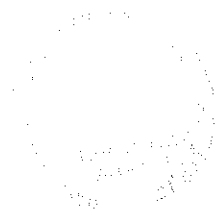


PROBLEMÁTICA ASOCIADA A LA PRESENCIA DE METABOLITOS Y PRODUCTOS DE TRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS EN LAS AGUAS DEL ENTORNO MEDITERRÁNEO

Noviembre 2018



EQUIPO DE TRABAJO

Dr. FÉLIX HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Dr. IGNACIO MORELL EVANGELISTA

Dra. MARÍA IBÁÑEZ MARTÍNEZ

Instituto Universitario de Plaguicides y Aguas
Universitat Jaume I

Índice

1. Los fármacos en el medio ambiente.....	5
2. Problemática asociada a los metabolitos y productos de transformación.....	7
3. Antecedentes sobre presencia de metabolitos de fármacos en aguas: caso particular del área mediterránea.....	8
4. Estudios de degradación de fármacos	11
5. Tendencias analíticas y retos futuros	14
6. Conclusiones y recomendaciones.....	15
7. Referencias.....	17

Desde hace más de una década, el Instituto Universitario de Plaguicidas y Aguas (IUPA) de la Universitat Jaume I (UJI) investiga la presencia de contaminantes emergentes (CE) en aguas residuales y superficiales mediante diferentes proyectos de investigación regionales, nacionales como europeos. El IUPA, en el año 2004, fue pionero en la Comunidad Valenciana, con un proyecto de investigación en el que se abordaba esta problemática (*Identificación, cuantificación y confirmación de nuevos contaminantes (fármacos y hormonas) en muestras de aguas mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem*, Generalitat Valenciana, 2004).

Los resultados de los proyectos de investigación en esta línea de trabajo se han plasmado en 30 artículos científicos publicados en revistas internacionales especializadas de alto impacto (Analytical Chemistry, Journal of Chromatography A, Science of the Total Environment, Chemosphere, Water Reserach, etc), así como la elaboración de varias tesis doctorales. Todos estos logros han consolidado al IUPA como referente, tanto a nivel nacional como internacional, en el estudio de contaminantes emergentes en aguas medioambientales y residuales.

La problemática general asociada a los contaminantes emergentes, en particular en lo relativo a presencia y comportamiento de productos farmacéuticos y sus metabolitos en las aguas residuales depuradas, constituye uno de los mayores obstáculos para alcanzar el buen estado ecológico de las masas de agua, tanto superficiales como subterráneas y aguas de transición. Desde el punto de vista científico-tecnológico, el estudio de productos farmacéuticos presenta gran complejidad y requiere avanzar respecto a las capacidades actuales, tanto en técnicas analíticas de identificación, como en la mejora de la eliminación de estos compuestos en plantas de tratamiento de aguas residuales, y en el estudio de su comportamiento en el medio ambiente, teniendo en cuenta no sólo los propios fármacos sino también sus productos de transformación/metabolismo.

En 2017, el IUPA llevó a cabo el proyecto titulado "*Estado del arte sobre la presencia de productos farmacéuticos y sus metabolitos en los efluentes de las aguas residuales urbanas*", también enmarcado en el convenio entre la Generalitat Valenciana, a través de la Consejería de Agricultura, Medio Ambiente, Cambio Climático y Desarrollo Rural, y la UJI de Castelló.

El trabajo se centró en la revisión de las diferentes investigaciones realizadas desde 2008 hasta 2017 sobre la presencia de fármacos y hormonas en distintos tipos de aguas: efluentes de depuradora, aguas superficiales (ríos principalmente), aguas subterráneas y en algún caso, aguas de red (aguas de grifo). En este estudio se presentó amplia información sobre detecciones y cuantificaciones de fármacos y hormonas en aguas del entorno mediterráneo. Para cada compuesto se incluyó su estructura, el tipo de agua analizada (superficial, subterránea o de depuradora) y la localización geográfica del punto de muestreo (área o región, y país), la frecuencia de detección, el rango de concentraciones encontrado y finalmente la referencia bibliográfica del artículo que lo menciona.

Del trabajo realizado se dedujo que son numerosos los fármacos presentes en las aguas de efluentes urbanos, y se destacaron algunos compuestos o familias de compuestos relevantes que deberían ser objeto de control periódico, por su frecuente presencia en las aguas.

Hay que destacar que, si bien los fármacos están presentes en las aguas, muy poco se sabe sin embargo sobre sus metabolitos y/o productos de transformación/degradación. Algunas publicaciones recientes indican que los fármacos encontrados en las aguas son tan sólo la punta del iceberg en lo relativo a la problemática ambiental asociada al consumo de productos farmacéuticos. Por ello, en el presente proyecto propuesto para el ejercicio 2018, se pretende profundizar en esta problemática, presentando un estudio detallado sobre los antecedentes relativos a metabolitos y TPs de fármacos en las aguas y sobre la problemática analítica y ambiental asociada a estos compuestos.

La problemática abordada es compleja y objeto de preocupación creciente en la sociedad actual debido al elevado consumo de fármacos y a su presencia casi ubicua en las aguas. Por otro lado, el IUPA tiene capacidad demostrada, a través de sus investigaciones, publicaciones y proyectos en la última década, para abordar esta problemática, tanto en su vertiente puramente analítica, basada en el uso de acoplamiento instrumental cromatografía/espectrometría de masas, como en los aspectos medioambientales.

En el presente informe se presenta el trabajo realizado en el marco del convenio entre la Consellería de Agricultura, Medio Ambiente, Cambio Climático y Desarrollo Rural y la Universitat Jaume I de Castellón para la ejecución, en el ejercicio 2018, de proyectos de investigación aplicados a recursos hídricos en la Comunidad Valenciana". El trabajo lleva por título "*Problemática asociada a la presencia de metabolitos y productos de transformación de fármacos en las aguas del entorno mediterráneo*" y se puede considerar como un complemento y/o ampliación del realizado en el convenio de 2017.

1. Los fármacos en el medio ambiente

Se estima que hoy en día se utilizan como fármacos aproximadamente 3000 sustancias diferentes, incluyendo analgésicos, antibióticos, antidiabéticos, betabloqueantes, anticonceptivos, reguladores de lípidos, antidepresivos y fármacos para la impotencia. Sin embargo, la mayoría de estudios ambientales se han centrado en una pequeña parte de estos compuestos (Rodríguez-Narváez, 2017).

Aunque los productos farmacéuticos han estado presentes en el agua durante décadas, sus niveles en el medio ambiente sólo han comenzado a ser cuantificados y reconocidos como potencialmente peligrosos para los ecosistemas a partir del año 2000 aproximadamente (Kolpin et al., 2002). El desarrollo de nuevas técnicas analíticas (principalmente, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)) ha permitido la detección de concentraciones extremadamente bajas (ng/L) en aguas residuales (Kanda et al., 2003; Hernández et al., 2007), así como en aguas superficiales y subterráneas (Boyd et al., 2003; Drewes et al., 2003). Los avances en la instrumentación analítica han permitido descubrir muchos de estos compuestos y sus metabolitos en las aguas, pues sus bajas concentraciones, junto con la dificultad de llevar a cabo una identificación fiable, dificultan enormemente los análisis, especialmente en muestras complejas como las aguas residuales. Los acoplamientos cromatografía/espectrometría de masas de alta y baja resolución son imprescindibles en este campo, y su importancia ha sido destacada en la literatura científica (Hernández et al., 2014; 2018a; 2018b).

El consumo de fármacos aumenta cada año. Se estima que en 2016, la venta de fármacos ascendió a 967 billones de dólares, de los cuales 201 billones correspondían a la Unión Europea (<https://www.statista.com/statistics/272181/world-pharmaceutical-sales-by-region/>). No se pueden negar los efectos positivos para la salud y la necesidad de su consumo para mejorar nuestra calidad de vida, pero junto a estos aspectos positivos, puede existir también un problema asociado a un consumo excesivo y a la falta de sistemas adecuados para su eliminación en las plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTP); por ello, su presencia en las aguas podría llegar a convertirse en un problema mundial si no se toman las medidas adecuadas.

Aunque se ha cuestionado si los bajos niveles de concentración (~ng/L) encontrados en el medio ambiente pueden llegar a producir efectos adversos en la vida silvestre o en seres humanos, varios estudios han mostrado el impacto de estas sustancias. Aunque estén presentes a bajas concentraciones, pueden resultar ambientalmente relevantes. Así, por ejemplo, se cree que alrededor del 95% de la población total de buitres en Pakistán (> 95% de la población total) murió a causa del diclofenaco administrado al ganado que posteriormente ingerían las aves necrófagas (Oaks et al., 2004). Otro ejemplo sería la feminización y el colapso de las poblaciones de peces silvestres por niveles extremadamente bajos (por ejemplo, 5-6 ng/L), pero continuos en el tiempo, del compuesto estrogénico EE2 presente en un lago experimental de Ontario, Canadá (Kidd et al., 2007). En cualquier caso, no existe unanimidad en cuanto a los efectos causados a largo plazo, y es especialmente complicado valorar el efecto sinérgico producido por la mezcla de compuestos que se encuentra en las aguas. Por

ello, es necesario ampliar las investigaciones sobre su presencia en el medio ambiente y sus posibles efectos sobre los seres vivos.

Los antibióticos son objeto de especial preocupación, debido a los riesgos asociados al desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos (Keen y Montforts, 2012; Makowska et al., 2016; Manaia et al., 2016). La evaluación de riesgos asociados a estos contaminantes emergentes es una prioridad actual en el campo de las aguas y existe una tendencia creciente favorable a incluir estos compuestos en la legislación sobre calidad de las aguas (Brack et al., 2012; Brack et al., 2017).

La descarga de fármacos y sus metabolitos en el medio ambiente acuático es un proceso que ocurre a nivel mundial. Der Beek et al (Der Beek, 2015) han llevado a cabo una revisión muy completa de la literatura existente, destacando que en 71 países se han detectado productos farmacéuticos. En ese trabajo se reporta que un total de 631 fármacos, tanto de uso en humanos como de uso veterinario, han sido cuantificados por encima del límite de detección. Se concluye que, a nivel mundial, la principal fuente de contaminación es la descarga de aguas residuales urbanas, aunque las emisiones de la industria farmacéutica, la agricultura, y la acuicultura también pueden ser muy importantes a nivel local.

Muchos de estos productos químicos, de uso en el ámbito del hogar, terminan liberándose en nuestras aguas residuales urbanas. Debido a que la mayoría se elimina de manera incompleta en el tratamiento de las aguas residuales, se suelen encontrar concentraciones significativas en los efluentes de las aguas residuales y finalmente pueden llegar a las aguas superficiales (Gracia-Lor, 2012; Bijlsma, 2014). En algunos países se ha llegado a reportar la presencia de productos farmacéuticos y hormonas incluso en el agua potable (Loos et al., 2007, Caldas et al., 2013, Kleywegt et al. 2011; Metcalfe et al., 2010; Servos et al., 2007).

Zonas aisladas, en áreas remotas del planeta, como la Antártida tampoco se ven libres de estos compuestos, pues su uso en las bases científicas o militares hace que estén presentes en las aguas residuales que, al ser tratadas generalmente por sistemas convencionales, no llegan a eliminarlos, con el consiguiente vertido al océano (Hernández et al, 2019; González-Alonso et al, 2017). Esto demuestra que la problemática asociada a la presencia de fármacos en las aguas es un fenómeno a escala mundial, que debe ser abordado también a escala planetaria para prevenir y/o evitar los posibles riesgos y efectos secundarios para el medio ambiente y los seres vivos.

2. Problemática asociada a los metabolitos y productos de transformación

En los últimos años, la presencia de residuos farmacéuticos en el medio ambiente (y especialmente en el medio acuático) ha sido objeto de creciente preocupación, debido a los posibles efectos adversos a largo plazo esperados sobre los organismos acuáticos y terrestres (Hernando et al., 2006a; Rivera-Utrilla, 2013).

Después de su administración, los productos farmacéuticos pueden ser excretados como compuestos inalterados sin transformarse (Hirsch et al., 1999, Calamari et al., 2003) o pueden ser metabolizados mediante reacciones bioquímicas, vía dos rutas: una primera, en la que se producen reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y alquilación; y una segunda ruta, en la que se forman principalmente conjugados tipo glucurónido o sulfato. En el caso de las aminas, también se pueden formar conjugados con grupos acilo o succinilo (Gulde, 2016). Finalmente, terminan excretándose por la orina o bilis en forma de derivados más polares e hidrófilos, ya sea como un único metabolito mayoritario o como una mezcla de múltiples metabolitos (Silverman y Hoffman, 1984, Heberer, 2002a). Todos estos compuestos, fármacos y sus metabolitos, pasan a las aguas residuales, a través de las heces o la orina después de su consumo, y finalmente terminan en el medio ambiente si no son eliminadas de forma eficiente en la plantas de tratamiento.

Los tratamientos convencionales usados en las plantas de tratamiento de agua residual no suelen ser suficientes para mineralizar por completo los fármacos, que en la mayoría de casos se convierten en productos de transformación estables (Ternes 2015). Algunos de estos fármacos también pueden transformarse en el medio ambiente. Esto ocurre típicamente por degradación microbiana, fotólisis e hidrólisis. Este sería, por ejemplo, el caso del descubrimiento de oxipurinol, que se formó por la degradación microbiana del fármaco alopurinol en el tratamiento de aguas residuales (Funke et al., 2015). Los productos de degradación/transformación (TPs) suelen ser más estables en el medio ambiente y pueden encontrarse a menudo a niveles más altos que los compuestos originales. Aunque no es lo habitual, en ocasiones los productos de transformación pueden ser más tóxicos que los propios compuestos de partida (Sang et al., 2014). Los TPs también pueden conservar la actividad para la que fueron diseñados los fármacos originales, como ocurre para algunos TPs de antibióticos, que conservan los grupos químicos centrales que les confieren dicha actividad antimicrobiana.

Los fármacos y sus productos de transformación también pueden reaccionar con desinfectantes usados en el agua potable o en tratamientos de aguas residuales para formar subproductos de desinfección. Entre los ejemplos más típicos se incluye la formación del compuesto carcinógeno nitrosodimetilamina (NDMA) cuando el antibiótico azitromicina reacciona con monoclóramina (Shen y Andrews, 2011) o la formación del compuesto genotóxico yodoacético cuando el compuesto para contraste de imagen médica iopamidol reacciona con cloro (Duirk et al., 2011).

Por todo lo indicado, resulta necesario prestar especial atención a los metabolitos/TPs de los fármacos, pues, aunque necesario, el control, exclusivamente de los fármacos inalterados, puede resultar insuficiente para valorar el impacto sobre el medio ambiente y efectuar la evaluación de riesgos.

3. Antecedentes sobre presencia de metabolitos de fármacos en aguas: caso particular del área mediterránea

En un estudio reciente sobre el papel de la Química Analítica en el campo de la exposición a contaminantes, se ha resaltado la necesidad de investigar la presencia de metabolitos/TPs en las aguas debido al escaso conocimiento existente y a sus posibles efectos negativos sobre la salud pública y el medio ambiente acuático (Hernández, 2018b). En este sentido, es importante remarcar que el número de metabolitos/productos de transformación investigados en aguas sigue siendo muy bajo en comparación con el de número de fármacos, aunque se espera un cambio en esta tendencia en los próximos años.

En el **Anexo I** del presente informe se muestran los datos encontrados sobre presencia de metabolitos/productos de transformación de fármacos en el área Mediterránea en los últimos diez años. Los fármacos se encuentran agrupados por familias, de la siguiente manera:

- Analgésicos/antiinflamatorios (*Tabla 1*)
- Antibióticos (*Tabla 2*)
- Bloqueadores de los canales de calcio (*Tabla 3*)
- Anestésicos (*Tabla 4*)
- Reguladores de lípidos (*Tabla 5*)
- Medicamentos psiquiátricos (*Tabla 6*)
- β -Bloqueantes (*Tabla 7*)
- Inhibidores de la bomba de protones (*Tabla 8*)
- Antihipertensivos (*Tabla 9*)
- Otros fármacos (*Tabla 10*)
- Hormonas (*Tabla 11*)

En cada tabla, se indica el nombre del fármaco, la zona/país de estudio, el tipo de agua analizada, el número de muestras positivas frente al número de muestras analizadas (cuando se dispone de esta información), el rango de concentraciones encontradas, y finalmente la referencia del trabajo.

A continuación, se comentan brevemente cada una de las tablas, resaltando aquellos metabolitos que han sido detectados con mayor frecuencia y a concentraciones más altas. Dado que resulta complicado comparar los datos (no todos los compuestos han sido analizados el mismo número de veces, las muestras de agua son totalmente diferentes de unas a otras, los métodos analíticos aplicados incluyen diferentes fármacos en cada uno de los trabajos, etc...), se dan unas pinceladas generales sobre cada familia estudiada.

En cuanto a los **analgésicos/antiinflamatorios** (*Tabla 1*), los compuestos más estudiados son, sin lugar a dudas, los metabolitos del metamizol o dipirona (conocido popularmente por el nombre comercial de Nolotil). Es bien conocido que el metamizol es una pro-droga, hidrolizada

en el tracto intestinal para dar 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que es el metabolito activo. El 4-MAA es metabolizado en el hígado hacia un segundo metabolito activo, el **4-aminoantipirina** (4-AA), que finalmente se transforma en los metabolitos inactivos **4-formilaminoantipirina** (4-FAA) y **4-acetilaminoantipirina** (4-AAA). Estos tres metabolitos (4-AA, 4-AAA y 4-FAA) han sido frecuentemente detectados tanto en aguas de efluente como en agua superficial e incluso subterránea.

Por lo que respecta a los **antibióticos** (Tabla 2), se pueden destacar los metabolitos del sulfametoxazol. Concretamente, el **N-acetilsulfametoxazol** fue detectado en una muestra de efluente a una concentración cercana a 1 ppb. Este compuesto, sin embargo, apenas ha sido detectado en aguas medioambientales.

En cuanto a los **bloqueantes de los canales de calcio** (Tabla 3) solo el **norverapamil**, metabolito del verapamil, ha sido investigado. Este compuesto se ha encontrado tanto en efluente de agua residual como en agua superficial.

En cuanto a anestésicos, se han detectado los principales metabolitos del fentanilo y de la ketamina, **norfentanilo y norketamina** (Tabla 4), en efluentes de la Isla de Santorini en concentraciones de unas pocas ppt. Estos analgésicos también se pueden utilizar como drogas de abuso, por lo que su presencia en las aguas puede ser debida a una utilización "no médica", sino de tipo recreacional.

Los fibratos son derivados de ácidos ariloxicarboxílicos que se emplean terapéuticamente como **hipocolesterolémicos** (Tabla 5), aunque su perfil farmacológico es bastante más amplio. En esta familia de reguladores de lípidos, destaca, por su frecuencia en las aguas, el clofibrato, un profármaco del **ácido clofibrico**, que es la especie activa aunque escasamente absorbible por vía oral, lo que justifica el empleo de ésteres como profármacos [Introducción a la Química terapéutica, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ediciones Díaz de Santos, 2004, ISBN 84-7978-601-9, 2ª edición]. Este compuesto ha sido ampliamente encontrado en efluente y en agua superficial, tanto en Grecia como en España o Chipre. Otros metabolitos de reguladores de lípidos encontrados en aguas son 2-OH-atorvastatina, ácido fenofibrico y GSWB1, este último derivado del gemfibrofil.

En cuanto a los medicamentos **psiquiátricos** (Tabla 6, **antipsicóticos, antiepilépticos y antidepresivos**), cabe resaltar que se han detectado numerosos metabolitos en las aguas de compuestos como carbamazepina, venlafaxina, diazepam, clonazepam, oxazepam, triazolam, entre otros. Destacan los derivados de la carbamazepina, la cual se metaboliza en el hígado, generando el metabolito **carbamazepina-10,11-epoxido** que es farmacológicamente activo. Este fármaco ejerce su actividad farmacológica principalmente a través de su metabolito **10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina**. Ambos metabolitos han sido cuantificados a concentraciones altas tanto en efluente como en agua superficial.

Por lo que se refiere a los **beta-bloqueantes** (Tabla 7), los metabolitos del metoprolol han sido solo detectados en efluente, con concentraciones máximas del **metoprolol ácido** (metabolito inactivo de este fármaco) de 2 µg/L. También se ha encontrado un glucorónido del propranolol en las aguas.

En cuanto a los **inhibidores de bomba de protones (Tabla 8)**, se ha investigado la presencia tanto de los **metabolitos** como de los **productos de transformación del omeprazol**. El omeprazol es uno de los fármacos más consumidos para el tratamiento de enfermedades gástricas. Sin embargo, este compuesto no se detecta ni en las aguas de depuradora ni en las medioambientales. En un estudio detallado realizado por nuestro grupo de investigación (Boix et al., 2013; 2014), se elucidaron los principales metabolitos de este fármaco así como sus productos de transformación en estudios controlados llevados a cabo en el laboratorio. La búsqueda de estos compuestos en diferentes aguas medioambientales reveló la presencia de una gran número de estos metabolitos y también de algunos TPs. Por lo que se refiere a la **ranitidina**, ésta no se suele considerar antihistamínico ya que su acción se ejerce sobre los receptores tipo 2 de la histamina, actuando sólo a nivel de estómago. En este caso, sólo se han encontrado estudios relacionados con la **ranitidina-N-óxido**. La ranitidina se metaboliza en el hígado a N-óxido y S-óxido. El 6% de la dosis que se excreta en la orina se halla en forma de óxido de nitrógeno y 2% como óxido de azufre.

En el caso de los **antihipertensivos (Tabla 9)**, destacan **irbesartan**, del que se han detectado hasta **5 TPs** en aguas de efluente y aguas superficiales de diferentes puntos de la Comunidad Valenciana, así como enalapril, cuyo metabolito **enalaprilato** se ha encontrado en aguas de la Comunidad Valenciana así como del río Ebro.

También se han encontrado metabolitos de otro fármacos no incluidos en los grupos anteriores. Destaca la presencia de hasta 6 diferentes **metabolitos de la morfina**, detectándose su presencia solo en aguas residuales (tanto influente como efluente), aunque los análisis realizados no permiten diferenciar el origen del uso del compuesto, bien como fármaco, bien como droga ilícita (**Tabla 10**).

Finalmente, en cuanto a las **hormonas (Tabla 11)**, se han estudiado principalmente los metabolitos de fase II, como son los sulfatos y los glucurónidos. Se han encontrado en las aguas **metabolitos de estradiol, estriol y estrona**. Destaca la concentración encontrada para **estrona-3-sulfato** en el influente de una planta de tratamiento de aguas residuales de Tarragona, alcanzándose 20 ppb. Estos niveles descienden hasta valores inferiores al LOQ en las muestras de efluente.

4. Estudios de degradación de fármacos

La investigación sobre la presencia de fármacos en el medioambiente ganó popularidad a partir de los años 90. Desde entonces, el interés en estos compuestos ha ido en aumento. Hasta la fecha, se ha publicado un importante número de revisiones y varios miles de artículos originales sobre fármacos, que estudian sus posibles fuentes, su presencia en los diferentes compartimentos del medio ambiente (así como la evaluación de sus niveles de concentración), su persistencia, su eliminación y sus posibles efectos sobre los seres vivos.

Como se ha comentado anteriormente, en el caso de fármacos de uso humano, una vez estos compuestos y/o metabolitos son excretados a través de la orina y las heces, pueden alcanzar las plantas de tratamiento de agua residual (EDAR) o, directamente, el agua superficial. En el caso de fármacos de uso veterinario, éstos son depositados directamente en el campo o usados en plantas de biogas. Una vez en la EDAR, los fármacos y metabolitos pueden sufrir una transformación, por ejemplo, mediante el uso de fangos activados (bien durante el tratamiento aeróbico del agua residual o durante la digestión anaeróbica del lodo), resultando en productos de transformación. Otras reacciones que podrían jugar un papel importante en la transformación de los fármacos en las EDAR serían las reacciones de hidrólisis y las reacciones oxidativas abióticas.

La presencia de estos compuestos en las aguas superficiales y subterráneas podría ser explicada, en parte, por la ineficiencia de las tecnologías convencionales de tratamiento. Así pues, se necesitan tratamientos mejorados que reduzcan la descarga de residuos de fármacos en el medioambiente. En este sentido, la ozonólisis y los procesos de oxidación avanzada (AOPs) se postulan como soluciones prometedoras para el tratamiento del agua residual con el fin de mejorar la eliminación de los contaminantes orgánicos presentes en la misma. El ozono, que es un desinfectante efectivo y un potente oxidante, reacciona directamente como O_3 molecular o vía la formación de radicales libres. El O_3 molecular es un electrófilo selectivo que reacciona fácilmente con dobles enlaces, estructuras aromáticas y heteroátomos (por ejemplo nitrógeno y azufre), que son grupos sustituyentes comunes en los fármacos. Por el contrario, los fármacos sin grupos reactivos son más susceptibles a los radicales hidroxilo, que reaccionan menos selectivamente y a una mayor velocidad.

En la mayoría de aplicaciones, la cantidad de radicales hidroxilo formados a partir de O_3 es generalmente baja, por lo que se suele combinar el ozono con peróxido de hidrógeno (O_3/H_2O_2) con el fin de aumentar la concentración de $\cdot OH$. Otros AOPs utilizados consisten en H_2O_2/UV , O_3/UV , TiO_2/UV , fenton, foto-fenton...

Una vez en el medio ambiente, los fármacos pueden sufrir procesos de degradación naturales abióticos, como por ejemplo fotólisis debida a la exposición a la luz directa del sol, así como los ya mencionados procesos de biodegradación o hidrólisis. Por otro lado, en los procesos de desinfección del agua potable se utilizan reacciones oxidativas no radicalarias. Los agentes desinfectantes por excelencia son la luz UV y el ozono, aunque históricamente, el proceso más conocido y empleado ha sido la cloración. Todos estos procesos no siempre mineralizan completamente los fármacos existentes, formándose frecuentemente TPs.

Así pues, los estudios deberían centrarse, no solo en el compuesto de partida, sino también en las moléculas resultantes de la incompleta mineralización en el cuerpo (metabolitos) o de reacciones que pueden tener lugar dentro de los sistemas de tratamiento de aguas residuales o una vez el compuesto ha sido liberado en el medio ambiente (productos de transformación). Sin embargo, la investigación sobre estos metabolitos/TPs no ha empezado hasta hace relativamente poco.

La identificación de los productos formados tras la incompleta degradación del fármaco original se ha convertido en uno de los mayores retos del análisis medioambiental. Debido a la falta de patrones de referencia comerciales para la mayoría de TPs, se necesita una técnica analítica muy potente para la elucidación estructural de los productos formados. Los avances producidos en los últimos años en la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), la han convertido en la técnica por excelencia a la hora de identificar metabolitos/TPs, debido a sus características de elevada sensibilidad y exactitud de masa. En este sentido, los analizadores híbridos cuadrupolo-tiempo de vuelo (QTOF) o trampa de iones lineal-orbitrap (LTQ-Orbitrap) se están utilizando cada vez más para este fin. Otras técnicas como RMN podrían resultar también muy útiles a la hora de confirmar la estructura de un compuesto. Sin embargo, dado que las muestras no son puras y los compuestos suelen encontrarse a concentraciones relativamente bajas, su aplicabilidad queda limitada.

Algunos de estos contaminantes pueden transformarse durante el tratamiento de aguas residuales y en el medio ambiente. Esto ocurre típicamente por degradación microbiana, fotólisis e hidrólisis. Este sería, por ejemplo, el caso del descubrimiento de oxipurinol, que se formó por la degradación microbiana del fármaco alopurinol en el tratamiento de aguas residuales (Funke et al., 2015). Los productos de transformación (TPs) suelen ser más estables en el medio ambiente y pueden encontrarse a menudo a niveles más altos que los compuestos progenitores. Además, los productos de transformación pueden ser a veces más tóxicos que los propios compuestos de partida (Sang et al., 2014).

El equipo de investigación del IUPA ha realizado un buen número de estudios de degradación y metabolismo de fármacos con el objetivo de identificar los compuestos que se pueden formar en el medio ambiente, ya que muchas veces son desconocidos. Nuestros estudios han permitido identificar numerosos metabolitos y TPs de fármacos como omeprazol (Boix et al., 2013; 2016a), venlafaxina, ibuprofeno, ofloxacino, irbesartan o valsartan, entre otros (Boix et al., 2016b) en experiencias controladas de laboratorio, así como en muestras de aguas (Boix et al., 2014; Ibañez et al., 2017). Los datos reportados en la bibliografía indican que la detección del fármaco inalterado en aguas es tan sólo la punta del iceberg, pues la presencia de metabolitos/TPs es más frecuente, siendo numerosos los compuestos de este tipo que pueden llegar a encontrarse en las aguas.

En el **Anexo 2** del presente informe se muestra un resumen de los datos encontrados en estudios de degradación de fármacos en los últimos 5 años (2013-2018). Tan sólo se incluyen aquellos artículos en los que se elucidan los posibles TPs formados en los diferentes experimentos. Hay que tener en cuenta que muchos artículos solo se centran en observar la "desaparición" del compuesto de partida sin tener en cuenta los nuevos productos formados. Algunos de los TPs elucidados en este tipo de experiencias han sido posteriormente buscados y detectados en aguas medioambientales o de influente. En la Tabla se indica el fármaco

estudiado, el tipo de degradación llevado a cabo, la instrumentación utilizada para elucidar los TPs formados, la matriz en la cual se han llevado a cabo los experimentos, el número de TPs detectados así como otros datos que podrían ser de interés (por ejemplo, si se llevan a cabo estudios de toxicidad u otras variables estudiadas).

Los procesos más estudiados han sido los siguientes:

- Fotodegradación, usando luz solar o luz UV, bien sola o en combinación con H_2O_2 , TiO_2 o Fe (II)
- Ozonólisis
- Hidrólisis, tanto a pH básico, neutro como ácido

En la Tabla se observa que se producen numerosos productos de degradación en los procesos investigados. Por ello, el número de compuestos a investigar que, potencialmente, podrían formarse en el medio ambiente es muy superior al de fármacos comercialmente utilizados. Algunos de los compuestos identificados en experiencias de laboratorio se han encontrado posteriormente en las aguas, lo cual demuestra la utilidad de este tipo de experimentos.

La investigación de metabolitos de fármacos en el medio ambiente, así como de metabolitos de otros contaminantes orgánicos, como pesticidas, productos de cuidado personal, desinfectantes, etc, es un tema muy complejo, que será objeto de numerosas investigaciones en el futuro próximo, tal como se ha reportado recientemente (Hernández et al, 2018).

5. Tendencias analíticas y retos futuros

En el informe correspondiente al convenio de 2017 se describieron las principales tendencias y retos futuros de la química analítica en este campo. Dichas tendencias y retos son igualmente aplicables al caso de los metabolitos de fármacos.

En el presente informe, focalizado en la problemática de metabolitos, cabe resaltar la importancia de la cromatografía líquida (LC) acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), que se ha convertido en una de las técnicas preferidas para elucidar los TPs en el medio ambiente (Hernández et al, 2014; Ibáñez et al, 2017). Los analizadores de masa de alta resolución, como el tiempo de vuelo (TOF) u Orbitrap, presentan elevada sensibilidad en modo de barrido completo de iones (ya que un gran porcentaje de los iones generados llegan al detector), elevada velocidad de barrido, alto poder de resolución y posibilidad de obtener medidas con masa exacta de los iones detectados, trabajando en modo MS (y en modo MS/MS si se dispone de un QTOF o un QOrbitrap). Todas estas características hacen que HRMS sea ideal para el análisis cualitativo, en el que se persigue la detección e identificación del mayor número posible de compuestos; caso típico de los metabolitos. En contraste con el análisis clásico tipo "target", HRMS permite el cribado de un número muy elevado de contaminantes una vez adquiridos los datos, aún cuando no se disponga de patrones de referencia (Hernández et al, 2015).

Las tendencias actuales se dirigen hacia la investigación de metabolitos y TPs en el medio ambiente acuático usando una combinación de técnicas para amplio screening e identificación, basadas en HRMS, junto con técnicas de análisis cuantitativo (ej. LC-MS/MS con triple cuadrupolo) cuando el metabolito/TP identificado en las muestras es importante (abundante y/o relevante toxicológicamente) y el patrón de referencia está disponible comercialmente.

La necesidad de mejorar los procesos de eliminación de fármacos en plantas de tratamiento, obliga a aplicar técnicas analíticas sofisticadas para monitorizar la evolución de las concentraciones del compuesto estudiado (generalmente de tipo cuantitativo), junto con HRMS para la elucidación de los productos de degradación generados. El apropiado control de estos procesos (por ejemplo, procesos avanzados de oxidación), requiere no sólo conocer la evolución de la concentración del fármaco, sino también la formación de sub-productos que podrían ser problemáticos para el medio ambiente.

6. Conclusiones y recomendaciones

- Sobre la base del estudio realizado en este trabajo y en el correspondiente al año 2017 sobre presencia de fármacos en aguas del entorno mediterráneo, se concluye que estos compuestos, tanto los fármacos intactos como sus metabolitos y TPs, se detectan habitualmente en las aguas residuales tratadas, e incluso en las aguas superficiales receptoras de efluentes urbanos. Los fármacos y metabolitos detectados pertenecen a diversas familias terapéuticas, por lo que no parece existir un grupo concreto de compuestos que deba ser objeto de especial atención en lo relativo a su presencia en aguas. Si bien, preocupan especialmente los antibióticos, no porque sean más frecuentes en las aguas, sino por las resistencias que se vienen observando en comunidades microbianas afectadas por vertidos de aguas residuales. La información detallada sobre compuestos encontrados en las aguas del área mediterránea y sus niveles de concentración, cuando estos han sido reportados, se encuentra en las tablas que forman parte del Anexo 1 del informe.
- Aunque se han hecho progresos notables en cuanto a identificación y cuantificación de fármacos y metabolitos/TPs, los datos existentes apuntan a que aún quedan muchos metabolitos y TPs por identificar en las aguas. Algunos son ya conocidos, pero se requieren nuevas investigaciones para identificar compuestos que aún no han sido reportados. Los resultados mostrados en el Anexo 2 de este informe indican que son muchos los posibles productos de degradación de los fármacos. Son necesarias más experiencias sobre degradación de fármacos, con el fin de aportar datos sobre productos de degradación formados, que, posteriormente, deben ser buscados en las aguas.
- Se requieren avances notables para mejorar los sistemas de tratamiento de aguas residuales urbanas, pues son la fuente principal de contaminación por fármacos en el medio acuático. Los sistemas convencionales aplicados en la mayoría de EDAR no eliminan completamente muchos de los contaminantes emergentes presentes en las aguas, incluidos los fármacos. Por ello, es necesario implementar tratamientos adicionales que mejoren la eficacia de dichos sistemas.
- Los esfuerzos de la comunidad científica se dirigen hacia ámbitos que deben reforzarse y que serán objeto de intenso debate y discusión en los próximos años. El conocimiento detallado del comportamiento ambiental de los fármacos y sus metabolitos/TPs, los riesgos (eco)toxicológicos que entraña su presencia en las aguas, y el desarrollo de estrategias eficaces de eliminación de estos compuestos son retos importantes que quedan por abordar.
- Son necesarios programas de control en los que se apliquen metodologías de amplio "screening" usando estrategias combinadas tipo "target y non-target". En los análisis "target" se deberían usar amplias listas de compuestos, incluyendo no sólo los fármacos, sino también metabolitos y TPs que hayan sido reportados en la literatura científica. En este sentido, los datos aportados en los anexos de este informe son

valiosos y serían un buen punto de partida para elaborar listas de metabolitos/TPs de interés. Estos análisis se deberían complementar con estrategias "non-target" que fueran capaces de detectar compuestos no esperados o desconocidos a niveles de concentración relevantes en las aguas. El objetivo de estos programas es detectar e identificar el mayor número de fármacos y derivados en las aguas, no limitando el enfoque a tan sólo unos pocos compuestos prioritarios.

- Los programas de control basados en screening deben complementarse con análisis cuantitativos dirigidos hacia compuestos relevantes detectados en los programas previos de "screening". De este modo, los esfuerzos se centrarían en los compuestos que realmente se encuentran en las aguas y no en listados que muchas veces tienen poco que ver con el estado real de contaminación de las aguas. Las listas de compuestos "target" se deberían completar con otros que fueran catalogados como prioritarios o que se encontraran en las listas de observación en las normativas europeas sobre calidad de las aguas.
- El papel de la Química Analítica moderna es fundamental para proporcionar datos sobre presencia y niveles de concentración de fármacos y metabolitos/TPs en las aguas. Se trata de un campo especializado que sólo puede abordarse con técnicas avanzadas de análisis, como cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para análisis cuantitativo, o el acoplamiento cromatografía líquida-espectrometría de masas de alta resolución (QTOF, Orbitrap), capaz de proporcionar información sobre la estructura de estos compuestos, presentes a bajos niveles de concentración en las aguas (sub)-ppb) (Hernández, 2018a, 2018b).
- A la luz de los resultados de los programas de control, deberían establecerse actuaciones con el fin de mejorar el estado de las aguas y disminuir la presencia de fármacos y metabolitos en las mismas. Aquellos compuestos que se encontraran a mayores concentraciones, y/o los que pudieran presentar un mayor riesgo, deberían ser vigilados con mayor énfasis, implementando en paralelo sistemas avanzados de eliminación con el objetivo de que los efluentes tratados quedaran libres de este tipo de compuestos, asegurando, de este modo, una mejor calidad del medio acuático.
- Entre los sistemas avanzados de tratamiento se encuentran los procesos de oxidación avanzada, y otras tecnologías como la ultra-centrifugación, el uso de membranas de ultra-filtración, o los filtros de carbón activo, que han mostrado buenos resultados en ciertos casos. Un aspecto crítico a considerar al aplicar estos tratamientos es asegurar que la salud humana o ambiental no se vea afectada por la formación de subproductos tóxicos, por lo que se debe asegurar no sólo la eliminación/degradación del compuesto objeto de estudio. También es necesario identificar los posibles productos de degradación/ transformación que se puedan formar durante el tratamiento.

7. Referencias

- 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
- Alder, A.C., McArdell, C.S., Golet, E.M., Ibric, S., Molnar, E., Nipales, N.S., Giger, W., 2001. Occurrence and fate of fluoroquinolone, macrolide, and sulfonamide antibiotics during wastewater treatment and in ambient waters in Switzerland. *ACS Symp. Ser.* 791: 56–69.
- Alidina, M., Hoppe-Jones, C., Yoon, M., Hamadeh, A.F., Li, D., Drewes, J.E., 2014. The occurrence of emerging trace organic chemicals in wastewater effluents in Saudi Arabia. *Sci. Total Environ.* 478: 152–162.
- 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.
- Arnon, S., Dahan, O., Elhanany, S., Cohen, K., Pankratov, I., Gross, A., Ronen, Z., Baram, Shore, L.S., 2008. Transport of testosterone and estrogen from dairy-farm waste lagoons to groundwater. *Environ. Sci. Technol.*, 42: 5521-5526
- Aus der Beek, T., Weber, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A., 2016. Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 35: 823–835.
- Avberšek, M., Šömen, J., Heath, E., 2011 Dynamics of steroid estrogen daily concentrations in hospital effluent and connected waste water treatment plant. *J. Environ. Monit.*, 13: 2221-2226
- Ben, W., Qiang, Z., Pan, X., Chen, M., 2009. Removal of veterinary antibiotics from sequencing batch reactor (SBR) pretreated swine wastewater by Fenton's reagent. *Water Res.* 43: 4392–4402.
- Belfroid, A.C., Van Der Horst, A., Vethaak, A.D., Schäfer, A.J., Rijs, G.B.J., Wegener, J., Cofino, W.P., 1999. Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands. *Sci Total Environ.* 225: 101-108
- Belhaj, D., Baccar, R., Jaabiri, I., Bouzid, J., Kallel, M., Ayadi, H., Zhou, J.L., 2015. Fate of selected estrogenic hormones in an urban sewage treatment plant in Tunisia (North Africa). *Sci. Total Environ.* 505: 154-160
- Bijlsma, L., Serrano, R., Ferrer, C., Tormos, I., Hernández, F., 2014. Occurrence and behavior of illicit drugs and metabolites in sewage water from the Spanish Mediterranean coast (Valencia region). *Sci. Total Environ.* 487: 703–709.
- Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J. V., Niessen, W.M.A., Hernández, F., 2013. Investigating the presence of omeprazole in waters by liquid chromatography coupled to low and high resolution mass spectrometry: Degradation experiments. *J. Mass Spectrom.* 48: 1091-1100

- Boix, C., Ibáñez, M., Zamora, T., Sancho, J.V., Niessen, W.M.A., Hernández, F. 2014. Identification of new omeprazole metabolites in wastewaters and surface waters. *Sci. Total Environ.* 468: 706-714
- 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
- Boix, C., Ibáñez, M., Bagnati, R., Zuccato, E., Sancho, J. V., Hernández, F., Castiglioni, S., 2016a. High resolution mass spectrometry to investigate omeprazole and venlafaxine metabolites in wastewater. *J. Hazard. Mater.* 302: 332–340.
- Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J. V., Parsons, J.R., Voogt, P. de, Hernández, F., 2016b. Biotransformation of pharmaceuticals in surface water and during waste water treatment: Identification and occurrence of transformation products. *J. Hazard. Mater.* 302: 175–187.
- Boxall, A.B.A., Rudd, M.A., Brooks, B.W., Caldwell, D.J., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J.P., Verslycke, T., Ankley, G.T., Beazley, K.F., Belanger, S.E., Berninger, J.P., Carriquiriborde, P., Coors, A., Deleo, P.C., Dyer, S.D., Ericson, J.F., Gagné, F., Giesy, J.P., Guin, T., Hallstrom, L., Karlsson, M.V., Larsson, D.G., Lazorchak, J.M., Mastrocco, F., McLaughlin, A., McMaster, M.E., Meyerhoff, R.D., Moore, R., Parrott, J.L., Snape, J.R., Murray-Smith, R., Servos, M.R., Sibley, P.K., Straub, J.O., Szabo, N.D., Topp, E., Tetreault, G.R., Trudeau, V.L., Van Der Kraak, G. 2012. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect.* 120: 1221–1229
- Boyd, G.R., Reemtsma, H., Grimm, D.A., Mitra, S., 2003. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* 311: 135–149.
- Brack, W.; Dulio, V.; Slobodnik, J., 2012. The NORMAN Network and its activities on emerging environmental substances with a focus on effect-directed analysis of complex environmental contamination. *Environ. Sci. Eur.* 24: 29.
- Brack, W., Dulio, V., Agerstrand, M., Allan, I., Altenburger, R., Brinkmann, M., Bunke, D., Burgess, R.M., Cousins, I., Escher, B.I., Hernández, F.J., Hewitt, L.M., Hilscherová, K., Hollender, J., Hollert, H., Kase, R., Klauer, B., Lindim, C., López Herráez, D., Miège, C., Munthe, J., O'Toole, S., Posthuma, L., Rüdell, H., Schäfer, R.B., Sengl, M., Smedes, F., van de Meent, D., van den Brink, P.J., van Gils, J., van Wezel, A.P., Vethaak, A.D., Vermeirssen, E., von der Ohe, P.C., Vrana, B., 2017. Towards the review of the European Union Water Framework Directive: Recommendations for more efficient management of chemical contamination in European surface water resources. *Sci. Total Environ.* 576: 720–737.
- Bush, K., 1997. Antimicrobial agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1: 169–175.
- Calamari D, Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R. 2003. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. *Environ Sci Technol.* 37:1241–1248.

Caldas, S.S., Bolzan, C.M., Guilherme, J.R., Silveira, M.A.K., Escarrone, A.L.V., Primel, E.G., 2013. Determination of pharmaceuticals, personal care products, and pesticides in surface and treated waters: Method development and survey. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20: 5855–5863.

Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., 2005. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. *Water Res.* 39: 4790–4796.

Carmona, E., Vicente, A., 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.

Cassani, S., Gramatica, P., 2015. Identification of potential PBT behavior of personal care products by structural approaches, *Sustain. Chem. Pharm.* 1: 19– 27

Castiglioni, S., Fanelli, R., Calamari, D., Bagnati, R., Zuccato, E., 2004. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in river Po, Italy. *Regul. Toxicol. Pharm.* 39: 25–32.

Chen, F., Ying, G.G., Kong, L.X., Wang, L., Zhao, J.L., Zhou, L.J., Zhang, L.J., 2011. Distribution and accumulation of endocrine disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. *Environ. Pollut.* 159: 1490–1498.

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.

der Beek, T., Weber, F.A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2015) Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol and Chem*, 35: 823-835

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. Union*, L 226/1.

Drewes, J.E., Fox, P., Jekel, M., 2001. Occurrence of iodinated X-Ray contrast media in domestic effluents and their fate during indirect potable reuse. *J. Environ. Sci. Health-Part A* 36: 1633–1645.

Drewes, J.E., Heberer, T., Rauch, T., Reddersen, K., 2003. Fate of pharmaceuticals during ground water recharge. *Ground Water Monit. Remediation* 23: 64–72.

Duirk, S.E., Lindell, C., Cornelison, C.C., Kormos, J., Ternes, T.A., Attene-Ramos, M., Osiol, J., Wagner, E.D., Plewa, M.J., Richardson, S.D., 2011. Formation of toxic iodinated disinfection by-products from compounds used in medical imaging. *Environ. Sci. Technol.* 45: 6845–6854.

Estevez MC, Font H, Nichkova M, Salvador JP, Varela B, Sanchez-Baeza F, Marco MP. 2005. Immunochemical determination of pharmaceutical and personal care products as emerging pollutants. *Handb Environ Chem.* 5: 181–244.

Fernández, C., González-Doncel, M., Pro, J., Carbonell, G., Tarazona, J. V., 2010. Occurrence of pharmaceutically active compounds in surface waters of the Henares-Jarama-Tajo river system (Madrid, Spain) and a potential risk characterization. *Sci Total Env.* 408: 543–551.

Funke, J., Prasse, C., Eversloh, C.L., Ternes, T.A., 2015. Oxypurinol—A novel marker for wastewater contamination of the aquatic environment. *Water Res.* 74: 257–265.

González-Alonso, S., Merino, L.M., Esteban, S., López de Alda, M., Barceló, D., Durán, J.J., et al., 2017. Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region, *Environ. Pollut.* 229: 241–254.

Gulde, R., Meier, U., Schymanski, E.L., Kohler, H.E.P., Helbling, D.E., Derrer, S., Rentsch, D., Fenner, K. (2016) Systematic Exploration of Biotransformation Reactions of Amine-Containing Micropollutants in Activated Sludge. *Environ. Sci. Technol.* 50: 2908–2920

Gracia-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.

Gros, M., Petrovic, M., Barcelo, D., 2006. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta* 70: 678–690.

Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A., Barceló, D. 2010. Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes. *Environ Int* 36: 15–26.

Grześkowiak, T., Czarczyńska-Goślińska, B., Zgoła-Grześ Kowiak, A. (2018) Biodegradation of selected endocrine disrupting compounds (book chapter) pp 1-27, in: *Toxicity and Biodegradation Testing (Methods in Pharmacology and Toxicology book series)*. E. Dino Bidoia and R. Nallin Montagnolli (ed)

Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H.C., Jørgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere* 36: 357–393.

Halling-Sørensen, B., 2001. Inhibition of aerobic growth and nitrification of bacteria in sewage sludge by antibacterial agents. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 451–460.

Heberer, T., 2002a. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol. Lett.* 131: 5–17.

Heberer, T., 2002b. Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.* 266: 175–189.

Hernando, M.D., Mezcua, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, D. 2006a. Evaluación del riesgo medioambiental de residuos farmacéuticos en efluentes de aguas residuales, aguas superficiales y sedimentos *Talanta*, 69: 334-342

Hernando, M.D., Heath, E., Petrovic, M., Barceló, D., 2006b. Trace-level determination of pharmaceutical residues by LC-MS/MS in natural and treated waters. A pilot-survey study. *Anal. Bioanal. Chem.* 385, 985–991.

- Hernández, F., Sancho, J.V., Ibáñez, M., Guerrero, C., 2007. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. *TrAC-Trends Anal. Chem.* 26: 466–485.
- 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., Ibáñez, M., Portolés, T., Cervera, M.I., Sancho, J.V., López, F.J. 2015. Advancing towards universal screening for organic pollutants in waters, *J. Haz. Mat.* , 282: 86-95
- Hernández, F., Castiglioni, S., Covaci, A., De Voogt, P., Emke, E., Kasprzyk-Hordern, B., Ort, C., Reid, M., Sancho, J.V., Thomas, K.V., van Nuijs, A.L.N., Zuccato, E., Bijlsma, L., 2018a. Mass Spectrometric strategies for the investigation of biomarkers of illicit drug use in wastewater. *Mass Spectrom. Rev.* 37: 258–280
- Hernández, F., Bakker, J., Bijlsma, L., de Boer, J., Botero-Coy, A.M., Bruinen de Bruin, Y., 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., de Voogt, P., Hogendoorn, E.A., 2018b "The role of analytical chemistry in exposure science: identification of New and/or Emerging Risks of Chemicals in the aquatic environment", *Chemosphere.*, submitted
- Hernández, F., Calisto-Ulloa, N., Gómez-Fuentes, C., Gómez, M., Ferrer, J., González-Rocha, G., Bello-Toledo, H., Botero-Coy, A.M., Boix, C., Ibáñez, M., Montory, M. 2019. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic, *J. Hazard. Mater.* 363: 447-456.
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.L. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ.* 225: 109–118.
- Hughes, S. R.; Kay, P.; Brown, L. E., 2013. Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environ. Sci. Tec.* 47: 661-677.
- Ibáñez, M., Gracia-Lor, E., Bijlsma, L., Morales, E., Pastor, L., Hernández, F., 2013. Removal of emerging contaminants in sewage water subjected to advanced oxidation with ozone, *J. Haz. Mat.* 260: 389-398
- Ibáñez, M., Borova, V., Boix, C., Aalizadeh, R., Bade, R., Thomaidis, N.S., Hernández, F., 2017. UHPLC-QTOF MS screening of pharmaceuticals and their metabolites in treated wastewater samples from Athens. *J. Hazard. Mater.* 323: 26–35.
- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., Barceló, D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Res* 45: 1165–1176.
- Joakim Larsson, D.G. 2014. Antibiotics in the environment. *Upsala J. Medical Sci.* 119: 108–112.
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2005b. Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 35: 401–427.

- Kanda, R., Griffin, P., James, H.A., Fothergill, J., 2003. Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works. *J. Environ. Monit.* 5: 823–830.
- 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.
- Keen, P.L., Montforts, M.H.M.M. (eds), 2012. *Antimicrobial Resistance in the Environment* (book). John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
- Kemper, N. 2008. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol Indic.* 8: 1–13.
- Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, M.J., Flick, R.W., 2007. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 8897–8901.
- Kleywegt, S., Pileggi, V., Yang, P., Hao, C., Zhao, X., Rocks, C., Thach, S., Cheung, P., Whitehead, B., 2011. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada - Occurrence and treatment efficiency. *Sci. Total Environ.* 409: 1481–1488.
- 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.
- Kumar, A., Xagorarakis, I. (2010). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine-disrupting chemicals in U.S. surface and finished drinking waters: A proposed ranking system. *Sci Total Environ* 408: 5972–5989.
- Kümmerer, K. (ed), 2008. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks* (book), Springer-Verlag, Berlin.
- Kümmerer, K., 2009a. Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere.* 75: 417–434
- Kümmerer, K., 2009b. Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere.* 75: 435–441
- Lacey, C., McMahon, G., Bones, J., Barron, L., Morrissey, A., Tobin, J.M. (2008). An LC–MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples. *Talanta* 75: 1089–1097.
- Li, W.C., 2014. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ. Pollut.* 187: 193–201
- Li, Z., Yin, S., Zheng, T., Xu, C. 2017, Organic Contaminants in the effluent of Chinese Wastewater Treatment Plant, *Ecotox. Environ. Safety*, in press
- Lindholm-Lehto, P.C., Ahkola, H.S.J., Knuutinen, J.S., Herve, S.H., 2016. Widespread occurrence and seasonal variation of pharmaceuticals in surface waters and municipal wastewater treatment plants in central Finland. *Env. Sci Pollut Res* 23, 7985–7997.

- Liu, J.-L., Wong, M.-H., 2013. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Env. int* 59, 208–224.
- Liu, J., Lu, G., Xie, Z., Zhang, Z., Li, S., Yan, Z. (2015). Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Sci Total Environ* 511: 54–62.
- Loos, R., Wollgast, J., Huber, T., Hanke, G., 2007. Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. *Anal. Bioanal. Chem.* 387: 1469–1478.
- Matamoros, V., Arias, C.A., Nguyen, L.X., Salvadó, V., Brix, H. (2012). Occurrence and behavior of emerging contaminants in surface water and a restored wetland. *Chemosphere* 88: 1083–1089.
- Makowska, N.; Koczura, R.; Mokracka, J. 2016. Class 1 integrase, sulfonamide and tetracycline resistance genes in wastewater treatment plant and surface water. *Chemosphere* 144: 1665-1673.
- Manaia, C. M.; Macedo, G.; Fatta-Kassinos, D.; Nunes, O. C., 2016. Antibiotic resistance in urban aquatic environments: Can it be controlled? *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100: 1543-1557.
- McElroy, C.R., Constantinou, A., Jones, L.C., Summerton, L., Clark, J.H. (2015) Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry, *Green Chem.* 17: 3111–3121
- Metcalfe, C.D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K.D., Servos, M.R., Andrews, D.M., 2010. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environ. Toxicol. Chem.* 29: 79–89.
- Miao, X.S., Koenig, B.G., Metcalfe, C.D., 2002. Analysis of acidic drugs in the effluents of sewage treatment plants using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 952: 139–147.
- Moreno-Bondi, M.C., Marazuela, M.D., Herranz, S., Rodriguez, E., 2009. An overview of sample preparation procedures for LC–MS multiclass antibiotic determination in environmental and food samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 395: 921–946.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., Khan, A.A., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 427: 630–633.
- Öllers, S., Singer, H.P., Fässler, P., Müller, S.R., 2001. Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. *J Chromatogr. A* 911, 225–234.
- 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. *Sci Total Env.* 397, 158–166.

- Pessoa, G.P., de Souza, N.C., Vidal, C.B., Alves, J.A., Firmino, P.I.M., Nascimento, R.F., dos Santos, A.B., 2014. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. *Sci. Total Environ.*, 490: 288-295
- Petit, F., Denamur, E., Clermont, O., Leclercq, R., Deloffre, J., Cattoir, V., Oberlé, K., Budzinski, H., Berthe, T., 2015 Fate of antibiotics and antibiotic-resistant fecal bacteria in water and sediments from the contamination source to the estuary: Impact and/or resilience? Resilience to contamination by antibiotics, in: *Mar. Product. Perturbations Resil. Socio-Ecosystems*, Springer International Publishing, Cham, pp 79–91,
- Petrovic, M., Hernando, M.D., Díaz-Cruz, M.S., Barceló, D., 2005. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *J. Chromatogr. A* 1067: 1–14.
- Putschew, A., Wischnack, S., Jekel, M., 2000. Occurrence of triiodinated X-Ray contrast agents in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 255: 129–134.
- Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition.
- Richardson, S.D., Ternes, T.A., 2011. Water analysis: emerging contaminants and current issues. *Anal. Chem.* 83: 4614–4648.
- Richardson, S.D., 2012. Environmental mass spectrometry: emerging contaminants and current issues. *Anal. Chem.* 84: 747–778.
- Richardson, S.D., Ternes, T.A., 2014. Water analysis: emerging contaminants and current issues. *Anal. Chem.* 86, 2813–2848
- Richardson, S.D., Kimura S.D., 2017 Emerging environmental contaminants: Challenges facing our next generation and potential engineering solutions. *Environmental Technol & Innovation* 8 40-56
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M.A., Prados-Joya G., Ocampo-Pérez, R., 2013. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere.* 93: 1268–1287.
- Rodríguez, I., Quintana, J.B., Carpinteiro, J., Carro, A.M., Lorenzo, R.A., Cela, R., 2003. Determination of acidic drugs in sewage water by gas chromatography-mass spectrometry as tert.-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Chromatogr. A* 985: 265–274.
- 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
- Sang, Z., Jiang, Y., Tsoi, Y.-K., Leung, K.S., 2014. Evaluating the environmental impact of artificial sweeteners: a study of their distributions, photodegradation and toxicities. *Water Res.* 52: 260–274.
- Samanidou, V.F., Nikolaidou, K.I., Papadoyannis, I.N., 2007. Advances in chromatographic analysis of tetracyclines in foodstuffs of animal origin – a review. *Sep Purif Rev.* 36:1–69.

- Sarmah, A.K., Meyer, M.T., Boxall, A.B.A., 2006. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65: 725–59
- Servos, M.R., Smith, M., McInnis, R., Burnison, B.K., Lee, B.H., Seto, P., Backus, S., 2007. The presence of selected pharmaceuticals and the antimicrobial triclosan in drinking water in Ontario, Canada. *Water Qual. Res. J. Can.* 42: 130–137.
- Shen, R., Andrews, S.A., 2011. Demonstration of 20 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloramine disinfection. *Water Res.* 45: 944–952.
- Shrestha, S.L., Casey, F.X., Hakk, H., Smith, D.J., Padmanabhan, G., 2012. Fate and transformation of an estrogen conjugate and its metabolites in agricultural soils. *Environ. Sci. Technol.* 46: 11047-11053
- Silverman, R.B., Hoffman, S.J., 1984. The organic chemistry of mechanism-based enzyme inhibition: a chemical approach to drug design. *Med. Res. Rev.* 4: 415–447.
- Sodré, F., Locatelli, M.A., Jardim, W.F. (2010). Occurrence of emerging contaminants in Brazilian drinking waters: A sewage-to-tap issue. *Water Air Soil Pollut* 206: 57–67.
- Soulet, B., Tauxe, A., Tarradellas, J., 2002. Analysis of acidic drugs in Swiss wastewaters. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 82: 659–667.
- Sui, Q., Huang, J., Deng, S., Yu, G., Fan, Q., 2010. Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Res.* 44: 417–426.
- Ternes, T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32: 3245–3260.
- Ternes, T.A., Stumpf, M., Mueller, J., Haberer, K., Wilken, R.D., Servos, M., 1999. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants-I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Sci. Total Environ.* 225: 81–90.
- Ternes, T.A., Hirsch, R., 2000. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 34: 2741– 2748.
- Ternes, T., Joss, A., Oehlmann, J. 2015 Occurrence, fate, removal and assessment of emerging contaminants in water in the water cycle (from wastewater to drinking water). *Water Res* 72: 3-27
- Tran, N.H., Urase, T., Ta, T.T., 2014. A preliminary study on the occurrence of pharmaceutically active compounds in hospital wastewater and surface water in Hanoi, Vietnam. *Clean - Soil, Air, Water* 42, 267–275.
- U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), 2009. Contaminant Candidate List 3 - CCL-3. Available at <http://www2.epa.gov/ccl/contaminant-candidatelist-3-ccl-3> (last access October 2017)

U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), 2012. Unregulated Contaminant Monitoring Rule -3 (UCMR-3). Available at <http://water.epa.gov/lawsregs/rulesregs/sdwa/ucmr/ucmr3/index.cfm>. (last access October 2017)

U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), 2016. Contaminant Candidate List 4 - CCL-4. Available at <http://www2.epa.gov/ccl/chemical-contaminantsccl-4>. (last access October 2017)

Vulliet, E., Cren-Olivé, C., Grenier-Loustalot, M.F. (2011). Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environ Chem Lett* 9: 103–114.

Wang, J., Leung, D., Chow, W., 2010. Applications of LC/ESI-MS/MS and UHPLC QqTOF MS for the determination of 148 pesticides in berries. *J Agri . Food Chem* 58, 5904–25.

Wise, A., O'Brien, K., Woodruff, T., 2011. Are oral contraceptives a significant contributor to the estrogenicity of drinking water? *Environ. Sci. Technol.* 45: 51–60.

Xu, J., Xu, Y., Wang, H., Guo, C., Qiu, H., He, Y., Zhang, Y., Li, X., Meng, W., 2015. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere* 119: 1379–1385

Xuan, R., Blassengale, A.A., Wang, Q., 2008, Degradation of estrogenic hormones in a silt loam soil. *J. Agric. Food Chem.* 56: 9152-9158

Yang, G., Fan, M., Zhang, G., 2014. Emerging contaminants in surface waters in China—a short review. *Env. Res Lett* 9, 74018.

Yuan, S., Jiang, X., Xia, X., Zhang, H., Zheng, S., 2013. Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere* 90: 2520–2525.

Zgheib, S., Moilleron, R., Saad, M., Chebbo, G., 2011. Partition of pollution between dissolved and particulate phases: What about emerging substances in urban stormwater catchments?, *Water Res.* 45: 913–925,

Zhang, Q.Q., Ying, G.-G., Pan, C.G., Liu, Y.-S., Zhao, J.L., 2015. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of china: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance, *Environ. Sci. Technol.* 49: 6772–6782

**PROBLEMÁTICA ASOCIADA A LA PRESENCIA DE
METABOLITOS Y PRODUCTOS DE TRANSFORMACIÓN DE
FÁRMACOS EN LAS AGUAS DEL ENTORNO MEDITERRÁNEO**

**ANEXO I. PRESENCIA DE METABOLITOS/PRODUCTOS DE
TRANSFORMACIÓN DE FÁRMACOS EN EL ÁREA
MEDITERRÁNEA (2008-2018)**

Noviembre 2018

EQUIPO DE TRABAJO

Dr. FÉLIX HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Dr. IGNACIO MORELL EVANGELISTA

Dra. MARÍA IBÁÑEZ MARTÍNEZ

Instituto Universitario de Plaguicidas y Aguas
Universitat Jaume I

Tabla 1. Resumen de los resultados encontrados para los analgésicos/antinflamatorios

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/M. analizadas	Frec. de detección (%)	Conc. (ng/L)	Referencia
							Conc. m. positivas	
ACETAMINOFEN	3-OH-ACETAMINOFEN	Girona/Plata d'Alco	Spain	EW	0/6		nd	2016 Talanta 158: 330-341
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	0/4		nd	
		Ter River (downstream)	France	SW	0/4			
		Seine River	France	SW	0/19			
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	4/4		25.0-68.7	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	9/3		46-68.7	2016 Sci. Total Environ. 540: 241-249
		Seine River	France	SW	15/19		<MQL-19.1	2016 Sci. Total Environ. 540: 250-259
		Seine River	France	SW	0/19			2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172
		Seine River	France	SW	0/19			
		Seine River	France	SW	6/38			
IBUPROFEN	ibSW2a	Valencian Region	Spain	EW	2/18			
		Valencian Region	Spain	EW	3/38			
		Valencian Region	Spain	SW	0/18			
		Valencian Region	Spain	EW	13/38			
		Valencian Region	Spain	SW	9/18			
		Valencian Region	Spain	EW	8/38			
		Valencian Region	Spain	SW	1/18			
		Valencian Region	Spain	EW	8/10		<LOQ-43	
		Valencian Region	Spain	SW	0/10		nd	
		Valencian Region	Spain	GW/SW	0/12			
4-AMINO ANTIPYRINE (4-AA)	4-AA	Castellon and Valencia Provinces	Spain	EW	3/12		530-7980	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
		Castellon Province	Spain	EW	3/12		625-22000	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
		Almería	Spain	EW	15/15		61-806	2011 J. Chromatogr. A. 1218: 2254-2275
		Barcelona	Spain	SW	8/9		811 (max)	2016 Sci. Total Environ. 540: 278-286
		Spanish Mediterranean Region	Spain	EW	16/19		2770 (max)	2015 Talanta 131: 719-727
		Pego-Oliva Marsh Natural Park, Valencian	Spain	SW	19/34		2-75	2012 J. Hazard. Mater. 239-240: 32-39
		Valencian region	Spain	EW	9/10		3208	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
		Valencian region	Spain	SW	7/10		9-663	
		Castellon and Valencia Provinces	Spain	GW/SW	9/12		2-894	
		Castellon Province	Spain	EW	12/12		490-7910	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
4-ACETAMIDO ANTIPYRINE (4-AAA)	4-AAA	Llobregat-Delta	Spain	EW	100		324.9	2012 J. Hazard. Mater. 239-240: 32-39
		Almería	Spain	GW	57		98.4	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
		Barcelona	Spain	EW	15/15		3589-28500	
		Barcelona	Spain	EW	9/9		864-7154	
		Barcelona	Spain	IWW	18/18		864-7154	
		Llobregat Delta	Spain	EW	18/18		586-9401	
		Llobregat Delta	Spain	EW	5/8		121-277	
		Llobregat Delta	Spain	GW	23/77		1-362	
		Ellejo, Almería	Spain	EW	100		3600-28000	2009 Trends Anal. Chem. 28(6): 676-694
		Castellon and Valencia provinces	Spain	GW/SW	8/12		37-871	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
4-FORMYL AMINO ANTIPYRINE (4-FAA)	4-FAA	Castellon Province	Spain	EW	12/12		980-5760	2015 Talanta 131: 719-727
		Valencian region	Spain	EW	9/10		3208	
		Valencian region	Spain	SW	7/10		9-663	
		Llobregat Delta	Spain	EW	100		238.2	
		Llobregat Delta	Spain	GW	44		83.6	
		Llobregat Delta	Spain	IWW	18/18		969-22012	
		Llobregat Delta	Spain	EW	18/18		475-4133	
		Llobregat Delta	Spain	GW	9/8		110-189	
		Llobregat Delta	Spain	GW	13/77		27-275	
		Almería	Spain	EW	15/15		2637-70750	2010 Sci. Total Environ. 408: 3584-3595
Barcelona	Spain	EW	9/9		969-22012	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273		

Tabla 1. Resumen de los resultados encontrados para los analgésicos/antiinflamatorios (cont)

CODEINE	CODEINE-6-P-GLUCURONIDE	France	SW	19/19	<MQL-16	3.17	Brieudes	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172
DICLOFENAC	NO2-DICLOFENAC	Seine River Barcelona (Urban area) Iberian River basins: Llobregat	EWV	4/7	3.6-4.9			
	NO-DICLOFENAC	Spain Barcelona (Urban area) Iberian River basins: Llobregat Girona/Platja d'Aro Iberian River basins: Ebro (Segre River) Ter River (downstream) Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	EWV EWV SW EWV SW	1/3 7/7 3/3 6/6 2/4 4/4	2.6 1.1-7.8 0.8-15.9 3.9-7015.8 0.4-1.1 7.6-65.8		Osoio García-Galán	2016 J. Hazard. Mater. 309:157-164 2016 Talanta 158: 330-341
DICLOFENAC	4-OH-DICLOFENAC	Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)		-		39.8		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)		-		<LOQ		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	SW	-		48.2		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Lleida)		-		2.37		López-Serna 2012 J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)		-		7.76		
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)		-		nd		
		WWTP (Zagreb)	SW	4/9	nd-7.76			
		River water (Sava river)	IWW EWW	4/15	nd-48.2			López-Serna 2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
		WWTP (Split)	SW	2/2	624-671			
		River water (Sava river)	SW	2/2	859-890			
TRAMADOL	O-DESMETHYL-CIS-TRAMADOL	Croatia WWTP (Zagreb)	IWW EWW	2/2	7.6-10			
		WWTP (Zagreb)	IWW EWW	2/2	208-214		I. Krizman-Matasic 2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111	
KETOPROFEN NAPROXEN	KETOPROFEN GLUCURONIDE NAPROXEN GLUCURONIDE	Seine River	IWW	2/2	4.2-5.3			
		France	SW	0/19	135-189		Brieudes 2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172	
		France	SW	0/19			Brieudes	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172

Tabla 2. Resumen de los resultados encontrados para los antibióticos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivos/ M. analizados	Frec. de detección [%]	Rango m. positivas	Conc. (ng/L)	Referencia
								Medida	
ERYTHROMYCIN	ANHYDROERYTHROMYCIN	Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain	SW	-	-	0-96	nd	2012 J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)			-	-	nd		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)			-	-	nd		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)			-	-	nd		
CLARITHROMYCIN	N-DESMETHYL CLARITHROMYCIN	Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	Spain	GW/SW	6/12	6/12	<LOQ-4	nd	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
		Castellon and València Provinces			12/12	12/12	40-150	nd	
		Castellon Province			-	-	nd	nd	
		Girona/Platja d'Aro			0/4	0/4	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)			0/4	0/4	nd	nd	
		Ter River (downstream)			0/4	0/4	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)			0/9	0/9	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)			0/15	0/15	nd	nd	
		Groundwater bodies (Catalonia)			32/39	32/39	0.02-56-95	nd	
		Girona/Platja d'Aro			0/6	0/6	nd	nd	
SULFADIAZINE	N4-ACETYSULFADIAZINE	Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	2/4	2/4	nd	nd	2016 Talanta 158: 330-341
		Ter River (downstream)			0/4	0/4	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)			0/9	0/9	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)			5/14	5/14	0.8-20.2	nd	
		Iberian River basins: Ebro			2/14	2/14	0.2	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)			1	1	27.4	nd	
		Ter River basins: Ebro (Segre River)			2	2	30.7-216.8	nd	
		Iberian River basins: Llobregat			2	2	<LOQ-0.7	nd	
		Iberian River basins: Ansoa			1	1	<LOQ	nd	
		Groundwater body (Barcelona)			2.7	2.7	<LOQ	nd	
SULFAMETHAZINE	N4-ACETYSULFAMETHAZINE	Girona/Platja d'Aro	Spain	EWW	0/6	0/6	nd	nd	2008 J. Chromatogr. A. 1193: 50-59
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)			0/4	0/4	nd	nd	
		Ter River (downstream)			1/4	1/4	<LOQ	nd	
		Castellon and València Provinces			4/12	4/12	<LOQ	nd	
		Castellon Province			12/12	12/12	30-960	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)			-	-	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)			-	-	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)			-	-	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)			-	-	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)			-	-	nd	nd	
SULFAMETHOXAZOLE	N-ACETYSULFAMETHOXAZOLE	Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain	SW	0/9	0/9	nd	nd	2012 J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)			2/15	2/15	nd-73.8	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)			0/6	0/6	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)			0/4	0/4	nd	nd	
		Girona/Platja d'Aro			0/4	0/4	nd	nd	
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)			0/4	0/4	nd	nd	
		Ter River (downstream)			3/7	3/7	9-65	nd	
		Barcelona (Urban area)			0/3	0/3	nd	nd	
		Iberian River basins: Llobregat			0/6	0/6	nd	nd	
		Girona/Platja d'Aro			0/4	0/4	nd	nd	
SULFAPYRIDINE	DESAMINO SULFAMETHOXAZOLE	Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	1/7	1/7	11.4	nd	2015 J. Hazard. Mater. 309:157-164
		Ter River (downstream)			0/6	0/6	8-17.7	nd	
		Barcelona (Urban area)			0/6	0/6	nd	nd	
		Iberian River basins: Llobregat			0/6	0/6	nd	nd	
SULFATHIAZOLE	N4-ACETYL SULFAPYRIDINE	Girona/Platja d'Aro	Spain	SW	0/4	0/4	6.8-19.7	nd	2016 Talanta 158: 330-341
		Ter River (downstream)			4/4	4/4	nd	nd	
SULFATHIAZOLE	SUCCINYL-SULFATHIAZOLE	Iberian River basins: Ebro	Spain	SW	10/14	10/14	1.1-37	nd	2011 Environment International 37: 462-473
		Iberian River basins: Ebro			2/14	2/14	nd	nd	

Tabla 3. Resumen de los resultados encontrados para bloqueantes de los canales de calcio

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Conc. (ng/L)		Referencia	
							Rango m. positivas	Media		
VERAPAMIL	NORVERAPAMIL	Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	0/4		nd	Huerta	2016 Sci. Total Environ. 540: 241-249	
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	0/3		>LOD	Ruñí	2016 Sci. Total Environ. 540: 250-259	
		Girona/Platja d'Aro		EWV	6/6		1.1-19.1			
		Iberian River basins: Ebro (Segre River) Ter River (downstream)	Spain	SW	0/4 3/4		nd 2.9-16.2	García-Galán	2016 Talanta 158: 330-341	

Tabla 4. Resumen de los resultados encontrados para anestésicos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/L)		Referencia
							Rango m. positivas	Media	
FENTANYL	NORFENTANYL	Santorini Island WWTP (Zagreb)	Greece	EW (5 WWTP)	4/5		0.4-2.6		2014 Anal. Bioanal. Chem. 406: 4273-4285
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
	River water (Sava river)	Croatia	EW	0/2			<MQL		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
	WWTP (Split)		SW	0/2			<MQL		
KETAMINE	NORKETAMINE	Santorini Island	Greece	EW (5 WWTP)	2/5		8.8-11.9		2014 Anal. Bioanal. Chem. 406: 4273-4285

Tabla 5. Resumen de los resultados encontrados para reguladores de lípidos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/l)	Referencia		
						Rango				
						positivas		Media		
ATORVASTATIN	2OH-ATORVASTATIN	Iberian River basins: Ebro (Principal river)	Spain	SW	0/9		nd	López-Serna	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289	
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain	SW	0/15		nd	Andreu	2016 Sci. Total Environ. 540: 276-286	
		Pego-Oliva Marsh Natural Park, Valencian Region	Spain	SW	2/34		15-23			
		Valencia	Spain	EWV	21		nd	Andrés-Costa	2016 Methods X 3: 307-314	
		Iberian River basins: Turia	Spain	SW	25		25.3-260.9	Pascual-Agüilar	2015 Sci. Total Environ. 503-504: 190-199	
		Albufera Natural Park and surrounding, Valencian Region	Spain	SW	6/21		1/8	Basenzaki	2015 Anal. Bioanal. Chem. 407:4229-4245	
		Athens	Greece	EWV	1/8		6.38			2016 Environ. Sci. Pollut. Res. 23: 25127-25144
		Iberian River basins: Guadalquivir	Spain	SW	0/6			Garrido		
		Iberian River basins: Turia	Spain	SW	21/22		17			2014 Sci. Total Environ. 484:53-63
		Iberian River basins: Turia	Spain	WW	11/11		21	Carmona		
		Iberian River basins: Turia	Spain	TW	5/8		19			
		Iberian River basins: Turia	Spain	EWV	0/21		nd			
COFIBRATE	CLOFIBRIC ACID	Ioannina City					nd			
		Ioannina Hospital					nd			
		Arta					nd			
		Preveza					nd			
		Agrinio					nd			
		Grevena					nd			
		Kozani					nd			
		Vergola					nd			
		Castellon and Valencia Provinces					nd-70.8			
		Castellon Province					nd			
		Northern Adriatic Sea					nd			
		GEMFIBROZIL	GEMFIBROZIL	Iberian River basins: Ebro (Principal river)	Spain	GW/SW	0/12		<LOQ-0.186	Loos
Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain			EWV	0/12		nd	Gracia-Lor	2014 Environ. Sci. Pollut. Res. 21:5496-5510	
Almería	Spain			SW	1/9		nd-4.4			
Barcelona	Spain			EWV	9/15		10-286	López-Serna	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289	
Iberian River basins: Lobregat (Upstream)	Spain			EWV	13/15		24-374	Bueno	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273	
Iberian River basins: Lobregat (Downstream)	Spain			SW	9/9		17.8 (max)			
Iberian River basins: Lobregat (Downstream)	Spain			SW	6/6		78.2 (max)	López-Serna	2012 Environ. Sci. Pollut. Res. 19: 1000-1012	
Iberian River basins: Lobregat (WWTP)	Spain			EWV	6/6		28.9 (max)			
Southern Cyprus (WWTP I)	Cyprus			EWV	1		-			
Southern Cyprus (WWTP II)	Cyprus			EWV	1		-			
Southern Cyprus (WWTP III)	Cyprus			EWV	1		-	Fatta-Kassinos	2011 Water Resour. Manag. 25: 1183-1193	
FENOFIBRATE	FENOFIBRIC ACID			Iberian River basins: Lobregat (Upstream)	Spain	SW	3/3		4.1	Klock-Schulmeyer
		Iberian River basins: Lobregat (Downstream)	Spain	SW	3/3		5.3			
		Iberian River basins: Lobregat (Downstream)	Spain	EWV	3/3		9.2			
		Iberian River basins: Ebro	Spain	SW	1/15		0.4-18	Gros	2009 Anal. Chem. 81: 898-912	
		Castellon and Valencia Provinces	Spain	EWV	7/3		3-31			
		Castellon Province	Spain	GW/SW	4/12		<LOD-30			
		Almería	Spain	EWV	12/12		8-182	Gracia-Lor	2014 Environ. Sci. Pollut. Res. 21:5496-5510	
		Barcelona	Spain	EWV	13/15		10-195000	Bueno	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273	
		Sejido, Almería	Spain	EWV	5/9		8-3610			
		Valencian Region	Spain	EWV	-		<LOD (<LOQ-200000)	Muñoz	2009 Trends Anal. Chem. 28(6): 676-694	
		Valencian Region	Spain	SW	27/38		17000	Boix	2016 J. Haz. Mat. 302: 175-187	

Tabla 6. Resumen de los resultados encontrados para antipsicóticos, antiepilepticos y antidepressivos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivos/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/L)		Referencia
							Rango m. positivos	Media	
ALPRAZOLAM BRONAZEPAM	a-OH-ALPRAZOLAM 3-HYDROXYBRONAZEPAM	Northwest of Spain	Spain	EWV	0/2	-	nd	-	2014 J. Chromatogr. A 1352: 89-79
		Selne River	France	SW	11/19	0/4	1.53-3.3	2.38	2017 J. Chromatogr. B 1047: 160-172
		Girona/Platja d'Aro	Spain	EWV	3/6	-	32.7-87.4	-	2016 Talanta 158: 330-341
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain	SW	0/4	-	135.7	-	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
		Ter River (downstream)	Spain	GW/SW	3/4	-	<LOQ	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
		Castellon and Valencia Provinces	Spain	EWV	0/2	-	nd	-	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39
		Castellon Province	Spain	SW	6/9	-	nd-101	-	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain	SW	11/15	77	nd-80.5	10.6	2012b J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain	EWV	12/15	35	19.24	17	2011 Water Research 45: 1432-1442
		Llobregat Delta	Spain	GW	12/15	-	18-939	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
		Almería	Spain	EWV	8/9	-	28-98	-	2016 Talanta 158: 330-341
		CARBAMAZEPINE	OH-CARBAMAZEPINE	Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain	SW	0/4	-	1670
Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)	Spain			SW	6/6	-	181	-	2011 Water Research 45: 1432-1442
Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)	Spain			EWV	0/4	-	673	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)	Spain			SW	3/4	-	114	-	2016 Talanta 158: 330-341
Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	Spain			SW	8/9	-	81.6	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain			SW	12/12	-	71 (max)	54	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39
Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain			GW	5/12	-	33 (max)	17	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
Iberian River basins: Ebro (Segre River)	Spain			SW	0/4	-	nd	-	2012b J. Chromatogr. A 1252: 115-129
Girona/Platja d'Aro	Spain			EWV	6/6	-	13.5-94.2	-	2011 Water Research 45: 1432-1442
Ter River (downstream)	Spain			SW	0/4	-	nd	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain			SW	3/4	-	56.8-431.9	-	2016 Talanta 158: 330-341
CARBAMAZEPINE	ZOH-CARBAMAZEPINE			Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain	SW	8/9	-	nd-214
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain	SW	12/15	-	nd-1667	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain	SW	-	-	61.7	-	2012b J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)	Spain	SW	-	-	<LOQ	-	2011 Water Research 45: 1432-1442
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)	Spain	SW	-	-	22.8	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)	Spain	SW	-	-	2.96	-	2016 Talanta 158: 330-341
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	Spain	SW	-	-	3.53	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Lleida)	Spain	SW	-	-	8.73	-	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain	SW	-	-	70	-	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)	Spain	SW	-	-	2.99	-	2012b J. Chromatogr. A 1252: 115-129
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)	Spain	SW	-	-	25.3	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
		CARBAMAZEPINE	3OH-CARBAMAZEPINE	Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)	Spain	SW	-	-	1.36
Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	Spain			SW	-	-	4.57	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
Iberian River basins: Ebro (Downstream Lleida)	Spain			SW	-	-	5.48	-	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39
Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain			SW	8/9	-	nd-4.57	-	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
Castellon and Valencia Provinces	Spain			GW/SW	11/15	-	nd-70	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
Selne River	France			EWV	4-374	-	4-774	-	2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
Santorini Island	Greece			EWV	30/32	-	550-6850	-	2017 J. Chromatogr. B 1047: 160-172
Northwest of Spain	Spain			EWV (5 MWTP)	3/5	-	5.45-82.7	31.5	2014 Anal. Bioanal. Chem. 406: 4273-4285
Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain			EWV	0/5	-	nd	-	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39
Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)	Spain			River	0/3	-	nd	-	2012 Environ. Pollut. 164: 267-273
Iberian River basins: Ebro (Downstream Pamplona)	Spain			SW	-	-	70.8	-	2012b J. Chromatogr. A 1252: 115-129
DIAZEPAM	DESIMETHYL DIAZEPAM			Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)	Spain	SW	-	-	<LOQ
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)	Spain	SW	-	-	nd	-	2015 Sci. Total Environ. 540: 241-249
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Lleida)	Spain	SW	-	-	<LOQ	-	2016 Talanta 158: 330-341
		Iberian River basins: Ebro (Principal River)	Spain	SW	1/9	-	1.96	-	2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
		Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain	SW	3/15	-	3.99	-	2012 J. Hazard. Mater. 239:240: 32-39

Tabla 6. Resumen de los resultados encontrados para antipsicóticos, antiepilépticos y antidepresivos (cont)

ZOLPCLONE	ZOLPCLONE-5-OXIDE	Seine River	France	SW	0/19	<MQL-8.5	-	Breides	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172
ZOLPIDEM	ACID ZOLPIDEM 4-PHENYL-CARBOXYLIC	Seine River	France	SW	19/19	<MQL-8.5	3.75	Breides	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172
	ACID ZOLPIDEM 5-CARBOXYLIC	Seine River	France	SW	10/19	<MQL-1.01	0.63	Breides	2017 J Chromatogr. B 1047: 160-172

Tabla 7. Resumen de los resultados encontrados para β-Hoqueantes

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (D/L)		Referencia
							Rango m. positivas	Media	
METOPROLOL	O-DES METOPROLOL	Sirona/Piella d'Aro	Spain	EWV	2/5		<LOQ		
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)		SW	0/4		nd		García-Galán 2016 Talanta 158: 330-341
	METOPROLOL ACID	Sirona/Piella d'Aro	Spain	EWV	5/5		1077.9-2007.5		
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)		SW	0/4		nd		García-Galán 2016 Talanta 158: 330-341
PROPANOLOL	ALFA-OH-METOPROLOL	Sirona/Piella d'Aro	Spain	EWV	3/5		<LOQ-25.1		
		Iberian River basins: Ebro (Segre River)		SW	0/4		nd		García-Galán 2015 Talanta 158: 330-341
	PROPANOLOL- BETA-O GLUCURONIDE	Iberian River basins: Ebro (Principal River) Iberian River basins: Ebro (Tributaries)	Spain	SW	0/9		nd		Upper-Serna 2012 Sc. Total Environ. 440280-289

Tabla 9. Resumen de los resultados encontrados para antihipertensivos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/L)		Referencia
							Rango m. positivos	Media	
ENALAPRIL	ENALAPRILAT	Castellon and Valencia Provinces	Spain	GW/SW	0/12		nd		Gracia-Lor 2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
		Castellon Province		EWV	0/12		nd		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Gasteiz)	Spain	SW	-			nd	
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Logroño)					8.78		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Tudela)					2.6		
		Iberian River basins: Ebro (Downstream Zaragoza)					9.36		
Iberian River basins: Ebro (Downstream Lleida)			<LOQ						
Iberian River basins: Ebro (Principal River)			<LOQ						
IRRESARTAN	ISW1b IB3a IB3b IB4 IB5	Valencian Region	Spain	SW	9/9		<LOQ-11.5 nd-12.9		López-Serna 2012 Sci. Total Environ. 440:280-289
				EWV	13/15				
				SW	33/38				
				SW	1/18				
				EWV	32/38				
				SW	4/18				
LOSARTAN	LOSARTAN CARBOXYLIC ACID	Castellon and Valencia Provinces	Spain	EWV	34/38				Boix 2016 J. Haz. Mat 302: 175-187
				SW	4/18				
				EWV	13/38				
				SW	2/18				
				EWV	30/38				
				SW	4/18				
LOSARTAN	LOSARTAN CARBOXYLIC ACID	Castellon and Valencia Provinces	Spain	GW/SW	8/12		<LOQ-116		Gracia-Lor 2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
				EWV	12/12		10-1560		

Tabla 10. Resumen de los resultados encontrados para "otros" fármacos

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/L)		Referencia
							Rango m. positivas	Media	
CLOPIDOGREL	CLOPIDOGREL CARBOXYLIC ACID	Castellon and Valencia Provinces	Spain	GW/SW	8/12		2-12		2014 Environ. Sci. Pollut. Res 21:5496-5510
		Castellon Province		EWV	12/12		90-610		
		Iberian River basins: Guadaluquivir	Spain	SW	3/11		27.9		
EPHEDRINE	PHENYLEPHRINE	Santorini Island	Greece	EWV (5 WWTP)	0/5		nd		2014 Sci. Total Environ. 479-480: 247-257
		Valencia	Spain	DW	- /66		70-6070		2014 Anal. Bioanal. Chem. 406: 4273-4285
CLEBUTEROL	HYDROXIMETHILCLENBUTEROL	WWTP (Zagreb)		IWW	2/2		4-5		2010 J. Chromatogr. A 1217: 6061-6068
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	2/2		295-370		
		Seine River	France	SW	0/19		-		
		WWTP (Zagreb)		IWW	2/2		21-23		
		WWTP (Zagreb)		EWV	1/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL-1.8		
		WWTP (Split)		IWW	2/2		16-26		
		WWTP (Zagreb)		IWW	2/2		5-5		
MORPHINE	Morphine-3- β -glucuronide	River water (Sava river)	Croatia	EWV	0/2		<MQL		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
		WWTP (Split)		IWW	2/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	2/2		65-89		
		Seine River	France	SW	0/19		-		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	1/2		<MQL-6.2		
MORPHINE	Morphine-6- β -glucuronide	WWTP (Zagreb)		IWW	2/2		1.9-3.1		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
		WWTP (Zagreb)		EWV	2/2		0.9-1.0		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	2/2		24-30		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
MORPHINE	Dihydromorphine	River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
		WWTP (Split)		IWW	1/2		<MQL-6.2		
		WWTP (Zagreb)		IWW	2/2		1.9-3.1		
		WWTP (Zagreb)		EWV	2/2		0.9-1.0		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	2/2		24-30		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	0/2		<MQL		
MORPHINE	6-acetylmorphine	WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
		River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		
		WWTP (Split)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		IWW	0/2		<MQL		
		WWTP (Zagreb)		EWV	0/2		<MQL		
MORPHINE	Ethylmorphine	River water (Sava river)	Croatia	SW	0/2		<MQL		2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
		WWTP (Split)		IWW	0/2		<MQL		

Tabla 10. Resumen de los resultados encontrados para "otros" fármacos

CODEINE	Norcodeine	WWTP (Zagreb) River water (Sava river) WWTP (Split) Seine River	Croatia France	IWW EWW SW IWW SW	0/2 0/2 1/2 0/2 14/19	<MQL <MQL <MQL-1.6 <MQL <MQL-3.18	Krizman-Matasic Brieudes	2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111 2017 J. Chromatogr. B 1047: 160-172
OXYCODONE	Dihydrocodeine	WWTP (Zagreb) River water (Sava river) WWTP (Split)	Croatia	IWW EWW SW IWW	0/2 0/2 0/2 0/2	<MQL <MQL <MQL <MQL	Krizman-Matasic	2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
	Noroxycodone	WWTP (Zagreb) River water (Sava river) WWTP (Split)	Croatia	IWW EWW SW IWW	0/2 0/2 0/2 0/2	<MQL <MQL <MQL <MQL	Krizman-Matasic	2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
	Norhydrocodone	WWTP (Zagreb) River water (Sava river) WWTP (Split)	Croatia	IWW EWW SW IWW	1/2 0/2 0/2 0/2	<MQL-2.0 <MQL <MQL <MQL	Krizman-Matasic	2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
BUPRENORPHINE	Norbuprenorphine	WWTP (Zagreb) River water (Sava river) WWTP (Split)	Croatia	IWW EWW SW IWW	0/2 0/2 0/2 1/2	<MQL <MQL-2.8 <MQL <MQL-1.8	Krizman-Matasic	2018 J. Chromatogr. A 1533: 102-111
	BUPRENORPHINE-3-B-GLUCURONIDE	Seine River	France	SW	0/19	-	Brieudes	2017 J. Chromatogr. B 1047: 160-172

Tabla 11. Resumen de los resultados encontrados para hormonas

Fármaco	Metabolito/Producto de transformación	Zona/Región	País	Tipo de agua	M. positivas/ M. analizadas	Frec. de detección (%)	Concentración (ng/L)		Referencia	
							Rango m. positivas	Media		
ESTRADIOL	17β-ESTRADIOL 17-ACETATE	Tarragona (WWTP1)	Spain	IWW	nm				2011 Water Air Soil Pollut. 217: 267-281	
		EWW		4/6		<LOQ-176				
		IWW		nm						
		EWW		3/7		<LOQ-135				
ESTRADIOL	ESTRADIOL 17-GLUCURONIDE	Tarragona (WWTP1)	Spain	IWW	6/6				2011 Water Air Soil Pollut. 217: 267-281	
		EWW		0/6		<LOQ-615				
		IWW		3/7		<LOQ-225				
		EWW		3/7		<LOQ				
ESTRIOL	ESTRADIOL-3-SULFATE	Iberian River basins: Llobregat (Upstream)	Spain	SW	0/6				2012 Environ. Sci. Pollut. Res 19: 1000-1012	
		Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd			
	ESTRIOL-3-SULFATE	Iberian River basins: Llobregat (Upstream)	Spain	SW	0/6				2012 Environ. Sci. Pollut. Res 19: 1000-1012	
		Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd			
		Iberian River basins: Llobregat (Upstream)		SW	0/6					
		Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd			
	ESTRONE	ESTRONE-3-GLUCURONIDE	Iberian River basins: Llobregat (Upstream)	Spain	SW	0/6				2012 Environ. Sci. Pollut. Res 19: 1000-1012
			Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd		
	ESTRONE	ESTRONE 3-SULFATE	Tarragona (WWTP1)	Spain	IWW	5/6				2011 Water Air Soil Pollut. 217: 267-281
			EWW		5/6		<LOQ-320			
ESTRONE-3-GLUCURONIDE		Tarragona (WWTP2)	Spain	IWW	5/6				2012 Environ. Sci. Pollut. Res 19: 1000-1012	
		EWW		5/6		<LOQ-255				
		IWW		6/7		<LOQ-640				
		EWW		7/7		<LOQ-52				
ESTRONE		ESTRONE-3-GLUCURONIDE	Iberian River basins: Llobregat (Upstream)	Spain	SW	0/6				2012 Environ. Sci. Pollut. Res 19: 1000-1012
			Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd		
			Iberian River basins: Llobregat (Upstream)		SW	0/6				
			Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW	0/6		nd		
	Iberian River basins: Llobregat (Upstream)		SW		0/6					
	Iberian River basins: Llobregat (Downstream)		EWW		0/6		nd			
ESTRONE	ESTRONE-3-SULFATE	Tarragona (WWTP1)	Spain	IWW	6/6				2011 Water Air Soil Pollut. 217: 267-281	
		EWW		4/6		17665-19640				
		IWW		6/7		<LOQ-30				
		EWW		1/7		9150-19850				

**PROBLEMÁTICA ASOCIADA A LA PRESENCIA DE
METABOLITOS Y PRODUCTOS DE TRANSFORMACIÓN DE
FÁRMACOS EN LAS AGUAS DEL ENTORNO MEDITERRÁNEO**

**ANEXO II. ESTUDIOS SELECCIONADOS DE DEGRADACIÓN DE
FÁRMACOS (2013-2018)**

Noviembre 2018

EQUIPO DE TRABAJO

Dr. FÉLIX HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Dr. IGNACIO MORELL EVANGELISTA

Dra. MARÍA IBÁÑEZ MARTÍNEZ

Instituto Universitario de Plaguicidas y Aguas
Universitat Jaume I

Farmaco	Tipo de degradación	Instrumentación	Medio	Productos de degradación	Observaciones	Referencia
ACETAMINOFEN	OZONATION	LC-QTOF MS	PURE WATER		TOXICITY ASSESSMENT	
AMOXICILIN	HYDROLYSE PH=5 PH=7 PH=8	LC-UV LC-MS (MS2, MS3) NMR		3	DEGRADATION MECHANISMS QUANTITATIVE ANALYSIS IN THE AQUATIC ENVIRONMENT (E.W.W. GW) DETECTION OF SOME OPs	2017 / HAZ MAT 388: 381-393
ANTIPYRINE	CHLORINATION PH=7 (Cl+2, Me+2) FREE CHLORINE OZONATION	LC-MS/MS GC-MS LC-QTOF MS	ULTRA PURE WATER PURE WATER	37 (9 BY LC AND 7 BY GC)	EFFECT OF CL ₂ , PH TOXICITY ASSESSMENT DEGRADATION MECHANISMS	2013 CHEMOSPHERE 91: 885-892
ATEMOLOL	TREATMENT WITH FERRATE (VI) 5 mg/L, 10 mg/L	LC-DAD LC-MS	PURE WATER	12		2013 WATER RES 47: 2830-2842
BEZAFIBRATE	OZONATION	LC-QTOF MS	PURE WATER	REMOVED <25%		2017 / HAZ MAT 388: 381-393
CARBAMAZEPINE	PHOTODEGRADATION: UV AT 254 NM UV/H2O2	LC-MS	PURE WATER	9	TOXICITY ASSESSMENT KINETICS DEGRADATION MECHANISMS	2017 / HAZ MAT 388: 381-393
	TREATMENT WITH FERRATE (VI) 5 mg/L, 10 mg/L	LC-DAD LC-MS		>18	TOXICITY ASSESSMENT	2017 PROCESS SAFETY AND ENVIR PROTECTION 112: 222-234
	CHLORINATION: PH=5 PH=7 PH=9	LC-UV LC-DAD LC-MS/MS		4		2015 / PHARM BIOMED ANAL 106: 37-45
	STRESS STUDIES: PHOSPHATE (ALKALINE, NEUTRAL, ACID) PHOSPHATE THERMAL DEGRADATION FENTON'S OXIDATION	LC-DAD LC-QTOF MS	ORGANIC SOLUTIONS	7	KINETICS EFFECT OF DIFFERENT CHLORINE DOSES	2013 WATER RESEARCH 47: 5075-5087
CERITOREN PIVOXIL	PHOTOCATALYTIC DEGRADATION: N-DOPEO TiO2	LC-UV LC-MS LC-QTOF MS LC-ORBITRAP MS	SW	2	TOXICITY ASSESSMENT EFFECT OF INITIAL PH, CONC OF CIPRO, H2O2, Fe+2 EFFECT PH, INITIAL CONC ARTIFICIAL VS SOLAR RADIATION	2015 IND J PHARM SCIENCE (AN/FEB) 75-82
CIPROFLOXACIN	PHOTODEGRADATION: SIMULATED SOLAR IRRADIATION NATURAL SUNLIGHT PHOTODEGRADATION: UV AT 254 NM UV/H2O2	LC-MS/MS LC-MS/MS LC-ORBITRAP MS LC-MS/MS	RIVER WATER SYNTHETIC WW PURE WATER	5 5 15	KINETICS VERY FAST DEGRADATION TOXICITY ASSESSMENT	2013 CHEMOSPHERE 139: 1181-1189
	HYDROINAMERIC CAVITATION UV/TO2 UV/H2O2/TIO2	LC-MS		2	EFFECT ON INLET FLUID PRESSURE AND INITIAL PH	2017 PROCESS SAFETY AND ENVIR PROTECTION 112: 222-234
DICLOFENAC	TREATMENT WITH FERRATE (VI) 5 mg/L, 10 mg/L	LC-DAD LC-MS		4		2014 US SONOCHEMISTRY 21: 1035-1043
	ELECTRO-CHEMICAL OXIDATION BDD OZONATION	LC-MS/MS LC-QTOF MS LC-ORBITRAP MS LC-MS	PURE WATER	13 (BDD) + 2 (OZONE) 8 (D-H) 3 (e-)	TOXICITY ASSESSMENT	2015 J PHARM SCIENCE 106: 37-45
	ADVANCED OXIDATION PROCESSES: HYDROXYL RADICAL, HYDRATED ELECTRON REDUCTION PROCESSES: 60 Co-γ-IRRADIATION	LC-MS/MS		7	KINETICS VERY FAST DEGRADATION	2013 CHEMOSPHERE 91: 1685-1692
ENOFLOXACIN	PHOTODEGRADATION: SIMULATED SOLAR IRRADIATION NATURAL SUNLIGHT STRESS STUDIES: PHOTOLYSIS (AT ALKALINE, ACIDIC) PHOTOLYSIS (254 nm) OXIDATION (H2O2)	LC-UV LC-QTOF MS LC-MS	RIVER WATER SYNTHETIC WW	1 (BDD) + 3 (Acidic) 1 1		2013 WATER RES 47: 1909-1918
ESOMEPRAZOLE	THERMAL DEGRADATION (140C)			STABLE		2013 J SEP SCIENCE 36: 1000-1008

fármaco	Tipo de degradación	Instrumentación	Medio	Productos de degradación	Observaciones	Referencia
EXEMESTANE	STRESS STUDIES: HYDROLYSIS (ALKALINE, ACIDIC) PHOTOYLSIS (254 nm) OXIDATION (H2O2) THERMAL DEGRADATION	LC-MS/MS NMR IR	ORGANIC SOLUTIONS	5 ACIDIC+4 BASIC STABLE 4 STABLE		2017 ENV J PHARM SCI 109: 389-401
FINGOLID	STRESS STUDIES: HYDROLYSIS (ALKALINE, NEUTRAL, ACIDIC) PHOTOYLSIS OXIDATION THERMAL DEGRADATION DIRECT UV IRRADIATION UV/H2O2 UV/FES(II)	UPLC-DIODE MS NMR LC-MS/MS		3 (ALKALINE MID) STABLE 3 (NEUTRAL) STABLE 3 (ACIDIC) STABLE		2015 J PHARM BIOMED ANAL 115: 886-894
FLORFENICOL	BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-TOF MS	SURFACE WATER WW	5	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN EWAW AND SW POSITIVES FOUND	2015 CHEMICAL ENG J 262: 805-834
GENIBACICOL	BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-TOF MS	SURFACE WATER WW	7	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN EWAW AND SW ADDITIONAL METABOLITES FOUND IN REAL WATERS	2016 J HAZ MAT 302: 175-187
IBUPROFEN	BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-TOF MS	SURFACE WATER WW	8	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN EWAW AND SW ADDITIONAL METABOLITES FOUND IN REAL WATERS	2016 J HAZ MAT 302: 175-187
INDOMETHACIN	HETEROGENEOUS PHOTOCATALYTIC DEGRADATION: TiO2/UV-LED SYSTEM	LC-IT-TOF MS	MUNICIPAL WW PHARMAC. INDUSTRY WW	2	TOXICITY ASSESSMENT EFFECT OF TiO2 CATALYST LOAD TOXICITY ASSESSMENT	2018 CHEMICAL ENG J 334: 976-984
IRBESARTAN	OXIDATION: FERRATE (VI) BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-MS/MS LC-TOF MS	SURFACE WATER WW	5	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN EWAW AND SW POSITIVES FOUND	2017 ENVIRON SCI POLLUT RES 24: 10786-10785
METFORMIN	ELECTROCHEMICAL OXIDATION: BDD	LC-MS/MS LC-TOF MS	WW SW PURE WATER	5	3 TPz found in WW, RW and DW	2018 STOTEN 628-628: 1111-1129
METOPROLOL	OXONATION PHOTOCATALYTIC DEGRADATION: TiO2	LC-MS/MS LC-ORBITRAP MS LC-DAD LC-UV/VIS LC-TOF MS	8 (BDD)-11 (OZONE)			2014 J CHROMATOGR A 1348: 152-159
MALEDIC ACID	FENTON-LIKE Fe-3/H2O2 ADVANCED OXIDATION PROCESS: UV/CHLORINE	LC-UV LC-MS LC-UV LC-MS/MS GC-MS	KINETICS INITIAL PH	18		2013 Int J Photoenergy Article ID: 138018
NAPROXEN	PHOTOCATALYTIC DEGRADATION: N-DOPED TiO2	LC-UV LC-Q ORBITRAP MS	EFFECT OF INITIAL Fe+3 AND H2O2 DOSAGE	16		2013 ENVOR SCI POLLUT RES 20: 3646-3656
NOBLOXACIN	PHOTODEGRADATION: SIMULATED SOLAR IRRADIATION N-DOPED TiO2 BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-MS/MS	EFFECT OF SULFONE DOSE, PH, PRESENCE HUMIC ACIDS, C-, HClO4- COMPARISON WITH DIRECT CHLORINATION AND ULTRASOUNDS, AND UV ALONE KINETICS EFFECT PH, INITIAL CONC ARTIFICIAL VS SOLAR RADIATION	8		2017 ADV 7:33627-33634
OFLOXACIN	PHOTODEGRADATION: SIMULATED SOLAR IRRADIATION N-DOPED TiO2 BIOTRANSFORMATION: ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-MS/MS LC-TOF MS	RIVER WATER SYNTHETIC WW SURFACE WATER WW	8	KINETICS VERY FAST DEGRADATION	2016 INDIAN CHEMICAL ENGINEER
OMEPAZOLE	HYDROLYSIS PHOTODEGRADATION: NATURAL SUNLIGHT SIMULATED SOLAR IRRADIATION CHLORINATION	LC-TOF MS	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN WW, EWAW AND SW EFFECT PH, INITIAL CONC ARTIFICIAL VS SOLAR RADIATION	5		2013 J MASS SPECTROM 48: 1091-1100
PARALFAMOL	PHOTOCATALYTIC DEGRADATION: N-DOPED TiO2	LC-UV LC-Q ORBITRAP MS	TOXICITY ASSESSMENT	7		2016 INDIAN CHEMICAL ENGINEER
LEVOFLOXACIN	OXIDATION: OZONE H2O2/UV	LC-MS/MS	PURE WATER	4	KINETICS DIFFERENT OXIDANT CONCENTRATIONS, DIFFERENT CONTACT TIMES	2013 CHEMOSPHERE 91: 604-611

fármaco	Tipo de degradación	Instrumentación	Muestra	Productos de degradación	Observaciones	Referencia
LINCOSAMICIN	BIOTRANSFORMACIÓN FLOTACION FLOTACION FLOTACION	LC-MS/MS LC-MS LC-MS LC-MS/MS	AGUOUS SOLUTION	3	TOXICITY ASSESSMENT EFFECT OF TEMPERATURE, INITIAL CONC. Ph	Jullouli 2018 CHEMICAL ENG J 234: 276-984
SILDENAFIL	SOLAR LIGHT STRESS STUDIES	LC-MS LC-MS LC-MS/MS	DISTILLED WATER (WITH HUMIC AND FULVIC ACIDS)	9		Herbert 2015 CHEMOSPHERE 134: 557-562
SOTOFOSUR	HYDROLYSIS (ALKALINE, NEUTRAL, ACIDIC) PHOTOLYSIS (254 nm) OXIDATION (H2O2) THERMAL DEGRADATION	LC-MS/MS	PURE WATER	1 3 3 STABLE	TOXICITY ASSESSMENT	Nebson 2016 J. Chromatogr. Sci. 54: 1631-1640
SULFAMETHOXAZOLE	PHOTO DEGRADATION UV/H2O2 TREATMENT WITH FERRATE (VI) 5 mg/L; 10 mg/L	LC-MS LC-MS	PURE WATER	12		Alharbi 2017 PROCESS SAFETY AND ENVIR. PROTECTION 112: 222-234
SULFASALAZINE and its human metabolites (sulfapyridine and 5-amino-salicylic acid)	PHOTO DEGRADATION UV/H2O2 UV/PEROXO SULFATE UV	HPLC-DAD SPE-LC-MS/MS		3		Zhou 2015 J PHARM BIOMED ANAL. 106: 37-45
TERBUTALINE	PHOTO DEGRADATION SIMULATED SOLAR IRRADIATION NATURAL SUNLIGHT	LC-MS/MS	MILLI Q SIMULATED NATURAL WATERS	4	KINETICS SULFASALAZINE PHOTOSTABLE	Ji 2018 Water Res 138: 299-309
THALIDOMIDE	PHOTO DEGRADATION ABIOTIC BIODEGRADATION AEROBIC BIODEGRADATION	LC-MS/MS		1	KINETICS EFFECT Ph	Yang 2013 WATER RESEARCH 47: 6558-6565
THIAMPHENICOL	PHOTO DEGRADATION DIRECT UV IRRADIATION UV/H2O2 UV/Fenton	LC-MS/MS	PURE WATER	5 6 (HDI)	IR SILICO PREDICTION PHOTO PRODUCTS READILY BIODEGRADABLE	Mahmoud 2013 STOTEN 463-464: 140-150
TRIMETHOPRIM	PHOTO DEGRADATION UV AT 254 NM UV/H2O2	LC-MS	PURE WATER	5	TOXICITY ASSESSMENT	Liu 2015 CHEMICAL ENG J 266: 826-834
VARDENAFIL	PHOTO DEGRADATION SOLAR IRRADIATION BIOTRANSFORMACION ACTIVATED SEWAGE SLUDGE	LC-MS LC-MS/MS LC-TOF MS	DISTILLED WATER (WITH HUMIC AND FULVIC ACIDS) SURFACE WATER WW	>11 7		Alharbi 2017 PROCESS SAFETY AND ENVIR. PROTECTION 112: 222-234
VENLAFAXINE	STRESS STUDIES HYDROLYSIS (ALKALINE, NEUTRAL, ACIDIC) PHOTOLYSIS OXIDATION THERMAL DEGRADATION	LC-MS/MS	PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS	8 1 (ACIDIC) 1 1 1	RETROSPECTIVE ANALYSIS IN EWW AND SW POSITIVES FOUND ADDITIONAL METABOLITES FOUND IN REAL WATERS	Herbert 2015 CHEMOSPHERE 134: 557-562 Boik 2016 J HAZ. MAT. 302: 175-187
ZOTEPINE						Talluri 2014 J PHARM ANAL. 4(2): 107-116

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS USADOS EN LAS TABLAS

nm	No medido (not measured)
m.	Muestra
WWTP	Planta de tratamiento de agua residual (wastewater treatment plant)
EW	Efluente de la WWTP (effluent wastewater)
IWW	Influente de la WWTP (influent wastewater)
GW	Agua subterránea (groundwater)
SW	Agua superficial (surface water)
SEAW	Agua de mar (seawater)
TW	Agua de red (tap water)
MW	Agua mineral (mineral water)
RW	Agua del influente de una planta potabilizadora (raw water)
DW	Agua potable (drinking/drinkable water)
<LOD	Por debajo del límite de detección (lower than the limit of detection)
<LOQ	Por debajo del límite de cuantificación (lower than the limit of quantification)
-	No hay información disponible
*	POCIS (Polar Organic Contaminants Integrative Samplers) (ng/g)

REFERENCIAS

- Alharbi, S.K., Kang, J., Nghiem, L.D., van de Merwe J.P., Price, W.E. (2017) Photolysis and UV/H₂O₂ of diclofenac, sulfamethoxazole, carbamazepine, and trimethoprim: Identification of their major degradation products by ESI-LC-MS and assessment of the toxicity of reaction mixtures, *Process Safety And Envir Protection* 112: 222-234
- Al Aukidy, M., Verlicchi, P., Jelic, A., Petrovic, M., & Barcelò, D. (2012). Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. *Science of the Total Environment*, 438, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.061>
- Andrés-Costa, M. J., Carmona, E., & Picó, Y. (2016). Universal method to determine acidic licit and illicit drugs and personal care products in water by liquid chromatography quadrupole time-of-flight. *MethodsX*, 3, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2016.04.004>
- Andreu, V., Gimeno-García, E., Pascual, J. A., Vazquez-Roig, P., & Picó, Y. (2016). Presence of pharmaceuticals and heavy metals in the waters of a Mediterranean coastal wetland: Potential interactions and the influence of the environment. *Science of the Total Environment*, 540, 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.007>
- Azaïs, A., Mendret, J., Cazals, G., Petit, E., Brosillon, S. (2017) Ozonation as a pretreatment process for nanofiltration brines: Monitoring of transformation products and toxicity evaluation, *J Hazard Mat* 338: 381-393
- Babić, S., Periša, M., Škorić, I. (2013) Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media, *Chemosphere* 91: 1635-1642
- Bagal, M.V., Gogate, P.R. (2014) Degradation of diclofenac sodium using combined processes based on hydrodynamic cavitation and heterogeneous photocatalysis. *US, Sonochemistry* 21: 1035-1043
- Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J.R., de Voogt, Pim, Hernández, F. (2016) Biotransformation of pharmaceuticals in surface water and during waste water treatment: Identification and occurrence of transformation products, *J Haz Mat* 302: 175-187
- Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J. V., Niessen, W. M. A., & Hernández, F. (2013). Investigating the presence of omeprazole in waters by liquid chromatography coupled to low and high resolution mass spectrometry: Degradation experiments. *Journal of Mass Spectrometry*, 48(10), 1091–1100. <https://doi.org/10.1002/jms.3260>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.08.005>

- Boix, C., Ibáñez, M., Zamora, T., Sancho, J. V., Niessen, W. M. A., & Hernández, F. (2014). Identification of new omeprazole metabolites in wastewaters and surface waters. *Science of the Total Environment*, 468–469, 706–714. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.095>
- Boleda, M. R., Alechaga, É., Moyano, E., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2014). Survey of the occurrence of pharmaceuticals in Spanish finished drinking waters. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(18), 10917–10939. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2885-9>
- Borova, V. L., Maragou, N. C., Gago-Ferrero, P., Pistos, C., & Thomaidis, N. S. (2014). Highly sensitive determination of 68 psychoactive pharmaceuticals, illicit drugs, and related human metabolites in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(17), 4273–4285. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7819-3>
- Bueno, M. J. M., Agüera, A., Hernando, M. D., Gómez, M. J., & Fernández-Alba, A. R. (2009). Evaluation of various liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry operation modes applied to the analysis of organic pollutants in wastewaters. *Journal of Chromatography A*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.06.047>
- Bueno, M. J. M., Gomez, M. J., Herrera, S., Hernando, M. D., Agüera, A., & Fernández-Alba, A. R. (2012). Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: Two years pilot survey monitoring. *Environmental Pollution*, 164, 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.01.038>
- Cabeza, Y., Candela, L., Ronen, D., & Teijon, G. (2012). Monitoring the occurrence of emerging contaminants in treated wastewater and groundwater between 2008 and 2010. The Baix Llobregat (Barcelona, Spain). *Journal of Hazardous Materials*, 239–240, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.032>
- Cai, M-Q., Feng, L., Jiang, J., Qi, F., Zhang, L-Q. (2013) Reaction kinetics and transformation of antipyrine chlorination with free chlorine, *Water Res* 47: 2830-2842
- Camilleri, J., Baudot, R., Wiest, L., Vulliet, E., Cren-Olivé, C., Daniele G. (2015). Multiresidue fully automated inline SPE-HPLC-MS/MS method for the quantification of endocrine-disrupting and pharmaceutical compounds at trace in surface water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 95, 67-81. <https://doi.org/10.1080/03067319.2014.983494>
- Carmona, E., Andreu, V., & Picó, Y. (2014). Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, 484(1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.085>
- Dahane, S., Gil García, M. D., Martínez Bueno, M. J., Uclés Moreno, A., Martínez Galera,

- M., & Derdour, A. (2013). Determination of drugs in river and wastewaters using solid-phase extraction by packed multi-walled carbon nanotubes and liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1297, 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.05.002>
- Dasenaki, M. E., & Thomaidis, N. S. (2015). Multianalyte method for the determination of pharmaceuticals in wastewater samples using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407(15), 4229–4245. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8654-x>
- Díaz-Cruz, M. S., García-Galán, M. J., & Barceló, D. (2008). Highly sensitive simultaneous determination of sulfonamide antibiotics and one metabolite in environmental waters by liquid chromatography-quadrupole linear ion trap-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1193, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.03.029>
- Dong, Q., Zhu, J., Sui, Q., Tang, C., Wang, X., Yu, Y. (2013) Optimization of mobile phase for the determination of Esomeprazole and related compounds and investigation of stress degradation by LC–MS, *J Sep Science* 36: 1200-1208
- El Najjar, N.H. , Touffet, A., Deborde, M., Journel, R., Vel Leitner, N.K. (2013) Levofloxacin oxidation by ozone and hydroxyl radicals: Kinetic study, transformation products and toxicity, *Chemosphere* 93: 604–611
- Fan, X., Hao, H., Wang, Y., Chen, F., Zhang, J. (2013) Fenton-like degradation of nalidixic acid with Fe³⁺/H₂O₂, *Envir Sci Pollut Res* 20: 3649-3656
- Farré, M., Petrovic, M., Gros, M., Kosjek, T., Martinez, E., Heath, E., ... Barceló, D. (2008). First interlaboratory exercise on non-steroidal anti-inflammatory drugs analysis in environmental samples. *Talanta*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.03.055>
- Fatta-Kassinos, D., Hapeshi, E., Achilleos, A., Meric, S., Gros, M., Petrovic, M., & Barcelo, D. (2011). Existence of Pharmaceutical Compounds in Tertiary Treated Urban Wastewater that is Utilized for Reuse Applications. *Water Resources Management*, 25(4), 1183–1193. <https://doi.org/10.1007/s11269-010-9646-4>
- 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. *Journal of Chromatography A*, 1446, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.04.009>
- Fick, J., Brodin, T., Heynen, M., Klaminder, J., Jonsson, M., Grabicova, K., ... Loos, R. (2017). Screening of benzodiazepines in thirty European rivers. *Chemosphere*, 176, 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.126>
- García-Galán, M. J., Garrido, T., Fraile, J., Ginebreda, A., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2010). Simultaneous occurrence of nitrates and sulfonamide antibiotics in two ground water bodies of Catalonia (Spain). *Journal of Hydrology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2009.06.042>

- García-Galán, M. J., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2011). Occurrence of sulfonamide residues along the Ebro river basin. Removal in wastewater treatment plants and environmental impact assessment. *Environment International*, 37(2), 462–473. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.11.011>
- García-Galán, M. J., Petrovic, M., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2016). Multiresidue trace analysis of pharmaceuticals, their human metabolites and transformation products by fully automated on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 158, 330–341. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.05.061>
- Garrido, E., Camacho-Muñoz, D., Martín, J., Santos, A., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2016). Monitoring of emerging pollutants in Guadiamar River basin (South of Spain): analytical method, spatial distribution and environmental risk assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(24), 25127–25144. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7759-x>
- Gawande, V.T., Bothara, V.T., Singh, A., Mahajan, A.A. (2015) Identification and Characterization of Hydrolytic Degradation Products of Cefditoren Pivoxil using LC and LC-MS/TOF, *Ind. J. Pharm Science*, Jan/Febr 75-82
- Gozlan, I., Rotstein, A., Avisar, D. (2013) Amoxicillin-degradation products formed under controlled environmental conditions: Identification and determination in the aquatic environment. *Chemosphere*, 91, 985-992
- Gracia-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. *Journal of Chromatography A*, 1218(16), 2264–2275. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.02.026>
- Gros, M., Petrović, 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. *Analytical Chemistry*, 81, 898-912. <https://doi.org/10.1021/ac801358e>
- Gupta, A., Garg, A. (2018) Degradation of ciprofloxacin using Fenton's oxidation: Effect of operating parameters, identification of oxidized by-products and toxicity assessment, *Chemosphere* 193:1181-1188
- Herbert, L.P., Becker-Krail, D.B., Cory, W.C. (2015) Persistent phototransformation products of vardenafil (Levitra_) and sildenafil (Viagra_) *Chemosphere* 134: 557–562
- Huang, J., Wang, Y., Liu, G., Chen, P., Wang, F., Ma, J., Li, F., Liu, H., Lv, W. (2017) Oxidation of indometacin by ferrate (VI): kinetics, degradation pathways, and toxicity assessment, *Environ Sci Pollut Res* 24: 10786-10795

- Talluri, M.V.N.K., Kandimalla, N.R., Bandu, R., Chundi, D., Marupaka, R., Srinivas, R. (2014) Selective separation, detection of zotepine and mass spectral characterization of degradants by LC-MS/MS/QTOF, *J Pharm Anal* 4(2): 107-116
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, 45(3), 1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.10.036>
- Huerta, B., Rodriguez-Mozaz, S., Nannou, C., Nakis, L., Ruhí, A., Acuña, V., ... Barcelo, D. (2016). Determination of a broad spectrum of pharmaceuticals and endocrine disruptors in biofilm from a waste water treatment plant-impacted river. *Science of the Total Environment*, 540, 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.049>
- Ibáñez, M., Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., & Hernández, F. (2012). Importance of MS selectivity and chromatographic separation in LC-MS/MS-based methods when investigating pharmaceutical metabolites in water. Dipyron as a case of study. *Journal of Mass Spectrometry*, 47(8), 1040–1046. <https://doi.org/10.1002/jms.3050>
- Juan, C., Igualada, C., Moragues, F., León, N., & Mañes, J. (2010). Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the analysis of β -agonists in animal feed and drinking water. *Journal of Chromatography A*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.07.034>
- Köck-Schulmeyer, M., Ginebreda, A., Postigo, C., López-Serna, R., Pérez, S., Brix, R., ... Barceló, D. (2011). Wastewater reuse in Mediterranean semi-arid areas: The impact of discharges of tertiary treated sewage on the load of polar micro pollutants in the Llobregat river (NE Spain). *Chemosphere*, 82(5), 670–678. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.005>
- Kosma, C. I., Lambropoulou, D. A., & Albanis, T. A. (2014). Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 466–467, 421–438. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.044>
- Lakade, S. S., Borrull, F., Furton, K. G., Kabir, A., Fontanals, N., & Marcé, R. M. (2015). Comparative study of different fabric phase sorptive extraction sorbents to determine emerging contaminants from environmental water using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 144, 1342–1351. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.08.009>
- Liu, N., Sijak, S., Zheng, M., Tang, L., Xu, G., Wub, M. (2015) Aquatic photolysis of florfenicol and thiamphenicol under direct UV irradiation, UV/H₂O₂ and UV/Fe(II) processes, *Chemical Eng J* 260: 826-834
- Loos, R., Tavazzi, S., Paracchini, B., Canuti, E., & Weissteiner, C. (2013). Analysis of polar organic contaminants in surface water of the northern Adriatic Sea by solid-phase extraction followed by ultrahigh-pressure liquid chromatography-QTRAP® MS using a

- hybrid triple-quadrupole linear ion trap instrument. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(18), 5875–5885. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6944-8>
- López-Serna, R., Pérez, S., Ginebreda, A., Petrović, 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*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.09.046>
- López-Serna, R., Petrović, M., & Barceló, D. (2012a). Direct analysis of pharmaceuticals, their metabolites and transformation products in environmental waters using on-line TurboFlow™ chromatography-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1252, 115–129. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.06.078>
- López-Serna, R., Petrović, M., & Barceló, D. (2012b). Occurrence and distribution of multi-class pharmaceuticals and their active metabolites and transformation products in the Ebro River basin (NE Spain). *Science of the Total Environment*, 440, 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.027>
- López-Serna, R., Postigo, C., Blanco, J., Pérez, S., Ginebreda, A., de Alda, M. L., ... Barceló, D. (2012c). Assessing the effects of tertiary treated wastewater reuse on the presence emerging contaminants in a Mediterranean river (Llobregat, NE Spain). *Environmental Science and Pollution Research*, 19(4), 1000–1012. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0596-z>
- Lluque-Espinar, J. A., Navas, N., Chica-Olmo, M., Cantarero-Malagón, S., & Chica-Rivas, L. (2015). Seasonal occurrence and distribution of a group of ECs in the water resources of Granada city metropolitan areas (South of Spain): Pollution of raw drinking water. *Journal of Hydrology*, 531, 612–625. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2015.10.066>
- Faber, H., Lutze, H., Lareo, P.L., Frensemeier, L., Vogel, M., Schmidt, T.C., Karst, U. (2014) Liquid chromatography/mass spectrometry to study oxidative degradation of environmentally relevant pharmaceuticals by electrochemistry and ozonation, *J Chromatogr A* 1343: 152-159
- Gao, Y-q., Gao, N-y., Chu, W-h., Yang, Q-l., Yin, D-g (2017) Kinetics and mechanistic investigation into the degradation of naproxen by a UV/chlorine process, *RSC Adv.* 7: 33627-33634
- Jallouli, N., Pastrana-Martínez, L., Ribeiro A. F.F. Moreira, N., Faria, J.L., Hentati, O., Silva, A.m.T., Ksibi, M.(2018) Heterogeneous photocatalytic degradation of ibuprofen in ultrapure water, municipal and pharmaceutical industry wastewaters using a TiO₂/UV-LED system, *Chemical Eng J* 334: 976-984

- Ji, Y., Yang, Y., Zhou, L., Wang, L., Lu, J., Ferronato, C., Chovelon, J-M. (2018) Photodegradation of sulfasalazine and its human metabolites in water by UV and UV/peroxydisulfate processes, *Water Res* 133: 299-309
- Mahmoud, W.M.M., Trautwein, C., Leder, C., Kümmerer, K. (2013) Aquatic photochemistry, abiotic and aerobic biodegradability of thalidomide: Identification of stable transformation products by LC–UV–MSn, *STOTEN* 463-464: 140-150
- Martínez Bueno, M. J., Hernando, M. D., Agüera, A., & Fernández-Alba, A. R. (2009). Application of passive sampling devices for screening of micro-pollutants in marine aquaculture using LC-MS/MS. *Talanta*. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.09.047>
- Meffe, R., & de Bustamante, I. (2014). Emerging organic contaminants in surface water and groundwater: A first overview of the situation in Italy. *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.053>
- Moslah, B., Hapeshi, E., Jrad, A., Fatta-Kassinos, D., & Hedhili, A. (2017). Pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater samples in north-eastern Tunisia. *Environmental Science and Pollution Research*, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8902-z>
- Munaron, D., Tapie, N., Budzinski, H., Andral, B., & Gonzalez, J. L. (2012). Pharmaceuticals, alkylphenols and pesticides in Mediterranean coastal waters: Results from a pilot survey using passive samplers. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 114, 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.ecss.2011.09.009>
- Muñoz, I., Gómez-Ramos, M. J., Agüera, A., Fernández-Alba, A. R., García-Reyes, J. F., & Molina-Díaz, A. (2009). Chemical evaluation of contaminants in wastewater effluents and the environmental risk of reusing effluents in agriculture. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.03.007>
- Nebsen, M., Elzanfaly, E.S.(2016) Stability-Indicating Method and LC–MS-MS Characterization of Forced Degradation Products of Sofosbuvir, *Journal of Chromatographic Science*, Vol. 54, No. 9, 1631–1640
- Osorio, V., Larrañaga, A., Aceña, J., Pérez, S., & Barceló, D. (2016a). Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. *Science of the Total Environment*, 540, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.143>
- Osorio, V., Sanchís, J., Abad, J. L., Ginebreda, A., Farré, M., Pérez, S., & Barceló, D. (2016b). Investigating the formation and toxicity of nitrogen transformation products of diclofenac and sulfamethoxazole in wastewater treatment plants. *Journal of Hazardous Materials*, 309, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.02.013>
- Parrilla Vázquez, M. M., Parrilla Vázquez, P., Martínez Galera, M., Gil García, M. D., & Uclés, A. (2013). Ultrasound-assisted ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction coupled with liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry for simultaneous analysis of pharmaceuticals in wastewaters. *Journal of Chromatography*

- A, 1291, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.066>
- Pascual-Aguilar, J., Andreu, V., Gimeno-García, E., & Picó, Y. (2015). Current anthropogenic pressures on agro-ecological protected coastal wetlands. *Science of the Total Environment*, 503–504, 90–199. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.007>
- Patela, P.N., Kalariyaa, P.D., Gananadhamua, S. Srinivasa, R. (2015) Forced degradation of fingolimod: Effect of co-solvent and characterization of degradation products by UHPLC-Q-TOF-MS/MS and 1H NMR, *J Pharm Biomed Anal* 115: 388-394
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R. M., & Pocurull, E. (2008). Simultaneous determination of macrolides, sulfonamides, and other pharmaceuticals in water samples by solid-phase extraction and LC-(ESI) MS. *Journal of Separation Science*, 31, 2182-2188. <https://doi.org/10.1002/jssc.200700571>
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Pocurull, E., & Marcé, R. M. (2011). Presence of pharmaceuticals and hormones in waters from sewage treatment plants. *Water, Air, and Soil Pollution*, 217(1–4), 267–281. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0585-8>
- Pitarch, E., Cervera, M. I., Portolés, T., Ibáñez, M., Barreda, M., Renau-Pruñonosa, A., ... Hernández, F. (2016). Comprehensive monitoring of organic micro-pollutants in surface and groundwater in the surrounding of a solid-waste treatment plant of Castellón, Spain. *Science of the Total Environment*, 548–549, 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.166>
- Racamonde, I., Rodil, R., Quintana, J. B., Villaverde-de-Sáa, E., & Cela, R. (2014). Determination of benzodiazepines, related pharmaceuticals and metabolites in water by solid-phase extraction and liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1352, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.05.064>
- Robles-Molina, J., Gilbert-López, B., García-Reyes, J. F., & Molina-Díaz, A. (2014). Monitoring of selected priority and emerging contaminants in the Guadalquivir River and other related surface waters in the province of Jaén, South East Spain. *Science of the Total Environment*, 479–480(1), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.121>
- Romero, V., Marco, P., Giménez, J., Esplugas, S. (2013) Adsorption and Photocatalytic Decomposition of the β -Blocker Metoprolol in Aqueous Titanium Dioxide Suspensions: Kinetics, Intermediates, and Degradation Pathways, *Int J Photoenergy* Article ID: 138918 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/138918>
- 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. *Journal of Chromatography A*, 1493, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.02.075>
- Ruhí, A., Acuña, V., Barceló, D., Huerta, B., Mor, J. R., Rodríguez-Mozaz, S., & Sabater, S. (2016). Bioaccumulation and trophic magnification of pharmaceuticals and endocrine

- disruptors in a Mediterranean river food web. *Science of the Total Environment*, 540, 250–259. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.009>
- Shetty, R., Chavan, V.B., Kulkarni, P.S., Kulkarni, B.D., Kamble, S.P., Photocatalytic Degradation of Pharmaceuticals Pollutants Using N-Doped TiO₂ Photocatalyst: Identification of CFX Degradation Intermediates, *Indian Chemical Engineer*, <http://dx.doi.org/10.1080/00194506.2016.1150794>
- Soufan, M., Deborde, M., Delmont, A., Legube, B. (2013) Aqueous chlorination of carbamazepine: kinetic study and transformation product identification, *Water Res* 47: 5076-5087
- Stolarczyk, E.U., Rosa, A., Kubiszewski, M., Zagrodzka, J., Cybulski, M., Kaczmarek, L. (2017) Use of the hyphenated LC-MS/MS technique and NMR/IR spectroscopy for the identification of exemestane stress degradation products during the drug development, *Env J Pharm Sci* 109: 389-401
- Tanwar, S., Di Carro, M., & Magi, E. (2015). Innovative sampling and extraction methods for the determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in water. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 106, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.10.027>
- 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 at Depurbaix facility (Barcelona, Spain). *Science of the Total Environment*, 408, 3584-3595. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.04.041>
- Tisler, S., Zwiener, C. (2018) Formation and occurrence of transformation products of metformin in wastewater and surface water, *STOTEN* 628-629: 1121-1129
- Vazquez-Rig, P., Andreu, V., Blasco, C., & Picó, Y. (2012). Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Science of the Total Environment*, 440, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.036>
- Yang, W., Ben Abdelmelek, S., Zheng, Z., An, T., Zhang, D., Song, W. (2013) Photochemical transformation of terbutaline (pharmaceutical) in simulated natural waters: Degradation kinetics and mechanisms, *Water Res* 47: 6558-6565
- Yu, H., Nie, E., Xu, J., Yan, S., Cooper, W.J., Song, W (2013) Degradation of diclofenac by advanced oxidation and reduction processes: kinetic studies, degradation pathways and toxicity assessments, *Water Res* 47: 1909-1918
- Zhou, Z., Jiang, J-Q. (2015) Treatment of selected pharmaceuticals by ferrate (VI): Performance, kinetic studies and identification of oxidation products, *J Pharm Science* 106: 37-45