



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



Desenvolupament de mètodes basats en un mostreig passiu i actiu per a la determinació de fàrmacs i drogues en aigües ambientals

Treball de fi de màster

Màster en tècniques cromatogràfiques aplicades

Pol Clivillé Cabré

Tutores: Rosa Maria Marcé Recasens i Núria Fontanals Torroja

Tarragona

2022

Índex

1. Introducció.....	2
1.1. Mostreig.....	3
1.1.1. Mostreig actiu	3
1.1.2. Mostreig passiu.....	4
1.2. Tractament de mostra.....	6
1.2.1. Extracció en fase sòlida	7
2. Objectius	9
3. Part experimental	9
3.1. Material i Reactius.....	9
3.2. Instruments i equips	10
4. Resultats	11
4.1. Cromatografia de líquids d'espectrometria de masses en tàndem.....	11
4.1.1. Condicions cromatogràfiques.....	11
4.1.2. Optimització MS/MS.....	11
4.1.3. Validació instrumental.....	15
4.2. Optimització extracció en fase sòlida	16
4.2.1. Optimització de les condicions amb aigua ultrapura.....	16
4.2.2. Aplicació de les condicions amb aigua ambiental	21
4.3. Avaluació del mètode passiu.....	28
4.3.1. Estudi d'estabilitat	28
4.3.2. Calibratge mostrejadors passius.....	29
5. Conclusions	33
6. Bibliografia	34
Annexos.....	39
Annex 1: Propietats compostos estudiats.....	39
Annex 2: Resultats mostrejadors passius.....	42

1. Introducció

El treball de final de màster s'ha dut a terme al grup de recerca de Cromatografia i Aplicacions Mediambientals (CROMA) del Departament de Química Analítica i Química Orgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, grup que centra la seva recerca en el desenvolupament de nous mètodes cromatogràfics d'anàlisi per a donar resposta als reptes relacionats amb la qualitat del medi ambient.

Actualment, una de les problemàtiques mediambientals més importants és la presència de contaminants orgànics emergents en mostres ambientals. En l'actualitat, es defineixen els contaminants orgànics emergents com a un grup de compostos naturals, productes de transformació o compostos sintètics que són de consum o ús habitual, els quals s'emeten constantment al medi ambient i tenen un elevat potencial per a causar danys ambientals, ja que són perjudicials pels ecosistemes i per a la salut humana.^{1,2} Dins del grup dels contaminants orgànics emergents, podem trobar una gran varietat de compostos com poden ser fàrmacs, drogues il·lícites, pesticides, additius industrials, additius alimentaris, productes de tractament d'aigües, retardants de flama, hormones i esterols, surfactants i altres compostos.^{3,4} Aquests contaminants s'han pogut determinar en diferents compartiments ambientals com ara l'aire (nivells de pg/m^3)⁵, aigua (nivells de ng/l o $\mu\text{g}/\text{l}$)⁶ o sòls (nivells de ng/kg).⁷

Entre els compostos trobats en el medi aquàtic els últims anys, hi ha els fàrmacs, les drogues il·lícites i alguns dels seus metabòlits. La principal problemàtica d'aquests compostos quan són presents en el medi aquàtic es deu al fet que aquests són dissenyats perquè siguin bioactius amb un gran ventall d'efectes, nivells d'activitat, dosis i modes d'acció i se'n desconeixen els seus efectes i dels seus metabòlits sobre l'exposició permanent dels organismes.^{8,9}

Els fàrmacs i les drogues poden arribar a les aigües seguint una gran varietat de vies, tal com s'observa a la Figura 1. La via més habitual és pel seu ús en medicina, ja que aquests compostos un cop administrats, no són 100% metabolitzats en l'organisme i a partir de l'orina s'alliberen els compostos i els seus metabòlits a les aigües residuals. Les aigües residuals són tractades a les plantes de tractament d'aigües residuals (EDAR) on s'eliminen notablement aquests compostos, però no s'eliminen completament i, per tant, es poden trobar a concentracions considerables a les aigües de sortida de les EDAR.³ Posteriorment, aquestes aigües poden ser utilitzades en agricultura o s'aboquen a les aigües dels rius o mars provocant efectes en els organismes marins i afectant les fonts d'aigua potable. D'altra banda, aquests compostos també es poden trobar a les aigües dels rius a causa d'abocaments industrials o del seu ús en ramaderia, a causa de l'elevat ús de fàrmacs en veterinària.

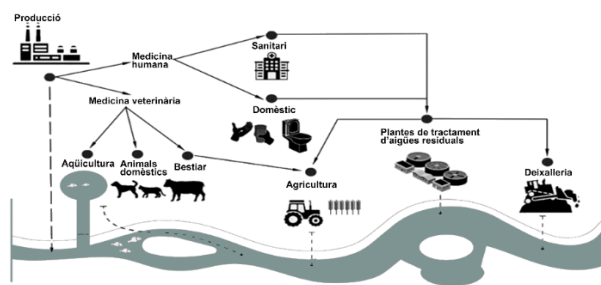


Figura 1. Cicle dels productes farmacèutics des de la producció fins al medi aquàtic.¹⁰

Estudis previs indiquen que les concentracions d'aquest grup de compostos en aigües són baixes, a nivells de ng/l o µg/l.^{6,11-13} Tot i aquests valors de concentració baixos, alguns autors determinen que aquestes baixes concentracions són suficients per provocar alteracions en el medi aquàtic. Per aquest motiu, s'han de controlar i determinar les concentracions en què són presents aquests compostos.¹⁴

Atesa la problemàtica d'anàlisi d'aquests compostos, s'han desenvolupat una gran varietat de mètodes, amb la finalitat de controlar la concentració d'aquests compostos en les diferents matrius aquoses, com poden ser les aigües residuals, potables, superficials, etc.

L'etapa inicial de tots els mètodes és el mostreig. Aquest es pot realitzar de diferents maneres i, per aquest motiu, es poden classificar els mètodes en funció del mètode de mostreig utilitzat. Els mètodes poden estar basats en un mostreig passiu o en un mostreig actiu.

A causa dels baixos nivells de concentració d'aquests compostos i les matrius complexes on es troben, és necessari afegir una etapa de tractament de mostra previ a l'anàlisi, com per exemple l'extracció en fase sòlida (SPE)^{15,16}, la microextracció en fase sòlida (SPME)¹⁷ o l'extracció per barra magnètica agitadora també coneguda com a *stir bar sorptive extraccion* (SBSE).¹⁸ A més a més, és necessari utilitzar una tècnica analítica d'elevada sensibilitat i selectivitat. Per a compostos polars, la tècnica més usada és la cromatografia de líquids (LC), en mode de fase invertida (RPLC) usant habitualment una columna de C₁₈.^{19,20} El detector més emprat és un detector d'espectrometria de masses (LC-MS o LC-MS/MS), concretament el més habitual és amb l'analitzador triple quadrupol.^{11,19-23}

1.1. Mostreig

Per a la determinació de fàrmacs i drogues en el medi aquàtic, com ja s'ha comentat, els mètodes analítics inclouen una etapa de mostreig. Aquesta etapa té una gran importància, ja que els errors comesos en aquesta etapa són completament irreversibles.²⁴ Tal com ja s'ha comentat, existeixen dues metodologies de mostreig, el mostreig actiu i el mostreig passiu.

1.1.1. Mostreig actiu

El mostreig actiu es basa a recollir un volum de mostra (normalment igual o superior a 1 L) en una localització i un temps concret i es transporta fins al laboratori on aquesta és analitzada mitjançant les tècniques corresponents. El mostreig pot ser puntual, és a

dir, es mostreja en un moment determinat o també es pot fer un mostreig integrat, en el qual es recull mostra en diferents moments durant un període de temps fixat.^{25,26}

Els principals avantatges del mostreig actiu és la senzilla la metodologia i el baix cost. D'altra banda, aquest sistema de mostreig presenta algunes limitacions com ara la necessitat d'utilitzar elevats volums de mostra per poder determinar compostos a baixes concentracions o nivell traça; l'obtenció de resultats poc representatius, ja que un increment puntual de la concentració dels anàlits pot alterar els resultats; la necessitat d'utilitzar posteriorment tècniques de tractament de la mostra, les quals requereixen metodologies llargues i tedioses, les quals poden ser una important font d'error. Tot i aquests desavantatges, aquest sistema de mostreig és el més utilitzat actualment.^{27,28}

1.1.2. Mostreig passiu

Una alternativa al mostreig actiu que ha guanyat interès els últims anys, és el mostreig passiu. Els principals avantatges d'aquests sistemes són el baix cost, la senzilla utilització dels sistemes, l'obtenció de concentracions integrades en el temps, la retenció directa dels contaminants, la reducció o eliminació de dissolvents orgànics. D'altra banda, aquests sistemes presenten alguns inconvenients, ja que aquests no permeten determinar concentracions puntuals de contaminants o que per a poder determinar la concentració, s'ha d'avaluar la retenció de cadascun dels compostos de manera individual.^{24,26,28-31}

Existeixen una gran varietat de sistemes de mostreig, cadascun amb uns avantatges específics. Per aquest motiu, en el moment de desenvolupar o seleccionar un sistema de mostreig s'han de tenir en compte els compostos que es volen determinar i les seves propietats fisicoquímiques, els temps de mostreig, el medi i/o la matriu de mostreig i el tipus de mesura que es vol determinar. Alguns dels sistemes de mostreig més utilitzats són els mostrejadors passius ceràmics (CPS, de l'anglès *Ceramic passive samplers*)^{29,32}, els mostrejadors integradors de compostos orgànics polars (POCIS, de l'anglès *Polar Organic Chemical Integrative Sampler*)^{27,30,31,33}, els ChemCatcher^{27,31,34}, els dispositius passius de membrana semipermeable (SPMDs, de l'anglès *Passive semipermeable membrane devices*)^{31,35} i els films prims de difusió (DGT, de l'anglès *Diffusive Gradient in Thin Films*).^{27,36} Dels sistemes de mostreig passius esmentats, en aquest treball s'han avaluat els mostrejadors passius ceràmics (CPS).

1.1.2.1. Mostrejadors passius ceràmics

Els mostrejadors passius ceràmics es basen en una membrana ceràmica amb forma cilíndrica que actua com a barrera de difusió i permet un flux lliure dels compostos entre el medi extern i un sorbent que és trobat situat al seu interior, com s'observa en la Figura 2, de manera que els compostos hi queden retinguts.^{32,37}

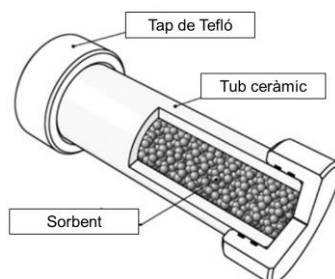


Figura 2. Esquema d'un mostrejador CPS.³⁸

Un dels factors determinants d'aquests sistemes de mostreig és la difusibilitat (De) dels compostos, aquest paràmetre depèn de les característiques de la membrana ceràmica: porositat, dimensions, mida i gruix de la membrana.³⁸ D'altra banda, un altre factor determinant és la velocitat de mostreig (Rs , de l'anglès *Sampling rate*) i factors ambientals com la temperatura, el pH i les condicions hidrodinàmiques poden afectar aquest paràmetre.²⁷ Valors elevats de De impliquen un flux lliure dels compostos cap al sorbent del mostrejador. Pel que fa a la Rs , un valor elevat d'aquest paràmetre implica una concentració elevada dels compostos en el sorbent. Altres paràmetres com la polaritat, la solubilitat dels compostos, el tipus d'aigua analitzada influeixen en la capacitat de retenció dels compostos en el sorbent. Per aquest motiu, s'ha de realitzar un calibratge al laboratori per a cadascun dels compostos de manera individual, en el qual es determina la De , la Rs i la k (pendent de la relació concentració-temps).³²

Tenint en compte que els mostrejadors ceràmics utilitzats treballen amb una difusió controlada, gràcies a la seva membrana porosa, inert i rígida, es pot descriure la difusió mitjançant la primera llei de Fick's (Equació 1) en la qual J_s és el flux de massa del solut i $\left(\frac{\Delta C_s}{\Delta x}\right)$ és el gradient de concentració.^{32,39}

Equació 1

$$J_s = -De \left(\frac{\Delta C_s}{\Delta x} \right)$$

A l'interior de la membrana ceràmica s'hi diposita un sorbent, el qual, si actua de manera eficient, els compostos que entren a l'interior del mostrejador hi queden retinguts, provocant que la concentració d'anàlits a la solució a l'interior del mostrejador sigui igual a 0, ja que tots els compostos seran retinguts. Aquest fet indica que el gradient de concentració és constant, per tant, la difusió és proporcional a l'àrea de la membrana (A). Tenint en compte aquest fet, la massa acumulada al sorbent ($M(t)$) es pot calcular mitjançant l'Equació 2, en la qual C_w és la concentració dels compostos en la solució externa; L es correspon al gruix de la membrana; A és el valor de l'àrea de la membrana; i t el temps. La constant k es pot calcular a partir de De , C_w , L i A i és correspon amb el pendent que s'obté en representar la massa adsorbida respecte al temps.^{32,39,40}

Equació 2

$$M(t) = \frac{De * C_w}{L} * A * t = k * t$$

D'altra banda, per a calcular Rs s'utilitza l'Equació 3.

Equació 3

$$Rs = \frac{k}{C_w} = \frac{De * A}{L}$$

Finalment, un cop conegudes aquestes constants, es podrà calcular la concentració de contaminants en l'aigua mitjançant l'Equació 4.

Equació 4

$$[\text{Concentració del compost}] = \frac{M(t)}{R_s * t}$$

Darrerament, s'han desenvolupat diferents tipus de mostrejadors ceràmics els quals es poden classificar en funció de la mida dels porus de la membrana ceràmica. Els tres més utilitzats són els mostrejadors passius amb macroporos ceràmics (MCPS), els mostrejadors passius amb superporos ceràmics (SCPS) i els mostrejadors passius amb porus ceràmics (PCPS).^{29,32}

Els MCPS són mostrejadors amb una elevada porositat i una membrana molt fina. Aquests mostrejadors s'usen per a realitzar mostrejos durant períodes de temps molt curts, com poden ser 24 hores o mostrejos setmanals, en mostres d'aigües brutes, com les aigües residuals.²⁹

Els SCPS són mostrejadors amb una elevada porositat que s'usen en mostrejos de temps intermedi, com poden ser els mostrejos setmanals. Aquests mostrejadors s'utilitzen per a la determinació de contaminants en aigües de riu o aigües marines properes a la costa.²⁹

Els PCPS són mostrejadors amb una porositat intermèdia molt emprats per determinar contaminants orgànics en concentracions baixes en aigües subterrànies o aigües marines. Aquests mostrejadors s'utilitzen quan els temps de mostreig són molt elevats, és a dir durant mesos o anys.²⁹

Gràcies a la gran varietat de tipus d'aigua en què es poden fer servir els mostrejadors CPS, les seves aplicacions són tals com: monitoratge de contaminants prioritari en aigües superficials o de contaminants desconeguts, control de fàrmacs i pesticides en aigües de sortida de EDARs i aigües de consum, etc.²⁹

Un cop finalitzat el mostreig i els compostos han estat retinguts en el sorbent, cal eluir-los del sorbent de forma similar com es fa en la SPE. El mètode d'elució més habitual consisteix en una elució dispersiva.³² Una altra metodologia menys utilitzada, consisteix a empaquetar el sorbent en un cartutx i eluir-ne els compostos seguint el mateix procediment que s'utilitzaria en una extracció SPE.⁴¹ Després de l'elució, finalment s'analitzen els extractes amb la tècnica analítica escollida.

1.2. Tractament de mostra

Com s'ha comentat anteriorment, el mètode de mostreig més utilitzat actualment és el mostreig actiu, el qual habitualment va precedit d'una etapa de tractament de mostra. L'objectiu de les tècniques de tractament de mostra, és realitzar una extracció dels compostos presents en la matriu, concentrar-los i intentar eliminar altres compostos presents a la matriu, prèviament a la realització de l'anàlisi. Algunes de les tècniques de tractament de mostra més utilitzades per a la determinació de fàrmacs o drogues en matrius aquoses són l'extracció en fase sòlida (SPE)^{15,16}, la microextracció en fase sòlida (SPME)¹⁷ o l'extracció per barra magnètica agitadora també coneguda com a *stir bar sorptive extraction* (SBSE).¹⁸

1.2.1. Extracció en fase sòlida

De les tècniques esmentades anteriorment, la més utilitzada és la SPE, ja que permet concentrar els anàlits presents en mostres líquides i al mateix temps netejar la matriu complexa i eliminar-ne les interferències. El principal avantatge d'aquesta tècnica recau en l'elevada varietat de sorbents comercials que existeixen, fet que permet realitzar extraccions selectives, amb una metodologia senzilla i s'obtenen recuperacions elevades fent ús de baixes quantitats de dissolvent orgànic.^{42,43}

Per tal d'obtenir resultats òptims mitjançant la SPE, s'han de seleccionar i optimitzar diferents paràmetres, els quals variaran en funció del sorbent seleccionat i de la matriu que es vol analitzar. Els diferents paràmetres que s'han de seleccionar i optimitzar són: el tipus i la quantitat de sorbent, el qual depèn dels compostos o família de compostos que es vol determinar i la matriu en la qual es troben; el pH de la mostra; el volum de càrrega, ja que es busca treballar amb el volum més elevat possible, per tal d'augmentar el factor de concentració, sense superar el volum de ruptura dels compostos; el volum i solvent de neteja, ja que sempre que sigui possible s'afegeix una etapa de neteja per tal d'eliminar possibles interferències presents a la matriu i s'aconsegueix fer l'extracció més selectiva, el volum òptim de la qual és el volum de solvent més elevat sense que es produeixin pèrdues dels compostos d'interès; el volum i solvent d'elució, es considera òptim el volum mínim amb el qual s'elueixen tots els compostos.

Tal com s'ha comentat anteriorment, actualment hi ha una gran varietat de sorbents i per realitzar una extracció òptima s'ha de seleccionar el sorbent més adequat. Alguns dels sorbents més utilitzats són els de fase invertida o els de mode mixt.

D'una banda, els sorbents de fase invertida, permeten retenir els compostos mitjançant interaccions hidrofòbiques i permeten retenir compostos apolars. Inicialment, aquests sorbents eren de base de sílice funcionalitzats amb grups C₈ i C₁₈, però s'obtenien recuperacions baixes i eren inestables a pH extrems. Posteriorment és van desenvolupar els sorbents amb base de carbó, amb aquests sorbents és van millorar les recuperacions però apareixen problemes per a l'elució d'alguns compostos.⁴⁴

Per a millorar els problemes d'aquests sorbents, es van desenvolupar els sorbents de base polimèrica, els quals utilitzaven una base hidrofòbica de poliestirè-divinilbenze (PS-DVB), que augmenten considerablement la retenció, però no de manera selectiva.⁴⁴ Per a l'extracció de compostos més polars, es van afegir a l'estructura dels sorbents grups polars. Dins el grup dels sorbents polimèrics de fase invertida, un dels més utilitzats és l'Oasis HLB (Waters) el qual permet extreure satisfactòriament compostos polars de diferents característiques.⁴⁵

Per tal d'augmentar la selectivitat dels sorbents i mantenir l'elevada capacitat, es van desenvolupar els sorbents de mode mixt.⁴⁴ Els sorbents de mode mixt, normalment, són sorbents amb base polimèrica d'intercanvi iònic en els quals hi ha funcionalitzat grups d'intercanvi iònic, fet que permet que els compostos es retinguin mitjançant interaccions hidrofòbiques i mitjançant interaccions iòniques gràcies als grups catiònics o aniònics presents en la seva estructura. Aquests sorbents permeten realitzar extraccions més selectives gràcies a les diferents interaccions que es poden establir entre el sorbent i els compostos iònics o ionitzables. Aquesta selectivitat es potencia incloent una etapa de neteja durant l'extracció en la que s'elimina aquells compostos que no s'han retingut per interaccions iòniques.

En el grup dels sorbents de mode mixt es poden diferenciar quatre tipus de sorbents en funció del grup d'intercanvi iònic que el funcionalitzi: d'intercanvi catiònic fort (SCX), d'intercanvi catiònic feble (WCX), d'intercanvi aniònic fort (SAX) i d'intercanvi aniònic feble (WAX).⁴⁶

Els sorbents SCX tenen una estructura polimèrica en la qual hi ha units grups aniònics, tal com s'observa a la Figura 3, els quals són grups sulfònics. El grup aniònic permet establir una interacció iònica amb els compostos catiònics presents a la matriu, mentre que altres compostos queden retinguts mitjançant interaccions hidrofòbiques amb l'estructura polimèrica del sorbent. Aquests sorbents permeten introduir una etapa de neteja a l'extracció mitjançant un solvent orgànic (metanol o acetonitril) amb l'objectiu d'eliminar les interaccions hidrofòbiques que s'estableixen entre el sorbent i algunes interferències presents a la matriu. Gràcies a l'etapa de neteja, s'aconsegueix realitzar una extracció més selectiva per a compostos bàsics, ja que aquests estan retinguts iònicament i no s'elueixen en l'etapa de neteja. Actualment, hi ha una gran varietat d'empreses comercialitzant aquests sorbents, alguns dels més representatius són l'Oasis MCX (Waters), Sampli Q-SCX (Agilent Technologies), Strata X-C (Phenomenex), etc.^{44,46}

Els sorbents SAX, tal com s'observa a la Figura 3, tenen grups catiònics a l'estructura polimèrica i els més utilitzats són amines quaternàries. En aquests sorbents, els compostos poden quedar retinguts mitjançant interaccions aniòniques i mitjançant interaccions hidrofòbiques. D'altra banda, es pot afegir una etapa de neteja per millorar la selectivitat de l'extracció per a compostos àcids. Alguns dels sorbents més utilitzats són l'Oasis MAX (Waters), el Bond Elut SAX (Agilent Technologies), Sepra SAX (Phenomenex), etc.^{44,46}

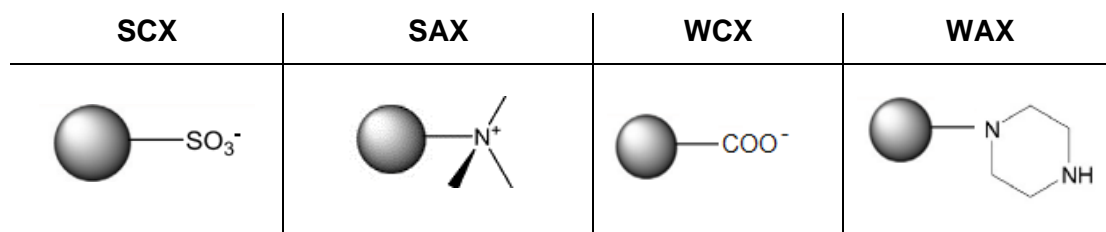


Figura 3. Estructura sorbents SCX, SAX, WCX i WAX

En els sorbents WCX, els grups iònics són àcids carboxílics, tal com s'observa a la Figura 3. Aquest grup en funció del pH es pot trobar en forma aniònica o neutre, aquest fet permet realitzar una extracció molt selectiva dels compostos bàsics en mostres molt complexes. Els sorbents més comercialitzats són l'Oasis WCX (Waters), el Strata X-WC (Phenomenex), etc.^{44,46}

Els sorbents WAX, tal com s'observa a la Figura 3, tenen amines secundàries o terciàries. L'amina present en l'estructura del sorbent, en funció del pH de treball es trobarà en la seva forma protonada o en la seva forma neutra, permetent que l'extracció sigui més selectiva per a compostos àcids. Alguns dels sorbents més representatius són l'Oasis WAX (Waters) o el Strata X-AC (Phenomenex) entre d'altres.^{44,46}

2. Objectius

L'objectiu general d'aquest treball és desenvolupar mètodes basats en un mostreig passiu i actiu per a la determinació d'un conjunt de drogues i fàrmacs en aigües ambientals.

A conseqüència d'aquest objectiu general, s'han establert els següents objectius específics:

- Desenvolupar i validar un mètode cromatogràfic per a la determinació d'un conjunt de fàrmacs, drogues il·lícites i alguns dels seus metabòlits.
- Optimitzar i validar un mètode selectiu basat en una extracció en fase sòlida per a la determinació d'aquest conjunt de fàrmacs, drogues il·lícites i alguns dels seus metabòlits.
- Avaluar un mètode basat en un mostreig passiu per a la determinació d'un conjunt de fàrmacs, drogues il·lícites i alguns dels seus metabòlits.

3. Bibliografia

- (1) 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. Emerging Pollutants in the Environment: A Challenge for Water Resource Management. *International Soil and Water Conservation Research* **2015**, 3 (1), 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.iswcr.2015.03.002>.
- (2) Dey, S.; Bano, F.; Malik, A. *Pharmaceuticals and Personal Care Product (PPCP) Contamination-a Global Discharge Inventory*, Elsevier Inc., **2019**. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00001-9>.
- (3) Archer, E.; Petrie, B.; Kasprzyk-Hordern, B.; Wolfaardt, G. M. The Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs), Endocrine Disrupting Contaminants (EDCs), Metabolites and Illicit Drugs in a WWTW and Environmental Waters. *Chemosphere* **2017**, 174, 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.101>.
- (4) Stuart, M.; Lapworth, D.; Crane, E.; Hart, A. Review of Risk from Potential Emerging Contaminants in UK Groundwater. *Science of the Total Environment* **2012**, 416, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>.
- (5) Barroso, P. J.; Santos, J. L.; Martín, J.; Aparicio, I.; Alonso, E. Emerging Contaminants in the Atmosphere: Analysis, Occurrence and Future Challenges. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **2019**, 49 (2), 104–171. <https://doi.org/10.1080/10643389.2018.1540761>.
- (6) Tran, N. H.; Reinhard, M.; Khan, E.; Chen, H.; Nguyen, V. T.; Li, Y.; Goh, S. G.; Nguyen, Q. B.; Saeidi, N.; Gin, K. Y. H. Emerging Contaminants in Wastewater, Stormwater Runoff, and Surface Water: Application as Chemical Markers for Diffuse Sources. *Science of the Total Environment* **2019**, 676, 252–267. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.160>.
- (7) García Valverde, M.; Martínez Bueno, M. J.; Gómez-Ramos, M. M.; Aguilera, A.; Gil García, M. D.; Fernández-Alba, A. R. Determination Study of Contaminants of Emerging Concern at Trace Levels in Agricultural Soil. A Pilot Study. *Science of the Total Environment* **2021**, 782, 146759. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146759>.
- (8) Huerta, B.; Rodríguez-Mozaz, S.; Barceló, D. Pharmaceuticals in Biota in the Aquatic Environment: Analytical Methods and Environmental Implications. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2012**, 404 (9), 2611–2624. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6144-y>.
- (9) Kafaei, R.; Papari, F.; Seyedabadi, M.; Sahebi, S.; Tahmasebi, R.; Ahmadi, M.; Sorial, G. A.; Asgari, G.; Ramavandi, B. Occurrence, Distribution, and Potential Sources of Antibiotics Pollution in the Water-Sediment of the Northern Coastline of the Persian Gulf, Iran. *Science of the Total Environment* **2018**, 627, 703–712. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.305>.
- (10) O'Flynn, D.; Lawler, J.; Yusuf, A.; Parle-Mcdermott, A.; Harold, D.; Mc Cloughlin, T.; Holland, L.; Regan, F.; White, B. A Review of Pharmaceutical Occurrence and Pathways in the Aquatic Environment in the Context of a Changing Climate and the COVID-19 Pandemic. *Analytical Methods* **2021**, 13 (5), 575–594. <https://doi.org/10.1039/d0ay02098b>.
- (11) Pedrouzo, M.; Borrull, F.; Pocurull, E.; Marcé, R. M. Presence of Pharmaceuticals and Hormones in Waters from Sewage Treatment Plants. *Water, Air, and Soil Pollution* **2011**, 217 (1–4), 267–281. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0585-8>.
- (12) Tegegne, B.; Chandravanshi, B. S.; Zewge, F.; Chimuka, L. Solid-Phase Optimisation for Simultaneous Determination of Thirteen Pharmaceuticals in Ethiopian Water Samples

- with HPLC-DAD Detection: An Initial Assessment. *Environmental Monitoring and Assessment* **2021**, 193 (5). <https://doi.org/10.1007/s10661-021-08999-y>.
- (13) Ginebreda, A.; Guasch, H.; de Alda, M. J. L.; Romaní, A. M.; Sabater, S.; Barceló, D.; Muñoz, I.; López-Doval, J. C.; Ricart, M.; Villagrana, M.; Brix, R.; Geiszinger, A. Bridging Levels of Pharmaceuticals in River Water With Biological Community Structure in the Llobregat River Basin (Northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, 28 (12), 2706–2714.
 - (14) Cleuvers, M. Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicology Letters* **2003**, 142 (3), 185–194. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00068-7).
 - (15) Andrade-Eiroa, A.; Canle, M.; Leroy-Cancellieri, V.; Cerdà, V. Solid-Phase Extraction of Organic Compounds: A Critical Review (Part I). *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2016**, 80, 641–654. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.08.015>.
 - (16) Andrade-Eiroa, A.; Canle, M.; Leroy-Cancellieri, V.; Cerdà, V. Solid-Phase Extraction of Organic Compounds: A Critical Review. Part II. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2016**, 80, 655–667. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.08.014>.
 - (17) Jalili, V.; Barkhordari, A.; Ghiasvand, A. A Comprehensive Look at Solid-Phase Microextraction Technique: A Review of Reviews. *Microchemical Journal* **2020**, 152 (July 2019), 104319. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104319>.
 - (18) He, M.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Zang, L.; Chen, B.; Hu, B. Stir Bar Sorptive Extraction and Its Application. *Journal of Chromatography A* **2021**, 1637, 461810. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461810>.
 - (19) Tran, N. H.; Chen, H.; Do, T. van; Reinhard, M.; Ngo, H. H.; He, Y.; Gin, K. Y. H. Simultaneous Analysis of Multiple Classes of Antimicrobials in Environmental Water Samples Using SPE Coupled with UHPLC-ESI-MS/MS and Isotope Dilution. *Talanta* **2016**, 159, 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.06.006>.
 - (20) Pozo, O. J.; Guerrero, C.; Sancho, J. V.; Ibáñez, M.; Pitarch, E.; Hogendoorn, E.; Hernández, F. Efficient Approach for the Reliable Quantification and Confirmation of Antibiotics in Water Using On-Line Solid-Phase Extraction Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2006**, 1103 (1), 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.10.073>.
 - (21) Lacey, C.; McMahon, G.; Bones, J.; Barron, L.; Morrissey, A.; Tobin, J. M. An LC-MS Method for the Determination of Pharmaceutical Compounds in Wastewater Treatment Plant Influent and Effluent Samples. *Talanta* **2008**, 75 (4), 1089–1097. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.011>.
 - (22) Hernández, F.; Ibáñez, M.; Bade, R.; Bijlsma, L.; Sancho, J. v. Investigation of Pharmaceuticals and Illicit Drugs in Waters by Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2014**, 63, 140–157. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.08.003>.
 - (23) Vazquez-Roig, P.; Blasco, C.; Picó, Y. Advances in the Analysis of Legal and Illegal Drugs in the Aquatic Environment. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2013**, 50, 65–77. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.008>.
 - (24) Górecki, T.; Namienik, J. Passive Sampling. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2002**, 21 (4), 276–291. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(02\)00407-7](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(02)00407-7).
 - (25) Čelić, M.; Gros, M.; Farré, M.; Barceló, D.; Petrović, M. Pharmaceuticals as Chemical Markers of Wastewater Contamination in the Vulnerable Area of the Ebro Delta (Spain). *Science of the Total Environment* **2019**, 652, 952–963. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.290>.

- (26) Coes, A. L.; Paretti, N. v.; Foreman, W. T.; Iverson, J. L.; Alvarez, D. A. Sampling Trace Organic Compounds in Water: A Comparison of a Continuous Active Sampler to Continuous Passive and Discrete Sampling Methods. *Science of the Total Environment* **2014**, *473–474*, 731–741. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.082>.
- (27) Gong, X.; Li, K.; Wu, C.; Wang, L.; Sun, H. Passive Sampling for Monitoring Polar Organic Pollutants in Water by Three Typical Samplers. *Trends in Environmental Analytical Chemistry* **2018**, *17* (January), 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2018.01.002>.
- (28) Jones, L.; Ronan, J.; McHugh, B.; McGovern, E.; Regan, F. Emerging Priority Substances in the Aquatic Environment: A Role for Passive Sampling in Supporting WFD Monitoring and Compliance. *Analytical Methods* **2015**, *7* (19), 7976–7984. <https://doi.org/10.1039/c5ay01059d>.
- (29) Lacorte, S.; Franquet-Griell, H.; Silva, J.; Orera, V. M. Experience and Lessons Learnt in the Design, Fabrication and Deployment of Ceramic Passive Samplers for Contaminant Monitoring in Water. *Boletín de la Sociedad Espanola de Ceramica y Vidrio* **2021**, *61*, S50–S59. <https://doi.org/10.1016/j.bsecv.2021.09.010>.
- (30) Magi, E.; di Carro, M.; Mirasole, C.; Benedetti, B. Combining Passive Sampling and Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Pharmaceuticals and Other Emerging Pollutants in Drinking Water. *Microchemical Journal* **2018**, *136*, 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.10.029>.
- (31) Seethapathy, S.; Górecki, T.; Li, X. Passive Sampling in Environmental Analysis. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1184* (1–2), 234–253. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.07.070>.
- (32) Franquet-Griell, H.; Pueyo, V.; Silva, J.; Orera, V. M.; Lacorte, S. Development of a Macroporous Ceramic Passive Sampler for the Monitoring of Cytostatic Drugs in Water. *Chemosphere* **2017**, *182*, 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.05.051>.
- (33) Alvarez, D. A.; Petty, J. D.; Huckins, J. N.; Jones-Lepp, T. L.; Getting, D. T.; Goddard, J. P.; Manahan, S. E. Development of a Passive, in Situ, Integrative Sampler for Hydrophilic Organic Contaminants in Aquatic Environments. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2004**, *23* (7), 1640–1648. <https://doi.org/10.1897/03-603>.
- (34) Greenwood, R.; Mills, G. A.; Vrana, B.; Allan, I.; Aguilar-Martínez, R.; Morrison, G. Chapter 9 Monitoring of Priority Pollutants in Water Using Chemcatcher Passive Sampling Devices. *Comprehensive Analytical Chemistry* **2007**, *48* (06), 199–229. [https://doi.org/10.1016/S0166-526X\(06\)48009-0](https://doi.org/10.1016/S0166-526X(06)48009-0).
- (35) Augulyte, L.; Bergqvist, P. A. Estimation of Water Sampling Rates and Concentrations of PAHs in a Municipal Sewage Treatment Plant Using SPMDs with Performance Reference Compounds. *Environmental Science and Technology* **2007**, *41* (14), 5044–5049. <https://doi.org/10.1021/es070054+>.
- (36) Zhang, H.; Davison, W. Performance Characteristics of Diffusion Gradients in Thin Films for the in Situ Measurement of Trace Metals in Aqueous Solution. *Analytical Chemistry* **1995**, *67* (19), 3391–3400. <https://doi.org/10.1021/ac00115a005>.
- (37) Studart, A. R.; Gonzenbach, U. T.; Tervoort, E.; Gauckler, L. J. Processing Routes to Macroporous Ceramics: A Review. *Journal of the American Ceramic Society* **2006**, *89* (6), 1771–1789. <https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2006.01044.x>.
- (38) Kot-Wasik, A.; Zabiegała, B.; Urbanowicz, M.; Dominiak, E.; Wasik, A.; Namieśnik, J. Advances in Passive Sampling in Environmental Studies. *Analytica Chimica Acta* **2007**, *602* (2), 141–163. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.09.013>.
- (39) Martin, H.; Patterson, B. M.; Davis, G. B.; Grathwohl, P. Field Trial of Contaminant Groundwater Monitoring: Comparing Time-Integrating Ceramic Dosimeters and

- Conventional Water Sampling. *Environmental Science and Technology* **2003**, *37* (7), 1360–1364. <https://doi.org/10.1021/es026067z>.
- (40) Orera, V. M.; Silva, J.; Franquet-Griell, H.; Lacorte, S. Design and Characterization of Macroporous Alumina Membranes for Passive Samplers of Water Contaminants. *J Eur Ceram Soc* **2018**, *38* (4), 1853–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2017.12.012>.
- (41) Cristale, J.; Katsoyiannis, A.; Chen, C.; Jones, K. C.; Lacorte, S. Assessment of Flame Retardants in River Water Using a Ceramic Dosimeter Passive Sampler. *Environmental Pollution* **2013**, *172*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.08.014>.
- (42) Madikizela, L. M.; Ncube, S.; Chimuka, L. Recent Developments in Selective Materials for Solid Phase Extraction. *Chromatographia* **2019**, *82* (8), 1171–1189. <https://doi.org/10.1007/s10337-018-3644-8>.
- (43) Buszewski, B.; Szultka, M. Past, Present, and Future of Solid Phase Extraction: A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **2012**, *42* (3), 198–213. <https://doi.org/10.1080/07373937.2011.645413>.
- (44) Fontanals, N.; Borrull, F.; Marcé, R. M. Overview of Mixed-Mode Ion-Exchange Materials in the Extraction of Organic Compounds. *Analytica Chimica Acta* **2020**, *1117*, 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.03.053>.
- (45) Dean, J. R. *Extraction Techniques in Analytical Sciences*; 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470682494>.
- (46) Fontanals, N.; Marcé, R. M.; Borrull, F.; Cormack, P. A. G. Mixed-Mode Ion-Exchange Polymeric Sorbents: Dual-Phase Materials That Improve Selectivity and Capacity. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **2010**, *29* (7), 765–779. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.03.015>.