació i emmagatzematge de les mostres, i es va esbandir tot el material utilitzat amb metanol i es va assecar al forn abans de ser utilitzat. Per reduir la contaminació instrumental es va instal·lar una columna analítica HPLC (Poroshell 120 EC-C18, 4.6 x 100 mm x 2.7 µm)

després de la vàlvula de mescla de la bomba binària i abans del mostrejador automàtic per tal de reduir les possibles interferències provinents del sistema d'administració de dissolvents.

Un cop optimitzades les condicions cromatogràfiques es va procedir a optimitzar el volum d'injecció. En aquest cas es van avaluar tres volums diferents (500, 750 i 900 μL). Degut a que no es va observar un increment significatiu en l'efecte matriu ni l'empitjorament de la resolució dels pics cromatogràfics (només en el cas del PFBA es va apreciar un lleuger empitjorament en la forma del pic) a l'augmentar el volum d'injecció, es va seleccionar el volum de 900 μL per tal d'obtenir la màxima sensibilitat possible.

Seguidament es va avaluar l'existència d'efecte matriu en les dues matrius estudiades (aigua superficial i potable), per si era necessari dur a terme algun procediment de correcció d'aquesta. Per sis de les PFASs incloses al mètode (PFPS, PFProPrA, PFHpA, PFHxS, 6:2 FTS i PFTrDA) no es va observar efecte matriu en cap de les matrius. En canvi, pel PFOS, PFNA, PFNS, PFDA, PFDS i PFUnDA es va observar una forta supressió de la resposta degut a l'efecte matriu. Pel PFBA i el PFDoA es va observar una forta supressió de la senyal ($\approx 50\%$) en aigua superficial, mentre que en aigua tractada aquesta era lleugerament inferior ($\approx 30\%$). Pels quatre compostos restants (PFPeA, PFBSa, PFHxA i PFOA) es va observar una moderada supressió de la senyal en aigua superficial ($\approx 30\%$), mentre que en aigua tractada no es va observar una disminució de la resposta. Així doncs, per tal de millorar l'exactitud del mètode es va optar per treballar amb rectes de calibratge en matriu.

Es va avaluar l'exactitud i la precisió del mètode a dos nivells de concentració (5 i 75 ng/L) en les dues matrius, obtenint bons resultats en tots els casos. Així doncs, es van obtenir unes recuperacions d'entre el 87 – 112% i 81 – 114% en aigua superficial i tractada respectivament. En ambdues matrius es va obtenir una precisió d'entre el 3 i el 18%. Pel que fa a la sensibilitat del mètode es van obtenir límits de quantificació d'entre 0.1 i 2 ng/L tant en aigua superficial com tractada. Tot i que a la nova normativa d'aigües destinades al consum humà no s'estableix un límit de detecció per a les PFASs, els límits de quantificació aconseguits amb aquesta metodologia es van considerar suficientment baixos per tal d'assegurar la qualitat de l'aigua tant de la captació com tractada, ja que els límits màxims individuals permesos per aquestes substàncies establerts a la nova directiva d'aigües potables és de 100 ng/L. Per altra banda, és important mencionar que el límit de

quantificació obtingut en el cas del PFOS (0.5 ng/L) és inferior a les NQA establertes per aquest compost a la Directiva 2013/39/UE (0.65 ng/L).

El mètode analític desenvolupat ha estat aplicat a 23 mostres d'aigua provinents de l'influent i l'efluent de l'ETAP de l'Ampolla recollides entre els mesos de gener i abril del 2020. Pel que fa a l'aigua d'entrada a la planta, es van detectar 11 de les 18 substàncies analitzades, amb una freqüència d'entre el 35 i el 100%. Les concentracions màximes mesurades corresponen al PFBA (23.8 ng/L), PFOS (4.3 ng/L), PFHxA (3.1 ng/L), PFHpA (2.6 ng/L) i PFOA (2.6 ng/L). La concentració màxima per la suma de les 18 PFASs trobada en una mostra ha estat de 32.0 ng/L, estant aquest valor molt per sota del límit de 100 ng/L establert a la nova normativa d'aigües destinades al consum humà. L'anàlisi de mostres d'aigua tractada ha revelat una concentració similar de PFASs a la trobada a l'aigua d'entrada. Així doncs, mentre que a l'aigua de captació la suma de les concentracions mitjanes de les 18 PFASs va ser de 8.6 ng/L, a l'aigua tractada era de 8.2 ng/L, fet que indica que els tractaments aplicats a l'ETAP no són efectius per a l'eliminació d'aquestes substàncies.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

3.4 Avaluació de la presència de contaminants orgànics en aigües superficials i tractades i el seu comportament en diferents tractaments de potabilització.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

El gran augment en la producció i l'ús de productes químics augmenta la presència de microcontaminants orgànics al medi ambient. Aquests compostos contaminen rius, llacs i estuaris i, en conseqüència, les fonts d'aigua potable. Així doncs, les empreses encarregades de subministrar aigua potable s'enfronten al repte d'eliminar-los adequadament i evitar la seva presència a l'aigua que distribueixen.

Atès que s'ha demostrat la presència de OMPs a les aigües superficials, és necessari avaluar les eficiències d'eliminació d'aquests contaminants assolides a les instal·lacions que utilitzen aquesta aigua per a la producció d'aigua potable. Així doncs, per tal d'obtenir més informació sobre la capacitat d'eliminació dels diferents processos de tractament d'aigua potable, és necessari que les empreses d'aigua avaluin la capacitat dels diferents processos de tractament que apliquen. Com a conseqüència, s'han publicat diversos estudis on es monitoritzen una sèrie de OMPs seleccionats al llarg dels processos de tractament aplicats a diferents ETAP, per tal d'avaluar l'eficàcia de cada un dels tractaments, ja sigui de manera individual o conjunta (Reungoat et al., 2010; Huerta-Fontela et al., 2011; Padhye et al., 2014; Lin et al., 2016; Gabarrón et al., 2016).

L'eficiència de les ETAP en eliminar els OMPs de l'aigua depèn dels processos particulars que apliquen. Per exemple, algunes tecnologies de tractament avançades com ara l'ozonització i els processos d'oxidació avançats, l'adsorció sobre carbó actiu i l'osmosi inversa han demostrat ser eficaços per eliminar molts dels OMPs de l'aigua (Bui et al., 2016; Rodríguez-Narvaez et al., 2017; Teodosiu et al., 2018). D'altra banda, també s'ha reportat que els processos convencionals de tractament d'aigua potable com la cloració, la coagulació, la floculació i la precipitació són ineficaços per eliminar-los (Ternes et al., 2002; Stackelberg et al., 2007; Alexander et al., 2012; Nam et al., 2014; Wan et al., 2019). No obstant, l'eficiència amb què aquestes substàncies s'eliminen de l'aigua no només depèn dels processos de tractament utilitzats a les ETAP, ja que hi ha altres factors importants que hi intervenen, com ara la seva concentració a l'aigua d'abastament, les seves propietats fisicoquímiques i mecanismes de degradació, les característiques de l'aigua d'abastament i les condicions operatives utilitzades a les ETAP. Per tant, les eficiències d'eliminació poden variar significativament entre les diferents ETAP, i dins de la mateixa ETAP al llarg del temps.

El laboratori on s'ha dut a terme aquesta Tesi es l'encarregat d'assegurar la qualitat de l'aigua potable que es tracta a l'ETAP que el Consorci d'Aigües de Tarragona té ubicada a l'Ampolla. Per tant, tenint en compte el context introduït anteriorment, es va estimar

necessari avaluar l'efectivitat dels processos de tractament aplicats en aquesta ETAP en l'eliminació de diferents OMPs representatius i amb característiques molt diferents, per tal d'assegurar-ne la seva correcta eliminació. Així doncs, es van aplicar els diferents mètodes descrits en els apartats 3.1.1, 3.2.1 i 3.3.1 d'aquesta Tesi per a dur a terme un monitoreig d'aquestes substàncies en mostres recollides en diferents punts de la ETAP. D'aquesta manera es va poder determinar l'eficiència dels diferents tractaments aplicats en aquesta ETAP, els quals ja han estat descrits a l'apartat 1.4.1 d'aquesta Tesi. A continuació, a l'apartat 3.4.1 es presenta l'article científic que ha resultat d'aquest estudi, el qual està pendent de publicació a la revista científica Chemosphere. (<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130023>).

3.4.1 Presence, fate and removal of selected organic micropollutants through drinking water treatment.

Presence, behaviour and removal of selected organic micropollutants through drinking water treatment

Josep Borrull,^{a,b} Agustí Colom,^a Josepa Fabregas,^a Francesc Borrull,^{b,*} Eva Pocurull,^b

^aConsorci d'Aigües de Tarragona, N-340 km 1.094, 43895 L'Ampolla, Spain.

^bDepartment of Analytical Chemistry and Organic Chemistry, Universitat Rovira i Virgili, Marcel·lí Domingo s/n, Sescelades Campus, 43007 Tarragona, Spain.

*Corresponding author: francesc.borrull@urv.cat

Abstract

This paper investigates the occurrence and removal of 60 organic micropollutants (OMPs) including pharmaceuticals, personal care products, pesticides and per- and polyfluoroalkyl substances in a drinking water treatment plant (DWTP) treating raw water from the Ebro River (NE Spain). The behaviour of the OMPs was evaluated in each treatment: pre-ozonation, flocculation-coagulation-decantation-sand filtration, post-ozonation and granular activated carbon filtration. Thirty-one of the sixty OMPs studied were detected in source water with individual median concentrations below 10 ng·L⁻¹ for all the compounds except for caffeine (64.1 ng·L⁻¹). The highest concentration peaks in the source water were found for caffeine (124.5 ng·L⁻¹), terbuthylazine (52.0 ng·L⁻¹), imidacloprid (30.2 ng·L⁻¹) and paracetamol (25.6 ng·L⁻¹). Of the compounds detected in the source water, 17 were also detected in the finished drinking water. Of these 17 compounds, 10 were PFASs, which indicated that this group of compounds had not been effectively removed throughout the drinking water treatments. The overall removal efficiencies of OMPs in the DWTP ranged from -50.9% to 100%. The most efficient removal technologies were ozonation and granular activated carbon.

Keywords: *Organic-micropollutants; PPCPs; Perfluoroalkyl Substances; Pesticides; Source Water; Drinking Water Treatment*

1 Introduction

The occurrence of emerging contaminants (EC) in the aquatic environment, especially streams that supply drinking water, has become a worldwide issue in terms of both sustainability and public health (Stackelberg et al., 2007; Tijani et al., 2016). These ECs can be natural or anthropogenic substances and include a wide array of different compounds and their metabolites and degradation products such as pharmaceuticals, personal care products, endocrine disrupting compounds, pesticides, per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), disinfection-by products, flame retardants and nanomaterials (Richardson et al., 2018). In Europe, more than 100,000 compounds are commonly used in a variety of domestic, industrial and agricultural applications (ECHA, 2020). The numerous sources of production, uses and means of disposal have led to these compounds being widely found in the aquatic environment. Some of them are persistent but others are so-called pseudo-persistent because their continual introduction at low levels into the environment exceeds the rate of transformation or removal (Petrovic et al., 2003). Many organic micropollutants (OMPs) found in the aquatic environment originate from industrial and domestic wastewaters, hospital effluents, landfill leachates, runoff from agriculture, livestock, and aquaculture

(Luo et al., 2014; Pal et al., 2014). As a consequence, OMPs are frequently detected in surface water receiving agricultural, domestic, and/or industrial wastewater effluents (Mompelat et al., 2009; Hughes et al., 2012; Meffe et al., 2014; Carvalho et al., 2016; Wilkinson et al. 2017; Bai et al. 2018). Although organic micropollutants (OMPs) are commonly present at trace concentrations from a few $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ to several $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, this is enough to be a serious threat to the ecosystems or organisms exposed (Stuart et al., 2012; Stalter et al., 2013; Vasquez et al., 2014).

Surface water is commonly used as a source of drinking water in areas with growing urban populations, so the presence of OMPs even at trace concentrations has caused great concern for the quality of the water and potential impact on human health through chronic exposure (Vulliet et al., 2011; Gaffney et al., 2015; Benson et al., 2017; Post et al., 2017). In order to ensure the safety of the drinking water supply system, water suppliers should use a comprehensive risk assessment and risk management approaches that encompass all the steps in water supply from catchment to consumer. These approaches are known in the water industry as water safety plans (WSPs) (WHO, 2011). Ever since OMPs were shown to be present in surface waters used for drinking water, their effective removal from water prior to human

consumption has become an emerging issue, and their elimination by treatment in Drinking Water Treatment Plants (DWTPs) needs to be evaluated. As a consequence, studies have been published on OMPs in water intended for human consumption, of which some focus on developing advanced analytical techniques to monitor their occurrence (Greulich et al., 2008; Tröger et al., 2018; Albergamo et al., 2018), others compare the levels of representative OMPs in water from DWTPs using different treatment processes (Boleda et al., 2011; Simazaki et al., 2015; Gabarrón et al., 2016), and yet others track selected OMPs throughout the treatment processes within a DWTP to evaluate treatment efficacy (Reungoat et al., 2010; Huerta-Fontela et al., 2011; Lin et al., 2014; Padhye et al., 2014). However, compared to the numerous reports on the occurrence and removal of OMPs in WWTPs, much less is known about their behaviour in DWTPs, mainly due to the complicated detection of these pollutants as they are present at fluctuating concentrations near the detection limits of analytical methods (Snyder et al., 2010; Huerta-Fontela et al., 2011).

The efficiency of DWTPs in removing OMPs from water depends on the particular processes they use. Such advanced treatment technologies as ozonation and advanced oxidation processes, activated carbon adsorption

and reverse osmosis have proven to be effective at removing many dissolved OMPs from water (Reungoat et al., 2010; Nam et al., 2014; Derco et al., 2015; Salimi et al., 2017; Rozas et al., 2017). On the other hand, it has also been reported that conventional drinking water processes such as chlorination, coagulation, flocculation and precipitation are ineffective at removing them (Westerhoff et al., 2005; Vieno et al., 2007; Simazaki et al., 2008). However, the efficiency with which these substances are removed from water does not only depend on the treatment processes used, as there are other important factors such as their concentration in raw water, their physicochemical properties and degradation pathways, the characteristics of the water that contains them and the operating conditions used in the DWTP (Snyder et al., 2010; Bourgin et al., 2017). Therefore, removal efficiencies can vary significantly from plant to plant and within the same plant at different times (Azzouz et al., 2013; Padhye et al., 2014). Several OMPs have already been detected in finished water and tap water worldwide (Mompelat et al., 2009; Kaboré et al., 2018), which suggests that OMPs may persist in finished water despite drinking water treatment processing.

In view of this scenario, the objective of this study was to evaluate the occurrence of selected OMPs

(pharmaceuticals, personal care products, pesticides and PFASs) in the effluent of a DWTP, to investigate how efficiently they can be removed by individual water treatment processes and to identify the most effective removal mechanism. The DWTP studied is located in L'Ampolla, in the south of Catalonia (Spain), and collects water from the Ebro River in Campredó (the last stretch of the river). The Ebro River is in the northeast of Spain, where it is the largest of the rivers that rise and flow entirely in the country. It has a total length of 930 km and passes through the major cities of Logroño and Zaragoza (approx. 150,000 and 680,000 inh. respectively). In 2008, one third of the total surface of the basin was destined to agricultural activity, and although industry has been a growing sector lately, it is still the most irrigated area in Spain (906,000 ha) (Herrero-Hernández et al., 2017). As a consequence, the Ebro River receives runoff water from agriculture and wastewater from large urban areas and industries, which results in the presence of OMPs in the river water (Gros et al., 2007; Pedrouzo et al., 2009; da Silva et al., 2011; López-Serna et al., 2012; Gorga et al., 2015; Ccancapa et al., 2016; Lorenzo et al., 2016). Since the goal of a DWTP is to provide drinking water for humans, it is essential to know whether the technology applied in the DWTP can eliminate OMPs present in the Ebro River and guarantee that it is safe.

2 Materials and methods

2.1 Selection of organic micropollutants

The individual compounds in this study are given in **Table 1**. The OMPs selected belong to different categories: namely, 23 pesticides, 18 PFASs, 10 pharmaceuticals, 7 personal care products and 1 algal toxin. In addition to these OMPs, caffeine was included as an indicator of urban pollution (Buerge et al., 2003). The OMPs were selected on the basis of their occurrence and fate in water (Gros et al., 2007; Pedrouzo et al., 2009; da Silva et al., 2011; López-Serna et al., 2012; Gorga et al., 2015; Ccancapa et al., 2016; Lorenzo et al., 2016; Sousa et al., 2018), possible adverse effects on human health (Bledzka et al., 2014; Morrissey et al., 2015; Cizmas et al., 2015), their inclusion in the Water Framework Directive (2013/39/EU; 2015/495; 2018/840) and the Drinking Water Directive (2020/2184/EU), and the availability of instrumental analytical methods.

2.2 Chemicals and reagents

Analytical standards of each compound were purchased from Chem lab (Zedelgem, Belgium), Dr. Ehrenstorfer GmbH (Augsburg, Germany), Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA), Lab Mix 24 (Hammerkeln, Germany), SPEX (Metuchen, New Jersey), Sigma Aldrich (St. Louis, MO) and TechLab (Metz,

France) at the highest purity available (**Table 1**). Stock solutions of individual OMPs were prepared in MeOH and standard mixtures were prepared by diluting the stock solution. All the standard solutions were stored at -20 °C in the dark. Methanol (MeOH), water,

ammonium formate and ammonium acetate, all LC-MS grade, were purchased from Chem-Lab (Zedelgem, Belgium). Formic acid ($\geq 99.8\%$) was purchased from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA).

Table 1 – Target OMPs selected for this study.

Category	Compound	CAS number	Reference standard supplier	Analytical method	LOQ (ng·L ⁻¹)
Indicator of urban pollution	Caffeine	58-08-2	Lab Mix 24	(a)	5.0
Pesticides	Thiamethoxam	153719-23-4	Chem Lab	(a)	0.5
	Clothianidin	210880-92-5	SPEX	(a)	1.0
	Imidacloprid	138261-41-3	Chem Lab	(a)	1.0
	Acetamiprid	135410-20-7	Chem Lab	(a)	0.5
	Thiacloprid	111988-49-9	SPEX	(a)	0.5
	Desisopropyl-atrazine	1007-28-9	Chem Lab	(a)	2.5
	Desethyl-atrazine	19988-24-0	Dr. Ehrenstorfer	(a)	1.0
	Simazine	122-34-9	Dr. Ehrenstorfer	(a)	1.0
	Desethyl-terbuthylazine	30125-63-4	Dr. Ehrenstorfer	(a)	1.0
	Atrazine	1912-24-9	Dr. Ehrenstorfer	(a)	1.0
	Ametryn	834-12-8	Dr. Ehrenstorfer	(a)	0.5
	Propazine	139-40-2	Dr. Ehrenstorfer	(a)	0.5
	Terbuthylazine	5915-41-3	Dr. Ehrenstorfer	(a)	0.5
	Prometryn	7287-19-6	Dr. Ehrenstorfer	(a)	0.5
	Terbutryn	886-50-0	Dr. Ehrenstorfer	(a)	0.5
	Cibutryne	28159-98-0	SPEX	(a)	0.5
	Isoproturon	34123-59-6	Chem Lab	(a)	0.5
	Diuron	330-54-1	Chem Lab	(a)	0.5
	Methiocarb	2032-65-7	Chem Lab	(a)	1.0
	Chlorfenvinphos	470-90-6	Chem Lab	(a)	0.5
Chlorpyrifos	2921-88-2	TechLab	(a)	1.0	
Triallate	2303-17-5	Chem Lab	(a)	2.5	
Pentachlorophenol	87-86-5	Chem Lab	(a)	1.0	
Pharmaceuticals	Paracetamol	103-90-2	Lab Mix 24	(a)	5.0
	Antipyrine	60-80-0	Lab Mix 24	(a)	0.5

	Ibuprofen	15687-27-1	SPEX	(a)	10
	Diclofenac	15307-86-5	Lab Mix 24	(a)	2.5
	Ciprofloxacin	85721-33-1	Lab Mix 24	(a)	5
	Azithromycin	83905-01-5	Sigma Aldrich	(a)	0.5
	Erythromycin	114-07-8	SPEX	(a)	0.5
	Clarithromycin	81103-11-9	Sigma Aldrich	(a)	0.5
	Propranolol	525-66-6	Lab Mix 24	(a)	1.0
	Carbamazepine	298-46-4	Lab Mix 24	(a)	1.0
Personal care products	Methylparaben	99-76-3	Lab Mix 24	(a)	10
	Propylparaben	94-13-3	Lab Mix 24	(a)	5.0
	Benzylparaben	94-18-8	Lab Mix 24	(a)	1.0
	2,4-Dihydroxy benzophenone	131-56-6	Lab Mix 24	(a)	1.0
	3- Benzophenone	131-57-7	Lab Mix 24	(a)	5.0
	Triclocarban	101-20-2	Lab Mix 24	(a)	2.5
	Triclosan	3380-34-5	Lab Mix 24	(a)	2.5
Algal toxin	Microcystin-LR	101043-37-2	Sigma Aldrich	(a)	25
Perfluoroalkyl substances	Perfluorobutanoic acid	375-22-4	Dr. Ehrenstorfer	(b)	1,0
	Perfluoropentanoic acid	2706-90-3	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,3
	Perfluorobutane sulfonic acid	375-73-5	Lab Mix 24	(b)	0,2
	Perfluorohexanoic acid	307-24-4	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,3
	Perfluoropentane sulfonic acid	2706-91-4	CIL	(b)	0,6
	Perfluoro-2-propoxy propanoic acid	13252-13-6	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,3
	Perfluoroheptanoic acid	375-85-9	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,1
	Perfluorohexane sulfonic acid	355-46-4	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,6
	2-(perfluorohexyl) ethane-1-sulfonic acid	27619-97-2	Lab Mix 24	(b)	0,3
	Perfluorooctanoic acid	335-67-1	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,4
	Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,5
	Perfluorononanoic acid	375-95-1	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,2
	Perfluorononane sulfonic acid	68259-12-1	CIL	(b)	0,8
Perfluorodecanoic acid	335-76-2	Dr. Ehrenstorfer	(b)	0,6	

Perfluorodecane sulfonic acid	335-77-3	CIL	(b)	2,0
Perfluoroundecanoic acid	2058-94-8	CIL	(b)	1,5
Perfluorododecanoic acid	307-55-1	Lab Mix 24	(b)	0,4
Perfluorotridecanoic acid	72629-94-8	Lab Mix 24	(b)	0,6

LOQ: limit of quantification; CIL: Cambridge Isotope Laboratories.

2.3 DWTP description and sampling protocol

The study was carried out in a DWTP in the northeast of Spain which can process up to $4 \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ of water from the Ebro River and supplies water to 63 municipalities and 26 industries throughout the Tarragona province. The potabilization process is displayed in **Fig. 1**, and consists of pH adjustment with CO_2 , pre-oxidation with ozone, coagulation, flocculation, decantation, sand filtration, post-oxidation with ozone, granular activated carbon filtration (GAC) and final chlorination with sodium hypochlorite.

Samples were collected at seven sampling points along the treatment train, labelled S1 to S7 in **Fig. 1**. Source water (S1) and drinking water (S7) were collected to evaluate their presence in source and finished drinking water. In order to evaluate the performance of individual treatment steps, grab samples were collected before and after each treatment unit. Samples were collected as grab samples in 250 mL amber glass bottles pre-washed with MeOH and

rinsed three times with the water from the sampling point. Sodium thiosulfate ($250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) was added to quench any residual oxidant. A set of samples was collected once a week between January 2020 and May 2020 ($n = 18$) from each sampling point and stored at $4 \text{ }^\circ\text{C}$ when they could not be analysed immediately.

2.4 Analytical methods

The analytical methods used to analyse the target compounds were based on large volume direct injection liquid chromatography coupled to a triple quadrupole mass spectrometer (LVDI-LC MS/MS) operating in dynamic multiple-reaction monitoring mode. LVDI liquid chromatography analyses were performed using an Agilent chromatographic system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipped with a 1260 HiP degassing unit, 1260 binary pump, 1260 multisampler (equipped with a $900\text{-}\mu\text{L}$ syringe, a $900\text{-}\mu\text{L}$ sample loop, a $100\text{-}\mu\text{L}$ analytical head and an injection valve) and a 1260 thermostatted column compartment. The chromatographic system was coupled to an Agilent 6470

triple quadrupole mass spectrometer (Agilent Technologies) equipped with an electrospray ionization source (ESI). The methods were based on previously published articles and validated by estimating the linearity range using matrix matched calibration curves, method detection and quantification limits, matrix effects, precision and accuracy (Borrull et al. 2019; Borrull et al. 2020a; Borrull et al., 2020b). Detailed information related to instrumental

determination is presented in supplementary material (Tables S1-S2).

3 Results and discussion

3.1 Presence of OMPs in source water

Table 2 summarizes the data on OMP occurrence for source water (complete data shown in Table S3). Thirty-one of the sixty OMPs studied were detected in source water, including 14 pesticides, 11

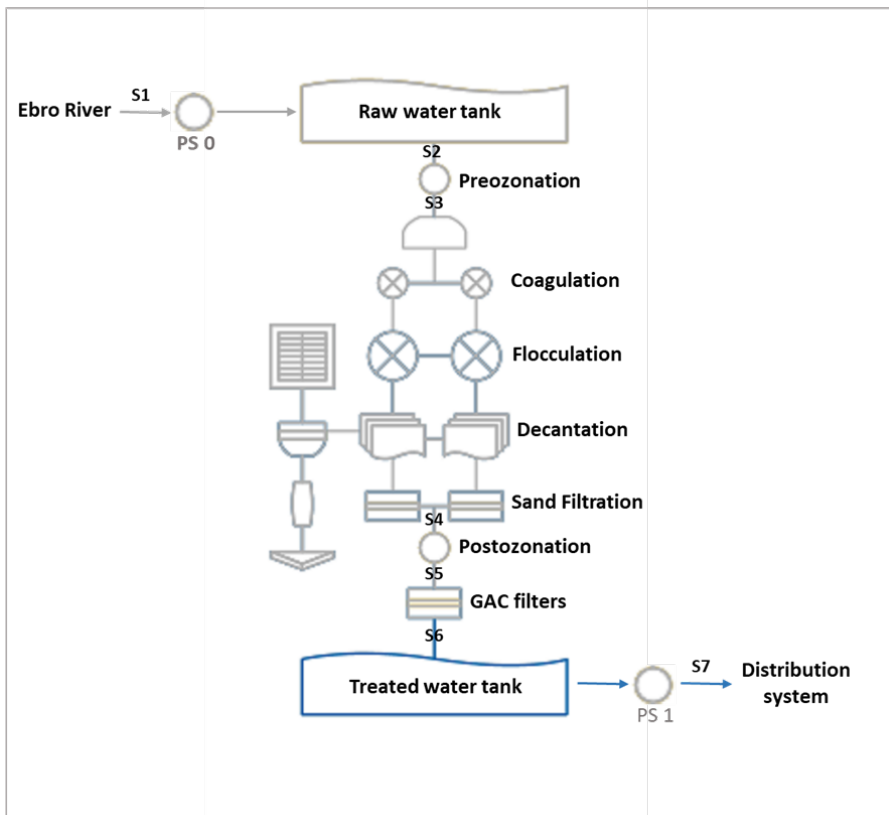


Fig. 1 – Schematic of the Drinking Water Treatment Plant processes. S1 to S7: sampling locations.

PFASs, 5 pharmaceuticals and caffeine. Individual median concentrations were below $10 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ for all the compounds except caffeine ($64.1 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$). The low concentrations found in this part of the river agree with recently published studies carried out in the same area. For instance, [Celic et al., 2019](#) reported the presence of pharmaceuticals at concentration levels between $<\text{MQL}$ and $53.6 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ with a total maximum concentration of $87.4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, and [Pignotti et al., 2017](#) reported slight contamination by PFASs in this part of the river.

The five neonicotinoid pesticides in this study were detected with a frequency above 83% in the samples collected at the influent of the DWTP, with median concentrations ranging from $0.86 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (thiamethoxam) to $6.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ (imidacloprid). The maximum concentrations were found for imidacloprid ($30.2 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), which agrees with the results reported by [Gusmaroli et al., 2019](#) from the sampling point in the same area. The study reports imidacloprid concentrations of 5.7, 4.2 and $15.8 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ over the three sampling campaigns performed. As in our case, the highest concentrations were found at the end of the spring season. Regarding triazine pesticides, terbutylazine, desethyl-terbutylazine, atrazine, simazine, desethyl-atrazine and terbutryn were detected in all the samples. The urea-based pesticides diuron and isoproturon were also found in all the samples with median concentrations of 1.3 and $1.9 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$

respectively. Chlorpyrifos was detected in 72% of river water samples at a median concentration of $2.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. The occurrence of pesticides was previously monitored in the Ebro river basin ([Ccanccapa et al., 2016](#)), and the study reported the presence of these pesticides in the river water. The study also reported that methiocarb and chlorfenvinphos were hardly ever present in river water, which agrees with our results, as these two pesticides were not detected in any of our samples.

As far as pharmaceuticals are concerned, the analgesics paracetamol and antipyrine were detected in all the samples collected at the source of the DWTP and diclofenac was detected with high frequency (72%). Paracetamol was the compound with the highest median concentration ($9.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), followed by diclofenac ($4.8 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) and antipyrine ($1.4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$). Although paracetamol can easily be removed from water in WWTPs ([Pedrouzo et al., 2011](#); [Garcia-Lor et al., 2012](#)), it is frequently detected in surface waters around the world due to its accessibility and extensive use by consumers ([Hughes et al., 2012](#)). Its occurrence in the Ebro river basin has been reported previously ([da Silva et al., 2011](#); [López-Serna et al., 2012](#)). The occurrence of diclofenac and antipyrine has also been reported in the Ebro river at low $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ concentrations, but at lower frequencies than those reported in our study ([da Silva et al., 2011](#); [López-Serna et al., 2012](#); [Celic et al., 2019](#)). It is

worth noting that ibuprofen, the occurrence of which has frequently been reported in Ebro river water, was not detected in any of the samples analysed in this study (da Silva et al., 2011; Borrull et al., 2019).

The anticonvulsant carbamazepine was also detected in all the source water samples analysed at concentrations ranging from 1.2 to 3.5 ng·L⁻¹. López-Serna et al., 2012 reported the ubiquitous presence of carbamazepine in Ebro river water at concentrations ranging from 2.26 to 11.9 ng·L⁻¹ and detection frequencies of 100%. Celic et al. 2019 also reported the presence of carbamazepine at concentrations ranging from 2.1 to 4.0 ng·L⁻¹ during three sampling campaigns performed at a sampling point located upstream of the DWTP catchment.

The only macrolide antibiotic found in source water was clarithromycin at a detection frequency of 94% and a median concentration of 2.8 ng·L⁻¹. These results agree with Celic et al., 2019 who also only detected clarithromycin in one of the sampling campaigns. On the other hand, Gusmaroli et al., 2019 reported the presence of azithromycin, erythromycin and clarithromycin in samples collected from a sampling point upstream of the DWTP catchment. The antibiotic ciprofloxacin has recently been included in the EU Watch List due to its

widespread occurrence in the aquatic environment (2018/840). In this study, in agreement with previously published studies performed in the Ebro River (López-Serna et al., 2012; Celic et al., 2019), ciprofloxacin was not detected in any of the samples.

As mentioned above, 11 of the 18 PFASs in this study were detected in source water, with median concentrations below 1 ng·L⁻¹ for all compounds except for PFBA (5.5 ng·L⁻¹). The highest individual concentrations were found for PFBA (23.8 ng·L⁻¹), PFHxA (2.56 ng·L⁻¹) and PFPeA (2.53 ng·L⁻¹). The occurrence of PFASs in the Ebro river basin has been previously evaluated and the compounds most frequently detected are PFBA, PFPeA and PFOA. The maximum concentration reported was for PFBA (Lorenzo et al., 2016), in agreement with our findings.

It should be noted that the seven PCPs in this study were not detected in any of the samples, even though their presence in the Ebro River has been reported previously (Pedrouzo et al., 2009; Gorga et al., 2015; Borrull et al., 2019).

3.2 Removal of OMPs throughout the DWP

Once the OMPs had been determined to be present in the source water used to produce drinking water, their removal behaviour was evaluated for the

treatment units available in the DWTP.

Table 3 summarizes the detection frequencies, minimum, maximum and median concentrations of the compounds detected at least once at the different sampling points throughout the DWTP (complete data shown in **Tables S4-S8**). Removal efficiencies were only calculated for those compounds with a detection frequency higher than 50% at the influent of the corresponding treatment.

To calculate the removal efficiencies when concentration values were below the MQL but above the MDL, the value was estimated as $(MQL+MDL)/2$ so that a removal percentage could be calculated. It should be noted that the decreasing concentrations of OMPs in the later treatment processes make it difficult to accurately determine the removal efficiencies for later steps, as has been mentioned by other authors ([Padhye et al., 2014](#); [Gabarrón et al., 2016](#)). The contribution of individual treatment processes to the removal of each compound is shown in **Fig. 2**. Complete data is shown in **Tables S10-S13**.

3.2.1 Pre-ozonation

The first treatment of source water consisted of the pre-oxidation with ozone at a concentration of $0.5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ and a contact time of approximately 5 minutes. In this step, compounds in the

influent such as paracetamol, antipyrine, carbamazepine and diclofenac were not detected in the effluent, which indicates that pre-ozonation is highly effective at removing the pharmaceuticals in this study. Only clarithromycin was detected in the pre-ozonation effluent, which showed a removal of $57.3 \pm 30.1\%$. These results agree with previous studies as ozonation has already been reported to be effective at removing pharmaceuticals ([Fontela et al., 2011](#); [Padhye et al., 2014](#)). For instance, [Padhye et al., 2014](#) reported removals of $94 \pm 15.7\%$ for carbamazepine after a pre-ozonation process with operational parameters similar to those used in the DWTP evaluated in this study. Similarly, a recent study reported complete removal of carbamazepine and diclofenac by the pre-ozonation step applied in a DWTP in Belgium ([Chauveheid et al., 2019](#)). Ozone is a highly selective oxidant, and the considerable reactivity of many pharmaceuticals can be attributed to the presence of amine groups, double-bonds and electron-rich aromatic rings ([Hoigné et al., 1983](#)). In the pre-ozonation step, ozone can quickly decompose to hydroxyl radicals due to the high content of organic matter in the source water, which leads to an advanced oxidation process (AOP) that combines direct reactions with molecular ozone or hydroxyl radicals, both known to react with many phar-

Table 2 – Occurrence in the source and finished drinking water.

Compound	Source water (S1)			Drinking water (S7)				
	Frequency of detection (%)	Max. conc. (ng·L ⁻¹)	Min. conc. (ng·L ⁻¹)	Median conc. (ng·L ⁻¹)	Frequency of detection (%)	Max. conc. (ng·L ⁻¹)	Min. conc. (ng·L ⁻¹)	Median conc. (ng·L ⁻¹)
Paracetamol	100	25.6	<MQL	9.55	0	n.d.	n.d.	n.d.
Thiamethoxam	83	1.49	n.d.	0.86	0	n.d.	n.d.	n.d.
Caffeine	100	124.5	30.2	64.1	64	9.10	n.d.	<MQL
Clothianidin	100	2.88	1.31	2.02	0	n.d.	n.d.	n.d.
Imidacloprid	100	30.2	1.41	6.49	22	<MQL	n.d.	n.d.
Antipyrine	100	2.01	0.70	1.38	0	n.d.	n.d.	n.d.
Acetamiprid	100	4.46	0.60	1.62	0	n.d.	n.d.	n.d.
Desethyl-Atrazine	100	5.07	2.12	3.77	100	4.10	2.06	3.11
Thiacloprid	94	2.70	n.d.	1.38	0	n.d.	n.d.	n.d.
Simazine	100	2.63	<MQL	1.66	44	<MQL	n.d.	n.d.
Desethyl-Terbuthylazine	100	15.5	1.57	3.27	100	4.56	1.79	2.91
Carbamazepine	100	3.46	1.22	2.26	0	n.d.	n.d.	n.d.
Atrazine	100	2.00	<MQL	1.37	100	1.19	<MQL	<MQL
Isoproturon	100	2.13	0.61	1.34	0	n.d.	n.d.	n.d.
Diuron	100	3.16	1.01	1.90	0	n.d.	n.d.	n.d.
Clarithromycin	94	14.9	0.91	2.79	0	n.d.	n.d.	n.d.
Terbuthylazine	100	52.0	2.57	8.40	100	4.56	1.19	2.86
Terbutryn	100	1.45	0.82	1.07	0	n.d.	n.d.	n.d.
Diclofenac	72	8.03	n.d.	4.78	0	n.d.	n.d.	n.d.
Chlorpyrifos	72	14.1	n.d.	2.46	0	n.d.	n.d.	n.d.
PFBA	100	23.8	2.12	5.51	100	20.43	1.28	5.88
PFPeA	100	2.53	<MQL	0.89	100	2.15	<MQL	0.88
PFBSa	100	0.65	<MQL	0.29	100	0.74	<LOQ	0.32
PFHxA	100	2.56	<MQL	0.70	100	2.22	0.39	0.94
PFHpA	100	1.69	<MQL	0.24	100	1.87	n.d.	0.26
PFHxS	70	2.15	n.d.	0.63	59	2.37	n.d.	0.54
6:2 FTSA	100	1.78	<MQL	0.48	0	n.d.	n.d.	n.d.
PFOA	100	0.96	<MQL	0.49	100	0.92	<MQL	0.44
PFOs	59	0.62	n.d.	<MQL	53	0.55	n.d.	n.d.
PFNA	29	0.58	n.d.	n.d.	12	0.54	n.d.	n.d.
PFDA	18	0.63	n.d.	n.d.	6	0.67	n.d.	n.d.

<MQL: below MQL and above MDL. n. d.: no detected.

maceuticals (Ternes et al., 2003). So, during this process micropollutants are degraded by direct molecular ozone attack and hydroxyl radicals. While ozone reactions for these compounds can be described by kinetic constants from 10^5 to $10^6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ at pH 7, hydroxyl radicals are less selective so kinetic constants (10^9 - $10^{10} \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) can be higher (Gomes et al., 2017). Therefore, the pre-ozonation step applied in the DWTP is an AOP process similar to the post-ozonation step applied for wastewaters, which has been shown to be highly efficient at removing pharmaceuticals (Hollender et al., 2009).

The urea-based herbicide isoproturon, which was detected in all the samples collected from the influent of the pre-ozonation treatment at a median concentration of $1.31 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, was not detected in any of the samples collected from the effluent. This indicates 100% removal of this compound. On the other hand, diuron removal was only $28.6 \pm 17.6\%$ in this treatment step. The different behaviour of these two urea herbicides could be attributed to the presence of activating or deactivating groups for the aromatic electrophilic substitution reaction, which is responsible for the oxidation of these compounds. Thus, isoproturon has an isopropyl group, which has a weak activation effect, increasing his reactivity with ozone. On the other hand, the oxidation of diuron is hindered

by two chlorine atoms in its aromatic ring, which have a weak deactivation effect on the aromatic electrophilic substitution reaction (Benitez et al., 2007).

Of the other compounds in the pre-ozonation influent, only 6:2 fluorotelomer sulfonic acid (6:2 FTSA) exhibited significant removal ($47.6 \pm 32.6\%$). As reported by Yang et al. 2014, 6:2 FTSA can be degraded through ozonation, following the mechanism of H-atom abstraction by hydroxyl radicals of the two unfluorinated carbons in its structure.

For some compounds, negative removals were observed during this treatment step. This could be attributed to the extremely low concentrations detected in the influent, which are close to the MQLs, making analytical error partially responsible of these results. As can be seen in **Figure 2**, this phenomenon was observed along the water treatment for those compounds found at lower concentrations in each treatment unit, being more noticeable in the case of the PFASs. For the short chain PFASs, breakdown of certain precursor compounds during ozonation may also be responsible of negative removals (Rahman et al., 2014).

3.2.2 Coagulation/flocculation/decantation/sand filtration (CFDSf)

In this step, negatively charged colloids are neutralised by the addition of Fe-coagulants, and the addition of diallyldimethyl ammonium chloride homopolymer (polyDADMAC) causes them to aggregate in flocks (flocculation), which are subsequently removed by decantation and sand filtration. CFDSf is habitually used to remove particulate matter, colloids and some dissolved substances. In general terms, OMPs are unlikely to be removed by CFDSf processes, as removal occurs mainly via hydrophobic interactions with neutral particles (Westerhoff et al., 2005), and most of the OMPs measured in this study are hydrophilic or moderately hydrophobic ($\log K_{ow} < 4$). In fact, only chlorpyrifos ($\log K_{ow} = 4.96$), which was detected in 61% of the samples in the influent of this treatment process was completely removed, as it was not detected in any samples collected in the effluent. Surprisingly, high removals were observed for the neonicotinoid insecticides acetamiprid ($67.1 \pm 28.0\%$) and thiacloprid ($76.0 \pm 24.7\%$), which have a $\log K_{ow}$ of 0.80 and 1.26, respectively, making hydrophobic interactions an unprovable removal mechanism. The removal of acetamiprid and thiacloprid from the water phase during these treatment processes may be attributed to microbial degradation in sand filters and chemical hydrolysis. Biodegradation during sand filtration is possible because, in the absence of strong

biocides, sand filters can be colonized by microbial populations that attach to sand grain surfaces and generate a biofilm (Gabarrón et al., 2016), which is responsible for the biodegradation. Liu et al., 2011 reported a degradation of acetamiprid and thiacloprid of 94.0% and 98.8% over 15 days in unsterilized soils, with calculated half-lives of 4.3 and 1.3 days, respectively. This indicates that soil microbial activity significantly affects the degradation of these two neonicotinoid insecticides. In sterilized soils without microbial activity, acetamiprid and thiacloprid also degraded but the half-lives were higher (73.0 and 68.0 days, respectively), suggesting that these two compounds could also be partially degraded by chemical hydrolysis. In the same study, Liu et al., 2011 reported 22.5 % degradation of imidacloprid in unsterilized soils in 25 days, and no degradation in sterilized soils. The different behaviour observed was attributed to structural differences between these compounds, as acetamiprid and thiacloprid belong to the cyanoguanidine family, while imidacloprid belongs to the nitroguanidine family. These results are consistent with our findings, as imidacloprid, thiamethoxam and clothianidin (which also belong to the nitroguanidine family) were removed only poorly or not at all by CFDSf applied in the DWTP (Fig. 2). In another study performed in a conventional

wastewater treatment plant (WWTP), [Sadaria et al. 2016](#) reported removals of $53 \pm 3\%$ of acetamiprid after secondary treatment, and the formation of acetamiprid-N-desmethyl, which suggests that this compound microbially degraded, while imidacloprid and clothianidin persisted throughout the same treatment process, which agrees with our results. However, as degradation products that are potentially formed by microbial degradation and the hydrolysis of acetamiprid and thiacloprid were not measured in our study, these removal mechanisms could not be verified.

3.2.3 Main ozonation

The next treatment step was main ozonation. Ozonation dosages 314 from 0.5 to $0.65 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ were applied during the sampling period, with hydraulic retention times of about 30 min. In this study, clarithromycin, the only pharmaceutical that survived the pre-ozonation step, was completely removed during main ozonation. Clarithromycin is known to react with ozone through the dimethylamino group ([Lange et al., 2006](#)), and the removal efficiency of the main ozonation step is higher than that of the pre-ozonation step because of the longer contact time. Similar behaviour was observed for the herbicide diuron and the stimulant caffeine, which were slightly degraded during pre-ozonation

treatment ($28.6 \pm 17.6\%$ and $27.9 \pm 10.2\%$, respectively), but more efficiently removed ($62.7 \pm 39.7\%$ and $54.5 \pm 39.2\%$, respectively) during main ozonation.

Of the triazine pesticides found in the main ozonation chamber influent, only terbutryn was significantly removed during this treatment. As mentioned above, ozone is a selective oxidant with high affinity towards target compounds with functional groups or moieties that have a high electron density. Although all triazines have a similar structure, the methylthio group on terbutryn is more electron dense than the chlorine atom on the other triazines, which may explain why these compounds respond differently to ozonation. [Westlund et al., 2018](#) performed a series of batch experiments and reported that, with a dose of $14.8 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, terbutryn was removed to a concentration below the MQL, while atrazine was only removed by approximately 25%, which is consistent with our results.

Negative removal efficiencies were observed for short-chain PFASs during main ozonation, while other PFASs remained at almost the same concentration levels, with the exception of 6:2 FTSA, which was completely degraded. Perfluoroalkyl substances are known to be persistent toward ozonation ([Schröder et al., 2005](#)) as their chemical structure consists entirely of C-

F bonds and the electron withdrawing functional groups carboxylic acid or sulfonic acid, while polyfluoroalkyl substances, such as 6:2 FTSA, can be oxidized due to the presence of C-H bonds in their structure (Yang et al., 2014), which is consistent with our results. Furthermore, Yang et al., 2014 reported that the degradation of 6:2 FTSA generates PFHpA and PFHxA, which partially explains the negative removal efficiencies of these compounds found in this study. The increased concentrations found for other short-chain PFASs suggest the presence of other PFAS precursors in the influent water. An increase in the concentration of some PFASs in the effluent of WWTPs compared with their corresponding influent has been observed in numerous studies and indicates that precursor substances have been transformed (Houtz et al., 2016; Eriksson et al., 2017; Chen et al., 2018).

3.2.4 Granular activated carbon (GAC) filtration

After main ozonation, water is then passed through granular activated carbon filters. GAC filtration is widely used in DWTPs to reduce taste and odour compounds, and natural organic matter. This is the most commonly studied treatment for removing OMPs from drinking water. Previous studies have demonstrated that powdered and

granular activated carbon can efficiently remove OMPs from natural water sources used for drinking water (Ormad et al., 2008; Reungoat et al., 2010; Gabarrón et al., 2016; Klarich et al., 2017; Matsushita et al., 2018). Although adsorption on GAC is mainly controlled by hydrophobic interactions (Westerhof et al., 2005), it has been reported that π - π interactions between the adsorbates and the graphene surface can enhance the removal of OMPs (Matsushita et al., 2018), and it cannot be ruled out that, with time, the formation of a biologically active GAC bed may contribute to OMP removal through biodegradation (Simpson et al., 2008).

In this study, we found that GAC filtration was very efficient at removing neonicotinoid insecticides, with removal rates >80%. These findings are consistent with the results obtained by Klarich et al., 2017, who also reported thiamethoxam, imidacloprid and clothianidin removals >80% via GAC sorption. These high removals of neonicotinoid insecticides were attributed to the presence of hetero-cyclic aromatic nitrogen moieties in their structure, which have been reported to enhance GAC removals (Westerhoff et al., 2005). This could be the reason for the high removals found for caffeine in our study ($83.6 \pm 23.9\%$). Beltrame et al., 2018 reported that at pH 2 to 7, π - π interactions and hydrogen bonds between the caffeine heterocyclic rings

and the activated carbon aromatic rings were responsible for adsorption. On the other hand, of the triazine herbicides, only terbuthryn was efficiently removed ($92.7 \pm 20.7\%$), followed by simazine ($73.7 \pm 30.5\%$). It is important to note the extremely different behaviour observed for terbuthylazine over the studied period, with removals between 95.3% and -66.3%. It has been found that removal of terbuthylazine by GAC filters was extremely dependent on its concentration in the influent water. So, when terbuthylazine concentrations in the influent were $>10 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, removals were between 68.0% and 95.3%. On the other hand, removals were between 27.0 and -66.3% when concentrations in the influent were below $5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. Negative removals can be attributed to the desorption of previously adsorbed terbuthylazine, which may be displaced by highly sorptive matrix components competing for the active sorption sites. Negative removals for desethyl-atrazine and desethyl-terbuthylazine were also observed throughout the treatment process. In this case, negative removals can be attributed not only to breakthrough from GAC filters but also to degradation of parent compounds (atrazine, simazine and terbuthylazine) during the treatment process. Although GAC filtration has been reported to be relatively effective at removing triazine herbicides from water (Jiang et al., 2006a; Jiang et al., 2006b; Ormad et al., 2008; Xiao et al., 2015), the low

concentrations found in water in our study may be the reason for the poor removals and, as observed in the case of terbuthylazine, removal efficiencies are higher at higher influent concentrations.

As can be observed in **Fig. 2**, GAC filtration was ineffective at removing PFASs, and in most cases removals were negative. The ineffectiveness of GAC filters at removing PFASs has been reported previously. The negative removals observed for short-chain PFASs have been attributed to the desorption of previously adsorbed PFASs (Shivakoti et al., 2010; Eschauzier et al., 2012; Appleman et al., 2014; Rahman et al., 2014), which agrees with our results. It should be pointed out that the PFAS concentrations in the influent water are extremely low so it cannot be discounted that analytical error may be partially responsible for these results, as the removal efficiencies during the sampling period were observed to be highly variable.

3.2.5 Presence of OMPs in finished drinking water

Table 2 summarizes the data on the occurrence of OMPs in finished drinking water (complete data shown in **Table S9**). A total of 17 of the 31 compounds detected in the source water were detected in the finished drinking water. Of these 17 compounds, 10 were PFASs.

Table 3 – Occurrence along the drinking water treatment (concentrations in ng·L⁻¹).

Compounds	S2				S3			
	Freq	Max	Min	Median	Freq	Max	Min	Median
Paracetamol	100	24.2	<MQL	6.67	0	n.d	n.d	n.d.
Thiamethoxam	100	1.47	0.53	0.86	100	1.47	0.51	0.84
Caffeine	100	80.6	34.8	52.0	100	59.4	25.1	36.8
Clothianidin	100	3.04	1.26	1.90	100	3.00	1.22	1.80
Imidacloprid	100	50.1	1.57	7.80	100	44.1	1.70	6.96
Antipyrine	100	2.15	0.69	1.34	0	n.d	n.d	n.d.
Acetamiprid	100	2.45	0.58	1.29	100	2.65	0.55	1.25
Desethyl-Atrazine	100	4.74	2.17	3.46	100	4.30	2.17	3.28
Thiacloprid	94	2.63	n.d	1.26	94	2.54	n.d	1.14
Simazine	100	3.64	<MQL	1.82	100	3.37	<MQL	1.67
Desethyl-Terbutylazine	100	8.60	1.84	2.92	100	8.79	1.66	2.95
Carbamazepine	100	3.40	1.33	2.26	0	n.d	n.d	n.d.
Atrazine	100	1.90	<MQL	1.35	100	1.80	<MQL	1.31
Isoproturon	100	1.91	0.95	1.31	0	n.d	n.d	n.d.
Diuron	100	3.26	0.64	1.73	100	3.07	<MQL	1.30
Clarithromycin	94	7.75	n.d	2.17	89	6.71	n.d	0.96
Terbutylazine	100	99.3	1.64	11.8	100	92.0	1.62	11.0
Terbutryn	100	1.44	0.54	1.02	100	1.29	<MQL	0.76
Diclofenac	72	7.63	n.d	4.45	0	n.d	n.d	n.d.
Chlorpyrifos	61	5.22	n.d	1.78	61	4.46	n.d	<MQL
PFBA	100	20.9	1.86	5.35	100	22.5	1.75	5.60
PFPeA	100	2.63	0.33	1.01	100	2.70	0.39	1.09
PFBSa	100	0.91	0.23	0.36	100	0.78	0.20	0.34
PFHxA	100	2.67	0.29	0.85	100	2.29	0.30	0.86
PFHpA	100	0.69	<MQL	0.21	100	0.89	<MQL	0.22
PFHxS	76	1.85	n.d	0.67	76	3.65	n.d	0.69
6:2 FTSA	100	1.69	<MQL	0.49	82	0.60	n.d	<MQL
PFOA	100	0.71	0.30	0.48	100	0.69	<MQL	0.46
PFOS	59	0.61	n.d	<MQL	65	0.65	n.d	<MQL
PFNA	23	0.29	n.d	n.d	40	0.32	n.d	n.d.
PFDA	6	<MQL	n.d	n.d	12	0.61	n.d	n.d.

Table 3 (continuation)

S4					S5					S6				
Freq	Max	Min	Median		Freq	Max	Min	Median		Freq	Max	Min	Median	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	1.41	<MQL	0.77		100	1.23	<MQL	0.67		28	<MQL	n.d.	n.d.	
100	48.3	21.3	28.9		100	43.9	<MQL	13.5		44	5.12	n.d.	n.d.	
100	3.19	1.08	1.67		100	2.31	<MQL	1.24		11	<MQL	n.d.	n.d.	
100	41.5	1.24	6.49		100	22.9	<MQL	4.51		39	1.66	n.d.	n.d.	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
72	1.33	n.d.	0.39		67	1.30	n.d.	<MQL		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	4.34	2.13	3.13		100	3.67	1.93	3.01		100	4.07	2.08	3.36	
55	1.68	n.d.	<MQL		55	1.54	n.d.	<MQL		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	4.11	<MQL	1.68		94	3.34	n.d.	1.39		50	1.15	n.d.	n.d.	
100	4.45	1.34	3.06		100	5.02	1.84	3.23		100	4.56	1.60	3.22	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	1.84	<MQL	1.29		100	1.94	<MQL	1.21		100	1.28	<MQL	<MQL	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
94	2.78	n.d.	1.10		55	1.89	n.d.	0.54		0	n.d.	n.d.	n.d.	
78	1.46	n.d.	0.45		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	89.4	1.67	11.0		100	64.1	1.63	8.92		100	4.66	1.19	3.39	
100	1.17	n.d.	0.70		50	0.85	n.d.	<MQL		22	0.59	n.d.	n.d.	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	20.4	1.61	5.59		100	23.8	1.46	5.60		100	18.10	1.75	5.42	
100	2.79	0.32	1.01		100	3.48	0.32	1.18		100	3.36	0.33	1.07	
100	0.60	0.20	0.28		100	0.58	0.21	0.30		100	0.50	<MQL	0.30	
100	2.74	<MQL	0.90		100	5.50	<MQL	1.38		94	8.56	n.d.	1.36	
100	0.61	<MQL	0.21		100	0.51	<MQL	0.22		100	1.18	<MQL	0.34	
59	1.73	n.d.	<MQL		67	2.54	n.d.	0.64		59	1.93	n.d.	<MQL	
66	0.31	n.d.	<MQL		0	n.d.	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	
100	0.73	0.30	0.43		100	0.68	<MQL	0.42		100	1.13	<MQL	0.43	
59	0.52	n.d.	<MQL		55	<MQL	n.d.	0.22		59	0.73	n.d.	<MQL	
12	<MQL	n.d.	n.d.		12	<MQL	n.d.	n.d.		6	<MQL	n.d.	n.d.	
6	<MQL	n.d.	n.d.		6	<MQL	n.d.	n.d.		0	n.d.	n.d.	n.d.	

Freq: detection frequency percentage. Max: maximum concentration. Min: minimum concentration.

<MQL: below MQL and above MDL. n.d.: no detected.

Of the 11 PFASs detected in source water, only 6:2 FTSA was effectively removed from water. The other PFASs presented detection frequencies similar to those reported in the source water, and in some cases had higher median concentrations. The presence of PFASs in finished drinking water has been extensively reported (Banzhaf et al., 2017; Kaboré et al., 2018; Guardian et al., 2020), which highlights the difficulty of removing these compounds. Nevertheless, PFAS concentrations in finished drinking water found in this study are far below the regulation limit set by the Drinking Water Directive. Terbutylazine, atrazine and their degradation products desethyl-terbutylazine and desethyl-atrazine were detected in all the finished drinking waters at trace levels, with median concentrations of 2.86, <MQL, 2.91 and 3.11 ng·L⁻¹ respectively. Simazine was also detected, but at a lower frequency (44%). Caffeine was frequently detected, but concentrations in the effluent (<MQL) were significantly lower than in the influent (64.1 ng·L⁻¹), and the overall removal efficiency was of 92.2 ± 4.6%. Imidacloprid was the other compound detected in effluent water, but the detection frequency was low, and concentrations were always below the MQL.

4. Conclusions

This study examined the occurrence of 60 OMPs in the water source of a DWTP, and their behaviour throughout the

process of treating the drinking water. A total of 31 of the 60 OMPs studied were detected in the source water. The highest concentrations were found for caffeine (124.5 ng·L⁻¹), terbutylazine (52.0 ng·L⁻¹), imidacloprid (30.2 ng·L⁻¹) and paracetamol (25.6 ng·L⁻¹).

Ozonation processes were highly efficient at removing pharmaceuticals, but removals were low for other families of pollutants, with the exception of the herbicides isoproturon, diuron and terbutryn. In general terms, coagulation, flocculation, decantation and sand filtration showed poor removal efficiencies, and only chlorpyrifos, acetamiprid and thiachloprid were significantly removed during the treatment.

GAC filtration was also highly efficient at removing OMPs, with the exception of PFASs and trace levels (low ng·L⁻¹) of triazine herbicides and their degradation products. Removal efficiencies varied considerably during the sampling period, which may be attributed to the low concentrations of OMPs in water. Other factors that could contribute to this high variability are differences in the source water characteristics and operational DWTP conditions, but further investigation is needed if their effect on removal efficiencies is to be evaluated. More than 65% of the compounds detected in the source water were not detected in

the finished drinking waters, and the sum of the median concentrations in the source water ($132.0 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$) was reduced to $22.4 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ in the effluent, an 83.0% decrease in concentration after passing through the DWTP.

Acknowledgments

The research leading to these results has received funding from the Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, the Agencia Estatal de Investigación (AEI) and the European Regional Development Fund (ERDF) (CTQ2017-84373-R). The authors also thank the support of Pla de Doctorats Industrials (DI) of the University and Research Secretary of the Economy and Knowledge Department of the Generalitat de Catalunya.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

2013/39/EU, Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, Off. J. Eur. Commun. L226/1 (2013) 1 – 17.

2015/495, Decision 2015/495 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, Off. J. Eur. Commun. L78/40 (2015) 40 – 42.

2018/840, Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495, Off. J. Eur. Commun. L141/9 (2018) 9 – 12.

2020/2184/EU, Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption.

Albergamo, V., Helmus, R., de Voogt, P., 2018. Direct injection analysis of polar micropollutants in natural drinking water sources with biphenyl liquid chromatography coupled to high-resolution time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1569, 457 – 61.

Appleman, T.D., Higgins, C.P., Quiñones, O., Vanderford, B.J., Kolstad, C., Zeiger-Holady, J.C., Dickenson, E.R.V., 2014. Treatment of poly- and perfluoroalkyl

substances in U.S. full scale water treatment systems. *Water Res.* 51, 246-255.

Azzouz, A., Ballesteros, E., 2013. Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant. *Chemosphere*, 93, 2046 – 2054.

Bai, X., Lutz, A., Carroll, R., Keteles, K., Dahlin, K., Murphy, M., Nguyen, D., 2018. Occurrence, distribution, and seasonality of emerging contaminants in urban watersheds. *Chemosphere*, 200, 133 – 142.

Banzhaf, S., Filipovic, M., Lewis, J., Sparrenbom, C.J., Barthel, R., A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 46, 335 – 346.

Beltrame, K.K., Cazetta, A.L., de Souza, P.S., Spessato, L., 470 Silva, T.L., Almeida, V.C., 2018. Adsorption of caffeine on mesoporous activated carbon fibbers prepared from pineapple plant leaves. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 147, 64– 71.

Benitez, F.J., Real, F.J., Acero, J.L., Garcia, C., 2007. Kinetics of the transformation of phenylurea herbicides during

ozonation of natural waters: Rate constants and model predictions. *Water Res.* 41, 4073 – 4084.

Benson, R., Conerly, O.D., Sander, W., Batt, A.L., Boone, J.S., Furlong, E.T., Glassmeyer, S.T., Kolpin, D.W., Mash, H.E., Schenck, K.M., Simmons, J.E., 2017. Human health screening and public health significance of contaminants of emerging concern detected in public water supplies. *Sci. Total Environ.* 579, 1643 – 1648.

Błędzka, D., Gromadzińska, J., Wąsowicz, W., 2014. Parabens. From environmental studies to human health, *Environ. Int.* 67, 27 – 42.

Boleda, M.R., Galceran, M.T., Ventura, F., 2011. Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant (DWTP) using combined conventional and ultrafiltration and reverse osmosis (UF/RO) treatments. *Environ. Pollut.* 159, 1584 – 1591.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocerull, E., Borrull, F., 2019. A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large-volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* 411, 1601 – 1610.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocerull, E., Borrull, F., 2020a. Liquid

chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant. *J. Chromatogr. A* 1621, 461090.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocurull, E., Borrull, F., 2020b. A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking water. *J. Chromatogr. A* 1629 (2020) 461485.

Bourgin, M., Borowska, E., Helbing, J., Hollender, J., Kaiser, H.-497 P., Kienle, C., McArdell, C.S., Simon, E., von Gunten, U., Effect of operational and water quality parameters on conventional ozonation and the advanced oxidation process O₃/H₂O₂: Kinetics of micro-pollutants abatement, transformation product and bromate formation in a surface water. *Water Res.* 122, 234 – 245.

Buerge, I.J., Poiger, T., Müller, M.D., Buser, H.R., 2003. Caffeine, an anthropogenic marker for wastewater contamination of surface waters, *Environ. Sci. Technol.* 37, 691 – 700.

Carvalho, I.T., Santos, L., 2016. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environ. Int.* 94, 736 – 757.

Ccancapa, A., Masiá, A., Navarro-Ortega, A., Picó, Y., 2016. Pesticides in the Ebro River basin: Occurrence and risk assessment. *Environ. Pollut.* 211, 414 – 424.

Celic, M., Gros, M., Farré, M., Barceló, D., Petrovic, M., 2019. Pharmaceuticals as chemical markers of wastewater contamination in the vulnerable area of the Ebro Delta (Spain). *Sci. Total Environ.* 652, 952 – 963.

Chauveheid, E., Scholdis, S., 2019. Removal of pharmaceuticals by surface water treatment plant. *Water Supply*, 19 (6): 1793 – 1801.

Chen, S., Zhou, Y., Meng, J., Wang, T., 2018. Seasonal and annual variations in removal efficiency of perfluoroalkyl substances by different wastewater treatment processes. *Environ. Pollut.* 242, 20589 – 2067.

Cizmas, L., Sharma, V.K., Gray, C.M., McDonald, T.J., 2015. Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk. *Environ. Chem. Lett.* 13, 381-518 394.

Da Silva, B.F., Jelic, A., López-Serna, R., Mozeto, A.A., Petrovic, M., Barceló, D., 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 85, 1331-1339.

Derco, J., Dudáš, J., Valičková, Šimovičová, K., Kecskés, J., 2015. Removal of micropollutants by ozone-based processes. *Chem. Eng. Process.* 94, 78 – 84.

ECHA, 2020, <https://echa.europa.eu/universe-of-registered-substances> (Accessed 3 June 2020).

Eriksson, U., Haglund, P., Kärrman, A., 2017. Contribution of precursor compounds to the release of per- and polyfluorinated substances (PFASs) from wastewater treatment plants (WWTPs). *Int. J. Environ. Sci.* 61, 80 – 90.

Eschauzier, C., Beerendonk, E., Scholte-Veenendaal, P., De Voogt, P., 2012. Impact of treatment Processes on the Removal of Perfluoroalkyl Acids from the Drinking Water Production Chain. *Environ. Sci. Technol.* 46, 1708 – 1715.

Gabarrón, S., Gernjak, W., Valero, F., Barceló, A., Petrovic, M., Rodríguez-Roda, I., 2016. Evaluation of emerging contaminants in a drinking water treatment plant using electrodialysis reversal technology. *J. Hazard. Mater.* 309, 192 – 201.

Gaffney, V.J., Almeida, C.M.M., Rodrigues, A., Ferreira, E., Benoliel, M.J., Cardoso, V.V., 2015. Occurrence of pharmaceuticals in water supply system and related human health risk assessment. *Water Res.* 72, 199 – 208.

Garcia-Lor, E., Sancho, J.V., Serrano, R., Hernández, F., 2012. Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*, 87, 453 – 462.

Gomes, J., Costa, R., Quintana-Ferreira, R.M., Martins, R.C., 2017. Application of ozonation for pharmaceuticals and personal care products removal from water. *Sci. Total Environ.* 586, 265 – 283.

Gorga, M., Insa, S., Petrovic, M., Barceló, D., 2015. Occurrence and spatial distribution of EDCs and related compounds in waters and sediments of Iberian rivers, *Sci. Total Environ.* 503-504, 69 – 86.

Greulich, K., Alder, L., 2008. Fast multiresidue screening of 300 pesticides in water for human consumption by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 391, 183 – 197.

Gros, M., Petrović, M., Barceló, D., 2007. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro River basin (Northeast Spain). *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 1553 – 1562.

Guardian, M.G.E., Boongaling, E.G., Bernardo-Boongaling, V.R.R., Gamonchuang, J., Boontongto, T., Burakham, R., Arnnok, P., Aga, D.S., 2020. Prevalence of per- and

polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking and source 553 water from two Asian countries. *Chemosphere*, 256, 127115.

Gusmaroli, L., Buttiglieri, G., Petrović, M., 2019. The EU watch list compounds in the Ebro delta region: Assessment of sources, river transport, and seasonal variation. *Environ. Pollut.* 253, 606 – 615.

Herrero-Hernández, E., Rodríguez-Cruz, M.S., Pose-Juan, E., Sánchez-González, S., Andrades, M.S., Sánchez-Martín, M.J., 2017. Seasonal distribution of herbicide and insecticide residues in the water resources of the vineyard region of La Rioja (Spain). *Sci. Total Environ.* 609, 161 – 171.

Hoigne, J., Bader, H., 1983. Constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds in water. *Water Res.* 17, 173 – 183.

Hollender, J., Zimmermann, S.G., Koepke, S., 2009. Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post-ozonation followed by sand filtration. *Environ. Sci. Technol.* 43, 7862 – 7869.

Houtz, E.F., Sutton, R., Park, J.-S., Sedlak, M., 2016. Poly- and perfluoroalkyl substances in wastewater: Significance of unknown precursors, manufacturing

shifts, and likely AFFF impacts. *Water Res.* 95, 142 – 149.

Huerta-Fontela, M., Galceran M.T., Ventura F., 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 45, 1432 – 572 1442.

Hughes, S.R., Kay, P., Brown, L.E., 2012. Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environ. Sci. Technol.* 47, 661 – 677.

Jiang, H., Adams, C., 2006a. Treatability of chloro-s-triazines by conventional drinking water treatment technologies. *Water Res.* 40, 1657 – 1667.

Jiang, H., Adams, C., Graziano, N., Roberson, A., McGuire, M., Khiari, D., 2006b. Occurrence and Removal of Chloro-s-Triazines in Water Treatment Plants. *Environ, Sci. Technol.* 40, 3609 – 3616.

Kaboré, H.A., Duy, S.V., Munoz, G., Méité, L., Desrosiers, M., Liu, J., Sory, T.K., Sauvé, S., 2018. Worldwide drinking water occurrence and levels of newly identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Sci. Total Environ.* 616-617, 1089 – 1100.

Klarich, K.L., Pflug, N.C., DeWald, E.M., Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Cwiertny,

- D.M., LeFevre, G.H., 2017. Occurrence of Neonicotinoid Insecticides in Finished Drinking Water and Fate during Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 4, 168 – 173.
- Lange, F., Cornelissen, S., Kubac, D., Sein, M.M., von Sonntag, J., Hannich, C.B., Golloch, A., Heipieper, H.J., Möder, M., von Sonntag, C., 2006. Degradation of macrolide antibiotics by ozone: A mechanistic case study with clarithromycin. *Chemosphere*, 65, 17 – 23.
- Lin, T., Yu, S., Chen, W., 2016. Occurrence, removal and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced drinking water treatment plant (ADWTP) around Taihu Lake in China. *Chemosphere*, 152, 1 – 9.
- Liu, Z., Dai, Y., Huang, G., Gu, Y., Ni, J., Wei, H., Yan, S., 2011. Soil microbial degradation of neonicotinoid insecticides imidacloprid, acetamiprid, thiacloprid and imidacloprid and its effect on the persistence of bioefficacy against horsebean aphid *Aphis craccivora* Koch after soil application. *Pest. Manag. Sci.* 67, 1245 – 1252.
- López-Serna, R., Petrović, M., Barceló, D., 2012. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). *Sci. Total Environ.* 440, 280 – 289.
- Lorenzo, M., Campo, J., Farré, M., Pérez, F., Picó, Y., Barceló, D., 2016. Perfluoroalkyl substances in the Ebro and Guadalquivir river basins (Spain). *Sci. Total Environ.* 540, 191 – 199.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., Liang, S., Wang, X.C., 2014. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Sci. Total Environ.* 473 (74), 619 – 641.
- Matsushita, T., Morimoto, A., Kuriyama, T., Matsumoto, E., Matsui, Y., Shirasaki, N., Kondo, T., Takanashi, H., Kameya, T., 2018. Removals of pesticides and pesticide transformation products during drinking water treatment processes and their impact on mutagen formation potential after chlorination. *Water Res.* 138, 67 – 76.
- Meffe, R., de Bustamante, I., 2014. Emerging organic contaminants in surface water and groundwater: A first overview of the situation in Italy. *Sci. Total Environ.* 481, 280 – 295.
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environ. Int.* 35, 803 – 814.

Morrissey, C.A., Mineau, P., Devries, J.H., Sanchez-Bayo, F., Liess, M., Cavallaro, M.C., Liber, K., 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review. *74*, 291 – 303.

Nam, S.-W., Choi, D.-J., Kim, S.-K., Her, N., Zoh, K.-D., 2014. Adsorption of selected hydrophilic and hydrophobic micropollutants in water using activated carbon. *J. Hazard. Mater.* **270**, 144 – 152.

Ormad, M.P., Miguel, N., Claver, A., Matesanz, J.M., Ovelleiro, J.L., 2008. Pesticide removal in the process of drinking water production. *Chemosphere*, **71**, 97 – 106.

Padhye, L.P., Yao, H., Kung'u, F.T., Huang, C.-H., 2014. Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant. *Water Res.* **51**, 266 – 276.

Pal, A., He, Y.L., Jekel, M., Reinhard, M., Gin, K.Y.H., 2014. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environ. Int.* **71**, 46 – 62.

Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., 2009. Ultra-high-performance liquid chromatography-

tandem mass spectrometry for determining the presence of eleven personal care products in surface and wastewaters. *J. Chromatogr. A*, **1216**, 6994 – 7000.

Pedrouzo, M., Borrull, F., Pocurull, E., Marcé, R.M., 2011. Presence of 637 of Pharmaceuticals and Hormones in Waters from Sewage Treatment Plants. *Water Air Soil Pollut.* **217**, 267 – 281.

Petrovic, M., Gonzalez, S., Barceló, D., 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **22**, 685 – 696.

Pignotti, E., Casas, G., Llorca, M., Tellbüscher, A., Almeida, D., Dinelli, E., Farré, M., Barceló, D., Seasonal variations in the occurrence of perfluoroalkyl substances in water, sediment and fish samples from Ebro Delta (Catalonia, Spain). *Sci. Total Environ.* **607 – 608**, 933 – 943.

Post, G.B., Gleason, J.A., Cooper, K.R., 2017. Key scientific issues in developing drinking water guidelines for perfluoroalkyl acids: Contaminants of emerging concern. *PLoS Biol* **15** (12).

Rahman, M.F., Peldszus, S., Anderson, W.B., 2014. Behaviour and fate of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water

treatment. A review. *Water Res.* 50, 318 – 340.

Reungoat, J., Macova, M., Escher, B.I., Carswell, S., Mueller, J.F., Keller, J., 2010. Removal of micropollutants and reduction of biological activity in a full-scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration. *Water Res.* 44, 625 – 637.

Richardson, S.D., Ternes, T.A., 2018. Water analysis: Emerging contaminants and Current Issues, *Anal. Chem.* 90, 398 – 428.

Rozas, O., Baeza, C., Núñez, K., Rossner, A., Urrutia, R., Mansilla, H.D., 2017. Organic micropollutants (OMPs) oxidation by ozone: Effect of activated carbon on toxicity abatement. *Sci. Total. Env.* 590-591, 430 – 439.

Sadaria, A.M., Supowit, S.D., Halden, R.U., 2016. Mass Balance Assessment for Six Neonicotinoid Insecticides During Conventional Wastewater and Wetland Treatment: Nationwide Reconnaissance in United States Wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 50, 6199 – 6206.

Schröder, H.F., Meesters, R.J.W., 2005. Stability of fluorinated surfactants in advanced oxidation processes – A follow up of degradation products using flow injection-mass spectrometry, liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography multiple

stage mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1082, 110 – 119.

Salimi, M., Esrafil, A., Gholami, M., Jafari, A.J., Kalantary, R.R., Farzadkia, M., Kermani, M., Sobhi, H.R., 2017. Contaminants of emerging concern: a review of new approach in AOP technologies. *Environ. Monit. Assess.* 189:414.

Shivakoti, B.R., Fuji, S., Nozoe, M., Tanaka, S., Kunacheva, C., 2010. Perfluorinated chemicals (PFCs) in water purification plants (WPPs) with advanced treatment processes. *Water Supply*, 10, 87 – 95.

Simazaki, D., Fujiwara, J., Manabe, S., Matsuda, M., Asami, M., Kunikane, S., 2008. Removal of selected pharmaceuticals by chlorination, coagulation-sedimentation and powdered activated carbon treatment. *Water Sci. Technol.* 58, 1129 – 1135.

Simazaki, D., Kubota, R., Suzuki, T., Akiba, M., Nishimura, T., Kunikane, S., 2015. Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health. *Water Res.* 76, 187 – 200.

Simpson, D.R., 2008. Biofilm processes in biologically active carbon water purification. *Water Res.* 42, 2839 – 2848.

- Snyder, S.A., Benotti, J.M., 2010. Endocrine disruptors and pharmaceuticals: implications for water sustainability. *Water Sci. Technol.* 61 (1), 145 – 154.
- Sousa, J.C.G., Ribeiro, A.R., Barbosa, M.O., Pereira, M.F.R., 2018. A review on environmental monitoring of water organic pollutants identified by EU guidelines. *J. Hazard. Mater.* 344, 146 – 162.
- Stackelberg, P.E., Gibs, J., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Lippincott, R.L., 2007. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Sci. Total Environ.* 377, 255 – 272.
- Stalter, D., Magdeburg, A., Oehlmann, J., 2013. Do contaminants originating from state-of-the-art treated wastewater impact the ecological quality of surface waters? *Plos One* 8 (4).
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., Hart, A., (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater, *Sci. Total Environ.* 416, 1 – 21.
- Ternes, T.A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B., 2003. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater? *Water Res.* 37, 1976 – 1982.
- Tijani, J.O., Fatoba, O.O., Babajide, O.O., Petrik, L.F., 2016. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environ. Chem. Lett.* 14 (1), 27 – 49.
- Tröger, R., Klöckner, P., Ahrens, L., Wiberg, K., 2018. Micropollutants in drinking water from source to tap-Method development and application of a multiresidue screening method. *Sci. Total Environ.* 627, 1404 – 1432.
- Vasquez, M.I., Lambrianides, A., Schneider, M., Kümmerer, K., Fatta-Kassinos, D., 2014. Environmental side effects of pharmaceutical cocktails: what we know and what we should know, *J. Hazard. Mater.* 279, 169 – 189.
- Vieno, N.M., Harkki, H., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2007. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5077 – 5084.
- Vulliet, E., Cren-Olive, C., Grenier-Loustalot, M.F., 2011. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environ. Chem. Lett.* 9 (1), 103 711 – 114.

Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E., 2005. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environ. Sci. Technol.* 39, 6649 – 6663.

Westlund, P., Isazadeh, S., Therrien, A., Yargeau, V., 2018. Endocrine Activities of Pesticides During Ozonation of Waters. *B. Environ. Contam. Tox.* 100, 112 – 119.

WHO, 2011. World Health Organization, 2011. Guidelines for Drinking Water Quality. WHO, Geneva, Switzerland.

Wilkinson, J., Hooda, P.S., Barker, J., Barton, S., Swinden, J., 2017. Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environ. Pollut.* 231, 954 – 970.

Xiao, F., Pignatello, J.J., 2015. Interactions of triazine herbicides with biochar: Steric and electronic effects. *Water Res.* 80, 179 – 188.

Yang, X., Huang, J., Zhang, K., Yu, G., Deng, S., Wang, B., 2014. Stability of 6:2 fluorotelomer sulfonate in advanced oxidation processes: degradation kinetics and pathway. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 4634-4642.

Supplementary Information

Table S1: Instrumental determination characteristics method LC-MS/MS(a).

LC CONDITIONS	
Analytical column	Poroshell 120 EC-C18: 3 × 50 mm. 2.7 µm particle size (Agilent Technologies)
Guard column	Poroshell 120 EC-C18: 3 × 5 mm. 2.7 µm particle size (Agilent Technologies)
Column temperature	40° C
Volume injected	500 µL
Mobile phase	(A) Water with 0.1% formic acid and 1 mM Ammonium Formate (B) Methanol
Flow rate	0.350 mL min ⁻¹
Linear gradient	0 min (5 % B). 4 min (5 % B). 10 min (90 % B). 16 min (98 % B). 18 min (98 % B). and return to the initial conditions (equilibration time 7 min)
TRIPLE QUADRUPOLE MS/MS CONDITIONS	
Ionization characteristics and source	MS/MS performed in dynamic multiple reaction monitoring mode (dMRM) with electrospray ionization (ESI) source operating simultaneously in positive and negative mode.
Gas temperature	250°C
Gas flow	8 L min ⁻¹
Nebulizer	25 psi
Sheath gas temperature	400°C
Sheath gas flow	12 L min ⁻¹
Capillary voltage	3000 V (both positive and negative)
Nozzle voltage	800 V (both positive and negative)

Table S2: Instrumental determination characteristics method LC-MS/MS(b).

LC CONDITIONS	
Analytical column	Poroshell 120 EC-C18: 3 × 100 mm. 2.7 µm particle size (Agilent Technologies)
Guard column	Poroshell 120 EC-C18: 3 × 5 mm. 2.7 µm particle size (Agilent Technologies)
Trapping column	Poroshell 120 EC-C18: 4.6 × 100 mm. 2.7 µm particle size (Agilent Technologies)
Column temperature	40° C
Volume injected	900 µL
Mobile phase	(A) Water with 5 mM Ammonium Formate (B) Methanol
Flow rate	0.350 mL min ⁻¹
Linear gradient	0 min (2 % B). 4 min (2 % B). 6 min (40 % B). 15 min (90 % B). 15.5 min (100 % B) 20 min (100% B). and return to the initial conditions (equilibration time 3 min)
TRIPLE QUADRUPOLE MS/MS CONDITIONS	
Ionization characteristics and source	MS/MS performed in dynamic multiple reaction monitoring mode (dMRM) with electrospray ionization (ESI) source operating in negative mode.
Gas temperature	250°C
Gas flow	10 L min ⁻¹
Nebulizer	15 psi
Sheath gas temperature	400°C
Sheath gas flow	12 L min ⁻¹
Capillary voltage	2000 V
Nozzle voltage	0 V

Table S3: Complete OMPs occurrence data (in ng/L) in S1.

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
Paracetamol	8.7	15.0	25.6	14.2	13.8	8.84	5.82	5.91	9.53	11.4	<MQL	5.17	14.2	7.43	5.82	5.02	<MQL	7.89	9.55
Thiamethoxam	0.57	0.65	1.39	0.58	0.62	0.67	1.49	1.01	0.65	0.89	0.81	0.73	0.73	0.71	n.d.	n.d.	n.d.	1.40	0.86
Caffeine	30.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	93.5	124	80.5	84.4	70.6	44.3	45.1	55.5	48.2	54.2	45.2	41.2	38.4	64.1
Clothianidin	1.31	1.75	2.67	1.92	1.76	2.52	2.15	2.47	2.88	2.25	1.38	1.79	2.09	2.07	1.75	1.32	1.96	2.34	2.02
Imidacloprid	1.41	2.45	21.1	1.89	1.72	8.21	3.15	3.75	5.77	4.12	2.90	2.47	6.19	30.2	6.45	4.36	4.06	6.67	6.49
Antipyrine	0.83	1.99	0.7	0.91	1.26	1.61	1.27	1.54	1.33	1.47	2.01	1.97	1.19	1.68	1.39	1.22	1.12	1.37	1.38
Acetamiprid	0.88	1.44	2.35	0.60	0.78	0.70	0.82	0.87	0.91	1.03	1.75	2.03	2.66	2.07	4.46	1.70	1.52	2.56	1.62
Desethyl-Atrazine	2.33	3.69	3.30	3.94	4.41	4.59	4.32	5.07	4.60	4.95	3.58	4.02	2.77	2.12	4.21	2.40	3.99	3.59	3.77
Thiacloprid	n.d.	0.74	2.70	0.61	1.39	<MQL	1.11	0.86	0.52	2.12	1.21	1.66	1.88	1.45	1.38	1.68	1.16	2.63	1.38
Simazine	1.60	1.88	1.97	1.23	1.10	1.83	2.21	1.70	1.38	<MQL	<MQL	1.39	1.15	1.42	2.63	2.35	2.10	2.39	1.66
Desethyl-Terbuthylazine	2.71	1.87	4.64	2.80	2.38	2.78	2.90	3.17	3.30	2.60	1.75	1.57	2.91	1.93	2.47	1.85	1.74	15.5	3.27
Carbamazepine	3.46	1.7	1.22	1.93	2.27	2.87	2.77	2.61	2.70	2.51	2.29	2.32	2.14	2.09	1.83	1.75	2.21	1.95	2.26
Atrazine	2.00	1.16	1.92	1.84	1.75	1.32	1.84	1.52	1.68	1.43	1.00	1.21	1.53	1.49	0.50	0.50	0.50	1.55	1.37
Isoproturon	1.37	1.11	2.13	0.86	1.11	1.86	2.07	2.17	1.46	1.61	1.09	1.12	1.02	1.16	1.21	1.21	0.97	0.61	1.34
Diuron	3.13	2.08	3.16	1.64	2.06	1.33	1.62	1.18	1.01	1.07	2.37	2.36	2.39	2.29	1.72	1.71	1.49	1.68	1.90
Clarithromycin	n.d.	7.92	1.68	1.61	1.87	1.29	1.08	1.51	1.15	14.9	1.22	1.27	1.00	0.99	2.07	0.92	0.91	6.01	2.79
Terbuthylazine	5.09	1.57	12.0	2.52	2.04	2.53	2.49	2.80	3.29	2.38	2.15	2.53	13.6	3.98	15.6	11.5	13.1	52.0	8.40
Terbutryn	1.32	0.88	1.39	1.21	0.97	1.00	0.89	0.82	1.09	1.06	0.92	1.03	1.45	0.95	1.35	0.95	0.95	1.06	1.07
Diclofenac	8.03	6.96	5.37	5.81	6.57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.92	3.52	3.06	4.29	4.54	3.84	4.03	3.15	4.78
Clorpirifos	n.d.	n.d.	1.93	14.1	1.07	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	1.34	1.14	<MQL	2.39	1.45	1.42	1.08	1.12	3.42	2.46

Table S3 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	3.07	2.92	2.12	5.79	6.88	9.30	23.8	6.93	5.23	2.56	3.18	3.10	3.59	4.13	3.43	3.20	4.47	5.51
PFPeA	n.a.	0.67	0.66	0.35	0.76	0.48	0.50	2.43	1.00	1.21	<MQL	0.43	2.53	0.33	0.88	0.74	0.77	1.14	0.89
PFBSa	n.a.	0.28	0.59	0.21	0.24	0.28	<MQL	0.41	0.31	0.21	<MQL	<MQL	0.65	<MQL	0.30	0.23	0.25	0.35	0.29
PFHxA	n.a.	0.37	0.53	1.02	0.83	<MQL	0.88	2.56	0.60	0.58	0.34	0.53	0.66	0.47	0.66	0.49	0.54	0.69	0.70
PFHpA	n.a.	0.17	0.17	<MQL	0.38	<MQL	<MQL	0.20	0.10	0.32	<MQL	<MQL	1.69	<MQL	0.13	0.13	0.13	0.18	0.24
PFHxS	n.a.	0.60	n.d.	n.d.	0.93	0.77	<MQL	1.03	0.71	<MQL	n.d.	n.d.	1.68	n.d.	2.15	<MQL	<MQL	1.08	0.63
6:2FTS	n.a.	0.32	<MQL	<MQL	<MQL	1.78	0.87	0.67	0.40	0.39	0.37	0.40	0.46	0.47	0.32	0.32	0.41	0.40	0.48
PFOA	n.a.	0.58	0.60	<MQL	0.43	0.51	0.68	0.42	0.48	0.57	<MQL	<MQL	0.96	<MQL	0.46	0.48	0.49	0.54	0.49
PFOS	n.a.	0.60	0.51	n.d.	n.d.	n.d.	0.63	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL	0.52	0.54	0.50	0.65	<MQL
PFNA	n.a.	0.22	0.20	n.d.	n.d.	0.24	n.d.	0.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.63	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S4: Complete OMPs occurrence data (in ng/L) in S2.

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
Paracetamol	10.3	7.51	24.2	9.89	9.84	5.22	5.04	5.07	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	7.75	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	5.30	6.67
Thiamethoxam	0.53	0.58	1.46	0.63	0.67	0.73	1.47	1.40	0.87	0.89	0.74	0.83	0.80	0.76	0.72	0.61	0.65	1.01	0.85
Caffeine	34.7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	76.2	74.6	80.6	74.3	60.6	36.1	35.6	45.9	40.9	43.3	39.6	44.6	41.2	52.0
Clothianidin	1.54	1.65	3.04	2.38	2.05	2.25	1.96	2.18	2.10	2.25	1.46	2.08	1.72	1.26	1.36	1.55	1.54	1.81	1.90
Imidacloprid	1.68	2.08	24.1	2.16	1.57	8.98	4.87	3.88	5.84	5.39	3.11	2.88	5.11	50.1	5.66	4.13	4.01	4.77	7.80
Antipyrine	0.69	1.2	0.79	1.08	1.04	1.84	1.44	1.31	1.41	1.53	2.15	2.00	1.57	1.46	1.28	1.10	1.22	1.02	1.34
Acetamiprid	0.87	0.84	2.08	0.58	0.77	0.65	0.79	0.71	0.89	0.63	1.15	1.29	2.26	1.42	1.65	2.41	1.92	2.38	1.29
Desethyl-Atrazine	2.45	3.2	3.25	3.43	4.04	4.52	4.20	4.74	4.56	3.81	3.48	3.13	2.24	2.17	2.99	2.65	3.49	3.94	3.46
Thiacloprid	n.d.	0.62	2.63	0.52	1.21	0.77	1.43	1.08	0.59	1.24	1.04	1.94	1.58	1.09	1.31	1.06	1.13	2.20	1.26
Simazine	1.89	1.71	2.12	1.22	1.41	2.44	1.99	1.67	1.78	<MQL	1.14	1.19	1.35	1.88	3.64	2.95	1.71	2.00	1.82
Desethyl-Terbuthylazine	2.47	1.94	4.65	3.07	2.56	2.78	2.69	2.44	3.32	2.65	1.95	1.84	2.36	2.05	2.84	2.35	2.02	8.60	2.92
Carbamazepine	3.4	1.72	1.33	1.78	2.17	2.90	2.90	2.81	2.82	2.56	2.35	2.38	1.92	2.18	1.90	1.63	1.98	1.93	2.26
Atrazine	1.73	1.56	1.9	1.58	1.66	1.54	1.39	1.23	1.78	1.14	1.23	1.40	1.26	1.57	<MQL	<MQL	<MQL	1.10	1.35
Isoproturon	1.23	1.12	1.91	0.91	1.03	1.80	1.77	1.71	1.41	1.44	0.95	1.17	0.83	1.24	1.01	2.21	0.96	0.90	1.31
Diuron	2.52	1.7	3.26	1.51	1.66	1.01	0.74	0.89	1.27	0.64	2.34	2.32	2.05	2.35	1.52	2.12	1.75	1.48	1.73
Clarithromycin	-	6.55	1.93	1.85	2.65	0.76	1.40	3.87	1.25	0.42	1.10	1.12	0.96	0.85	1.81	1.81	0.84	7.75	2.17
Terbuthylazine	2.47	1.64	12.4	2.73	2.22	2.43	2.29	2.52	3.33	2.26	1.99	2.43	9.26	5.14	23.7	18.5	18.3	99.3	11.8
Terbutryn	1.31	0.78	1.44	1	0.91	0.84	0.68	0.54	0.95	0.90	0.96	1.17	1.31	1.01	1.39	1.04	1.01	1.13	1.02
Diclofenac	7.63	6.48	5.24	6.12	6.10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.39	3.28	3.46	2.99	3.52	2.83	3.76	3.06	4.45
Clorpirifos	n.d.	n.d.	2.08	5.22	1.14	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.91	0.85	2.38	1.52	1.81	1.00	1.03	1.65	1.78

Table S4 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	1.86	2.71	2.21	2.37	1.96	8.15	20.9	8.13	7.03	4.41	5.96	3.90	4.47	5.51	3.89	4.01	3.54	5.35
PFPeA	n.a.	0.70	0.81	0.36	0.46	0.52	0.33	1.97	1.66	1.50	0.63	1.29	2.63	0.47	1.04	1.05	1.02	0.77	1.01
PFBSa	n.a.	0.27	0.67	0.24	0.27	0.40	0.34	0.64	0.91	0.23	0.28	0.23	0.25	0.31	0.24	0.26	0.25	0.26	0.36
PFHxA	n.a.	0.40	0.47	1.00	0.32	0.38	0.29	2.67	0.51	0.67	0.65	1.77	2.12	0.57	0.68	0.74	0.69	0.52	0.85
PFHpA	n.a.	0.20	0.13	0.13	0.11	0.16	0.12	0.69	0.12	0.18	0.07	0.14	0.58	0.38	0.15	0.15	0.15	0.12	0.21
PFHxS	n.a.	0.70	0.70	n.d.	0.96	<MQL	0.62	1.85	1.69	<MQL	n.d.	n.d.	0.67	n.d.	1.12	0.94	0.65	0.67	0.67
6:2FTS	n.a.	0.94	<MQL	<MQL	<MQL	1.69	0.70	0.60	0.44	0.36	0.30	0.34	0.38	0.53	0.34	0.33	0.32	0.40	0.49
PFOA	n.a.	0.56	0.71	0.43	0.46	0.43	0.49	0.57	0.61	0.55	<MQL	<MQL	0.50	<MQL	0.54	0.45	0.49	0.48	0.48
PFOS	n.a.	0.61	0.51	<MQL	n.d.	n.d.	0.52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL	0.56	<MQL	0.58	0.47	<MQL
PFNA	n.a.	0.22	0.24	n.d.	n.d.	0.29	n.d.	0.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S5: Complete OMPs occurrence data (in ng/L) in S3.

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
Paracetamol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Thiamethoxam	0.51	0.62	1.47	0.56	0.57	0.75	1.38	1.38	0.83	0.90	0.79	0.88	0.73	0.69	0.70	0.54	0.71	1.12	0.84
Caffeine	28.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	47.5	45.9	59.4	51.3	37.8	26.6	25.8	29.8	25.1	42.9	28.8	33.0	32.6	36.8
Clothianidin	1.41	1.42	3.02	2.13	2.12	2.20	1.89	2.14	2.06	2.05	1.36	1.92	1.61	1.28	1.22	1.48	1.48	1.69	1.80
Imidacloprid	1.7	1.95	21.7	2.03	1.31	7.65	4.05	3.47	4.69	4.68	2.84	2.73	4.68	44.1	5.60	3.83	3.76	4.61	6.96
Antipyrine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Acetamiprid	0.85	0.83	2.08	0.55	0.72	0.63	0.77	0.67	0.76	0.57	1.08	1.12	1.81	1.32	1.62	2.29	2.13	2.65	1.25
Desethyl-Atrazine	2.17	3.01	2.97	3.32	3.61	4.33	4.02	4.16	4.20	3.11	3.36	2.92	2.46	2.61	2.87	2.76	3.54	3.71	3.28
Thiacloprid	n.d.	0.61	2.54	0.45	1.10	0.69	1.42	1.01	0.53	1.07	1.02	1.86	1.47	1.09	1.26	1.05	1.22	2.16	1.14
Simazine	1.55	1.49	2.03	1.11	1.30	2.37	1.78	1.46	1.67	<MQL	1.13	1.03	1.11	1.67	3.37	2.63	1.63	1.95	1.67
Desethyl-Terbuthylazine	2.44	1.66	4.79	3.09	2.63	2.74	2.67	2.96	3.13	2.59	1.82	1.85	2.32	2.03	2.82	2.72	2.12	8.79	2.95
Carbamazepine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Atrazine	1.7	1.53	1.8	1.35	1.56	1.52	1.30	1.19	1.77	1.06	1.16	1.29	1.18	1.37	1.00	<MQL	<MQL	1.20	1.31
Isoproturon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Diuron	2.44	1.54	3.07	1.32	1.35	<MQL	0.53	<MQL	0.72	<MQL	1.43	1.69	1.13	1.64	1.41	1.71	1.27	0.94	1.30
Clarithromycin	n.d.	6.71	1.26	0.80	0.74	0.00	0.52	1.38	0.51	n.d.	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	1.18	1.97	<MQL	<MQL	0.96
Terbuthylazine	2.4	1.62	12.1	2.56	2.04	2.53	2.07	2.38	3.52	2.49	1.99	2.45	7.79	5.02	22.2	16.6	16.9	92.1	11.0
Terbutryn	1.05	0.67	1.24	0.54	0.78	0.70	0.51	<MQL	0.78	0.53	0.60	0.80	0.82	0.77	1.29	0.64	0.76	0.86	0.76
Diclofenac	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Clorpirifos	n.d.	n.d.	1.72	4.46	1.18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	<MQL	1.63	1.04	1.26	<MQL	<MQL	1.44	<MQL

Table S5 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	1.75	2.71	2.69	1.99	2.64	9.23	22.5	7.04	5.76	5.09	6.12	3.74	5.38	6.08	4.51	4.35	3.65	5.60
PFPeA	n.a.	0.61	0.81	0.60	0.39	0.73	0.42	2.27	1.59	1.51	0.44	2.05	2.70	0.55	1.42	0.91	1.00	0.60	1.09
PFBSa	n.a.	0.25	0.61	0.20	0.26	0.43	0.31	0.69	0.78	0.21	0.31	0.26	0.16	0.28	0.26	0.29	0.25	0.26	0.34
PFHxA	n.a.	0.35	0.44	1.43	0.30	0.49	0.34	2.10	0.65	0.53	0.53	1.76	2.29	0.72	0.94	0.74	0.59	0.43	0.86
PFHpA	n.a.	0.15	0.12	0.16	0.11	0.29	0.12	0.89	0.19	0.17	0.07	0.08	0.37	0.38	0.19	0.15	0.13	0.13	0.22
PFHxS	n.a.	<MQL	<MQL	<MQL	0.70	0.74	0.71	3.65	0.89	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	1.26	0.69	0.63	0.60	0.69
6:2FTS	n.a.	<MQL	n.d.	<MQL	n.d.	0.60	0.31	0.30	0.33	n.d.	<MQL	<MQL	<MQL	0.51	<MQL	<MQL	0.30	0.31	<MQL
PFOA	n.a.	0.55	0.69	0.41	0.49	0.42	0.47	0.62	0.52	0.49	<MQL	<MQL	0.44	<MQL	0.58	0.42	0.44	0.44	0.46
PFOS	n.a.	0.65	0.44	0.52	n.d.	n.d.	0.51	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL	0.50	<MQL	0.47	<MQL	<MQL
PFNA	n.a.	0.23	0.19	n.d.	n.d.	0.32	n.d.	0.27	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	0.61	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S6 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	1.61	3.46	5.10	1.80	2.91	9.90	20.4	8.33	3.93	4.13	8.92	3.42	5.34	5.39	3.43	3.44	3.51	5.59
PFPeA	n.a.	0.46	0.75	0.83	0.36	0.61	0.35	1.96	1.32	0.32	0.58	2.83	2.79	0.57	1.18	0.76	0.95	0.59	1.01
PFBSa	n.a.	0.21	0.60	0.24	0.20	0.42	0.20	0.22	0.50	0.19	0.31	0.32	0.20	0.22	0.26	0.25	0.23	0.25	0.28
PFHxA	n.a.	0.28	0.60	0.52	<MQL	0.43	0.28	2.00	1.38	0.47	0.67	2.74	2.45	0.66	0.90	0.58	0.72	0.43	0.90
PFHpA	n.a.	0.13	0.13	<MQL	0.10	0.32	<MQL	0.61	0.24	<MQL	<MQL	0.25	0.40	0.39	0.21	0.16	0.17	0.15	0.21
PFHxS	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	0.69	1.43	1.73	0.63	1.08	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.70	0.61	0.64	<MQL	<MQL
6:2FTS	n.a.	<MQL	n.d.	<MQL	n.d.	0.31	<MQL	<MQL	<MQL	n.d.	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL
PFOA	n.a.	0.48	0.73	<MQL	0.42	0.73	0.54	<MQL	<MQL	0.46	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0.52	0.45	0.44	0.50	0.43
PFOS	n.a.	<MQL	0.48	<MQL	n.d.	n.d.	0.50	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.52	n.d.	<MQL	<MQL	<MQL	0.40	0.44	<MQL
PFNA	n.a.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S7 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	1.46	3.24	6.34	1.69	2.12	9.95	23.8	6.67	4.19	3.58	7.63	3.81	5.53	5.34	2.62	2.03	5.25	5.60
PFPeA	n.a.	0.42	0.71	0.86	0.32	0.38	0.62	3.48	2.04	0.40	0.33	2.53	2.89	0.42	1.31	1.21	1.02	1.11	1.18
PFBSa	n.a.	0.21	0.58	0.27	0.25	0.31	0.33	0.40	0.23	0.21	0.38	0.28	0.28	0.28	0.28	0.32	0.30	0.25	0.30
PFHxA	n.a.	<MQL	0.72	0.47	<MQL	0.31	0.46	5.50	0.72	0.58	0.44	2.42	2.86	1.62	0.92	2.80	2.45	0.72	1.38
PFHpA	n.a.	0.12	0.12	<MQL	<MQL	0.40	0.16	0.29	0.28	<MQL	<MQL	0.18	0.43	0.51	0.22	0.29	0.24	0.15	0.22
PFHxS	n.a.	n.d.	n.d.	0.63	0.73	<MQL	1.79	1.12	0.74	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	0.86	2.54	0.81	0.84	0.64
6:2FTS	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFOA	n.a.	0.52	0.68	<MQL	0.40	0.49	0.55	<MQL	<MQL	0.44	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0.53	0.49	0.47	0.43	0.42
PFOS	n.a.	<MQL	0.40	<MQL	n.d.	n.d.	0.49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0.22
PFNA	n.a.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S8 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	2.6	3.31	7.25	1.75	1.99	10.0	18.1	7.63	4.76	7.65	4.74	2.79	3.38	5.42	3.16	3.69	3.82	5.42
PFPeA	n.a.	0.8	0.67	0.33	0.33	0.41	0.75	1.07	2.45	0.45	0.99	2.45	3.36	0.43	1.11	0.73	0.78	1.01	1.07
PFBsA	n.a.	<MQL	0.38	<MQL	0.28	<MQL	0.50	0.40	0.39	0.20	0.36	0.24	<MQL	0.25	0.38	0.39	0.36	0.38	0.30
PFHxA	n.a.	0.56	0.69	n.d.	0.30	0.36	0.50	8.56	3.15	0.52	1.04	1.10	2.60	0.56	1.00	0.66	0.69	0.84	1.36
PFHpA	n.a.	0.13	0.16	<MQL	0.11	0.48	0.33	0.62	1.18	<MQL	0.13	0.37	0.65	0.64	0.23	0.19	0.20	0.20	0.34
PFHxS	n.a.	<MQL	n.d.	n.d.	0.67	<MQL	1.93	0.80	1.10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.86	0.73	0.77	0.75	<MQL
6:2FTS	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFOA	n.a.	0.5	0.49	<MQL	<MQL	<MQL	1.13	0.43	0.77	0.49	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0.47	<MQL	<MQL	<MQL	0.43
PFOS	n.a.	<MQL	<MQL	<MQL	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.73	n.d.	<MQL	0.55	<MQL	0.63	<MQL	<MQL
PFNA	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S9 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average concentration
PFBA	n.a.	1.28	2.28	8.43	4.62	6.63	6.49	20.4	10.8	6.78	2.93	3.57	3.76	3.42	5.94	3.50	4.34	4.68	5.88
PFPeA	n.a.	0.50	0.64	<MQL	<MQL	0.51	0.34	1.31	1.09	0.87	<MQL	<MQL	2.15	0.47	1.35	0.77	0.90	1.24	0.88
PFBSa	n.a.	0.24	0.38	0.41	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0.30	0.30	<MQL	0.28	0.74	0.23	0.48	0.36	0.42	0.59	0.32
PFHxA	n.a.	0.39	0.57	0.69	1.16	1.13	0.69	2.22	1.69	0.82	0.42	0.78	1.08	0.60	1.07	0.71	0.82	1.06	0.94
PFHpA	n.a.	0.12	0.14	<MQL	<MQL	0.10	<MQL	0.16	0.30	0.25	<MQL	0.17	1.87	0.10	0.27	0.18	0.21	0.30	0.26
PFHxS	n.a.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	0.62	0.90	0.75	0.91	n.d.	n.d.	n.d.	2.37	n.d.	0.80	0.60	0.64	1.07	<MQL
6:2FTS	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFOA	n.a.	0.4	0.52	<MQL	<MQL	0.92	0.45	0.40	0.54	0.46	<MQL	<MQL	0.77	<MQL	0.42	<MQL	0.41	0.40	0.44
PFOS	n.a.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	<MQL	0.52	<MQL	0.52	0.55	n.d.
PFNA	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<MQL	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.54	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PFDA	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.67	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

n.a.: no analysed; n.d.: no detected; <MQL: below MQL and above MDL.

Table S10: Removal efficiency (%) of OMPs by pre-ozonation (S2 to S3).

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average	St. dev
Paracetamol	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	0,0
Thiamethoxam	3,8	-6,9	-0,7	11,1	14,9	-2,8	6,3	2,1	3,8	-1,1	-7,6	-6,9	9,2	9,1	1,8	11,1	-8,6	-11,1	1,5	7,8
Caffeine	18,2	n.a	n.a	n.a	n.a	37,6	38,5	26,3	31,0	37,7	26,1	27,1	34,9	38,6	0,8	27,2	26,0	20,9	27,9	10,2
Clothianidin	8,4	13,9	0,7	10,5	-3,4	2,2	3,5	2,1	1,7	8,8	6,8	7,3	6,2	-1,8	10,6	4,7	4,1	6,7	5,2	4,5
Imidacloprid	-1,2	6,3	10,1	6,0	16,6	14,7	16,8	10,4	19,6	13,2	8,7	5,1	8,3	12,1	1,0	7,1	6,3	3,3	9,1	5,6
Antipyrine	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	0,0
Acetamiprid	2,3	1,2	0,0	5,2	6,5	2,6	2,4	5,6	15,0	9,3	6,7	12,9	19,8	6,5	2,1	4,9	-11,1	-11,5	4,5	7,7
Desethyl-Atrazine	11,4	5,9	8,6	3,2	10,6	4,1	4,2	12,3	7,9	18,5	3,6	6,6	-9,6	-20,6	3,9	-4,1	-1,3	5,8	3,9	8,8
Thiacloprid	n.a	1,6	3,4	13,5	9,1	10,6	0,6	6,3	9,5	13,2	1,7	3,8	6,9	0,1	4,0	1,3	-8,6	1,9	4,6	5,5
Simazine	18,0	12,9	4,2	9,0	7,8	2,8	10,4	12,9	6,6	0,0	0,3	13,4	17,9	11,5	7,2	10,7	4,4	2,4	8,5	5,5
Desethyl-Terbuthylazine	1,2	14,4	-3,0	-0,7	-2,7	1,2	0,9	-21,2	5,5	2,2	6,8	-0,1	1,7	0,9	0,9	-15,8	-4,7	-2,3	-0,8	7,8
Carbamazepine	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	0,0
Atrazine	1,7	1,9	5,3	14,6	6,0	1,3	6,4	3,4	0,5	6,8	5,3	7,7	6,1	12,8	-33,9	0,0	0,0	-9,1	2,0	10,4
Isoproturon	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	0,0
Diuron	3,2	9,4	5,8	12,6	18,7	62,8	28,1	58,1	42,8	41,5	39,1	27,3	44,9	30,5	7,0	19,2	27,2	36,2	28,6	17,6
Clarithromycin	n.a	-2,4	34,7	56,8	72,1	<99	62,8	64,4	59,3	<99	65,9	66,5	60,9	55,9	35,0	-8,9	55,5	95,2	57,3	30,1
Terbuthylazine	2,8	1,2	2,1	6,2	8,1	-4,3	9,7	5,8	-5,7	-10,1	-0,4	-1,0	15,9	2,2	6,3	10,3	7,4	7,3	3,5	6,3
Terbutryn	19,8	14,1	13,9	46,0	14,3	16,9	25,1	31,0	17,4	41,2	37,4	31,4	37,3	23,5	7,4	38,5	24,4	23,7	25,8	11,1
Diclofenac	>99	>99	>99	>99	>99	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99	0,0
Clorpirifos	n.a	n.a	17,3	14,6	-3,5	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	17,6	11,8	31,4	31,7	30,3	24,9	26,8	12,9	19,6	10,7

Table S10 (continuation)

Compound	07 Jan	21 Jan	28 Jan	04 Feb	11 Feb	19 Feb	26 Feb	03 Mar	10 Mar	17 Mar	24 Mar	31 Mar	07 Apr	14 Apr	29 Apr	05 May	12 May	19 May	Average	ST dev
PFBA	n.a	5.9	0.0	-21.7	16.0	-34.7	-13.3	-7.9	13.4	18.1	-15.4	-2.7	4.1	-20.4	-10.3	-15.9	-8.5	-3.1	-5.7	14,3
PFPeA	n.a	12.9	0.0	-66.7	15.2	-40.4	-27.3	-15.2	4.2	-0.7	30.2	-58.9	-2.7	-17.0	-36.5	13.3	2.0	22.1	-9.7	28,0
PFBsA	n.a	7.4	9.0	16.7	3.7	-7.5	8.8	-7.8	14.3	8.7	-10.7	-13.0	36.0	9.7	-8.3	-11.5	0.0	0.0	3.3	12,7
PFHxA	n.a	12.5	6.4	-43.0	6.3	-28.9	-17.2	21.3	-27.5	20.9	18.5	0.6	-8.0	-26.3	-38.2	0.0	14.5	17.3	-4.2	21,9
PFHpA	n.a	25.0	7.7	-23.1	0.0	-81.3	0.0	-29.0	-58.3	5.6	6.7	42.9	36.2	0.0	-26.7	0.0	13.3	-8.3	-5.3	31,4
PFHxS	n.a	35.7	35.7	n.a	27.1	-64.4	-14.5	-97.3	47.3	>99	n.a	n.a	32.8	n.a	-12.5	26.6	3.1	10.4	10.0	50,1
6:2FTS	n.a	78.7	>99	0.0	>99	64.5	55.7	50.0	25.0	>99	33.3	41.2	47.4	3.8	41.2	39.4	6.3	22.5	47.6	32,6
PFOA	n.a	1.8	2.8	4.7	-6.5	2.3	4.1	-8.8	14.8	10.9	0.0	0.0	12.0	0.0	-7.4	6.7	10.2	8.3	3.3	6,8
PFOS	n.a	-6.6	13.7	-48.6	n.a	n.a	1.9	n.a	n.a	n.a	n.a	0.0	n.a	0.0	10.7	0.0	19.0	25.5	1.6	20,3

n.a = not available

Table S11 (continuation)

Compound	07	21	28	04	11	19	26	03	10	17	24	31	07	14	29	05	12	19	Average	ST dev
	Jan	Jan	Jan	Feb	Feb	Feb	Feb	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Apr	Apr	Apr	May	May	May		
PFBA	n.a	5.9	0.0	-21.7	16.0	-34.7	-13.3	-7.9	13.4	18.1	-15.4	-2.7	4.1	-20.4	-10.3	-15.9	-8.5	-3.1	-5.7	14.3
PFPeA	n.a	12.9	0.0	-66.7	15.2	-40.4	-27.3	-15.2	4.2	-0.7	30.2	-58.9	-2.7	-17.0	-36.5	13.3	2.0	22.1	-9.7	28.0
PFBSa	n.a	7.4	9.0	16.7	3.7	-7.5	8.8	-7.8	14.3	8.7	-10.7	-13.0	36.0	9.7	-8.3	-11.5	0.0	0.0	3.3	12.7
PFHxA	n.a	12.5	6.4	-43.0	6.3	-28.9	-17.2	21.3	-27.5	20.9	18.5	0.6	-8.0	-26.3	-38.2	0.0	14.5	17.3	-4.2	21.9
PFHpA	n.a	25.0	7.7	-23.1	0.0	-81.3	0.0	-29.0	-58.3	5.6	6.7	42.9	36.2	0.0	-26.7	0.0	13.3	-8.3	-5.3	31.4
PFHxS	n.a	35.7	35.7	n.a	27.1	-64.4	-14.5	-97.3	47.3	>99	n.a	n.a	32.8	n.a	-12.5	26.6	3.1	10.4	10.0	50.1
6:2FTS	n.a	78.7	>99	0.0	>99	64.5	55.7	50.0	25.0	>99	33.3	41.2	47.4	3.8	41.2	39.4	6.3	22.5	47.6	32.6
PFOA	n.a	1.8	2.8	4.7	-6.5	2.3	4.1	-8.8	14.8	10.9	0.0	0.0	12.0	0.0	-7.4	6.7	10.2	8.3	3.3	6.8
PFOS	n.a	-6.6	13.7	-48.6	n.a	n.a	1.9	n.a	n.a	n.a	n.a	0.0	n.a	0.0	10.7	0.0	19.0	25.5	1.6	20.3

n.a = not available

Table S12 (continuation)

Compound	07	21	28	04	11	19	26	03	10	17	24	31	07	14	29	05	12	19	Average	ST
	Jan	Jan	Jan	Feb	Feb	Feb	Feb	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Apr	Apr	Apr	May	May	May		dev
PFBA	n.a	9.3	6.4	-24.3	6.1	27.1	-0.5	-16.9	19.9	-6.6	13.3	14.5	-11.4	-3.6	0.9	23.6	41.0	-49.6	2.9	21.4
PFPeA	n.a	8.7	5.3	-3.6	11.1	37.7	-77.1	-77.6	-54.5	-25.0	43.1	10.6	-3.6	26.3	-11.0	-59.2	-7.4	-88.1	-15.5	41.3
PFBSa	n.a	0.0	3.3	-12.5	-25.0	26.2	-65.0	-81.8	54.0	-10.5	-22.6	12.5	-40.0	-27.3	-7.7	-28.0	-30.4	0.0	-15.0	32.0
PFHxA	n.a	28.6	-20.0	9.6	0.0	27.9	-64.3	-175	47.8	-23.4	34.3	11.7	-16.7	-145	-2.2	-382	-240	-67.4	-57.5	115
PFHpA	n.a	7.7	7.7	0.0	25.0	-25.0	-113	52.5	-16.7	0.0	0.0	28.0	-7.5	-30.8	-4.8	-81.3	-41.2	0.0	-11.7	39.5
PFHxS	n.a	>99	n.a	n.a	n.a	68.5	-3.5	-77.8	31.5	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	-22.9	-316	-26.6	-86.7	-34.0	115
6:2FTS	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	>99	>99	n.a	>99	n.a	n.a	>99	>99	n.a	>99	n.a	>99	n.a	>99	0.0
PFOA	n.a	-8.3	6.8	0.0	4.8	32.9	-1.9	0.0	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.9	-8.9	-6.8	14.0	2.1	9.7
PFOS	n.a	0.0	16.7	0.0	n.a	n.a	2.0	n.a	n.a	n.a	n.a	32.7	n.a	0.0	0.0	0.0	12.5	20.5	8.4	11.6

n.a = not available

Table S13 (continuation)

Compound	07	21	28	04	11	19	26	03	10	17	24	31	07	14	29	05	12	19	Average	ST
	Jan	Jan	Jan	Feb	Feb	Feb	Feb	Mar	Mar	Mar	Mar	Mar	Apr	Apr	Apr	May	May	May		dev
PFBA	n.a	-78.1	-2.2	64.5	-3.6	6.1	-0.9	24.1	-14.4	-13.6	-113	37.9	26.8	38.9	-1.5	-20.6	-81.8	27.2	-6.2	46.8
PFPeA	n.a	-90.5	5.6	61.6	-3.1	-7.9	-21.0	69.3	-20.1	-12.5	-200	3.2	-16.3	-2.4	15.3	39.7	23.5	9.0	-8.6	60.9
PFBSa	n.a	28.6	34.5	44.4	-12.0	51.6	-51.5	0.0	-69.6	4.8	5.3	14.3	46.4	10.7	-35.7	-21.9	-20.0	-52.0	-1.3	36.8
PFHxA	n.a	-180	4.2	100	-50.0	-16.1	-8.7	-55.6	-337	10.3	-136	54.5	9.1	65.4	-8.7	76.4	71.8	-16.7	-24.6	108
PFHpA	n.a	-8.3	-33.3	0.0	-46.7	-20.0	-106	-113	-321	0.0	-73.3	-105	-51.2	-25.5	-4.5	34.5	16.7	-33.3	-52.5	81.7
PFHxS	n.a	n.a	n.a	>99	8.2	0.0	-7.8	28.6	-48.6	n.a	n.a	n.a	>99	n.a	0.0	71.3	4.9	10.7	24.3	46.9
6:2FTS	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
PFOA	n.a	3.8	27.9	0.0	25.0	38.8	-105	-43.3	-156	-11.4	0.0	0.0	0.0	0.0	11.3	38.8	36.2	30.2	-6.2	52.3
PFOS	n.a	0.0	12.5	0.0	n.a	n.a	28.6	n.a	n.a	n.a	n.a	-108	n.a	0.0	-57.1	0.0	-80.0	0.0	-20.5	45.0

n.a = not available

3.4.2 *Discussió dels resultats*

A continuació es presenten els resultats obtinguts en l'estudi exposat en aquest apartat, en el qual s'ha monitoritzat al llarg de cinc mesos la presència de 60 OMPs a l'aigua de captació i tractada d'una ETAP, així com el seu comportament al llarg dels diferents tractaments. Per aquest propòsit s'han utilitzat els mètodes analítics presentats a les seccions 3.1.1, 3.2.1 i 3.3.1 d'aquesta Tesi. Com ja s'ha comentat anteriorment, l'estudi de monitorització s'ha dut a terme a l'ETAP de l'Ampolla, propietat del Consorci d'Aigües de Tarragona. Aquesta ETAP utilitza l'aigua del Riu Ebre per abastir-se, i compta amb diferents processos de potabilització de l'aigua, com són la pre-ozonització, la coagulació, floculació, decantació, sedimentació i filtració mitjançant filtres de sorra, als que segueix una etapa de post-ozonització i posterior filtratge mitjançant carbó actiu granular.

Dels 60 compostos monitoritzats, 31 han estat detectats al menys un cop a l'aigua de captació, d'entre els que s'inclouen 14 pesticides, 11 PFASs, 5 compostos farmacèutics i la cafeïna, no obstant només la cafeïna presenta una concentració mitjana superior als 10 ng/L, sent aquesta de 64.1 ng/L. D'entre els pesticides, els que s'han detectat a concentracions més elevades han estat la terbutilazina (52 ng/L) i l'imidacloprid (30.2 ng/L). Respecte als fàrmacs, el paracetamol i el diclofenac presenten les concentracions mitjanes més elevades (9.55 i 4.8 ng/L, respectivament), mentre que la carbamazepina i l'antipirina han estat detectades en totes les mostres analitzades ($n = 18$). Per la seva part, d'entre els antibiòtics, només la claritromicina ha estat detectada, amb una freqüència del 94% i una concentració mitjana de 2.8 ng/L. Pel que fa a les PFASs, se n'han detectat 11 de les 18 monitoritzades, però tots ells mostren concentracions mitjanes inferiors a 1 ng/L, amb l'excepció del PFBA (5.51 ng/L).

Referent a l'eliminació dels OMPs, l'ozonització ha demostrat ser molt efectiva en l'eliminació dels fàrmacs, resultats que estan en concordança amb altres estudis publicats ([Fontela et al., 2011](#); [Padhye et al., 2014](#)). Així doncs, l'etapa de pre-ozonització ha mostrat una eficiència d'eliminació >99% per al paracetamol, l'antipirina, la carbamazepina i el diclofenac i, d'entre els fàrmacs detectats a l'influent d'aquesta etapa de tractament, només la claritromicina ha estat detectada a l'efluent, mostrant una taxa d'eliminació del $57.3 \pm 30.1\%$. En canvi, el procés de pre-ozonització s'ha mostrat inefectiu per a eliminar pesticides i/o PFASs. D'entre els 14 pesticides detectats a l'aigua influent, 13 han estat detectats a l'efluent, amb l'excepció de l'isoproturon. De la resta de pesticides, només el diuron i la terbutrina han mostrat taxes d'eliminació superiors al 20% ($28.6 \pm 17.6\%$ i

25.8±11.1%, respectivament). Respecte a les PFASs, de les 11 detectades a l'influent, només el 6:2 FTS ha mostrat certa reacció amb l'ozó, traduint-se en una eliminació del 47.6 ±32.6%. Aquest fet es pot deure a que, mentre la resta de PFASs detectades tenen la cadena alquilada completament fluorada, el 6:2 FTS conté enllaços C – H, els quals poden reaccionar amb els radicals hidroxils generats durant la pre-ozonització (Yang et al., 2014).

Pel que fa a l'etapa de coagulació/floculació/decantació i filtració mitjançant filtres de sorra, aquesta ha demostrat ser poc efectiva en general a l'hora d'eliminar els OMPs detectats a l'influent d'aquest tractament. Així doncs, només el clorpirifòs, el qual es va detectar en un 61% de les mostres recollides a l'influent, ha estat completament eliminat, ja que no ha estat detectat en cap de les mostres recollides a la sortida dels filtres de sorra. Aquest fet es deu a l'elevada hidrofobicitat d'aquest compost ($\log K_{ow} = 4.96$), fet que facilita la seva adsorció a la superfície de les partícules en suspensió i la seva posterior eliminació de la fase aquosa (Westerhoff et al., 2005). Sorprenentment, també es van observar elevades eliminacions dels insecticides neonicotinoides acetamiprid (67,1 ± 28,0%) i tiacloprid (76,0 ± 24,7%), els quals tenen un $\log K_{ow}$ de 0,80 i 1,26, respectivament, fent que les interaccions hidrofòbiques siguin un mecanisme d'eliminació improbable. En aquest cas, la biodegradació degut a les colònies de microbis que es creen als filtres de sorra creant un biofilm en podria ser la explicació (Gabarrón et al., 2016).

El següent pas de tractament que s'aplica a l'ETAP es la post-ozonització. Tot i que la dosi d'ozó aplicada en aquest punt és similar a l'aplicada a la pre-ozonització, el temps de retenció hidràulic és més elevat (30 minuts). Així doncs, la claritromicina, que no s'havia eliminat completament en l'etapa de pre-ozonització, no es va detectar en cap de les mostres recollides a la sortida de la post-ozonització. Dels altres compostos detectats a l'influent d'aquesta etapa de tractament només la terbutrina i el diuron van mostrar un decreixement significatiu en la seva concentració (67.4 ± 40.1 % i 62.7 ± 39.7 % d'eliminació, respectivament), resultats que concorden amb els observats a l'etapa de pre-ozonització.

Després de la post-ozonització, l'aigua es fa passar a través de filtres de carbó actiu granular. Aquest és el tractament més estudiat per eliminar els OMPs de l'aigua potable, i estudis previs han demostrat que el carbó activat tant en pols com granular son eficaços en eliminar un rang molt ampli de OMPs (Ormad et al., 2008; Reungoat et al., 2010; Gabarrón et al., 2016; Klarich et al., 2017; Matsushita et al., 2018). En aquest estudi, la filtració amb GAC ha demostrat ser molt eficient a l'hora d'eliminar els insecticides neonicotinoides, amb

taxes d'eliminació superiors al 80%. Aquests resultats són consistents amb els resultats obtinguts per [Klarich et al. 2017](#), que també van reportar eliminacions de tiametoxam, imidacloprid i clotianidina > 80% mitjançant adsorció amb GAC. En canvi, dels herbicides triazina, només es van eliminar eficientment la terbutrina ($92,7 \pm 20,7\%$) i la simazina ($73,7 \pm 30,5\%$). És important assenyalar el comportament extremadament diferent observat per la terbutilazina durant el període estudiat, amb eliminacions entre el 95,3% i el -66,3%. Quan les concentracions de terbutilazina a l'influent eren > 10 ng/L, les eliminacions estaven entre el 68,0% i el 95,3%. D'altra banda, les eliminacions van ser d'entre el 27,0 i el -66,3% quan les concentracions a l'influent eren inferiors a 5 ng/L, demostrant que la taxa d'eliminació d'aquest compost depèn en gran mesura de la seva concentració a l'aigua d'entrada als filtres de GAC. Les eliminacions negatives es poden atribuir a la desorció de terbutilazina prèviament adsorbida, la qual pot ser desplaçada per altres components de la matriu que competeixen pels llocs de sorció actius. La filtració amb GAC ha demostrat ser ineficaç per eliminar les PFASs i, en la majoria dels casos, es van observar eliminacions negatives. Les eliminacions negatives observades per les PFASs de cadena curta s'han atribuït a la desorció de PFASs adsorbits prèviament ([Shivakoti et al., 2010](#); [Eschauzier et al., 2012](#); [Appleman et al., 2014](#); [Rahman et al., 2014](#)). Les concentracions de PFASs a l'aigua influent són extremadament baixes, de manera que no es pot descartar que l'error analític pugui ser parcialment responsable d'aquests resultats, ja que es va observar que les eficiències d'eliminació durant el període de mostreig eren molt variables.

Més del 65% dels compostos detectats a l'aigua de captació no es van detectar a les aigües tractades i la suma de les concentracions mitjanes a l'aigua de captació (132,0 ng/L) es va reduir a 22,4 ng/L a l'efluent, una disminució del 83,0% de la concentració després de passar per l'ETAP. Dels 31 compostos detectats a l'aigua de captació, 17 han estat detectats a l'aigua tractada. D'aquests 17 compostos, 10 han estat PFASs. De les 11 PFASs detectades a l'aigua de captació, només el 6:2 FTSA ha estat eliminat efectivament de l'aigua. Les altres PFASs han presentat freqüències de detecció similars a les reportades a l'aigua de captació i, en alguns casos, amb concentracions mitjanes més elevades. La dificultat d'eliminar aquestes substàncies de l'aigua mitjançant els tractaments convencionals aplicats a les ETAP ha estat extensament reportada ([Eschauzier et al., 2012](#); [Rahman et al., 2014](#)). Tot i això, les concentracions de PFAS tant en l'aigua d'entrada a l'ETAP com en aigua potable trobades en aquest estudi estan molt per sota del límit de 100 ng/L establert a la Directiva d'aigua destinada al consum humà.

Capítol 4

Conclusions

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

En aquesta Tesi Doctoral s'ha desenvolupat metodologia analítica per a la determinació de substàncies orgàniques prioritàries i emergents en aigües superficials i potables, i s'ha avaluat la presència d'aquestes substàncies en aigües del Riu Ebre i a l'ETAP del Consorci d'Aigües de Tarragona situada a l'Ampolla. A més s'ha avaluat el comportament dels compostos determinats en els diferents tractaments d'aquesta planta pel que fa a l'eficàcia en la seva eliminació. Així doncs, els resultats de la investigació obtinguts durant el present treball han permès complir els principals objectius d'aquesta Tesi.

En aquest capítol s'exposen les conclusions més rellevants extretes dels estudis presentats en aquesta Tesi Doctoral.

1. La injecció directa de grans volums de mostres d'aigua al sistema LC-MS/MS permet la determinació de contaminants orgànics a nivell ppt sense necessitat de dur a terme un pretractament de la mostra, i en conseqüència, eliminar els possibles errors i/o pèrdues associades a aquest procés.
2. Les respostes cromatogràfiques obtingudes quan la ionització dels analits es du a terme mitjançant una font de ionització per *electrospray* poden sofrir inhibicions o exaltacions en presència de matriu. La quantificació mitjançant calibratge en matriu ha estat utilitzada de manera satisfactòria en tots els mètodes desenvolupats per corregir aquest efecte indesitjable.
3. La metodologia desenvolupada ha demostrat ser reproduïble, precisa i robusta per determinar contaminants orgànics a nivells de concentració traça (ppt). Els límits de quantificació dels diferents mètodes tant en aigües superficials com potables han oscil·lat entre els 0.1 i 25 ppt.
4. L'ús de la injecció directa de grans volums de mostra no permet assolir els límits de detecció establerts a les llistes de vigilància per les hormones. La inclusió d'una

etapa de preconcentració mitjançant on-line SPE permet reduir significativament els límits de detecció per aquestes substàncies, permetent arribar als límits de detecció establerts a la llista de vigilància per l'estrone i el β -estradiol. No obstant no s'ha pogut arribar al límit de 0.035 ng/L establert pel 17- α -etinilestradiol.

5. L'aplicació del mètode multiresidu per a la determinació de 20 contaminants emergents a mostres d'aigua a diferents punts del riu Ebre ha demostrat la presència de 12 dels analits diana. La poca variabilitat en les concentracions observada al llarg del tram del riu mostrejat indica que no hi ha present cap font d'emissió directa. En canvi, per certs compostos com ara alguns fàrmacs i pesticides, s'ha observat una variabilitat temporal.
6. El mètode multiresidu per a la determinació de 34 contaminants orgànics prioritari i emergents ha demostrat la presència de 18 dels analits diana a l'aigua de captació de l'ETAP de l'Ampolla, majoritàriament a concentracions inferiors a 10 ng/L. D'aquests 18, només 8 han estat detectats a l'aigua tractada i a concentracions significativament més baixes, indicant una bona eliminació d'aquests compostos al llarg del tractament dut a terme.
7. L'aplicació del mètode analític per a la determinació de 18 PFASs a l'aigua de captació de la ETAP de l'Ampolla ha revelat la seva presència a nivells traça. A l'aplicar el mètode a l'aigua tractada s'han observat concentracions similars que les determinades a l'aigua de captació, indicant que els tractaments aplicats en aquesta ETAP son ineficaços per eliminar aquests compostos. En cap cas la suma de les concentracions de les PFASs ha superat el nivell de 100 ng/L establert a la Directiva d'aigües destinades al consum humà.
8. L'avaluació dels diferents tractaments duts a terme a l'ETAP ha demostrat que l'ozonització i els filtres de carbó actiu són els més efectius a l'hora d'eliminar els

microcontaminants orgànics, si bé es cert que els filtres de carbó actiu són els encarregats d'assegurar la seva eliminació, ja que algunes substàncies només s'eliminen parcialment durant l'ozonització.

Bibliografia

- 3M, 1995. 3M Company Technical Bulletin. 3M The Leader in Electrofluorination. St. Paul, MN.
- 3M Company, 2000. Phase-Out Plan for POSF-based Products. USEPA Administrative Record AR226-0600. Available from: www.regulations.gov, as document EPA-HQ-OPPT-2002-0051-0006.
- Acero, J.L., Benitez, F.J., Teva, F., Leal, A.I., 2010. Retention of emerging micropollutants from UP water and a municipal secondary effluent by ultrafiltration and nanofiltration. *Chem. Eng. J.* 163, 264 – 272.
- Acuña, V., Bregoli, F., Font, C., Barceló, D., Corominas, Ll., Ginebreda, A., Petrovic, M., Rodríguez-Roda, I., Sabater, S., Marcé, R., 2020. Management actions to mitigate the occurrence of pharmaceuticals in river networks in a global change context. *Environ. Int.* 143 (2020) 105993.
- Adams, C., Wang, Y., Loftin, K., Meyer, M., 2002. Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes. *J. Environ. Eng.* 128, 253 – 260.
- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., Yang, Y., 2017. Environmental Impact of Estrogens on Human, Animal and Plant Life: A critical Review. *Environ. Int.* 99, 107 – 119.
- Affum, A.O., Acquah, S.O., Osa, S.D., Kwaansa-Ansah, E.E., 2018. Distribution and risk assessment of banned and other current-use pesticides in surface and groundwaters consumed in an agricultural catchment dominated by cocoa crops in the Ankobra Basin, Ghana. *Sci. Total Environ.* 633, 630 – 640.
- Agüera, A., Bueno, M., Fernández-Alba, A., 2013. New trends in the analytical determination of emerging contaminants and their transformation products in environmental waters. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 3496 – 3515.
- Aguilar, J.A.P., Andreu, V., Campo, J., Picó, Y., Masiá, A., 2017. Pesticide occurrence in the waters of Júcar River, Spain from different farming landscapes. *Sci. Total Environ.* 607-608, 752 – 760.

- Ahrens, L., Felizeter, S., Sturm, R., Xie, Z., Ebinghaus, R., 2009. Polyfluorinated compounds in waste water treatment plant effluents and surface waters along River Elbe, Germany. *Mar. Pollut. Bull.* 58, 1326 – 1333.
- Ahrens, L., Taniyasu, S., Yeung, L.W.Y., Yamashita, N., Lam, P.K.S., Ebinghaus, R., 2010. Distribution of polyfluoroalkyl compounds in water, suspended particulate matter and sediment from Tokyo Bay, Japan. *Chemosphere* 79, 266 – 272.
- Ahrens, L., 2011. Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *J. Environ. Monit.* 13, 20 – 31.
- Ahrens, L., Bundschuh, M., 2014. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: a review. *Environ. Toxicol. Chem.* 33, 1921 – 1929.
- Ahrens, L., Norstrom, K., Viktor, T., Cousins, A.P., Josefsson, S., 2015. Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere* 129, 33 – 38.
- Ahrens, L., Vogel, L., Wiberg, K., 2018. Analysis of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and phenolic compounds in Swedish rivers over four different seasons. Rapport Till Naturvårdsverket Överenskommelse NV-2213-16-011, Uppsala.
- Ahuja, K., Mamtani, K., 2016. Fluorotelomers Market Size By Product (Fluorotelomer Iodide, Fluorotelomer Acrylate, Fluorotelomer Alcohols), By Application (Textiles, Stain resistant, Food packaging, Firefighting foams), Industry Analysis Report, Regional Outlook, Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2016 – 2023. Global Market Insights, GMI407.
- Al-Farsi, R.S., Ahmed, M., Al-Busaidi, A., Choudri, B.S., 2017. Translocation of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) into plant tissues: A review. *Emerg. Contam.* 3, 132 – 137.
- Alberici, R.M., Simas, R.C., Sanvido, G.B., Romao, W., Lalli, P.M., Benassi, M., Eberlin, M.N., 2010. Ambient mass spectrometry: bringing MS into the “real world”. *Anal. Bioanal. Chem.* 398, 265 – 294.

- Alexander, J.T., Hai, F.I., Al-aboud, T.M., 2012. Chemical coagulation-based processes for trace organic contaminant removal: Current state and future potential. *J. Environ. Manag.* 111, 195 – 207.
- Altinok, I., Capkin, E., Karahan, S., Boran, M., 2006. Effects of water quality and fish size on toxicity of methiocarb, a carbamate pesticide, to rainbow trout. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 22, 20 – 26.
- Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Maulvault, A.L., Tediosi, A., Fernández-Tejedor, M., Van den Heuvel, F., Kotterman, M., Marques, A., Barceló, D., 2015. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environ. Res.* 143, 56 – 64.
- Álvarez, P.M., Quiñones, D.H., Terrones, I., Rey, A., Beltrán, F.J., 2016. Insights into the removal of terbuthylazine from aqueous solution by several treatment methods. *Water Res.* 98, 334 – 343.
- Andersen, F.A., 2008. Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *Int. J. Toxicol.* 27, 1 – 82.
- Anderson, J.C., Dubetz, C., Palace, V.P., 2015. Neonicotinoids in the Canadian aquatic environment: A literature review on current use products with a focus on fate, exposure, and biological effects. *Sci. Total Environ.* 505, 409 – 422.
- Andreozzi, R., Caprio, V., Insola, A., Marotta, R., Advanced Oxidation Processes (AOP) for water purification and recovery. *Catal. Today* 53, 51 – 59.
- Ankley, G.T., Brooks, B.W., Hugget, D.B., Sumpter, J.P., 2007. Repeating History: pharmaceuticals in the environment. *Environ. Sci. Technol.* 41, 8211 – 8217.
- Antignac, J.P., De Wasch, K., Monteau, F., De Brabander, H., Andre, F., Le Bizec, B., 2005. The ion suppression phenomenon in liquid chromatography-mass spectrometry and its consequences in the field of residue analysis. *Anal. Chim. Acta* 529, 129 – 136.

- Anumol, T., Merel, S., Clarke, B.O., Snyder, S.A., 2013. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for rapid analysis of trace organic contaminants in water. *Chem. Cent. J.* 7:104, 1 – 14.
- Anumol, T., Snyder, S.A., 2015. Rapid analysis of trace organic compounds in water by automated online solid-phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 132, 77 – 86.
- Anumol, T., Wu, S., dos Santos, M.M., Daniels, K.D., Snyder, S.A., 2015. Rapid direct injection LC-MS/MS method for analysis of prioritized indicator compounds in wastewater effluent. *Environ. Sci. Water Res. Technol.* 1, 632 – 643.
- Appleman, T.D., Dickenson, E.R.V., Bellona, C., Higgins, C.P., 2013. Nanofiltration and granular activated carbon treatment of perfluoroalkyl acids, *J. Hazard. Mat.* 225, 99 – 106.
- Appleman, T.D., Higgins, C.P., Quiñones, O., Vanderford, B.J., Kolstad, C., Zeiger-Holady, J.C., Dickenson, E.R.V., 2014. Treatment of poly- and perfluoroalkyl substances in U.S. full scale water treatment systems. *Water Res.* 51, 246-255.
- Aravinna, P., Priyantha, N., Pitawala, A., Yatigammana, S.K., 2017. Use pattern of pesticides and their predicted mobility into shallow groundwater and surface water bodies of paddy lands in Mahaweli river basin in Sri Lanka. *J. Environ. Sci. Health B*, 52, 37 – 47.
- Archana, G., Dhodapkar, R., Kumar, A., 2016. Offline solid-phase extraction for preconcentration of pharmaceuticals and personal care products in environmental water and their simultaneous determination using the reversed phase high-performance liquid chromatography method. *Environ. Monit. Assess.* 188 (512), 1 – 10.
- Arias-Estévez, M., López-Periago, E., Martínez-Carballo, E., Simal-Gándara, J., Mejuto, J.C., García-Río, L., 2008. The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agric. Ecosyst. Environ.* 123, 247 – 260.
- Armenta, S., Garrigues, S., de la Guardia, M., 2008. Green Analytical Chemistry. *Trends Anal. Chem.* 27, 497 – 511.

- Armitage, J.M., McLeod, M., Cousins, I.T., 2009. Comparative assessment of the global fate and transport pathways of long-chain perfluorocarboxylic acids (PFCAs) and perfluorocarboxylates (PFCs) emitted from direct sources. *Environ. Sci. Technol.* 43, 5830 – 5836.
- Aryal, N., Reinhold, D.M., 2011. Phytoaccumulation of antimicrobials from biosolids: Impacts on environmental fate and relevance to human exposure. *Water Res.* 45, 5545 – 5552.
- Ashfaq, M., Khan, K.N., Rehman, M.S.U., Mustafa, G., Nazar, M.F., Sun, Q., Iqbal, J., Mulla, S.I., Yu, C.-P., 2017. Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 136, 31 – 39.
- Augusto, F., Carasek, E., Silva, R.G.C., Rivellino, S.R., Batista, A.D., Martendal, E., 2010. New sorbents for extraction and microextraction techniques. *J. Chromatogr. A.* 1217, 2533 – 2542.
- Augusto, F., Hantao, L.W., Mogollón, N.G.S., Braga, S.C.G.N., 2013. New materials and trends in sorbents for solid-phase Extraction. *TrAC Trends Anal. Chem.* 43, 14 – 23.
- Axel, M., Ewelina, K., Jenny-Maria, B., Leif, K., 2017. An online SPE LC-MS/MS method for the analysis of antibiotics in environmental water. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24, 8692 – 8699.
- aus der Beek, T., Weber, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Kuster, A., 2016. Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 35, 823 – 835.
- Azzouz, A., Ballesteros, E., 2013. Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant. *Chemosphere*, 93, 2046 – 2054.
- Backe, W.J., Field, J.A., 2012. Is SPE Necessary for Environmental Analysis? A Quantitative Comparison of Matrix Effects from Large-Volume Injection and Solid-Phase Extraction Based Methods. *Environ. Sci. Technol.* 46, 6750 – 6758.

- Baena-Nogueras, R.M., González-Mazo, E., Lara-Martín, P.A., 2017. Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: photolysis vs biodegradation. *Sci. Total Environ.* 590 – 591, 643 – 654.
- Bagheri, H., Piri-Moghadam, H., Naderi, M., 2013. Towards greater mechanical, thermal and chemical stability in solid-phase microextraction. *TrAC Trends Anal. Chem.* 34, 126 – 139.
- Balakrishna, K., Rath, A., Praveenkumarredy, Y., Guruge, K.S., Subedi, B., 2017. A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 137, 113 – 120.
- Balmer, M.E., Buser, H.-R., Müller, M.D., Poiger, T., 2005. Occurrence of some organic UV filters in wastewater, in surface waters, and in fish from Swiss lakes. *Environ. Sci. Technol.* 39, 953 – 962.
- Banzhaf, F., Filipovic, M., Lewis, J., Sparrenbom, C.J., Barthel, R., 2017. A review of contamination of surface-, ground- and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio.* 46, 335 – 346.
- Barbieri, M.V., Monllor-Alcaraz, L.S., Postigo, C., de Alda, M.L., 2020. Improved fully automated method for the determination of medium to highly polar pesticides in surface and groundwater and application in two distinct agriculture impacted areas. *Sci. Total. Environ.* 745, 140650.
- Barceló, D., Hennion, M.-C., 1995. On-line sample handling strategies for the trace-level determination of pesticides and their degradation products in environmental waters. *Anal. Chim. Acta* 318, 1 – 41.
- Barceló, D., Petrovic, M., 2008. Emerging Contaminants from Industrial and Municipal Waste Occurrence, Analysis and Effects. Volume Editors: ISBN 978-3-540-74793-2 e-ISBN 978-3-540-74795-6. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Barnes, K.K., Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., Meyer, M.T., Barber, L.B., 2008. A National Reconnaissance of Pharmaceuticals and other Organic Wastewater Contaminants in the United States – I) Groundwater. *Sci. Total Environ.* 402, 192 – 200.

- Barrenetxea, C.O., Serrano, A.P., Delgado, M.N.G., Vida, F.J.R., Blanco, J.M.A., 2002. Contaminación Ambiental. Una Visión Desde La Química, Thompson, Madrid (2002).
- Barton, C. A., Butler, L.E., Zarzecki, C.J., Flaherty, J., Kaiser, M., 2006. Characterizing perfluorooctanoate in ambient air near the fence line of a manufacturing facility: comparing 11042 modelled and monitored values. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 56, 48 – 55.
- Battaglin, W.A., Bradley, P.M., Iwanowicz, L., Journey, C.A., Walsh, H.L., Blazer, V.S., 2018. Pharmaceuticals, hormones, pesticides and other bioactive contaminants in water, sediment, and tissue from Rocky Mountain National Park, 2012-2013. *Sci. Total Environ.* 643, 651 – 673.
- Bedner, M., MacCrehan, W.A., 2006. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1, 4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environ. Sci. Technol.* 40, 516 – 522.
- Bellona, C., Drewes, J.E., Xu, P., Amy, G., 2004. Factors affecting the rejection of organic solutes during NF/RO treatment – a literature review. *Water Res.* 38, 2795 – 2809.
- Benotti, M.J., Snyder, S.A., 2010. Impact of drought on wastewater contaminants in an urban water supply, *J. Environ. Qual.* 39, 1196 – 1200.
- Benson, R., Conerly, O.D., Sander, W., Batt, A.L., Boone, J.S., Furlong, E.T., Glassmeyer, S.T., Kolpin, D.W., Mash, H.E., Schenck, K.M., Simmons, J.E., 2017. Human Health Screening and Public Health Significance of Contaminants of Emerging Concern Detected in Public Water Supplies. *Sci. Total Environ.* 579, 1643 – 1648.
- Beltran, A., Borrull, F., Marcé, R.M., Cormack, P.A.G., 2010. Molecularly-imprinted polymers: useful sorbents for selective extractions. *TrAC Trends Anal. Chem.* 29, 1363 – 1375.
- Bereswill, R., Streloke, M., Schulz, R., 2013. Current-use pesticides in stream water and suspended particles following runoff: exposure, effects, and mitigation requirements. *Environ. Toxicol. Chem.* 32, 1254 – 1263.

- Bester, K., 2005. Fate of triclosan and triclosan-methyl in sewage treatment plants and surface waters. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 49, 9 – 17.
- Bester, K., 2009. Analysis of musk fragrances in environmental samples. *J. Chromatogr. A* 1216, 470 – 480.
- Blair, B.D., Cargo, J.P., Hedman, C.J., Treguer, R.J.F., Magruder, C., Royer, L.S., 2013. Evaluation of a model for the removal of pharmaceuticals, personal care products, and hormones from wastewater. *Sci. Total Environ.* 444, 515 – 521.
- Bledzka, D., Gromadzinska, J., Wasowicz, W., 2014. Parabens. From environmental studies to human health. *Environ. Int.* 67, 27 – 42.
- Boisvert, M., Fayad, P.B., Sauvé, S., 2012. Development of a new multi-residue laser diode thermal desorption atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry method for the detection and quantification of pesticides and pharmaceuticals in wastewater samples. *Anal. Chim. Acta.* 754, 75 – 82.
- Boiteux, V., Dauchy, X., Bach, C., Colin, A., Hemard, J., Sagre, V., Rosin, C., Munoz, J.F., 2017. Concentrations and patterns of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in a river and three drinking water treatment plants near and far from a major production source, *Sci. Total Environ.* 583, 393 – 400.
- Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J.V., Rambla, J., Aranda, J.L., Ballester, S., Hernández, F., 2015. Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 131, 719 – 727.
- Boleda, M.R., Galceran, M.T., Ventura, F., 2011. Behavior of pharmaceuticals and drugs of abuse in a drinking water treatment plant (DWTP) using combined conventional and ultrafiltration and reverse osmosis (UF/RO) treatments. *Environ. Pollut.* 159, 1584 – 1591.
- Boleda, M.R., Galceran, M.T., Ventura, F., 2013. Validation and uncertainty estimation of a multiresidue method for pharmaceuticals in surface and treated waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1286, 146 – 158.

- Bonmatin, J.-M., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke, C., Liess, M., Long, E., Marzaro, M., Mitchell, E.A.D., Noome, D.A., Simon-Delso, N., Tapparo, A., 2015. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 35 – 67.
- Boone, J.S., Vigo, C., Boone, T., Byrne, C., Ferrario, J., Benson, R., Donohue, J., Simmons, J.E., Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Glassmeyer, S.T., 2019. Per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking waters of the United States. *Sci. Total Environ.* 653, 359 – 369.
- Borecka, M., Białk-Bielińska, A., Siedlewich, G., Kornowska, K., Kumirska, J., Stepnowski, P., Pazdro, K., 2013. A new approach for the estimation of expanded uncertainty of results of an analytical method developed for determining antibiotics in seawater using solid-phase extraction disks and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry technique. *J. Chromatogr. A.* 1304, 138 – 146.
- Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocurull, E., Borrull, F., 2019. A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 411, 1601 – 1610.
- Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Borrull, F., Pocurull, E., 2020a. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant. *J. Chromatogr. A*, 461090.
- Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocurull, E., Borrull, F., 2020b. A liquid chromatography mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking water. *J. Chromatogr. A*, 461485.
- Boulanger, B., Vargo, J., Schnoor, J.L., Hornbuckle, K.C., 2004. Detection of Perfluorooctane Surfactants in Great Lakes Water. *Environ. Sci. Technol.* 38, 4064 – 4070.
- Bourgin, M., Violleau, F., Debrauwer, L., Albert, J., 2011. Ozonation of imidacloprid in aqueous solutions: Reaction monitoring and identification of degradation products. *J. Hazard. Mater.* 190, 60 – 68.

- Bourgin, M., Borowska, E., Helbing, J., Hollender, J., Kaiser, H.-P., Kienle, C., Mc Ardell, C.S., Simon, E., von Gunten, U., 2017. Effect of operational and water quality parameters on conventional ozonation and advanced oxidation process O₃/H₂O₂: Kinetics of micropollutant abatement, transformation product and bromate formation in a surface water. *Water Res.* 122, 234 – 245.
- Bourgin, M., Beck, B., Boehler, M., Borowska, E., Fleiner, J., Salhi, E., Teichler, R., von Gunten, U., Siegrist, H., Mc Ardell, C.S., 2018. Evaluation of a full-scale wastewater treatment plant upgraded with ozonation and biological post-treatments: Abatement of micropollutants, formation of transformation products and oxidation by-products, *Water Res.* 129, 486 – 498.
- Brausch, J.M., Rand, G.M., 2011. A review of personal care products in the environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* 82, 1518 – 1532.
- Brendel, S., Fetter, E., Staude, C., Vierke, L., Biegel-Engler, A., 2018. Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and regulatory strategy under REACH. *Environ, Sci. Eur.* 30, 1 – 11.
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Klaminder, J., 2013. Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations. *Science*, 339, 814 – 815.
- Brose, D.A., Kumar, K., Liao, A., Hundal, L.S., Tian, G., Cox, A., Zhang, H., Podczewinski, E.W., 2019. A reduction in triclosan and triclocarban in water resource recovery facilities' influent, effluent and biosolids following U.S. Food and Drug Administration's 2013 proposed rulemaking on antimicrobial products. *Water Environ. Res.* 91, 715 – 721.
- Broséus, R., Vincent, S., Aboufadel, K., Daneshvar, A., Sauvé, S., Barbeau, B., 2009. Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment. *Water Res.* 43, 4707 – 4717.
- Brossa, L., Marcé, R.M., Borrull, F., Pocurull, E., 2003. Determination of endocrine-disrupting compounds in water samples by on-line solid-phase extraction-programmed-temperature vaporisation-gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 998, 41 – 50.

- Bu, Q., Wang, B., Huang, J., Deng, S., Yu, G., 2013. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Aquatic environment in China: A Review. *J. Hazard. Mater.* 262, 189 – 211.
- Buchberger, W.W., 2011. Current approaches to trace analysis of pharmaceuticals and personal care products in the environment. *J. Chromatogr. A* 1218, 603 – 618.
- Buck, R.C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J.M., Cousins, I.T., De Voogt, P., Jensen, A.A., Kannan, K., Mabury, S.A., van Leeuwen, S.P.J., 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins, *Integr. Environ. Assess. Manag.* 7, 513 – 541.
- Budimirović, D., Velicković, Z.S., Djokić, V.R., Milosavljević, M., Markovski, J., Lević, S., Marinković, A.D., 2017. Efficient As (V) removal by α -FeOOH and α -FeOOH/ α -MnO₂ embedded PEG-6-arm functionalized multiwall carbon nanotubes. *Chem. Eng. Res. Des.* 119, 75 – 86.
- Buffle, M.-O., Schumacher, J., Meylan, S., Jekel, M., von Gunten, U., 2006. Ozonation and advanced oxidation of wastewater: effect of O₃ dose, pH, DOM and OH-radical-scavengers on ozone decomposition and OH-radical generation. *Ozone Sci. Eng.* 28, 247 – 259.
- Bui, X.T., Vo, T.P.T., Ngo, H.H., Guo, W.S., Nguyen, T.T., 2016. Multicriteria assessment of advanced treatment technologies for micropollutants removal at large-scale applications. *Sci. Total Environ.* 563 – 564, 1050 – 1067.
- Busch, J., Ahrens, L., Sturm, R., Ebinghaus, R., 2010. Polyfluoroalkyl compounds in landfill leachates. *Environ. Pollut.* 158, 1467 – 1471.
- Busetti, F., Backe, W.J., Bendixen, N., Maier, U., Place, B., Giger, W., Field, J.A., 2012. Trace analysis of environmental matrices by large-volume injection and liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 402, 175 – 186.
- Buszewski, B., Noga, S., 2012. Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)—a powerful separation technique. *Anal. Bioanal. Chem.* 402, 231 – 247.

- Büyüktiryaki, S., Keçili, R., Hussain, C.M., 2020. Functionalized nanomaterials in dispersive solid phase extraction: Advances & prospects. *TrAC Trends Anal. Chem.* 127, 115893.
- Cai, M., Zhao, Z., Yang, H., Yin, Z., Hong, Q., Sturm, R., Ebinghaus, R., Ahrens, L., He, J., Xie, Z., 2012. Spatial distribution of per- and polyfluoroalkyl compounds in coastal waters from the East to South China Sea. *Environ. Pollut.* 161, 162 – 169.
- Caldas, S.S., Arias, J.L.O., Rombaldi, C., Mello, L.L., Cerqueira, M.B.R., Martins, A.F., Primer, E.G., 2019. Occurrence of Pesticides and PPCPs in Surface and Drinking Water in Southern Brazil: Data on 4-Year Monitoring. *J. Braz. Chem. Soc.* 20, 71 – 80.
- Caliman, F.A., Gavrilescu, M., 2009. Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review. *Clean (Weinh)* 37, 277 – 303.
- Camino-Sánchez, F.J., Rodríguez-Gómez, R., Zafra-Gómez, A., Santos-Fandila, A., Vílchez, J.L., 2014. Stir bar sorptive extraction: Recent applications, limitations and future trends. *Talanta*, 130, 388 – 399.
- Campo, J., Perez, F., Masiá, A., Picó, Y., Farré, M., Barceló, D., 2015. Perfluoroalkyl substance contamination of the Llobregat River ecosystem (Mediterranean area, NE Spain). *Sci. Total Environ.* 503, 48 – 57.
- Campo, J., Lorenzo, M., Pérez, F., Picó, Y., Farré M.I., Barceló, D., 2016. Analysis of the presence of perfluoroalkyl substances in water, sediment and biota of the Jucar River (E Spain). Sources, partitioning and relationships with water physical characteristics. *Environ. Res.* 147, 503 – 512.
- Campos-Mañas, M.C., Plaza-Bolaños, P., Sánchez-Pérez, J.A., Malato, S., Agüera, A., 2017. Fast determination of pesticides and other contaminants of emerging concern in treated wastewater using direct injection coupled to highly sensitive ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1507, 84 – 94.
- Cappiello, A., Famigliani, G., Berloni, A., 1997. Large volume injection of acidic pesticides by reversed-phase micro high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 768, 215 – 222.

- Carazo-Rojas, E., Pérez-Rojas, G., Pérez-Villanueva, M., Chinchilla-Soto, C., Chin-Pampillo, J.S., Aguilar-Mora, P., Alpízar-Marín, M., Masis-Mora, M., Rodríguez-Rodríguez, C.E., Vryzas, Z., 2018. Pesticide monitoring and ecotoxicological risk assessment in surface water bodies and sediments of a tropical agro-ecosystem. *Environ. Pollut.* 241, 800 – 809.
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llombart, M., García-Jares, C., Rodríguez, I., Gómez, M., Ternes, T., 2004. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Res.* 38, 2918 – 2926.
- Carmona, E., Andreu, V., Picó, Y., 2014. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water. *Sci. Total Environ.* 484, 53 – 63.
- Carmona, E., Picó, Y., 2018. The Use of Chromatographic Methods Coupled to Mass Spectrometry for the Study of Emerging Pollutants in the Environment. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 48, 305 – 318.
- Carrasco, D., Moreno, E., Paniagua, T., de Hoyos, C., Wormer, L., Sanchis, D., Cirés, S., Martín del Pozo, D., Codd, G.A., Quesada, A., 2007. Anatoxina occurrence and potential cyanobacterial anatoxin-a producers in Spanish reservoirs. *J. Phycol.* 43, 1120 – 1125.
- Carson, R., 1962. *Silent Spring* Houghton Mifflin, Boston, MA, USA.
- Carvalho, R.N., Ceriani, L., Ippolito, A., Lettieri, T., 2015. Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive.
- Carvalho, R.N., Arukwe, A., Ait-Aissa, S., Bado-Nilles, A., Balzamo, S., Baun, A., Creusot, N., 2014. Mixtures of chemical pollutants at European legislation safety concentrations: how safe are they? *Toxicol. Sci.* 141, 218 – 233.
- Castiglioni, S., Valsecchi, S., Polesello, S., Rusconi, M., Melis, M., Palmiotto, M., Manenti, A., Davoli, E., Zuccato, E., 2015. Sources and fate of perfluorinated compounds in the aqueous environment and in drinking water of a highly urbanized and industrialized area in Italy. *J. Hazard. Mater.* 282, 51–60.

- Castro, R., Moyano, E., Galceran, M.T., 2000. On-line ion-pair solid-phase extraction–liquid chromatography–mass spectrometry for the analysis of quaternary ammonium herbicides. *J. Chromatogr. A* 869, 441 – 449.
- Ccancapa, A., Masiá, A., Navarro-Ortega, A., Picó, Y., 2016. Pesticides in the Ebro River Basin: Occurrence and risk assessment. *Environ. Pollut.* 211, 414 – 424.
- Celano, R., Piccinelli, A.L., Campone, L., Rastrelli, L., 2014. Ultra-preconcentration and determination of selected pharmaceutical and personal care products in different water matrices by solid-phase extraction combined with dispersive liquid–liquid microextraction prior to ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis. *J. Chromatogr. A*, 1355, 26 – 35.
- Celeiro, M., Vignola Hackbarth, F., de Souza, U.S.M.A.G., Llompарт, M., Vilar, V.J.P., 2018. Assessment of advanced oxidation processes for degradation of three UV filters from swimming pool water. *J. Photochem. Photobiol. A* 351, 95 – 107.
- Celic, M., Insa, S., Skrbic, B., Petrovic, M., 2017. Development of a sensitive and robust online dual column liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of natural and synthetic estrogens and their conjugates in river water and wastewater. *Anal. Bioanal. Chem.* 409, 5427 – 5440.
- Cesen, M., Ahel, M., Terzić, S., Heath, D.J., Heath, E., 2019. The occurrence of contaminants of emerging concern in Slovenian and Croatian wastewaters and receiving Sava river. *Sci. Total. Environ.* 650, 2446 – 2453.
- Cha, J.M., Yang, S., Carlson, K.H., 2006. Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1115, 46 – 57.
- Cha, J., Cupples, A.M., 2009. Detection of the antimicrobials triclocarban and triclosan in agricultural soils following land application of municipal biosolids. *Water Res.* 43, 2522 – 2530.
- Chalew, T.E.A., Halden, R.U., 2009. Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarban. *J. Am. Water Resour. Assoc.* 45, 4 – 13.

- Chang, S.C., Das, K., Ehresman, D.J., Ellefson, M.E., Gorman, G.S., Hart, J.A., Noker, P.E., Tan, Y.M., Lieder, P.H., Lau, C., Olsen, G.W., Butenhoff, J.L., 2008. Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicol. Sci.* 104, 40 – 53.
- Chang, E.T., Adami, H.O., Boffetta, P., Cole, P., Starr, T.B., Mandel, J.S., 2014. A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 44, 1 – 81.
- Chang, E.T., Adami, H., Boffetta, P., Wedner, H.J., Mandel, J.S., 2016. A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and immunological health conditions in humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 46, 279 – 331.
- Chen, S., Kord, A., 2009. Theoretical and experimental comparison of mobile phase consumption between ultra-high-performance liquid chromatography and high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 1216, 6204 – 6209.
- Chen, W., Huang, H., Chen, C.-E., Qi, S., Price, O.R., Zhang, Hao, Jones, K.C., Sweetman, A.J., 2016. Simultaneous determination of 20 trace organic chemicals in waters by solid-phase extraction (SPE) with triple-quadrupole mass spectrometer (QqQ-MS) and hybrid quadrupole Orbitrap high resolution MS (Q-Orbitrap-HRMS). *Chemosphere* 163, 99 – 107.
- Chen, Y., Yu, K., Hassan, M., Xu, C., Zhang, B., Gin, K. Y.-H., He, Y., 2018. Occurrence, distribution and risk assessment of pesticides in a river-reservoir system. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 166, 320 – 327.
- Chen, J., Meng, X.-Z., Bergman, A., Halden, R.U., 2019. Nationwide reconnaissance of five parabens, triclosan, triclocarban and its transformation products in sewage sludge from China. *J. Hazard. Mater.* 365, 502 – 510.
- Chiaia, A.C., Banta-Green, C., Field, J., 2008. Eliminating Solid Phase Extraction with Large-Volume Injection LC/MS/MS: Analysis of Illicit and Legal Drugs and Human Urine Indicators in US Wastewaters. *Environ. Sci. Technol.* 42, 8841 – 8848.
- Choi, K.J., Kim, S.G., Kim, S.H., 2008. Removal of antibiotics by coagulation and granular activated carbon filtration. *J. Hazard. Mater.* 151, 38 – 43.

- Christou, A., Karaolia, P., Hapeshi, E., Michael, C., Fatta-Kassinos, D., 2017. Long-Term Wastewater Irrigation of Vegetables in Real Agricultural Systems: Concentration of Pharmaceuticals in Soil, Uptake and Bioaccumulation in Tomato Fruits and Human Health Risk Assessment. *Water Res.* 109, 24 – 34.
- Chung, W.H., Tzing, S.-H., Ding, W.H., 2015. Optimization of dispersive micro solid-phase extraction for the rapid determination of benzophenone-type ultraviolet absorbents in aqueous samples. *J. Chromatogr. A.* 1411, 17 – 22.
- Ciofi, L., Fibbi, D., Chiuminatto, U., Coppini, E., Checchini, L., Del Bubba, M., 2013. Fully-automated on-line solid phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric analysis at sub-ng/L levels of selected estrogens in surface water and wastewater. *J. Chromatogr. A.* 1283, 53 – 61.
- Ciofi, L., Renai, L., Rossini, D., Ancillotti, C., Falai, A., Fibbi, D., Bruzzoniti, M.C., Santana-Rodriguez, J.J., Orlandini, S., Del Bubba, M., 2018. Applicability of the direct injection liquid chromatography tandem mass spectrometric analytical approach to the sub-ng L-1 determination of perfluoro-alkyl acids in waste, surface, ground and drinking water samples, *Talanta* 176, 412 – 421.
- CK-12 Foundation, 6.1: Distribution of Water on Earth, in *Earth Science for Middle School*, K. Edition, Editor (2012).
- Clara, M., Gans, O., Weiss, S., Sanz-Escribano, D., Scharf, S., Scheffknecht, C., 2009. Perfluorinated alkylated substances in the aquatic Environment: An Austrian case study. *Water Res.* 43, 4760 – 4768.
- Clarke, B.O., Smith, S.R., 2011. Review of 'emerging' organic contaminants in biosolids and assessment of international research priorities for the agricultural use of biosolids. *Environ. Int.* 37, 226 – 247.
- Clarke, R., Healy, M.G., Fenton, O., Cummins, E., 2016. A quantitative risk ranking model to evaluate emerging organic contaminants in biosolid amended land and potential transport to drinking water. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 22, 958 – 990.
- Climent, M.J., Herrero-Hernández, E., Sánchez-Martín, M.J., Rodríguez-Cruz, M.S., Pedreros, P., Urrutia, R., 2019. Residues of pesticides and some metabolites in dissolved

and particulate phase in surface stream water of Cachapoal River basin, central Chile. *Environ. Pollut.* 251, 90 – 101.

COM, 2014. Commission of the European Communities (COM), 2014. Commission regulation (EU) no. 358/2014 of 9 April 2014 amending annexes II and V to regulation (EC) No 1223/ 2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. *Official Journal of the European Union* L107/5.

Coogan, M.A., Edziyie, R.E., La Point, T.W., Venable, B.J., 2007. Algal bioaccumulation of triclocarban, triclosan, and methyl-triclosan in a North Texas wastewater treatment plant receiving stream. *Chemosphere*, 67, 1911 – 1918.

Coogan, M.A., La Point, T.W., 2008. Snail bioaccumulation of triclocarban, triclosan, and methyl-triclosan in a North Texas, USA, stream affected by wastewater treatment plant runoff. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 1788 – 1793.

Cooks, R.G., Ouyang, Z., Takats, Z., Wiseman, J.M., 2006. Ambient mass spectrometry. *Science* 311, 1566 – 1570.

Costa, L.G., 2007. Contaminants in fish: risk-benefit considerations. *Arch. Ind. Hyg. Toxicol.* 58, 367 – 374.

Cotton, J., Leroux, F., Broudin, S., Poirel, M., Corman, B., Junot, C., Ducruix, C., 2016. Development and validation of a multiresidue method for the analysis of more than 500 pesticides and drugs in water based on on-line and liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry. *Water Res.* 104, 20 – 27.

Cousins, I.T., Vestergren, R., Wang, Z., Scheringer, M., McLachlan, M.S., 2016. The precautionary principle and chemicals management: The example of perfluoroalkyl acids in groundwater. *Environ. Int.* 94, 331 – 340.

Crane, M., Watts, C., Boucard, T., 2006. Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Sci. Total Environ.* 367, 23 – 41.

Cuerda-Correa, E.M., Domínguez, J.R., Muñoz-Peña, M.J., González, T., 2016. Degradation of parabens in different aqueous matrices by several O3-derived advanced oxidation processes. *Ind. Eng. Chem. Res.* 55, 5161 – 5172.

- Cunha, S.C., Fernandes, J.O., Vallecillos, L., Cano-Sancho, G., Domingo, J.L., Pocurull, E., Borrull, F., Maulvault, A.L., Ferrari, F., Fernandez-Tejedor, M., Van den Heuvel, F., Kotterman, M., 2015. Co-occurrence of musk fragrances and UV-filters in seafood and macroalgae collected in European hotspots. *Environ. Res.* 143, 65 – 71.
- Cwiertny, D.M., Snyder, S.A., Schlenk, D., Kolodziej, E.P., 2014. Environmental Designer Drugs: When transformation May Not Eliminate Risk. *Environ. Sci. Technol.* 48, 11737 – 11745.
- D'Agostino, L.A., Mabury, S.A., 2017. Certain Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Associated with Aqueous Film Forming Foam Are Widespread in Canadian Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.* 51, 13603 – 13613.
- Dantas, R., Canterino, M., Marotta, R., Sans, C., Esplugas, S., Andreozzi, R., 2007. Bezafibrate removal by means of ozonation: primary intermediates, kinetics and toxicity assessment. *Water Res.* 41, 2525 – 2532.
- da Rocha, M.P., Dourado, P.L.R., de Sousa Rodrigues, M.S., Raposo Jr, J.L., Grisolia, A.B., de Oliveira, K.M.P., 2015. The influence of industrial and agricultural waste on water quality in the Água Boa stream (Dourados, Mato Grosso do Sul, Brazil). *Environ. Monit. Assess.* 187, 442 – 454.
- da Silva, B.F., Jelic, A., López-Serna, R., Mozeto, A.A., Petrovic, M., Barceló, D., 2011. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 85, 1331 – 1339.
- Dai, G., Wang, B., Huang, J., Dong, R., Deng, S., Yu, G., 2015. Occurrence and source apportionment of pharmaceuticals and personal care products in the Beiyun River of Beijing, China. *Chemosphere*, 119, 1033 – 1039.
- Damania, R., Desbureaux, S., Rodella, A.-S., Russ, J., Zaveri, E., 2019. Quality Unknown: The Invisible Water Crisis. The World Bank.
- Darbre, P.D., Aljarrah, A., Miller, W.R., Coldham, N.G., Sauer, M.J., Pope, G.S., 2004. Concentrations of Parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24, 5 – 13.

- Dasu, K., Nakayama, S.F., Yoshikane, M., Mills, M.A., Wright, J.M., Ehrlich, S., 2017. An ultra-sensitive method for the analysis of perfluorinated alkyl acids in drinking water using a column switching high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1494, 46 – 54.
- Dauchy, X., 2019. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water: Current state of the science. *Environ. Sci. Health* 7, 8 – 12.
- Dauchy, X., Boiteux, V., Colin, A., Hémard, J., Bach, C., Rosin, C., Munoz, J.-F., 2019. Deep seepage of per- and polyfluoroalkyl substances through the soil of a firefighter training site and subsequent groundwater contamination. *Chemosphere* 214, 729 – 737.
- Daughton, C.G., Ternes, T.A., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107, 907 – 938.
- Daughton, C.G., 2004. Non-Regulated Water Contaminants: Emerging Research. *Environ. Impact. Assess. Rev.* 24, 711 – 732.
- Daughton, C.G., 2016. Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Sci. Total Environ.* 562, 391 – 426.
- David, F., Ochiai, N., Sandra, P., 2019. Two decades of stir bar sorptive extraction: A retrospective and future outlook. *TrAC Trends. Anal. Chem.* 112, 102 – 111.
- Davis, K.L., Michael, D.A., Barbara, S.L., Kaiser, M.A., Hartten, A.S., 2007. Transport of ammonium perfluorooctanoate in environmental media near a fluoropolymer manufacturing facility.” *Chemosphere* 67, 2011 – 2019.
- De García, S.O., Pinto, G.P., Encina, P.G., Mata, R.I., 2013. Consumption and occurrence of pharmaceutical and personal care products in the aquatic environment in Spain. *Sci. Total Environ.* 444, 451 – 465.
- De Gerónimo, E., Aparicio, V.C., Bárbaro, S., Portocarrero, R., Jaime, S., Costa, J.L., 2014. Presence of pesticides in surface waters from four sub-basins in Argentina. *Chemosphere*, 107, 423 – 431.

De Laurentiis, E., Minella, M., Sarakha, M., Marrese, A., Minero, C., Mailhot, G., Brigante, M., Vione, D., 2013. Photochemical processes involving the UV absorber benzophenone-4 (2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulphonic acid) in aqueous solution: reaction pathways and implications for surface waters. *Water Res.* 47, 5943 – 5953.

Deblonde, T., 2011. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214, 442 – 448.

Decisión n° 2455/2001/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de noviembre de 2001, por la que se aprueba la lista de sustancias prioritarias en el ámbito de la política de aguas, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE.

Decision 2002/657/EC implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, *Off. J. Eur. Commun.* L221/8 (2002) 8 – 36.

Decision 2004/248/EU. Commission Decision of 10 March 2004 concerning the non-inclusion of atrazine in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance.

Decision 2015/495 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, *Off. J. Eur. Commun.* L78/40 (2015) 40 – 42.

Decision 2018/840, Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495, *Off. J. Eur. Commun.* L141/9 (2018) 9 – 12.

Derisso, C.R., Pompei, C.M.E., Spadoto, M., Pinto, T.S., Vieira, E.M., 2020. Occurrence of Parabens in Surface Water, Wastewater Treatment Plant in Southeast of Brazil and Assessment of Their Environmental Risk. *Water Air Soil Pollut.* 468.

- DeStefano, J.J., Langlois, T.J., Kirkland, J.J., 2007. Characteristics of superficially-porous silica particles for fast HPLC: some performance comparison with sub-2- μm particles. *J. Chromatogr. Sci.* 46, 254 – 260.
- Díaz, L., Llorca-Porcel, J., Valor, I., 2008. Ultra trace determination of 31 pesticides in water samples by direct injection-rapid resolution liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 624, 90 – 96.
- Díaz-Cruz, M.S., Llorca, M., Barceló, D., 2008. Organic UV filters and their photodegradates, metabolites and disinfection by-products in the aquatic environment. *TrAC Trends Anal. Chem.* 27, 873 – 887.
- Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2009. Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems. *TrAC Trends Anal. Chem.* 28, 708 – 712.
- Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2015. Concluding remarks and future research needs. Personal care products in the aquatic environment. *Springer* 401 – 407.
- Dickenson, E.R.V., Snyder, S.A., Sedlak, D.L., Drewes, J.E., 2011. Indicator compounds for assessment of wastewater effluent contributions to flow and water quality. *Water Res.* 45, 1199 – 1212.
- Dinh, Q.T., Alliot, F., Moreau-Guigona, E., Eurina, J., Chevreuril, M., Labadie, P., 2011. Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC-MS/MS. *Talanta* 85, 1238 – 1245.
- Directiva 98/83/CE del Consejo de 3 de noviembre de 1998 relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano.
- Directive 2006/118/EC of the European Parliament and of the council of 12 December 2006 on the protection of groundwater against pollution and deterioration.
- Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de octubre de 2000, por la que se establece un marco comunitario de actuación en el ámbito de la política de aguas.

Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, relativa a las normas de calidad ambiental en el ámbito de la política de aguas, por la que se modifican y derogan ulteriormente las Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE y 86/280/CEE del Consejo, y por la que se modifica la Directiva 2000/60/CE.

Directive 2011/0429 (COD). Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy, Brussels, 31.1.2012.

Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy. Off. J. Eur. Commun. L226/1 (2013) 1-17.

Directive 2017/0332(COD).
<https://www.consilium.europa.eu/media/42445/st05813-en20.pdf> (Accés 25 de Febrer 2020).

Directive 2020/2184/EU of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption.

Domin M., Cody, R., 2015. Ambient Ionization Mass Spectrometry. Royal Society of Chemistry, Cambridge.

Dominguez-Chicas, A., Scrimshaw, M.D., 2010. Hazard and risk assessment for indirect potable reuse schemes: An approach for use in developing Water Safety Plans, Water Res. 44, 6115 – 6123.

Dos Santos, M.M., Brehm, F.A., Filippe, T.C., Knapik, H.G., Azevedo, J.C.R., 2016. Occurrence and risk assessment of parabens and triclosan in surface waters of southern Brazil: a problem of emerging compounds in an emerging country. Braz. J. Water Res. 21, 603 – 617.

Drage, D., Mueller, J.F., Birch, G., Eaglesham, G., Hearn, L.K., Harrad, S., 2015. Historical trends of PBDEs and HBCDs in sediment cores from Sydney estuary, Australia. Sci. Total Environ. 512, 177 – 184.

- Drożdżyński, D., 2008. Studies on residues of pesticides used in rape plants protection in Surface waters of intensively exploited arable lands in Wielkopolska province of Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 15, 231 – 235.
- Du, L., Liu, W., 2012. Occurrence, Fate and Ecotoxicity of Antibiotics in Agro-Ecosystems. A review. *Agron. Sustainable Dev.* 32, 309 – 327.
- Dulio, V., van Bavel, B., Brorström-Lundén, E., Harmsen, J., Hollender, J., Schlabach, M., Slobodnik, J., Thomas, K., Koschorreck, J., 2018. Emerging Pollutants in the EU: 10 years of NORMAN in support of environmental policies and regulations, *Environ. Sci. Eur.* 30:5, 1 – 13.
- Ebele, A.J., Abdallah, M.A.-E., Harrad, S., 2017. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg. Contam.* 3, 1 – 16.
- Ebele, A.J., Oluseyi, T., Drage, D.S., Harrad, S., Adballah, M.A.E., 2020. Occurrence, seasonal variation and human exposure to pharmaceuticals and personal care products in surface water, groundwater and drinking water in Lagos State, Nigeria. *Emerg. Contam.* 6, 124 – 132.
- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., Schlüter, C., 2011. Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ Toxicol. Chem.* 30, 2786 – 2792.
- EC, 2002. Commission Regulation (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002 extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances.
- EC, 2004. European Commission (EC), Regulation (EC) No 850/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on persistent organic pollutants and amending directive 79/117/EEC, *Off. J. Eur. Un.* 47, 2004.
- EC, 2006. European Commission (EC), Directive 2006/122/EC of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 amending for the 30th time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain

dangerous substances and preparations (perfluorooctane sulfonates), Off. J. Eur. Un. 49, 372 – 432, 2006.

EC, 2010. Opinion on Triclosan – Antimicrobial Resistance. Scientific Committee Safety. Brussels.

EC, 2016. Commission Implementing Decision (EU) 2016/110 of 27 January 2016 not Approving Triclosan as an Existing Active Substance for Use in Biocidal Products for Product-type 1. Official Journal of the European Union L21/87.

EC, 2017. European Commission (EC), Commission regulation (EU) 2017/1000 concerning the registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals as regards perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related Journal of Chemistry 19 substances, Off. J. Eur. Un. 60, 2017.

EC, 2018a. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/783 of 29 May 2018 Amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011 As Regards the Conditions of Approval of the Active Substance Imidacloprid.

EC, 2018b. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/784 of 29 May 2018 Amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011 As Regards the Conditions of Approval of the Active Substance Clothianidin.

EC, 2018c. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/785 of 29 May 2018 Amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011 As Regards the Conditions of Approval of the Active Substance Thiamethoxam.

ECHA Oxybenzone —Substance Information—ECHA. Available online: https://echa.europa.eu/substanceinformation/substanceinfo/100.004.575#TR_ADE_NAMEScontainer. (Accessed on 27 September 2020).

ECHA, 2013. European Chemicals Agency (ECHA), Support Document for Identification of Pentadecafluorooctanoic Acid (PFOA) as a Substance of Very High Concern Because of its CMR and PBT Properties. Member State Committee, European Chemicals Agency (ECHA), Helsinki, Finland, 2013.

- Echeverría-Sáenz, S., Mena, F., Pinnock, M., Ruepert, C., Solano, K., de la Cruz, E., Campos, B., Sánchez-Avila, J., Lacorte, S., Barata, C., 2012. Environmental hazards of pesticides from pineapple crop production in the Río Jiménez watershed (Caribbean Coast, Costa Rica). *Sci. Total. Environ.* 440, 106 – 114.
- EEA, 2018. European Waters – assessment of status and pressures 2018, EEA Report N° 7/2018, European Environment Agency.
- EFSA 2012. Statement on the findings in recent studies investigating sub-lethal effects in bees of some neonicotinoids in consideration of the uses currently authorised in Europe. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, EFSA J. 10 (2012) 2752.
- Eggen, R.I.L., Hollender, J., Joss, A., Schärer, M., Stamm, C., 2014. Reducing the Discharge of Micropollutants in the Aquatic Environment: The Benefits of Upgrading Wastewater Treatment Plants. *Environ. Sci. Technol.* 48, 7683 – 7689.
- El Herry, S., Fathalli, A., Rejeb, A.J.-B., Bouaïcha, N., 2008. Seasonal occurrence and toxicity of *Microcystis* spp. and *Oscillatoria tenuis* in the Lebna Dam, Tunisia. *Water Res.* 42, 1263 – 1273.
- Emnet, P., Gaw, S., Northcott, G., Storey, B., Graham, L., 2015. Personal care products and steroid hormones in the Antarctic coastal environment associated with two Antarctic research Stations, McMurdo Station and Scott Base. *Environ. Res.* 136, 331 – 342.
- EP, 1976. Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Cosmetic Products. European Parliament, p. 32.
- EP, 2008. Regulation (EC) No 1333/2008 of 16 December 2008 on Food Additives. European Parliament, p. 17.
- Erger, C., Schmidt, T.C., 2014. Disk-based solid-phase extraction analysis of organic substances in water. *Trends Anal. Chem.* 61, 74 – 82.
- Eriksson, U., Haglund, P., Kärrman, A., 2017. Contribution of precursor compounds to the release of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from waste water treatment plants (WWTPs). *J. Environ. Sci.* 61, 80 – 90

- Eschauzier, C., Beerendonk, E., Schlote-Veenendaal, P., De Voogt, P., 2012. Impact of treatment processes on the removal of perfluoroalkyl acids from the drinking water production chain. *Environ. Sci. Technol.* 46, 1708 – 1715.
- Esplugas, S., Bila, D.M., Krause, L.G.T., Dezotti, M., 2007. Ozonation and Advanced Oxidation Technologies to Remove Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Water Effluents. *J. Hazard. Mater.* 149, 631 – 642.
- Essumang, D.K., Eshun, A., Hogarh, J.N., Bentum, J.K., Adjei, J.K., Negishi, J., Naskamichi, S., Habibullah-Al-mamun, Md., Masunaga, S., 2017. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) in the Pra and Kakum River basins and associated tap water in Ghana. *Sci. Total Environ.* 579, 729 – 735.
- Esteban, S., Gorga, M., Petrovic, M., González-Alonso, S., Barceló, D., Valcárcel, Y., 2014. Analysis and occurrence of endocrine-disrupting compounds and estrogenic activity in the surface waters of Central Spain. *Sci. Total Environ.* 466 – 467, 939 – 951.
- Esteban, S., Moreno-Merino, L., Matellanes, R., Catalá, M., Gorga, M., Petrovic, M., de Alda, M.L., Barceló, D., Silva, A., Durán, J.J., López-Martínez, J., Valcárcel, Y., 2016. Presence of Endocrine Disruptors in Freshwater in the Northern Antarctic Peninsula Region. *Environ. Res.* 147, 179 – 192.
- Eurostat, 2020. Agri-environmental indicator – consumption of pesticides. Disponible des de <https://bit.ly/37Tq5JG>.
- EWG. Environmental Working Group. The Trouble with Ingredients in Sunscreens. Available online: http://www.ewg.org/sunscreen/report/the-trouble-with-sunscreen-chemicals/#.WX_xEISGOuk. (Accessed on 27 September 2020).
- Fabbri, D., Minella, M., Maurino, V., Minero, C., Vione, D., 2019. Photochemical transformation of phenylurea herbicides in surface waters: A model assessment of persistence, and implications for the possible generation of hazardous intermediates. *Chemosphere*, 119, 601 – 607.

- Fair, P.A., Lee, H.B., Adams, J., Darling, C., Pacepavicius, G., Alaei, M., 2009. Occurrence of triclosan in plasma of wild Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) and in their environment. *Environ. Pollut.* 157, 2248 – 2254.
- Farré, M., Pérez, S., Kantiani, L., Barceló, D., 2008. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *TrAC Trends Anal. Chem.* 27, 991 – 1007.
- Farré, M., Kantiani, L., Petrovic, M., Pérez, S., Barceló, D., 2012. Achievements and future trends in analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. *J. Chromatogr. A.*, 1259, 86 – 99.
- Farré, M., Picó, Y., Barceló, D., 2014. Application of ultra-high pressure liquid chromatography linear ion-trap orbitrap to qualitative and quantitative assessment of pesticide residues. *J. Chromatogr. A* 1328, 66 – 79.
- Fatta-Kassinos, D., Meric, S., Nikolaou, A., 2011. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal. Bioanal. Chem.* 399, 251 – 275.
- Fayad, P.B., Prévost, M., Sauvé, S., 2010. Laser Diode Thermal Desorption/Atmospheric Pressure Chemical Ionization Tandem Mass Spectrometry Analysis of Selected Steroid Hormones in Wastewater: Method Optimization and Application. *Anal. Chem.* 82, 639 – 645.
- FDA, 2016. 21 CFR Part 310 Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics. Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Final Rule. *Fed Reg* 81: 61106 – 61130.
- Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R., Van der Bruggen, B., 2019. Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Sci. Total Environ.* 654, 324 – 337.
- Feng, J., Sun, M., Bu, Y., Luo, C., 2015. Development of a functionalized polymeric ionic liquid monolith for solid-phase microextraction of polar endocrine disrupting chemicals in aqueous samples coupled to high-performance liquid chromatography. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 7025 – 7035.

- Feng, J., Zhao, J., Xi, N., Guo, W., Sun, J., 2019. Parabens and their metabolite in surface water and sediment from the Yellow River and the Huai River in Henan Province: Spatial distribution, seasonal variation and risk assessment. *172*, 480 – 487.
- Ferrer-Aguirre, A., Romero-González, R., Vidal, J.L.M., Frenich, A.G., 2016. Simple and quick determination of analgesics and other contaminants of emerging concern in environmental waters by on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* **1446**, 27 – 33.
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., 2009. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production, *Environ. Toxicol. Chem.* **28**, 2522 – 2527.
- Figueiredo, L., Erny, G.L., Alves, L.S.A., 2016. Applications of molecularly imprinted polymers to the analysis and removal of personal care products: A review. *Talanta* **146**, 754 – 765.
- Fischer, K., Fries, E., Körner, W., Schmalz, C., Zwiener, C., 2012. New developments in the trace analysis of organic water pollutants. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **94**, 11 – 28.
- Flores, C., Ventura, F., Martín-Alonso, J., Caixach, J., 2013. Occurrence of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in N.E. Spanish surface waters and their removal in a drinking water treatment plant that combines conventional and advanced treatments in parallel lines. *Sci. Total Environ.* **461 – 462**, 618 – 626.
- Fonseca, E., Hernández, F., Ibáñez, M., Rico, A., Pitarch, E., Bijlsma, L., 2020. Occurrence and ecological risks of pharmaceuticals in a Mediterranean river in Eastern Spain. *Environ. Int.* **144**, 106004.
- Fontanals, N., Marcé, R.M., Borrull, F., 2007. New materials in sorptive extraction techniques for polar compounds. *J. Chromatogr. A* **1152**, 14 – 31.
- Fontanals, N., Ronka, S., Borrull, F., Trochimczuk, A.W., Marcé, R.M., 2009. Supported imidazolium ionic liquid phases: a new material for solid-phase extraction. *Talanta* **80**, 250 – 256.

- Fontanals, N., Marcé, R.M., Borrull, F., 2011. On-line solid-phase extraction coupled to hydrophilic interaction chromatography-mass spectrometry for the determination of polar drugs. *J. Chromatogr. A* 1218, 5975 – 5980.
- Fu, W., Fu, J., Li, X., Li, B., Wang, X., 2019. Occurrence and fate of PPCPs in typical drinking water treatment plants in China. *Environ. Geochem. Health* 41, 5 – 15.
- Furdui, V.I., Crozier, P.W., Reiner, E.J., Mabury, S.A., 2008. Trace determination of perfluorinated compounds in water by direct injection. *Chemosphere*, 73, 524 – 530.
- Furey, A., Moriarty, M., Bane, V., Kinsella, B., Lehane, M., 2013. Ion suppression; A critical review on causes, evaluation, prevention and applications. *Talanta* 115, 104 – 122.
- Gabarrón, S., Gernjak, W., Valero, F., Barceló, A., Petrovic, M., Rodríguez-Roda, I., 2016. Evaluation of emerging contaminants in a drinking water treatment plant using electro dialysis reversal technology. *J. Hazard. Mater.* 309, 192 – 201.
- Gackowska, A., Przybyłek, M., Studzinski, W., Gaca, J., 2014. Experimental and theoretical studies on the photodegradation of 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate in the presence of reactive oxygen and chlorine species. *Cent. Eur. J. Chem.* 12, 612 – 623.
- Gago-Ferrero, P., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2011. Occurrence of multiclass UV filters in treated sewage sludge from wastewater treatment plants. *Chemosphere* 84, 1158 – 1165.
- Gago-Ferrero, P., Mastroianni, N., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2013a. Fully automated determination of nine ultraviolet filters and transformation products in natural waters and wastewaters by on-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1294, 106 – 16.
- Gago-Ferrero, P., Mastroianni, N., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2013b. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for multi-residue determination of organic UV filters and their transformation products in the aquatic environment. *Anal. Methods* 5, 355 – 366.
- Gago-Ferrero, P., Schymanski, E.L., Bletsou, A.A., Aalizadeh, R., Hollender, J., Thomaidis, N.S., 2015a. Extended Suspect and Non-Target Strategies to Characterize Emerging

- Polar Organic Contaminants in Raw Wastewater with LC-HRMS/MS. *Environ. Sci. Technol.* 49, 12333 – 12341.
- Gago-Ferrero, P., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2015b. UV filters bioaccumulation in fish from Iberian river basins. *Sci. Total Environ.* 518 – 519, 518 – 525.
- Gago-Ferrero, P., Gros, M., Ahrens, L., Wiberg, K., 2017. Impact of on-site, small and large scale wastewater treatment facilities on levels and fate of pharmaceuticals, personal care products, artificial sweeteners, pesticides, and perfluoroalkyl substances in recipient waters. *Sci. Total Environ.* 601 – 602, 1289 – 1297.
- Galatius, A., Bossi, R., Sonne, C., Rigét, F., Kinze, C., Lockyer, C., Teilmann, J., Dietz, R., 2013. PFAS profiles in three North Sea top predators metabolic differences among species? *Environ. Sci. Pollut. Control Ser.* 20, 8013 – 8020.
- Gallen, C., Drage, D., Eaglesham, G., Grant, S., Bowman, M., Mueller, J.F., 2017. Australia-wide assessment of perfluoroalkyl substances (PFASs) in landfill leachates. *J. Hazard. Mat.* 331, 132 – 141.
- Gallen, C., Eaglesham, G., Drage, D., Nguyen, T.H., Mueller, J.F., 2018. A mass estimate of perfluoroalkyl substance (PFAS) release from Australian wastewater treatment plants. *Chemosphere* 208, 975 – 983.
- Gałuszka, A., Migaszewski, Z., Namieśnik, J., 2013. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. *TrAC Trends Anal. Chem.* 50, 78 – 84.
- Ganesan, S., Vasudevan, N., 2015. Impacts of Perfluorinated Compounds on Human Health, *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* 4, 183 – 191.
- Gao, J., Oloibiri, V., Chys, M., Audenaert, W., Decostere, B., He, Y., Van Langenhove, H., Demeestere, K., Van Hulle, S.W.H., 2015. The present status of landfill leachate treatment and its developmental trend from a technological point of view. *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* 14, 93 – 122.
- Garcia-Ac, A., Segura, P.A., Viglino, L., Fürtös, A., Gagnon, C., Prévost, M., Sauvé, S., 2009. On-line solid-phase extraction of large-volume injections coupled to liquid

chromatography-tandem mass spectrometry for the quantitation and confirmation of 14 selected trace organic contaminants in drinking and surface water. *J. Chromatogr. A* 1216, 8518 – 8527.

García-Córcoles, Rodríguez-Gómez, R., de Alarcón-Gómez, B., Cipa, M., Martín-Pozo, L., Kauffmann, J.-M., Zafra-Gómez, A., 2019. Chromatographic Methods for the Determination of Emerging Contaminants in Natural Water and Wastewater Samples: A Review. 49, 160 – 186.

García-Galán, M.J., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2010. Determination of 19 sulfonamides in environmental water samples by automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (SPE-LC-MS/MS). *Talanta* 81, 355 – 366.

García-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 mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1218, 2264 – 2275.

García-Lor, E., Martínez, M., Sancho, J.V., Peñuela, G., Hernández, F., 2012. Multi-class determination of personal care products and pharmaceuticals in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 99, 1011 – 1023.

Garrison, A.W., Pope, J.D., Allen, F.R., 1976. Identification and analysis of organic pollutants in water. In: Keith CH (ed) Ann Arbor Science Publishers Inc, Ann Arbor, Michigan.

Gatidou, G., Iatrou, E., 2011. Investigation of photodegradation and hydrolysis of selected substituted urea and organophosphate pesticides in water. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 18, 949 – 957.

Gebbink, W.A., van Asseldonk, L., van Leeuwen, S.P.J., 2017. Presence of Emerging Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in River and Drinking Water near a Fluorochemical Production Plant in the Netherlands. *Environ. Sci. Technol.* 51, 11057 – 11065.

Geens, T., Neels, H., Covaci, A., 2012. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain. *Chemosphere* 87, 796 – 802.

- Gegiß, C., Ruppert, K., Heidelberg, T., Oehlmann, J., 2016. The antimicrobial agents triclocarban and triclosan as potent modulators of reproduction in *Potamopyrgus antipodarum* (Mollusca: Hydrobiidae). *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 51, 1173 – 1179.
- Geissen, V., Mol, H., Klumpp, E., Umlauf, G., Nadal, M., Van der Ploeg, M., van de Zee, S.E.A.T.M, Ritsema, C.J., 2015. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management, *Int. Soil Water Conserv.* 3, 2015, 57 – 65.
- Gentili, A., Perret, D., Marchese, S., Mastropasqua, R., Curini, R., Di Corcia, A., 2002. Analysis of free estrogens and their conjugates in sewage and river waters by solid-phase extraction then liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Chromatographia* 56, 25 – 32.
- Ghisi, R., Vamerali, T., Manzetti, S., 2019. Accumulation of perfluorinated alkyl substances (PFAS) in agricultural plants: A review. *Environ. Res.* 169, 326 – 341.
- Ghorbani, M., Aghamohammadhassan, M., Chamsaz, M., Akhlaghi, H., Pedramrad, T., 2019. Dispersive solid phase microextraction. *TrAC Trends Anal. Chem.* 118, 793 – 809.
- Gibs, J., Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M., Zaugg, S.D., Lippincott, R.L., 2007. Persistence of pharmaceuticals and other organic compounds in chlorinated drinking water as a function of time. *Sci. Total Environ.* 373, 240 – 249.
- Giesy, J.P., Kannan, K., 2001. Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environ. Sci. Technol.* 35, 1339 – 1342.
- Gilart, N., Marcé, R.M., Borrull, F., Fontanals, N., 2013a. Novel coatings for stir bar sorptive extraction to determine pharmaceuticals and personal care products in environmental waters by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 774, 51 – 60.
- Gilart, N., Marcé, R.M., Borrull, F., Fontanals, N., 2013b. Preparation of a polar monolithic coating for stir bar sorptive extraction of emerging contaminants from wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1295, 42 – 47.

- Gilart, N., Marcé, R.M., Borrull, F., Fontanals, N., 2014. New coatings for stir-bar sorptive extraction of polar emerging organic contaminants. *TrAC Trends Anal. Chem.* 54, 11 – 23.
- Gilca, A.F., Teodosiu, C., Fiore, S., Musteret, C.P., 2020. Emerging disinfection byproducts: A review on their occurrence and control in drinking water treatment processes. *Chemosphere* 259, 127476.
- Giokas D.L., Salvador, A., Chisvert, A., UV filters: from sunscreens to human body and the environment. *TrAC* 26 (2007) 360 – 374.
- Glinski, D.A., Purucker, S.T., Van Meter, R.J., Black, M.C., Henderson, W.M., 2018. Analysis of pesticides in surface water, stemflow, and throughfall in an agricultural area in South Georgia, USA. *Chemosphere*, 209, 496 – 507.
- Gloor, R., Johnson, E.L., 1977. Practical Aspects of Reverse Phase Ion Pair Chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 15, 413 – 423.
- Gobelius, L., Hedlund, J., Dürig, W., Tröger, R., Lilja, K., Wiberg, K., Ahrens, L., 2018. Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Swedish Groundwater and Surface Water: Implications for Environmental Quality Standards and Drinking Water Guidelines. *Environ. Sci. Technol.* 52, 4340 – 4349.
- Goeury, K., Duy, S.V., Munoz, G., Prévost, M., Sauvé, S., 2019. Analysis of Environmental Protection Agency priority endocrine disruptor hormones and bisphenol A in tap, surface and wastewater by online concentration liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1591, 87 – 98.
- Goh, S.X.L., Duarah, A., Zhang, L., Snyder, S.A., Lee, H.K., 2016. Online solid phase extraction with liquid chromatography–tandem mass spectrometry for determination of estrogens and glucocorticoids in water. *J. Chromatogr. A* 1465, 9 – 19.
- Gomes, J., Costa, R., Quinta-Ferreira, R.M., Martins, R.C., 2017. Application of ozonation for pharmaceuticals and personal care products removal from water. *Sci. Total Environ.* 586, 265 – 283.

- Gomez, E., Pillon, A., Fenet, H., Rosain, D., Duchesne, M.J., Nicolas, J.C., Balaguer, P., Casellas, C., 2005. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. *J. Toxicol. Environ. Health A* 68, 239 – 251.
- Gomis, M.I., Wang, Z., Scheringer, M., Cousins, I.T., 2015. A modeling assessment of the physicochemical properties and environmental fate of emerging and novel per- and polyfluoroalkyl substances. *Sci. Total Environ.* 505, 981 – 991.
- Gomis, M.I., Vestergren, R., Borg, D., Cousins, I.T., 2018. Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives. *Environ. Int.* 113, 1 – 9.
- González-Alonso, S., Merino, L.M., Esteban, S., de Alda, M.L., Barceló, D., Durán, J.J., López-Martínez, J., Acena, J., Pérez, S., Mastroianni, N., 2017. Occurrence of Pharmaceutical, Recreational and Psychotropic Drug Residues in Surface Water on the Northern Antarctic Peninsula Region. *Environ. Pollut.* 229, 241 – 254.
- González-Mariño, I., Quintana, J.B., Riodríguez, I., Cela, R., 2011. Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography—quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). *Water Res.* 45, 6770 – 6780.
- Gonzalez-Rey, M., Tapie, N., Le Menach, K., Dévier, M.-H., Budzinski, H., Bebianno, M.J., 2015. Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Mar. Pollut. Bull.* 96, 384 – 400.
- Goosey, E., Harrad, S., 2012. Perfluoroalkyl substances in UK indoor and outdoor air: spatial and seasonal variation, and implications for human exposure. *Environ. Int.* 45, 86 – 90.
- Gorga, M., Petrovic, M., Barceló D., 2013. Multi-residue analytical method for the determination of endocrine disruptors and related compounds in river and waste water using dual column liquid chromatography switching system coupled to mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1295, 57 – 66.
- Gorga, M., Insa, S., Petrovic, M., Barceló, D., 2015. Occurrence and spatial distribution of EDCs and related compounds in waters and sediments of Iberian rivers. *Sci. Total Environ.* 503 – 504, 69 – 86.

- Gosetti, F., Mazzucco, E., Zampieri, D., Gennaro, M.C., 2010. Signal suppression/enhancement in high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 3929 – 3937.
- Gottschall, N., Topp, E., Metcalfe, C.D., 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.
- Gottschall, N., Topp, E., Edwards, M., Payne, M., Kleywegt, S., Lapen, D.R., 2017. Brominated flame retardants and perfluoroalkyl acids in groundwater, tile drainage, soil, and crop grain following a high application of municipal biosolids to a field. *Sci. Total Environ.* 574, 1345 – 1359.
- Goulson, D., 2013. An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J. Appl. Ecol.* 50, 977 – 987.
- Grabic, R., Fick, J., Lindberg, R.H., Fedorova, G., Tysklind, M., 2012. Multi-residue method for trace level determination of pharmaceuticals in environmental samples using liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Talanta* 100, 183 – 195.
- Grassi M., Kaykioglu G., Belgiorno V., Lofrano G., 2012. Removal of Emerging Contaminants from Water and Wastewater by Adsorption Process. In: Lofrano G. (eds) *Emerging Compounds Removal from Wastewater*. Springer Briefs in Molecular Science. Springer, Dordrecht.
- Gravicova, K., Fedorova, G., Burkina, V., Steinbach, C., Schmidt-Posthaus, H., Zlabek, V., Kocour, K.H., Grabic, R., Randak, T., 2013. Presence of UV filters in surface water and the effects of phenylbenzimidazole, sulfonic acid on rainbow trout, (*Oncorhynchus mykiss*) following a chronic toxicity test. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 96, 41 – 47.
- Gremmel, C., Frömel, T., Knepper, T.P., 2017. HPLC-MS/MS methods for the determination of 52 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in aqueous samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 409, 1643 – 1655.

- Greulich, K., Alder, L., 2008. Fast multiresidue screening of 300 pesticides in water for human consumption by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 391, 183 – 197.
- Gros, M., Petrovic, M., Barceló, D., 2009. Tracing Pharmaceutical Residues of Different Therapeutic Classes in Environmental Waters by Using Liquid Chromatography/Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Automated Library Searching. *Anal. Chem.* 81, 898 – 912.
- Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., 2012. Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1248, 104 – 121.
- Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., 2013. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1292, 173 – 188.
- Guardian, M.G.E., Boongaling, E.G., Bernardo-Boongaling, V.R.R., Gamonchuang, J., Boontongto, T., Burakham, R., Arnnok, P., Aga, D.S., 2020. Prevalence of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking and source water from two Asian countries. *Chemosphere*, 256, 127115.
- Guedes-Alonso, R., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J.J., 2015. An on-line solid phase extraction method coupled with UHPLC-MS/MS for the determination of steroid hormone compounds in treated water samples from waste water treatment plants. *Anal. Methods* 7 (2015) 5996 – 6005.
- Guerra, P., Teslic, S., Shah, A., Albert, A., Gewurtz, S.B., Smyth, S.A., Occurrence and removal of triclosan in Canadian wastewater systems. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 26, 31873 – 31886.
- Guibal, R., Lissalde, S., Charriau, A., Poulier, G., Mazzella, N., Guibaud, G., 2015. Coupling passive sampling and time of flight mass spectrometry for a better estimation of polar

pesticide freshwater contamination: Simultaneous target quantification and screening analysis. *J. Chromatogr. A*, 1387, 75 – 85.

Guiochon, G., Gritti, F., 2011. Shell particles, trials, tribulations and triumphs. *J. Chromatogr. A* 1218, 1915 – 1938.

Gumbi, B.P., Moodley, B., Birungi, G., Ndungu, P.G., 2017. Detection and quantification of acidic drug residues in South African surface water using gas chromatography-mass spectrometry. *Chemosphere*, 168, 1042 – 1050.

Guo, F., Liu, Q., Qu, G.-b., Song, S.-j., Sun, J.-t., Shi, J.-b., Jiang, G.-b., 2013. Simultaneous determination of five estrogens and four androgens in water samples by online solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1281, 9 – 18.

Guo, Q., Wei, D., Zhao, H., Du, Y., 2020. Predicted no-effect concentrations determination and ecological risk assessment for benzophenone-type UV filters in aquatic environment. *Environ. Pollut.* 256, 113460.

Gupta, V.K., Ali, I., Chapter 5 – Water treatment by membrane filtration techniques. *Environ. Water* 135 – 154.

Gusmaroli, L., Insa, S., Petrovic, M., 2018. Development of an online SPE-UHPLC-MS/MS method for the multiresidue analysis of the 17 compounds from the EU “Watch list”. *Anal. Bioanal. Chem.* 410, 4165 – 4176.

Gusmaroli, L., Buttiglieri, G., Petrovic, M., 2019. The EU watch list compounds in the Ebro delta region: Assessment of sources, river transport, and seasonal variations. *Environ. Pollut.* 253, 606 – 615.

Halden, R.U., Paull, D.H., 2005. Co-occurrence of triclocarban and triclosan in US water resources. *Environ. Sci. Technol.* 39, 1420 – 1426.

Halden, R.U., 2014. On the Need and Speed of Regulating Triclosan and Triclocarban in the United States. *Environ. Sci. Technol.* 48, 3603 – 3611.

- Halling-Sorensen, B., Nors, N.S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment— a review." *Chemosphere* 36, 357 – 393.
- Haman, C., Dauchy, X., Rosin, C., Munoz, J.M., 2015. Occurrence of parabens in aquatic environments: A review. *Water Res.* 68, 1 – 11.
- Han, Z., Ma, H., Shi, G., He, L., Wei, L., Shia, Q., 2016. A review of groundwater contamination near municipal solid waste landfill sites in China. *Sci. Total Environ.* 569 - 570, 1255 – 1264.
- Han, W., Tian, Y., Shen, X., 2018. Human exposure to neonicotinoid insecticides and the evaluation of their potential toxicity: an overview. *Chemosphere* 192, 59 – 65.
- Hansen, K.J., Johnson, H.O., Eldridge, J.S., Butenhoff, J.L., Dick, L.A., 2002. Quantitative characterization of trace levels of PFOS and PFOA in the Tennessee River. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1681 – 1685.
- Hao, C., Noestheden, M.R., Zhao, X., Morse, D., 2016. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis of neonicotinoid pesticides and 6-chloronicotinic acid in environmental water with direct aqueous injection. *Anal. Chim. Acta* 925, 43 – 50.
- Hartmann, J., van der Aa, M., Wuijts, S., Husman, A.M.R., van der Hoek, J.P., 2018. Risk governance of potential emerging risks to drinking water quality: Analysing current practices, *Environ. Sci. Policy*, 84, 97 – 104.
- Hartmann, J., van Driezum, I., Ohana, D., Lynch, G., Berendsen, B., Wuijts, S., van der Hoek, J.P., Husman, A.M.R., 2020. The effective design of sampling campaigns for emerging chemical and microbial contaminants in drinking water and its resources based on literature mining. *Sci. Total Environ.* 742, 140546.
- Healy, M.G., Fenton, O., Cormican, M., Peyton, D.P., Ordsmith, N., Kimber, K., Morrison, L., 2017. Antimicrobial compounds (triclosan and triclocarban) in sewage sludges, and their presence in runoff following land application. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 142, 448 – 453.
- Hennion, M.C., 1998. Automation in multiresidue analysis of pesticides using on-line solid-phase extraction and liquid chromatography. *Analisis* 26, M131 – M137.

- Hennion, M.C., 2000. Sample handling strategies for the analysis of organic compounds in environmental water samples. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, Chapter 1. D. Barceló, Editor. Elsevier, 3 – 71.
- Hermes, N., Jewell, K.S., Wick, A., Ternes, T.A., 2018. Quantification of more than 150 micropollutants including transformation products in aqueous samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using scheduled multiple reaction monitoring. *J. Chromatogr. A* 1531, 64 – 73.
- Hernández, F., Sancho, J.V., Pozo, O.J., Lara, A., Pitarch, E., 2001. Rapid direct determination of pesticides and metabolites in environmental water samples at sub- $\mu\text{g/l}$ level by on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 939, 1 – 11.
- Hernández, F., Ibáñez, M., Bade, R., Bijlsma, L., Sancho, J.V., 2014. Investigation of pharmaceuticals and illicit drugs in waters by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *TrAC Trends Anal. Chem.* 63, 140 – 157.
- Hernández, F., Bakker, J., Bijlsma, L., de Boer, J., Botero-Coy, A.M., de Bruin, Y.B., Fischer, S., Hollender, J., Kasprzyk-Hordern, B., Lamoree, M., López, F.J., ter Laak, T.L., van Leerdam, J.A., Sancho, J.V., Schymanski, E.L., de Voogt, P., Hogendoorn, E.A., 2019. The role of analytical chemistry in exposure science: Focus on the aquatic environment. *Chemosphere* 222, 564 – 583.
- Herrero-Hernández, E., Andrades, M.S., Álvarez-Martín, A., Pose-Juan, E., Rodríguez-Cruz, M.S., Sánchez-Martín, M.J., 2013. Occurrence of pesticides and some of their degradation products in waters in a Spanish wine region. *J. Hydrol.* 486, 234 – 245.
- Herrero-Hernández, E., Simón-Egea, A.B., Sánchez-Martín, M.J., Rodríguez-Cruz, M.S., Andrades, M.S., 2020. Monitoring and environmental risk assessment of pesticide residues and some of their degradation products in natural waters of the Spanish vineyard region included in the Denomination of Origin Jumilla. *Environ. Pollut.* 264, 114666.

- Hey, G., Grabic, R., Ledin, A., la Cour Jansen, J., Andersen, H.R., 2012. Oxidation of pharmaceuticals by chlorine dioxide in biologically treated wastewater. *Chem. Eng. J.*, 185, 236 – 242.
- Higgins, C.P., Paesani, Z.J., Chalew, T.E.A., Halden, R.U., 2009. Bioaccumulation of triclocarban in *Lumbriculus Variegatus*. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2580 – 2586.
- Hignite, C., Azarnoff, D.L., 1977. Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent, *Life Sci.* 20, 337 – 341.
- Hinther, A., Bromba, C.M., Wulff, J.E., Helbing, C.C., Effects of Triclocarban, Triclosan, and Methyl Triclosan on Thyroid Hormone Action and Stress in Frog and Mammalian Culture Systems. *Environ. Sci. Technol.* 45, 5395 – 5402.
- Hladick, M.L., Bouwer, E.J., Roberts, A.L., 2008. Neutral degradates of chloroacetamide herbicides: Occurrence in drinking water and removal during conventional water treatment. *Water Res.* 42, 4905 – 4914.
- Hladik, M.L., Kolpin, D.W., 2016. First national-scale reconnaissance of neonicotinoid insecticides in streams across the USA. *Environ. Chem.* 13, 12 – 20.
- Hladik, M.L., Corsi, S.R., Kolpin, D.W., Baldwin, A.K., Blackwell, B.R., Cavallin, J.E., 2018. Year-round presence of neonicotinoid insecticides in tributaries to the Great Lakes, USA. *Environ. Pollut.* 235, 1022 – 1029.
- Hoa, P.P.T., Managaki, S., Nakada, N., Takada, H., Shimizu, A., Anh, D.H., Viet, P.H., Suzuki, S., 2011. Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam. *Sci. Total Environ.* 409, 2894 – 2901.
- Hollender, J., Schymanski, E.I., Singer, H.P., Ferguson, P.L., 2017. Nontarget Screening with High Resolution Mass Spectrometry in the Environment: Ready to Go? *Environ. Sci. Technol.* 51, 11505 – 11512.
- Houde, M., De Silva, A.O., Muir, D.G.C., Letcher, R.J., 2011. Monitoring of perfluorinated compounds in aquatic biota: an updated review. *Environ. Sci. Technol.* 45, 7962 – 7973.

- Houtman, C.J., 2010. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. *J. Integr. Environ. Sci.* 7, 271 – 295.
- Houtman, C.J., Kroesbergen, J., Lekkerkerker-Tunissen, K., van der Hoek, J.P., 2014. Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Sci. Total. Environ.* 496, 54 – 62.
- Houtz, E.F., Sutton, R., Park, J.-S., Sedlak, M., 2016. Poly- and perfluoroalkyl substances in wastewater: Significance of unknown precursors, manufacturing shifts, and likely AFFF impacts. *Water Res.* 95, 142 – 149.
- Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Jr Gray, L.E., 2017. Cumulative Effects of Antiandrogenic Chemical Mixtures and Their Relevance to Human Health Risk Assessment. *Int. Hyg. Environ. Health*, 220, 179 – 188.
- Huber, M.M., Canonica, S., Park, G.-Y., Von Gunten, U., 2003. Oxidation of Pharmaceuticals During Ozonation and Advanced Oxidation Processes. *Environ. Sci. Technol.* 37, 1016 – 1024.
- Huber, M.M., Korhonen, S., Ternes, T.A., Von Gunten, U., 2005. Oxidation of Pharmaceuticals with Chlorine Dioxide. *Water Res.* 39, 3607 – 3617.
- Hübner, U., von Gunten, U., Jekel, M., 2015. Evaluation of the persistence of transformation products from ozonation of trace organic compounds – A critical review. *Water Res.* 68, 150 – 170.
- Huerta, B., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., 2012. Pharmaceuticals in biota in the aquatic Environment: Analytical methods and environmental implications. *Anal. Bioanal. Chem.* 404, 2611 – 2624.
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 45, 1432 – 1442.
- Hug, C., Ulrich, N., Schulze, T., Brack, W., Krauss, M., 2014. Identification of novel micropollutants in wastewater by combination of suspect and nontarget screening. *Environ. Pollut.* 184, 25 – 32.

- Huggett, D., Brooks, B., Peterson, B., Foran, C., Schlenk, D., 2002. Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (β -Blockers) on Aquatic Organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 43, 229 – 235.
- Hughes, S.R., Kay, P., Brown, L.E., 2013. Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environ. Sci. Technol.* 47, 661 – 677.
- Hunter, P.R., MacDonald, A.M., Carter, R.C., 2010. Water Supply and Health. *PLoS Med.* 7(11): e1000361.
- Huntscha, S., Singer, H.P., McArdell, C.S., Frank, C.E., Hollender, J., 2012. Multiresidue analysis of 88 polar organic micropollutants in ground, surface and wastewater using online mixed-bed multilayer solid-phase extraction coupled to high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1268, 74 – 83.
- Huset, C.A., Chiaia, A.C., Barfosky, D.F., Jonkers, N., Kohler, H.-P.E., Ort, C., Giger, W., Field, J.A., 2008. Occurrence and mass flows of fluorochemicals in the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol.* 42, 6369 – 6377.
- Iancu, V.-I., Petre, J., Galaon, T., Radu, G.L., 2019. Occurrence of neonicotinoid residues in Danube River and tributaries. *Rev. Chem.* 70, 313 – 318.
- Ikehata, K., Jodeiri Naghashkar, N., Gamal El-Din, M., 2006. Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review. *Ozone: Sci. Eng.* 28, 353 – 414.
- IMS, 2015. Global Medicine Use in 2020. November 2015, IMS Institute for healthcare informatics.
- Inam, E., Offiong, N.-A., Kang, S., Yang, P., Essien, J., 2015. Assessment of the Occurrence and Risks of Emerging Organic Pollutants (EOPs) in Ikpa River Basin Freshwater Ecosystem, Niger Delta-Nigeria. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 95, 624 – 631.
- Ivančev-Tumbas, I., Bogunović, M., Česen, M., Tubić, A., Heath, E., 2019. Influence of water matrix on benzophenone degradation by UV irradiation. *J. Serb. Chem. Soc.* 84 (6) 623 – 632.

- Ivešić, M., Krivohlavek, A., Žuntar, I., Tolić, S., Šikić, S., Musić, V., Pavlič, I., Bursik, A., Galić, N., 2017. Monitoring of selected pharmaceuticals in surface waters of Croatia. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24, 23389 – 23400.
- IWW, 2014. Environmental Research Plan No. 371265408. <http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>.
- Jeannot, M.A., Przyjazny, A., Kokosa, J.M., Single drop microextraction—Development, applications and future trends. *J. Chromatogr. A* 1217, 2326 – 2336.
- Jeon, H.-K., Chung, Y., Ryu, J.-C., 2006. Simultaneous determination of benzophenone-type UV filters in water and soil by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1131, 192 – 202.
- Jeschke, P., Nauen, R., 2008. Neonicotinoids – from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest. Manag. Sci.* 64, 1084 – 1098.
- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., Elbert, A., 2011. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J. Agric. Food Chem.* 59, 2897 – 2908.
- Joerss, H., Schramm, T.-R., Sun, L., Guo, C., Tang, J., Ebinghaus, R., 2020. Per- and polyfluoroalkyl substances in Chinese and German river water – Point Source – and country-specific fingerprints including unknown precursors. *Environ. Pollut.* 267, 115567.
- Jonkers, N., Kholer, H.P., Dammshauer, A., Giger, W., 2009. Mass flows of endocrine disruptors in the Glatt River during varying weather conditions. *Environ. Pollut.* 157, 714 – 723.
- Jonkers, N., Sousa, A., Galante-Oliveira, S., Barroso, C.M., Kohler, H.-P.E., Giger, W., 2010. Occurrence and sources of selected phenolic endocrine disruptors in Ria de Aveiro, Portugal. *Environ. Sci. Pollut.* 17, 834 – 843.
- Juksu, K., Zhao, J.-L., Liu, Y.-S., Yao, L., Sarin, C., Sreesai, S., Klomjek, P., Jiang, Y.-X., Ying, G.-G., Occurrence, fate and risk assessment of biocides in wastewater treatment plants and aquatic environments in Thailand. *Sci. Total Environ.* 690, 1110 – 1119.

- K'oreje, K.O., Vergeynst, L., Ombaka, D., De Wispelaere, P., Okoth, M., Van Langenhove, H., Demeestere, K., 2016. Occurrence patterns of pharmaceutical residues in wastewater, surface water and groundwater of Nairobi and Kisumu city, Kenya. *Chemosphere*. 149, 238 – 244.
- Kampioti, A.A., da Cunha, A.C.B., López de Alda, M., Barceló, D., 2005. Fully automated multianalyte determination of different classes of pesticides, at picogram per litre levels in water, by on-line solid-phase extraction–liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 382, 1815 – 1825.
- Kannan, K., Franson, J.C., Bowerman, W.W., Hansen, K.J., Jones, P.D., Giesy, J.P., 2001a. Perfluorooctane sulfonate in fish-eating water birds including bald eagles and albatrosses. *Environ. Sci. Technol.* 35, 3065 – 3070.
- Kannan, K., Koistinen, J., Beckmen, K., Evans, T., Gorzelany, J.F., Hansen, K.J., Jones, P.D., Helle, E., Nyman, M., Giesy, J.P., 2001b. Accumulation of perfluorooctane sulfonate in marine mammals. *Environ. Sci. Technol.* 35, 1593 – 1598.
- Kannan, K., Corsolini, S., Falandysz, J., Oehme, G., Forcadi, S., Giesy, J.P., 2002a. Perfluorooctanesulfonate and related fluorinated hydrocarbons in marine mammals, fishes, and birds from coasts of the Baltic and Mediterranean Seas. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3210 – 3216.
- Kannan, K., Newsted, J., Halbrook, R.S., Giesy, J.P., 2002b. Perfluorooctanesulfonate and related fluorinated hydrocarbons in mink and river otters from the United States. *Environ. Sci. Technol.* 36, 2566 – 2571.
- Kannan, K., 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances: current and future perspectives. *Environ. Chem.* 8, 333 – 338.
- Kapsi, M., Tsoutsi, C., Paschalidou, A., Albanis, T., 2019. Environmental monitoring and risk assessment of pesticide residues in surface waters of the Louros River (N.W. Greece). *Sci. Total Environ.* 650, 2188 – 2198.
- Kárászová, M., Bourassi, M., Gaálová, J., 2020. Membrane Removal of Emerging Contaminants from Water: Which Kind of Membranes Should We Use? *Membranes* 10, 305.

- Karthikraj, R., Vasu, A., Blakrishna, K., Sinha, R.K., Kannan, K., 2017. Occurrence and fate of parabens and their metabolites in five sewage treatment plants in India. *Sci. Total Environ.* 593 – 594, 592 – 598.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Res.* 42, 3498– 3518.
- Kasprzyk-Holden, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2008a. Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 391, 1293 – 1308.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.* 43, 363 – 380.
- Kay, P., Hughes, S.R., Ault, J.R., Ashcroft, A.E., Brown, L.E., 2017. Widespread, routine occurrence of pharmaceuticals in sewage effluent, combined sewer overflows and receiving waters. *Environ. Pollut.* 220, 1447 – 1455.
- Kern, S., Fenner, K., Singer, H.P., Schwarzenbach, R.P., Hollender, J., 2009. Identification of transformation products of organic contaminants in natural waters by computer-aided prediction and high-resolution mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 43, 7039 – 7046.
- Khajeh, M., Laurent, S., Dastafkan, K., 2013. Nanoadsorbents: Classification, Preparation, and Applications (with Emphasis on Aqueous Media). *Chem. Rev.* 113, 7728 – 7768.
- Khezeli, T., Daneshfar, A., 2017. Development of dispersive micro-solid phase extraction based on micro and nano sorbents. *TrAC Trends Anal. Chem.* 89, 99 – 118.
- Kim, S.-K., Kannan, K., 2007. Perfluorinated acids in air, rain, snow, surface runoff, and lakes: relative importance of pathways to contamination of urban lakes. *Environ. Sci. Technol.* 41, 8328 – 8334.

- Kim, K.-R., Owens, G., Kwon, S.I., So, K.-H., Lee, D.-B., Ok, Y.S., 2011. Occurrence and Environmental Fate of veterinary Antibiotics in the Terrestrial Environment. *Water, Air, Soil, Pollut.* 214, 163 – 174.
- Kim, S., Choi, K., 2014. Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone-3, a common component of organic sunscreen products: a mini-review. *Environ. Int.* 70, 143 – 157.
- Kim, M.-K., Zoh, K.-D., 2016. Occurrence and removals of micropollutants in water environment. *Environ. Eng. Res.* 21, 319 – 332.
- Kim, K.Y., Ekpeghere, K.I., Jeong, H.-J., Oh, J.-E., 2017. Effects of the summer holiday season on UV filter and illicit drug concentrations in the Korean wastewater system and aquatic environment. *Environ. Pollut.* 227, 587 – 595.
- Kim, S., Chu, K.H., Al-Hamadani, Y.A.J., Park, C.M., Jang, M., Kim, D.H., Yu, M., Heo, J., Yoon, Y., 2018. Removal of contaminants of emerging concern by membranes in water and wastewater: A review. *Chem. Eng. J.* 335, 896 – 914.
- Kirchgeorg, T., Weinberg, I., Dreyer, A., Ebinghaus, R., 2010. Perfluorinated compounds in marine surface waters: data from the Baltic Sea and methodological challenges for future studies. *Environ. Chem.* 7, 429 – 434.
- Kirisits, M.J., Snoeyink, V.L., Kruithof, J.P., 2000. The reduction of bromate by granular activated carbon. *Water Res.* 34, 4250 – 4260.
- Kiso, Y., Li, H., Shighetoh, K., Kitao, T., Jinno, K., 1996. Pesticide analysis by high-performance liquid chromatography using the direct injection method. *J. Chromatogr. A* 733, 259 – 265.
- Kissa, E., 2001. *Fluorinated Surfactants, Synthesis, Properties, Applications.* New York, Marcel Dekker.
- Klarich, K.L., Pflug, N.C., DeWald, E.M., Hladik, M.L., Kolpin, D.W., Cwiertny, D.M., LeFevre, G.H., 2017. Occurrence of Neonicotinoid Insecticides in Finished Drinking Water and Fate during Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 4, 168 – 173.

- Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S.A., Goossens, H., Laxminarayan, R., 2018. Global Increase and Geographic Convergence in Antibiotic Consumption between 2000 and 2015. *Proc. Acad. Sci. U.S.A.* 115, 201717295.
- Koeber, R., Fleischer, C., Lanza, F., Boos, K.-S., Sellergren, B., Barceló, D., 2001. Evaluation of a Multidimensional Solid-Phase Extraction Platform for Highly Selective On-Line Cleanup and High-Throughput LC-MS Analysis of Triazines in River Water Samples Using Molecularly Imprinted Polymers. *Anal. Chem.* 73, 2437 – 2444.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T., 2002. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999 – 2000: A National Reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202 – 1211.
- Komori, K., Suzuki, Y., Minamiyama, M., Harada, A., 2013. Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environ. Monit. Assess.* 185, 4529 – 4536.
- Kong, F.-x., Yang, H.-W., Wang, X.-m., Xie, Y.F., 2016. Assessment of the hindered transport model in predicting the rejection of trace organic compounds by nanofiltration. *J. Memb. Sci.* 498, 57 – 66.
- Kostiainen, R., Kauppila, T.J., 2009. Effect of eluent on the ionization process in liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216, 685 – 699.
- Kotthoff, M., Bücking, M., 2018. Four Chemical Trends Will Shape the Next Decade's Directions in Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Research. *Research. Front. Chem.* 6, 103.
- Krafft, M.P., Riess, J.G., 2015. Selected physicochemical aspects of poly- and perfluoroalkylated substances relevant to performance, environment and sustainability – Part one. *Chemosphere*, 129, 4 – 19.
- Kråkström, M., Saeid, S., Tolvanen, P., Kumar, N., Salmi, T., Kronberg, L., Eklund, P., 2020. Ozonation of carbamazepine and its main transformation products: product determination and reaction mechanisms. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 27, 23258 – 23269.

- Krauss, M., Singer, H., Hollender, J., 2010. LC-high resolution MS in environmental analysis: from target screening to the identification of unknowns. *Anal. Bioanal. Chem.* 397, 943 – 951.
- Křesinová, Z., Linhartová, L., Petrů, K., Krejčová, L., Šředlová, K., Lhotský, O., Kameník, Z., Cajthaml, T., 2016. Method for analysis of psychopharmaceuticals in real industrial wastewater and groundwater with suspended organic particulate matter using solid phase extraction disks extraction and ultra-high performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1440, 15 – 22.
- Kreuger, J., Graaf, S., Patring, J., Adielsson, S., 2010. Pesticides in surface water in areas with open ground and greenhouse horticultural crops in Sweden 2008. *Swedish Univ. Agric. Sci.* 1 – 46.
- Kumar, K.S., Priya, S.M., Peck, A.M., Sajwan, K.S., 2010. Mass Loadings of Triclosan and Triclocarbon from Four Wastewater Treatment Plants to Three Rivers and Landfill in Savannah, Georgia, USA. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 58, 275 – 285.
- Kümmer, K., 2009. The Presence of Pharmaceuticals in the Environment Due to Human Use – Present Knowledge and Future Challenges. *J. Environ. Manage.* 90, 2354 – 2366.
- Kunkel, U., Radke, M., 2012. Fate of Pharmaceuticals in Rivers: Deriving a Benchmark Dataset at Favourable Attenuation Conditions. *Water Res.* 46, 5551 – 5565.
- Kwon, H., Lehotay, S.J., Geis-Asteggiante, L., 2012. Variability of matrix effects in liquid and gas chromatography-mass spectrometry analysis of pesticide residues after QuEChERS sample preparation of different food crops. *J. Chromatogr. A* 1270, 235 – 45.
- Lai, S., Song, J., Song, T., Huang, Z., Zhang, Y., Zhao, Y., Liu, G., Zheng, J., Mi, W., Tang, J., Zou, S., Ebinghaus, R., Xie, Z., 2016. Neutral polyfluoroalkyl substances in the atmosphere over the northern South China Sea. *Environ. Pollut.* 214, 449 – 455.
- Land, M., de Wilt, C.A., Bignert, A., Cousins, I.T., Herzke, D., Johansson, J.H., Martin, J.W., What is the effect of phasing out long-chain per- and polyfluoroalkyl substances on the concentrations of perfluoroalkyl acids and their precursors in the environment? A systemic review. *Environ. Evid.* 7, 1 – 32.

- Lang, J.R., Allred, B.M., Field, J.A., Levis, J.W., Barlaz, M.A., 2017. National Estimate of Per- and Polyfluoroalkyl substance (PFAS) Release to U.S. Municipal Landfill Leachate. *Environ. Sci. Technol.* 51, 2197 – 2205.
- Langford, K.H., Reid, M.J., Fjeld, E., Øxnevad, S., Thomas, K.V., 2015. Environmental occurrence and risk of organic UV filters and stabilizers in multiple matrices in Norway. *Environ. Int.* 80, 1 – 7.
- Lari, S.A., Khan, N.A., Gandhi, K.N., Meshram, T.S., Thacker, N.P., 2014. Comparison of pesticide residues in surface water and ground water of agriculture intensive areas. *J. Environ. Health. Sci. Eng.* 12 – 11, 1 – 7.
- Larsson, D.G.L., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Pettersson, M., Berg, A.H., Olsson, P.E., Förlin, L., 1999. Ethyniloestradiol – an undesired fish contraceptive? *Aquat. Toxicol.* 45, 91 – 97.
- Larsson, D.G.J., 2014. Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives. *Philos. Trans. R. Soc. B.* 369, 20130571.
- Latch, D.E., Packer, J.L., Arnold, W.A., McNeill, K., 2003. Photochemical conversion of triclosan to 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin in aqueous solution. *J. Photoch. Photobio. A.* 158, 63 – 66.
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J., 2007. Perfluoroalkyl Acids: A Review of Monitoring and Toxicological Findings. *Toxicol. Sci.* 99, 366 – 394.
- Lea, B., Nicolas, C., Dominique, W., Guy, R., 2016. Development of On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry Method to Quantify Pharmaceutical, Glucuronide Conjugates and Metabolites in Water. *J. Chromatogr. Sep. Tech.* 7:5, 3- 10.
- Lee, Y., von Gunten, U., 2016. Advances in predicting organic contaminant abatement during ozonation of municipal wastewater effluent: reaction kinetics, transformation products, and changes of biological effects. *Environ. Sci.: Water Res. Tech.* 2, 421 – 442.

- Lee, M., Blum, L.C., Schmid, E., Fenner, K., von Gunten, U., A computer-based prediction platform for the reaction of ozone with organic compounds in aqueous solutions: kinetics and mechanisms. *Environ. Sci.: Proc. Imp.* 19, 465 – 476.
- Leendert, V., Van Langenhove, H., Demeestere, K., 2015. Trends in liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry for multi-residue analysis of organic micropollutants in aquatic environments. *TrAC Trends. Anal. Chem.* 67, 192 – 208.
- Leff, E., 1998. *Saber ambiental: Sustentabilidad, racionalidad, complejidad, poder.* Siglo XXI de España Editores, S.A.; Edición: 3 (1 de enero de 2002).
- Lehutso, R.F., Daso, A.P., Okonkwo, J.O., 2017. Occurrence and environmental levels of triclosan and triclocarban in selected wastewater treatment plants in Gauteng Province, South Africa. *Emerg. Contam.* 3, 107 – 114.
- Lemini, C., Jaimez, R., Ávila, M., Franco, Y., Larrea, F., Lemus, A.E., 2003. In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicol. Ind. Health* 19, 69 – 79.
- Lewis, K.A., Tzilivakis, J., Warner, D.J., Green, A., 2016. An international database for pesticide risk assessments and management. *Hum. Ecol. Risk Assess. Int. J.* 22, 1050 – 1064.
- Li, W.C., 2014. Occurrence, Sources, and Fate of Pharmaceuticals in Aquatic Environment and Soil. *Environ. Pollut.* 187, 193 – 201.
- Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J., Cai, Y., 2015. Occurrence, fate and risk assessment of parabens and their chlorinated derivatives in an advanced wastewater treatment plant. *J. Hazard. Mater.* 300, 29 – 38.
- Li, Y., Qiao, X., Zhou, C., Zhang, Y., Fu, Z., Chen, J., 2016. Photochemical transformation of sunscreen agent benzophenone-3 and its metabolite in freshwater and seawater. *Chemosphere* 153, 494 – 499.
- Li, W., Gao, L., Shi, Y., Wang, Y., Liu, J., Cai, Y., 2016b. Spatial distribution, temporal variation and risks of parabens and their chlorinated derivatives in urban surface water in Beijing, China. *Sci. Total Environ.* 539, 262 – 270.

- Li, X., Chen, G., Liu, J., Liu, Y., Zhao, X., Cao, Z., Xia, L., Li, G., Sun, Z., Zhang, S., Wang, H., You, J., 2017. A rapid, accurate and sensitive method with the new stable isotopic tags based on microwave-assisted dispersive liquid-liquid microextraction and its application to the determination of hydroxyl UV filters in environmental water samples. *Talanta* 167, 242 – 252.
- Lin, A.Y.-C., Reinhard, M., 2005. Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 1303 – 1309.
- Lin, T., Yu, S., Chen, W., 2016. Occurrence, removal and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in an advanced drinking water treatment plant (ADWTP) around Taihu Lake in China. *Chemosphere*, 152, 1 – 9.
- Liang, X., Chen, B., Nie, X., Shi, Z., Huang, X., Li, X., 2013. The distribution and partitioning of common antibiotics in water and sediment of the Pearl River Estuary, South China. *Chemosphere* 92, 1410 – 1416.
- Liang, Y., Liu, J., Zhong, Q., Yu, D., Yao, J., Huang, T., Zhu, M., Zhou, T., 2019. A fully automatic cross used solid-phase extraction online coupled with ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry system for the trace analysis of multi-class pharmaceuticals in water samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 174, 330 – 339.
- Liska, I., 2000. Fifty years of solid-phase extraction in water analysis – historical development and overview. *J. Chromatogr. A* 885, 3 – 16.
- Liska, I., 1993. On-line versus off-line solid-phase extraction in the determination of organic contaminants in water: Advantages and limitations. *J. Chromatogr. A* 655, 163 – 176.
- Liu, H., Liu, L., Xiong, Y., Yang, X., Luan, T., 2010. Simultaneous determination of UV filters and polycyclic musks in aqueous samples by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 6747 – 6753.
- Liu, R., Ruan, T., Wang, T., Song, S., Guo, F., Jiang, G., 2014. Determination of nine benzotriazole UV stabilizers in environmental water samples by automated on-line solid phase extraction coupled with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 120, 158 – 166.

- Liu, B., Zhang, H., Yao, D., Li, J., Xie, L., Wang, X., Wang, Y., Liu, G., Yang, B., 2015. Perfluorinated compounds (PFCs) in the atmosphere of Shenzhen, China: Spatial distribution, sources and health risk assessment. *Chemosphere* 138, 511 – 518.
- Liao, C., Lee, S., Moon, H.B., Yamashita, N., Kannan, K., 2013. Parabens in sediment and sewage sludge from United States, Japan, and Korea: spatial distribution and temporal trends. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10895 – 10902.
- Liao, C., Kannan, K., 2014. Widespread occurrence of benzophenone-type UV light filters in personal care products from China and the United States: An assessment of human exposure. *Environ. Sci. Technol.* 48, 4103 – 4109.
- Liardet, S., Scaletta, C., Panizzon, R., Hohlfeld, P., Laurent-Applegate, L., 2001. Protection against pyrimidine dimers, P53, and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: difference between UVB & Plus; UVA and UVB alone sunscreens. *J. Invest. Dermatol.* 117, 1437 – 1441.
- Liebert, N.A., 1984. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *J. Am. Coll. Toxicol.* 3, 147 – 209.
- Lindim, C., van Gils, J., Cousins, I.T., Kühne, R., Georgieva, D., Kutsarova, S., Mekenyan, O., 2017. Model-predicted occurrence of multiple pharmaceuticals in Swedish surface waters and their flushing to the Baltic Sea. *Environ. Pollut.* 223, 595 – 604.
- Lindstrom, A.B., Strynar, M.J., Libelo, E.L., 2011. Polyfluorinated compounds: past, present and future. *Environ. Sci. Technol.* 45, 7954 – 7961.
- Liu, F., Ying, G.-G., Tao, R., Zhao, J.-L., Yang, J.-F., Zhao, L.-F., 2009. Effects of six selected Antibiotics on Plant Growth and Soil Microbial and Enzymatic Activities. *Environ. Pollut.* 157, 1636 – 1642.
- Liu, Y.-S., G.-G. Ying, Shareef, A., Kookana, R.S., 2011. Photostability of the UV filter benzophenone-3 and its effect on the photodegradation of benzotriazole in water. *Environ. Chem.* 8, 581 – 588.
- Liu, J.-L., Wong, M.-H., 2013. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): a review on environmental contamination in China. *Environ. Int.* 59, 208 – 224.

- Liu, J., Avedaño, S.M., 2013. Microbial degradation of polyfluoroalkyl chemicals in the environment: a review. *Environ. Int.* 61, 98 – 114.
- Liu, C., Liu, J., 2016. Aerobic biotransformation of polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) in soil. *Environ. Pollut.* 212, 230 – 237.
- Llompарт, M., Celeiro, M., García-Jares, C., Dagnac, T., 2019. Environmental applications of solid-phase microextraction. *TrAC Trends Anal. Chem.* 112, 1 – 12.
- Llorca, M., Farré, M., Picó, Y., Müller, J., Knepper, T.P., Barceló, D., 2012. Analysis of perfluoroalkyl substances in waters from Germany and Spain. *Sci. Total Environ.* 431, 139 – 150.
- Lonappana, L., Pulicharla, R., Rouissi, T., Brar, S.K., Verma, M., Surampalli, R.Y., Valero, J.R., 2016. Diclofenac in municipal wastewater treatment plant: quantification using laser diode thermal desorption—atmospheric pressure chemical ionization—tandem mass spectrometry approach in comparison with an established liquid chromatography—electrospray ionization—tandem mass spectrometry method. *J. Chromatogr. A* 1433, 106 – 113.
- Loos, R., Locoro, G., Huber, T., Wollgast, J., Christoph, E.H., de Jager, A., Gawlik, B.M., Hanke, G., Umlauf, G., Zaldívar, J.-M., 2008. Analysis of perfluorooctanoate (PFOA) and other perfluorinated compounds (PFCs) in the River Po watershed in N-Italy. *Chemosphere*, 71, 306 – 313.
- Loos, R., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Gawlik, B.M., 2010. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Res.* 44, 4115 – 4126.
- Loos, R., Carvalho, R., António, D.C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., Paracchini, B., Ghiani, M., Lettieri, T., Blaha, L., Jarasova, B., Voorspoels, S., Servaes, K., Haglund, P., Fick, J., Lindberg, R.H., Schwesig, D., Gawlik, B.M., 2013. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Res.* 47, 6475 – 6487.

- Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D., Lettieri, T., 2018a. Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List, JRC Technical Reports.
- Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Lettieri, T., 2018b. Analytical methods for substances in the watch list under water framework directive, Workshop Report JRC, 1 – 2, March 2018.
- López de Alda, M.J., Barceló, D., 2001. Determination of steroid sex hormones and related synthetic compounds considered as endocrine disrupters in water by fully automated on-line solid-phase extraction–liquid chromatography–diode array detection. *J. Chromatogr. A* 911, 203 – 210.
- López-Roldan, P., López de Alda, M.J., Barceló, D., 2004. Simultaneous determination of selected endocrine disrupters (pesticides, phenols and phthalates) in water by in-field solid-phase extraction (SPE) using the prototype PROFEXS followed by on-line SPE (PROSPEKT) and analysis by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionisation-mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 378, 599 – 609.
- López-Serna, R., Pérez, S., Ginebreda, A., Petrovic, M., Barceló, D., 2010. Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction–liquid chromatography-electrospray–tandem mass spectrometry. *Talanta*, 83, 410 – 424.
- López-Serna, R., Petrovic, M., Barceló, D., 2011. Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and waste-waters based on ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) – tandem mass spectrometry (MS/MS). *Chemosphere* 85, 1390 – 1399.
- López-Serna, R., Petrović, M., Barceló, D., 2016. Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). *Sci. Total Environ.* 557 – 558, 268 – 275.
- Lorenzo, M., Campo, J., Farré, M., Pérez, F., Picó, Y., Barceló, D., 2016. Perfluoroalkyl substances in the Ebro and Guadalquivir river basins (Spain). *Sci. Total Environ.* 540, 191 – 199.

- Lorenzo, M., Campo, J., Picó, Y., 2018. Analytical challenges to determine emerging persistent organic pollutants in aquatic ecosystems. *Trends Anal. Chem.* 103, 137 – 155.
- Lozano, N., Rice, C.P., Ramirez, M., Torrents, A., 2010. Fate of triclosan in agricultural soils after biosolid applications. *Chemosphere*, 78, 760 – 766.
- Lozano, N., Rice, C.P., Ramirez, M., Torrents, A., 2013. Fate of Triclocarban, Triclosan and Methyltriclosan during wastewater and biosolids treatment processes. *Water Res.* 47, 4519 – 4527.
- Lu, M.-C., Chen, Y.Y., Chiou, M.-R., Chen, M.Y., Fan, H.-J., 2016. Occurrence and treatment efficiency of pharmaceuticals in landfill leachates. *Waste Manag.* 55, 257 – 264.
- Lu, C., Lu, Z., Lin, S., Dai, W., Zhang, Q., 2020. Neonicotinoid insecticides in drinking water system – Fate, transportation, and their contributions to the overall dietary risks. *Environ. Pollut.* 258, 113722.
- Lucas, M.S., Peres, J.A., 2015. Removal of emerging contaminants by fenton and UV-driven advanced oxidation processes. *Water Air Soil Pollut.* 226 (273), 1 – 9.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., Wang, X.C., 2014. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Sci. Total Environ.* 473, 619 – 641.
- Lv, M., Sun, Q., Hu, A., Hou, L., Li, J., Cai, X., Yu, C.-P., 2014. Pharmaceuticals and personal care products in mesoscale subtropical watershed and their application as sewage markers. *J. Hazard. Mater.* 280, 696 – 705.
- Ma, R., Wang, B., Lu, S., Zhang, Y., Yin, L., Huang, J., Deng, S., Wang, Y., Yu, G., 2016. Characterization of pharmaceutically active compounds in Dongting Lake, China: Occurrence, chiral profiling and environmental risk. *Sci. Total Environ.* 557 – 558, 268 – 275.
- Ma, X., Wan, Y., Wu, M., Xu, Y., Xu, Q., He, Z., Xia, W., 2018. Occurrence of benzophenones, parabens and triclosan in the Yangtze River of China, and the implications for human exposure. *Chemosphere* 213, 517 – 525

- Machado, K.C., Grassi, M.T., Vidal, C., Pescara, I.C., Jardim, W.F., Fernandes, A.N., Sodr , F.F., Almeida, F.V., Santana, J.S., Canela, M.C., Nunes, C.R.O., Bichinho, K.M., Severo, F.J.R., 2016. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. *Sci. Total. Environ.* 572, 138 – 146.
- Madikizela, L.M., Tavengwa, N.T., Chimuka, L., 2017. Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *J. Environ. Manag.* 193, 211 – 220.
- Mahai, G., Wan, Y., Xia, W., Yang, S., He, Z., Xu, S., 2019. Neonicotinoid insecticides in surface water from the central Yangtze River, China. *Chemosphere*, 229, 452 – 460.
- Malaj, E., Ohe, P.C., Von der Grote, M., K hne, R., Mondy, C.P., Usseglio-Polatera, P., Brack, W., Schäfer, R.B., 2014. Organic chemicals jeopardize the Health of freshwater ecosystems on the continental scale. *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 111, 9549 – 9554.
- Mandaric, L., Diamantini, E., Stella, E., Cano-Paoli, K., Valle-Sistac, J., Molins-Delgado, D., Bellin, A., Chiogna, G., Majone, B., Díaz-Cruz, M.S., Sabater, S., Barceló, D., Petrovic, M., 2017. Contamination sources and distribution patterns of pharmaceuticals and personal care products in Alpine rivers strongly affected by tourism. *Sci. Total. Environ.* 590 – 591, 484 – 494.
- Manousi, N., Rosenberg, E., Deliyanni, E., Zachariadis, G.A., Samanidou, V., 2020. Magnetic Solid-Phase Extraction of Organic Compounds Based on Graphene Oxide Nanocomposites. *Molecules*, 25, 1148.
- Mansour, F., Al-Hindi, M., Yahfoufi, R., Ayoub, G.M., Ahmad, M.N., 2018. The use of activated carbon for the removal of pharmaceuticals from aqueous solutions: a review. *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* 17, 109 – 145.
- Mao, F., You, L., Reinhard, M., He, Y., Gin, K.Y.-H., 2018. Occurrence and Fate of Benzophenone-Type UV Filters in a Tropical Urban Watershed. *Environ. Sci. Technol.* 52, 3960 – 3967.
- Mao, F., He, Y., Gin, K.Y.-H., 2019. Occurrence and fate of benzophenone-type UV filters in aquatic environments: a review. *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* 5, 209 – 223.

- Mao, H., Lia, H., Lia, Y., Li, L., Yin, L., Yang, Z., 2020. Four typical personal care products in a municipal wastewater treatment plant in China: Occurrence, removal efficiency, mass loading and emission. *Ecotox. Environ. Safe.* 188, 109818.
- Mara, D., Lane, J., Scott, B., Trouba, D., Sanitation and Health. *PLoS Med* 7(11): e1000363.
- Marchi, I., Rudaz, S., Veuthey, J.-L., 2009. Atmospheric pressure photoionization for coupling liquid-chromatography to mass spectrometry: A review. *Talanta* 78, 1 – 18.
- Marín, J.M., Sancho, J.V., Pozo, O.J., López, F.J., Hernández, F., 2006. Quantification and confirmation of anionic, cationic and neutral pesticides and transformation products in water by on-line solid phase extraction–liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1133, 204 – 214.
- Marsik, P., Rezek, J., Zidková, M., Kramulová, B., Tauchen, J., Vanek, T., 2017. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic. *Chemosphere*, 171, 97 – 105.
- Martin, J.W., Mabury, S.A., Solomon, K.R., Muir, D.C., 2003. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 196 – 204.
- Martinez-Bueno, M.J., Agüera, A., Gómez, M.J., Hernando, M.D., García-Reyes, J.F., Fernández-Alba, A.R., 2007. Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater. *Anal. Chem.* 79, 9372 – 9384.
- Masiá, A., Campo, J., Vázquez-Roig, P., Blasco, C., Picó, Y., 2013. Screening of currently used pesticides in water, sediments and biota of the Guadalquivir River Basin (Spain). *J. Hazard. Mater.* 236P, 95 – 104.
- Masiá, A., Ibáñez, M., Blasco, C., Sancho, J.V., Picó, Y., Hernández, F., 2013b. Combined use of liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry in systematic screening of pesticides and other contaminants in water samples. *Anal. Chim. Acta.* 761, 117 – 127.

- Masiá, A., Campo, J., Navarro-Ortega, A., Barceló, D., Picó, Y., 2015. Pesticide monitoring in the basin of the Llobregat River (Catalonia, Spain) and comparison with historical data. *Sci. Total. Environ.* 503 – 504, 58 – 68.
- Mastroianni, N., López de Alda, M., Barceló, D., 2010. Emerging organic contaminants in aquatic environments: state-of-the-art and recent scientific contributions. *Contributions to Science* 6, 193 – 197.
- Matamoros, V., Jover, E., Bayona, J.M., 2010. Part-per-Trillion Determination of Pharmaceuticals, Pesticides, and Related Organic Contaminants in River Water by Solid-Phase Extraction Followed by Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 82, 699 – 706.
- Matamoros, V., Salvadó, V., 2013. Evaluation of a coagulation/flocculation-lamellar clarifier and filtration-UV-chlorination reactor for removing emerging contaminants at full-scale wastewater treatment plants in Spain. *J. Environ. Manag.* 117, 96 – 102.
- Matsushita, T., Morimoto, A., Kuriyama, T., Matsumoto, E., Matsui, Y., Shirasaki, N., Kondo, T., Takanashi, H., Kameya, T., 2018. Removals of pesticides and pesticide transformation products during drinking water treatment processes and their impact on mutagen formation potential after chlorination. *Water Res.* 138, 67 – 76.
- Matta, M.K. Zusterzeel, R., Pilli, N.R., Patel, V., Volpe, D.A., Florian, J., Oh, L., Bashaw, E., Zineh, I., Sanabria, C., Kemp, S., Godfrey, A., Adah, S., Coelho, S., Wang, J., Furlong, L.-A., Ganley, C., Michele, T., Strauss, D.G., 2019. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 321, 2082 – 2091.
- Mazzoni, M., Rusconi, M., Valsecchi, S., Martins, C.P.B., Polesello, S., 2015. An On-Line Solid Phase Extraction-Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Perfluoroalkyl Acids in Drinking and Surface Waters. *J. Anal. Methods Chem.* 2015, 1 – 13.
- Mc Lachlan, M.S., Holmstrom, K.E., Reth, M., Berger, U., 2007. Riverine discharge of perfluorinated carboxylates from the European continent. *Environ. Sci. Technol.* 41, 7260 – 7265.

- MDDELCC, 2016. Ministère du Développement Durable, de l'Environnement et des Parcs, 2016. Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2016 (Québec).
- Meador, J.P., Yeh, A., Young, G., Gallagher, E.P., 2016. Contaminants of emerging concern in a large temperature estuary. *Environ. Pollut.* 213, 254 – 267.
- Meng, J., Wang, T., Wang, P., Zhu, Z., Li, Q., Lu, Y., 2015. Perfluoroalkyl substances in Daling River adjacent to fluorine industrial parks: implication from industrial emission. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 94 (1), 34–40.
- Menger, F., Pohl, J., Ahrens, L., Carlsson, G., Örn, S., 2020. Behavioural effects and bioconcentration of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere.* 245, 125573.
- Merel, S., Walker, D., Chicana, R., Snyder, S., Baurès, E., Thomas, O., 2013. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. *Environ. Int.* 59, 303 – 327.
- Metcalfe, C.D., Helm, P., Paterson, G., Kaltenecker, G., Murray, C., Nowierski, M., Sultana, T., 2019. Pesticides related to land use in watersheds of the Great Lakes basin. *Sci. Total Environ.* 648, 681 – 692.
- Michael, I., Rizzo, L., McArdell, C.S., Manaia, C.M., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Fatta-Kassinos, D., 2013. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Res.* 47, 957 – 995.
- Miège, C., Choubert, J.M., Ribeiro, L., Eusebe, M., Coquery, M., 2009. Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. Conception of a database and first results. *Environ. Pollut.* 157, 1721 – 1726.
- Miles, J.C., Hua, J., Sepulveda, M.S., Krupke, C.H., Hoverman, J.T., 2017. Effects of clothianidin on aquatic communities: Evaluating the impacts of lethal and sublethal exposure to neonicotinoids. *PLoS One*, 12, e0174171.
- Miller, T.R., Heidler, J., Chillrud, S.N., Delaquil, A., Ritchie, J.C., Mihalic, J.N., Bopp, R., Halden, R.U., 2008. Fate of triclosan and evidence of reductive dechlorination of triclocarban in estuarine sediments. *Environ. Sci. Technol.* 42, 4570 – 4576.

- Miralles-Cueva, S., Oller, I., Agüera, A., Llorca, M., Pérez, J.S., Malato, S., 2017. Combination of Nanofiltration and ozonation for the remediation of real municipal wastewater effluents: acute and chronic toxicity assessment. *J. Hazard. Mater.* 323, 442 – 451.
- Mohamed, Z.A., 2008. Toxic cyanobacteria and cyanotoxins in public hot springs in Saudi Arabia. *Toxicon.* 51, 17 – 27.
- Mohapatra, D.P., Cledón, M., Brar, S.K., Surampalli, R.Y., 2016. Application of Wastewater and Biosolids in Soil: Occurrence and Fate of Emerging Contaminants. *Water Air Soil Pollut.* 227 – 77, 1 – 14.
- Mokh, S., El Khatib, M., Koubar, M., Daher, Z., Al Iskandarani, M., 2017. Innovative SPE-LC-MS/MS technique for the assessment of 63 pharmaceuticals and the detection of antibiotic-resistant-bacteria: A case study natural water sources in Lebanon. *Sci. Total Environ.* 609, 830 – 841.
- Molins-Delgado, D., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2014. Introduction: Personal Care Products in the Aquatic Environment. In: Díaz-Cruz M., Barceló D. (eds) *Personal Care Products in the Aquatic Environment. The Handbook of Environmental Chemistry*, vol 36, Springer, Cham.
- Molins-Delgado, D., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2016. Ecological risk assessment associated to the removal of endocrine-disrupting parabens and benzophenone-4 in wastewater treatment. *J. Hazard. Mater.* 310, 143 – 151.
- Molins-Delgado, D., Távora, J., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2017. UV filters and benzotriazoles in urban aquatic ecosystems: The footprint of daily use products. *Sci. Total Environ.* 601 – 602, 975 – 986.
- Möller, A., Ahrens, L., Surm, R., Westerveld, J., Van Der Wielen, F., Ebinghaus, R., De Voogt, P., 2010. Distribution and sources of polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the River Rhine watershed. *Environ. Pollut.* 158 (10), 3243 – 3250.
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environ. Int.* 35, 803 – 814.

- Montes-Grajales, D., Fennix-Agudelo, M., Miranda-Castro, W., 2017. Occurrence of personal care products as emerging chemicals of concern in water resources: A review. *Sci. Total Environ.* 595, 601 – 614.
- Montiel-León, J.M., Duy, S.V., Munoz, G., Amyot, M., Sauvé, S., 2018. Evaluation of on-line concentration coupled to liquid chromatography tandem mass spectrometry for the quantification of neonicotinoids and fipronil in surface water and tap water. *Anal. Bioanal. Chem.* 410, 2765 – 2779.
- Montiel-León, J.M., Munoz, G., Duy, S.V., Do, D.T., Vaudreuil, M.A., Goeury, K., Guillemette, F., Amyot, M., Sauvé, S., 2019. Widespread occurrence and spatial distribution of glyphosate, atrazine, and neonicotinoids pesticides in the St. Lawrence and tributary rivers. *Environ. Pollut.* 250, 29 – 39.
- Moody, C.A., Field, J.A., 1999. Determination of perfluorocarboxylates in groundwater impacted by fire-fighting activity. *Environ. Sci. Technol.* 33, 2800 – 2806.
- Moody, C.A., Field, J.A., 2000. Perfluorinated surfactants and the environmental implications of their use in fire-fighting foams. *Environ. Sci. Technol.* 34, 3864 – 3870.
- Moody, C.A., Martin, J.W., Kwan, W.C., Muir, D.C.G., Mabury, S.A., 2002. Monitoring perfluorinated surfactants in biota and surface water samples following an accidental release of fire-fighting foam into Etobicoke Creek. *Environ. Sci. Technol.* 36, 545 – 551.
- Moody, C.A., Hebert, G.N., Strauss, S.H., Field, J.A., 2003. Occurrence and persistence of Perfluorooctanesulfonate and other perfluorinated surfactants in groundwater at a fire-training area at Wurtsmith Air Force Base, Michigan, USA. *J. Environ. Monit.* 5, 341 – 345.
- Moreno-González, R., Rodríguez-Mozaz, S., Huerta, B., Barceló, D., León, V.M., 2016. Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon? *Environ. Res.* 146, 282 – 298.
- Moschet, C., Vermeirssen, E.L.M., Singer, H., Stamm, C., Hollender, J., 2015. Evaluation of in-situ calibration of Chemcatcher passive samplers for 322 micropollutants in agricultural and urban affected rivers. *Water Res.* 71, 306 – 317.

- Mostafalou, S., Abdollahi, M., 2017. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch. Toxicol.* 91, 549 – 599.
- Motoyama, A., Suzuki, A., Shiota, O., Namba, R., 1999. Direct determination of bisphenol A and nonylphenol in river water by column-switching semi-microcolumn liquid chromatography/electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13, 2204 – 2208.
- Müller, C.E., Gerecke, A.C., Alder, A.C., Scheringer, M., Hungerbühler, K., 2011. Identification of perfluoroalkyl acid sources in Swiss surface waters with the help of the artificial sweetener acesulfame. *Environ. Pollut.* 159, 1419 – 1426.
- Munoz, G., Giraudel, J.-L., Botta, F., Lestremau, F., Dévier, M.-H., Budzinski, H. and Labadie, P. (2015) Spatial distribution and partitioning behavior of selected poly- and perfluoroalkyl substances in freshwater ecosystems: A French nationwide survey. *Science of the Total Environment* 517, 48-56.
- Murakami, M., Imamura, E., Shinohara, H., Kiri, K., Muramatsu, Y., Harada, A., Takada, H., 2008. Occurrence and Sources of Perfluorinated Surfactants in Rivers in Japan. *Environ. Sci- Technol.* 42, 6566 – 6572.
- Murata, A., Takada, H., Mutoh, K., Hosoda, H., Harada, A., Nakada, N., 2011. Nationwide Monitoring of Selected Antibiotics: Distribution and sources of Sulfonamides, Trimethoprim, and Macrolides in Japanese Rivers. *Sci. Total Environ.* 409, 5305 – 5312.
- Murray, K.E., Thomas, S.M., Thomas, A.A., 2010. Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in freshwater environment. *Environ. Pollut.* 158, 3462 – 3471.
- Naddeo, V., Uyguner-Demirel, C.S., Prado, M., Cesaro, A., Belgiorno, V., Ballesteros, F., 2015. Enhanced ozonation of selected Pharmaceutical compounds by sonolysis.
- Naidu, R., Wong, M.H., 2013. Contaminants of emerging concern Foreword, *Sci. Total Environ.* 463-464, 1077 – 1078.

- Nakayama, S., Strynar, M.J., Helfant, L., Egeghy, P., Ye, X., Lindstrom, A.B., 2007. Perfluorinated Compounds in the Cape Fear Drainage Basin in North Carolina. *Environ. Sci. Technol.* 41, 5271 – 5276.
- Nakayama, S.F., Yoshikane, M., Onoda, Y., Nishihama, Y., Iwai-Shimada, M., Takagi, M., Kobayashi, Y., Isobe, T., 2019. Worldwide trends in tracing poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) in the environment, *Trends Anal. Chem.* 121, 115410.
- Nam, S.-W., Jo, B.-I., Yoon, Y., Zoh, K.-D., 2014a. Occurrence and removal of selected micropollutants in a water treatment plant. *Chemosphere* 95, 156 – 165.
- Nam, S.W., Choi, D.J., Kim, S.K., Her, N., Zoh, K.D., 2014b. Adsorption characteristics of selected hydrophilic and hydrophobic micropollutants in water using activated carbon. *J. Hazard. Matter.* 270, 144 – 152.
- Navarro, S., Vela, N., Navarro, G., 2007. An overview on the environmental behaviour of pesticide residues in soils. *Spanish J. Agric. Res.* 5, 357 – 375.
- Negreira, N., Canosa, P., Rodríguez, I., Ramil, M., Rubí, E., 2008. Study of some UV filters stability in chlorinated water and identification of halogenated by-products by gas-chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1178, 206 – 214.
- Negreira, N., Rodríguez, I., Ramil, M., Rubí, E., Cela, R., 2009. Solid-phase extraction followed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of hydroxylated benzophenone UV absorbers in environmental water samples. *Anal. Chim. Acta* 654, 162 – 170.
- Newton, S., McMahan, R., Stoeckel, J.A., Chislock, M., Lindstrom, A., Strynar, M., 2017. Novel Polyfluorinated Compounds Identified Using High Resolution Mass Spectrometry Downstream of Manufacturing Facilities near Decatur, Alabama. *Environ. Sci. Technol.* 51, 1544 – 1552.
- Ngumba, E., Gachanja, A., Tuhkanen, T., 2016. Occurrence of selected antibiotics and antiretroviral drugs in Nairobi River Basin, Kenya. *Sci. Total Environ.* 539, 206 – 213.
- Nguyen, D.T.-T., Guillarme, D., Rudaz, S., Veuthey, J.-L., 2006. Fast analysis in liquid chromatography using small particle size and high pressure. *J. Sep. Sci.* 29, 1836 – 1848.

- Nguyen, V.T., Reinhard, M., Karina, G.Y.-H., 2011. Occurrence and source characterization of perfluorochemicals in an urban watershed. *Chemosphere*, 82, 1277 – 1285.
- Niessen, W.M.A., Manini, P., Andreoli, R., 2006. Matrix effect in quantitative pesticide analysis using liquid chromatography - mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* 25, 881–899.
- Niessen, W.M.A., 2007. *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. Chromatographic Science Series*, 97.
- Nieto, A., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., 2009. Determination of personal care products in sewage sludge by pressurized liquid extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216, 5619 – 5625.
- Nikolaou, A., 2013. Pharmaceuticals and related compounds as emerging pollutants in water: analytical aspects. *Global NEST J.* 15, 1 – 12.
- Nogueira-Oviedo, K., Aga, D.S., 2016. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment, *J. Hazard Mater.* 316, 242 – 251.
- Nürenberg, G., Schulz, M., Kunkel, U., Ternes, T.A., 2015. Development and validation of a generic nontarget method based on liquid chromatography – high resolution mass spectrometry analysis for the evaluation of different wastewater treatment options. *J. Chromatogr. A* 1426, 77 – 90.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., Khan, A.A., 2004. Diclofenac residues as the cause of population decline of vultures in Pakistan. *Nature* 427, 630 – 633.
- Ochoa-Herrera, V., Field, J.A., Luna-Velasco, A., Sierra-Alvarez, R., 2016. Microbial toxicity and biodegradability of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and shorter chain perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Environ. Sci. Processes Impacts* 18, 1236 – 1246.

- Ongheña, M., Moliner-Martínez, Y., Picó, Y., Campins-Falcó, P., Barceló, D., 2012. Analysis of 18 perfluorinated compounds in river waters: Comparison of high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry, ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and capillary liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1244, 88 – 97.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts, in Environment Directorate the Joint Meeting of the Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology, ENV/JM/RD(2002)17/FINAL, Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, France, 2002.
- OECD, 2014. Organisation for Economic Co-operation and Development, 2014. OECD/UNEP Global PFC Group, Synthesis paper on per- and polyfluorinated chemicals (PFCs), Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD.
- OECD, 2018. The organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), OECD Ser. Risk Manag. 2018, 2018.
- Oishi, S., 2002. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol. Ind. Health* 17, 31 – 39.
- Olaniyan, L.W.B., Mkwetshana, N., Okoh, A.I., Triclosan in water, implications for human and environmental health. SpringerPlus, 5:1639, 1 – 17.
- Oliveira, T.S., Murphy, M., Mendola, N., Wong, V., Carlson, D., Waring, L., 2015. Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. *Sci. Total Environ.* 518 – 519, 459 – 478.
- Orvos, D., Versteeg, D., Inauen, J., Capdevielle, M., Rothenstein, A., Cunningham, V., 2002. Aquatic toxicity of triclosan. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 1338 – 1349.
- Osorio, V., Imbert-Bouchard, M., Zonja, B., Abad, J.-L., Pérez, S., Barceló, D., 2014. Simultaneous determination of diclofenac,, its human metabolites and microbial

nitration/nitrosation transformation products in wastewaters by liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1347, 63 – 71.

Pacheco-Fernández, I., Najafi, A., Pino V., Anderson, J.L., Ayala, J.H., Afonso, A.M., 2016. Utilization of highly robust and selective crosslinked polymeric ionic liquid-based sorbent coatings in direct-immersion solid-phase microextraction and high-performance liquid chromatography for determining polar organic pollutants in waters. *Talanta*, 158, 125 – 133.

Padhye, L.P., Yao, H., Kung'u, F.T., Huang, C.-H., 2014. Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant. *Water Res.* 51, 266 – 276.

Padrón, M., Alfonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J.J., 2014. Microextraction techniques coupled to liquid chromatography with mass spectrometry for the determination of organic micropollutants in environmental water samples. *Molecules*, 19, 10320 – 10349.

Paíga, P., Santos, L.H.M.L.M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J.G., Delerue-Matos, C., 2016. Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Sci. Total Environ.* 573, 164 – 177.

Pal, A., Gin, K.Y.-H., Lin, A.Y.-C., Reinhard, M., 2010. Impacts of Emerging Organic Contaminants on Freshwater Resources: Review of Recent Occurrences, Sources, Fate and Effects. *Sci. Total Environ.* 408, 6062 – 6069.

Pal, A., He, Y., Jekel, M., Reinhard, M., Gin, K.Y., 2014. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environ. Int.* 71, 46 – 62.

Palma, P., Köck-Schulmeyer, M., Alvarenga, P., Ledo, L., Barbosa, I.R., López de Alda, M., Barceló, D., 2014. Risk assessment of pesticides detected in Surface water of the Alqueva reservoir (Guadiana basin, southern of Portugal). *Sci. Total Environ.* 488 – 489, 208 – 219.

- Palmiotto, M., Castiglioni, S., Zuccato, E., Manenti, A., Riva, F., Davoli, E., 2018. Personal care products in surface, ground and wastewater of a complex aquifer system, a potential planning tool for contemporary urban settings. *J. Environ. Manag.* 214, 76 – 85.
- Pan, C.-G., Liu, Y.-S., Ying, G.-G., 2016. Perfluoroalkyl substances (PFASs) in wastewater treatment plants and drinking water treatment plants: Removal efficiency and exposure risk. *Water Res.* 106, 562 – 570.
- Pan, Y., Wang, J., Yeung, L.W.Y., Wei, S., Dai, J., 2020. Analysis of emerging per- and polyfluoroalkyl substances: Progress and current issues, *Trends Anal. Chem.* 124, 115481.
- Panditi, V.R., Batchu, S.R., Gardinali, P.R., 2013. Online solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of multiple classes of antibiotics in environmental and treated water. *Anal. Bioanal. Chem.* 405, 5953 – 5964.
- Papadakis, E.N., Tsaoulou, A., Kotopoulou, A., Kintzikoglou, K., Vryzas, Z., Papadopoulou-Mourkidou, E., 2015. Pesticides in the Surface waters of lake Vistonis Basin, Greece: Occurrence and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 536, 793 – 802.
- Papadakis, E.N., Tsaoulou, A., Vryzas, Z., Kotopoulou, A., Kintzikoglou, K., Papadopoulou-Mourkidou, E., 2018. Pesticides in the rivers and streams of two river basins in northern Greece. *Sci. Total Environ.* 624, 732 – 743.
- Pasquini, L., Munoz, J.F., Pons, M.N., Yvon, J., Dauchy, X., France, X., Le, N.D., France-Lanord, C., Görner, T., 2014. Occurrence of eight household micropollutants in urban wastewater and their fate in a wastewater treatment plant. Statistical evaluation. *Sci. Total Environ.* 481, 459 – 468.
- Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Misna, T., Pittman Jr, C.U., Mohan, D., 2019. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chem. Rev.* 119, 3510 – 3673.
- Patrolecco, L., Ademollo, N., Grenni, P., Tolomei, A., Caracciolo, A.B., Capri, S., 2013. Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples by solid phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection. *Microchem. J.* 107, 165 – 171.

- Paul, A.G., Jones, K.C., Sweetman, A.J., 2009. A First Global Production, Emission, And Environmental Inventory For Perfluorooctane Sulfonate. *Environ. Sci. Technol.* 43, 386 – 392.
- Peck, A.M., 2006. Analytical methods for determination of persistent ingredients of personal care products in environmental matrices. *Anal. Bioanal. Chem.* 386, 907 – 939.
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., 2009. Ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining the presence of eleven personal care products in surface and wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1216, 6994 – 7000.
- Peng, X., Yu, Y., Tang, C., Tan, J., Huang, Q., Wang, Z., 2008. Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China. *Science of the Total Environment* 397, 158 – 166.
- Peng, X., Ou, W., Wang, C., Wang, Z., Huang, Q., Jin, J., 2014. Occurrence and ecological potential of pharmaceuticals and personal care products in groundwater and reservoirs in the vicinity of municipal landfills in China. *Sci. Total Environ.* 490, 889 – 898.
- Peng, Y., Fang, W., Krauss, M., Brack, W., Wang, Z., Li, F., Zhang, X., 2018. Screening hundreds of emerging organic pollutants (EOPs) in surface water from the Yangtze River Delta (YRD): Occurrence, distribution, ecological risk. *Environ. Pollut.* 241, 484 – 493.
- Pereira, V.J., da Cunha, J., de Moraes, T.P., Ribeiro-Oliveira, J.P., Moraes, J.B., 2016. Physical-chemical properties of pesticides: concepts, applications, and interactions with the environment. *Biosci. J.* 32, 627 – 641.
- Pereira, J.A.M., Gonçalves, J., Porto-Figueira, P., Oliveira, J.A., Alves, V., Perestrelo, R., Medina, S., Camara, J.S., 2019. Current Trends on microextraction by Packed Sorbent fundamentals, application fields, innovative improvements and future applications. *Analyst*, 144, 5048 – 5074.
- Pérez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., 2013 Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ. Int.* 59, 354 – 362.

- Pérez-Fernández, V., Rocca, L.M., Tomai, P., Fanali, S., Gentili, A., 2017. Recent advancements and future trends in environmental analysis: Sample preparation, liquid chromatography and mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 983, 9 – 41.
- Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B., 2015. A review on emerging in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.* 72, 3 – 27.
- Petrie, B., Youdan, J., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B., 2016. Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1431, 64 – 78.
- Petrovic, M., Gonzalez, S., Barceló, D., 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends Anal. Chem.* 22, 685 – 696.
- Petrovic, M., Gros, M., Barceló, D., 2006. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography–quadrupole–time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1124, 68 – 81.
- Petrovic, M., Farré, M., Lopez de Alda, M., Perez, S., Postigo, C., Köck, M., Radjenovic, J., Gros, M., Barceló, D., 2010. Recent trends in the liquid chromatography-mass spectrometry analysis of organic contaminants in environmental samples. *J. Chromatogr. A* 1217, 4004 – 4017.
- Petrovic, M., Skrbic, B., Zivancev, J., Ferrando-Climent, L., Barceló, D., 2014. Determination of 81 Pharmaceutical Drugs by High Performance Liquid Chromatography Coupled to Mass Spectrometry with Hybrid Triple Quadrupole-Linear Ion Trap in Different Types of Water in Serbia. *Sci. Total Environ.* 468, 415 – 428.
- Picó, Y., Barceló, D., 2015. Transformation products of emerging contaminants in the environment and high-resolution mass spectrometry: a new horizon. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 6257 – 6273.
- Picó, Y., Alvarez-Ruiz, R., Alfarhan, A.H., El-Sheikh, M.A., Alshahrani, H.O., Barceló, D., 2020. Pharmaceuticals, pesticides, personal care products and microplastics contamination

assessment of Al-Hassa irrigation network (Saudi Arabia) and its shallow lakes. *Sci. Total Environ.* 701, 135021.

Pietrogrande, M.C., Basaglia, G., 2007. GC-MS analytical methods for the determination of personal-care products in water matrices. *Trends Anal. Chem.* 26, 1086 – 1094.

Piovesana, S., Capriotti, A.L., Cavaliere, C., La Barbera, G., Samperi, R., Chiozzi, R.Z., Laganà, A., 2017. A new carbon-based magnetic material for the dispersive solid-phase extraction of UV filters from water samples before liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 409, 4181 – 4194.

Poole, C.F., Gunatilleka, A.D., Sethuraman, R., 2000. Contributions of theory to method development in solid-phase Extraction. *J. Chromatogr. A.* 885, 17 – 39.

Posselt, M., Jaeger, A., Schaper, J.L., Radke, M., Benskin, J.P., 2018. Determination of polar organic micropollutants in surface and pore water by high-resolution sampling-direct injection-ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environ. Sci.: Process. Impacts* 20, 1716 – 1727.

Post, G.B., Cohn, P.D., Cooper, K.R., 2012. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: A critical review of recent literature. *Environ. Res.* 116, 93 – 117.

Postigo, C., López de Alda, M.J., Barceló, D., Ginebreda, A., Garrido, T., Fraile, J., 2010. Analysis and occurrence of selected medium to highly polar pesticides in groundwater of Catalonia (NE Spain): An approach based on on-line solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry detection. *J. Hydrol.* 383, 83 – 92.

Postigo, C., Richardson, S.D., 2014. Transformation of pharmaceuticals during oxidation/disinfection processes in drinking water treatment. *J. Hazard. Mater.* 279, 461 – 475.

Postigo, C., Emiliano, P., Barceló, D., Valero, F., 2018. Chemical characterization and relative toxicity Assessment of disinfection byproduct mixtures in a large Drinking water supply network. *J. Hazard. Mater.* 359, 166 – 173.

- Pouillot, A., Polla, B.S., Polla, A.S., 2006. Conservateurs en cosmetology mise au point sur les parabens. *J. Méd. Esthét. Chir. Dermatol.* 33, 187 – 190.
- Pozo, O.J., Guerrero, C., Sancho, J.V., Ibáñez, M., Pitarch, E., Hogendoorn, E., Hernández, F., 2006. Efficient approach for the reliable quantification and confirmation of antibiotics in water using on-line solid-phase extraction liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1103, 83 – 93.
- Praveena, S.M., Shaifuddin, S.N.M., Sukiman, S., Nasir, F.A.M., Hanafi, Z., Kamarudin, N., Ismail, T.H.T., Aris, A.Z., 2018. Pharmaceutical residues in selected tropical surface water bodies from Selangor (Malaysia): Occurrence and potential risk assessments. *Sci. Total Environ.* 642, 230 – 240.
- Prevedouros, K., Cousins, I.T., Buck, R.C., Korzeniowski, S.H., 2006. Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environ. Sci. Technol.* 40, 32 – 44.
- Proia, L., Osorio, V., Soley, S., Köck-Schulmeyer, M., Pérez, S., Barceló, D., Romaní, A.M., Sabater, S., 2013. Effects of pesticides and pharmaceuticals on biofilms in highly impacted river. *Environ. Pollut.* 178, 220 – 228.
- Pycke, B.F.G., Roll, I.B., Brownawell, B.J., Kinney, C.A., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Halden, R.U., 2014. Transformation products and human metabolites of triclocarban and triclosan in sewage sludge across the United States. *Environ. Sci. Technol.* 48, 7881 – 7890.
- Queckenberg, C., Meins, J., Wachall, B., Doroshenko, O., Tomalik-Scharte, D., Bastian, B., 2010. Absorption, pharmacokinetics, and safety of triclosan after dermal administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 570 – 572.
- Quinn, B., Gagné, F., Blaise, C., 2009. Evaluation of the acute, chronic and teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Sci. Total Environ.* 407, 1072 – 1079.
- Quintana, J.B., Rodil, R., Lopez-Mahia, P., Muniategui-Lorenzo, S., Prada-Rodríguez, D., 2010. Investigating the chlorination of acidic pharmaceuticals and by-product formation aided by an experimental designs methodology. *Water Res.* 44, 243 – 255.

- Quintana, J., de la Cal, A., Boleda, M.R., 2019. Monitoring the complex occurrence of pesticides in the Llobregat basin, natural and drinking waters in Barcelona metropolitan area (Catalonia, NE Spain) by a validated multi-residue online analytical method. *Sci Total Environ.* 692, 952 – 965.
- Radjenovic, J., Petrovic, M., Ventura, F., Barceló, D., 2008. Rejection of PhACs in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment. *Water Res.* 42, 3601 – 3610.
- Radovic, L.R., Moreno-Castilla, C., Rivera-Utrilla, J., 2001. Carbon materials as adsorbents in aqueous solutions. In: Radovic, L.R., (Ed.), *Chemistry and Physics of Carbon*. Marcel Dekker, New York, p.p. 227.
- Ramaswamy, B.R., Kim, J.-W., Isobe, T., Chang, K.-H., Amano, A., Miller, T.W., Siringan, F.P., Tanabe, S., 2011a. Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure. *J. Hazard. Mater.* 15, 1739 – 1745.
- Ramaswamy, B.R., Shanmugam, G., Velu, G., Rengarajan, B., Larsson, D.G.J., 2011b. GC–MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers. *J. Hazard. Mater.* 186, 1586 – 1593.
- Ramirez, A.J., Brain, R.A., Usenko, S., Mottaleb, M.A., O'Donnell, J.G., Stahl, L.L., Wathen, J.B., Snyder, B.D., Pitt, J.L., Perez-Hurtado, P., Dobbins, L.L., Brooks, B.W., Chambliss, C.K., 2009. Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Fish: Results of a National Pilot Study in the United States. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2587 – 2597.
- Ramírez, N., Borrull, F., Marcé, R.M., 2012. Simultaneous determination of parabens and synthetic musks in water by stir-bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 35, 580 – 588.
- Ramos, S., Homem, V., Alves, A., Santos, L., 2015. Advances in analytical methods and occurrence of organic UV-filters in the Environment – A review. *Sci. Total Environ.* 526, 278 – 311.

- Ramos, A.M., Whelan, M.J., Cosgrove, S., Villa, R., Jefferson, B., Campo, P., Jarvis, P., Guymer, I., 2017. A multi-component method to determine pesticides in surface water by liquid-chromatography tandem quadrupole mass spectrometry. *Water Environ J.* 31, 380 – 387.
- Rayne, S., Forest, K., Friesen, K.J., 2008. Congener-specific numbering systems for the environmentally relevant C4 through C8 perfluorinated homologue groups of alkyl sulfonates carboxylates, telomer alcohols, olefins and acids, and their derivatives. *J. Environ. Sci. Health A*, 43, 1391 – 1401.
- Rayne, S., Forest, K., 2009. Perfluoroalkyl sulfonic and carboxylic acids: A critical review of physicochemical properties, levels and patterns in waters and wastewaters, and treatment methods. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ, Eng.* 44, 1145 – 1199.
- RD 817/2015. Real Decreto 817/2015, de 11 de septiembre, por el que se establecen los criterios de seguimiento y evaluación del estado de las aguas superficiales y las normas de calidad ambiental. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente «BOE» núm. 219, de 12 de septiembre de 2015.
- Reemtsma, T., Weiss, S., Müller, J., Petrovic, M., González, S., Barceló, D., Ventura, F., Knepper, T.P., 2006. Polar pollutants entry into the water cycle by municipal wastewater: a European perspective. *Environ. Sci. Technol.* 40, 5451 – 5458.
- Reemtsma, T., Quintana, J., 2006. Analytical methods for polar pollutants. In: *Organic Pollutants in the Water Cycle* (T. Reemtsma & M. Jekel, eds), Wiley, Weinheim, Germany, pp. 1 – 40.
- Reemtsma, T., Alder, L., Banasiak, U., 2013. A multimethod for the determination of 150 pesticide metabolites in surface water and groundwater using direct injection liquid chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1271, 95 – 104.
- Reichert, G., Mizukawa, A., Antonelli, J., Goulart, F.D.A.B., Filipe, T.C., Azevedo, J.C.R., 2020. Determination of parabens, triclosan, and lipid regulators in a subtropical urban river: effects of urban occupation. *Water Air Soil Pollut.* 231, 1 – 11.

- Reiss, R., Mackay, N., Habig, C., Griffin, J., 2002. An ecological risk assessment for triclosan in lotic systems following discharge of wastewater treatment plants in the United States. *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 2483 – 2492.
- Reungoat, J., Macova, M., Escher, B.I., Carswell, S., Mueller, J.F., Keller, J., 2010. Removal of micropollutants and reduction of biological activity in a full scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration. *Water Res.* 44, 625 – 637.
- Rezai, M.A., Famiglini, G., Cappiello, A., 1996. Enhanced detection sensitivity by large volume injection in reversed-phase micro-high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 742, 69 – 78.
- Rice, R.G., 2002. Century 21 – pregnant with ozone. *Ozone Sci. Eng.* 24, 1 – 15.
- Richardson, S.D., 2008. Environmental mass spectrometry: Emerging contaminants and current issues. *Anal. Chem.* 80, 4374 – 4402.
- Richardson, S.D., Ternes, T.A., 2018. Water analysis: Emerging contaminants and Current Issues, *Anal. Chem.* 90, 398 – 428.
- Richardson, S.D., Kimura, S.Y., 2020. Water analysis: Emerging contaminants and Current Issues, *Anal. Chem.* 92, 473 – 505.
- Riva, F., Castiglioni, S., Fattore, E., Manenti, A., Davoli, E., Zuccato, E., 2018. Monitoring emerging contaminants in the drinking water of Milan and assessment of the human risk. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 221, 451 – 457.
- Rivera-Jaimes, J.A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R.M., Aceña, J., Barceló, D., de Alda, M.L., 2018. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 613 – 614, 1263 – 1274.
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferrero-García, M.Á., Prados-Joya, G., Ocampo-Pérez, R., 2013. Pharmaceuticals as Emerging Contaminants and Their Removal from Water. A Review. *Chemosphere*, 93, 1268 – 1287.

- Rizzo, L., Malato, S., Antakyali, D., Beretsou, V.G., Dolic, M.B., Gernjak, W., Heath, E., Ivancey-Tumbas, I., Karaolia, P., Ribeiro, A.R.L., Mascolo, G., McCardell, C.S., Schaar, H., Silva, A.M.T., Fatta-Kassinos, D., 2019. Consolidated vs new advanced treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern from urban wastewater. *Sci. Total Environ.* 655, 986 – 1008.
- Roberts, J., Kumar, A., Du, J., Hepplewhite, C., Ellis, D.J., Christy, A.G., 2016. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Australia's largest inland sewage treatment plant, and its contribution to major Australian river during high and low flow. *Sci. Total Environ.* 541, 1625 – 1637.
- Robles-Molina, J., Lara-Ortega, F.J., Gilbert-López, B., García-Reyes, J.F., Molina-Díaz, A., 2014. Multi-residue method for the determination of over 400 priority and emerging pollutants in water and wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 1350, 30 – 43.
- Rodil, R., Quintana, J.B., López-Mahía, P., Muniategui-Lorenzo, S., Prada-Rodríguez, D., 2008. Multiclass determination of sunscreen chemicals in water samples by liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 80, 1307 – 1315.
- Rodil, R., Moeder, M., 2008. Development of a method for the determination of UV filters in water samples using stir bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography– mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1179, 81 – 88.
- Rodil, R., Moeder, M., Altenburger, R., Scmitt-Jansen, M., 2009. Photostability and phytotoxicity of selected sunscreen agents and their degradation mixtures in water. *Anal. Bioanal. Chem.* 395, 1513 – 1524.
- Rodil, R., Quintana, J.B., Concha-Garaña, E., López-Mahía, P., Muniategui-Lorenzo, S., Prada-Rodríguez, D., 2012. Emerging pollutants in sewage, Surface and drinking water in Galicia (NW Spain). *Chemosphere*, 86, 1040 – 1049.
- Rodriguez-Aller, M., Gurny, R., Veuthey, J., Guillarme, D., 2013. Coupling ultra high-pressure liquid chromatography with mass spectrometry : Constraints and possible applications. *J. Chromatogr. A* 1292, 2 – 18.

- Rodríguez-González, N., Beceiro-González, E., González-Castro, M.J., Alpendurada, M.F., 2016. On-line solid-phase extraction method for determination of triazine herbicides and degradation products in seawater by ultra-pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1470, 33 – 41.
- Rodríguez-Mozaz, S., López de Alda, M.J., Barceló, D., 2005. Picogram per Liter Level Determination of Estrogens in Natural Waters and Waterworks by a Fully Automated On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography-Electrospray Tandem Mass Spectrometry Method. *Anal. Chem.* 76, 6998 – 7006.
- Rodríguez-Mozaz, S., Ricart, M., Köck-Schulmeyer, M., Guasch, H., Bonnineau, C., Proia, L., Lopez de Alda, M., Sabater, S., Barceló, D., 2015. Pharmaceuticals and pesticides in reclaimed water: efficiency assessment of microfiltration-reverse osmosis (MF-RO) pilot plant. *J. Hazard. Mater.* 282, 165 – 173.
- Rodríguez-Narvaez, O.M., Peralta-Hernandez, J.M., Goonetilleke, A., Bandala, E.R., 2017. Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. *Chem. Eng. J.* 323, 361 – 380.
- Román, I.P., Chisvert, A., Canals, A., 2011. Dispersive solid-phase extraction based on oleic acid-coated magnetic nanoparticles followed by gas chromatography-mass spectrometry for UV-filter determination in water samples. *J. Chromatogr. A* 1218, 2467 – 2475.
- Rosen, R., 2007. Mass spectrometry for monitoring micropollutants in water. *Curr. Opin. Biotech.* 18, 246 – 251.
- Rosman, N., Salleh, W., Mohamed, M.A., Jaafar, J., Ismail, A., Harun, Z., 2018. Hybrid Membrane Filtration-Advanced Oxidation Processes for Removal of Pharmaceutical Residue. *J. Colloid Interface Sci.* 532, 236 – 260.
- Rotander, A., Kärrman, A., vanBavel, B., Polder, A., Rigét, F., Auðunsson, G.A., Víkingsson, G., Gabrielsen, G.W., Bloch, D., Damh, M., 2012. Increasing levels of long-chain perfluorocarboxylic acids (PFCAs) in Arctic and North Atlantic marine mammals, 1984–2009. *Chemosphere* 86, 278 – 285.

- Routledge, E.J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., Sumpter, J.P., 1998. Some alkyl hydroxyl benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153, 12 – 19.
- Rozas, O., Baeza, C., Núñez, K., Rossner, A., Urrutia, R., Mansilla, H.D., 2017. Organic micropollutants (OMPs) Oxidation by ozone: Effect of carbon on toxicity abatement. *Sci. Total Environ.* 590 – 591, 430 – 439.
- Rubirola, A., Boleda, M.R., Galceran, M.T., 2017. Multiresidue analysis of 24 Water Framework Directive priority substances by on-line solid phase extraction-liquid chromatography tandem mass spectrometry in environmental waters. *J. Chromatogr. A*, 1493, 64 – 75.
- Rundölf, M., Andersson, G.K., Bommarco, R., Fries, I., Hederström, V., Herbertsson, L., Jonsson, O., Klatt, B.K., Pedersen, T.R., Yourstone, J., Smith, H.G., 2015. Seed coating with a neonicotinoid insecticide negatively affects wild bees. *Nature*, 521, 77 – 80.
- Sabourin, L., Beck, A., Duenk, P.W., Kleywegt, S., Lapen, D.R., Li, H., Metcalfe, C.D., Payne, M., Topp, E., 2009. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of dewatered municipal biosolids to an agricultural field. *Sci. Total Environ.* 407, 4596 – 4604.
- Salimi, M., Esrafil, A., Gholami, M., Jafari, A.J., Kalantary, R.R., Farzadkia, M., Kermani, M., Sobhi, 2017. Contaminants of emerging concern: a review of new approach in AOP technologies. *Environ. Monit. Assess.* 189 (414), 1 – 22.
- Salvador, A., Moretton, C., Piram, A., Faure, R., 2007. On-line solid-phase extraction with on-support derivatization for high-sensitivity liquid chromatography tandem mass spectrometry of estrogens in influent/effluent of wastewater treatment plants. *J. Chromatogr. A* 1145, 102-109.
- Samadder, S.R., Prabhakar, R., Khan, D., Kishan, D., Chauhan, M.S., 2017. Analysis of the contaminants released from municipal solid waste landfill site: A case study. *Sci. Total Environ.* 580, 593 – 601.

- Sanan, T., Magnuson, M., 2020. Analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances in sub-sampled water matrices with online solid phase extraction/isotope dilution tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1626, 461324.
- Sánchez-Bayo, F., Hyne, R.V., 2014. Detection and analysis of neonicotinoids in river waters – Development of a passive sampler for three commonly used insecticides. *Chemosphere*, 99, 143 – 151.
- Sánchez-Bayo, F., Goka, K., 2014. Pesticide residues and bees – a risk assessment. *PLoS One*, 9, e94482.
- Sánchez-Quiles, D., Tovar-Sánchez, A., 2015. Are sunscreens a new environmental risk associated with coastal tourism? *Environ. Int.* 83, 158 – 170.
- Sancho, J.V., Pozo, O.J., Hernández, F., 2004. Liquid chromatography tandem mass spectrometry: A powerful approach for the sensitive and rapid multiclass determination of pesticides and transformation products in water. *Analyst* 129, 38 – 44.
- Sankoda, K., Murata, K., Tanihata, M., Suzuki, K., Nomiya, K., Shinohara, R., 2015. Seasonal and diurnal variation of organic ultraviolet filters from personal care products used along Japanese coast. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 68, 217 – 224.
- SANTE/12682/2019. ANALYTICAL QUALITY CONTROL AND METHOD VALIDATION PROCEDURES FOR PESTICIDE RESIDUES ANALYSIS IN FOOD AND FEED.
- Sarafraz-Yazdi, A., Razavi, N., 2015. Application of molecularly-imprinted polymers in solid-phase microextraction techniques. *TrAC Trends Anal. Chem* 73, 81 – 90.
- Scaria, J., Gopinath, A., Nidheesh, P.V., 2021. A versatile strategy to eliminate emerging contaminants from the aqueous environment: Heterogeneous Fenton process. *J. Clean. Prod.* 278, 124014.
- Schaap, L., Slijkerman, D.M.E., 2018. An environmental risk assessment of three organic UV-filters at Lac Bay, Bonaire, Southern Caribbean. *Mar. Pollut. Bull.* 135, 490 – 495.

- Scheurell, M., Franke, S., Shah, R.M., Hühnerfuss, H., 2009. Occurrence of diclofenac and its metabolites in surface water and effluent samples from Karachi, Pakistan. *Chemosphere*, 77, 870 – 876.
- Schriks, M., Heringa, M.B., van der Kooij, M.M.E., de Voogt, P., van Wezel, A.P., 2010. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Res.* 44, 461 – 476.
- Schymanski, E.L., Singer, H.P., Slobodnik, J., Ipolyi, I.M., Oswald, P., Krauss, M., Schulze, T., Haglund, P., Letzel, T., Grosse, S., Thomaidis, N.S., Bletsou, A., Zwiener, C., Ibáñez, M., Portolés, T., de Boer, R., Reid, M.J., Onghena, M., Kunkel, U., Schulz, W., Guillon, A., Noyon, N., Leroy, G., Bados, P., Bogialli, S., Stipaničev, D., Rostkowski, P., Hollender, J., 2015. Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 6237 – 6255.
- Schmidt, T.C., 2018. Recent trends in water analysis triggering future monitoring of organic micropollutants, *Anal. Bioanal. Chem.* 410, 3933 – 3941.
- Schneider, S.L., Lim, H.W., 2019. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 80, 266 – 271.
- Schultz, M.M., Barofsky, D.F., Field, J.A., 2003. Fluorinated alkyl surfactants. *Environ. Eng. Sci.* 20, 487 – 501.
- Schultz, M.M., Barofsky, D.F., Field, J.A., 2006. Quantitative determination of fluorinated alkyl substances by large-volume-injection liquid chromatography tandem mass spectrometry – characterization of municipal wastewaters. *Environ. Sci. Technol.* 40, 289 – 295.
- Schwarzenbach, R.P., Egi, T., Hofstetter, T.B., von Gunten, U., Wehrli, B., 2010. Global Water Pollution and Human Health. *Annu. Rev. Environ. Resour.* 35, 109 – 136.
- Schymanski, E.L., Singer, H.P., Longree, P., Loos, M., Ruff, M., Stravs, M.A., Vidal, C.R., Hollender, J., 2014. Strategies to characterize polar organic contamination in wastewater: Exploring the capability of high resolution mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 48, 1811 – 1818.

Scott, P.D., Bartkow, M., Blockwell, S.J., Coleman, H.M., Khan, S.J., Lim, R., McDonald, J.A., Nice, H., Nuggeoda, D., Pettigrove, V., Tremblay, L.A., Warne, M.S.J., Leusch, F.D.L., 2014. A National Survey of Trace Organic Contaminants in Australian Rivers. *J. Environ. Qual.* 43, 1702 – 1712.

Seifrtová, M., Nováková, L., Lino, C., Pena, A., Solich, P., 2009. An overview of analytical methodologies for the determination of antibiotics in environmental waters. *Anal. Chim. Acta* 649, 158 – 179.

Segura, P.A., Takada, H., Correa, J.A., El Saadi, K., Koike, T., Onwona-Agyeman, S., Oforu-Anim, J., Sabi, E.B., Wasonga, O.V., Mghalu, J.M., dos Santos Jr, A.M., Newman, B., Weerts, S., Yargeau, V., 2015. Global occurrence of anti-infectives in contaminated surface waters: Impact of income inequality between countries. *Environ. Int.* 80, 89 – 97.

Sehonova, P., Svobodova, Z., Dolezelova, P., Vosmerova, P., Faggio, C., 2018. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: A review. *Sci. Total Environ.* 631 – 632, 789 – 794.

Sengupta, A., Lyons, M.J., Smith, D.J., Drewes, J.E., Snyder, S.A., Heil, A., Maruya, K.A., 2014. The occurrence and fate of chemicals of emerging concern in coastal urban rivers receiving discharge of treated municipal wastewater effluent. *Environ. Toxicol. Chem.* 33, 350 – 358.

Seresthi, H., Duman, O., Tunç, S., Nouri, N., Khorram, P., 2020. Nanosorbent-based solid phase microextraction techniques for the monitoring of emerging organic contaminants in water and wastewater samples. *Microchim. Acta* 187:541.

Shaaban, H., Górecki, T., 2012. Fast ultrahigh performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of 25 emerging contaminants in surface water and wastewater samples using superficially porous sub-3µm particles as an alternative to fully porous sub-2 µm column. *Talanta* 100, 80 – 89.

Shan, G., Wei, M., Zhu, L., Liu, Z., Zhang, Y., 2014. Concentration profiles and spatial distribution of perfluoroalkyl substances in an industrial center with condensed fluorochemical facilities. *Sci. Total Environ.* 490, 351–359.

- Sharma, B.M., Bharat, G.K., Tayal, S., Larssen, T., Becanová, J., Karasková, P., Whitehead, P.G., Futter, M.N., Butterfield, D., Nizzetto, L., 2016. Perfluoroalkyl substances (PFASs) in river and ground/drinking water of the Ganges River basin: Emissions and implications for human exposure. *Environ. Pollut.* 208, 704 – 713.
- Sherburne, J.J., Anaya, A.M., Fernie, K.J., Forbey, J.S., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Dufty, A.M., Kinney, C.A., 2016. Occurrence of Triclocarban and Triclosan in an Agro-ecosystem Following Application of Biosolids. *Environ. Sci. Technol.* 50, 13206 – 13214.
- Shi, Y., Song, X., Jin, Q., Li, W., He, S., Cai, Y., 2020. Tissue distribution and bioaccumulation of a novel polyfluoroalkyl benzenesulfonate in crucian carp. *Environ. Int.* 135, 105418.
- Shin, H.-M., Vieira, V.M., Ryan, P.B., Detwiler, R., Sanders, B., Steenland, K., Bartell, S.M., 2011. Environmental Fate and Transport Modeling for Perfluorooctanoic Acid Emitted from the Washington Works Facility in West Virginia. *Environ. Sci. Technol.* 45, 1435 – 1442.
- Shoeib, M., Harner, T., Vlahos, P., 2006. Perfluorinated chemicals in the Arctic atmosphere. *Environ. Sci. Technol.* 40, 7577 – 7583.
- Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L.P., Bonmatin, J.M., Chagnon, M., Downs, C., Furlan, L., Gibbons, D.W., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke, C.H., Liess, M., Long, E., McField, M., Mineau, P., Mitchell, E.A.D., Morrissey, C.A., Noome, D.A., Pisa, L., Settele, J., Stark, J.D., Tapparo, A., Van Dyck, H., Van Praagh, J., Van der Sluijs, J.P., Whitehorn, P.R., Wiemers, M., 2015. Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22, 5 – 34.
- Sinclair, E., Kannan, K., 2006. Mass loading and fate of perfluoroalkyl surfactants in wastewater treatment plants. *Environ. Sci. Technol.* 40, 1408 – 1414.
- Singer, H., Jaus, S., Hanke, I., Lück, A., Hollender, J., Alder, A.C., 2010. Determination of biocides and pesticides by on-line solid phase extraction coupled with mass spectrometry and their behaviour in wastewater and surface water. *Environ. Pollut.* 158, 3054 – 3064.

- Snyder, S.A., Westerhoff, P., Yoon, Y., Sedlack, D.L., 2003. Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: implications for the water industry. *Environ. Eng. Sci.* 20, 449 – 469.
- Snyder, S.A., Adham, S., Redding, A.M., Cannon, F.S., DeCarolis, J., Oppenheimer, J., Wert, E.C., Yoon, Y., 2007. Role of Membranes and activated Carbon in the Removal of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals. *Desalination* 202, 156 – 181.
- Sobek, A., Bejgarn, S., Rudén, C., Molander, L., 2013. In the shadow of the Cosmetic Directive – Inconsistences in EU environmental hazard classification requirements for UV-filters. *Sci. Total. Environ.* 461 – 462, 706 – 711.
- Socas-Rodríguez, B., Herrera-Herrera, A.V., Asensio-Ramos, M., Hernández-Borges, J., 2014. Recent applications of carbon nanotube sorbents in analytical chemistry. *J. Chromatogr. A.* 1357, 110 – 146.
- Sorlini, S., Collivignarelli, M.C., Miino, M.C., 2019. Technologies for the control of emerging contaminants in drinking water treatment plants. *Environ. Eng. Manag. J.* 18, 2203 – 2216.
- Sousa, J.C.G., Ribeiro, A.R., Barbosa, M.O., Ribeiro, C., Tiritan, M.E., Pereira, M.F.R., Silva, A.M.T., 2019. Monitoring of the 17 EU Watch List contaminants of emerging concern in the Ave and the Sousa Rivers. *Sci. Total. Environ.* 649, 1083 – 1095.
- Speltini, A., Scalabrini, A., Maraschi, F., Sturini, M., Profumo, A., 2017. Newest applications of molecularly imprinted polymers for extraction of contaminants from environmental and food matrices: A review. *Anal. Chim. Acta* 974, 1 – 26.
- Spietelun, A., Marcinkowski, L., de la Guardia, M., Namieśnik, J., 2014. Green aspects, developments and perspectives of Liquid phase microextraction techniques. *Talanta*, 119, 34 – 45.
- Stackelberg, P.E., Gibs, J., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Lippincott, R.L., 2007. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Sci. Total Environ.* 377, 255 – 272.

- Stasinakis, A.S., Mermigka, S., Samaras, V.G., Farmaki, E., Thomaidis, N.S., 2012. Occurrence of endocrine disrupters and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 1574 – 1583.
- Steffen, W., Richardson, K., Rockström, J., Cornell, S.E., Fetzer, I., Bennett, E.M., Biggs, R., Carpenter, S.R., de Vries, W., de Wilt, C.A., Folke, C., Gerten, D., Heinke, J., Mace, G.M., Persson, L.M., Ramanathan, V., Reyers, B., Sörlin, S., 2015. Planetary boundaries: Guiding human development on a changing planet. *Science*, 347, 1259855.
- Sterk, A., Schijven, J., de Nijs, T., de Roda-Husman, A.M., 2013. Direct and indirect effects of climate change on the risk of infection by water –transmitted pathogens. *Environ. Sci. Technol.* 47, 12648 – 12660.
- Stock, N.L., Muir, D.C.G., Mabury, S., 2010. Perfluoroalkyl Compounds. *Persistent Organic Pollutants*. John Willey & Sons, Ltd: 25 – 69.
- Struger, J., Grabuski, J., Cagampan, S., Sverko, E., McGoldrick, D., Marvin, C.H., 2017. Factors influencing the occurrence and distribution of neonicotinoid insecticides in surface waters of southern Ontario, Canada. *Chemosphere*, 169, 516 – 523.
- Stumm-Zollinger, E., Fair, G.M., 1965. Biodegradation of steroid hormones, *J. Water Pollut. Control Fed.* 37, 1506 – 1510.
- Subedi, B., Du, B., Chambliss, C.K., Koschorreck, J., Rüdell, H., Quack, M., Brooks, B.W., Usenko, S., 2012. Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products in German Fish Tissue: A National Study. *Environ. Sci. Technol.* 46, 9047 – 9054.
- Sullivan, P.J., Agardy, F.J., Clark, J.J.J., 2005a. Chapter 2 – water pollution. In: Sullivan, P.J., Agardy, F.J., Clark, J.J.J. (Eds.), *The Environmental Science of Drinking Water*. Butterworth-Heinemann, Burlington, pp. 29 – 87.
- Sullivan, P.J., Agardy, F.J., Clark, J.J.J., 2005a. Chapter 3 – water protection. In: Sullivan, P.J., Agardy, F.J., Clark, J.J.J. (Eds.), *The Environmental Science of Drinking Water*. Butterworth-Heinemann, Burlington, pp. 99 – 141.

- Sultana, T., Murray, C., Kleywegt, S., Metcalfe, C.D., 2018. Neonicotinoid pesticides in drinking water in agricultural regions of southern Ontario, Canada. *Chemosphere*, 202, 506 – 513.
- Sumon, K.A., Rashid, H., Peeters, E.T.H.M., Bosma, R.H., Van den Brink, P.J., 2018. Environmental monitoring and risk assessment of organophosphate pesticides in aquatic ecosystems of north-west Bangladesh. *Chemosphere*, 206, 92 – 100.
- Sun, M., Arevalo, E., Strynar, M., Lindstrom, A., Richardson, M., Kearns, B., Picket, A., Smith, C., Knappe, D.R.U., 2016. Legacy and Emerging Perfluoroalkyl Substances Are Important Drinking Water Contaminants in the Cape Fear River Watershed of North Carolina. *Environ. Sci. Tech. Lett.* 3, 415 – 419.
- Sun, S., Chen, Y., Lin, Y., An, D., 2018. Occurrence, spatial distribution, and seasonal variation of emerging trace organic pollutants in source water for Shanghai, China. *Sci. Total Environ.* 639, 1 – 7.
- Sunderland, E.M., Hu, X.C., Dassuncao, C., Tokranov, A.K., Wagner, C.C., Allen, J.G., 2019. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 29, 131 – 147.
- Suthersan, S., Quinnan, J., Horst, J., Ross, I., Kalve, E., Bell, C., Pancras, T., 2016. Making Strides in the Management of “Emerging Contaminants”, *Ground Water Monit. Remed.* 36, 15 – 25.
- Svihlikova, V., Lankova, D., Poutska, J., Tomaniova, M., Hajslova, J., Pulkrabova, J., 2015. Perfluoroalkyl substances (PFASs) and other halogenated compounds in fish from the upper Labe River basin. *Chemosphere* 129, 170 – 178.
- Svrcek, C., Smith, D.W., 2004. Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review. *J. Environ. Eng. Sci.* 3, 155 – 185.
- Tabak, H.H., Bunch, R.L., 1970. Steroid hormones as water pollutants. In: *Developments in Industrial Microbiology*. Washington, pp 367 – 376.

- Tamura, I., Kagota, K., Yasuda, Y., Yoneda, S., Morita, J., Nakada, N., 2013. Ecotoxicity and screening level ecotoxicological risk assessment of five antimicrobial agents: Triclosan, triclocarban, resorcinol, phenoxyethanol and p-thymol. *J. Appl. Toxicol.* 33, 1222 – 1229.
- Tang, Z., Han, X., Li, G., Tian, S., Yang, Y., Zhong, F., Han, Y., Yang, J., 2018. Occurrence, distribution and ecological risk of ultraviolet absorbents in water and sediment from Lake Chaohu and its inflowing rivers, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 164, 540 – 547.
- Taniyasu, S., Kannan, K., So, M.K., Gulkowska, A., Sinclair, E., Okazawa, T., Yamashita, N., 2005. Analysis of fluorotelomer alcohols, fluorotelomer acids, and short- and long-chain perfluorinated acids in water and biota. *J. Chromatogr. A* 1093, 89 – 97.
- Taniyasu, S., Yamashita, N., Moon, H.-B., Kwok, K.Y., Lam, P.K.S., Hori, Y., Petrick, G., Kannan, K., 2013. Does wet precipitation represent local and regional atmospheric transportation by perfluorinated alkyl substances? *Environ. Int.* 55, 25 – 32.
- Tanoue, R., Nomiya, K., Nakamura, H., Kim, J.-W., Isobell, T., Shinohara, R., Kunisue, T., Tanabe, S., 2015. Uptake and Tissue Distribution of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Wild Fish from Treated-Wastewater-Impacted Streams. *Environ. Sic. Technol.* 49, 11649 – 11658.
- Tanwar, S., Di Carro, M., Ianni, C., Magi, E., 2014. Occurrence of PCPs in Natural Waters from Europe. In: M. Díaz-Cruz, D. Barceló (eds). *Personal Care Products in the Aquatic Environment. The Handbook of Environmental Chemistry*, vol 36, Springer, Cham.
- Tarazona, I., Chisvert, A., León, Z., Salvador, A., 2010. Determination of hydroxylated benzophenone UV filters in sea water samples by dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 4771 – 4778.
- Tarcomnicu, L., Van Nuijs, A.L.N., Simons, W., Bervoets, L., Blust, R., Jorens, P.G., Neels, H., Covaci, A., 2011. Simultaneous determination of 15 top-prescribed pharmaceuticals and their metabolites in influent wastewater by reversed-phase liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta* 83, 795 – 803.
- Taves, D.R., 1966. Normal human serum fluoride concentrations. *Nature* 211, 192 – 193.

- Taves, D.R., 1968. Evidence that there are two forms of fluoride in human serum. *Nature* 217, 1050 – 1051.
- Teijon, G., Candela, L., Tamoh, K., Molina-Díaz, A., Fernández-Alba, A.R., 2010. Occurrence of emerging contaminants, priority substances (2008/105/CE) and heavy metals in treated wastewater and groundwater in Depurbaix, *Sci. Total. Environ.* 408, 3584 – 3595.
- Teodosiu, C., Gilca, A.-F., Barjoveanu, G., Fiore, S., 2018. Emerging pollutants removal through advanced drinking water treatment: A review on processes and environmental performances assessment. *J. Clean. Prod.* 197, 1210 – 1221.
- Ternes, T., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res* 32, 3245 – 3260.
- Ternes, T.A., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H.-J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U., Zulei-Seibert, N., 2002. Removal of Pharmaceuticals during Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3855 – 3863.
- Thuy, P.T., Moons, K., van Dijk, J.C., Viet Anh, N., Van der Bruggen, B., 2008. To what extent are pesticides removed from surface water during coagulation–flocculation? *Water Environ. J.* 22, 217 – 223.
- Tijani, O.J., Fatoba, O.O., Babajide, O.O., Petrik, L.F., 2016. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environ. Chem. Lett.* 14, 27 – 49.
- Tomizawa, M., Casida, J.E., 2003. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu. Rev. Entomol.* 48, 339 – 364.
- Tong, L., Huang, S., Wang, Y., Liu, H., Li, M., 2014. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment of Jiangnan Plain, central China. *Sci. Total Environ.* 497 – 498, 180 – 187.
- Topp, E., Monteiro, S.C., Beck, A., Coehlo, B.B., Boxall, A.B., Duenk, P.W., Metcalfe, C.D., 2008. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of biosolids to an agricultural field. *Sci. Total Environ.* 396, 52 – 59.

- Touraud, E., Roig, B., Sumpter, J.P., Coetsier, C., 2011. Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans? *Int. J. Hyg. Environ. Health* 214, 437 – 441.
- Tran, N.H., Li, J., Hu, J., Ong, S.L., 2014. Occurrence and suitability of pharmaceuticals and personal care products as molecular markers for raw wastewater contamination in surface water and groundwater. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 4727 – 4740.
- Tran, N.H., Reinhard, M., Gin, K.Y.H., 2018. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. *Water Res.* 133, 182 – 207.
- Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Snyder, S.A., 2009. On-line solid phase extraction LC-MS/MS analysis of pharmaceutical indicators in water: A green alternative to conventional methods. *Talanta* 79, 1425 – 1432.
- Triassi, M., Nardone, A., Giovinetti, M.C., De Rosa, E., Canzanella, S., Sarnacchiaro, P., Montuori, P., 2019. Ecological risk estimates of organophosphate pesticides loads into the Central Mediterranean Sea from Volturno River, the river of the “Land of Fires” area, southern Italy. *Sci. Total Environ.* 678 (2019) 741 – 754
- Truffelli, H., Palma, P., Famiglioni, G., Cappielllo, A., 2011. An overview of matrix effects in liquid chromatography-mass spectrometry. *Mass. Spectrom. Rev.* 30, 491 – 509.
- Trujillo-Rodríguez, M.J., Nan, H., Anderson, J.L., 2018. Expanding the use of polymeric ionic liquids in headspace solid-phase microextraction: Determination of ultraviolet filters in water samples. *J. Chromatogr. A.* 1540, 11 – 20.
- Tsai, D.-Y., Chen, C.-L., Ding, W.-H., 2014. Optimization of matrix solid-phase dispersion for the rapid determination of salicylate and benzophenone-type UV absorbing substances in marketed fish. *Food Chem.* 154, 211 – 216.
- Tsui, M.M.P., Leung, H.W., Lam, P.K.S., Murphy, M.B., 2014a. Seasonal occurrence, removal efficiencies and preliminary risk assessment of multiple classes of organic UV filters in wastewater treatment plants. *Water Res.* 53, 58 – 67.

Tsui, M.M.P., Leung, H.W., Wai, T.-C., Yamashita, N., Taniyasu, S., Liu, W., Lam, P.K.S., Murphy, M.B., 2014b. Occurrence, distribution and ecological risk assessment of multiple classes of UV filters in surface waters from different countries. *Water Res.* 67, 55 – 65.

Tsui, M.M.P., Lam, J.C.W., Ng, T.Y., Ang, P.O., Murphy, M.B., Lam, P.K.-S., 2017. Occurrence, distribution and fate of organic UV filters in coral communities. *Environ. Sci. Technol.* 51, 4182 – 4190.

UE 187/2014. Reglamento de ejecución (UE) No 187/2014 DE LA COMISIÓN de 26 de febrero de 2014 por el que se modifica el Reglamento de Ejecución (UE) no 540/2011 en lo relativo a las condiciones de aprobación de la sustancia activa metiocarb.

UNEP, 2009. United Nations Environment Programme (UNEP), Report of the conference of the parties of the Stockholm convention, in Proceedings of the Conference of the Parties of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants Fourth meeting UNEP/POPS/COP.4/38, Geneva, Switzerland, May 2009.

UN WATER, 2017. Informe Mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos 2017, Aguas residuales el recurso desaprovechado.

UN WWAP, 2020. Informe mundial de las Naciones Unidas sobre el desarrollo de los recursos hídricos 2020: agua y cambio climático, datos y cifras.

USEPA, <http://water.epa.gov/scitech/cec/Environmental>, United States Environmental Protection Agency, (Accés maig 2020).

USEPA, 2006. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), Letter Inviting Participation in the PFOA Stewardship Program, U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), Washington, DC, USA, 2006.

USEPA, 2009. Targeted National Sewage Sludge Survey Statistical Analysis Report, United States Environmental Protection Agency Office of Water, EPA-822-R-08-018, Washington, DC, 2009.

USEPA, 2009b. Provisional Health Advisories for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), USEPA, Washington, DC, USA, 2009.

- USEPA, 2015. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), EPA's Non-CBI Summary Tables for 2015 Company Progress Reports (Final Progress Reports), U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), Washington, DC, USA, 2015.
- USEPA, 2016. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA), Fact Sheet PFOA & PFOS Drinking Water Health Advisories, EPA 800-F-16-003, U.S. EPA, Washington, DC, USA, 2016.
- USEPA, 2017. Pesticides Industry Sales and Usage. 2008 – 2012 Market estimates. <https://www.epa.gov/pesticides/pesticides-industry-sales-and-usage-2008-2012-market-estimates>. (Accés 31 Agost 2020).
- Valcárcel, Y., Alonso, S.G., Rodríguez-Gil, J.L., Gil, A., Catalá, M., 2011. Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere*, 84, 1336 – 1348.
- Valdés, M.E., Amé, M.V., Bistoni, M.d.I.A., Wunderlin, D.A., 2014. Occurrence and bioaccumulation of pharmaceuticals in a fish species inhabiting the Suquía River basin (Córdoba, Argentina). *Sci. Total Environ.* 472 (2014) 389 – 396.
- Valsecchi, S., Rusconi, M., Mazzoni, M., Viviano, G., Pagnotta, R., Zaghi, C., Serrini, G., Polesello, S., 2015. Occurrence and sources of perfluoroalkyl acids in Italian river basins. *Chemosphere* 129, 126–134
- Valsecchi, S., Polesello, S., Mazzoni, M., Rusconi, M., Petrovic, M., 2015b. On-line sample extraction and purification for the LC-MS determination of emerging contaminants in environmental samples. *TrAC Environ. Anal. Chem.* 8, 27 – 37.
- Van De Steen, J.C., Lambert, W.E., 2008. Comparison of Matrix Effects in HPLC-MS/MS and UPLC-MS/MS Analysis of Nine Basic Pharmaceuticals in Surface Waters. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 19, 713 – 718.
- Vasquez, M., Lambrianides, A., Schneider, M., Kümmerer, K., Fatta-Kassinos, D., 2014. Environmental Side Effects of Pharmaceutical Cocktails: What We Know and What We Should Know. *J. Hazard. Mater.* 279, 169 – 189.

- Vega-Morales, T., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J.J., 2012. Development and optimization of an on-line solid phase extraction coupled to ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry methodology for the simultaneous determination of endocrine disrupting compounds in wastewater samples. *J. Chromatogr. A* 1230, 66 – 76.
- Veldhoen, N., Skirrow, R.C., Osachoff, H., Wigmore, H., Clapson, D.J., Gunderson, M.P., 2006. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol.* 80, 217 – 227.
- Vernouillet, G., Eullaffroy, P., Lajeunesse, A., Blaise, C., Gagné, F., Juneau, P., 2010. Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere* 80, 1062 – 1068.
- Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2006. Removal of pharmaceuticals in drinking water treatment: effect of chemical coagulation. *Environ. Tech.* 27, 183 – 192.
- Viglino, L., Aboufadel, K., Prévost, M., Sauvé, S., 2008. Analysis of natural and synthetic estrogenic endocrine disruptors in environmental waters using online pre-concentration coupled with LC-APPI-MS/MS. *Talanta* 76, 1088 – 1096.
- Villaverde-de-Sáa, E., González-Mariño, I., Quintana, J.B., Rodil, R., Rodríguez, I., Cela, R., 2010. In-sample acetylation-non-porous membrane-assisted liquid-liquid extraction for the determination of parabens and triclosan in water samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 397, 2559 – 2568.
- Vimalkumar, K., Arun, E., Krishna-Kumar, S., Poopal, S.K., Nikhil, N.P., Subramanian, A., Babu-Rajendran, R., 2018. Occurrence of triclocarban and benzotriazole ultraviolet stabilizers in water, sediment, and fish from Indian rivers. *Sci. Total Environ.* 625, 1351 – 1360.
- Vione, D., Carnigella, R., De Laurentiis, E., Pazzi, M., Minero, C., 2013. Phototransformation of the sunlight filter benzophenone-3 (2-hydroxy-4-methoxybenzophenone) under conditions relevant to surface waters. *Sci. Total Environ.* 463 – 464, 243 – 251.

- Von Gunten, U., 2018. Oxidation Processes in Water Treatment: Are We on Track? *Environ. Sci. Technol.* 52, 5062 – 5075.
- Von Sonntag, C., von Gunten, U., 2012. Chemistry of ozone in Water and Wastewater Treatment. From Basic Principles to Applications; IWA: London.
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C., Grenier-Loustalot, M.-F., 2009. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environ. Chem. Lett.* 9, 103 – 114.
- Walter, T.H., Andrews, R.W., 2014. Recent innovations in UHPLC columns and instrumentation. *TrAC Trends Anal. Chem.* 63, 14 – 20.
- Wan, Y., Wang, Y., Xia, W., He, Z., Xu, S., 2019. Neonicotinoids in raw, finished and tap water from Wuhan, Central China: Assessment of human exposure potential. *Sci. Total Environ.* 675, 513 – 519.
- Wang, Z., Scheringer, M., MacLeod, M., Bogdal, C., Müller, C.E., Gerecke, A.C., Hungerbühler, K., 2012. Atmospheric fate of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs): II. Emission source strength in summer in Zurich, Switzerland. *Environ. Pollut.* 169, 204 – 209.
- Wang, S., Huang, J., Yang, Y., Hui, Y., Ge, Y., Larssen, T., Yu, G., Deng, S., Wang, B., Harman, C., 2013. First report of a Chinese PFOS alternative overlooked for 30 years: its toxicity, persistence, and presence in the environment. *Environ. Sci. Technol.* 47, 10163 – 10170.
- Wang, X.-K., Jiang, X.-J., Wang, Y.-N., Sun, J., Wang, C., Shen, T.-T., 2014a. Occurrence, distribution, and multi-phase partitioning of triclocarban and triclosan in an urban river receiving wastewater treatment plants effluents in China. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 21, 7065 – 7074.
- Wang, Z., Cousins, I.T., Scheringer, M., Buck, R.C., Hungerbühler, K., 2014b. Global emissions inventories for C4-C14 perfluoro carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, Part I: production and emissions from quantifiable sources. *Environ. Int.* 70, 62 – 75.

- Wang, L., Asimakopoulos, A.G., Kannan, K., 2015. Accumulation of 19 environmental phenolic and xenobiotic heterocyclic aromatic compounds in human adipose tissue. *Environ. Int.* 78, 45 – 50.7
- Wang, Z., Zhang, X.-H., Huang, Y., Wang, H., 2015b. Comprehensive Evaluation of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Typical Highly Urbanized Regions across China. *Environ. Pollut.* 204, 223 – 232.
- Wang, Z., Cousins, I.T., Scheringer, M., Hungerbuehler, K., 2015c. Hazard assessment of fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids (PFAAs) and their precursors: status quo, ongoing challenges and possible solutions. *Environ. Int.* 75, 172 – 179.
- Wang, Z., DeWitt, J.C., Higgins, C.P., Cousins, I.T., 2017. A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environ. Sci. Technol.* 51, 2508 – 2518.
- Wang, Y., Chang, W., Wang, L., Zhang, Y., Zhang, Y., Wang, m., Wang, Y., Li, P., 2019. A review of sources, multimedia distribution and health risks of novel fluorinated alternatives. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 82, 109402.
- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Kolpin, D.W., Constanzo, S.D., 2009. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *Sci. Total Environ.* 407, 2711 – 2723.
- Wen, Y., Chen, L., Li, J., Liu, D., Chen, L., 2014. Recent advances in solid-phase sorbents for sample preparation prior to chromatographic analysis. *TrAC Trends Anal. Chem.* 59, 26 – 41.
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E., 2005. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environ. Sci. Technol.* 39, 6649 – 6663.
- Whitmore, S.E., Morison, W.L., Prevention of UVB-induced immunosuppression in humans by a high sun protection factor sunscreen. *Arch. Dermatol.* 131, 1128 – 1133.
- Wick, A., Fink, G., Ternes, T.A., 2010. Comparison of electrospray ionization and atmospheric pressure chemical ionization for multi-residue analysis of biocides, UV-

filters and benzothiazoles in aqueous matrices and activated sludge by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 2088 – 2103.

Wiegand, C., Pflugmacher, S., 2005. Ecotoxicological effects of selected cyanobacterial secondary metabolites a short review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 203, 201 – 218.

Wilkinson, J.L., Hooda, P.S., Barker, J., Barton, S., Swinden, J., 2016. Ecotoxic pharmaceuticals, personal care products, and other emerging contaminants: a review of environmental, receptor-mediated, developmental, and epigenetic toxicity with discussion of proposed toxicity to humans. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 46, 336 – 381.

Wilkinson, J.L., Hooda, P.S., Swinden, J., Barker, J., Barton, S., 2017. Spatial distribution of organic contaminants in three rivers of Southern England bound to suspended particulate material and dissolved in water. *Sci. Total Environ.* 593 – 594, 487 – 497.

Williams, G.R., Troxler, A., Retsching, G., Roth, K., Yañez, O., Shutler, D., Neumann, P., Gauthier, L., 2015. Neonicotinoid pesticides severely affect honey bee queens. *Sci. rep.* 5, 14621.

Wilson, B., Chen, R.F., Cantwell, M., Gontz, A., Curtis, J.Z., Olsen, C.R., 2009. The partitioning of Triclosan between aqueous and particulate bound phases in the Hudson River Estuary.

Wode, F., Reilich, C., Van Baar, P., Dünnbier, U., Jekel, M., Reemtsma, T., 2012. Multiresidue analytical method for the simultaneous determination of 72 micropollutants in aqueous samples with ultra-high performance liquid-chromatography-high resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1270, 118 – 126.

Wong, K.L.K., Webb, D.T., Nagorzanski, M.R., Kolpin, D.W., Hladik, M.L., Cwiertny, D.M., LeFevre, G.H., 2019. Chlorinated Byproducts of Neonicotinoid and Their Metabolites: An Unrecognized Human Exposure Potential? *Environ. Sci. Technol. Lett* 6, 98 – 105.

Wooding, M., Rohwer, E.R., Naudé, Y., 2017. Determination of endocrine disrupting chemicals and antiretroviral compounds in surface water: a disposable sorptive sampler with comprehensive gas chromatography – time-of-flight mass spectrometry and large

volume injection with ultra-high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1496, 122 – 132.

World Economic Forum, 2016. Global risks report 2016 11th edition. World Economic Forum, Switzerland.

Wu, C., Spongberg, A.L., Witter, J.D., Fang, M., Czajkowski, K.P., 2010. Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soil applied with biosolids and irrigated with contaminated water. *Environ. Sci. Technol.* 44, 6157 – 6161.

Xiao, M., Wei, D., Yin, J., Wei, G., Du, Y., 2013. Transformation mechanism of benzophenone-4 in free chlorine promoted chlorination disinfection. *Water Res.* 47, 6223 – 2233.

Xiao, F., 2017. Emerging poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review of current literature. *Water Res.* 124, 482 – 495.

Xie, Z., Lu, G., Liu, J., Yan, Z., Ma, B., Zhang, Z., Chen, W., 2015. Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere* 138, 140 – 147.

Xie, H., Hao, H., Xua, N., Liang, X., Gao, D., Xua, Y., Gao, Y., Tao, H., Wong, M., 2019. Pharmaceuticals and personal care products in water, sediments, aquatic organisms, and fish feeds in the Pearl River Delta: Occurrence, distribution, potential sources, and health risk assessment. *Sci. Total Environ.* 659, 230 – 239.

Xiong, J., Wang, Z., Ma, X., Li, H., You, J., 2019. Occurrence and risk of neonicotinoid insecticides in surface water in a rapidly developing region: Application of polar organic chemical integrative samplers. *Sci. Total Environ.* 648, 1305 – 1312.

Xu, J., Guo, C.S., Zhang, Y., Meng, W., 2014. Bioaccumulation and trophic transfer of perfluorinated compounds in eutrophic freshwater food web. *Environ. Pollut.* 184, 254 – 261.

Xu, X., Lu, Y., Zhang, D., Wang, Y., Zhou, X., Xu, H., 2015. Toxic assessment of triclosan and triclocarban on *Artemia salina*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 95, 728 – 733.

- Yamamoto, I., Casida, J.E., 1999. Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor. Springer, Japan, Tokyo.
- Yamamoto, A., Kakutani, N., Yamamoto, K., Kimura, T., Miyakoda, H., 2006. Steroid hormone profiles of urban water and tidal rivers using LC/MS/MS equipped with electrospray ionization and atmospheric pressure photoionization sources. *Environ. Sci. Technol.* 40, 4132 – 4137.
- Yamamoto, H., Tamura, I., Hirata, Y., Kato, J., Kagota, K., Katsuki, S., Yamamoto, A., Kagami, Y., Tatarazako, N., 2011. Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of the Total Environment* 410-411, 102 – 111.
- Yan, Q., Zhang, Y.-X., Kang, J., Gan, X.M., Xu, Y.-P., Guo, J., Gao, X., 2015a. A Preliminary Study on the Occurrence of Pharmaceutically Active Compounds in the River Basins and Their Removal in Two Conventional Drinking Water Treatment Plants in Chongqing, China. *Clean: Soil, Air, Water*, 43, 794 – 803.
- Yan, H., Cousins, I.T., Zhang, C., Zhou, Q., 2015b. Perfluoroalkyl acids in municipal landfill leachate from China: occurrence, fate during leachate treatment and potential impact on groundwater. *Sci. Total. Environ.* 524, 23 – 31.
- Yang, Y., Ok, Y.S., Kim, K.-H., Kwon, E.E., Tsang, Y.F., 2017. Occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci. Total Environ.* 596 – 597, 303 – 320.
- Yangali-Quintanilla, V., Sadmani, A., McConville, M., Kennedy, M., Amy, G., 2010a. A QSAR model for predicting rejection of emerging contaminants (pharmaceuticals, endocrine disruptors) by nanofiltration membranes. *Water Res.* 44, 373 – 384.
- Yangali-Quintanilla, V., Maeng, S.K., Fujioka, T., Kennedy, M., Amy, G., 2010b. Proposing nanofiltration as acceptable barrier for organic contaminants in water reuse. *J. Membr. Sci.* 362, 334 – 345.
- Yao, Y., Chang, S., Sun, H., Gan, Z., Hu, H., Zhao, Y., Zhang, Y., 2016. Neutral and ionic per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in atmospheric and dry deposition samples over a source region (Tianjin, China). *Environ. Pollut.* 212, 449 – 456.

- Yao, L., Zhao, J.-L., Liu, Y.-S., Zhang, Q.-Q., Jiang, Y.-X., Liu, S., Liu, W.-R., Yang, Y.-Y., Ying, G.-G., 2018. Personal care products in wild fish in two main Chinese rivers: Bioaccumulation potential and human health risks. *Sci. Total Environ.* 621, 1093 – 1102.
- Ye, X., Zhou, X., Furr, J., Ahn, K.C., Hammock, B.D., Gray, E.L., 2011. Biomarkers of exposure to triclocarban in urine and serum. *Toxicol.* 288, 69 – 74.
- Ying, G.G., Kookana, R.S., Chen, Z., 2002. On-line solid-phase extraction and fluorescence detection of selected endocrine disrupting chemicals in water by high performance liquid chromatography. *J. Environ. Sci. Health B* 37, 225 – 234.
- Ying, G.G., Kookana, R.S., 2007. Triclosan in wastewaters and biosolids from Australian wastewaters treatment plants. *Environ. Int.* 33, 199 – 205.
- You, L., Nguyen, V.T., Pal, A., Chen, H., He, Y., Reinhard, M., Gin, K.Y.-H., 2015. Investigation of Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Chemicals in a Tropical Urban Catchment and the Influence of Environmental Factors. *Sci. Total Environ.* 536, 955 – 963.
- Young, C.J., Mabury, S.A., 2010. Atmospheric perfluorinated acid precursors: Chemistry, occurrence, and impacts. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 208, 1 – 109.
- Yu, Y., Wu, L., Chang, A.C., 2013. Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Sci. Total Environ.* 442, 310 – 316.
- Yu, X., Sui, Q., Lyu, S., Zhao, W., Cao, X., Wang, J., Yu, G., 2020. Do high levels of PPCPs in landfill leachates influence the water environment in the vicinity of landfills? A case study of the largest landfill in China. *Environ. Int.* 135, 105404.
- Zareitalabad, P., Siemens, J., Hamer, M., Amelung, W., 2013. Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in surface waters, sediments, soils and wastewater – a review on concentrations and distribution coefficients. *Chemosphere*, 91, 725 – 732.
- Zhao, Z., Metcalfe, C.D., 2008. Characterizing and compensating for matrix effects using atmospheric pressure chemical ionization liquid-chromatography-tandem mass

spectrometry: analysis of neutral pharmaceuticals in municipal wastewater. *Anal. Chem.* 80, 2010 – 2017.

Zhao, J.-L., Ying, G.-G., Liu, Y.-S., Chen, F., Yang, J.-F., Wang, L., 2010. Occurrence and risks of triclosan and triclocarban in the Pearl River system, South China: From source to the receiving environment. *J. Hazard. Mater.* 179, 215 – 222.

Zhao, J.-L., Liu, Y.-S., Liu, W.-R., Jiang, Y.-X., Su, H.-C., Zhang, Q.-Q., Chen, X.W., Yang, Y.-Y., Chen, J., Liu, S.S., Pan, C.G., Huang, G.-Y., Ying, G.-G., 2015. Tissue-specific bioaccumulation of human and veterinary antibiotics in bile, plasma, liver and muscle tissues of wild fish from a highly urbanized region. *Environ. Pollut.* 198, 15 – 24.

Zhao, K., Deng, J., Sun, P., Liu, J., Ji, Y., Nakada, N., Qiao, Z., Tanaka, H., Yang, Y., 2018. Nanomaterials for treating emerging contaminants in water by adsorption and photocatalysis: Systematic review and bibliometric analysis. *Sci. Total Environ.* 627, 1253 – 1263.

Zhang, T., Li, C., Ma, J., Tian, H., Qiang, Z., 2008. Surface hydroxyl groups of synthetic α -FeOOH in promoting OH generation from aqueous ozone: property and activity relationship. *Appl. Catal. B Environ.* 82, 131 – 137.

Zhang, Z., Ren, N., Li, Y.-F., Kunisue, T., Gao, D., Kannan, K., 2011. Determination of benzotriazole and benzophenone UV filters in sediment and sewage sludge. *Environ. Sci. Technol.* 45, 3909 – 3916.

Zhang, P., Bui, A., Rose, G., Allinson, G., 2014. Mixed-mode solid-phase extraction coupled with liquid chromatography tandem mass spectrometry to determine phenoxy acid, sulfonyleurea, triazine and other selected herbicides at nanogram per litre levels in environmental waters. *J. Chromatogr. A.* 1325, 56 – 64.

Zhang, J., Zhang, J., Liu, R., Gan, J., Liu, J., Liu, W., 2016. Endocrine-disrupting effects of pesticides through interference with human glucocorticoid receptor. *Environ. Sci. Technol.* 50, 435 – 443.

Zhang, C., Tian, D., Yi, X., Zhang, T., Ruan, J., Wu, R., Chen, C., Huang, M., Ying, G., 2019. Occurrence, distribution and seasonal variation of five neonicotinoid insecticides in

- surface water and sediment of the Pearl Rivers. South China. *Chemosphere*, 217, 137 – 446.
- Zhao, J.-L., Zhang, Q.-Q., Chen, F., Wang, L., Ying, G.-G., Liu, Y.-S., Yang, B., Zhou, L.-J., Liu, S., Su, H.-C., Zhang, R.-Q., 2013. Evaluation of triclosan and triclocarban at river basin scale using monitoring and modeling tools: Implications for controlling of urban domestic sewage discharge. *Water Res.* 47, 395 – 405.
- Zheng, P., Liu, M., Yin, H., Shen, L., Wang, Y., Wu, Q., 2020. Analysis of 58 poly-/perfluoroalkyl substances and their occurrence in surface water in a high-technology industrial park. *Environ. Pollut.* 267, 115381
- Zhong, M., Wang, T., Qi, C., Peng, G., Lu, M., Huang, J., Blaney, L., Yu, G., 2019. Automated online solid-phase extraction liquid chromatography tandem mass spectrometry investigation for simultaneous quantification of per- and polyfluoroalkyl substances, pharmaceuticals and personal care products, and organophosphorus flame retardants in environmental waters. *J. Chromatogr. A* 1602, 350 – 358.
- Zhu, P., Ling, X., Liu, W., Kong, L., Yao, Y., 2016. Simple and fast determination of perfluorinated compounds in Taihu Lake by SPE-UHPLC–MS/MS. *J. Chromatogr. B* 1031, 61 – 67.
- Zhu, Q., Jia, J., Wang, Y., Zhang, K., Zhang, H., Liao, C., Jiang, G., 2019. Spatial distribution of parabens, triclocarban, triclosan, bisphenols, and tetrabromobisphenol A and its alternatives in sewage sludges in China. *Sci. Total Environ.* 679, 61 – 69.
- Zoumpouli, G.A., Souza, F.S., Petrie, B., Féris, L.A., Kasprzyk-Hordern, B., Wenk, J., 2020. Simultaneous ozonation of 90 organic micropollutants including illicit drugs and their metabolites in different water matrices. *Environ. Sci.: Water. Res. Technol.* 6, 2465 – 2478.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., Fanelli, R., 2000. Presence of Therapeutic Drugs in the Environment. *Lancet*, 355, 1789 – 1790.
- Zushi, Y., Takeda, T., Masunaga, S., 2008. Existence of nonpoint source of perfluorinated compounds and their loads in the Tsurumi River basin, Japan. *Chemosphere* 71, 1566 – 1573.

Zwiener, C., 2007. Occurrence and Analysis of Pharmaceuticals and Their Transformation Products in Drinking Water Treatment. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1159 – 1162.

Annexos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau

Annex I. Llistat de publicacions relacionades amb la Tesi

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocurull, E., Borrull, F., 2019. A simple, fast method for the analysis of 20 contaminants of emerging concern in river water using large-volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411, 1601 – 1610.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Borrull, F., Pocurull, E., 2020. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of 34 priority and emerging pollutants in water from the influent and effluent of a drinking water treatment plant. *Journal of Chromatography A*, 1621, 461090.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Pocurull, E., Borrull, F., 2020. A liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determining 18 per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking water. *Journal of Chromatography A*, 1629, 461485.

Borrull, J., Colom, A., Fabregas, J., Borrull, F., Pocurull, E., 2021. Presence, behaviour and removal of selected organic micropollutants through drinking water treatment. *Chemosphere* (<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130023>).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

PRESENCIA DE COMPOSTOS ORGÀNICS PRIORITARIS I EMERGENTS EN AIGÜES DESTINADES AL CONSUM HUMÀ

Josep Borrull Callau



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI