



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

IBUPROFENO COMO MICROCONTAMINANTE ORGÁNICO DE AGUAS RESIDUALES. MÉTODOS DE REMOCIÓN Y DEGRADACIÓN.

TESINA QUE PARA OBTENER EL GRADO DE QUÍMICO PRESENTA

Ángel Antonio Hernández Valdés

Asesor: Dr. en C. Jorge Javier Ramírez García

Toluca, México, 2023

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS 4
ÍNDICE DE FIGURAS 6
AGRADECIMIENTOS 8
RESUMEN 9
IMPORTANCIA DE LA TEMÁTICA 11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 12
MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EMPLEADAS 14
OBJETIVOS 15
General 15
Específicos 15
CAPÍTULO 1 Agua y aguas residuales 17
1.1 Agua. Propiedades físicas y químicas 18
1.1.1 Tipos de agua 20
1.1.2 Contaminación del agua 23
1.2 Aguas residuales 25
1.2.1 Límites permisibles de contaminantes en aguas residuales 26
1.3 Tratamiento de aguas residuales 29
1.3.1 Límites permisibles de aguas residuales 34
CAPÍTULO 2 Ibuprofeno y aguas residuales 37
2.0 Preámbulo 38
2.1 Ibuprofeno 40
2.1.1 Historia y descubrimiento 45
2.1.2 Síntesis 50

2.1.3 Caracterización espectroscópica de Ibuprofeno 52

2.1.4 Determinación cuantitativa de ibuprofeno en distintas matrices 58

2.1.5 Inhibición de ciclooxigenasas por acción de AINEs. Metabolismo de ibuprofeno 66

2.2 Efectos perjudiciales del ibuprofeno en seres vivos 70

2.2.1 Sumario 76

CAPÍTULO 3 Métodos para la remoción y degradación de Ibuprofeno de soluciones acuosas. 79

3.0 Preámbulo 80

3.1 Remoción y degradación de Ibu mediante Fenómenos de Sorción y por Filtración 81

3.1.1 Sumario 88

3.2 Remoción y degradación de Ibu mediante Procesos Biológicos 90

3.2.1 Sumario 97

3.3 Remoción y degradación de Ibu mediante Procesos de Oxidación Avanzada (AOP). 99

3.3.1 Sumario 110

3.4 Discusión sobre la propuesta para la cuantificación y remoción de Ibu en matriz acuosa 113

DISCUSIÓN FINAL 115

CONCLUSIÓN 117

REFERENCIAS 119

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Algunas propiedades físicas del agua. Recuperado de (Housecraft & Sharpe, 2006)..... 20
Tabla 2. Tipos de agua. Elaboración propia con información de (Muñoz Cruz, 2008) (SEMARNAT, 2022) (SEDEMA CDMX, 2023) 21
Tabla 3. Límites permisibles en aguas residuales en México. Adaptada de (SEMARNAT, 2022)..... 27
Tabla 4. Límites máximos permisibles de metales y cianuro. (SEMARNAT, 2022) 28
Tabla 5. Comparación de los principales métodos de tratamiento de aguas residuales industriales. Adaptado de (Crini & Lichtfouse, 2018) (Muñoz Cruz, 2008) (Cooper, 1998) (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014). 31
Tabla 6. Límites máximos permisibles de contaminantes. (SEMARNAT, 1997)35
Tabla 7. Resumen de datos y propiedades del Ibuprofeno (forma farmacológicamente activa). Elaboración propia con información de (Sigma Aldrich, 2006) (Mazaleuskaya, et al., 2015) (Rainsford, 2015) 41
Tabla 8. Propuestas sintetizadas por Dr Nicholson en los años 1958-1964, adaptada de (Rainsford, 2015) como alternativas mejores a la aspirina..... 47
Tabla 9.Hechos clave en historia y desarrollo de Ibuprofeno por Boots. Adaptación de (Rainsford, 2015)..... 49
Tabla 10. Condiciones para la determinación de Ibu por medio de HPLC. Elaboración propia 61
Tabla 11. Concentraciones determinadas por (Weigel, et al., 2004) utilizando HPLC-MS, concentraciones en µg/l 63
Tabla 12.Parámetros optimizados para el espectrómetro de masas (QTRAP). Martínez, M. et al (2007)..... 65
Tabla 13. Desempeño analítico del método LC-QTRAP-MS/MS. (Martínez Bueno, et al., 2007 65
Tabla 14. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos..... 76

Tabla 14. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos. (continuación) 77
Tabla 14. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos. (continuación) 78
Tabla 15. Métodos de adsorción y filtración para remover Ibuprofeno revisados. 88
Tabla 16. Métodos de tratamiento biológicos para la remoción y degradación de Ibuprofeno 97
Tabla 17. Métodos de AOP para remover y degradar Ibu..... 110

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Parte de la estructura cristalina del hielo. Obtenida de (Housecraft & Sharpe, 2006)..... 19
Figura 2. Representación esquemática del tratamiento de aguas residuales industriales integral. Adaptado de (Crini & Lichtfouse, 2018) 30
Figura 3. Diagrama de distribución de especies de Ibu en solución acuosa en fracción mol vs pH. Elaboración propia..... 43
Figura 4. Estructuras de metabolitos de ibuprofeno. (Mills, et al., 1973), (Weigel, et al., 2004) 44
Figura 5. Adaptada de (Acetti, et al., 2008) y (Min-Woo & Seung-Mann, 2021)Esquema de la primera síntesis de ibuprofeno propuesta por la compañía Boots..... 50
Figura 6. Adaptada de (Acetti, et al., 2008) y (Min-Woo & Seung-Mann, 2021). Esquema de la síntesis BHC de ibuprofeno 51
Figura 7. Espectro UV de ibuprofeno. Obtenido de (Thermo Scientific, 2020).. 52
Figura 8. Espectro FT-IR de Ibuprofeno. Obtenido de (Sigma Aldrich, 2006) Interpretación de señales propia. 53
Figura 9. Espectro de masas de Ibuprofeno. Obtenido de (Raghunadha, et al., 2010)..... 54
Figura 10. Fragmentación propuesta de ibuprofeno por ionización electrónica. Elaboración propia 54
Figura 11. Espectro RMN 1H Ibuprofeno. Simulado en Chemdraw 55
Figura 12. Espectro 13C RMN Ibu. Simulado en Chemdraw..... 56
Figura 13. Espectro 1H RMN experimental de Ibu. Obtenido de (Kitson, et al., 2016)..... 57
Figura 14. Espectro 13C RMN experimental de Ibu. Obtenido de (Anasazi Instruments, 2023) 58
Figura 15. Obtenida de (Weigel, et al., 2004). Cantidades relativas de ibu, ibu-OH e ibu-CX en alcantarillas y agua marina de Tromsø/Noruega en comparación a los niveles hallados en alcantarillas y agua de ríos de Alemania. 64

Figura 16. Metabolismo de ácido araquidónico por medio de COX. Adaptado de (Christoph, 2005) 67
Figura 17. Inversión metabólica de R-Ibu a S-Ibu. Adaptado de (Christoph, 2005) 69
Figura 18. Molécula de OCTMA-Br. (Cooper, 1998) 86
Figura 19. Molécula de 4IBAP. (Kwon, et al., 2015) 100
Figura 20.Formación de radicales en agua. Adaptado de (Méndez-Arriaga, et al., 2008)..... 103
Figura 21. Ecuaciones químicas de la formación radical sulfato catalizado por Hierro y PS. Adaptado de (Yin, et al., 2018) 105
Figura 22. Formas de intermediarios de Ibu detectadas al someterse a AOP. Adaptado de (Yin, et al., 2018) y (Da Silva, et al., 2014) 106

RESUMEN

El agua es uno de los recursos naturales más importantes de la humanidad. Sus propiedades fisicoquímicas lo vuelven el disolvente universal y molécula para la vida más importante. La humanidad usa agua para casi cualquier actividad, lo que muchas veces termina por ingresar sustancias ajenas al agua y que alteran sus propiedades, contaminándola. En sí, el agua es muy susceptible a la contaminación. Algunos contaminantes que se encuentran en cantidades menores a los mg/L, son los productos farmacéuticos, dentro de ellos el Ibuprofeno. Ibu (como se referirá desde ahora al fármaco) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) descubierto en los 1960s, el cuál gracias a su efectividad y sus propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas, se ha vuelto uno de los medicamentos más usados. Ibu ingresa al agua en forma del compuesto puro y de metabolitos, los cuales son fotoestables y no sufren transformaciones importantes en los sistemas de drenaje ni en las plantas de tratamiento de aguas residuales. Este fármaco ha sido detectado en drenajes de todo el mundo mediante HPLC, técnica analítica poderosa para la separación de variados analitos, esta puede acoplarse a detectores para determinar cuantitativa y cualitativamente gran variedad de compuestos. Existen métodos para remover contaminantes del agua, todos con desventajas y ventajas, cuya aplicabilidad dependerá de la matriz sobre la cual quiera trabajarse. Uno de los principales retos del tratamiento de agua, es que no existe un método universal para remover hasta niveles aceptables todos los contaminantes, por ello se requieren de tratamientos avanzados y específicos para remover micro-contaminantes. Dicho fármaco puede removerse y/o degradarse por distintos métodos, como la adsorción con materiales sintéticos, minerales y vegetales, la filtración, tratamientos biológicos, como la biodegradación y los procesos avanzados de oxidación. Sin embargo, algunos de estos tratamientos generan intermediarios o subproductos con mayor toxicidad que el compuesto inicial por lo que dependiendo de las condiciones pueden o no ser aplicados para la remoción de

este. La existencia en sí de este trabajo se debe a la necesidad de una recopilación documental de métodos para la remoción y degradación de Ibuprofeno en matriz acuosa, con ello se pretende sentar las bases para un proyecto de maestría en la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México.

IMPORTANCIA DE LA TEMÁTICA

El desarrollo de la civilización humana siempre ha sido acelerado por la Ciencia y la Tecnología. Las condiciones actuales de vida y calidad humana aumentaron a lo largo del último siglo por descubrimientos en la Química Farmacéutica. Hoy en día se consumen cantidades colosales de productos de belleza personal y fármacos los cuales contienen una alta gama de sustancias cuyo destino casi siempre es el agua (Muñoz Cruz, 2008). Usamos agua para prácticamente todas nuestras actividades diarias, asearnos, cocinar, lavar ropa, utensilios, autos, para la agricultura y la ganadería, para producir energía, servicios, entre muchas otras aplicaciones. La preocupación viene cuando los tratamientos actuales de remediación de agua no resultan suficientes para remover todos los contaminantes que puedan estar presentes (Crini & Lichtfouse, 2018), mientras los tratamientos primarios y secundarios han mostrado gran efectividad para reducir los niveles de algunos iones a niveles aceptables, estos métodos flaquean cuando los contaminantes se tratan de contaminantes orgánicos como productos cosméticos y farmacéuticos (Chen, et al., 2002). Dentro de los fármacos más utilizados a nivel mundial por año, se encuentra Ibu, un antiinflamatorio no esteroideo, el cuál ha sido hallado en concentraciones que van de unos pocos ng/L hasta mg/L. Este fármaco causa además efectos negativos en ambientes acuáticos y en diversos organismos (Rainsford, 2015) (Weigel, et al., 2004) (Wijaya, et al., 2020) (Bello, et al., 2020) (Mathias, et al., 2018).

Por ello, es necesario contar con métodos, seguros, confiables, baratos y asequibles que pueden reducir, remover o degradar fármacos en aguas residuales. Debido a lo anterior, se presentan métodos variados para la remoción y/o degradación del AINE mencionado en soluciones acuosas. Entre mayor cantidad de métodos se tengan para contar con agua de calidad, mayor será la capacidad de tratamiento de este recurso y en consecuencia, su inminente escasez se aplazará algunos cientos de años o incluso desaparecerá por completo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los productos farmacéuticos han obtenido relevancia en tiempos recientes al tratarse de contaminantes emergentes. Infinidad de fármacos han sido hallados en concentraciones que varían desde unos pocos ng/L (consideradas de importancia ambiental) hasta unos alarmantes mg/L. La introducción directa de contaminantes farmacéuticos al ambiente no es la única fuente de polución, cuando un organismo consume determinado fármaco, este último es metabolizado para cumplir su función; no obstante, de la cantidad total consumida de fármaco, solo una parte es procesada y la demás es expulsada en forma inalterada, así que, al excretar residuos (orina, heces, sudor), pueden encontrarse tanto el compuesto original como metabolitos. Por sí solo, el fármaco puede resultar peligroso al hallarse dentro de ambientes acuáticos. Además, los metabolitos pueden resultar ser más dañinos que el compuesto raíz. Antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos, hormonas, bloqueadores β, entre otros, tanto en forma activa como sus metabolitos pueden causar daños irreversibles en los cuerpos acuíferos donde se descargan aguas residuales urbanas e industriales en cuyo contenido se encuentren dichas sustancias, provocando disminución en la disponibilidad de oxígeno, toxicidad a organismos acuáticos, actuar como disruptores endocrinos, entre otros. Los tratamientos primarios y secundarios en plantas de aguas residuales han probado ser muy generales y poco efectivos en remover o degradar contaminantes orgánicos. Por si fuera poco, gran parte de los tratamientos terciarios resultan caros y complejos en su implementación. Por lo anterior, es necesario hallar un tratamiento para aguas residuales que resulte útil para remover esta clase de contaminantes, con énfasis en Ibu. El presente trabajo pretende ser un sumario de algunos métodos de remoción y/o degradación del fármaco sometido a estudio y por otro lado sus metabolitos. Por ello se presentarán resultados de investigaciones experimentales de métodos fisicoquímicos (como los fenómenos de sorción), electroquímicos, biológicos o

biotecnológicos y químicos. Se compararán dichas metodologías de acuerdo con su efectividad de remoción/degradación, asequibilidad, seguridad para el medio ambiente debido a subproductos, posibilidad de escalamiento y aquellas otras características que surjan durante el escrutinio y se consideren prudentes para el presente estudio.

MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN EMPLEADAS

- Revisión bibliográfica y hemerográfica de publicaciones relacionadas con la temática mediante la búsqueda de palabras clave en buscadores especializados confiables o servidores con publicaciones de interés.

- Análisis y síntesis de las publicaciones, método analítico-sintético. Emplear citas cortas y largas para sustentar un punto, reportar resultados de experimentos, paráfrasis, resúmenes, entre otros.

- Sistematización de la información hallada, aplicando investigación a nivel explicativo, descriptivo y predictivo.

- Selección de fuentes recientes, confiables, sustentadas científicamente. Dentro de las fuentes empleadas, se procurará que sean de reciente publicación (10 años a la fecha), no obstante, al considerarse prudente, se incluirán fuentes más antiguas siempre y cuando aporte información relevante y fundamental para el presente trabajo.

OBJETIVOS

General

Documentar en un trabajo escrito y por medio de investigación documental, los métodos existentes contemporáneos de remoción y/o degradación de Ibuprofeno en matrices acuosas, principalmente aquellos que involucren fenómenos de sorción y filtración, procesos biológicos y procesos de oxidación avanzada para de esta manera, compararlos de manera cualitativa y semicuantitativa, evaluando el rendimiento de remoción y/o degradación y con base en ello seleccionar aquellos que además de exhibir un rendimiento alto también cuenten con asequibilidad, versatilidad y factibilidad para poder ser llevado a cabo en instalaciones de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México como una posible tesis de Maestría.

Específicos

- Revisar la legislación para el agua en México y documentar los niveles máximos permisibles de contaminantes orgánicos e inorgánicos.
- Presentar los métodos más relevantes de tratamiento de aguas residuales, destacando aquellos que puedan aplicarse para contaminantes orgánicos, principalmente para fármacos.
- Caracterizar fisicoquímica y espectroscópicamente al Ibuprofeno, recopilando información espectral (UV-Vis, IR, RMN, y masas) para de esta manera seleccionar una manera de cuantificar instrumentalmente el fármaco en soluciones acuosas.
- Recapitular la historia del descubrimiento y síntesis del Ibuprofeno, destacando la importancia de la Química Computacional y Verde en los estudios de síntesis de nuevos medicamentos.

- Generar un esquema que permita entender el metabolismo del Ibuprofeno de acuerdo con su farmacocinética y farmacodinamia.
- Mostrar los resultados de estudios donde se evalúan los posibles efectos perjudiciales del Ibuprofeno como microcontaminante orgánico en seres vivos como peces, plantas, algas y hongos.
- Sistematizar todos los datos e información obtenidos de la revisión documental en capítulos que gocen de coherencia, orden, relación y organización, para el mejor entendimiento del tema tratado, pasando de lo general (agua y aguas contaminadas) a lo particular (ibuprofeno como contaminante, historia, características y métodos de remoción y/o degradación).

CAPÍTULO 1

Agua y aguas residuales

1.1 Agua. Propiedades físicas y químicas

Como menciona (Gobierno de México, 2023) en su página de propiedades del agua, se sabe que esta sustancia, es una de las más importantes para el desarrollo de vida y el mantenimiento de esta en determinada área. Constituye y forma parte de prácticamente todos y cada uno de los tejidos animales, vegetales, fúngicos y de microorganismos. Posee propiedades que la vuelven muy valiosa en sistemas biológicos, orgánicos e inorgánicos. Esta sustancia es probablemente la única que se puede encontrar de manera natural en la Tierra en los tres estados de agregación de la materia. De entre sus propiedades (Housecraft & Sharpe, 2006), se encuentran las organolépticas, inodora, incolora e insípida; las fisicoquímicas, punto de fusión y ebullición de 273.15 K y 373.15 K (o 0° C y 100° C) respectivamente y a nivel del mar o a presión 1 atm (101325 Pa, 760 mmHg), posee además una excepcionalmente alta capacidad calorífica, por lo que también es utilizada como refrigerante en infinidad de procesos industriales; también cuenta con una tensión superficial alta, por lo que tiende a agregarse en gotas en lugar de separarse, esto a su vez le provee capilaridad, característica clave que le permite "subir" a través de raíces de plantas y vasos sanguíneos. Su fórmula química es H_2O.

Siendo más especializados, de acuerdo con (Housecraft & Sharpe, 2006), se sabe también que, a presión atmosférica, el agua en estado puede adoptar dos formas polimórficas, de acuerdo con las condiciones; a presiones mayores pueden existir hasta cinco polimorfos que se distinguen de acuerdo con el arreglo de los átomos de oxígeno en la red cristalina. El hielo tiene una red cristalina infinita, en la que cada átomo de O forma dos enlaces con dos átomos de H y otros dos enlaces por medio de dos pares de electrones no compartidos, también con dos átomos de H, conocido como enlace de hidrógeno. Es este enlace el que le permite encontrarse en estado líquido a presión atmosférica. En la figura 1 se muestra la estructura cristalina del hielo, en que las esferas más grandes son O,

las esferas de menor tamaño son H, las líneas continuas son enlaces covalentes formales y las líneas discontinuas son enlaces de H.

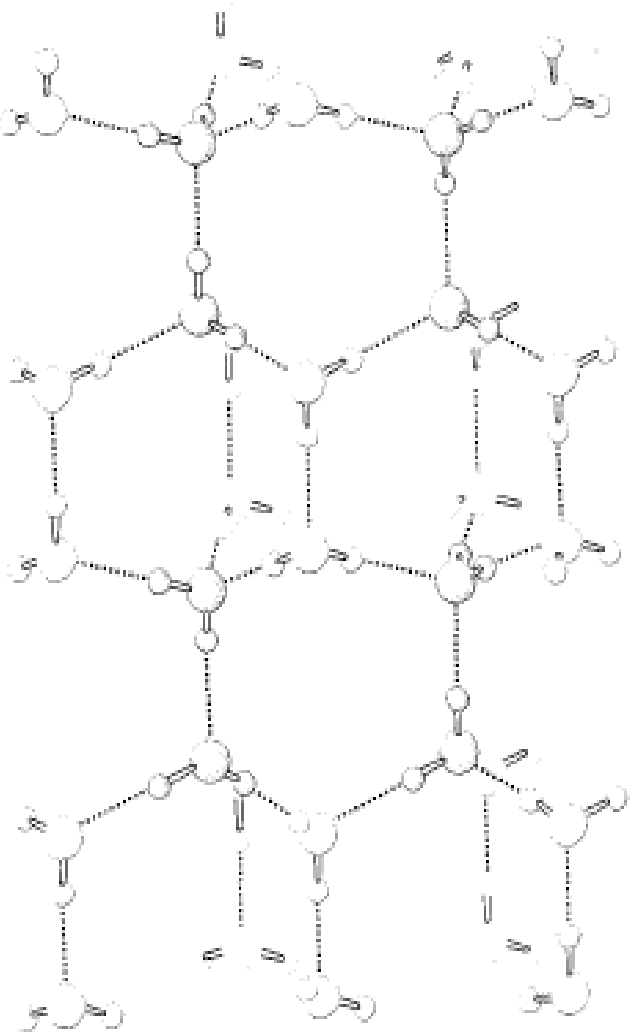


Figura 1 Parte de la estructura cristalina del hielo. Obtenida de (Housecraft & Sharpe, 2006)

Esta estructura cristalina del hielo es la razón de que sea menos denso que el agua líquida y el primero pueda flotar en ella. Conforme asciende la temperatura, este arreglo cristalino colapsa e ingresan moléculas de H_2O a los "huecos" lo que incrementa la densidad, alcanzando un máximo a 277.15 K (4° C). Aun en el punto de ebullición, se mantienen algunos enlaces H y esto es la causa de los altos valores de entalpía y entropía de vaporización (Muñoz Cruz, 2008) (Gobierno de México, 2023) (Housecraft & Sharpe, 2006). A continuación, en la

Tabla 1. se resumen algunas de las propiedades más relevantes del agua, las cuales explican su comportamiento fisicoquímico.

Tabla 1 Algunas propiedades físicas del agua. Recuperado de (Housecraft & Sharpe, 2006)

Propiedad	**Valor**
Punto de fusión en K	273.15
Punto de ebullición en K	373.15
Entalpía de fusión, $\Delta H°_{fus}\ (273\ K)\ en\ kJ\ mol^{-1}$	6.01
Entalpía de vaporización $\Delta H°_{vap}\ (373\ K)\ en\ kJ\ mol^{-1}$	40.65
Entropía de vaporización $\Delta S°_{vap}\ (373\ K)\ en\ J\ mol^{-1}K^{-1}$	109
Permitividad relativa (@ 298 K)	78.39
Momento bipolar, $\mu\ en\ Debye$	1.84

Otra de las propiedades del agua, considerada como fundamental en la Química, es su autoionización que es la tendencia de un líquido puro a disociarse parcialmente en iones. Esta propiedad le permite ser un ácido o base de Brønsted, que dependerá de si se le pone enfrente con una especie ácida o básica más fuerte que sí misma y actuará como dador de protones (ácido de Brønsted) o como un aceptor de protones (base de Brønsted) (Muñoz Cruz, 2008) (Housecraft & Sharpe, 2006).

1.1.1 Tipos de agua

De acuerdo con las características y el uso que se le dé al recurso hídrico, esta puede clasificarse de varias maneras, sin embargo, esta clasificación se basará de acuerdo con su contenidos y potabilidad. En la Tabla 2, se muestran a manera de sumario, algunos tipos de agua, de acuerdo con su contenido y/o sustancias disueltas, uso, apariencia entre otras características. Esta misma clasificación se usará en partes posteriores de este trabajo, por lo que es importante definir desde un primer momento los tipos de agua y desambiguaciones.

Tabla 2. Tipos de agua. Elaboración propia con información de (Muñoz Cruz, 2008) (SEMARNAT, 2022) (SEDEMA CDMX, 2023)

Tipo de agua	Características
Agua potable	Se considera potable cuando puede ser consumida por seres vivos como humanos y animales sin que cause enfermedades en ellos. Organizaciones internacionales han definido límites mínimos y máximos de minerales e iones como cloruros, nitratos, amonio, calcio, magnesio, fosfato, arsénico entre otros. Además, el pH debe ser de entre 6.5 a 8.0. La presencia de microorganismos patógenos, sustancias tóxicas en niveles mayores a los permisibles o partículas en suspensión catalogan al agua como no potable.
Agua salada	Aquel tipo de agua en que la concentración de sales minerales es mayor a 35 g de sales por litro de agua, aunque desde concentraciones mayores a 0.5 g/l ya no es considerada agua dulce. Generalmente se halla en mares y océanos
Agua salobre	Con mayor cantidad de sal que el agua dulce y menor que el agua salada. En términos de concentración, es aquella que tiene entre 0.5 a 30 g de sales/litro. Resulta de las mezclas de agua dulce proveniente de ríos, con agua salada marina.
Agua dulce	Contiene muy pocas sales disueltas, con énfasis en el cloruro de sodio. Se encuentra en depósitos subterráneos y aguas continentales (ríos, lagos, lagunas)
Agua dura	Se refiere a aquella que tiene una alta concentración de sales de iones de metales alcalinotérreos y otros metales (excepto los alcalinos), que poseen una buena solubilidad en agua, pero reducida comparada con los iones de metales alcalinos. Los iones en particular que aumentan la

	dureza el agua son los carbonatos, sulfatos, sulfuros de magnesio y calcio. Se considera como agua dura a aquella con una concentración mayor a los 120 mg/ L de $CaCO_3$.
Agua blanda	En contraparte al agua dura, esta clase de agua contiene una baja cantidad de iones de metales distintos a los alcalinos. También posee una baja concentración de cloruro de sodio.
Aguas negras o cloacales	Agua en cuyo contenido se encuentran residuos fecales y orina, además de desechos orgánicos humanos y animales. El adjetivo "*negras"* se debe al color que por lo general ostentan.
Aguas grises o no cloacales	Son aquellas generadas por usos domésticos como lavado de utensilios, ropa. No contienen residuos fecales ni orina en cantidades apreciables.

El agua, mientras no se trate de agua destilada, desionizada y/o estéril puede contener una enorme cantidad de solutos como nitratos (NO_3^-), nitritos (NO_2^-), amonio (NH_4^+), amoníaco (NH_3), sulfuro (S^{2-}), sulfitos (SO_3^{2-}), sulfatos (SO_4^{2-}), cloruros (Cl^-), fluoruros (F^-), carbonatos (CO_3^{2-}), fosfatos (PO_4^{3-}), fosfitos (PO_3^{3-}), iones metálicos como $Fe^{3+}, Mn^{4+}, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}$, dióxido de carbono ($CO_2$) y oxígeno disuelto ($O_2$) (SEMARNAT, 2022) (SEMARNAT, 1997) . El oxígeno disuelto es un parámetro indicador muy importante para el agua, debido a que este determina la existencia de condiciones aerobias o anaerobias. El oxígeno disuelto en agua proviene en su mayoría del oxígeno del aire licuado en agua, con contribuciones del metabolismo de organismos fotosintéticos presentes en el agua.

Existen dos mediciones relacionadas con el oxígeno disuelto (OD) en agua que se usan como parámetros analíticos de la contaminación: la Demanda Química de Oxígeno y la Demanda Bioquímica de Oxígeno (DQO y DBO respectivamente). (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014)

La DQO mide el material orgánico presente en una muestra líquida oxidable con un agente oxidante químico fuerte, representa el contenido orgánico que se oxida en solución ácida de dicromato. Este ensayo se realiza al introducir en un reflujo de dos horas a la muestra en una solución de ácido sulfúrico con dicromato potásico en exceso (ambas en cantidades conocidas), mientras que el remanente de dicromato se titula con sulfato ferroso amoniacal en una titulación indirecta para conocer la cantidad de materia orgánica oxidada. (Muñoz Cruz, 2008) (Crini & Lichtfouse, 2018) (OMS, 2019)

La DBO es otra prueba para determinar la presencia y concentración de materia orgánica en agua durante 5 días, en condiciones aerobias y a 20 ° C. Requiere de muchos cuidados debido a la naturaleza biológica del método. El período de cinco días (DBO_5) se eligió debido a que es el tiempo promedio que tarda en llegar una descarga de aguas residuales de un río al océano en Reino Unido (Crini & Lichtfouse, 2018); (Muñoz Cruz, 2008); (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014).

1.1.2 Contaminación del agua

Hoy en día, un gran número de las actividades humanas, generan aguas residuales a través del vertido intencional o accidental de sustancias que en estado natural no se encontrarían presentes en el agua. Este es uno de los problemas que ha aquejado a la humanidad desde la antigüedad, pues siempre se ha utilizado al agua como un receptor final de desechos y residuos. La OMS define al agua contaminada como aquella en que su composición o estado han sido alterados de manera que no posee o reúne las condiciones o características para ser utilizada para los fines en que se hubiera usado si no se encontrara en dicho estado (OMS, 2019). La calidad del agua se determina al comparar parámetros físicos, químicos y biológicos de una muestra con estándares o

límites de calidad de agua basados en evidencia científica que certifiquen que se encuentren en niveles seguros para el uso y consumo de humanos u organismos acuáticos (SEMARNAT, 2022).

El agua puede contaminarse de manera natural o antropogénicamente (Zurita-Martínez, et al., 2011). Durante el ciclo hidrogeológico del agua, esta puede recoger contaminantes presentes en la atmósfera, la corteza u otros cuerpos de agua, por ejemplo, puede adquirir arsénico (As) al encontrarse en una zona geográfica con alto contenido en minerales de As, sin necesariamente requerir la intervención del hombre para que esto ocurra. Cuando el humano introduce sustancias, desechos o materia en el agua, se dice que esta ha sido contaminada por actividad antropogénica y estos residuos pertenecen a una amplia gama de sustancias utilizadas en todas las actividades de productos y servicios humanos (Chen, et al., 2002). Estas sustancias pueden ser, pero no se encuentran limitadas a, limpiadores domésticos con fosfato de sodio, amoníaco, etanol, blanqueadores con hidróxido de sodio, hipoclorito de sodio, desinfectantes, destapa caños con ácido clorhídrico, pulidores de metales con tiourea y ácido sulfúrico, limpiadores con ácidos orgánicos o sustancias orgánicas como naftaleno, percloroetileno, dietilenglicol, pesticidas con compuestos organofosforados, carbamatos, piretinas, disolventes y adhesivos, combustibles, residuos de baterías, residuos de actividades domésticas con jabones (sales de ácidos carboxílicos de cadena larga), detergentes (sales de ácidos sulfónicos), ceras, productos cosméticos y de higiene personal, productos farmacéuticos y metabolitos, residuos fecales y orina, grasas y aceites, residuos sólidos, plásticos, microplásticos, fibras, iones de metales y metales pesados, materia biológica y desechos biológicos en descomposición, microorganismos patógenos, residuos radioactivos, contaminación térmica, entre otros (Larios Meoño, et al., 2016), (Muñoz Cruz, 2008). En inglés existen dos términos que se refieren a contaminantes, *contaminant* y *pollutant*, la palabra en español engloba a ambos; el primero se refiere a una sustancia que está en donde no debería o donde naturalmente no se encontraría, mientras que la segunda se refiere a una

sustancia indeseable con efectos posiblemente peligrosos (Public Safety Canada, 2003).

La contaminación química del agua ocurre cuando se introducen sustancias que modifican negativamente las propiedades de esta, causando problemas para los seres vivos y para el ambiente. Las causas de este tipo de contaminación son múltiples y debidas a los residuos de actividades industriales, mineras, drenaje, agroquímicos como pesticidas, fertilizantes, desarrollo urbano, entre otros. La *Water Framework Directive* (WFD) establece una clasificación de químicos en dos grupos, la *lista negra* que contiene sustancias que son consideradas como altamente tóxicas, persistentes y que tienden a la bioacumulación y la *lista gris* que engloba sustancias que presentan un riesgo significante para el ambiente (Crini & Lichtfouse, 2018). Sustancias que se encuentran dentro de dicha lista negra son compuestos orgánicos volátiles (VOCs en inglés), hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), policlorobifenilos, retardantes de llama con bromo, ftalatos, entre otros. (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014)

Uno de los fenómenos más prominentes en aguas contaminadas, es la eutrofización, en la que agua contaminada con altos niveles de nitratos y fosfatos (nutrientes para organismos fotosintéticos, en general) desarrolla una carga orgánica masiva en dicho ambiente acuático debido a la reproducción incontrolada de algas, lo cual agota el oxígeno disuelto en el agua y se reduce la biodiversidad del entorno (Crini & Lichtfouse, 2018); (Muñoz Cruz, 2008); (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014).

1.2 Aguas residuales

Según (R.A.E., 2023) son “Aguas procedentes de procesos productivos o del consumo humano. Previo tratamiento, pueden convertirse en aguas regeneradas susceptibles de reutilización si alcanzan los criterios de calidad adecuados para cada tipo de uso”.

Traduciendo lo establecido por (Public Safety Canada, 2003) las aguas residuales son “una combinación de residuos líquidos y desperdicios acarreados por esta provenientes de residencias, establecimientos comerciales, plantas industriales e instituciones en conjunto con aguas subterráneas, superficiales y pluviales que puedan estar presentes. En años recientes el término agua residual ha tomado precedencia sobre el término drenaje”.

La definición de (SEDEMA CDMX, 2023) establece que agua residual se refiere a “Son las provenientes de actividades domésticas, industriales, comerciales, agrícolas, pecuarias o de cualquier otra actividad que, por el uso de que han sido objeto, contienen materia orgánica y otras sustancias químicas que alteran su calidad original.”

De lo anterior puede inferirse que el término agua residual se refiere a los desechos industriales, urbanos que contienen una mezcla compleja de sustancias orgánicas e inorgánicas, que pueden encontrarse en forma coloidal, disuelta o suspendida, que alteran las propiedades del recurso hídrico natural y que la vuelven no apta para el consumo. Puede referirse también a los desechos sólidos arrastrados por esta y que al final son dispuestos en fuentes de agua subterránea, superficial o pluvial, volviéndose estas también aguas residuales.

1.2.1 Límites permisibles de contaminantes en aguas residuales

(SEMARNAT, 2022) en la “NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-2021, Que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en cuerpos receptores propiedad de la nación.” enuncia tablas como la Tabla 3. que contiene una lista de contaminantes físicos, químicos y microbiológicos y parámetros con sus respectivos límites máximos permisibles que puede contener una descarga de agua residual que ingresa a otro cuerpo acuífero. Además, de unas definiciones de estos parámetros.

Tabla 3. Límites permisibles en aguas residuales en México. Adaptada de (SEMARNAT, 2022).

Parámetros (en mg/L, excepto cuando indique otra unidad de medida)	**Ríos, arroyos, canales, drenes**			**Embalses, lagos y lagunas**			**Zonas marinas mexicanas**			**Suelo**								
										Riego de áreas verdes			**Infiltración y otros riegos**			**Cárstico**		
	P.M	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.
Temperatura (°C)	35																	
Grasas y Aceites	15	18	21	15	18	21	15	18	21	15	18	21	15	18	21	15	18	21
Sólidos Suspendidos Totales	60	72	84	20	24	28	20	24	28	30	36	42	100	120	140	20	24	28
Demanda Química de Oxígeno	150	180	210	100	120	140	85	100	120	60	72	84	150	180	210	60	72	84
Carbono Orgánico Total*	38	45	53	25	30	35	21	25	30	15	18	21	38	45	53	15	18	21
Nitrógeno Total	25	30	35	15	25	30	25	30	35	NA						15	25	30
Fósforo Total	15	18	21	5	10	15	15	18	21							5	10	15
Huevos de Helmintos (huevos/litro)	NA									1								
Escherichia coli, (NMP/100 ml)	250	500	600	250	500	600	250	500	600	250	500	600	250	500	600	50	100	200
Enterococos fecales* (NMP/100 ml)	250	400	500	250	400	500	250	400	500	250	400	500	250	400	500	50	100	200
pH	6-9																	

Color verdadero	Longitud de onda	Coeficiente de absorción espectral máximo
	436 nm	7,0 m^{-1}
	525 nm	5,0 m^{-1}
	620 nm	3,0 m^{-1}

N.A: No Aplica
P.M: Promedio Mensual
P.D: Promedio Diario
V.I: Valor Instantáneo
NMP: Número más probable
* Si Cloruros es menor a 1000 mg/L se analiza y reporta DQO.
* Si Cloruros es mayor o igual a 1000 mg/L se analiza y reporta COT.
* Si la conductividad eléctrica menor a 3500 µS/cm se analiza y reporta *E. coli*.
* Si la conductividad eléctrica es mayor o igual a 3500 µS/cm se analiza y reporta Enterococos fecales.
Las determinaciones de Conductividad eléctrica y de Cloruros no requieren la acreditación y aprobación de la entidad correspondiente.

También, en la Tabla 4 se muestran los límites máximos permisibles de algunos metales pesados y/o tóxicos, además del ion cianuro (CN^-) en cuerpos acuíferos y de acuerdo con su uso, los cuáles se definen de esta manera para reducir el riesgo de contaminación y envenenamiento de agua, suelo y organismos vivos.

Tabla 4. Límites máximos permisibles de metales y cianuro. (SEMARNAT, 2022)

Parámetros (mg/L)	Ríos, arroyos, canales, drenes			Embalses, lagos y lagunas			Zonas marinas mexicanas			Suelo								
										Riego de áreas verdes			Infiltración y otros riegos			Cárstico		
	P.M.	P.D.	V.I.	P.M.	P.D.	V.I.	P.M.	P.D.	V.I.	P.M.	P.D.	V.I.	P.M.	P.D.	V.I.	P.M	P.D.	V.I.
Arsénico	0,2	0,3	0,4	0,1	0,15	0,2	0,2	0,3	0,4	0,2	0,3	0,4	0,1	0,15	0,2	0,1	0,15	0,2
Cadmio	0,2	0,3	0,4	0,1	0,15	0,2	0,2	0,3	0,4	0,05	0,075	0,1	0,1	0,15	0,2	0,05	0,075	0,1
Cianuro	1	2	3	1	1,5	2	2	2,50	3	2	2,5	3	1	1,50	2	1	1,5	2
Cobre	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6
Cromo	1	1,25	1,5	0,5	0,75	1	1	1,25	1,5	0,5	0,75	1	0,5	0,75	1	0,5	0,75	1
Mercurio	0,01	0,015	0,02	0,005	0,008	0,01	0,01	0,015	0,02	0,005	0,008	0 01	0,005	0,008	0,01	0,005	0,008	0,01
Níquel	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Plomo	0,2	0,3	0,4	0,2	0,3	0,4	0,5	0,75	1	0,5	0,75	1	0,2	0,3	0,4	0,2	0,3	0,4
Zinc	10	15	20	10	15	20	10	15	20	10	15	20	10	15	20	10	15	20
Parámetros medidos de manera total	**P.M: Promedio Mensual P.D: Promedio Diario V.I: Valor Instantáneo**																	

Cuando se habla de efluentes, se tienen cuatro principales categorías: agua pluvial (proveniente de lluvias y precipitaciones), agua residual doméstica, agua proveniente de usos agrícolas y aguas residuales industriales; esta última categoría puede dividirse en otros grupos como agua de refrigeración, efluente de lavado y agua de proceso (Crini & Lichtfouse, 2018). Como se puede observar, el agua residual difiere en gran medida del agua potable debido a los niveles de contaminantes altos y fuera de límites permisibles del agua residual.

1.3 Tratamiento de aguas residuales

Antes de tomar cualquier acción para remover por completo reducir la concentración de contaminantes, es necesario hacer un estudio analítico del agua para identificar las sustancias disueltas, cualitativa y cuantitativamente. Un efluente real, puede tratarse de una mezcla no homogénea, con presencia de tinte o color, con olor, conteniendo sólidos suspendidos, líquidos inmiscibles y sustancias orgánicas e inorgánicas disueltas. Parte los análisis que se utilizan como información para determinar la fracción orgánica de aguas residuales industriales son la DQO, DBO, carbono total orgánico (TOC) y la demanda total de oxígeno (TOD). Parámetros inorgánicos son la salinidad, pH, metales, cloruros, sulfatos, nitrógeno, fósforo, entre otros. Parámetros microbiológicos incluyen coliformes totales y fecales, patógenos específicos y virus (Crini & Lichtfouse, 2018).

No existe hasta el momento, un método universal para remover o reducir el nivel de contaminantes en agua, por lo que estos deben realizar secuencialmente y en combinación para lograr purificar agua hasta los límites permisibles por la legislación nacional e internacional (SEMARNAT, 2022) (Crini & Lichtfouse, 2018).

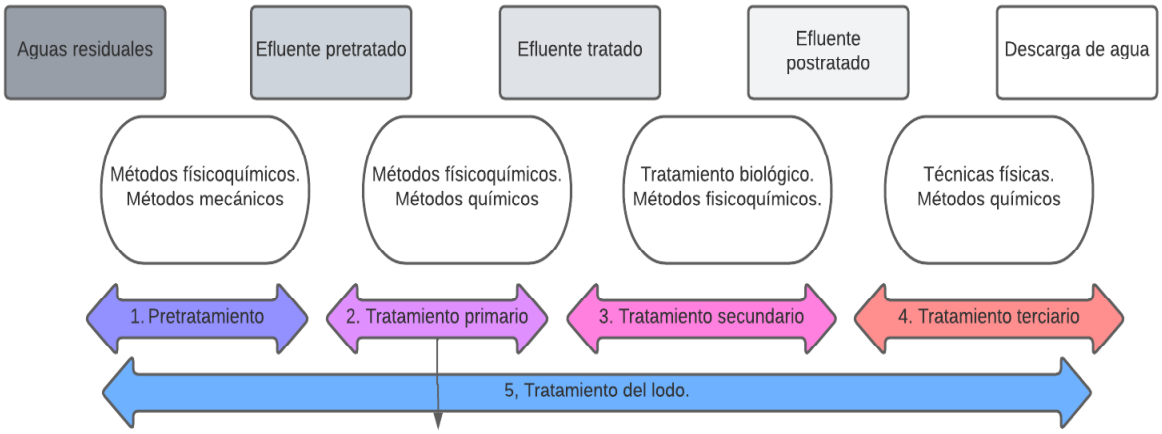


Figura 2. Representación esquemática del tratamiento de aguas residuales industriales integral. Adaptado de (Crini & Lichtfouse, 2018)

El pretratamiento consiste en la eliminación de partículas sólidas flotantes y todas las sustancias suspendidas, puede realizarse por medio de sedimentación o coagulación. El tratamiento primario puede referirse a coagulación, precipitación, coagulación, oxidación. Existen muchas técnicas de tratamiento secundarios y terciarios. Sin embargo, en todo el mundo el uso de tratamientos terciarios es limitado debido al alto costo de implementación y mantenimiento. Algunos métodos convencionales de tratamiento para la remoción de contaminantes son la coagulación y floculación, precipitación, biodegradación, filtros de arena y adsorción con carbón activado (Crini & Lichtfouse, 2018) (OMS, 2019) . Otros métodos que se centran en la recuperación de los contaminantes para darles valor agregado son la extracción con disolvente, evaporación, oxidación, tratamiento electroquímico, separación con membrana, biorreactores de membrana, intercambio iónico e incineración. Entre los métodos emergentes para la remoción se encuentran los procesos de oxidación avanzada, adsorción con sólidos no convencionales, biosorción, biomasa y la nanofiltración (Crini & Lichtfouse, 2018); (Larios Meoño, et al., 2016) (Muñoz Cruz, 2008); (Raffo Lecca

& Ruiz Lizama, 2014); (Wang & Peng, 2010) (Zurita-Martínez, et al., 2011); (Public Safety Canada, 2003).

Los autores (Crini & Lichtfouse, 2018) y (Muñoz Cruz, 2008) en sus trabajos muestran diferentes procesos para la remoción/degradación/eliminación de contaminantes en agua, además de discutir sus ventajas y desventajas, destacando sus características y usos principales. La Tabla 5 funge a manera de resumen de las investigaciones de los autores mencionados. Muchos de los métodos mencionados en esta tabla se discuten en capítulos siguientes de este trabajo, por ello la importancia de dar una introducción breve de los métodos de remediación del agua.

Tabla 5. Comparación de los principales métodos de tratamiento de aguas residuales industriales. Adaptado de (Crini & Lichtfouse, 2018) (Muñoz Cruz, 2008) (Cooper, 1998) (Raffo Lecca & Ruiz Lizama, 2014).

Proceso	Características	Ventajas	Desventajas
Precipitación química, sedimentación	Consumo de los contaminantes y separación de los productos.	Simple, proceso integral, asequible, idóneo para cargas contaminantes altas, eficiente en la eliminación de metales y fluoruros, reducción apreciable de la DQO	Consumo de agentes precipitantes, necesidad del monitoreo y vigilancia de parámetros fisicoquímicos del efluente, remoción ineficaz de iones a bajas concentraciones. requieren paso previo de oxidación si los metales se encuentran acomplejados, generación de enormes cantidades de lodos
Coagulación /floculación y sedimentación	Consumo de contaminantes y separación de productos.	Simple. Integral, variedad de agentes químicos coagulantes o floculantes, asequible, reducción de DBQ y DQO, capacidad de inactivación bacteriana, remoción de contaminantes insolubles,	Uso de sustancias no reutilizables, generación de lodos, requiere monitoreo de parámetros fisicoquímicos, baja efectividad en remoción de arsénico.

Flotación/ flotación por espuma	Proceso de separación.	Proceso integral, sustancias recolectoras iónicas y no iónicas, eficiente para partículas pequeñas y de baja densidad, clarificación primaria, selectiva para metales, bajo tiempo de retención.	Altos costos operativos, uso de químicos no reutilizables, la selectividad es dependiente del pH.
Oxidación.	Uso de un agente oxidante, cloro gas, dióxido de cloro, peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio.	Proceso integral, rápido, simple y eficiente. Para el ozono, generación *in situ*. Aumento en la calidad del efluente de salida. Reducción del color y olor, eficiente en la remoción de cianuro y sulfuro, inicia la ruptura del enlace azo (remueve color, hipoclorito de sodio), incrementa la biodegradabilidad del producto, sin producción de lodos, desinfección.	Requiere uso de sustancias, requiere pretratamiento, algunos contaminantes requieren concentración alta de oxidante, liberación de compuestos volátiles y aromáticos, ineficaz en la DQO
Métodos biológicos	Uso de cultivos biológicos, lodos activados.	Simple, asequible y bien aceptada por el público, gran variedad de especies biodegradadoras, eliminación eficiente de materia orgánica, eliminación o eliminación del color, remoción de sólidos suspendidos	Sensible, mantenimiento y monitoreo microbiológico y fisicoquímico, proceso lento, algunas moléculas son pobremente biodegradables, posible generación de lodos o espumas, complejidad y desconocimiento de los mecanismos microbiológicos y enzimáticos
Adsorción/ Filtración	Procesos no destructivos, uso de sólidos como arenas, sílica, carbón activado, zeolitas, tierras de diatomeas entre otros	Gran variedad de productos disponibles, gran variedad de productos removidos, cinética rápida, efectivo, eliminación global de acuerdo con el agente adsorbente, disminución de turbiedad y sólidos suspendidos,	Saturación de los agentes adsorbentes, requieren modificación química para mejorar la capacidad adsortiva, ineficaz con algunos tipos de contaminantes, el adsorbente se destruye o requiere regeneración o reemplazo, inviable para algunas industrias.
Intercambio iónico.	Procesos no destructivos.	Gran variedad de agentes, simple,	Altos costos iniciales, saturación de los

Resinas quelantes, polímeros adsorbentes.		control y mantenimiento sencillo, fácil de combinar con otras técnicas, gran índice de regeneración de los materiales, rápido, eficiente, concentra todo tipo de contaminantes, en especial minerales, asequible, puede incluso llevar metales a niveles de ppb y algunas resinas hasta ppt. Recuperación de materiales.	materiales, grandes volúmenes de agua a tratar requieren columnas grandes, requiere efluentes pretratados, la matriz se degrada con el tiempo y con ciertos materiales, sensible al pH, no selectiva, ineficaz para ciertos contaminantes
Incineración, oxidación térmica, oxidación catalítica, oxidación fotocatalítica	Destrucción por oxidación/combustión.	Simple, eficaz en grandes volúmenes de lodos, eficiente, eliminación de materia orgánica, producción de energía.	Altos cosos iniciales y de operación, formación de otros contaminantes o productos secundarios, afectaciones a las comunidades en las periferias de plantas de incineración.
Métodos electroquímicos	Electrodeposición, electrocoagulación, electrofloculación, oxidación y reducción electroquímica,	Eficaz en la recuperación de metales, adaptable a diferentes cargas de contaminantes, más eficaces que los métodos tradicionales de floculación, coagulación y oxidación, no requiere control de pH, incrementa la biodegradabilidad	Costos de ánodos de sacrificio, pasivación de ánodos, deposición de lodo e inhibición del proceso electrolítico, altos costos iniciales, requiere postratamiento,
Procesos de membrana	Microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, ósmosis inversa, diálisis, electrodiálisis, membranas soportadas en líquidos. Separación no destructiva, barrera semipermeable	Gran disponibilidad de membranas, requerimientos reducidos de espacio, simple y eficiente en altas concentraciones, produce efluente de alta calidad. Poca generación de desechos sólidos, elimina pigmentos, sales y minerales, sólidos suspendidos, VOCs, fenoles, entre otros.	Velocidades o flujos restringidos a bajos, las membranas no son universales, congestión rápida de membranas, alto costo energético, altos costos operativos y de mantenimiento
Evaporación	Técnica de concentración, procesos térmicos	Evaporadores disponibles, versátil.	Costos altos para grandes volúmenes de agua para tratar, alto

			costo energético, costos altos para compañías pequeñas y medianas.
Extracción líquido.líquido	Tecnología de separación	Útil para el reciclaje de aguas residuales	Alto costo inicial.
Extracción basada en membrana	Extracción don disolvente	Usado para operaciones de escala industrial, simple de monitoreas, asequible, selectividad de los intercambiadores.	Posible contaminación cruzada del efluente de salida, riesgo de incendio si los disolventes son volátiles, restricciones hidrodinámicas, uso de disolventes tóxicos y en grandes cantidades
Procesos de oxidación avanzada	Técnicas destructivas. Fotólisis, reacciones fotocatalíticas homogéneas y heterogéneas.	Producción *in situ* de los radicales reactivos, bajo a nulo consumo de sustancias, sin producción de lodos, degradación rápida, eficiente para moléculas persistentes, disminución de DQO	A escala laboratorio, no viable para compañías pequeñas, restricciones técnicas, formación de subproductos no deseados, bajos rendimientos,

Algunas de las técnicas anteriores, como métodos primarios y secundarios, se utilizan en plantas tratadoras de agua en todo el mundo. Los efluentes de estas plantas, contienen en ocasiones contaminantes recalcitrantes o persistentes, como compuestos orgánicos aromáticos o fármacos, los cuáles requieren de tratamientos específicos o destructivos como los terciarios, para ser removidos o eliminados de dichos volúmenes de agua; no obstante, muchas de las desventajas de los tratamientos terciarios o especializados son los altos costos operativos debido a su especificidad, rendimientos bajos para contaminantes no objetivo y su inviabilidad para compañías o firmas pequeñas y medianas.

1.3.1 Límites permisibles de aguas residuales

Según la NOM-003-ECOL-1997 las aguas residuales tratados que se reúsen en servicios al público, deben encontrarse en los límites que establece dicha Norma Oficial Mexicana. Dichos límites se encuentran en la Tabla 6 donde se muestran distintos parámetros y sus condiciones de uso para considerarse seguros o de

calidad, destacando que los servicios al público con contacto indirecto u ocasional se refiere al uso del agua como ornato principalmente, en los prácticamente no ocurre interacción entre el público y el cuerpo acuífero

Tabla 6. Límites máximos permisibles de contaminantes. (SEMARNAT, 1997)

Tipo de reúso	Promedio mensual				
	Coliformes fecales. NMP/100 mL	**Huevos de helminto/L**	**Grasas y aceites mg/L**	**DBO_5 mg/L**	**SST mg/L**
Servicios al público con contacto directo	240	≤1	15	20	20
Servicios al público con contacto indirecto u ocasional	1000	≤5	15	30	30

Además, la norma establece también que toda materia flotante debe estar ausente en el agua residual tratada. Establece también, que el agua residual tratada no deberá contener concentraciones de metales pesados y cianuros mayores a los límites máximos permisibles que establece la NOM-001-SEMARNAT-2021, ya referida en este trabajo.

Las principales preocupaciones de los científicos en la actualidad son la presencia y disponibilidad de agua de calidad para uso y consumo, no solo humano. Por ello la legislación debe ser estricta y establecer lineamientos básicos para la calidad del agua, este desarrollo legal puede y debe hacerse con el asesoramiento de especialistas en el tópico, que puedan emitir recomendaciones y juicios, para que así los encargados de crear las leyes puedan tener bases y fundamentos para tomar decisiones. El papel de los científicos, y en especial del Químico, es la propuesta de métodos y técnicas

aplicando el conocimiento sobre esta ciencia para aumentar la calidad del agua, cumpliendo así algunos objetivos de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, sin restringirse únicamente a esta sino a próximos estatutos en la materia (Gobierno de México, 2022).

CAPÍTULO 2

Ibuprofeno y aguas residuales

2.0 Preámbulo

Debido a la naturaleza de las aguas residuales, intrínsecamente contienen una gran variedad de sustancias consideradas contaminantes, como pueden ser, pero no limitadas a aniones y cationes, grasas y aceites, pesticidas, fertilizantes y fármacos. La mayoría de las sustancias citadas anteriormente pueden causar desequilibrios en el entorno natural (Wang & Peng, 2010).

En nuestros días, tanto productos farmacéuticos como sus metabolitos han sido señalados como contaminantes ambientales de relevancia, debido a los posibles efectos nocivos en el entorno (Halling-Sørensen et al., 1998; Daughton & Ternes, 1999 y Kümmerer, 2001 citados en (Weigel, et al., 2004)). El hecho de introducir fármacos de uso humano y veterinario a cuerpos acuíferos se torna inevitable debido a la forma en que funcionan los sistemas de drenaje locales. Además, en ocasiones las formas metabolizadas de los fármacos pueden representar un peligro mayor que las formas originales de los compuestos (Madhavan, et al., 2010). Conociendo lo anterior es evidente que, tanto en los tiempos corrientes como en un futuro cercano, la sociedad padecerá graves problemas ambientales a consecuencia de la sobreexplotación de recursos naturales que desembocará en la degradación del medio ambiente y el deterioro de bienes y servicios ecológicos clave para el desarrollo sostenible (Gobierno de México, 2022). Es de conocimiento popular que uno de los desafíos a los que próximamente se enfrentará la humanidad está relacionada con la disponibilidad de agua potable de calidad, pues este recurso es un componente esencial para el desarrollo socioeconómico sostenible. El desecho indiscriminado de aguas urbanas, que contempla aguas domésticas, provenientes de hospitales e industrias, entre otras, pueden tener un alto efecto contaminante en los sistemas acuáticos naturales (Martínez Bueno, et al., 2007) pues a pesar de que las aguas se traten en plantas destinadas para ello, han podido detectarse gran variedad de compuestos orgánicos; entre ellos, productos farmacéuticos, de cuidado e

higiene personal, hormonas, entre otros, los cuales por su alta estabilidad y baja tendencia a la biodegradabilidad evaden los tratamientos convencionales llevados a cabo (Martínez Bueno, et al., 2007), incluso algunos compuestos orgánicos podrían filtrarse hasta aguas subterráneas y por tanto, al agua de consumo producida a partir de las primeras como algunos autores mencionan (Carballa M. et al citado en (Ahrer, et al., 2001)). La disposición inadecuada de aguas residuales puede ocasionar que fármacos y sus metabolitos puedan alcanzar concentraciones de importancia ambiental en cuerpos acuíferos. Debido a la gran disponibilidad y consumo de antiinflamotorios no esteroideos (AINEs), es frecuente su presencia y detección en concentraciones desde ng/L hasta mg/L en efluentes industriales y urbanos (en gran parte los provenientes de centros médicos) (Smiljanić, et al., 2021). Es probable que los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales se traten de la mayor fuente de fármacos en entornos acuáticos, considerando el hecho de que los tratamientos que recibe el recurso hídrico en estas plantas son insuficientes y poco específicos (incluyendo tratamientos primarios y secundarios, con menor frecuencia los terciarios). Dentro de los tratamientos terciarios se encuentran los procesos avanzados de oxidación, procesos con membrana, sorción con carbón activado, entre otros que ostentan porcentajes de remoción elevados (Tiedeken et al., 2017 citado en (Smiljanić, et al., 2021).

Es innegable la responsabilidad que tiene el ser humano en la introducción de este tipo de contaminantes a los ambientes acuáticos. Un ejemplo claro de ello es la presencia de cafeína en aguas residuales. Debido a la tendencia de dicho alcaloide de estar presente en prácticamente todos los cuerpos acuíferos que reciben descargas de aguas residuales urbanas, tanto en forma original como metabolizada, ha sido propuesto como un trazador de drenaje doméstico (Chen, et al., 2002).

El estudio de (Weigel, et al., 2004) determinó mediante cromatografía líquida de alta eficacia o *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) por sus siglas en Inglés, acoplada a un detector de espectrometría de masas o *Mass*

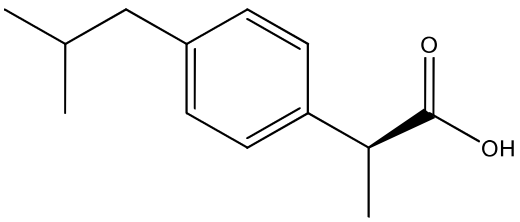
Spectrometry (MS), la concentración de algunos compuestos como Ibu y formas metabolizadas, diclofenaco, triclosán y cafeína.

Un hecho a destacar es que HPLC-MS es una técnica analítica muy poderosa para determinar cuantitativa y cualitativamente una gran variedad de compuestos orgánicos provenientes de un sinfín de matrices.

2.1 Ibuprofeno

El ibuprofeno [ácido (±)-(R,S)-2-(4-isobutilfenil) propiónico] (Ibu) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividad antipirética de uso extendido en todo el mundo para el tratamiento de padecimientos reumáticos y musculoesqueléticos (Bonato, et al., 2003); (Weigel, et al., 2004). El compuesto que se administra en productos comerciales como *Motrin* es una mezcla racémica. Está comprobado que el enantiómero (+)-S es quien posee la propiedad antiinflamatoria y que el enantiómero (-)-R es convertido por el organismo en el otro enantiómero, para después ser metabolizado por medio de oxidación y glucuronidación (Bonato, et al., 2003). Se administra en dosis de entre 600 a 1200 mg/día. Tiene un punto de fusión de alrededor de 75 °C y una tendencia a sublimar (Alsirawan, et al., 2013). Otras propiedades y características importantes de Ibu se presentan en la Tabla 7, mismas que es importante tener en cuenta, debido a que el comportamiento químico y físico de las sustancias es decisivo al momento de elegir un tratamiento para su remoción o degradación.

Tabla 7. Resumen de datos y propiedades del Ibuprofeno (forma farmacológicamente activa). Elaboración propia con información de (Sigma Aldrich, 2006) (Mazaleuskaya, et al., 2015) (Rainsford, 2015)

No. CAS	15687-27-1
Sinónimos	alpha-Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid; 2-(4-Isobutylphenyl)-propionic acid; p-Isobutylhydratropic acid
Estructura molecular	
Fórmula molecular	$C_{13}H_{18}O_2$
Masa molar	206.27 g mol^{-1}

Descripción	Polvo sólido blanco sin olor perceptible considerado insoluble en agua
Intervalo de fusión	75-78° C
Punto de ebullición	157° C
LD_{50} (oral, ratas)	636 mg kg^{-1}
Solubilidad	21 mg L^{-1} en agua (@ 25° C)/soluble en mayoría de disolventes orgánicos
pKa	4.45 (Settimo, et al., 2014)

En la Figura 3, se observa el diagrama de distribución de especies de Ibu, donde la forma protonada se representa como Ibu-H y como era de esperarse, esta forma se encuentra en pH por debajo del pKa. Por otro lado, a pH por encima del pKa, la forma desprotonada (Ibu-) empieza a ser la mayoritaria en la solución. La química de soluciones acuosas señala que cuando el pH de una solución es igual al pKa de una sustancia disuelta, las formas se encuentran a la misma concentración (fracción mol= 0.5), esto es claramente visible en la Figura 3.

Este diagrama será muy importante para entender los fenómenos de sorción y de degradación de Ibu y sus efectos con el pH.

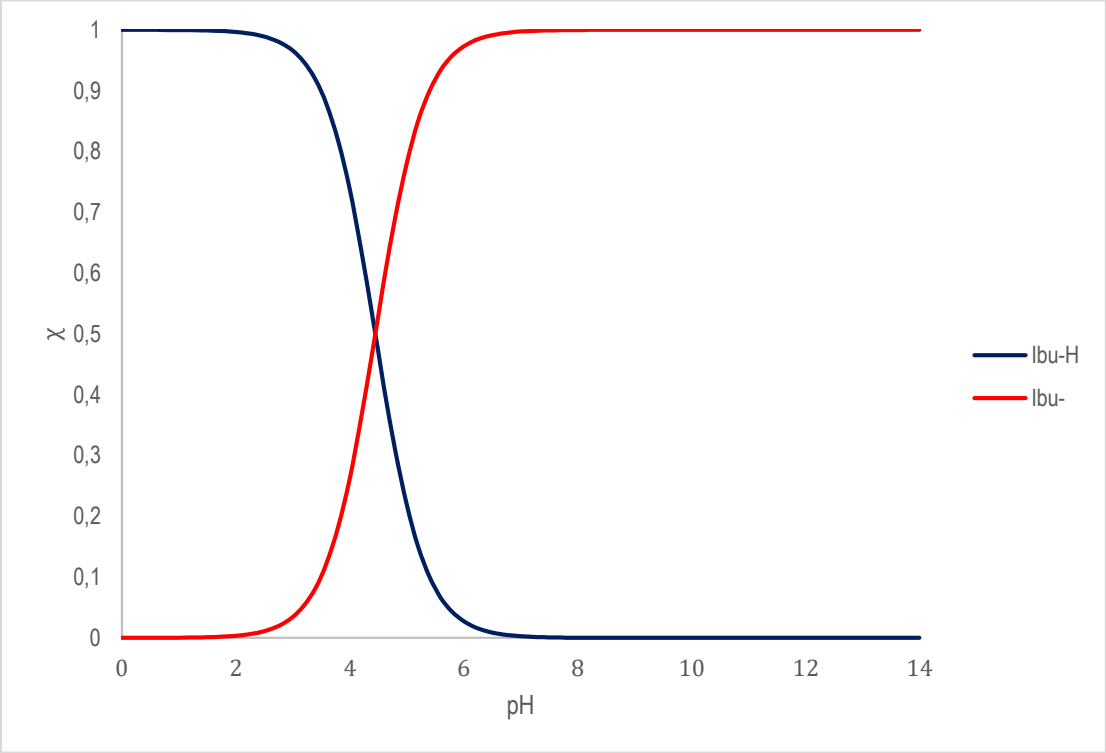


Figura 3. Diagrama de distribución de especies de Ibu en solución acuosa en fracción mol vs pH. Elaboración propia

Posterior al ingreso al organismo, las sustancias con actividad farmacológica, como Ibu, son metabolizadas y excretadas en forma de mezcla del compuesto original y metabolitos, en general, el compuesto raíz es el componente minoritario de la mezcla. Cuando se consume Ibu, el 15% de la cantidad ingerida se desecha

inalterado, mientras que el 26% lo hace como hidroxi-ibuprofeno (ibu-OH) y 43% como carboxi-ibuprofeno (ibu-CX) (von Bruchhausen et al. 1994, citado en (Weigel, et al., 2004)). Otros autores reportan una ausencia del fármaco en la excreción, 26% de ibu-OH y 35% de ibu-CX (Mills, et al., 1973). Como ya se mencionó, incluso después del tratamiento en plantas, algunos compuestos orgánicos logran filtrarse a las aguas tratadas, esta situación no es distinta para Ibu, que ha sido detectado en ríos, lagos y efluentes (Ahrer, et al., 2001). No obstante, cuando se realizan los análisis químicos correspondientes para detectar y cuantificar fármacos, casi siempre se presta toda la atención al compuesto original y no en los metabolitos, los cuales pueden ser y son excretados en mayor cantidad que el compuesto original, como en el caso del ibuprofeno.

Anteriormente se mencionó que las principales formas en que se excreta el ibuprofeno son carboxi-ibuprofeno (Ibu-CX) e hidroxi-ibuprofeno (Ibu-OH) A continuación en la figura 4, se muestran sus estructuras.

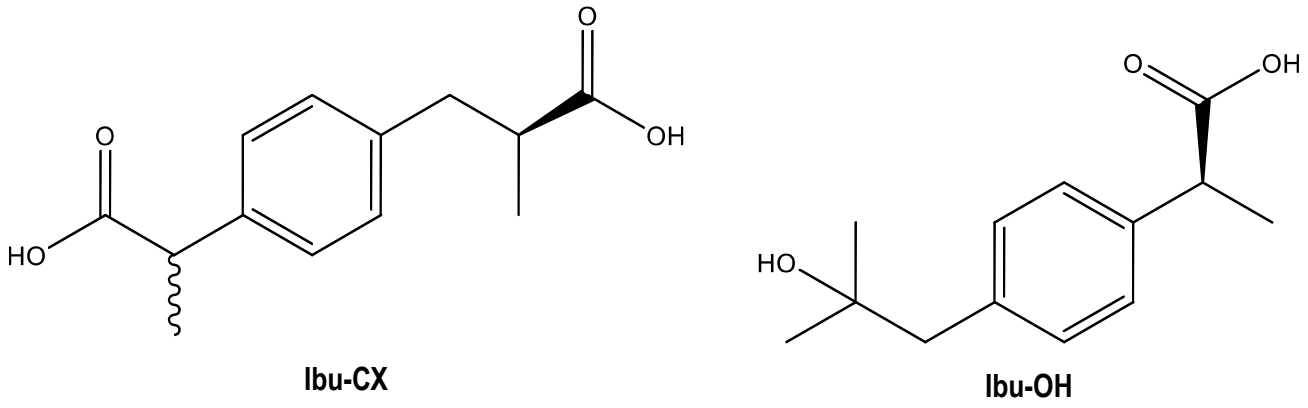


Figura 4. Estructuras de metabolitos de ibuprofeno. (Mills, et al., 1973), (Weigel, et al., 2004)

2.1.1 Historia y descubrimiento

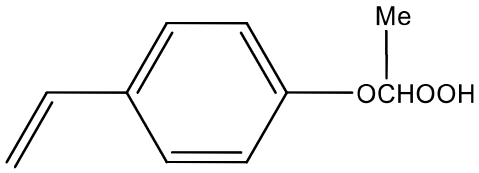
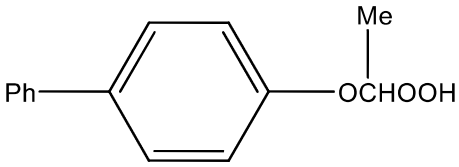
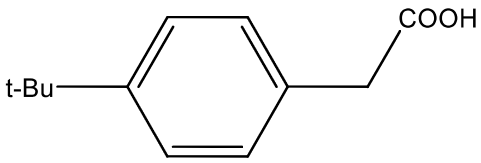
De acuerdo con (Rainsford, 2015) la historia de Ibu tiene sus comienzos hace casi 70 años. El responsable de todo el proyecto que dirigió al descubrimiento del Ibuprofeno en 1960 fue el Dr. Stewart Adams, farmacéutico del departamento de investigación y desarrollo (R&D) de *The Boots Pure Drug Company Ltd.* Dentro de sus trabajos más importantes se encuentran aquellos en cuyo contenido se encuentran características farmacológicas de los ácidos propiónicos y arilpropiónicos. Un hecho curioso es este fármaco se descubrió antes de que un grupo de investigación en 1971-1973 descubriera que el efecto antiinflamatorio de los fármacos antiinflamatorios y AINEs se debía a la inhibición de la producción de prostaglandinas; si el equipo de investigación del Dr. Adams hubiese contado con este conocimiento, tal vez habría demorado menos en descubrir un fármaco con gran potencia antiinflamatoria y con pocos o nulos efectos colaterales no deseados. Al equipo Ibuprofeno, llamado así por el autor (Rainsford, 2015) se uniría más tarde el Dr. John Nicholson, químico orgánico experimentado quien sintetizó por primera vez el Ibuprofeno y en el proceso dio origen a un estimado de 1500 moléculas más. La necesidad de encontrar drogas con efecto antiinflamatorio mayor que la aspirina y cortisona se dio debido a que entre los años 1930 y 1950, se utilizaban otros salicilatos, aminofenoles, pirazolonas, así como sales áureas y corticoesteroides, sustancias que además de exhibir baja efectividad, eran tóxicos o causaban reacciones no deseadas. La compañía Boots inició su proyecto de investigación en los años 50´s del siglo XX. En una época en la que solo otras pocas firmas farmacéuticas habían creado una división para investigación y desarrollo de medicamentos con efecto tipo aspirina, siendo los responsables el Dr. T.Y. Shen en Merck and Co. y el Dr. Steve Winder en Parke Davis; este último desarrolló inminentemente el ácido mefenámico, ácido flufenámico y otros tantos fenamatos, los cuales son populares AINEs en la actualidad. El equipo del Dr. Adams tenía una desventaja competitiva, debido a que en la época posterior a la Segunda Guerra Mundial (SGM), el Departamento de Farmacología de Boots había sido reubicado a la zona

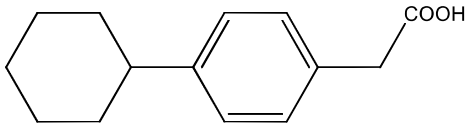
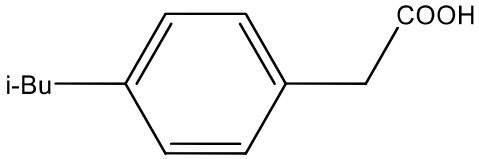
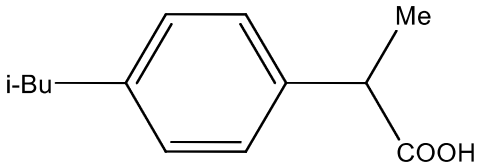
periférica de Nottingham, en edificaciones antiguas. Lo anterior fue una precaución debida a que el centro de la ciudad había sido bombardeado por los alemanes en la SGM. Este hecho mermó la capacidad del equipo, integrado en un inicio solo por el Dr. Adams y un técnico, para trabajar en el proyecto (Rainsford, 2015).

Si no fuera por las herramientas de Química Computacional actuales, el campo del desarrollo farmacéutico seguiría siendo un prueba y error como lo fue en la época del descubrimiento de Ibu. Esto se dio en la época dorada de los AINEs en los 1970's y 1980's, de este proyecto se tomó inspiración para explorar las capacidades antiinflamatorias y analgésicas de otras familias de moléculas. El desarrollo de este fármaco usó una especie de roedor, el cerdo guineo o cuyo (*Cavy porcellus*) como sujeto de pruebas. Estos animales se rasuraban y se exponían, sin anestesiar para evitar los posibles efectos de interferencia, por 20 segundos a un aparato que les causaba eritemas por medio de radiación UV. Las lesiones se calificaban por inspección visual de daño 1 a 4, para después probar variaciones de ácidos fenoxialcanoicos a 160 mg/kg y comparados con un control positivo de aspirina. Este diseño experimental exitoso, permite probar una gran variedad de prototipos mostrando lo prometedor los ácidos fenoxialcanoicos, llamó la atención del Dr Nicholson, que se unió al equipo de investigación. El Dr. Nicholson después de sintetizar 600 compuestos para el equipo, se percató de dos que poseían una actividad de 2 veces (molécula BTS 7268) y de 6 a 10 veces (molécula BTS 8402) de la aspirina, además la forma BTS 8402 tenía causaba menor daño gástrico que el ácido acetilsalicílico. En sujetos de prueba caninos, los ácidos fenoxialconoicos tendían a causar úlceras gastrointestinales, fue esto último lo que decidió al Dr. Nicholson por probar mejor la familia de los ácidos fenilalcanoicos, Este nuevo camino de investigación, dirigió a la síntesis de la forma denominada BTS 10335, con un efecto apreciable contra la artritis reumatoide pero cuya promesa desapareció al provocar erupciones cutáneas en casi la mitad de los sujetos de una primera prueba; posterior a esto se ultrapurificó el compuesto para descartar la posibilidad de que las erupciones hubiesen sido causadas por impurezas provenientes de la síntesis, fue así que uno de los

sujetos de prueba, quien pertenecía al equipo desarrolló erupciones severas, que terminaron por descartar por completo a la propuesta. Otro candidato fue el llamado Ibufenaco, que era efectivo contra la artritis reumatoide y que además no causaba erupciones cutáneas, fue descartado tiempo después por mostrar una acentuada toxicidad hepática en pacientes ingleses; esto no ocurría en pacientes provenientes de Japón, en donde el ibufenaco se continuó utilizando tiempo después. Otro compuesto descartado fue el BTS 10499 por el mismo efecto no deseado de las erupciones cutáneas. En la Tabla 8, se muestran las formas BTS con su número de identificación y fórmula molecular, además de comparar contra la aspirina su actividad AAA (antiinflamatoria, analgésica, antipirética) en animales, como ya se ha mencionado con anterioridad muchas de estas propuestas de fármacos pertenecen a la familia de ácido fenoxialcanoicos y fenilalcanoicos (Rainsford, 2015).

Tabla 8. Propuestas sintetizadas por Dr Nicholson en los años 1958-1964, adaptada de (Rainsford, 2015) como alternativas mejores a la aspirina

# BTS	Estructura	Actividad en animales (aspirina=1)		
		Antiinflamatoria	Analgésica	Antipirética
7268		2	SD	SD
8402		6-10	1-2	0.4
10335		4	4	2-4

10499		4	10	4
Ibufenaco		2-4	2-4	4
Ibuprofeno		16-32	30	20

Las primeras pruebas clínicas del Ibuprofeno mostraron resultados prometedores en los estudios realizados por el Dr. Tom Chalmers de la Unidad de Enfermedades Reumáticas en el Hospital General del Norte de Edinburgo. Dichas pruebas consistieron en administrar dos tipos de dosis (300 mg y 600 mg por día) y se compararon los resultados con aquellos sujetos a los que se les administro una dosis de 3.6 g de aspirina diaria. Se estudiaron los niveles de hemoglobina, sedimentación de eritrocitos, conteos de plaquetas y leucocitos, entre otros. De manera paralela se evaluaron a los pacientes de acuerdo con su fuerza de agarre, sensibilidad y tamaño de las articulaciones. Mientras que, en los estudios hematológicos, los dos grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas, en los estudios de funcionalidad sí, mostrando que aquellos pacientes tratados con Ibu desarrollaron mejoría con respecto a los aspectos evaluados con pocos o nulos efectos secundarios. En contraste con la actividad del fárcmaco en animales, en humanos tiene una efectividad de alrededor de tres veces mayor que la de la aspirina. Aunado a la notoria efectividad de Ibu y su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, también demostró en los primeros estudios clínicos ser seguro para el tracto gastrointestinal, pues en 42 pacientes reumáticos con antecedentes de úlcera péptica tratados en periodos de 1 a 24 meses, mostraron tolerancia al fármaco.

En el Reino Unido se lanzó por primera vez el Ibu en 1969 con dosis de 1200 mg/día, en los tiempos actuales, la dosis es de entre 1800-2400 mg/día. Cinco años después, en 1974, se lanzó el fármaco en los Estados Unidos de América, bajo el nombre de Motrin, en ese entonces marca de la compañía Upjohn.

Boots, en 1978, sometió a Ibu a juicio del Departamento de Salud y Seguridad Social de Reino Unido (por sus siglas en inglés DHSS) para ser considerado un fármaco de no prescripción, obteniendo en 1983 este estado.

En la Tabla 9 se muestra una especie de línea del tiempo del proceso histórico y de desarrollo de Ibu, que a su vez sirve a manera de resumen del texto de esta sección.

Tabla 9.Hechos clave en historia y desarrollo de Ibuprofeno por Boots. Adaptación de (Rainsford, 2015)

1953	Inicio del proyecto para desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios.
1955	Investigaciones iniciales del eritema causado por UV en el Cerdo Guineo
1958	Fenoxi-ácidos como inhibidores del eritema por UV; síntesis del BTS 8402, un fenoxi-ácido
1960	Pruebas clínicas de BTS 8402; síntesis de BTS 10335, BTS 10499 e Ibufenaco
1961	Pruebas de BTS 10335, causó sarpullido en 50% de pacientes. Síntesis de Ibuprofeno
1962	Pruebas de Ibufenaco sin sarpullido.
1964	Ibuprofeno como candidato a pruebas clínicas
1966	Ibuprofeno muestra actividad en pruebas clínicas. Comercialización de Ibufenaco en mercado de Reino Unido.
1967	Reunión de Clínicos sobre el Ibuprofeno
1968	Salida del mercado de Ibufenaco por elevada toxicidad hepática.
1969	Lanzamiento de Ibuprofeno bajo el nombre Brufen™.

1983	Aprobación en Reino Unido para la venta de Ibuprofeno sin receta médica
1984	Aprobación en Estados Unidos para la venta de Ibuprofeno sin receta médica

2.1.2 Síntesis

La primera síntesis desarrollada en 1961 por Boots Pure Drug Company, consistía en una serie de seis pasos que se esquematizan en la figura 5.

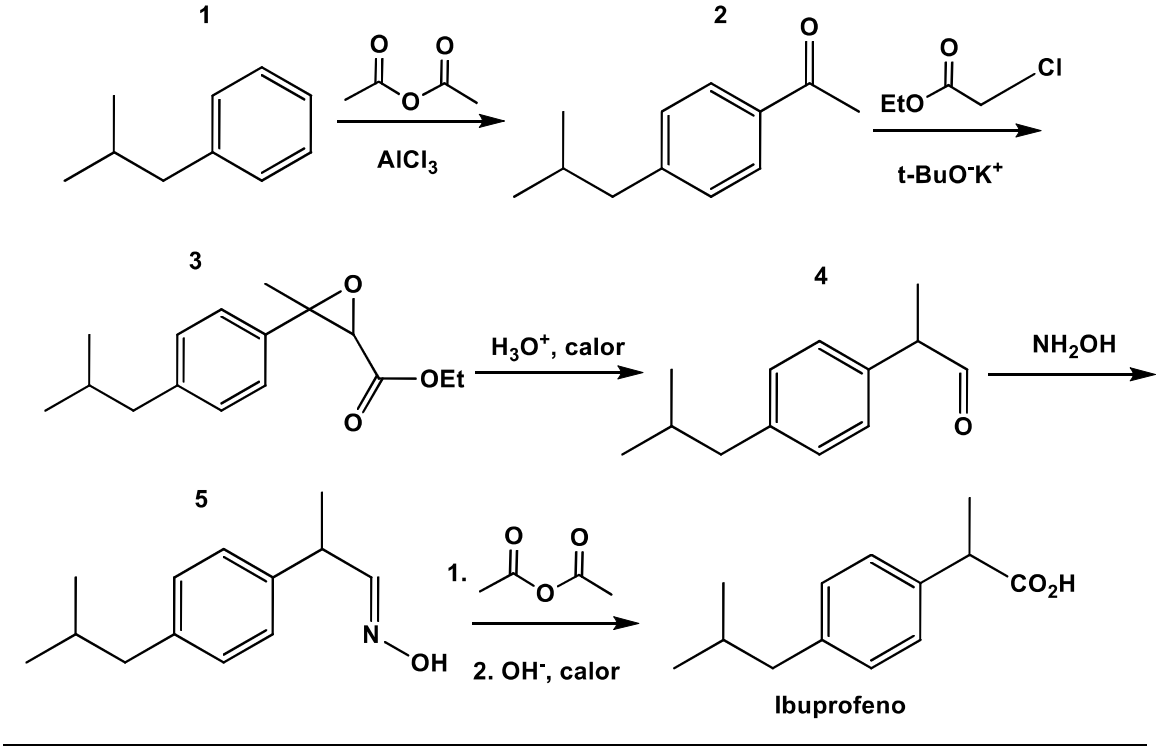


Figura 5. Adaptada de (Acetti, et al., 2008) y (Min-Woo & Seung-Mann, 2021)Esquema de la primera síntesis de ibuprofeno propuesta por la compañía Boots.

En el primero de ellos, se recurría al uso de cloruro de aluminio por su carácter de ácido de Lewis para comenzar una acilación de Friedel-Crafts con anhídrido acético e isobutilbenceno como materias primas obteniéndose una metilcetona sustituida (2), posterior a esto, se recurría a la condensación de Darzens de cetonas y α-haloésteres para formar un α,β-epoxiéster (3), para continuar con su

hidrólisis y posterior descarboxilación formando el aldehído correspondiente (4), para al final obtener el ácido carboxílico (Ibuprofeno) por medio de la oxima (5) (Acetti, et al., 2008).

Sin embargo, el cloruro de aluminio es tóxico, por lo que en 1992 y gracias a la compañía Hoechst se desarrolló el método Boots-Hoechst-Celanese (BHC) mostrado en la figura 6.

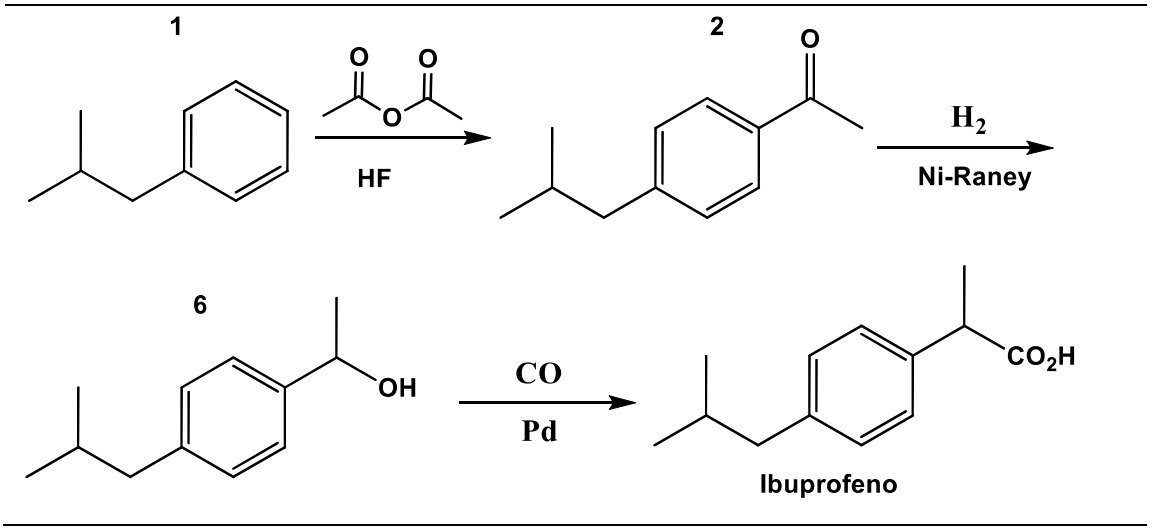


Figura 6. Adaptada de (Acetti, et al., 2008) y (Min-Woo & Seung-Mann, 2021). Esquema de la síntesis BHC de ibuprofeno

En dicho método se migró al uso del fluoruro de hidrógeno como ácido de Lewis para obtener la metilcetona sustituida (2) por medio de acilación Friedel-Crafts, misma que se reduce con hidrógeno y Níquel-Raney para obtener un alcohol (6), para después para acoplar monóxido de carbono a la molécula con un catalizador de paladio, eliminando así pasos de hidrólisis o deshidratación (Min-Woo & Seung-Mann, 2021).

Actualmente según Min Woo & Seung-Mann (2021), varios grupos de investigación buscan una síntesis más verde de Ibuprofeno, además de ser estéreo-específica, debido a que se sabe que estereoisómero S es el que posee la mayor actividad farmacológica (Nakov, et al., 2015).

2.1.3 Caracterización espectroscópica de Ibuprofeno

Adicionalmente, como parte de las propiedades de Ibu, se muestran los espectros de espectroscopía Infrarroja (IR), espectrometría Ultravioleta (UV), espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Protón y de Carbono-13 (RMN) y espectrometría de masas (MS), con la identificación de las respectivas señales características asociadas a los diferentes grupos funcionales.

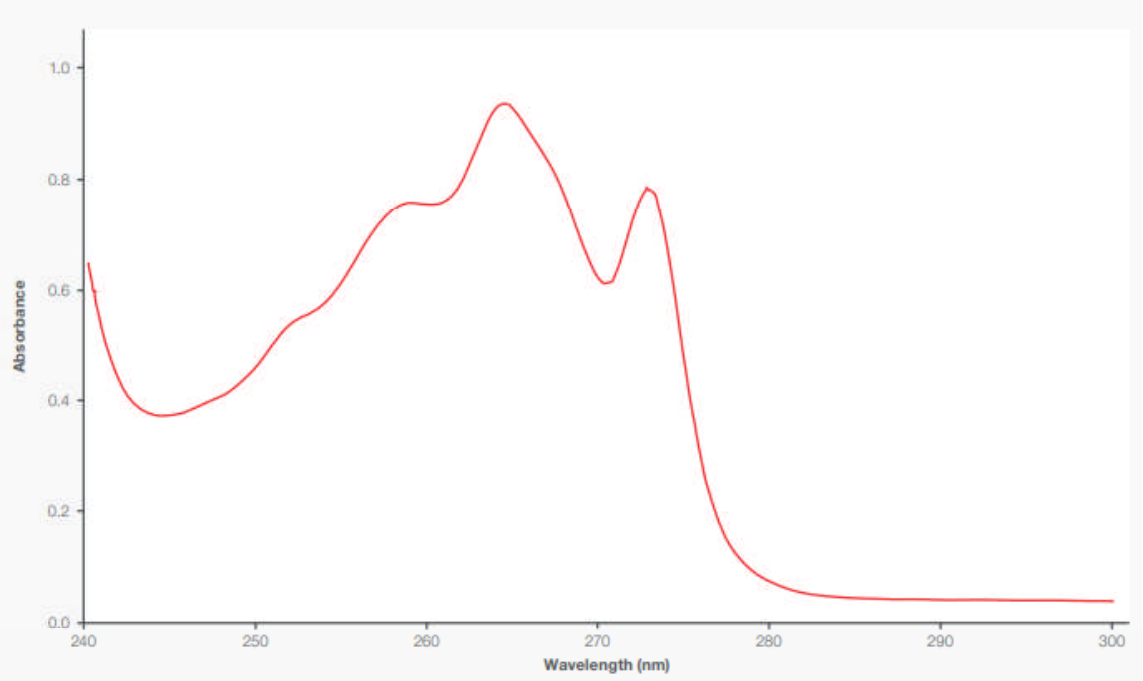


Figura 7. Espectro UV de ibuprofeno. Obtenido de (Thermo Scientific, 2020)

En la figura 7, se observa que el Ibuprofeno tiene un máximo en la absorbancia entre 264 nm y 272 nm, además con un pico "hombro" en 258 nm. De acuerdo con la guía de análisis de Ibuprofeno de Thermo Scientific (2020), basadas en las Farmacopeas Estadounidense y Europea, al calcular la relación entre la absorbancia (A) a 264 nm y 258 nm, además de la relación entre A_{272} y A_{258}, se

obtienen valores que, según las Farmacopeas, confirman la identidad del Ibuprofeno.

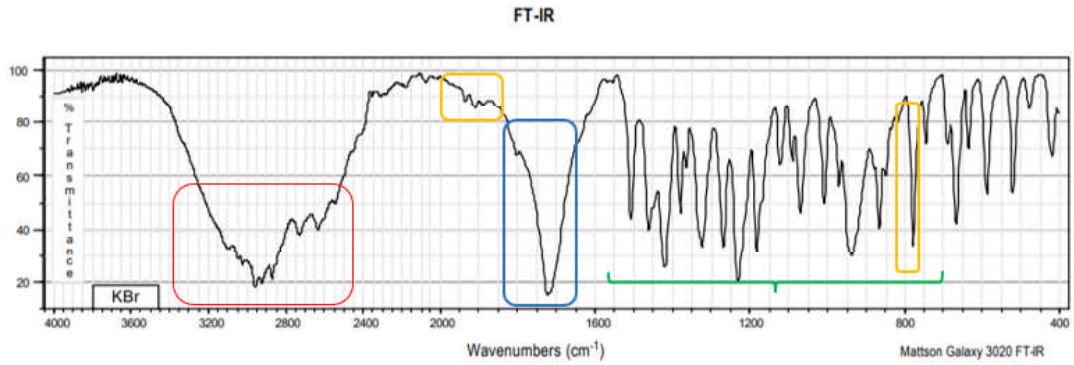


Figura 8. Espectro FT-IR de Ibuprofeno. Obtenido de (Sigma Aldrich, 2006) Interpretación de señales propia.

En la figura 8, se muestra el espectro de FT-IR del ibuprofeno, la señal encerrada en el recuadro rojo, corresponde al grupo carboxilo de Ibu, el pico en el recuadro azul, pertenece al grupo carbonilo del ácido, ensanchado debido a la presencia del anillo aromático; por otro lado, las señales que abarca la llave verde confirma la presencia de aromaticidad en la molécula. La señal pequeña en amarillo en torno a 1900 cm^{-1} pertenece al sobretono aromático característico de estos compuestos, también en conjunto con el recuadro amarillo de 800 cm^{-1} confirman el patrón de sustitución orto presente en el Ibu.

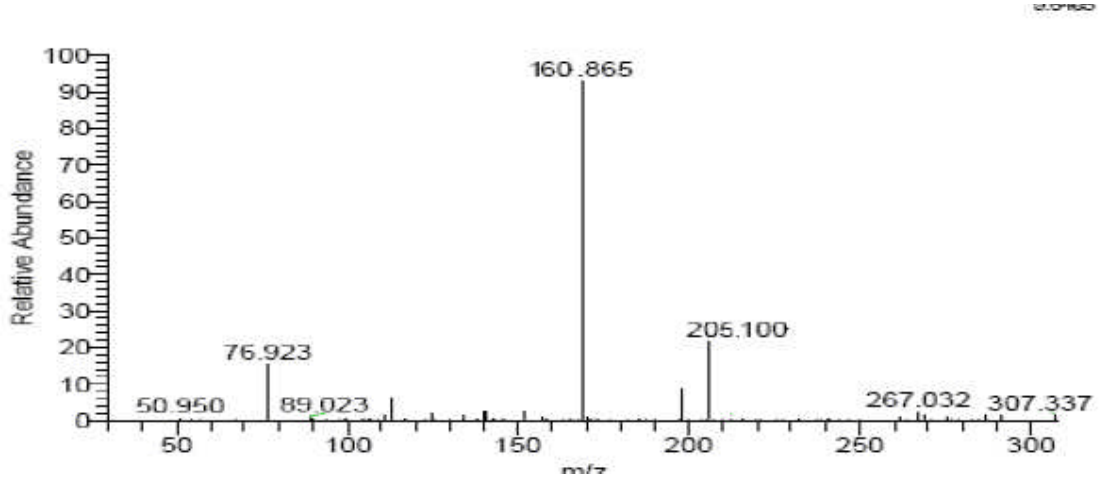


Figura 9. Espectro de masas de Ibuprofeno. Obtenido de (Raghunadha, et al., 2010)

La figura 9 muestra el espectro de masas obtenido mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en tándem con dos detectores de espectrometría de masas, determinado por el grupo de (Raghunadha, et al., 2010). En él se observan el ion precursor [M-1] con una relación masa/carga (m/z) de ~205, el ion molecular en ~161 m/z y otro ion importante en ~77.

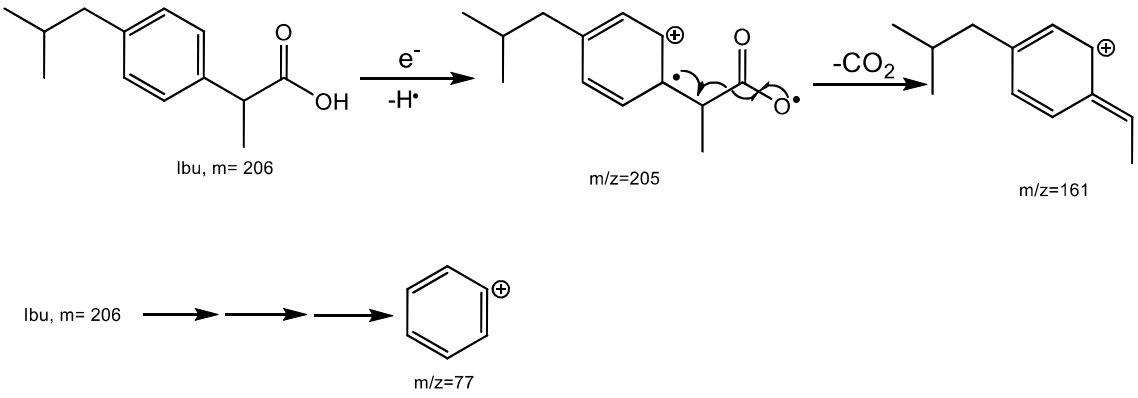
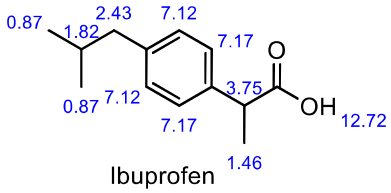


Figura 10. Fragmentación propuesta de ibuprofeno por ionización electrónica. Elaboración propia

En la figura 10 se esquematizan las posibles rutas de fragmentación de Ibu. En primera instancia, Ibu perdería el protón del grupo ácido carboxílico, quedando con una m/z de 205, posteriormente perdería dióxido de carbono, resultando con

m/z=161. El ion de m/z=77 es característico de los compuestos aromáticos sometidos a espectrometría de masas y corresponde al mostrado en dicha figura.

Las figuras 11 y 12, se explican por sí mismas, muestran simulaciones de los espectros RMN de ^{1}H y ^{13}C realizadas con el software de Química *Chemdraw.*



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

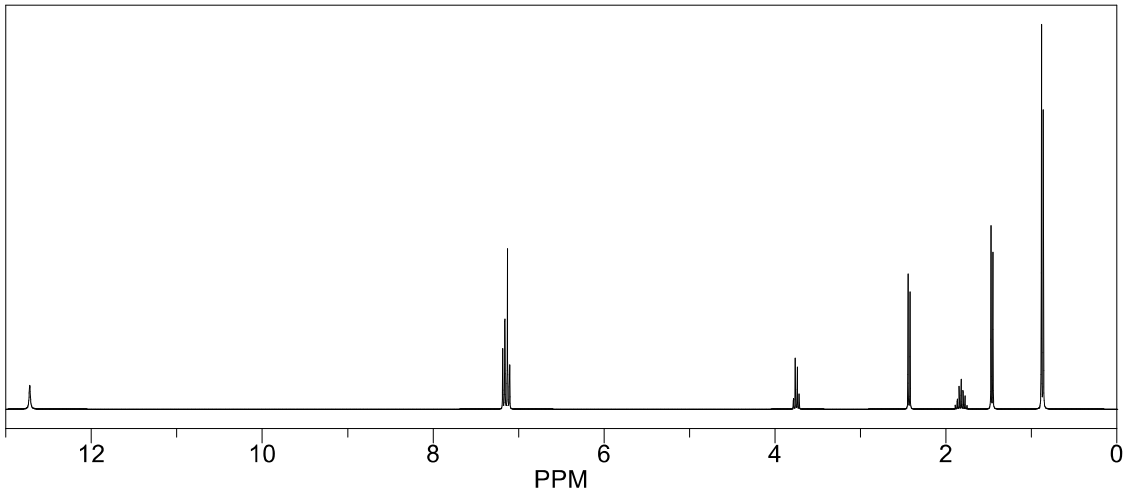


Figura 11. Espectro RMN 1H Ibuprofeno. Simulado en Chemdraw

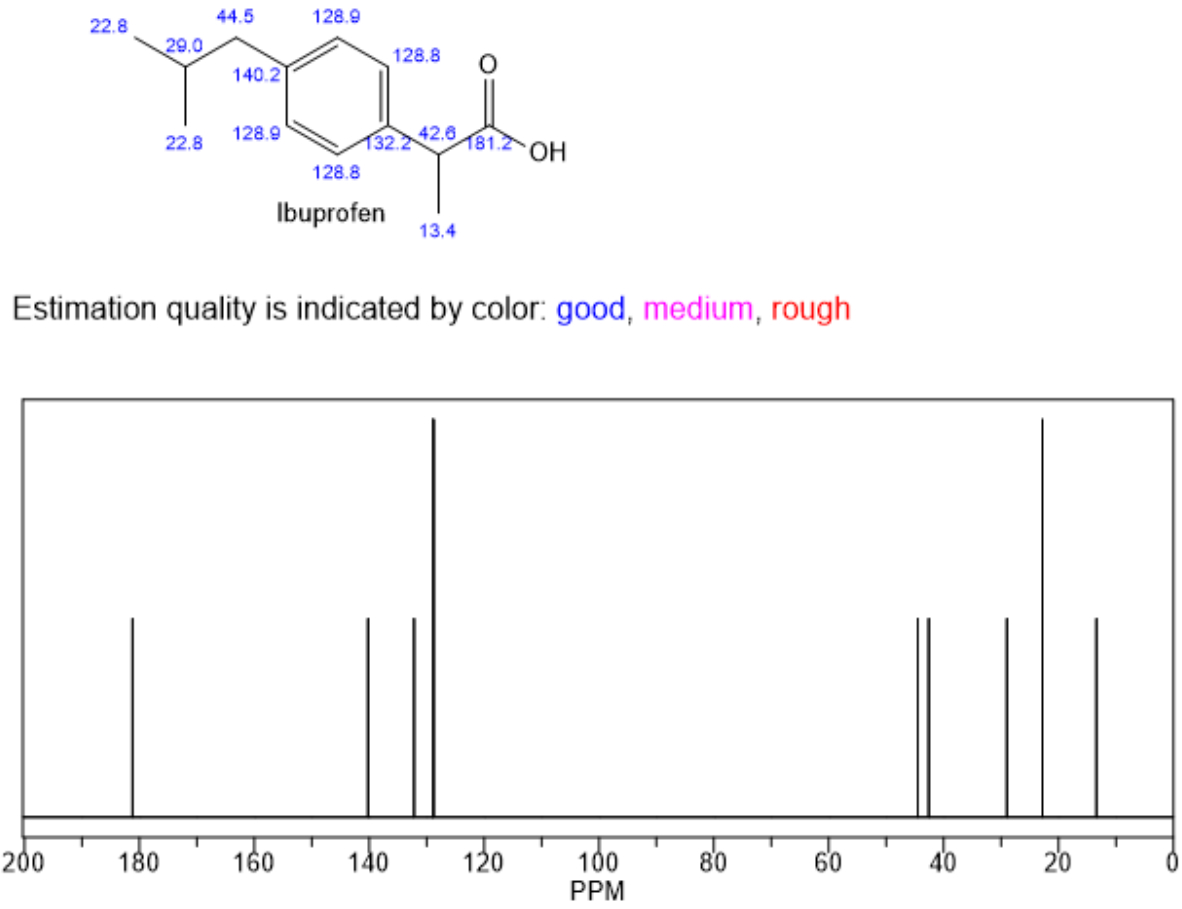


Figura 12. Espectro 13C RMN Ibu. Simulado en Chemdraw

Los espectros RMN simulados (figuras 11 y 12) son prácticamente idénticos a los espectros RMN experimentales de las figuras 13 y 14 (Kitson, et al., 2016), (Anasazi Instruments, 2023)

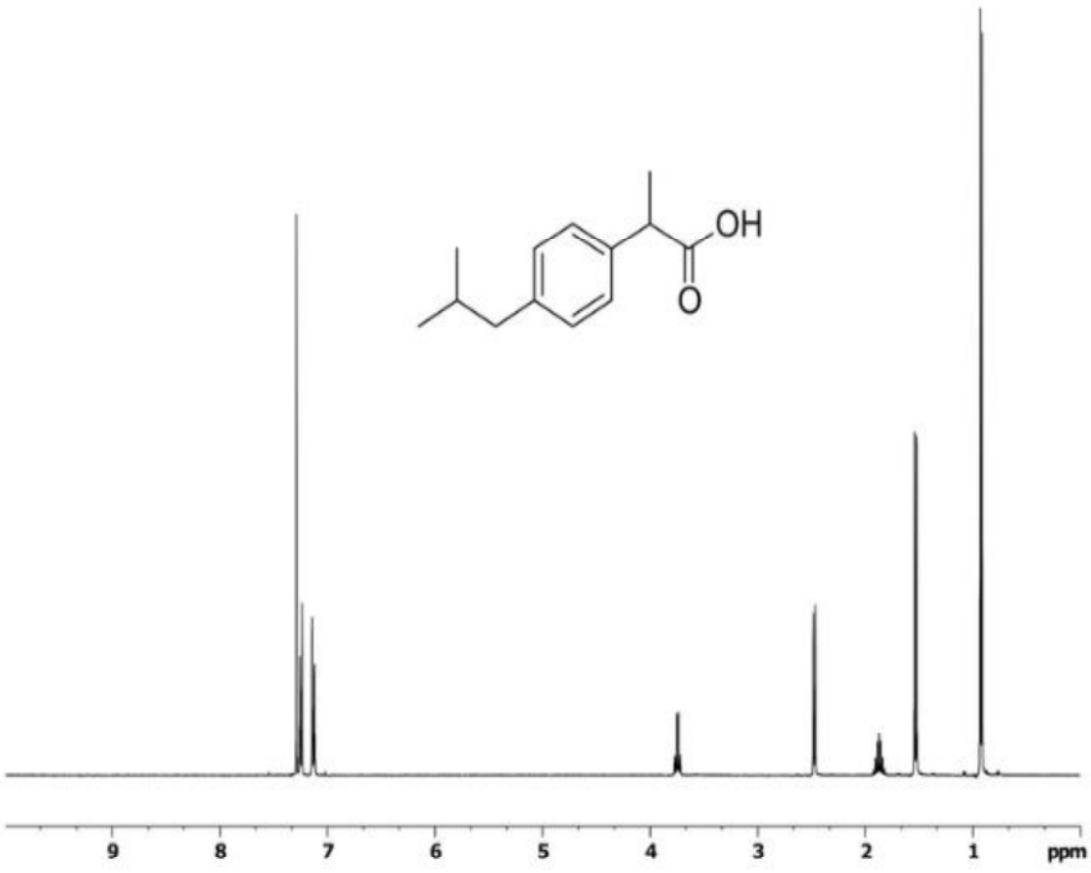


Figura 13. Espectro 1H RMN experimental de Ibu. Obtenido de (Kitson, et al., 2016)

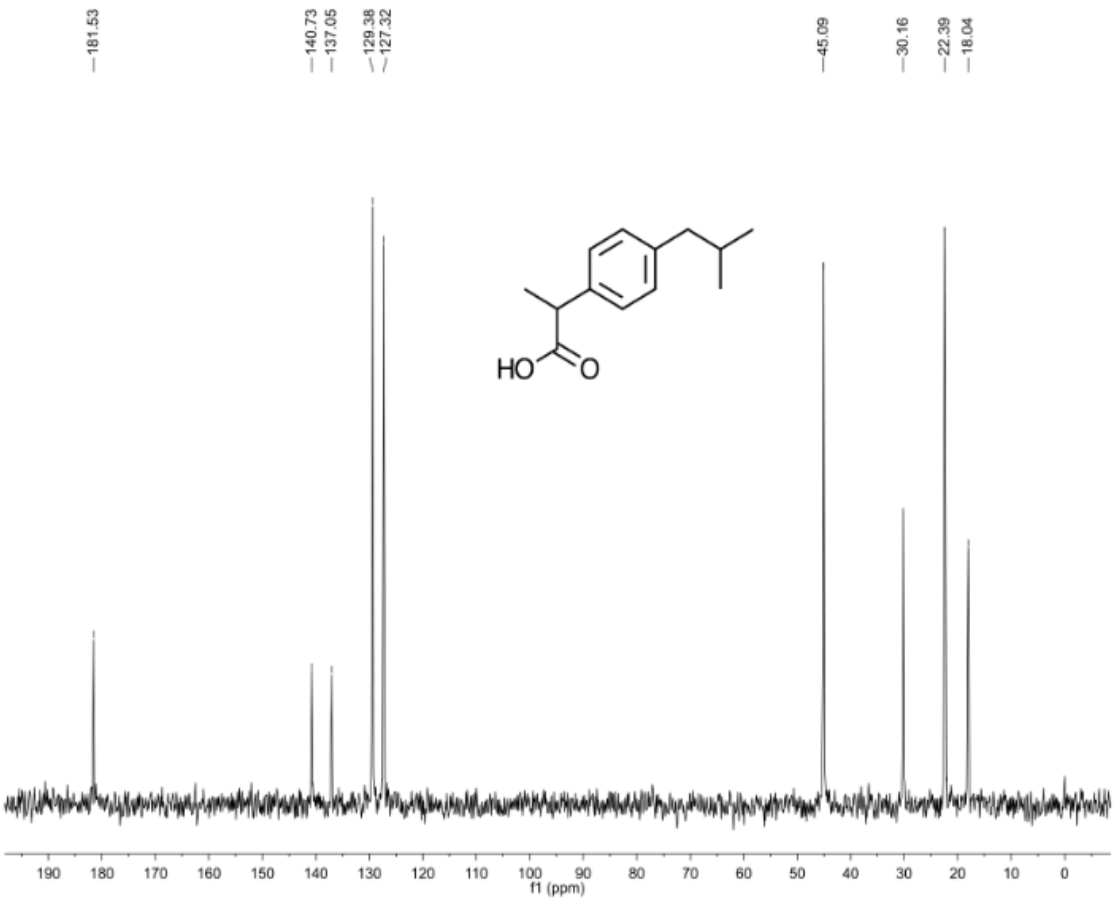


Figura 14. Espectro 13C RMN experimental de Ibu. Obtenido de (Anasazi Instruments, 2023)

El espectro de la figura 13 se obtuvo con una solución 2 M de Ibu en $CDCl_3$, con la técnica DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer), 12 escaneos con tiempo total de adquisición de datos de 1 minuto (Anasazi Instruments, 2023).

2.1.4 Determinación cuantitativa de ibuprofeno en distintas matrices

Debido a las características del ibuprofeno, este puede ser determinado mediante titulación potenciométrica, visual, espectrofotometría UV-vis,

espectrofluorometría, entre otros. Muchas de estas técnicas requieren que el analito se encuentre en forma pura o semi-pura, o que no se halle en una matriz muy compleja. Se requieren técnicas analíticas de alta confiabilidad y certeza en la separación y determinación de fármacos en distintas matrices, esto con el fin de determinar la eficiencia de remoción y/o degradación de un método y poder compararlos entre sí. Dentro de los métodos analíticos se encuentra la cromatografía líquida de alto rendimiento o High Performance Liquid Chromatography (HPLC) la cual se ha hecho méritos para ser reconocida dentro del ámbito del análisis químico instrumental en medios académicos e industriales. Su tendencia a ser automatizada y complementada con una técnica de detección (como la espectrometría de masas, HPLC-MS, la espectrometría de masas en tándem, HPLC-MS-MS o la resonancia magnética nuclear HPLC-NMR, espectrofotometría UV-vis) la vuelven un método analítico muy poderoso, capaz de analizar varios compuestos orgánicos polares como fármacos, metabolitos y productos de degradación. Las características ya mencionadas del HPLC acoplada a espectrometría de masas (MS) o a un detector UV la vuelven una técnica idónea para determinar cualitativa y cuantitativamente productos farmacéuticos (incluidos sus metabolitos y los hipotéticos productos de degradación según el método) como analgésicos y antiinflamatorios encontrándose el paracetamol, indometacina, codeína, ácido mefenámico, ketorolaco, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, fenoprofeno y ketoprofeno; antibióticos como metronidazol, sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacino, cefotaxima, ofloxacina y eritromicina; reguladores de lípidos como fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozil; bloqueadores β como atenolol, propranolol, sotalol y metoprolol; antidepresivos como fluoxetina, paroxetina; antiepilépticos o drogas psiquiátricas como la carbamazepina y diazepam; fármacos contra las úlceras gástricas como ranitidina y omeprazol; corticoesteroides como metilprednisolona; diuréticos como furosemida e hidroclorotiazida y por último broncodilatadores como salbutamol y terbutalina (Martínez Bueno, et al., 2007).

El método farmacopeico para determinar la pureza de ibuprofeno consiste en utilizar un Cromatógrafo de Líquidos usando un detector UV a 214 nm y una

columna de 4 mm x 15 cm cuyo relleno sea de material de 5 µm a temperatura de 30° C con variación de no más de 0.5 ° C y a una velocidad de flujo de 2 ml/min y volumen de inyección de 5 µL utilizando una fase móvil de agua pH 2.5 ajustado con ácido fosfórico/acetonitrilo (1340:680). (USP-NF, 2023)

En general, un análisis convencional de HPLC-MS para detección y cuantificación consta de los siguientes pasos: muestreo, traslado y conservación de la muestra, pretratamiento de la muestra, preparación de la muestra, construcción de curvas de calibración, análisis de resultados y conclusiones. Diversos estudios fueron consultados, en los que se establece un método para la detección y cuantificación de Ibu en muestras de aguas residuales y otra clase de matrices. El hecho de la existencia de esta sección en que se resumen condiciones y resultados de los estudios se debe a la necesidad de un método confiable para realizar el seguimiento y estudio de la remoción, degradación o ambas de Ibu en diversas matrices.

En los estudios de determinación de este fármaco, existe una gran variedad de condiciones en las que puede trabajarse y matrices de las cuales puede ser extraído el compuesto, lo cual conlleva que no exista un método prohibitivo para determinarlo cualitativa y/o cuantitativamente según convenga y puede realizarse en distintos laboratorios según los recursos disponibles.

La tabla 10 muestra las condiciones para la determinación de Ibu en muestras provenientes de diferentes matrices (fuentes), se señala también la marca de la columna cromatográfica utilizada, seguido de la fase estacionaria de dicha columna (si estaba disponible en la referencia), la fase móvil utilizada en el estudio, en el cual predominan las soluciones de agua, metanol y acetronitrilo, si la fuente o trabajo consultado contenía el programa de gradiente o de concentración de fase móvil se incluyen en la tabla, el flujo de fase móvil, el volumen de inyección de la muestra post-tratamiento y la temperatura de la columna, todos estos parámetros importantes de definir para replicar el estudio cromatográfico en otros laboratorios, la aplicabilidad de estas condiciones depende también de los instrumentos, equipos y disolventes disponibles. (Ahrer,

et al., 2001), (Bonato, et al., 2003) , (Chen, et al., 2002), (Crowther, et al., 1984), (Raghunadha, et al., 2010).

Tabla 10. Condiciones para la determinación de Ibu por medio de HPLC. Elaboración propia

Condiciones	Referencia
Matriz: agua residual de alcantarilla Columna: Symmetry-Shield RP18 (3.5 µm, 2.1mm x 50 mm) Fase móvil: mezcla de MeOH/agua con 2.5 mM de acetato de amonio y un programa de gradiente lineal (0-1 min 30% MeOH, 2 min 40%, 15 min 62%) Flujo: 0.2 mL/min Volumen inyectado: 10 µl Temperatura de columna: 302 K (30 °C)	(Weigel, et al., 2004)
Matriz: Plasma humano Columna: CHIRALPAK AD-RH de 150 mm por 4.6 mm y 5 µm de tamaño de partícula Fase móvil: MeOH/agua 80:20, 0.1% de ácido fosfórico (pH 2) Flujo: 0.6 mL/min Temperatura ambiente	(Bonato, et al., 2003)
Matriz: plasma humano Columna: Lux Cellulose 3 (250 mm por 4.6 mm con tamaño de partícula de 5 µm Fase móvil: MeOH/agua 90:10, 0.1% AcOH Flujo: 0.6 mL/min Tiempo de retención: 14 min Volumen de inyección: 10 µL Temperatura automuestreador: 10° C	(Nakov, et al., 2015)
Matriz: aguas residuales Columna: C-18 de fase reversa partícula de 5 µm, longitud de 250 mm y diámetro interno de 3 mm. Fase móvil: en gradiente lineal MeCN/agua, 30% inicial, 100% MeCN en 7 min Volumen de inyección: 20 µL Flujo: 0.3 mL/min	(Martínez Bueno, et al., 2007)
Matriz: aguas residuales Columna: YMC ODS-AM de 250*2mm	(Ahrer, et al., 2001)

Flujo: 0.15 mL/min Fase móvil: ternaria, en gradiente. 20 mM de acetato de amonio de pH 5.5 ajustado con 1 M AcOH (A), metanol (B) y agua (C) de la siguiente forma: 0 min A-B-C 10:15:75, 3 min A-B-C 10:15:75, 10 min A-B-C 10:50:40, 20 min A-B-C 10:90:0	
Columna: Nucleodur C18 250mm*4 mm, 4.6 µm de tamaño de partícula Fase móvil: mezcla de agua ajustada a pH 2.5 con ácido fosfórico y acetonitrilo 40/60 v/v. Temperatura ambiente Flujo: 1.7 mL/min UV: 214 nm	(Alsirawan, et al., 2013)

Como se mencionó con anterioridad, Ibu ya se encuentra dentro de aguas residuales, por ejemplo, el grupo de investigación de (Weigel, et al., 2004) halló concentraciones de ibuprofeno de entre 0.2 a 0.7 µg/l, en tanto a las atribuibles a todo el grupo de ibu (ibu+ibu-OH+ibu-CX) los niveles fueron de 0.7 a 3.5 µg/l. Los resultados de esta investigación se presentan en la Tabla 11 que proporciona información sobre las concentraciones en distintas épocas del año en la entrada y salida (afluentes y fluentes) de cuerpos acuíferos.

Tabla 11. Concentraciones determinadas por (Weigel, et al., 2004) utilizando HPLC-MS, concentraciones en µg/l

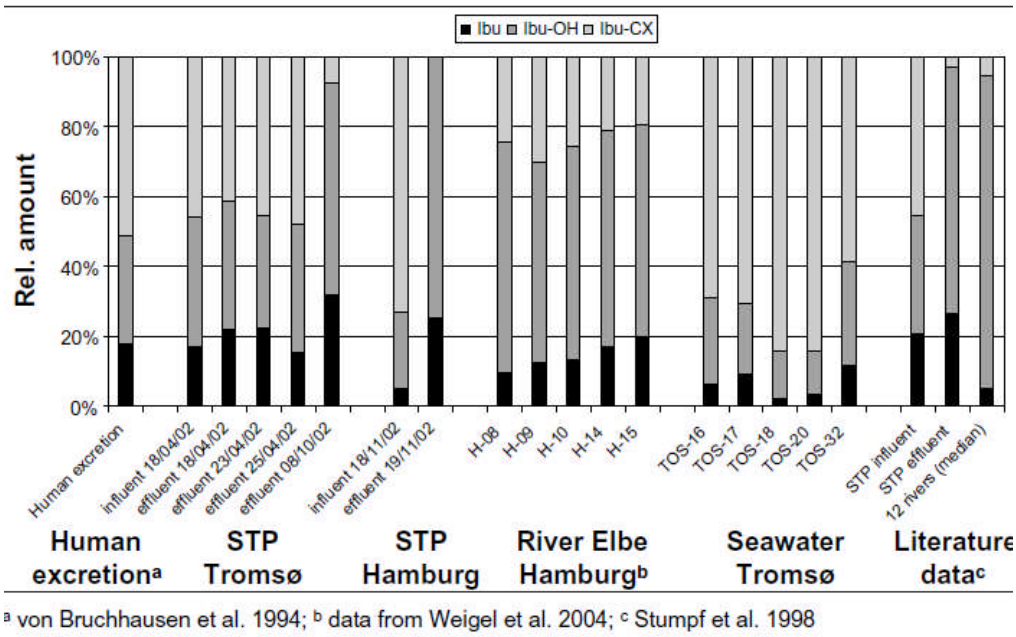
Muestra	**Afluente STP**	**Efluente STP**				**Cloaca del hospital Breivika**	**Cloaca mezclada de Breivika**	**Cloaca de Asgard**	**Afluente de Hamburgo STP (a)**	**Efluente de Hamburgo STP (b)**
Fecha de muestreo	**18/abr/2002**	**18**	**23**	**25/abr/2002**	**08/oct/2002**	**18/abr/2002**	**18/abr/2002**	**18/abr/2002**	**18/nov/2002**	**19/nov/2002**
Ibu	0.6	0.68	0.15	0.16	0.31	0.38	0.09	0.02	1.66	0.03
Ibu-OH	1.32	1.13	0.21	0.38	0.59	5.01	1.59	0.05	6.84	0.09
Ibu-CX	1.63	1.27	0.23	0.50	0.07	10.6	18.4	0.004	23.0	nd
Σ Grupo ibu	3.55	3.08	0.66	1.04	0.96	16.0	20.1	0.07	31.5	0.12
Diclofena-co	Nd	nd	Nd	Nd	0.03	4.47	nd	0.006	1.3	1.68
Triclosán	0.43	0.48	0.44	0.16	0.47	0.69	2.38	1.68	0.38	0.18
Cafeína	54.7	47.7	39.1	30.2	126	293	179	20.3	104	0.07

Muestras recogidas alrededor de las 9 am, tiempo local. nd no determinado.

(a) Después de filtración y sedimentación de partícula

(b) Después de tratamiento biológico, efluente combinado de dos flujos de afluentes N (parte norte y oeste de la ciudad) y S (drenando parte sur y este de la ciudad).

El autor (Weigel, et al., 2004) menciona además que, de entre las tres formas en que puede hallarse el fármaco, el metabolito Ibu-OH resulta ser la más estable en las condiciones de trabajo de su estudio, como se aprecia en la tabla 11.



[a] von Bruchhausen et al. 1994; [b] data from Weigel et al. 2004; [c] Stumpf et al. 1998

Figura 15. Obtenida de (Weigel, et al., 2004). Cantidades relativas de ibu, ibu-OH e ibu-CX en alcantarillas y agua marina de Tromsø/Noruega en comparación a los niveles hallados en alcantarillas y agua de ríos de Alemania.

El estudio de (Weigel, et al., 2004) concluyó que no sucedían transformaciones importantes de los fármacos ni de los metabolitos en el sistema de alcantarillado entre la excreción y la llegada a las plantas de tratamiento de aguas residuales (STP), en adición a que deben ser considerados como contaminantes de relevancia en desagües noruegos y probablemente del mundo. Las conclusiones del autor se ven reforzadas por lo presentado en la tabla 11, pues se observa la poca variabilidad de las concentraciones de Ibu contra sus metabolitos en el afluente y efluente de la PTAR (planta de tratamiento de aguas residuales) de Hamburgo en distintas épocas del año.

Los resultados del estudio de (Crowther, et al., 1984)permitieron observar la predominancia del S-enantiómero frente al R-enantiómero en los caballos de carrera, hecho que se repite en los humanos, mostrando que cuando se suministra el medicamento en forma de mezcla racémica el S-enantiómero es el que cuenta con actividad farmacológica y el R-enantiómero sufre inversión para convertirse en la forma S.

El grupo conducido por Martínez, M. et al (2007) halló parámetros para la determinación de diversos fármacos mediante espectrometría de masas de cuadrupolo (QTRAP). Además de demostrar confiabilidad estadística del método utilizado para determinar dichos fármacos, incluido Ibuprofeno.

Tabla 12.Parámetros optimizados para el espectrómetro de masas (QTRAP). Martínez, M. et al (2007)

Compuesto	**Ion precursor (m/z)**	**DP**	**SRM 1**	**CE 1**	**SRM2**	**CE 2**	**SRM 3**	**CE 3**
Ionización positiva								
Nicotina	163.1	40	117.2	34	84.1	27	130.1	27
Acetaminofén	152.1	40	110.1	20	64.8	45	93.0	35
Cafeína	195.1	40	138.2	25	110.2	30	123.1	40
Metoprolol	268.2	30	116.2	25	133.2	30	159.2	28
Omeprazol	346.3	35	198.2	15	136.2	35	151.2	25
Ionización negativa								
Hidroclorotiazida	296.0	56	205.0	29	269.1	25	126.0	41
Diclofenaco	294.0	25	250.0	15	214.1	28		
Fenoprofeno	241.1	17	197.1	13	93.1	48		
Ibuprofeno	205.1	30	161.2	10				

DP, potencial declustering (V), CE energía de colisión (eV),EP potencial de entrada 5 V; CXP potencial de salida de la celda de colisión 2.5 volts. SRM Monitoreo de reacción seleccionada

Tabla 13. Desempeño analítico del método LC-QTRAP-MS/MS. (Martínez Bueno, et al., 2007

)

Compuesto	**Linealidad r^2**	**Supresión de señal (-), mejora (+), %**	**Repetibilidad (RSD, %) n=5**	**Reproducibilidad (RSD, %) n=5**	**Recuperación (RSD, %) n=5**	**IDL (pg inyectados)**	**MDL (ng/L)**	**MQL (ng/L)**
Ionización positiva								
Nicotina	0.9983	-33	20	9	86 (16)	43	21	72
Acetaminofén	0.9965	19	19	17	34 (12)	20	10	33
Cafeína	0.9994	-12	7	7	100 (16)	9	4	15
Metoprolol	0.9996	-17	7	12	100(5)	8	4	14
Omeprazol	0.9997	-14	9	12	74	4	2	6
Ionización negativa								
Hidroclorotiazida	0.9994	-44	3	3	96(9)	1	0.8	2
Diclofenaco	0.9914	40	6	11	120(4)	0.7	0.4	1
Fenoprofeno	0.9934	26	12	14	105(12)	2	1	4
Ibuprofeno	0.9999	10	12	12	116 (3)	2	1	4

IDL límite de detección instrumental, MDL límite de detección del método, MQL límite de cuantificación del método.

Como es posible observar, la técnica de HPLC-MS resulta en un método poderoso y robusto con un enorme número de aplicaciones en la ciencia, por ejemplo, para la determinación cuantitativa y cualitativa de gran variedad de sustancias orgánicas, entre ellas el Ibu, por ello se encuentra en las tendencias actuales para la cuantificación de analitos provenientes de una gran variedad de muestras.

2.1.5 Inhibición de ciclooxigenasas por acción de AINEs. Metabolismo de ibuprofeno

En 1971 se elucidó el mecanismo de acción analgésica de los AINEs, la cual se debe principalmente a la inhibición de la producción enzimática de prostaglandinas. (Christoph, 2005). Según el mismo autor, las ciclooxigenasas (COX) son una de las funciones principales de la prostaglandina endoperoxidasa sintasa (PGHS), siendo las COX la razón de la transformación del ácido araquidónico proveniente de lípidos (de la membrana celular) en prostaglandinas y otros eicosanoides. El daño celular activa la función de la fosfolipasa A_2 que transforma lípidos en ácido araquidónico, este mismo puede tomar la ruta mediada por la lipooxigenasa que lo convierte en leucotrienos o seguir la ruta que dirige las COX (1 y 2) para generar los precursores de prostaglandinas PGG_2 y PGH_2 que a su vez pueden convertirse en prostaglandinas PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGD_2; en prostaciclinas PGI_2 o en tromboxanos TXA_2, TXB_2.

Los mencionados eicosanoides, que deben su nombre al eicosano, alcano de cadena de 20 C y cuya estructura es similar, son considerados como mediadores de los mecanismos del dolor e inflamación, al causar sensibilización de las fibras nerviosas, llamada también hiperalgesia, y fiebre. PGE_2 es un eicosanoide que juega un papel muy importante en la percepción del dolor.

La ruta bioquímica de mediación del dolor se muestra en la figura 16, comenzando con ácido araquidónico generado a partir de los lípidos de la membrana celular. La flecha de reacción con dos rayas significa que cuando hay presencia de AINEs, no se da la conversión del ácido araquidónico en PGG_2 y por lo tanto no ocurrirán las reacciones posteriores al no existir el sustrato

necesario para que tengan lugar. Este mecanismo de acción de los AINEs bloquea o disminuye el dolor, la fiebre y la inflamación, de ahí que esta familia de fármacos sea conocida como la tríada AAA; Antiinflamatorio, Antipirética y Analgésica.

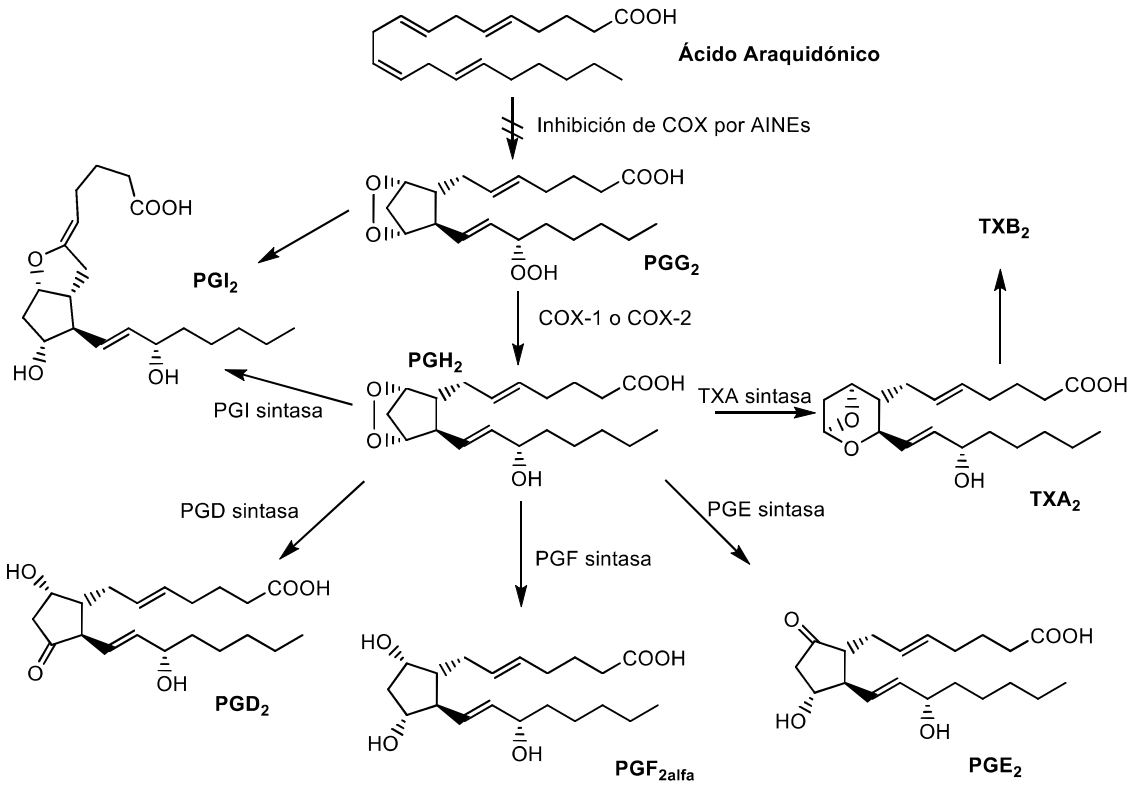


Figura 16. Metabolismo de ácido araquidónico por medio de COX. Adaptado de (Christoph, 2005)

En tanto a las ciclooxigenasas, existen dos isoformas, COX-1 y COX-2, la primera es biosintetizada en gran variedad de células del cuerpo y su función principal es la de producir eicosanoides, que llevan a cabo otras funciones. COX-1 tiene como función, también, proteger la mucosa estomacal, por lo que la inhibición de esta enzima tiene efecto directo al tracto gastrointestinal. COX-2 se expresa cuando existe una inflamación y es considerada como la principal autora de la producción de eicosanoides por inflamación, relacionados además con fiebre y dolor. Esta enzima se expresa en el sistema nervioso central y es probable que tenga un

papel más predominante que COX-1 en la percepción del dolor. Las tendencias en desarrollo de AINEs se centran en la búsqueda de fármacos con preferencia o selectividad por COX-2 antes que COX-1, debido a que COX-2 es considerada más importante en la inhibición de producción de prostaglandinas. COX-1 se encarga de funciones homeostáticas como protección de la mucosa gástrica, función renal y función plaqueteria; por otro lado, COX-2 tiene funciones principalmente patológicas en inflamación, dolor, fiebre y funciones fisiológicas como reparación de tejidos, vascular, reproductivas, renal, óseas, pulmonares y cerebrales.

Los AINEs pueden actuar como (Christoph, 2005)

- Inhibidores irreversibles de COX-1 o COX-2. Por ejemplo, la aspirina y el sulfuro de 2-acetoxifenilhept-2-inil (APHS), acetilan a la serina (aminoácido de las COX), por lo que el ácido araquidónico (AA) no puede alcanzar el centro catalítico de las COX
- Inhibidores reversibles competitivos de COX-1 y COX-2. En este grupo se encuentra el ibuprofeno y el ácido mefenámico, que entran en acción competitiva con el AA para unirse en la zona catalítica de las enzimas
- Inhibidores lentos, reversibles y dependientes del tiempo de COX-1 y COX-2
- Inhibidores lentos, irreversibles y dependientes del tiempo de COX-1 y COX-2

El ibuprofeno se administra por medio oral, rectal o tópica en dosis de entre 800 a 2400 mg/día en forma racémica de sales, ésteres y otros derivados, siendo el S-enantiómero aquel con actividad farmacológica, inhibe ambas COX, con cierta inclinación a la COX-1. Aproximadamente el 55-65% de R-Ibu se invierte en S-Ibu. Esta transformación ocurre principalmente en el hígado con un aporte menor en el intestino delgado. Este proceso se representa esquemáticamente en la figura 6, donde puede verse la formación reversible de (R)-Ibu-CoA mediado por la enzima acil-CoA sintetasa, que después se convierte por un instante en una

forma enólica por medio de la epimerasa (Enoil-CoA Ibu), para posteriormente formar (S)-Ibu-CoA hidrolizada por hidrolasa en la forma activa de Ibu, S-Ibu.

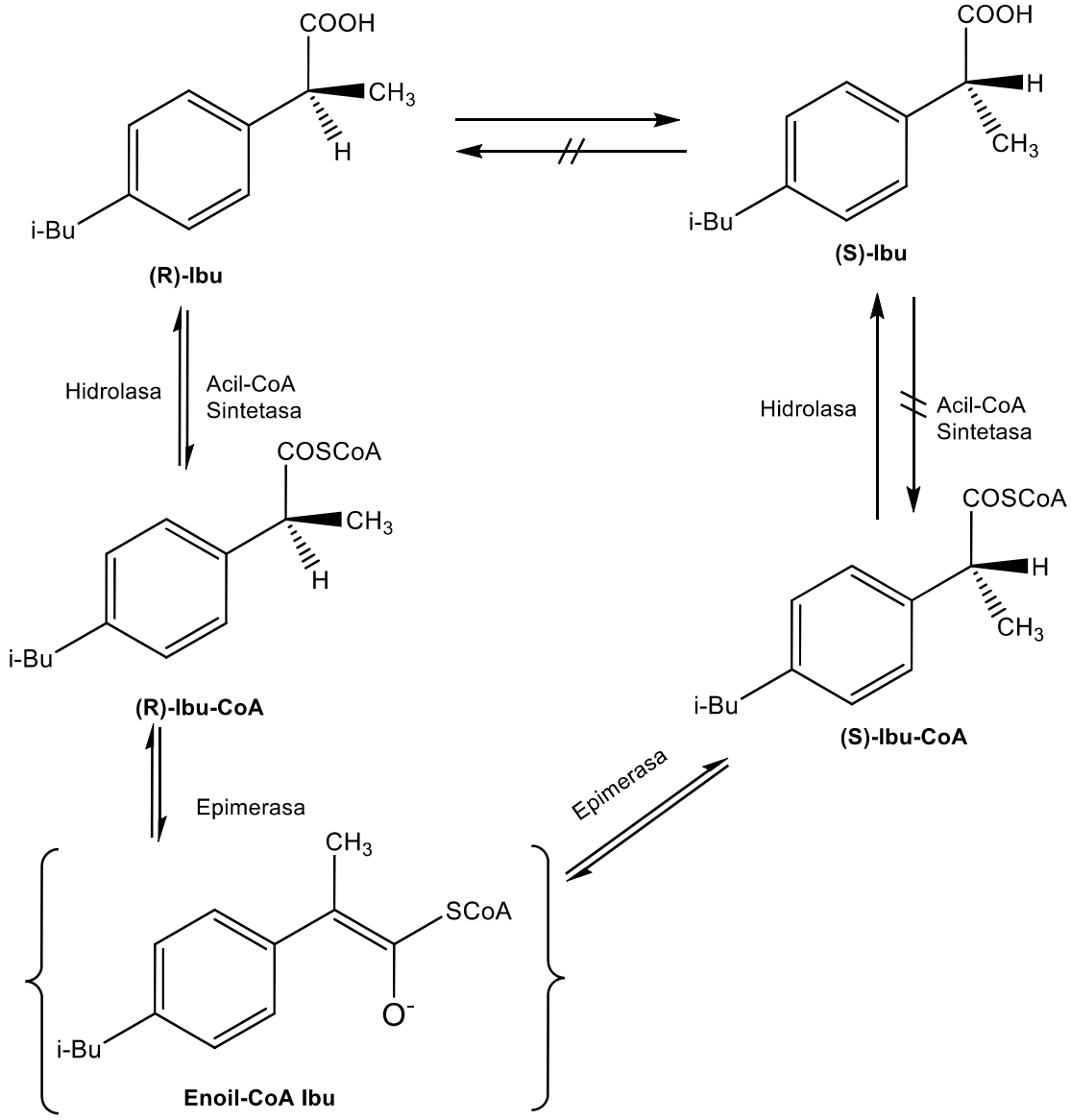


Figura 17. Inversión metabólica de R-Ibu a S-Ibu. Adaptado de (Christoph, 2005)

La ruta de degradación del Ibu es el metabolismo oxidativo mediado por enzimas CYP para convertirse en los metabolitos Ibu-CX e Ibu-OH, los cuáles no poseen actividad farmacológica apreciable. El citocromo P2C9 es responsable de dicha transformación. La glucuronidación es un sistema de detoxificación del cuerpo humano. Hay evidencia que señala que aproximadamente 10-15% de la dosis

del fármaco sometido a estudio sufre glucuronidación y se excreta en dicha forma junto con las formas glucuronidadas de Ibu-CX e Ibu-OH (Mazaleuskaya, et al., 2015).

2.2 Efectos perjudiciales del ibuprofeno en seres vivos

Una de las principales preocupaciones de la presencia de fármacos en aguas residuales, es el destino final de estas descargas, debido a que gran parte de ellas terminan en cuerpos acuíferos con presencia biológica (peces, anfibios, algas, cianobacterias, entre otros).

I. Un estudio en 2010 evaluó la genotoxicidad del ibuprofeno en un entorno acuático utilizando como modelo al pez *Oreochromis niloticus* conocido coloquialmente como tilapia. Dicho experimento se realizó con contacto agudo y crónico (48 h y 10 días, respectivamente) con una concentración de 300 ng/L. El efecto genotóxico se evaluó por medio de la prueba del micronúcleo (MN) en células sanguíneas (eritrocitos). La prueba de MN se realizó por comparación entre los grupos de prueba aguda, sub-crónica y control para observar por medio de microscopio la frecuencia de micronúcleos en células sanguíneas de un total de 3000 células por conteo. Para el grupo sin contacto con Ibu a 48 h y 10 días se contaron 8.06±1.29 y 8.33±1.76 células con micronúcleo, mientras que para el grupo que tuvo exposición aguda (48 h) tuvieron una frecuencia de 14.13±3.66 y para el grupo de exposición sub-crónica 25.86±3.68 células micronucleadas. La existencia de los micronúcleos se debe a errores intrínsecos de los procesos de reparación del material genético y división celular, los cuales ocurren en todos los organismos. Los resultados de este experimento (Ragugnetti, et al., 2010) sugieren que

la exposición aguda y sub-crónica de *O. niloticus* a una concentración de 300 ng/L tiene efectos genotóxicos, además que el mayor efecto dañino ocurre a mayor tiempo de exposición, poniendo sobre la mesa la posibilidad de que el efecto genotóxico varía con respecto al tiempo (Ragugnetti, et al., 2010).

II. Otro grupo de investigación evalúo los efectos nocivos de la exposición de oocitos u ovocitos de *Cyprinus carpio* (carpa herbívora común) a concentraciones de importancia ambiental de Ibu. Los especímenes machos seleccionados fueron aquellos que se consideraran más viables para la reproducción de acuerdo con cualidades visibles, mientras que se eligieron a las hembras de mayor tamaño de la zona abdominal y de área genital enrojecida. Los oocitos utilizados en el estudio fueron obtenidos *in situ* y por fertilización natural. Las concentraciones de contacto para evaluar efectos embriotóxicos y teratogénicos fueron 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5, 9 y 11.5 µg/L. Las observaciones de los oocitos expuestos se realizaron a las 12, 24, 48, 72 y 96 hdf (horas después de la fertilización) con microscopio estereoscópico. La evaluación de los embriones de *C. carpio* se realizó por comparación entre un grupo control y los expuestos al compuesto, recibiendo una puntuación según el desarrollo embriónico y la fase del desarrollo. En efecto, la exposición de los ovocitos (1.5 y 3.0 µg/L) tuvo efectos negativos en el desarrollo de estos, generando malformaciones de la cola y deformación de la yema. Mientras que para concentraciones más elevadas de Ibu (11.5 µg/L) en tiempos altos de exposición resultaron en malformaciones críticas como la escoliosis, malformaciones de la cola y edema pericardial, que terminaban con la vida de los embriones de la carpa (índice de mortalidad de 94% e índice de malformaciones de 100%). De entre las malformaciones posiblemente inducidas por Ibu y evaluadas se encuentran el retraso en el desarrollo, deformación de yema, edema pericardial,

hipopigmentación, retraso de eclosión, malformación de la cola, hemorragias y malformaciones en la cabeza, ausencia de aletas y escoliosis, siendo más frecuentes el desarrollo ralentizado, deformación de la yema y ralentización de la eclosión en todas las concentraciones (Gutiérrez-Noya, et al., 2019). En el mismo estudio se halló que la dosis letal 50 LD50 de los embriones del organismo de estudio fue de 3 µg/L, muy probablemente debido a la función farmacológica de inhibición de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), más en concreto la COX-1 que se ha relacionado con alteraciones en el crecimiento de peces. El estudio concluyó que dicho fármaco en concentraciones de relevancia ambiental (1.5 a 11.5 µg/L) puede y, en efecto, causa modificaciones en el desarrollo embrionario y además tiene efectos teratogénicos en el ovocitos y embriones de la carpa común.

III. Otra investigación que utilizó al *Rhamdia quelen* como organismo de prueba, expuso a dicho pez a concentraciones nominales de 0.1, 1 y 10 µg/L durante 14 días. Los resultados de dicho estudio mostraron la ausencia de mortalidad de *R. quelen* en los bioensayos. Tampoco existieron modificaciones importantes en la actividad de los marcadores bioquímicos del hígado y riñones como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), niveles de peroxidación de lípidos (LPO) y concentración de proteínas carboniladas (PCO) en los especímenes evaluados, solo hubo alteraciones de la actividad de la acetilcolina-esterasa (AChE) en el cerebro del pez expuesto a 1 µg/L, siendo diferentes con la enzima renal anhidrasa carbónica, cuya actividad sí disminuyó en el grupo en contacto con Ibu. El hecho de que no exista efecto del compuesto en algunos de los marcadores bioquímicos indica la indiferencia estadística del grupo control con los expuestos al fármaco. En el caso de los biomarcadores hematológicos muestra una disminución del conteo células sanguíneas como

leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y trombocitos en los grupos expuestos a 0.1 y 1 µg/L con respecto al grupo control, no así con el grupo de 10 µg/L (Mathias, et al., 2018). Aunque el *R. quelen* mostró cierta resistencia a la exposición, los autores mencionan que sí tiene efectos nefrotóxicos debido a la inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica renal, por lo que una exposición crónica a bajas concentraciones tiene efectos en *R quelen*.

IV. En un estudio en el que se investigaron los efectos en *Scenedesmus rubescens* (Moro, et al., 2014), la cual es una microalga perteneciente a un género conocido por su capacidad de acumular nutrientes y metales pesados. En dicha publicación se evaluaron los efectos de Ibu en la morfología celular y la cantidad de clorofilas y carotenoides para comprobar si el fármaco representa un riesgo ecológico. Se expusieron a cultivos de la microalga a concentraciones de 62.5, 250 y 1000 µg/L por 30 días, comparando con dos grupos control, uno con solo medio de crecimiento y otro con medio más alcohol, debido a que, en la matriz con fármaco, se utilizó EtOH para disolver al primero. Los estudios de crecimiento realizados por densidad óptica (OD) mostraron que el grupo expuesto a Ibu 62.5 µg/L no tuvo diferencias en cuanto al número de organismos medidos por OD 7 días después de la inoculación con respecto a los grupos control, no así para los grupos de 0.25 y 1 mg/L, en los que el valor menor de OD sugiere retraso o interferencia en el crecimiento y desarrollo de la microalga debido a la presencia de Ibu. Además, mediante una tinción con azul Tripano y posterior observación con microscopio en luz visible, se evidenció el daño a la membrana plasmática de las células de *S. rubescens* debido al ingreso del colorante azoico, y en consecuencia el color azul, a las células expuestas a Ibu. Además, usando microscopía de fluorescencia, las células analizadas sin exposición mantuvieron su brillo rojo característico de la clorofila *a*, mientras que en las células tratadas

dicho brillo disminuyó e incluso desapareció en algunos casos. El análisis de pigmentos reveló que los grupos no tratados aumentaron la concentración total de clorofilas (a y b), caso contrario a los grupos en contacto con Ibu en donde además de disminuir la cantidad de clorofilas, aumentó el contenido de carotenos, conocidos por su efecto xenobiótico de reducción de estrés en organismos fotosintéticos, debido muy probablemente a la exposición a Ibu (Moro, et al., 2014). La investigación con *S. rubescens* concluyó que las concentraciones mayores de Ibu mostraban una clara inhibición al crecimiento y desarrollo de la microalga, induciendo estrés que incrementaba la presencia de carotenoides encapsulados en inclusiones citoplasmáticas de tamaño apreciable consideradas como alteraciones morfológicas y estructurales de la célula.

V. Otro grupo de investigación (Bácsi, et al., 2016) refirió el efecto de varios AINEs en cianobacterias y algas en cultivos de laboratorio y en ambientes naturales (estanques). Los organismos evaluados fueron las cianobacterias *Synechococcus elongatus, Cylindrospermopsis raciborskii* y *Microcystis aeruginosa* y las algas *Desmodesmus communis, Haematococcus pluviales y Cryptomonas ovata*. Los AINEs evaluados además de Ibu son diclofenaco, diflunisal, ácido mefanámico y piroxicam en una concentración de 100 µg/L durante 10 días. El estudio reveló la alta sensibilidad a Ibu de *C. raciborskii,* mientras que el estudio de ambientes naturales demostró la resistencia de cianobacterias y algas eucariotas a Ibu, siendo las primeras las más resistentes a todos los AINEs de prueba (Bácsi, et al., 2016). De primera mano puede resultar alentador la resistencia de unos organismos a la presencia de Ibu en el laboratorio, no obstante, al trasladarse a un ambiente natural es un hecho alarmante debido a que este mismo tesón natural de unos seres frente a otros puede mermar

la biodiversidad del ecosistema al favorecerse el crecimiento de solo los más aptos.

VI. Un estudio más con frijol caupí, *cowpea* o *Vigna unguiculata* (Wijaya, et al., 2020) reveló que, aunque las concentraciones usadas eran muy elevadas (400 a 2000 mg/L durante 50 días) con aquellas consideradas de importancia ambiental, el Ibu indujo un efecto citotóxico, disminución en la longitud de la raíz, biomasa y superficie total de hojas en el grupo tratado. El fármaco tiene un efecto directo en la disminución de las clorofilas totales y el aumento de los carotenoides en respuesta al estrés producido por el fármaco ((Moro, et al., 2014); (Bácsi, et al., 2016)). Además, causa alteraciones en los niveles de iones en *V. unguiculata*, teniendo efectos directos en el sistema fotosintético y la regulación enzimática, incrementándose así los niveles de especies reactivas al oxígeno, que dañan lípidos, proteínas y material genético, conduciendo así a la muerte celular (Wijaya, et al., 2020).

De acuerdo con los resultados de las investigaciones anteriormente citadas, resulta posible asegurar que Ibu tiene efectos negativos en algunas formas de vida como peces, algas y cianobacterias expuestos a concentraciones bajas, pero de importancia ambiental (ng/L a mg/L) en estudios *in vitro* y estudios *in situ*. Aunque exista mayor resistencia al fármaco de algunos seres vivos con respecto a otros, como lo pueden ser las plantas, que precisan de entre 400 y 2000 mg/L (Wijaya, et al., 2020) para verse afectados por la exposición al compuesto, esto no quiere decir que puedan desecharse indiscriminadamente AINEs en los sistemas de aguas residuales ni disminuye la necesidad de encontrar métodos que remuevan o degraden dichos compuestos de aguas residuales para remediar el efecto antropogénico y reducir la concentración del fármaco mencionado en ambientes acuáticos para evitar daños a las especies en contacto o el

favorecimiento del desarrollo de aquellos organismos que poseen una capacidad adaptativa notable ante la exposición a Ibu.

Las preocupaciones sobre la presencia de este fármaco en ambientes acuáticos se acentúan al observar y comparar los efectos tóxicos (celulares, embrionarios, entre otros), por ello deben contarse con estrategias para reducir la concentración del compuesto y metabolitos en agua en cualquiera de sus fases de tratamiento y sea cual sea la finalidad de uso de esta. A continuación, en la tabla 14 se resume a modo de sumario los efectos de Ibu, los organismos evaluados, las dosis y tiempos de exposición presentados anteriormente.

2.2.1 Sumario

A continuación, en la tabla 14 se resume a modo de sumario los efectos de Ibu, los organismos evaluados, las dosis y tiempos de exposición presentados anteriormente.

Tabla 14. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos.

Nomenclatura binomial/ Nombre común	Efectos de Ibu	Dosis	Tiempo de contacto	Referencia
Oreochromis niloticus/ Tilapia	Aumento del conteo de células micronucleadas (de un conteo de 3000 células) contaron 8.06±1.29 y 8.33±1.76 células con micronúcleo para el grupo sin exposición. Grupo de 48 h: 14.13±3.66 grupo 10 días: 25.86±3.68	300 ng/L	Agudo: 48 h Crónico: 10 días	(Ragugnetti, et al., 2010)
Ovocitos de *Cyprinus carpio*/ carpa herbívora común	A 1.5 y 3.0 µg/L (esta última se determinó como la LD50): malformaciones de la cola y deformación de la yema. A 11.5 µg/L en tiempos altos de exposición: malformaciones críticas como escoliosis, malformaciones de la cola y edema pericardial (índice de mortalidad de 94% e índice de malformaciones de 100%).	1.5, 3, 4.5, 6, 7.5, 9 y 11.5 µg/L.	Observaciones de los oocitos expuestos se realizaron a las 12, 24, 48, 72 y 96 hdf (horas después de la fertilización)	(Gutiérrez-Noya, et al., 2019)

	Desarrollo ralentizado, deformación de la yema y ralentización de la eclosión en todas las concentraciones.			

Tabla 154. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos. (continuación)

Nomenclatura binomial/ Nombre común	Efectos de Ibu	Dosis	Tiempo de contacto	Referencia
Rhamdia quelen/ Bagre negro	Ausencia de mortalidad y cambios en actividades de algunas enzimas. Alteraciones de actividad de acetilcolina-esterasa (AChE) a 1 µg/L. Disminución del conteo células sanguíneas: leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y trombocitos en los grupos expuestos a 0.1 y 1 µg/L con respecto al grupo control, no así con el grupo expuesto a 10 µg/L.	0.1, 1 y 10 µg/L.	14 días	(Mathias, et al., 2018)
Scenedesmus rubescens/ Microalga	A 62.5 µg/L no tuvo diferencias en cuanto al número de organismos medidos 7 días después de la inoculación con respecto a los grupos control, A 0.25 y 1 mg/L: retraso o interferencia en el crecimiento y desarrollo de la microalga. Daño a la membrana plasmática de las células. Inhibición al crecimiento y desarrollo de la microalga, incremento en la presencia de carotenoides y disminución de clorofila a y b.	62.5, 250 y 1000 µg/L	30 días	(Moro, et al., 2014)

Tabla 164. Resumen de efectos de Ibu en organismos vivos. (continuación)

Nomenclatura binomial/ Nombre común	Efectos de Ibu	Dosis	Tiempo de contacto	Referencia
Organismos evaluados: cianobacterias *Synechococcus elongatus, Cylindrospermopsis raciborskii* y *Microcystis aeruginosa* *A*lgas: *Desmodesmus communis, Haematococcus pluviales y Cryptomonas ovata*.	Alta sensibilidad a Ibu de *C. raciborskii.* El estudio de ambientes naturales demostró la resistencia de cianobacterias y algas eucariotas a Ibu, siendo las primeras las más resistentes a todos los AINEs de prueba.	Ibu, diclofenaco, diflunisal, ácido mefanámico y piroxicam concentración de 100 µg/L	10 días	(Bácsi, et al., 2016)
Vigna unguiculata/ Frijol caupí	Ffecto citotóxico, disminución en la longitud de la raíz, biomasa y superficie total de hojas. Efecto directo: disminución de clorofila total y aumento de carotenoides. Efectos directos en el sistema fotosintético y regulación enzimática, incrementando niveles de especies reactivas al oxígeno, que dañan lípidos, proteínas y material genético.	400 a 2000 mg/L	50 días	(Wijaya, et al., 2020)

CAPÍTULO 3

Métodos para la remoción y degradación de Ibuprofeno de soluciones acuosas.

3.0 Preámbulo

Ya se han mostrado los posibles efectos tóxicos que la molécula de Ibuprofeno puede inducir en organismos vivos, al encontrarse dentro de una matriz acuosa. Actualmente, Ibu no es el único fármaco o compuesto orgánico presente como contaminante en aguas residuales; no obstante, deben contarse con métodos y/o técnicas confiables, asequibles, seguras, integrales para remover o degradar Ibu.

Una preocupación sobre las técnicas degradativas del compuesto inicial (con un índice de toxicidad comprobado) es la posible generación de intermediarios o productos con una toxicidad mayor que el compuesto del cual provienen, por ello al manejar estos métodos, es necesario monitorear los niveles generados de estos compuestos posiblemente tóxicos y evaluar sus efectos en ambientes acuáticos y seres vivos. Las concentraciones de estos contaminantes se hacen, comúnmente, por técnicas cromatográficas acopladas a detectores de masa (HPLC-MS) o de ultravioleta, también pueden elucidarse las estructuras de estos compuestos mediante los espectros de RMN, MS, IR y UV; por ello las técnicas de Química Analítica son una herramienta indispensable en la Química y en este caso, la Química Ambiental (Alsirawan, et al., 2013), (Bandura, et al., 2021).

Anteriormente, en el capítulo 1 se refirió una sección en general sobre métodos de remoción o degradación de contaminantes orgánicos e inorgánicos de aguas residuales, por ello, este capítulo será un sumario de las técnicas probadas para remover y/o degradar ibuprofeno de matrices acuosas, principalmente de aguas residuales y estudios *in vitro*. Dentro de los métodos más prominentes para remover fármacos de matrices acuosas, son los así llamados Procesos de Oxidación Avanzados (AOP en inglés y que incluyen la fotólisis directa, fotocatálisis y métodos electroquímicos), los métodos de membrana (nanofiltración, ósmosis inversa, membranas iónicas), métodos biológicos y biotecnológicos (remoción con organismos como hongos, bacterias, algas; lodos o fangos activados, organismos genéticamente modificados, entre otros), los fenómenos de sorción (principalmente la adsorción física y química con sólidos porosos, como materiales crudos o naturales y aquellos modificados para mejorar

sus capacidades de remoción y/o degradación, incluyendo a los sintéticos).

3.1 Remoción y degradación de Ibu mediante Fenómenos de Sorción y por Filtración

Los métodos de remoción de contaminantes por medio de una sustancia que sirva como adsorbente, se han investigado durante mucho tiempo y muestran resultados prometedores, sin embargo, la calidad del material adsorbente, la posibilidad de usarse más de una vez, la selectividad y el costo, son características que deben tenerse en cuenta para poder aplicar estas técnicas. Los materiales disponibles son variados, desde biomasa hasta arenas y minerales presentes en todo el mundo; en ocasiones requieren de un solo paso de activación o modificación, antes de ser utilizados y esta alteración mejora notablemente su capacidad de sorción.

I. En el estudio realizado por (Bello, et al., 2020) se evalúa la capacidad de remoción de Ibu utilizando la cáscara exterior dura del coco (aquella que simula tener vellosidades) *Cocos nucifera.* El autor menciona que dicha cáscara es un desperdicio agropecuario que se genera en enormes cantidades y se usa como un precursor de carbón. Por ello, el grupo sometió a activación 25 g de biomasa en contacto con 500 mL de ácido ortofosfórico (0.3 M), formando una pasta, se incineró el material a 500° C por una hora, se lavó el material con agua destilada y se dejó secar en un horno a 105° C por 4 h hasta obtener peso constante. Los estudios de caracterización de la superficie del material crudo y del material modificado, ponen en evidencia el aumento de número de poros con la activación del material, además los estudios de FT-IR mostraron la presencia de enlaces C-H, C=C, C=O, O-H y C-O. Los parámetros medidos para los experimentos de isotérmicas de sorción y de cinética de sorción fueron concentración inicial de adsorbato (Ibu), tiempo de contacto, dosis de adsorbente y temperatura de la solución. El modelo de Langmuir de isoterma de

sorción fue el que mejor se ajustó a los datos experimentales (R^2= 0.998), con una cobertura de monocapa máxima de 76.92 mg/g a 303 K, los investigadores usaron el criterio de que si la energía de sorción (determinado por correlación lineal) es menor a 8 kJ/mol, se considera que existe fisisorción (no hay reacción química entre sorbente y sorbato). Los estudios de cinética mostraron que el modelo de pseudo segundo orden fue el que mejor se acopló a los datos, además la determinación de otros parámetros termodinámicos como energía libre de Gibbs negativa y entalpía de sorción positiva, mostraron que el proceso además de seguir un mecanismo de fisisorción, era endotérmico y espontáneo.

II. En otra investigación, a cargo de (Bandura, et al., 2021) sintetizaron un composito de zeolita sódica y-β ciclodextrina (NaX-CD) utilizando como punto de partida 20 kg de *cenizas volantes* (residuos de combustión de carbón en plantas termoeléctricas), mezclado con NaOH en solución (90 L, 3 M) a 80° C por 24 h. El material resultante se lavó en repetidas ocasiones para obtener pH neutro y se secó a 105° C, posteriormente se usaron 3 g de este material (NaX-CD) mezclados con una solución de β-ciclodextrina sódica (β-CD-Na) en dimetilformamida (DMF) previamente preparada, para obtenerse después de otros pasos, 4.52 g de NaX-CD. La caracterización de los materiales antes y después de la modificación mostró una composición de 3.06% C, 0.53% H y 2.63% N para la zeolita NaX cruda, posterior a la modificación su valor de C aumentó hasta 16.30%. Además, el NaX-CD pierde en estudios termogravimétricos alrededor del 10% de su masa a 250° C probablemente debido a la perdida de agua; los estudios de microscopía electrónica de barrido señalaron que la diferencia entre el materia crudo y modificado es que algunos de los poros del material crudo habrían sido bloqueados, debido muy probablemente a la presencia de la β-CD, responsable de la alteración

del material. Probando el material, entre menos cantidad de este se añadiera, mayor era la capacidad de adsorción con hasta 31.29 mg Ibu/g NaX-CD, además, entre mayor fuera el tiempo de contacto de la solución con el material, también se adsorbía más adsorbato, mostrando que en los primeros 15 min se tenía mayor rapidez de adsorción. El modelo que mejor se adaptó a la adsorción de Ibu con este material fue el de pseudo segundo orden (R^2=1.00) que indica que el paso limitante de la rapidez de adsorción se debe a las interacciones entre adsorbente y adsorbato como compartición o intercambio de electrones. La interacción entre el compuesto y la superficie de NaX-CD que posee β-CD pueden ser debido a la formación de enlaces de H entre los grupos -OH de ambas moléculas. Los ensayos de isoterma de adsorción mostraron que el modelo de Langmuir era el que mejor ajustó para los datos, por lo que es probable que el mecanismo de adsorción se deba a formación de monocapa. En la misma investigación, se probó el material para remover bisfenol A y cafeína, teniendo también la capacidad de adsorber estas moléculas, por lo que sus aplicaciones pueden ir más allá de solo estos tres compuestos sometidos a estudio. En las pruebas de regenerabilidad del material, la capacidad de adsorción disminuía con cada ciclo regenerativo, por lo que NaX-CD podría requerir de pasos adicionales de purificación para mantener una buena tasa de adsorción de contaminantes orgánicos.

III. El uso de biomasa activada para la sorción de fármacos se ha vuelto muy popular entre los grupos de investigación, tal es el caso del estudio a cargo de (Pap, et al., 2021) que preparó un material de carbón microporoso funcionalizado con fósforo. La preparación del material consistió en utilizar semillas de cereza, se sometieron a un lavado con agua, para después hacer lo mismo con una solución de H_3PO_4 al 50%, después se carbonizó el material en distintas etapas, para finalmente lavarlo con agua Milli-Q y secado por 2 h a 110° C. En este estudio se

evaluó la capacidad de este biosorbente activado con ácido fosfórico, para remover naproxeno, diclofenaco e Ibu. Como era de esperarse, después de someterse a la activación, el material poseía mayor área superficial y volumen de microporos por gramo, además que los espectros de FT-IR revelaron la presencia de enlaces C-O, O-H, C=O, C=C, P-O-C, P=O. En este caso, a mayor cantidad de adsorbente añadido, la eficiencia de la remoción aumentaba, mientras que la capacidad de remoción disminuía. Los datos experimentales para cinética de adsorción se ajustaron al modelo de Elovich, que establece que la superficie del adsorbente es heterogénea en cuanto a la energía de los sitios de adsorción. Las isotermas de adsorción de los fármacos evaluados se ajustaron mejor al modelo de Freundlich, además las energías libres de transferencia de adsorbato de entre 2.24 a 3.63 kJ/mol sugerían un mecanismo de fisisorción. Otros parámetros termodinámicos como la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs fueron determinados, los resultados afirman que el proceso es espontáneo y endotérmico; otro parámetro, el calor isostérico de adsorción ΔH_X/kJ mol^{-1} que es el calor de adsorción determinada por una cantidad fija de molécula adsorbida, también sugiere que existe fisisorción puesto que sus valores de entre 11 y 26.9 kJ/mol son menores a 40 kJ/mol. Este tratamiento se probó en el efluente de una planta de tratamiento de agua residual con pH 7.32 y un valor de carbono disuelto de 4.64 mg/L alcanzó valores mayores al 90% de remoción de los tres fármacos puestos a prueba con adiciones de estándar de 10 a 100 µg/L, siendo el orden de efectividad de remoción diclofenaco>naproxeno>Ibu. Los autores sugieren que el mecanismo de adsorción se debe a llenado de poros, enlace de H e interacciones π-π. El adsorbente exhibió una capacidad máxima de remoción ($q_{máx}$) de hasta 21.88 mg/g a 32° C para Ibu.

IV. El grupo de (Khalaf, et al., 2013) preparó un composito de arcilla (montmorillonita) al mezclar 12 mM de bromuro de octadeciltrimetilamonio (ODTMA) con 10 g/L de arcilla por 72 h y centrifugar este material a 15000 G por 20 min, desechando el sobrenadante y liofilizando el complejo. Ocuparon este material por adsorción y en una columna para formar un filtro. En esta investigación, también se probó que un tratamiento integral en una planta avanzada de tratamiento de aguas, cuyo efluente de entrada sufre tratamiento primario y tratamiento secundario que consta de lodo activado, coagulación y cloración y un tratamiento avanzado de filtro de arena previo a ultrafiltración con membranas de fibra hueca y membrana en espiral (UF-HF y UF-SW), carbón activado (CA) y ósmosis inversa (RO), podría remover hasta un 99.9% de la concentración inicial añadida, siendo los procesos adsorción con CA y RO los pasos indispensables para reducir drásticamente la concentración del compuesto. Comparando la adsorción de Ibu en carbón activado y el composito sintético ambos tienen un valor de Qmáx (en mg g^{-1}) bastante similares 61.0 y 64.5, respectivamente; no obstante la arcilla modificada, al poseer un exceso de carga positiva debido al ion ODTMA posee una tendencia mayor que el CA para adsorber moléculas orgánicas cargadas negativamente, es este mismo hecho el que hace que al encontrarse en un pH por encima del pKa de Ibu, este sea adsorbido mejor por el adsorbente, debido a que se encuentra en forma ionizada de carboxilato con carga negativa. El tiempo de adsorción media del compuesto a pH 8 fue de 2.8 min, pudiendo lograr una remoción de hasta el 90%, comparado con el tiempo de adsorción media de Ibu en CA de 58 min, alcanzando hasta 98% de remoción en un tiempo de 2 h (estado estacionario), aunque CA cuente con un porcentaje mayor de adsorción, la cinética del complejo arcilla-ODTMA le favorece al alcanzar el estado estacionario más rápidamente. Las pruebas con este mismo material sintético en una columna (20 x 5 cm)

para configurar un filtro de 100:1 arena de cuarzo: complejo mostraron que dicho filtro a un flujo de 60 mL/min se disminuía dramáticamente la remoción, este mismo fenómeno ocurría cuando se usaban volúmenes de eluato mayores a 7 L, probablemente debido a la rapidez con que se saturaba el filtro. Los autores mencionan que su arcilla modificada podría utilizarse en un sistema integral de tratamiento de agua, no realizaron estudios sobre la liberación de OCTMA (figura 18) del material hacia el agua, siendo estas sales cuaternarias de amonio, muy peligrosas para la vida acuática y el medio ambiente (Cooper, 1998).

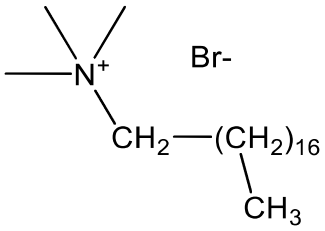


Figura 18. Molécula de OCTMA-Br. (Cooper, 1998)

V. En la investigación de (Maryam, et al., 2020), evaluaron la capacidad de nanofiltros (NF), para remover ibuprofeno (en forma pura y de tableta), diclofenaco y paracetamol de agua en diferentes condiciones de pH. Las membranas de nanofiltración puestas a prueba HYDRACoRE NF50 y NF10 tenían las siguientes características: hechas a base de poliétersulfona sulfonada, presión máxima aplicable de 41 bar, máxima temperatura de operación de 45° C, concentración máxima de cloro para limpieza de 0.1 g/L, pH de operación de 2 a 12 y de limpieza de 1 a 12; las diferencia entre estos nanofiltros era el peso molecular de corte (MWCO) que es el peso molecular mínimo en que se asegura que se filtran 90% de moléculas con dicha masa; NF50 de 1000 Da y NF10 de 3000 Da. Estos experimentos se realizaron en un

ensamble en el que se usó 0.0064 m^2 de la membrana, con presión de 8 bar, volumen de solución agregado de 400 mL, volumen máximo de 0.5 L agitación y a concentraciones de los fármacos de 0.1 g/L, hasta obtener 100 mL de permeato para análisis. La limpieza de la membrana consistía en un lavado con agua destilada, inmersión en 0.005 g/L NaClO (una noche) e inmersión en agua destilada por 10 min, antes de usarla. Como era de esperarse, la NF50 obtuvo mayores porcentajes de filtración de los fármacos, 80.5, 43.3 y 26% para Ibu, diclofenaco y paracetamol a pH 6-7. La mayor remoción del fármaco se realizó a pH neutro (80.5 %) consistente con una reducción de 77% de carbono orgánico total (solución sin filtrar y después de filtrado) y de DQO de 81.2%, debido muy probablemente a que a ese pH gran parte de Ibu está ionizado y es capaz de adsorberse con mayor facilidad a la membrana de nanofiltración. La prueba con una solución de agua (de grifo, no destilada) y una tableta de 100 mg Ibu triturada arrojo un porcentaje de remoción de hasta 90.25%, mayor que el del compuesto puro; esto puede deberse a que en la forma en que se encuentra el compuesto en la tableta (Ibu+excipientes) podrían aumentar su tamaño o masa molar y en consecuencia, que esta solución fuera más sensitiva al filtro NF50.

3.1.1 Sumario

En la Tabla se resume lo revisado hasta ahora de los métodos de remoción de ibuprofeno utilizando materiales adsorbentes o filtros, destacando hechos o características clave de los estudios consultados.

Tabla 175. Métodos de adsorción y filtración para remover Ibuprofeno revisados.

Método y material de sorción/ filtración	**Características clave**	**Referencias**
Cáscara exterior dura del coco *Cocos nucifera* Tratamiento químico: 25 g biomasa en 500 mL H_3PO_4 0.3 M, incineración a 500° C por 1 h y secado 105° C 4 h.	Modelo de Langmuir de isoterma de sorción R^2= 0.998 Cobertura de monocapa máxima de 76.92 mg/g a 303 K Energía de sorción menor a 8 kJ/mol: fisisorción. Cinética: modelo de pseudo segundo orden Energía libre de Gibbs negativa y entalpía de sorción positiva: endotérmico y espontáneo.	(Bello, et al., 2020)
Composito de zeolita sódica y-β ciclodextrina (NaX-CD). 20 kg de residuos de combustión de carbón en plantas termoeléctricas. Tratamiento básico con NaOH en solución (90 L, 3 M) a 80° C por 24 h. Lavado hasta pH neutro, secado a 105° C. 3 g de este material (NaX-CD) mezclados con una solución de β-ciclodextrina sódica (β-CD-Na) en dimetilformamida	Después del tratamiento, el valor porcentual de C aumentó de 3.06% a 16.30%. Entre menor cantidad adsorbente se añadiera, mayor era la capacidad de adsorción con hasta 31.29 mg Ibu/g NaX-CD, máxima rapidez de adsorción en los primeros 15 min. Modelo de adsorción de pseudo segundo orden, paso limitante de la rapidez de adsorción se debe a las interacciones entre adsorbente y adsorbato. Isoterma de adsorción modelo de Langmuir, formación de monocapa. Probado con bisfenol A y cafeína con buenos resultados. Capacidad de adsorción disminuye con cada ciclo regenerativo.	(Bandura, et al., 2021)
Carbón microporoso funcionalizado con fósforo. Semillas de cereza: lavado con agua, y de H_3PO_4 al 50%, carbonización en distintas etapas, lavado con agua Milli-Q y secado por 2 h a 110° C.	Posterior a la activación, el material poseía mayor área superficial y volumen de microporos por gramo. A mayor cantidad de adsorbente añadido, la eficiencia de la remoción aumentaba, mientras que la capacidad de remoción disminuía.	

	Cinética de adsorción: modelo de Elovich, superficie del adsorbente es heterogénea en la energía de los sitios de adsorción. Isotermas de adsorción: modelo de Freundlich. Energías libres de transferencia de adsorbato de entre 2.24 a 3.63 kJ/mol: mecanismo de fisisorción. Proceso espontáneo y endotérmico. Mecanismo de adsorción llenado de poros, enlace de H e interacciones π-π. El adsorbente exhibió una capacidad máxima de remoción ($q_{máx}$) de hasta 21.88 mg/g a 32° C para Ibu.	
Composito de arcilla (montmorillonita): 12 mM de bromuro de octadeciltrimetilamonio (ODTMA) con 10 g/L de arcilla por 72 h, centrifugado 15000 G por 20 min, desechar sobrenadante y liofilizar el complejo. Arreglo del composito en una columna para formar un filtro (20 x 5 cm).	Adsorción de Ibu en carbón activado y composito sintético valor de Qmáx (en mg g^{-1}) similares 61.0 y 64.5, respectivamente. Carga positiva del OCTMA en arcilla modificada incrementa poder de adsorber moléculas cargadas negativamente, como Ibu a pH mayores que pKa). Tiempo de adsorción media a pH 8 fue de 2.8 min, remoción de hasta 90%. Alta tendencia a la saturación, sin información sobre la liberación de OCTMA, peligroso para vida acuática.	(Khalaf, et al., 2013), (Cooper, 1998)
Nanofiltros (NF) HYDRACoRE NF50 y NF10. Base de poliétersulfona sulfonada, máxima temperatura de operación de 45° C, pH de operación de 2 a 12. Peso molecular de corte (MWCO) que es el peso molecular mínimo en que se asegura que se filtran 90% de moléculas con dicha masa; NF50 de 1000 Da y NF10 de 3000 Da.	Ensamble con 0.0064 m^2 de membrana, con presión 8 bar, hasta obtener 100 mL de permeato. NF50 obtuvo 80.5% de filtración de Ibu a pH 6-7. La prueba con una solución de agua (de grifo)y una tableta de 100 mg Ibu triturada obtuvo 90.25% de remoción debido al aumento de tamaño de partícula por los excipientes.	(Maryam, et al., 2020)

3.2 Remoción y degradación de Ibu mediante Procesos Biológicos

Este tipo de métodos han demostrado prometedores e interesantes resultados, debido a la facilidad de aplicación, asequibilidad y poco requerimiento de espacio. Para aplicar estos métodos se requiere de conocimiento avanzado en rutas bioquímicas y enzimáticas, además que los métodos que usan microorganismos pueden ser afectados por la condiciones ambientales y también pueden generar más de un solo producto a partir de un único sustrato, por ello la necesidad de conocer y mantener condiciones adecuadas para los organismos además de monitorear los productos generados, para lograr la mayor eficiencia de remoción o degradación y además evaluar la factibilidad del proceso de acuerdo a las características de las sustancias generadas diferentes CO_2 y H_2O.

I. En el estudio de (Marco-Urrea, et al., 2009) se evalúa la capacidad de un hongo lignícola o xilófago (*White rot fungi,* WRF en inglés), los cuales se sabe que tienen la capacidad y el potencial de ser biocatalizadores para la degradación de sustratos orgánicos como los fármacos, por medio del sistema del citocromo P450 (intracelular) y enzimas lacasas y peroxidasas (extracelular). En dicha investigación se evaluó la capacidad para remover Ibu de cuatro especies de WRF con presencia en todo el mundo: *Trametes versicolor, Ganoderma lucidum, Irpex lacteus* y *Phanerochaete chrysosporium.* Se criaron cultivos de estos hongos en agar 2% malta a pH 4.5, los medios líquidos de cultivo fueron el mismo para *T. versicolor*, *G. lucidum* e *I. lacteus* y diferente para la especie restante. Los extractos de hongos se agregaron en forma de una suspensión micelial. Los experimentos de Ibu se realizaron en la oscuridad y la concentración inicial era de 10 mg/L, se evalúo también la degradación de ácido clofíbrico y carbamezepina; cada experimento se realizó con controles de solución sin inocular y solución inoculada con cultivos muertos por calor. Los

resultados que presenta este grupo de investigación refieren que solo Ibu fue degradado por todas las cepas de hongos probadas, siendo *G. lucidum, I. lacteus y T. versicolor* capaces de degradarlo hasta niveles indetectables, mientras que *P. chrysosporium* lo realizó con un 88% de eficiencia (en 3 h). Los autores mencionan que en estos ensayos y bajo las condiciones de trabajo del estudio, no podría diferenciarse la adsorción y degradación por hongos de los fármacos. Otro hecho remarcable es la gran capacidad de degradar fármacos de *T. versicolor* pues degradó hasta un 97% de ácido clofíbrico y 57% de carbamazepina, siendo este último fármaco muy resistente a la biodegradación efectuada por los cuatro tipos de WRF. Las pruebas de lacasa y manganeso-peroxidasa, mostraron que las enzimas por sí solas fueron incapaces de degradar a cualquiera de los tres fármacos sometidos al tratamiento, por lo que es más probable y se asume que el proceso de biodegradación de los fármacos sea llevado a cabo intracelularmente por el citocromo P450, con excepción del Ibu, en el que el experimento que consideraba inhibidores del Cit P450 aún fue degradado, por lo que otros mecanismos enzimáticos podrían estar involucrados en la degradación . La mineralización de Ibu con *T. versicolor* no fue detectable por medio de GC-MS. Los productos de degradación del fármaco detectados fueron el 1- y 2-hidroxiibuprofeno y en segunda instancia el 1,2-dihidroxiibuprofeno, siendo persistente y encontrándose en pruebas con hasta 7 días de incubación. El grupo se inclinó por *T. versicolor* para hacer más pruebas debido a su capacidad de degradación de los tres fármacos sometidos a estudio. Ensayos de toxicidad con método Microtox, probaron que el 1,2-dihidroxiibuprofeno era más tóxico que el propio Ibu.

II. Existe la posibilidad de usar otras fuentes de microorganismos para remover fármacos, como en el estudio de (Hasan, et al., 2021) en el que usó agua de lavado inverso de un biofiltro (*backwash water*) de

agua potable para probar la capacidad de los organismos bacterianos presentes en esta matriz para biodegradar ácido salicílico como estándar subrogado, paracetamol e Ibu como fármacos de prueba. El autor menciona que los *phylum* de bacterias presentes en esta backwash water, pertenecían muy probablemente a *Proteobacteria, Bacteroidetes, Nitrospirae, Acidobacteria* y *Verrucobacteria,* mostrando el primero, predominancia en todas las estaciones del año. Las muestras de *backwash water* se recolectaron en cuatro diferentes épocas del año (verano, inicios de otoño, finales de otoño e invierno) y se airearon por 1 h en el laboratorio a ~24° C para aclimatar a las bacterias, para después utilizarse en los ensayos de biodegradabilidad. El diseño de los ensambles para la prueba de biodegradabilidad consistió en recipientes de 1 L, llenos de agua pura, con agitación magnética a 25° C y 750 rpm; las concentraciones de prueba de los fármacos fueron de 100 mg/L para ácido salicílico, y 10 mg/L para Ibu y Paracetamol, a los cuales se les adicionó 200 mL de las muestras de agua del filtro, se mantuvo un pH de 7.1 a 7.5, y cada fármaco contó con el respectivo experimento control al que no se le adicionó agua *backwash.* Como parámetros de crecimiento bacteriano, utilizaron la medición luminimétrica de ATP y el consumo de oxígeno medido con un instrumento para dicho fin. Como era de esperarse, las muestras de agua recolectada eran las que poseían mayor carga bacteriana, medida con DOP600 (densidad óptica bacteriana a 600 nm), por lo que, en efecto estas muestras también poseían una capacidad mayor de biodegradar a los fármacos. El más susceptible a la biodegradación, fue el ácido salicílico con una remoción total entre 27 a 66 h, dependiendo de la estación; seguida por el paracetamol con 85-92% en 225 h y finalmente Ibu que requirió 230 h para una remoción de únicamente 50%., debida muy probablemente a la estructura molecular del fármaco y su *p*-sustitución. Este estudio menciona también la presencia de 2-hidroxiibuprofeno como uno de los principales

intermediarios y también bastante persistente; es probable que la mayor toxicidad de dicho producto de biodegradación respecto al fármaco inicial haya limitado el crecimiento bacteriano y por tanto la rapidez de la degradación del fármaco. Aunque la remoción no es tan acentuada como los otros dos productos farmacéuticos puestos a prueba, esta manera de biodegradación podría usarse en conjunto con otras técnicas de remoción/degradación para lograr disminuir la concentración hasta niveles seguros.

III. En el estudio de (Dordio, et al., 2011) evaluaron la capacidad de las plantas pertenecientes a *Typha spp.* o *cola de gato* para tolerar y remover Ibu de una fuente de nutrientes acuosa contaminada con el fármaco. Como era de esperarse, los análisis cuantitativos de Ibu se realizaron con HPLC-MS con pasos previos de preconcentración con extracción en fase sólida. Las plantas se recolectaron de ríos en Portugal, las partes de estas plantas utilizadas en los ensayos fueron los rizomas, que se sometieron a lavado para retirar tierra de estas superficies, una vez en el laboratorio, se hicieron crecer hasta un tamaño de 30 cm. Las pruebas de remoción se hicieron con raíces de las plantas, que se lavaron con una solución de NaClO para disminuir la carga microbiana y el posible aporte a la degradación de Ibu por parte de microorganismos. Las raíces se colocaron en recipientes de plástico de 3 L con una solución de nutrientes adicionada con Ibu a 20 µg/L; ensayos con plantas sin exposición a y soluciones sin plantas se realizaron para observar los efectos tóxicos del fármaco en las plantas y su posible adsorción en las paredes del contenedor plástico, respectivamente. Los tiempos de muestreo fueron a 6 h, 12 h, 24 h, cada 24 h por 7 días, 14 días y 21 días. Las pruebas de toxicidad se realizaron con concentraciones de Ibu de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/L. Se determinaron también el contenido de clorofila (a, b y total) y carotenoides, además de la actividad enzimática de la catalasa (CAT),

superóxido dismutasa (SOD) y guaiacol peroxidasa (GPX). Las plantas *Typha* fueron capaces de removerlo (20 µg/L), 58% en 24 h, 95% en 96 h y fue indetectable al cabo de 21 días, esto se debió principalmente a adsorción sobre los rizomas de las plantas y procesos bióticos de las mismas. Las concentraciones altas (0.5, 1.0 y 2.0 mg/L) tuvieron un efecto tóxico visual en las plantas, además el 95% de 2.0 mg/L fue removido. A los 7 días de iniciado el ensayo para 1.0 y 2.0 mg/L, se observó una disminución en la tasa de crecimiento relativa de las plantas, que se mantuvo a los 14 y 21 días de muestreo. Los contenidos de clorofila b y carotenoides no mostraban diferencia significativa entre los grupos estudiados, no así con lo clorofila a (y por tanto la clorofila total) que mostró una reducción significaba en su contenido en las plantas expuestas a 2.0 mg/L. La máxima actividad enzimática se encontró en plantas expuestas a 0.5 mg/L, mientras que para los grupos expuestos a concentraciones mayores mostraban signos de inhibición debida posiblemente a la presencia de Ibu. Los autores mencionan que la planta mostró una resistencia apreciable a la exposición al fármaco, además de una capacidad atractiva de remover hasta 99% del fármaco (20 µg/L) en 21 días, lo que podría posicionar a las plantas *Typha spp.* como un tratamiento de aguas contaminadas con Ibu.

IV. Otra técnica biológica de remoción de contaminantes fue reportada por (Kebede, et al., 2018) en la que usaban una proteína hidrofílica extraída de las semillas de *Moringa stenopetala* o árbol de la col, para probar su eficiencia en la remoción de AINEs como fenoprofeno, ketoprofeno, Ibu y diclofenaco, y carbamazepina. Para extraer la proteína de la semilla, extrajeron semillas a mano, fueron lavadas con agua destilada, las trituraron en mortero y las tamizaron con una malla de 0.15 mm. Posteriormente, realizaron una extracción con éter de petróleo para remover sustancias como grasas, aceites y ceras, para

quedarse únicamente con un sólido, el cual sometieron a tratamiento sucesivos de filtración hasta obtener una solución acuosa que dializaron con una membrana de celulosa con peso molecular de corte de 3.5 a 14 kDa, obteniendo un polvo blanco. Las concentraciones probadas de los fármacos (todos por separado) fueron de 1 a 5 µg/mL añadiéndoles de 1 a 5 mg de la proteína extraída, mezclando por 1 min para permitir interacciones. La proteína se caracterizó con FT-IR y con determinación del potencial Zeta (carga superficial). La espectroscopía FT-IR reveló grupos OH, NH, C=O de amida, enlaces C-N de amidas secundarias y primarias; posterior al tratamiento con la proteína, se volvió a caracterizar, desapareciendo algunas bandas de N y C=O. El estudio del potencial Zeta reveló que a pH de 2 a 4, la proteína mantenía una carga positiva superficial debido a la protonación, un carácter cuasi-neutro o en pH 5 a 10 y carga superficial negativa a pH por encima de 10. Los grupos amina y amida de la proteína, son los que proveían los sitios activos para enlazarse con los fármacos de prueba y por tanto, lograr la remoción. La desaparición de algunos picos en los espectros IR se puede deber a la formación de enlaces de hidrógeno y/o enlaces peptídicos entre los grupos de -NH (amina o amida) y -OH de los fármacos y la proteína. A mayor cantidad de adsorbente (proteína), mayor era el porcentaje de remoción de hasta 96 a 100% (con 0.004 a 0.005 g/L de proteína). Como es de esperarse, una mayor concentración inicial del fármaco, los sitios activos del adsorbente se saturaban con mayor rapidez y por lo tanto disminuía el porcentaje de remoción (remoción de 100% a 1 ppm de todos los fármacos, incluido Ibu). La proteína se desempeñaba mejor en la remoción en pH ácidos (2.5 a 6.0) debido a que en ese estado la proteína exhibía una carga superficial positiva y los fármacos se encontraban en forma neutra o ligeramente ionizados, por lo que las interacciones electrostáticas incrementaban el efecto de remoción. Es probable que los fenómenos de adsorción de monocapa y multicapa

hayan intervenido, ambos, en la remoción de Ibu (no así con todos los demás productos farmacéuticos), debido a que el ajuste lineal para las isotermas de Langmuir (monocapa) y Freundlich (multicapa) mostraban un R^2 de 0.998 y 0.995 respectivamente. Los autores probaron también su método en una muestra de agua tratada proveniente del efluente de una planta de tratamiento de aguas residuales, con el método de adición de estándar (concentración efectiva de muestra de 1 ppm), debido a que no hallaron concentraciones de los fármacos en dicha muestra, probablemente a causa del límite de detección del método usado. Todos los fármacos pudieron removerse en porcentajes mayores al 80%.. Este método resulta atractivo debido a la rapidez y facilidad de aplicación, sin embargo, como la proteína proviene de una fuente vegetal finita, es necesario aplicar con mesura métodos de esta clase.

V. La investigación de (Freire, et al., 2013) demostró que los lodos o fangos activados provenientes de dos plantas de tratamiento de aguas residuales eran capaces de biodegradar Ibu y diclofenaco de un efluente de hospitales, hasta niveles por debajo del límite de detección del método (UPLC-MS/MS). Posterior a enriquecimiento y purificación de las colonias bacterianas, estas se caracterizaron con la técnica de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y electroforesis en gel de gradiente de desnaturalización (DGGE) mostrando que los aportes bacterianos del lodo activado presente en la membrana pertenecían a una o dos especies de bacterias. Ibu a una concentración de 50 mg/L fue degradado al cabo de 27 días en condiciones aerobias, utilizando el inóculo del lodo activado de una planta de tratamiento. También se probaron concentraciones más altas, hasta 250 mg/L, la cual fue degradada dentro de 4 días de tratamiento.

3.2.1 Sumario

En la Tabla 18, se resumen los métodos de tratamiento biológicos para Ibu, destacando hechos clave y parte del ensamble o arreglo experimental, lo que permite hacer una comparación más sencilla de estos métodos.

Tabla 186. Métodos de tratamiento biológicos para la remoción y degradación de Ibuprofeno

Método de remoción y degradación de Ibu mediante Procesos Biológicos	Características clave	Referencia
Hongo lignícola o xilófago. Capacidad de biocatalizadores para degradación de sustratos orgánicos por medio del sistema del citocromo P450 (intracelular) y enzimas lacasas y peroxidasas (extracelular). *Trametes versicolor, Ganoderma lucidum, Irpex lacteus* y *Phanerochaete chrysosporium.*	Cultivos en agar 2% malta a pH 4.5. Remoción de Ibu en oscuridad, concentración inicial10 mg/L. Ibu fue degradado por todas las cepas de hongos probadas. *G. lucidum, I. lacteus y T. versicolor* degradado hasta niveles indetectables, *P. chrysosporium* lo realizó con un 88% de eficiencia (en 3 h). De acuerdo con el estudio no es posible, en las circunstancias del experimento, diferenciar si la remoción se realizó por degradación o adsorción. Lacasa y manganeso-peroxidasa, por sí solas fueron incapaces de degradar Ibu. La mineralización de Ibu con *T. versicolor* no fue detectable por medio de GC-MS	(Marco-Urrea, et al., 2009)
Phylum de bacterias presentes en agua de lavado inverso debiofiltro, pertenecían muy probablemente a *Proteobacteria, Bacteroidetes, Nitrospirae, Acidobacteria* y *Verrucobacteria,*	*Backwash water* se recolectaron en cuatro diferentes épocas del año (verano, inicios de otoño, finales de otoño e invierno) y se airearon por 1 h en el laboratorio a ~24° C para aclimatar a las bacterias. Ensambles para la prueba de biodegradabilidad consistió en recipientes de 1 L, agua pura, con agitación magnética a 25° C y 750 rpm; las concentraciones de prueba de 10 mg/L para Ibu, adición de 200 mL de agua de filtro, pH de 7.1 a 7.5. Parámetros de crecimiento bacteriano: medición luminimétrica de ATP y consumo de oxígeno. Ibu requirió 230 h para remoción del 50%.	(Hasan, et al., 2021)

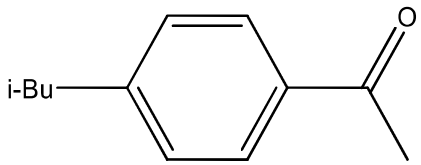
	Presencia de 2-hidroxiibuprofeno como uno de los principales intermediarios	
Plantas pertenecientes a *Typha spp.* o *cola de gato.* Plantas recolectadas de ríos en Portugal, rizomas lavados para retirar tierra En el laboratorio, se hicieron crecer hasta 30 cm. Lavado con una solución de NaClO para disminuir la carga microbiana	Raíces colocadas en recipientes de plástico de 3 L con una solución de nutrientes adicionada con Ibu a 20 µg/L. Los tiempos de muestreo fueron a 6 h, 12 h, 24 h, cada 24 h por 7 días, 14 días y 21 días. Las plantas *Typha* fueron capaces de remover Ibu (20 µg/L), 58% en 24 h, 95% en 96 h y fue indetectable al cabo de 21 días, probablemente debido a adsorción de Ibu en los rizomas.	(Dordio, et al., 2011)
Proteína hidrofílica extraída de semillas de *Moringa stenopetala* o árbol de la col. Extracción manual de semillas, lavado con agua destilada, trituración en mortero, tamizado con malla de 0.15 mm. Extracción con éter de petróleo para remover sustancias como grasas, aceites y ceras. Obtención de sólido y posterior tratamiento de filtración hasta obtener una solución acuosa, se dializó dializaron con una membrana de celulosa con peso molecular de corte de 3.5 a 14 kDa, obteniendo un polvo blanco.	Concentraciones de Ibu probadas 1 a 5 µg/mL añadiéndoles de 1 a 5 mg de proteína, mezclando por 1 min. Los grupos amina y amida de la proteína sitios activos para enlazarse con Ibu. Desaparición de algunos picos en los espectros IR se puede deber a la formación de enlaces de hidrógeno y/o enlaces peptídicos entre los grupos de -NH y grupos -OH de Ibu. A mayor concentración inicial de Ibu, los sitios activos del adsorbente se saturaban con mayor rapidez, disminución del porcentaje de remoción (remoción de 100% a 1 ppm de Ibu). La proteína se desempeñaba mejor en la remoción en pH ácidos (2.5 a 6.0) debido a que en ese estado la proteína exhibía una carga superficial positiva. Es probable que los fenómenos de adsorción de monocapa y multicapa hayan intervenido, isotermas de Langmuir (monocapa) y Freundlich (multicapa) mostraban un R^2 de 0.998 y 0.995	(Kebede, et al., 2018)
Lodos o fangos activados provenientes de planta de tratamiento de aguas residuales capaces de biodegradar Ibu. Enriquecimiento y purificación de las colonias bacterianas. Aportes bacterianos del lodo activado presente en la membrana pertenecían a una o dos especies de bacterias caracterizadas con técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y electroforesis en gel de gradiente de desnaturalización (DGGE)	Ibu concentración de 50 mg/L degradado en 27 días, condiciones aerobias Concentraciones más altas, hasta 250 mg/L, la cual fue degradada dentro de 4 días de tratamiento	(Freire, et al., 2013).

3.3 Remoción y degradación de Ibu mediante Procesos de Oxidación Avanzada (AOP).

Algunos de los procesos de oxidación avanzada (AOP) pueden ser utilizados para remover o degradar contaminantes como Ibu de soluciones acuosas.

I. Tal es el caso del estudio realizado por (Kwon, et al., 2015) en el que se evaluó y comparó la capacidad de remoción de Ibu de radicales provenientes de H_2O_2 y $S_2O_8^{2-}$, ambas generadas in *situ* con luz ultravioleta (UV). En este estudio, como en la mayoría de los estudios presentados, se utiliza HPLC y MS como técnicas para separación y determinación de intermediarios de la oxidación de Ibu. Se sometieron a soluciones del fármaco de concentración 5 mM en buffer de fosfatos a fotólisis directa con una dosis UV alta, de 2000 mJ/ cm^2 resultando que solo un 38% del compuesto era removido con este tratamiento, probablemente debido su baja absortividad en 254 nm comparada con la que exhibe en 220 nm, ya que la lámpara usada emitía UV ~260 nm. Las concentraciones probadas para la degradación por radicales fueron de entre 0.2 a 2 mM, como es de esperarse, la tasa de remoción aumentaba conforme se incrementó la concentración inicial de las especies oxidantes. Además, se observó que el efecto de oxidación por persulfato era mayor al inducido por el peróxido de hidrógeno, aunque la constante de degradación de ácido p-clorobenzoico (utilizado como compuesto de prueba para comparar la generación de radicales) de segundo orden con el radical generado por el persulfato (3.6×10^8 M^{-1} s^{-1}) era menor que la del radical hidroxi (5.5×10^9 M^{-1} s^{-1}), esto probablemente debido a la mayor disponibilidad de radicales generados por persulfato (PS) y UV y la auto-reacción que sufre $HO\cdot$con H_2O_2. La remoción de Ibu con UV/PS y UV/H_2O_2 se logró hasta en un 90% con UV/H_2O_2 a 2 mM con la máxima dosis UV de 200 mJ/cm^2, mientras que para UV/PS se alcanzó hasta un 99% con dosis

menores de UV (50 mJ/cm^2), por los motivos ya mencionados. Adicionalmente, se puso a prueba este mismo tratamiento a muestras de agua de efluentes de aguas residuales sometidas a microfiltración, ósmosis inversa en sus distintas fases. Los resultados que halló (Kwon, et al., 2015) mostraron que la muestra que sufría mayor remoción de Ibu fue aquella sometida previamente a ósmosis inversa, debido a que se encontraba menos saturada de otros contaminantes que se probó, producen interferencias de los tratamientos de UV/PS y UV/H_2O_2, ya que otra materia orgánica (que absorbe luz UV y no permite la generación fotolítica de los radicales), iones inorgánicos o la alcalinidad del agua, afectan el rendimiento de dichos procesos al atrapar a los radicales oxidantes por mayor afinidad con estos o simplemente no proveer las condiciones adecuadas para su generación (pH). Los autores sugieren que este podría ser un buen tratamiento de remoción de Ibu, pues, aunque se confirma mediante MS la generación de 4-isobutilacetofenona (figura 19) que representa un peligro aún mayor que Ibu, esta también degradada por un efecto sinérgico de la radiación UV y los radicales generados, principalmente con UV/PS.



4-isobutilacetofenona

Figura 19. Molécula de 4IBAP. (Kwon, et al., 2015)

II. En otra investigación, a cargo de (Arthur, et al., 2018) evaluaron la degradación fotocatalítica de ibuprofeno en nanoláminas de BiOCl (oxicloruro de bismuto) y además se encargaron de identificar los intermediarios. El grupo menciona que la oxidación fotocatalítica se debe a la presencia de huecos (h^+) en la superficie de las láminas de

BiOCl. Sus experimentos se condujeron con una solución de 10 mg/L Ibu y 25 mg del catalizador en un recipiente de cuarzo, en periodos de irradiación de 30 a 120 min monitoreados con fluorescencia. La caracterización de BiOCl demostró que tenía una superficie de 2.53 m^2/g con un ancho de alrededor de 100 nm, además de que su activación como catalizador de oxidación de Ibu requería de radiación UV; esto se probó debido a que experimentos realizados en oscuridad con 0.25 g/L de catalizador solo removía 6% de la concentración de Ibu inicial y probablemente por adsorción no oxidación. Los análisis de HPLC-MS demostraron que los intermediarios generados durante diferentes tiempos de contacto resultaban ser la 4-isobutilacetofenona y el 1-(4-isobutilfenil)etanol. Se asumió y comprobó que esta degradación sigue una cinética de pseudo primer orden con un tiempo de vida media de Ibu en solución con BiOCl irradiado de 2.4 min. Adicionalmente se reportó la existencia de hasta otros 11 intermediarios secundarios durante la degradación. También este grupo propuso un mecanismo de degradación en el que la forma ionizada de carboxilato de Ibu sufre una pérdida de CO_2 y H^+, confirmado por la presencia en el espectro de masas de un ion [M-44-1], que a su vez sufre posteriores oxidaciones vía radicalaria para formar 4IBAP o la forma alcohólica correspondiente. Los autores concluyeron que esta estrategia de degradación con BiOCl puede aplicarse con fármacos con estructura similar al ibuprofeno, sin embargo, también mencionan el carácter persistente de los productos de degradación ante este catalizador.

III. La investigación de (Da Silva, et al., 2014) evaluó integralmente uno de los agentes catalíticos más utilizados y estudiados para procesos fotocatalíticos de degradación de moléculas orgánicas, el dióxido de titanio TiO_2. El equipo de investigación también caracterizó los productos con HPLC-MS e incluso evaluó su toxicidad en *Artemia*

salina, una especie de camarón. Para los estudios de fotocatálisis se utilizaron de fuentes de radiación de UV-A y UV-C (315-400 nm y 200-280 nm, respectivamente), la concentración de Ibu estudiada fue de 5 mg/L y con 240 mg de TiO_2, durante 120 min, tomando muestras a los 0, 5, 10,15, 30, 60 y 120 min. Se halló que el fármaco es bastante resistente a la hidrólisis, no así con la fotólisis y la fotocatálisis. Para los procesos que utilizaron UV-C y UV-C/TiO_2 los porcentajes de remoción fueron de 98.9 y 100%, respectivamente y fueron más eficientes con respecto al tiempo que los experimentos de UV-A y UV-A/TiO_2, los tiempos de vida media (en min) en los experimentos UV-C, UV-C/TiO_2, UV-A y UV-A/TiO_2 fueron de 18.73, 12.83, 693 y 33 respectivamente. El mecanismo de oxidación sigue el proceso de huecos libres (h^+). La mineralización, es un proceso en que moléculas orgánicas se degradan hasta agua y dióxido de carbono, formas asimilables por organismos fotosintéticos. Este estudió mostró que el proceso más eficiente de degradación de Ibu investigado (UV-C/TiO_2) solo era capaz de mineralizar 37.7% de la cantidad inicial en 120 min. Los productos de degradación hallados fueron formas hidroxiladas de ibuprofeno y formas hidroxiladas de hidrocarburos aromáticos, aunque algunos pudieron degradarse consecuente, existieron otros que persistieron al tratamiento fotocatalítico por más tiempo y son los que causan preocupación por su carácter recalcitrante. El estudio de toxicidad mostró que el *A. salina* tuvo un índice de mortalidad de 5% cuando se expuso a alícuotas tomadas a los 0, 5, 10, 15, 30, 60 y 120 min, pudiendo deberse la resistencia de este organismo a la presencia de Ibu e intermediarios. Otro hecho es que, aunque el sistema UV-C/TiO_2 fue el más eficiente para remover el compuesto de soluciones acuosas, la fuente de luz UV-C consume más energía comparada con la fuente de UV-A y esto puede limitar la factibilidad de escalamiento industrial.

IV. En otro estudio, conducido por (Méndez-Arriaga, et al., 2008) se pone a prueba un tratamiento ultrasónico para la remoción de Ibu en agua. Este procedimiento, como comprobaría más adelante el grupo de investigación, genera radicales libres $OH\cdot$ responsable de oxidar secuencialmente al compuesto y productos, hasta lograr cierto porcentaje de mineralización. El mecanismo de formación de radicales se debe probablemente, según mencionan, debido a la generación de burbujas por medio de ultrasonido, estas burbujas crecen formando también burbujas de cavitación que a suficiente potencia, estallan liberando grandes cantidades de energía, relativas a su tamaño y alcanzando límites de hasta 2000° C y 200 atm; una vez el vapor de agua se expone a estas condiciones, sufre sonólisis y se fractura homolíticamente en radical hidrógeno y radical hidroxilo, el primero en presencia de O_2 genera radical perhidroxilo que también puede formar peróxido de hidrógeno, todo este proceso se esquematiza en la figura 20.

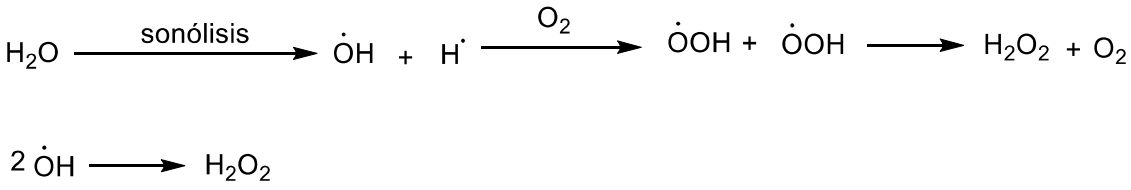


Figura 20.Formación de radicales en agua. Adaptado de (Méndez-Arriaga, et al., 2008)

La dosis de ultrasonido fue de 300 kHz con una potencia de entre 20 a 80 W. La concentración inicial de Ibu de 21 mg/L se redujo exponencialmente, siguiendo una cinética de primer orden, muy probablemente a la generación ultrasónica de radicales libres en la solución y estos a su vez oxidaron al fármaco. Se realizó un experimento en que se agregó peróxido de hidrógeno a una solución del compuesto sin tratamiento ultrasónico (US), esta prueba demostró que el radical hidroxilo es el principal responsable de la degradación del compuesto. La formación de peróxido

de hidrógeno *in situ* y la degradación de Ibu competían por los radicales hidroxilos generados, de modo que a bajas concentraciones iniciales del fármaco (2 y 5 mg/L) la formación de H_2O_2 fue más acentuada que a concentraciones mayores (10 y 21 mg/L). También los resultados demostraron que, a mayor potencia ultrasónica, la constante de aumenta. Los autores señalaron también que a pH menor que el pKa de Ibu, se obtiene un mayor rendimiento en la degradación del fármaco, debido a que en esas condiciones se encuentra mayormente en forma ionizada debido al carácter hidrofílico del compuesto en ese estado.

V. En el trabajo de (Yin, et al., 2018) se probaron residuos oxidados de *pads* calefactores, los cuales según menciona, son muy populares en países orientales como China y Japón. Estos residuos de calefactores contenían partículas de Hierro recubiertas de FeOOH y óxidos férrico y ferroso (Fe^{3+} y Fe^{2+}, respectivamente), fueron evaluadas sus capacidades de adsorción y AOP con activación de persulfato (PS). El autor también menciona que el proceso Fenton es una reacción que genera radicales hidroxilos a partir de peróxido de hidrógeno con Fe^{2+}. La concentración inicial de Ibu era de 10 µM y las dosis de los residuos oxidados (RO) de 0.25 g/L, también se probó goetita sintética al ser un fuente de α- FeOOH para comparar su efectividad contra los RO, a los reactores se les añadió también alícuotas de distinto volumen de PS a 0.5 mM, con agitación por rotación a 10 rpm por 30 min, en ciertos intervalos se tomaban muestras de 1 mL del reactor para medir la concentración restante de Ibu, al mismo tiempo se analizaron los intermediarios por HPLC-MS; además de analizaron muestras de EtOH y t-BuOH con preferencia ser oxidados por radical hidroxilo y radical sulfato, para determinar y diferenciar la contribución de los radicales en la degradación de Ibu; por otro lado se evaluó la regenerabilidad de los catalizadores de RO. Los RO contenían una composición de Fe, O, Cl,

Si y Na, con una relación molar de 0.54 de Fe a O, consistente con la identidad creída de los RO (FeOOH). Ambos materiales RO y α-FeOOH tuvieron la capacidad de adsorber a niveles de 8.0 y 8.9 µM (respectivamente) al cabo de 1 h de tratamiento. Otro parámetro determinado de estos materiales fue la capacidad de adsorción máxima de Ibu, con 3.47 y 0.57 mg/g para RO y goetita sintética respectivamente, que se explica fácilmente gracias a la inmensa área superficial determinada por estudio BET de RO de 136.45 m^2/g contra los 35.49 m^2/g de la goetita sintética. En cuanto a la contribución de los dos radicales evaluados (hidroxilo y sulfato), los experimentos mostraron que la adición de 5 mM de EtOH al reactor, inhibía casi por completo la remoción de Ibuprofeno, no así con el t-BuOH que reducía la constante cinética de degradación de primer orden en un 64%, por lo que se infiere que las contribuciones de degradación de Ibu son 36 y 64% para radical sulfato e hidroxilo, en ese orden.

$$Fe^{+3} + S_2O_8^{-2} \longrightarrow Fe^{+2} + S_2O_8^{-\bullet}$$

$$Fe^{+2} + S_2O_8^{-2} \longrightarrow Fe^{+3} + SO_4^{-\bullet} + SO_4^{-2}$$

$$SO_4^{-\bullet} + OH^- \longrightarrow \dot{O}H + SO_4^{-2}$$

$$S_2O_8^{-\bullet} + H_2O \longrightarrow SO_4^{-2} + O_2 + H^+$$

Figura 21. Ecuaciones químicas de la formación radical sulfato catalizado por Hierro y PS. Adaptado de (Yin, et al., 2018)

El mecanismo de oxidación propuesto por los autores, sugiere que un primer momento Ibu se adsorbe sobre la superficie de FeOOH de RO y después es degradada por los radicales hidroxilo y sulfato producidos por la activación con PS del FeOOH (figura 21), también se menciona que este fenómeno no ocurre únicamente en la superficie del material, sino que parte de los radicales generados puede migrar hacia el seno de la solución

y degradar a Ibu allí, los resultados del experimento arrojaron que 2 h de pre adsorción y posterior degradación, fueron un 20% más eficientes que la degradación por sí sola. Las pruebas de regenerabilidad del catalizador mostraron que el material virgen tenía porcentajes mayores que los RO regenerados, sin embargo, no variaban por mucho en su eficiencia de degradación oxidativa (constantes de degradación de pseudo primer orden de 0.139, 0.137 y 0.127 min^{-1} para el material sin usar, en el segundo y tercer ciclo respectivamente) ni en la capacidad de adsorción (3.31 mg Ibu/g en segundo ciclo de regeneración). Los resultados de mineralización de Ibu de 40% son consistentes con los hallazgos de (Da Silva, et al., 2014) de 37.7% con dióxido de titanio. Volviendo a la investigación de (Yin, et al., 2018), se halló que se producía 4IBAP como uno de los productos de degradación, además de formas hidroxiladas de Ibu (figura 22) que corresponden con los resultados de otras investigaciones reportadas en este trabajo de tesina.

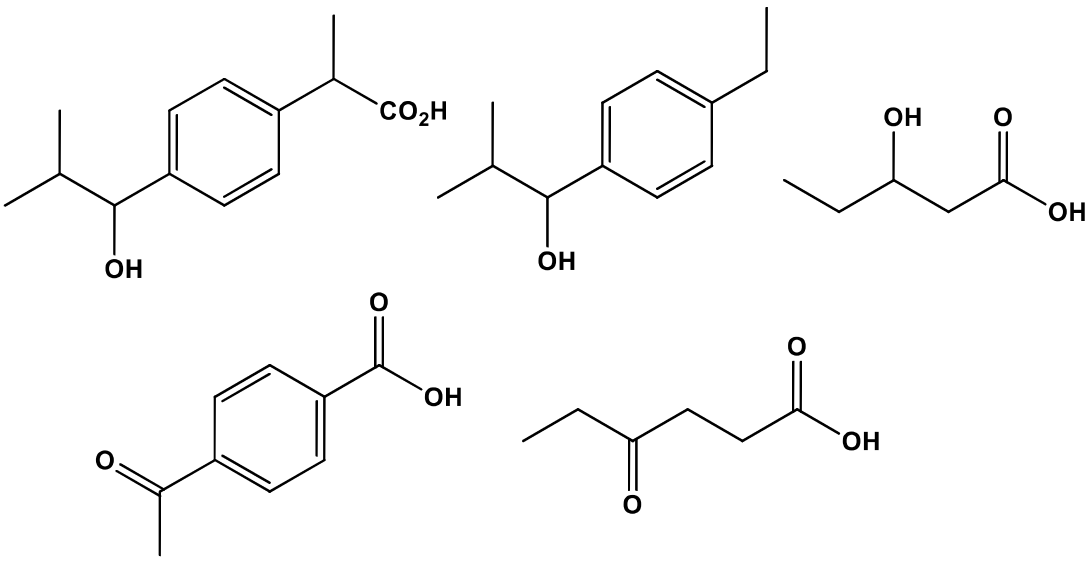


Figura 22. Formas de intermediarios de Ibu detectadas al someterse a AOP. Adaptado de (Yin, et al., 2018) y (Da Silva, et al., 2014)

VI. El estudio de (Madhavan, et al., 2010) es consistente con los hallazgos posteriores de (Da Silva, et al., 2014) (Yin, et al., 2018) y (Kwon, et al.,

2015). En este estudio se compararon sonólisis, sonocatálisis, fotocatálisis y sonofotócatálisis, siendo Fe^{3+} y TiO_2 los catalizadores homogéneo y heterogéneo respectivamente, que funcionan por los mecanismos que anteriormente ya fueron explicados. Los experimentos sin luz UV y TiO_2 mostraron que solo un 9% de la concentración inicial de Ibu disminuía, principalmente por adsorción. En tanto a la degradación sonolítica, esta siguió una cinética de primer orden, las concentraciones de Ibu puestas a prueba (0.02, 0.05, 0.07, 0.09 mM) evidenciaron que el porcentaje relativo de degradación disminuye en cuanto aumenta la concentración inicial, a pesar de que la rapidez de degradación aumenta proporcionalmente con la concentración inicial, como en la investigación presentada de (Méndez-Arriaga, et al., 2008) la mayor potencia acústica significa también mayor rapidez de degradación inicial, alcanzando un máximo con 35 mW/mL ($11.6x10^{-7}$ M min^{-1}). Los experimentos de sonofotocatálisis tomaron en cuenta pruebas control de fotólisis pura, sonólisis pura, fotocatálisis (con TiO_2) y sonofotocatálisis (con TiO_2), alcanzando una mayor degradación de Ibu cuando se combinaban sonólisis y fotocatálisis que con los procesos por separado. Como es bien sabido, Ibu es relativamente estable a luz UV, lo cual coincide con los hallazgos de (Da Silva, et al., 2014), una dosis de 55 mW/mL de ultrasonido a una frecuencia de 213 kHz tuvo la capacidad hasta 18% de la concentración inicial de Ibu dentro de los 10 primeros minutos de tratamiento. Adicionalmente se probó si la presencia de TiO_2 con sonólisis tendría la capacidad de degradar al fármaco, utilizando [Ibu]=0.09 mM y TiO_2 1 g/L, este tratamiento solo mostró 23% de degradación, 5% mayor que sonólisis pura y podría tratarse de error experimental más que de un efecto sinérgico. La degradación fotocatalítica degradó hasta un 61% del fármaco en 15 min; cuando se usan ambos tratamientos en combinación, se alcanza un porcentaje de degradación de 85% en 15 min, probablemente debido a que la

formación de radicales OH se ve incrementada al existir dos formas de generación (sonólisis y fotocatálisis con TiO_2). El tratamiento con Fe^{3+} se realizó con [Ibu]= 0.09 mM, [Fe^{3+}]= 0.045 mM a pH 2.7. La presencia de Fe^{3+} durante la degradación sonolítica incrementa el porcentaje de eficiencia, llegando a 45% en 15 min, en comparación de los 30 min necesarios para degradar el mismo porcentaje en ausencia del ion férrico. El tratamiento sonofotocatalítico con Fe^{3+} exhibió una constante cinética de degradación de alrededor de 3 veces mayor que la de las degradaciones sonolíticas y fotocatalíticas por sí mismas. La mineralización de Ibu alcanzó un 74% durante 2 h de tratamiento fotocatalítico y este efecto era mayor (92%) para la sonofotocatálisis con Fe^{3+}, mostrando así sinergia con esta degradación, mientras que con el uso de TiO_2 el efecto era únicamente aditivo (justificado con índices de sinergia).

VII. La investigación de (Farhadi, et al., 2021) propone un sistema fotocatalítico para eliminación de Ibu en agua y agua residual que consistía en utilizar en conjunto sonicación (US), radiación UV, H_2O_2, zeolita-titanato (TiO_2) en un reactor cilíndrico de acero inoxidable de 24 cm de alto, 4.1 cm de diámetro y volumen de 316 mL, que después de introducir la lámpara de UVC se reducía a 127 mL, después se llenaba con la solución muestra y se ingresaba a la fuente ultrasónica. Para preparar el fotocatalizador de zeolita-titanato, se mezclaron dos soluciones, una contenía tetrapropilortotitanato en etanol y la otra fue una solución acidificada con ácido nítrico en agua y etanol, hasta obtener un depósito; al que se le agregaron 2 g de zeolita, se mezclaron y se secó hasta obtener un polvo. Los parámetros que se pusieron a prueba fueron pH (de 3 a 9), concentración de H_2O_2 (0.04 a 3 mM), cantidad de catalizador (0.07 a 2 g/L), concentración de Ibu (50 a 300 mg/L) e intensidad de la radiación UV (6, 15 y 25 W). Se probó también el efecto de los aniones sulfato, nitrato y cloruro, las matrices

de prueba fueron en agua destilada, agua del grifo y agua residual de hospital, esta última con concentración de Ibu de 164.7 ± 12.6 µg/L, en algunos casos tuvo que realizarse adición de estándar para alcanzar la concentración de interés. El catalizador contó con superficies de 39.8 m^2/g y 110.61 m^2/g antes y después del proceso sonocatalítico, respectivamente; la caracterización puso en evidencia la presencia de bandas en 3100 a 3700 cm^{-1}, revelando el contenido de -OH provenientes del agua. En los experimentos de remoción, los pH más ácidos de 3 y 5 con 1.5 g/L de catalizador pudieron degradar hasta 90.82% y 90.23%, debido al carácter no ionizado de Ibu y la cinética de reacción de radicales OH para formar peróxido de hidrógeno en pH elevados, lo que pudo disminuir la rapidez de degradación. Cambiando las concentraciones de H_2O_2, 0.05 mM demostró ser capaz de degradar hasta 90.23% del compuesto en 100 min de tiempo de contacto, es evidente que esto se debe a que mayor concentración del precursor de radicales, significa mayores posibilidades de su adsorción sobre la superficie fotocatalítica, misma que induce su producción. A pH 5, H_2O_2 0.05 mM, 100 min de sonicación y 100 mg/L de Ibu, variando la concentración del fotocatalizador, en un principio la degradación aumenta conforme la concentración de la zeolita-titanato, para después disminuir, alcanzando un máximo en 1 g/L. También, en condiciones de exceso de fármaco, este podría absorber parte de la radiación UV, por lo que esta no induciría la producción de radicales hidroxilos en la superficie del fotocatalizador y en consecuencia disminuiría la degradación del fármaco. Una potencia de la lámpara UV de 15 W, probó ser eficaz para remover hasta 99.58% de Ibu. Los autores mencionan que algunos iones pueden aumentar o disminuir la rapidez de degradación, dependiendo del analito a degradar en cuestión, como en el caso de su estudio en que la presencia de aniones aumentaba en ese orden la eficiencia de la degradación $Cl^- > SO_4^{2-} > NO_3^-$. Las degradaciones anteriores del compuesto con actividad

farmacológica se realizaron en agua destilada, al realizar los experimentos en agua de grifo la eficiencia de degradación alcanzó un 77.82%, debido probablemente a la presencia de iones metálicos que absorbían competitivamente la radiación UV o reaccionaban con los radicales $OH\cdot$. La remoción de Ibu en agua residual fue de 66.24% y 63.27%, con muestra enriquecida y sin enriquecer con adición de estándar, respectivamente.

3.3.1 Sumario

Tabla 197. Métodos de AOP para remover y degradar Ibu

Método de remoción de Ibu mediante Procesos de Oxidación Avanzada	Características clave	Referencia
Remoción de Ibu de radicales provenientes de H_2O_2 y $S_2O_8^{2-}$, ambas generadas in *situ* con luz ultravioleta (UV).	Soluciones de Ibu 5 mM en buffer de fosfatos a fotólisis directa con dosis UV de 2000 mJ/ $cm^{2:}$ solo 38% del compuesto era removido. Concentraciones de radicales de entre 0.2 a 2 mM, la tasa de remoción aumentaba conforme se incrementó la concentración inicial de las especies oxidantes. Efecto de oxidación por persulfato mayor al inducido por peróxido de hidrógeno. Remoción de Ibu: 90% con UV/H_2O_2 a 2 mM dosis UV de 200 mJ/cm^2, para UV/PS 99% con dosis de UV 50 mJ/cm^2. Mediante MS se confirma la generación de 4-isobutilacetofenona con mayor toxicidad que Ibu.	(Kwon, et al., 2015)
Degradación fotocatalítica de ibuprofeno en nanoláminas de BiOCl	Oxidación fotocatalítica debida a la presencia de huecos (h^+) en la superficie de las láminas de BiOCl. Solución de 10 mg/L Ibu y 25 mg del catalizador en un recipiente de cuarzo, en periodos de irradiación de 30 a 120 min. BiOCl con superficie de 2.53 m^2/g, activación como catalizador de oxidación de Ibu requería de radiación UV, en ausencia de luz con 0.25 g/L de catalizador solo removía 6% de la concentración de Ibu inicial. Intermediarios generados resultaban ser 4-isobutilacetofenona y 1-(4-isobutilfenil)etanol. La degradación sigue cinética de pseudo primer orden con tiempo de vida media de Ibu en solución con BiOCl irradiado de 2.4 min.	(Arthur, et al., 2018)

	Puede aplicarse con fármacos de estructura similar al ibuprofeno. Carácter persistente de los productos de degradación ante el catalizador.	
Procesos fotocatalíticos de degradación de Ibu con dióxido de titanio TiO_2.	Fuentes de radiación de UV-A 315-400 nm y UV-C 200-280 nm. Concentración de Ibu estudiada de 5 mg/L, con 240 mg de TiO_2, durante 120 min, tomando muestras a los 0, 5, 10,15, 30, 60 y 120 min. Ibu es resistente a hidrólisis, pero susceptible a la fotólisis y fotocatálisis. Tiempos de vida media (en min) en los experimentos UV-C, UV-C/TiO_2, UV-A y UV-A/TiO_2 fueron de 18.73, 12.83, 693 y 33 respectivamente. Mecanismo de oxidación: proceso de huecos libres (h^+). La degradación de Ibu UV-C/TiO_2 solo era capaz de mineralizar 37.7% de cantidad inicial en 120 min. Productos de degradación hallados fueron formas hidroxiladas de ibuprofeno y formas hidroxiladas de hidrocarburos aromáticos.	(Da Silva, et al., 2014)
Tratamiento ultrasónico para la remoción de Ibu en agua.	Generación de radicales libres $OH\cdot$ responsables de oxidar secuencialmente a Ibu y subproductos, hasta lograr cierto porcentaje de mineralización. Generación de radicales OH por fuentes ultrasónicas que generan energía suficiente en pequeñas burbujas, vaporizando al agua, fragmentándola homolíticamente en radicales OH. Dosis ultrasónica de 300 kHz con una potencia de entre 20 a 80 W. La concentración inicial de Ibu de 21 mg/L se redujo exponencialmente, siguiendo una cinética de primer orden. Adición de radical OH sin ultrasonido demostró la responsabilidad de este la degradación del Ibu.	(Méndez-Arriaga, et al., 2008)
Capacidades de adsorción y AOP con activación de persulfato (PS) de residuos de pads calefactores con partículas de Hierro recubiertas de FeOOH y óxidos férrico y ferroso.	Proceso Fenton: reacción que genera radicales hidroxilos a partir de peróxido de hidrógeno con Fe^{2+}. La concentración inicial de Ibu era de 10 µM y las dosis de residuos oxidados (RO) de 0.25 g/L. Adición de alícuotas de distinto volumen de PS a 0.5 mM, con agitación por rotación a 10 rpm por 30 min, en ciertos intervalos se tomaban muestras de 1 mL del reactor para medir la concentración restante de Ibu. Capacidad de adsorber de 8.0 µM en 1 h de tratamiento Capacidad de adsorción máxima de Ibu: 3.47 mg/g RO. Inmensa área superficial determinada por estudio BET de RO de 136.45 m^2/g. Contribuciones de degradación de Ibu son 36 y 64% para radical sulfato e hidroxilo, en ese orden. Ibu se adsorbe sobre la superficie de FeOOH de RO y después degradada por radicales hidroxilo y sulfato producidos por la activación con PS del FeOOH. El fenómeno no ocurre únicamente en la superficie del material, parte de los radicales generados migran al seno de la solución y degradan a Ibu allí. Los resultados de mineralización de Ibu de 40% son consistentes con los hallazgos de (Da Silva, et al., 2014) de	(Yin, et al., 2018)

	37.7% con dióxido de titanio. En consistencia con la investigación de (Yin, et al., 2018), se halló 4IBAP como uno de los productos de degradación,	
Sonólisis, sonocatálisis, fotocatálisis y sonofotócatálisis de Ibu con Fe^{3+} y TiO_2 los catalizadores homogéneo y heterogéneo	Experimentos sin luz UV y TiO: 9% de concentración inicial de Ibu disminuía, principalmente por adsorción. Degradación sonolítica: cinética de primer orden, las concentraciones de Ibu puestas a prueba (0.02, 0.05, 0.07, 0.09 mM) evidenciaron que el porcentaje relativo de degradación disminuye en cuanto aumenta la concentración inicial. Mayor potencia acústica significa también mayor rapidez de degradación inicial, alcanzando un máximo con 35 mW/mL ($11.6x10^{-7}$ M min^{-1}). Mayor degradación de Ibu cuando se combinaban sonólisis y fotocatálisis (TiO_2), alcanza un porcentaje de degradación de 85% en 15 min. El tratamiento con Fe^{3+} se realizó con [Ibu]= 0.09 mM, [Fe^{3+}]= 0.045 mM a pH 2.7. La presencia de Fe^{3+} durante la degradación sonolítica incrementa el porcentaje de eficiencia, llegando a 45% en 15 min. El tratamiento sonofotocatalítico con Fe^{3+} exhibió una constante cinética de degradación de alrededor de 3 veces mayor que la de las degradaciones sonolíticas y fotocatalíticas por sí mismas. La mineralización de Ibu alcanzó un 74% durante 2 h de tratamiento fotocatalítico y este efecto era mayor (92%) para la sonofotocatálisis con Fe^{3+}	(Madhavan, et al., 2010)
Sistema fotocatalítico para eliminación de Ibu en agua y agua residual utilizando en conjunto sonicación (US), radiación UV, H_2O_2, zeolita-titanato (TiO_2) en un reactor cilíndrico de acero inoxidable	Fotocatalizador de zeolita-titanato: mezcla de dos soluciones, una con tetrapropilortotitanato en etanol y la otra fue una solución acidificada con ácido nítrico de agua y etanol, obteniendo un depósito. se agrega 2 g de zeolita, se mezcla y se seca hasta obtener un polvo. Los parámetros que se pusieron a prueba fueron pH (de 3 a 9), concentración de H_2O_2 (0.04 a 3 mM), cantidad de catalizador (0.07 a 2 g/L), concentración de Ibu (50 a 300 mg/L) e intensidad de la radiación UV (6, 15 y 25 W) El catalizador contó con superficies de 39.8 m^2/g y 110.61 m^2/g antes y después del proceso sonocatalítico, respectivamente. A pH más ácidos de 3 y 5 con 1.5 g/L de catalizador pudieron degradar hasta 90.82% y 90.23% de Ibu. A 0.05 mM de H_2O_2, capaz de degradar hasta 90.23% del compuesto en 100 min de tiempo de contacto. La degradación aumenta conforme la concentración de la zeolita-titanato, para después disminuir, alcanzando un máximo en 1 g/L.	(Farhadi, et al., 2021)

3.4 Discusión sobre la propuesta para la cuantificación y remoción de Ibu en matriz acuosa.

A lo largo de este trabajo escrito, se han revisado diversos métodos y/o técnicas para la remediación de agua con presencia de Ibu en ella, algunos con claras ventajas respecto a otras en lo referente a practicidad, aplicabilidad y versatilidad, Uno de los métodos que mejores resultados presentó para los autores y que, al compararlo contra otros trabajos aquí citados son aquellos que involucran procesos avanzados de oxidación. Las preocupaciones evidentes con estos métodos son que, la oxidación de compuestos orgánicos puede generar productos que resulten más peligrosos que el reactivo inicial. Sin embargo, estudios como el de (Madhavan, et al., 2010) que muestra un porcentaje de mineralización (oxidación o degradación hasta CO_2 y H_2O de hasta un 74% bajo determinadas condiciones de sonofotocatálisis, renuevan el interés en estas técnicas para la remoción de contaminantes orgánicos como Ibu, además puede utilizarse en conjunto con otra técnica de adsorción que emplee materiales naturales modificados pero sin el uso de sales cuaternarias de amonio o reactivos peligrosos para el ambiente, puede traer ventajas y una revolución en el tratamiento de aguas residuales. Tampoco se debe obviar el hecho de que los procesos sonolíticos, fotolíticos, catalíticos y sus combinaciones requieren reactivos y energía para alimentar las fuentes ultrasónicas de radiación UV, lo cual puede incrementar los costos de implementación y operación de estas técnicas en plantas de tratamiento. Un hecho clave que es menester tener en cuenta es que en las PTAR (plantas de tratamiento de aguas residuales) no se emplea un único método para la remediación del agua, sino que se usan varias para remover diversos contaminantes, por ello no es posible cegarse con una sola metodología para dicho fin. El efecto sinérgico que pueden tener dos técnicas para descontaminar el recurso hídrico es un tema que merece estudio teórico y práctico posterior.

También se hizo énfasis en HPLC acoplado a un detector (el cual puede ser de masas o UV) o espectrofotometría UV-vis para la determinación cuantitativa del fármaco sujeto de estudio, la preferencia de uno u otro dependerá de los recursos con los cuales cuente el laboratorio donde se desee trabajar. No obstante, se recomienda ampliamente el uso de cromatografía líquida de alta eficacia, debido al amplio poder de la técnica para determinar gran variedad de analitos incluido Ibu en diversidad de condiciones y de proveniencia de la matriz, siempre y cuando se procese adecuadamente la muestra previa al análisis lo cual permitirá obtener resultados estadísticamente representativos.

DISCUSIÓN FINAL

El agua es uno de los recursos más importante en todo el mundo, por ello toda persona y organismo vivo, tiene derecho a fuentes de esta sustancia de calidad, inocuas y accesibles. Los tratamientos actuales de agua han probado que no son suficientes para remover contaminantes que se encuentran en cantidades pequeñas y poca atención se le había prestado a lo contaminantes orgánicos provenientes de productos farmacéuticos y cosméticos.

Las tendencias en tratamientos de aguas residuales deben dirigirse en torno a la remoción de contaminantes no convencionales, o que, hasta ahora, no habían sido considerados como tal. El Ibuprofeno, en efecto, es un contaminante orgánico del agua, como muchos otros fármacos y productos de belleza personal, no obstante, este fármaco es uno de los más usados a nivel mundial, por lo que la atención debe dirigirse en remover y/o degradar Ibu hasta niveles que sean seguros para ambientes acuáticos y organismos vivos como plantas, peces, anfibios, moluscos, entre otros.

Los estudios presentados, muestran vías alternativas para la remoción y degradación de Ibuprofeno en matrices acuosas y por lo tanto su aplicabilidad en plantas de tratamiento de aguas residuales. Estos métodos son tan variados, que es posible aplicar más de uno para remover, no solo Ibu, sino también otros fármacos como diclofenaco, carbamazepina, naproxeno cuyo uso es también extendido en todo el mundo. Los tratamientos de aguas residuales y, sobre todo, la planeación de nuevas plantas, deben considerar la posibilidad de implementar, como tratamiento terciario, estos métodos novedosos con el fin de reducir los niveles de contaminantes hasta niveles seguros para todos los organismos y proveer agua de calidad para todos. No obstante, se debe ser cuidadoso al momento de elegir tal o cual tratamiento, dado que algunos, como los procesos de oxidación avanzada pueden generar subproductos o intermediarios cuya toxicidad es más acentuada que la del Ibuprofeno, siendo contraproducente, por

lo que los nuevos tratamientos o catalizadores deben ser capaces de mineralizar Ibuprofeno, para que este pueda incluso ser utilizado como nutrientes o sustratos primarios por organismos fotosintéticos. Otros métodos que también resultan prometedores son los tratamientos biológicos del agua, en los cuales ciertos organismos tienen la capacidad de biodegradar Ibuprofeno hasta niveles seguros, generando muy pocos productos tóxicos, incluso algunos organismos eran capaces de seguir degradando el fármaco hasta obtener sustancias orgánicas más simples, una posible aplicación sería la de utilizar estos procesos no sólo para remover el fármaco, sino para generar sustancias con valor agregado. Algunos sustratos orgánicos como las proteínas pueden utilizarse para adsorber Ibu, con la ventaja de no requerir pasos de modificación para funcionar como los adsorbentes inorgánicos, sin embargo, el requerimiento de biomasa y su activación para la obtención de estos sustratos es una limitante importante. Los adsorbentes inorgánicos pueden funcionar removiendo al fármaco por adsorción y degradándolo por catálisis (activada por fuentes de energía como UV o US), siendo un tratamiento integral para la remoción de Ibuprofeno, estos adsorbentes catalíticos pueden tener la capacidad de mineralizar al fármaco. Sin embargo, no todos funcionan de la misma manera y algunos terminan generando productos con toxicidad mayor a Ibu, por lo que puede realizarse posterior investigación hasta hallar métodos que lo degraden hasta CO_2 y H_2O y que no sean específicos para este fármaco, sino que puedan degradar más moléculas orgánicas.

CONCLUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue "*Documentar en un trabajo escrito y por medio de investigación documental, los métodos existentes contemporáneos de remoción y/o degradación de Ibuprofeno en matrices acuosas, principalmente aquellos que involucren fenómenos de sorción y filtración, procesos biológicos y procesos de oxidación avanzada para de esta manera, compararlos de manera cualitativa y semicuantitativa, evaluando el rendimiento de remoción y/o degradación y con base en ello seleccionar aquellos que además de exhibir un rendimiento alto también cuenten con asequibilidad, versatilidad y factibilidad para poder ser llevado a cabo en instalaciones de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México como una posible tesis de Maestría",* mismo que puede decirse que se cumplió debido a que se sentaron las bases teóricas que pueden servir como guía para desarrollar una tesis de maestría.

También los objetivos específicos fueron cumplidos debido a que se revisó la legislación sobre el Agua en México y se reportaron niveles máximos de contaminantes, se resumieron en una tabla los métodos de tratamiento de aguas residuales, también pudo caracterizarse el Ibuprofeno fisicoquímica y espectroscópicamente, se revisó además la historia del fármaco y su metabolismo, De igual manera se documentaron los efectos perjudiciales de Ibu en seres vivos y algunos métodos novedosos de remoción y degradación de este.

REFERENCIAS

Acetti, D., Brenna, E., Fronza, G. & Fuganti, C., 2008. Monitoring the synthetic procedures of commercial drugs by 2H NMR spectroscopy: The case of ibuprofen and naproxen. *Talanta,* 76(3), pp. 651-655.

Ahrer, W., Scherwenk, E. & Buchberger, W., 2001. Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography A ,* 910(1), pp. 69-78.

Alsirawan, M. B. &. M. M. &. A.-k., Alhareth, B. &., El-Hammadi, K. &. & Mazen, 2013. Development and validation of a simple HPLC method for the determination of ibuprofen sticking onto punch faces. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences ,* Volumen 5, pp. 227-231..

Anasazi Instruments, 2023. *Ibuprofen (13C, 1H).* [En línea] Available at: https://www.aiinmr.com/ibuprofen-13c-1h/ [Último acceso: 29 Marzo 2023].

Arthur, R. B. y otros, 2018. Photocatalytic degradation of ibuprofen over BiOCl nanosheets with identification of intermediates. *Journal of Hazardous Materials,* Volumen 358, pp. 1-9.

Bácsi, I. y otros, 2016. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyanobacteria and algae in laboratory strains and in natural algal assemblages. *Environmental Pollution,* Volumen 212, pp. 508-518.

Bandura, L., Białoszewska, M., Malinowski, S. & Franus, W., 2021. Adsorptive performance of fly ash-derived zeolite modified by β-cyclodextrin for ibuprofen, bisphenol A and caffeine removal from aqueous solutions – equilibrium and kinetic study. *Applied Surface Science,* 562(150160), pp. 1-11.

Bello, O. S., Moshood, M. A., Ewetumo, B. A. & Afolabi, I. C., 2020. Ibuprofen removal using coconut husk activated Biomass. *Chemical Data Collections ,* 29(100533), pp. 1-11.

Bonato, P., Del Lama, M. & de Carvalho, R., 2003. Enantioselective determination of ibuprofen in plasma by high-performance liquid chromatography–electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography B,* 796(2), pp. 413-420.

Chen, Z., Pavelic, P. & Dillon, P. &. N. R., 2002. Determination of caffeine as a tracer of sewage effluent in natural waters by on-line solid-phase extraction and liquid chromatography with diode-array detection. *Water Research,* 36(19), pp. 4830-4838.

Christoph, T. &. B. H., 2005. Cyclooxygenase Inhibition: From NSAIDS to Selective COX-2 Inhibitors10.1002/3527605614. En: *Analgesics.* Weinheim: Wiley-VCH, pp. 13-84.

Cooper, J., 1998. Review of the environmental toxicity of quaternary ammonium halides. *Ecotoxicology and Environmental Safety,* 16(1), pp. 65-71.

Crini, G. & Lichtfouse, E., 2018. *Green Adsorbents for Pollutant Removal. Environmental Chemistry for a Sustainable World.* Cham: Springer.

Crowther, J., Covey, T., Dewey, E. & Henion, J., 1984. Liquid chromatographic/mass spectrometric determination of optically active drugs. *Analytical Chemistry ,* 56(14), pp. 2921-2926.

Da Silva, J. C. C. y otros, 2014. Photolysis and photocatalysis of ibuprofen in aqueous medium: characterization of by-products via liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry and assessment of their toxicities againstArtemia Salina. *Journal of Mass Spectrometry,* 2(145–153), p. 49 1.

Dordio, A. y otros, 2011. Study on the use ofTyphaspp. for the phytotreatment of water contaminated with ibuprofen. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry,* 91(7-8), pp. 654-667.

Farhadi, N., Tabatabaie, T., Ramavandi, B. & Amiri, F., 2021. Ibuprofen elimination from water and wastewater using sonication/ultraviolet/hydrogen peroxide/zeolite-titanate photocatalyst system.. *Environmental Research,* 198(111260), pp. 1-9.

Freire, D. y otros, 2013. Microbial Removal of the Pharmaceutical Compounds Ibuprofen and Diclofenac from Wastewater. *BioMed Research International,* 2013(325806), pp. 1-9.

Gobierno de México, 2022. *¿Qué es la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible?.* [En línea]
Available at: https://www.gob.mx/inafed/articulos/que-es-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible

Gobierno de México, 2023. *Las propiedades del #Agua.* [En línea]
Available at: https://www.gob.mx/conagua/articulos/las-propiedades-del-agua?idiom=es
[Último acceso: Marzo 2023].

Gutiérrez-Noya, V. M. y otros, 2019. Ibuprofen at environmentally relevant concentrations alters embryonic development, induces teratogenesis and oxidative stress in Cyprinus carpio. *Science of The Total Environment,* Volumen 136327.

Hasan, M., Alfredo, K., Murthy, S. & Riffat, R., 2021. Biodegradation of salicylic acid, acetaminophen and ibuprofen by bacteria collected from a full-scale drinking water biofilter. *Journal of Environmental Management,* 295(11071), pp. 1-12.

Housecraft, C. & Sharpe, A., 2006. *Química Inorgánica.* Segunda ed. Madrid: Pearson Prentice Hall.

Kebede, T. G., Dube, S. & Nindi, M. M., 2018. Removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and carbamazepine from wastewater using water-soluble protein extracted from Moringa stenopetala seeds. *Journal of Environmental Chemical Engineering,* 6(2), pp. 3095-3103.

Khalaf, S. y otros, 2013. Efficiency of advanced wastewater treatment plant system and laboratory-scale micelle-clay filtration for the removal of ibuprofen residues. *Journal of Environmental Science and Health, part B,* 48(9), pp. 814-821.

Kitson, P. J., Glatzel, S. & Cronin, L., 2016. The digital code driven autonomous synthesis of ibuprofen automated in a 3D-printer-based robot. *Beilstein Journal of Organic Chemistry,* 12(1), pp. 2776-2783.

Kwon, M. y otros, 2015. Comparative evaluation of ibuprofen removal by UV/H2O2 and UV/S2O82− processes for wastewater treatment. *Chemical Engineering Journal,* Volumen 269, p. 379–390.

Larios Meoño, F., González Taranco, C. & Morales Olivares, Y., 2016. Las aguas residuales y sus consecuencias en el Perú. *Saber y Hacer.,* 2(2), pp. 8-25.

Madhavan, J., Grieser, F. & Ashokkumar, M., 2010. Combined advanced oxidation processes for the synergistic degradation of ibuprofen in aqueous environments. *Journal of Hazardous Materials,* 178(1-3), p. 202–208.

Marco-Urrea, E., Pérez-Trujillo, M., Vicent, T. & Caminal, G., 2009. Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by Trametes versicolor. *Chemosphere,* 74(6), pp. 765-772.

Martínez Bueno, M. y otros, 2007. Application of Liquid Chromatography/Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometry and Time-of-Flight Mass Spectrometry to the Determination of Pharmaceuticals and Related Contaminants in Wastewater. *Analytical Chemistry ,* 79(24), pp. 9372-9384.

Maryam, B., Buscio, V., Odabasi, S. U. & Buyukgungor, H., 2020. A study on behaviour, interaction and rejection of Paracetamol, Diclofenac and Ibuprofen (PhACs) from wastewater by nanofiltration membranes. *Environmental Technology & Innovation,* Issue 100641, pp. 1-11.

Mathias, F. T. y otros, 2018. Effects of low concentrations of ibuprofen on freshwater fish Rhamdia quelen. *Environmental Toxicology and Pharmacology,* 59(105–1).

Mazaleuskaya, L. L. y otros, 2015. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics,* 25(2), pp. 96-106.

Méndez-Arriaga, F. y otros, 2008. Ultrasonic treatment of water contaminated with ibuprofen. *Water Research,* 42(16), p. 4243–4248.

Mills, R. F. N. y otros, 1973. The Metabolism of Ibuprofen.. *Xenobiotica,* 3(9), p. 589–598.

Min-Woo, H. & Seung-Mann, P., 2021. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. *Molecules,* 26(16).

Moro, I. y otros, 2014. Morpho-physiological effects of ibuprofen on Scenedesmus rubescens. *Environmental Toxicology and Pharmacology. 10.1016/j.etap.2014.06.005,* 38(2), pp. 379-387.

Muñoz Cruz, A., 2008. *Caracterización y tratamiento de aguas residuales.,* Mineral de la Reforma, Hidalgo: s.n.

Nakov, N. y otros, 2015. Critical development by design of a rugged HPLC-MS/MS method for direct determination of ibuprofen enantiomers in human plasma.. *Journal of Chromatography B,* Volumen 9, pp. 67-75.

OMS, 2019. *Agua y Saneamiento.* [En línea] Available at: https://www.paho.org/es/temas/agua-saneamiento [Último acceso: Abril 2023].

Pap, S. y otros, 2021. Removal behaviour of NSAIDs from wastewater using a P-functionalised microporous carbon. *Chemosphere,* 264(128439), pp. 1-14.

Public Safety Canada, 2003. *Environmental Guidelines. Management of Wastewater Treatment Systems.* [En línea]

Available at: https://www.publicsafety.gc.ca/lbrr/archives/cd-318-6-gl-eng.pdf [Último acceso: 20 Marzo 2023].

R.A.E., 2023. *Diccionario Panhispánico del Español Jurídico.* [En línea] Available at: https://dpej.rae.es/lema/aguas-residuales [Último acceso: 20 Marzo 2023].

Raffo Lecca, E. & Ruiz Lizama, E., 2014. Caracterización de las aguas residuales y la demanda bioquímica de oxígeno. *Industrial Data,* 17(1).

Raghunadha, R., I. S. c. & Rao.Divi, K. J. &. K., 2010. Quantification of ibuprofen in human plasma using high throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometric method and its applications in pharmacokinetics. *Archives of Applied Science Research,* 2(3), pp. 101-111.

Ragugnetti, M. y otros, 2010. Ibuprofen Genotoxicity in Aquatic Environment: An Experimental Model Using Oreochromis niloticus. *Water, Air, & Soil Pollution,* 218(1).

Rainsford, K., 2015. History and Development of Ibuprofen. En: K. Rainsford, ed. *Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics.* s.l.:John Wiley & Sons, Ltd., pp. 1-15.

SEDEMA CDMX, 2023. *Agua residual.* [En línea] Available at: http://www.sadsma.cdmx.gob.mx:9000/datos/glosario-definicion/Agua%20residual
[Último acceso: 21 Marzo 2023].

SEMARNAT, 1997. *NORMA Oficial Mexicana NOM-003-ECOL-1997, Que establece los límites máximos permisibles de.* [En línea] Available at: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/311363/NOM_003_SEMARNAT.pdf
[Último acceso: Marzo 2023].

SEMARNAT, 2022. *NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-2021, Que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en cuerpos receptores propiedad de la nación..* [En línea] Available at: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5645374&fecha=11/03/2022#gsc.tab=0
[Último acceso: 2023 Marzo 2023].

Settimo, L., Bellman, K. & RM., K., 2014. Comparison of the accuracy of experimental and predicted pKa values of basic and acidic compounds. *Pharm Res,* 4(1082-1095), p. 31.

Sigma Aldrich, 2006. *Product Information. Ibuprofen.* [En línea] Available at: https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/125/502/i0386-91k8803dat.pdf
[Último acceso: Marzo 2023].

Smiljanić, D. y otros, 2021. Removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs from water by zeolite-rich composites: The interference of inorganic anions on the ibuprofen and naproxen adsorption. *Journal of Environmental Management,* 286(112168).

Thermo Scientific, 2020. *Spectrophotometric Analysis of Ibuprofen According to USP and EP monographs,* s.l.: s.n.

USP-NF, 2023. Ibuprofeno. *Farmacopea de los Estados Unidos de América.*

Wang, S. & Peng, Y., 2010. Natural zeolites as effective adsorbents in water and wastewater treatment. *Chemical Engineering Journal,* 156(1), pp. 11-24.

Weigel, S. y otros, 2004. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere,* 56(6).

Wijaya, L. y otros, 2020. Ecotoxicological Effects of Ibuprofen on Plant Growth of Vigna unguiculata L. *Plants,* 9(11).

Yin, R., Sun, J., Xiang, Y. & Shang, C., 2018. Recycling and reuse of rusted iron particles containing core-shell Fe-FeOOH for ibuprofen removal: Adsorption and persulfate-based advanced oxidation. *Journal of Cleaner Production,* Volumen 178, pp. 441-448.

Zurita-Martínez, F., Castellanos-Hernández, O. A. & Rodríguez-Sahagún, A., 2011. El tratamiento de las aguas residuales municipales en las comunidades rurales de México. *Revista mexicana de ciencias agrícolas,* 2(SPE1), pp. 139-150.