



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“DEGRADACIÓN DE NAPROXENO POR FOTÓLISIS Y
OXIDACIÓN AVANZADA POR H₂O₂/RADIACIÓN UV-C”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA

RODOLFO CASTILLO GUTIÉRREZ

DIRIGIDA POR:
DR. EN C.Q. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA
M. EN C.Q. MARÍA EUGENIA BECERRIL ORTIZ



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO FEBRERO, 2023.

Contenido

Resumen	13
1. Introducción	14
2. Justificación	15
3. Antecedentes.....	16
4. Marco conceptual	25
4.1. Contaminación del agua.....	25
4.2. Contaminantes emergentes.....	25
4.3. Fármacos como contaminantes.....	25
4.3.1. Fármacos como contaminantes del agua.....	25
4.3.2. Fármacos como contaminantes emergentes.....	26
4.4. Naproxeno.....	27
4.4.1. Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas	27
4.4.2. Indicaciones terapéuticas.....	28
4.4.3. Metabolismo	28
4.4.4. Excreción.....	29
4.4.6. Ecotoxicidad	29
4.5. Oxidación avanzada.....	30
4.5.1 Fotólisis	32
4.5.2 Procesos con H ₂ O ₂	33
4.6. Cinética química.....	35
4.6.1. Método integral	36
4.6.2. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$)	39
5. Hipótesis y objetivos	42
5.1. Hipótesis	42
5.2. Objetivos	42
5.2.1. General:.....	42
5.2.2. Específicos:	42
6. Metodología.....	43
6.1. Metodología general.....	43
6.2. Preparación de las soluciones.....	44
6.2.1. Preparación de la solución Stock (100 mg/L)	44
6.2.2. Preparación de la curva de calibración	44

6.2.3. Preparación de las soluciones para la degradación	44
6.3. Identificación de naproxeno por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)	44
6.3.1. Preparación de muestras	44
6.3.2. Identificación y cuantificación por CLAR	44
6.4. Degradación del fármaco por radiación UV y peróxido de hidrógeno	45
6.4.1. Naproxeno en ausencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno (control)	46
6.4.2. Naproxeno en presencia de radiación UV-C	46
6.4.3. Naproxeno en presencia de peróxido de hidrógeno y en ausencia de radiación UV-C.....	47
6.4.4. Naproxeno en presencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno	47
6.5. Toma de muestra	47
7. Resultados y discusión	48
7.1. Resultados	48
7.1.1. Identificación por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).....	48
7.1.1.1. Identificación del naproxeno por CLAR	48
7.1.1.2. Curva de calibración	52
7.1.1.3. Identificación de posibles productos de degradación del naproxeno por CLAR	58
7.1.2. Cinética de degradación de naproxeno con radiación UV y peróxido de hidrógeno.....	60
7.1.2.1. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C (fotólisis directa)	71
7.1.2.2. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno.....	77
7.1.3. Productos de degradación	77
7.2. Discusión.....	¡Error! Marcador no definido.
8. Conclusiones	91
9. Recomendaciones	92
10. Referencias.....	93
11. Anexos.....	96
11.1. Radiación UV y naproxeno	96
11.1.1. Radiación UV en el espectro electromagnético	96
11.1.2. Espectro UV del naproxeno	97
11.2. Límites de detección y cuantificación del naproxeno	98
11.3. Reacciones del peróxido de hidrógeno.....	98

Índice de figuras

Figura 1. Rutas de degradación del naproxeno por fotólisis, propuestas por Cazzaniga et al., 2020.....	19
Figura 2. Rutas de degradación del naproxeno por fotólisis y fotocátalisis con TiO_2 y H_2O_2 , propuestas por Jallouli et al., 2016.....	20
Figura 3. Rutas de degradación del naproxeno por descomposición con plasma en líquido con fotocátalisis de TiO_2 y H_2O_2 propuestas por Park et al., 2021.....	21
Figura 4. Estructura química del naproxeno. Obtenida de: DrugBank, 2022.	27
Figura 5. Rutas de biotransformación del naproxeno en organismos superiores. Obtenido de: Wojcieszńska & Guzik, 2020.	28
Figura 6. Diagrama de flujo de la metodología propuesta.....	43
Figura 7. Montaje para las reacciones de degradación por radiación UV y H_2O_2	46
Figura 8. Cromatograma de naproxeno 100 mg/L leído a 270 nm.	48
Figura 9. Cromatograma de naproxeno 100 mg/L leído a 260 nm.	48
Figura 10. Comparación de los cromatogramas de 270 nm (negro) y 260 nm (azul), con un acercamiento para apreciar la diferencia de los picos.....	49
Figura 11. Cromatograma de naproxeno 10 mg/L leído a 270 nm	50
Figura 12. Cromatograma de naproxeno 10 mg/L leído a 260 nm	50
Figura 13. Cromatograma del blanco de agua desionizada leído a 270 nm	51
Figura 14. Cromatograma del blanco de agua desionizada leído a 260 nm	51
Figura 15. Cromatograma de la solución 1 de 1 mg/L.....	53
Figura 16. Cromatograma de la solución 2 de 1 mg/L.....	53
Figura 17. Cromatograma de la solución 3 de 1 mg/L.....	53
Figura 18. Cromatograma de la solución 1 de 2 mg/L.....	54
Figura 19. Cromatograma de la solución 2 de 2 mg/L.....	54
Figura 20. Cromatograma de la solución 3 de 2 mg/L.....	54
Figura 21. Cromatograma de la solución 1 de 4 mg/L.....	55
Figura 22. Cromatograma de la solución 2 de 4 mg/L.....	55
Figura 23. Cromatograma de la solución 3 de 4 mg/L.....	55
Figura 24. Cromatograma de la solución 1 de 6 mg/L.....	56
Figura 25. Cromatograma de la solución 2 de 6 mg/L.....	56
Figura 26. Cromatograma de la solución 3 de 6 mg/L.....	56

Figura 27. Cromatograma de la solución 1 de 8 mg/L.....	57
Figura 28. Cromatograma de la solución 2 de 8 mg/L.....	57
Figura 29. Cromatograma de la solución 3 de 8 mg/L.....	57
Figura 30. Cromatogramas empalmados de una muestra del proceso de degradación de naproxeno con radiación UV-C y H ₂ O ₂ , tomada a las 24 h, leídas a 270 nm (azul) y 260 nm (negro)	59
Figura 31. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución control tomadas a las 0 (azul), 24 (verde), 48 (celeste), 72 (rosa) y 97 horas (café), leídas a 270 nm	60
Figura 32. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución control tomadas a las 0 (azul), 24 (verde), 48 (celeste), 72 (rosa) y 97 horas (café), leídas a 260 nm	61
Figura 33. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm	63
Figura 34. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm	63
Figura 35. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm	65
Figura 36. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm	65
Figura 37. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 100 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm	67
Figura 38. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 100 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm	67
Figura 39. Ubicación de la radiación UV en el espectro electromagnético. Obtenida de: https://www.weuvcare.com/es/uv-education/ . Consultado el 19/01/2023.	96

Figura 40. Espectro UV del naproxeno (NPX).....	97
---	----

Índice de tablas

Tabla 1. Procesos de oxidación avanzada de naproxeno reportados en la literatura.	17
Tabla 2. Estructura química de los productos de degradación del naproxeno identificados por Jallouli et al., 2016, Cazzaniga et al., 2020 y Park et al., 2021.....	22
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del naproxeno	27
Tabla 4. Valores de LC ₅₀ de naproxeno en organismos acuáticos	29
Tabla 5. Clasificación de los procesos de oxidación avanzada por la fuente de radicales $\cdot\text{OH}$. Obtenida de Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019: ...	32
Tabla 6. Resultados de la corrida en CLAR de la muestra de solución de naproxeno de 100 mg/L	49
Tabla 7. Curva de calibración de naproxeno.....	52
Tabla 8. Comparación de áreas bajo la curva en distintas longitudes de onda.	59
Tabla 9. Resultados de la solución control de naproxeno sin exposición a radiación UV-C y H_2O_2	61
Tabla 10. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a radiación UV-C.	64
Tabla 11. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a H_2O_2	66
Tabla 12. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a radiación UV-C y H_2O_2	68
Tabla 13. Regresión polinomial de grado 5 para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C.	71
Tabla 14. Regresión lineal con datos de dC/dt para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C.....	71
Tabla 15. Evaluación del orden de reacción para la cinética de degradación por fotólisis directa.....	73
Tabla 16. Regresión polinomial de grado 5 para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2	77
Tabla 17. Regresión lineal con datos de dC/dt para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2	77
Tabla 18. Evaluación del orden de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2	79

Tabla 19. Resumen de las cinéticas de degradación con UV-C y la combinación de UV-C y H_2O_2	83
Tabla 20. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno sin exposición a radiación UV-C y H_2O_2	85
Tabla 21. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a radiación UV-C.	86
Tabla 22. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a H_2O_2	87
Tabla 23. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a radiación UV-C y H_2O_2	87
Tabla 24. Divisiones de la radiación UV de acuerdo con diversas clasificaciones.....	96
Tabla 25. Longitudes de onda de absorción del naproxeno	97
Tabla 26. Límites de cuantificación y detección de naproxeno por CLAR	98

Índice de gráficos

Gráfico 1. Curva de calibración de naproxeno	58
Gráfico 2. Perfil de degradación de naproxeno bajo diferentes condiciones.	69
Gráfico 3. Regresión lineal para obtener el grado aproximado de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C	72
Gráfico 4. Ajuste de datos para cinética de orden 0 para fotólisis directa a 25 °C.....	74
Gráfico 5. Ajuste de datos para cinética de orden 0.5 para fotólisis directa a 25 °C	74
Gráfico 6. Ajuste de datos para cinética de orden 1 para fotólisis directa a 25 °C	74
Gráfico 7. Ajuste de datos para cinética de orden 2 para fotólisis directa a 25 °C	75
Gráfico 8. Regresión lineal para obtener el grado aproximado de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H ₂ O ₂	78
Gráfico 9. Ajuste de datos para cinética de orden 0 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H ₂ O ₂ a 25 °C	80
Gráfico 10. Ajuste de datos para cinética de orden 0.5 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H ₂ O ₂ a 25 °C	80
Gráfico 11. Ajuste de datos para cinética de orden 1 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H ₂ O ₂ a 25 °C	80
Gráfico 12. Ajuste de datos para cinética de orden 2 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H ₂ O ₂ a 25 °C	81
Gráfico 13. Comportamiento del producto de degradación X1 durante los experimentos.	88

Nomenclatura

$[A]$, C_A	Concentración del reactivo A
$[B]$, C_B	Concentración del producto B
$[A]_0$, C_{A0}	Concentración inicial del reactivo A
t	Tiempo
t_0	Tiempo inicial
$t_{1/2}$	Vida media
n	Orden o pseudo-orden de reacción
v , r_a	Velocidad de reacción
$\bar{v}$	Velocidad media de reacción
k	Constante o coeficiente cinético
k_{ap}	Constante cinética aparente
$h\nu$	Luz
LC_{50}	Concentración letal media
EC_{50}	Concentración media efectiva
RH , $R'H$, $R-R$	Alcano
$\cdot OH$	Radical hidroxilo
$\cdot R$	Radical alquilo
$ROO\cdot$	Radical alquilperóxido
$HO_2\cdot$	Radical hidroperóxido
$O_2\cdot$	Radical superóxido
O_2	Oxígeno diatómico
O_3	Ozono
H_2O	Agua
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
TiO_2	Dióxido de titanio
ZnO	Óxido de zinc
Fe^{2+}	Hierro (II)
Fe^{3+}	Hierro (III)
$X1$	Producto de degradación de naproxeno
pK_a	Coeficiente de disociación
$\log P$	Coeficiente de reparto
CV	Coeficiente de variación

R^2, r^2	Coeficiente de correlación
t_R	Tiempo de retención

Letras griegas

λ	Longitud de onda
-----------	------------------

Acrónimos

CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución
MS	Espectrometría de masas
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
COX	Ciclooxigenasa
CYP	Citocromo P-450
UGT	Uridinadifosfato glucuroniltransferasa
SULT	Sulfotransferasa
SOD	Superóxido dismutasa
ROS	Especies reactivas de oxígeno (en inglés Reactive Oxygen Species)
POA	Proceso de oxidación avanzada
NPX	Naproxeno
UV	Ultravioleta
UV-A	Ultravioleta tipo A ($\lambda = 400 - 315 \text{ nm}$)
UV-B	Ultravioleta tipo B ($\lambda = 315 - 280 \text{ nm}$)
UV-C	Ultravioleta tipo C ($\lambda = 280 - 100 \text{ nm}$)
ABC	Área bajo la curva
LD	Límite de detección
LC	Límite de cuantificación

Agradecimientos

Resumen

La contaminación del agua es un tema que ha cobrado relevancia debido al creciente interés en estudiar los llamados contaminantes emergentes, los cuales son sustancias que no tienen marcos regulatorios disponibles y se han comenzado a estudiar sus efectos ecotoxicológicos, así como el desarrollo de nuevas metodologías para su identificación y cuantificación. Muchos de estos contaminantes se encuentran en sustancias con las que convivimos diariamente, entre ellos los fármacos de diversos grupos terapéuticos incluyendo al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), donde se encuentra clasificado el naproxeno, fármaco que actualmente se utiliza por muchas personas por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Esta sustancia activa llega a los mantos acuíferos por medio de la disposición inadecuada de los medicamentos sin utilizar, la excreción del fármaco que no logró absorberse, por su uso en ganadería y los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales domésticas, industriales y de hospitales, en donde sus procesos de remoción no son muy eficientes, convirtiéndose en la principal fuente de contaminación. Además, existen estudios que muestran los efectos nocivos en organismos acuáticos derivados de su exposición al fármaco, derivando de ahí su importancia de removerlo o eliminarlo del ambiente.

En este trabajo se propone la degradación de naproxeno con procesos de oxidación avanzada utilizando 2 técnicas que utilizan radiación UV-C aislada y radiación UV-C con peróxido de hidrógeno, obteniéndose en ambos casos, la degradación de naproxeno y la aparición de productos de degradación que con el tiempo también se degradan siguiendo una cinética de degradación, con respecto al naproxeno, de segundo orden (fotólisis directa) y de pseudoprimer orden (fotólisis con H_2O_2), sugiriendo que en los estudios futuros se enfoquen en analizar el efecto de los tiempos de degradación, para verificar la degradación total del naproxeno y de los posibles productos de degradación y en la evaluación de la toxicidad de estos.

1. Introducción

La contaminación del agua es un tema que ha cobrado relevancia en los últimos años debido a un aumento en la cantidad de desechos arrojados a los cuerpos de agua relacionadas con el aumento de la población, y actividades industriales y agrícolas (Owa, 2014). En estos desechos se encuentran unas sustancias contaminantes conocidas como contaminantes emergentes, los cuales, recientemente se han comenzado a estudiar y no cuentan con regulaciones actualmente establecidas, la mayoría de ellos son compuestos orgánicos encontrados en diversos productos de uso diario, entre ellos los fármacos (Tang, Zhang and Guo, 2020). Estos compuestos llegan a los cuerpos de agua a través de la disposición inadecuada de medicamentos sin utilizar, por la fracción no metabolizada excretada por orina y heces, por lixiviados de vertederos, ganadería y por los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales provenientes de hogares, hospitales e industrias, debido a que los procesos de eliminación de contaminantes no son muy eficientes (Schwartz *et al.*, 2021), siendo este último la principal vía de entrada de los fármacos al ambiente acuático.

En los últimos años ha habido un aumento en el consumo de fármacos para todo tipo de dolencias, pero en este trabajo solo se enfocará al naproxeno, el cual es uno de los AINES más utilizados por tener propiedades analgésicas y antipiréticas (Górny *et al.*, 2019), por lo que se ha detectado en pequeñas concentraciones en diversos cuerpos de agua alrededor del mundo (Kwak *et al.*, 2018; Górny *et al.*, 2019) y se han reportado estudios, como los realizados por Wojcieszynska & Guzik, 2020, que muestran daños a diversas especies acuáticas; de ahí la importancia de evaluar su impacto ambiental y proponer metodologías para su remoción o eliminación.

En este trabajo tratará sobre un proceso de oxidación avanzada con radiación UV-C y peróxido de hidrógeno para la degradación de naproxeno en solución acuosa, estudiando su comportamiento cinético ante estas condiciones, obteniendo el modelo cinético al que se ajusta más, su constante cinética y el tiempo de vida media, además de mostrar la aparición de productos de degradación y su comportamiento durante el proceso de degradación, utilizado un método analítico cuali y cuantitativo por medio de CLAR.

2. Justificación

El naproxeno es un contaminante emergente, por su alto consumo para el tratamiento de dolor e inflamación, y el manejo inadecuado de sus residuos, ha llegado a ser detectado, en bajas concentraciones (desde 0.24 hasta 32 µg/L), en efluentes acuáticos industriales, de hospitales y domésticos; demostrándose en algunos estudios, como los de Kwak et al., 2018 y Wojcieszynska & Guzik, 2020, que puede tener efectos nocivos en especies acuáticas, por lo que surge la necesidad de ofrecer nuevas alternativas para degradarlo y/o eliminarlo del medio ambiente.

Debido a lo anterior, existen procesos de degradación que involucran la utilización de microorganismos, zeolitas, arcillas y procesos de oxidación avanzada; pero en este trabajo solo se evaluarán 2 técnicas para degradar naproxeno que implican el uso de peróxido de hidrógeno con radiación UV-C y radiación UV-C aislada, los cuales han demostrado ser efectivos para la remoción y/o degradación de fármacos con estructura similar. Esto con el objetivo de evaluar las mejores condiciones para el tratamiento de naproxeno y poder concluir qué parámetros son los que afectan la eficiencia de ambos tratamientos; para ofrecer una alternativa óptima que tenga un menor impacto al ambiente y a la salud humana.

3. Antecedentes

El naproxeno es uno de los medicamentos más consumidos actualmente; éste y sus metabolitos son encontrados en el ambiente debido a su disposición inapropiada de los medicamentos sin utilizar (Jallouli *et al.*, 2016), su excreción por orina y heces, las cuales llegan a las aguas superficiales por los procesos ineficientes de las plantas de tratamiento de aguas residuales; así como su liposolubilidad, baja biodegradabilidad y baja volatilidad, favorecen su bioacumulación y persistencia (Paniagua *et al.*, 2019), lo cual representa un riesgo para la salud de humanos y animales.

En este contexto, es necesario evaluar tecnologías para tratar las aguas residuales urbanas e industriales y evitar, en lo posible, que los fármacos lleguen a los ambientes acuáticos. Algunas de estas tecnologías se utilizan para procesos de oxidación avanzada (POAs), los cuales han cobrado relevancia en la eliminación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); en el caso particular del naproxeno (NPX) se han evaluado varios tratamientos, los cuales se enlistan en la tabla 1:

Tabla 1. Procesos de oxidación avanzada de naproxeno reportados en la literatura.

Proceso		Concentración inicial de naproxeno	Condiciones			Constante cinética (k) (min ⁻¹)	% de remoción	Referencia
			pH	Temperatura (°C)	Tiempo			
Fotólisis con lámpara UV-C		2 mg/L	7	30±5	6 h	No reportada	No reportado	(Cazzaniga <i>et al.</i> , 2020)
Fotólisis con simulación de radiación solar		10 mg/L	4	25	50 min	0.0643±0.005	>90%	(Ma <i>et al.</i> , 2014)
Fotocatálisis	Con TiO ₂	2.6 x 10 ⁻⁴ M	6.5	25±1	240 min	0.0063	94.6%	(Jallouli <i>et al.</i> , 2016)
	Sin TiO ₂					0.0095	83%	
	TiO ₂ comercial	1.5 x 10 ⁻⁵ M	7	No reportada	120 min	10.2 x 10 ⁻²	90.4%	(Romeiro <i>et al.</i> , 2018)
	Nanopartículas de TiO ₂					13.7 x 10 ⁻²	92.8%	
	ZnO	4.5 mg/L	No reportado	Temperatura ambiente	60 min	0.011	No reportado	(Štrbac <i>et al.</i> , 2018)
	TiO ₂					0.006		
	Mezcla de ZnO y TiO ₂					0.00764		
Descomposición por plasma en líquido con fotocátalisis	Con TiO ₂ (0.2 mg/mL)	100 mg/L	No reportado	20	180 min	9.40 x 10 ⁻³	No reportado	(Park <i>et al.</i> , 2021)
	Con H ₂ O ₂ (10 mM)					10.20 x 10 ⁻³		
Degradación simultánea con gemfibrozilo e hidroclorotiazida con H ₂ O ₂ (4 mg/L)		413 µg/L	6	25-28	120 min	0.20	No reportado	(Paniagua <i>et al.</i> , 2019)

También existen otras formas de degradar al naproxeno, como, por ejemplo, los procesos de biodegradación con bacterias, como lo reportan Wojcieszńska & Guzik, 2020, en donde la cepa B1 (2015b) de *Bacillus thuringiensis* tiene la capacidad de degradar al naproxeno, y, también es utilizada para estudios de ecotoxicidad del fármaco.

Como parte de la evaluación de las eficiencias de los tratamientos, es necesaria la identificación de productos de degradación o intermediarios para saber si estos persisten en el ambiente, si el proceso de oxidación avanzada los descompone y si son más o menos tóxicos que el compuesto original. En algunos trabajos, como los de Jallouli et al., 2016, Cazzaniga et al., 2020 y Park et al., 2021, lograron identificar algunos de estos compuestos y propusieron las posibles rutas de degradación, las cuales, en las figuras 1, 2 y 3:

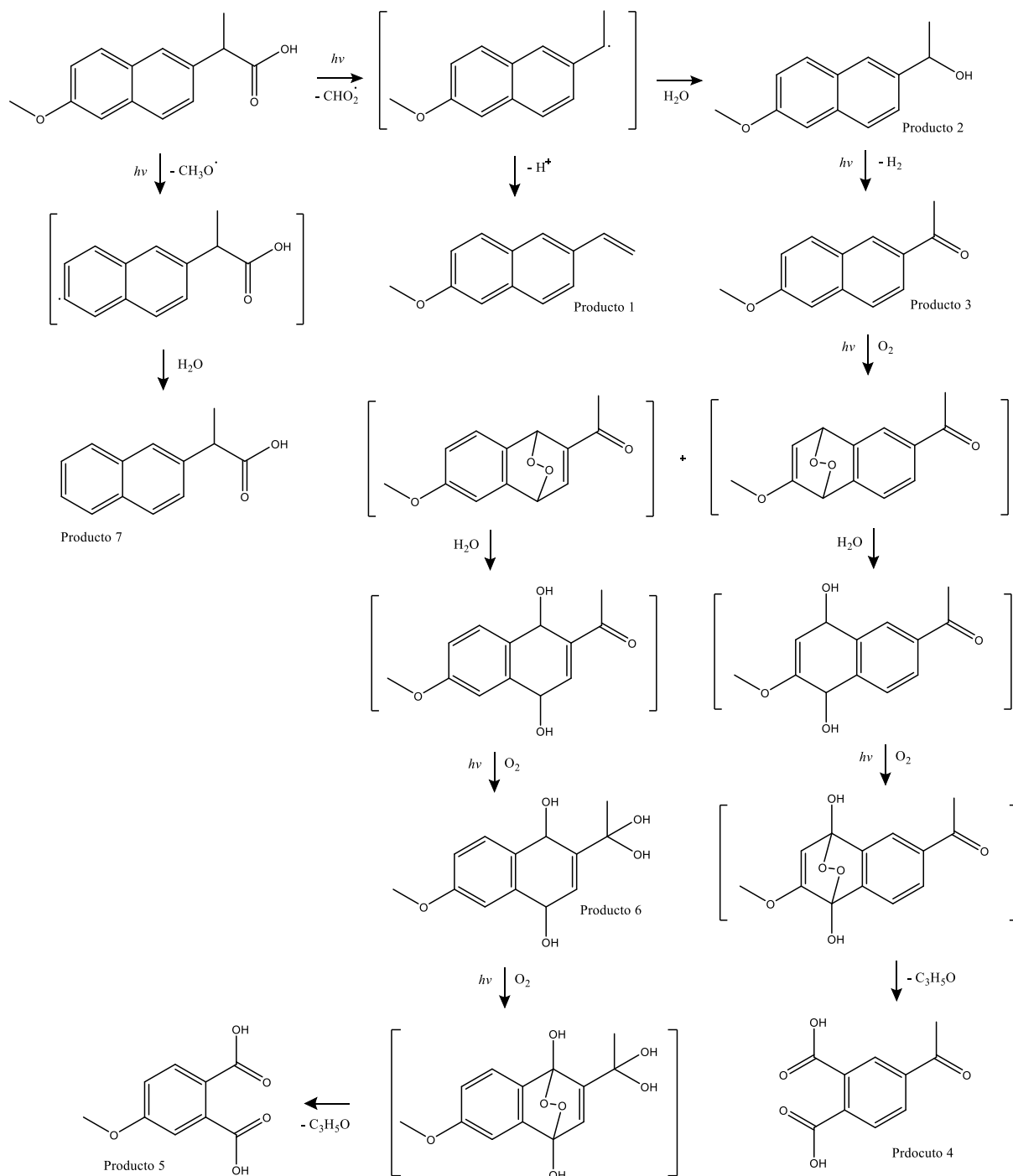


Figura 1. Rutas de degradación del naproxeno por fotólisis, propuestas por Cazzaniga et al., 2020.

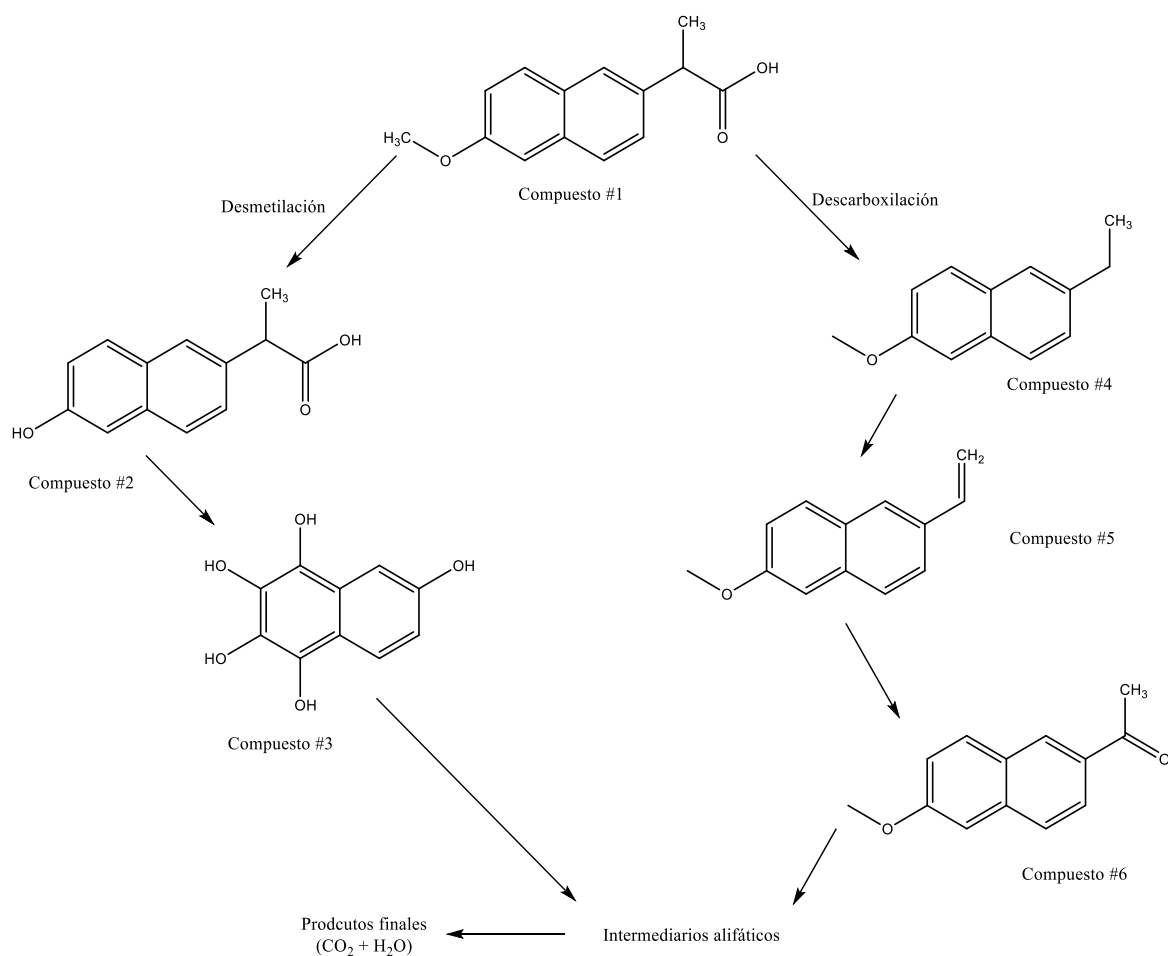
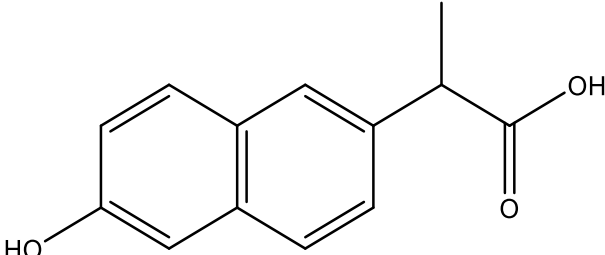
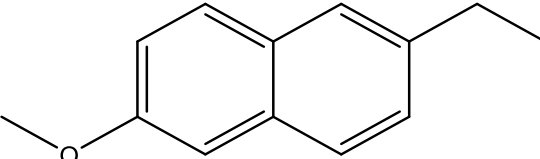
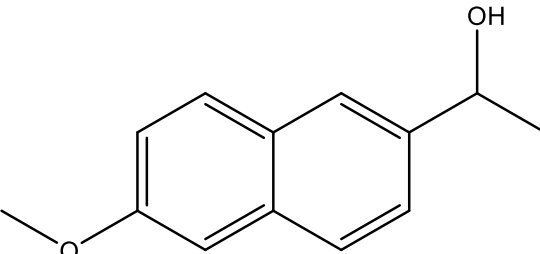
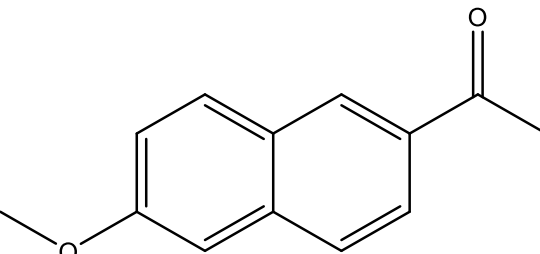
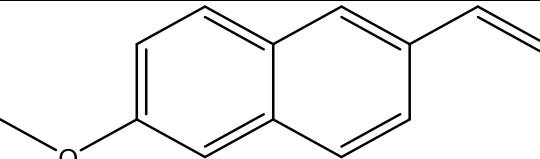
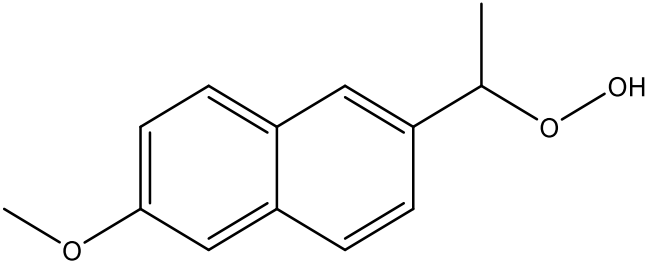
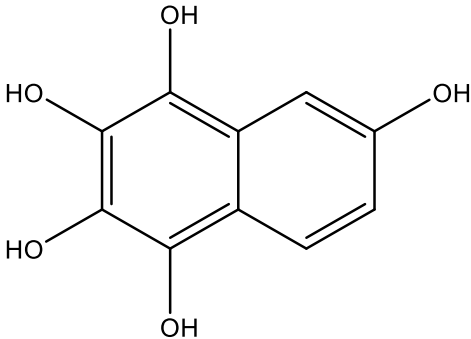
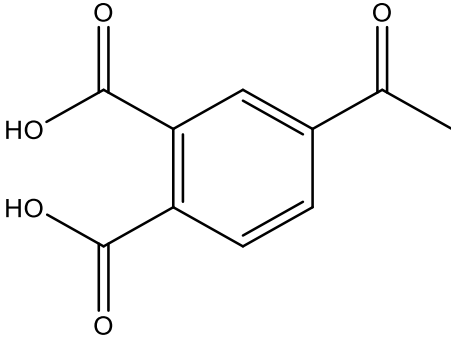
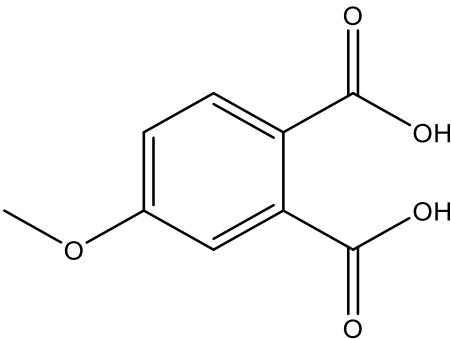
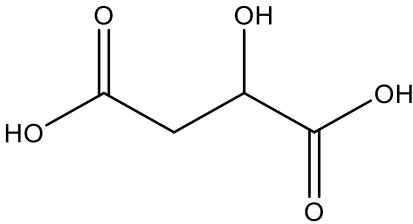


Figura 3. Rutas de degradación del naproxeno por descomposición con plasma en líquido con fotocátalisis de TiO₂ y H₂O₂ propuestas por Park et al., 2021.

En la tabla 2, se muestra el resumen de los compuestos identificados con mayor frecuencia por los tres estudios anteriormente mencionados.

Tabla 2. Estructura química de los productos de degradación del naproxeno identificados por Jallouli et al., 2016, Cazzaniga et al., 2020 y Park et al., 2021.

Nombre	Estructura
Desmetilnaproxeno	
2-etil-6-metoxinaftaleno	
1-(6-metoxi-2-naftil)-etanol	
1-(6-metoxi-2-naftil)-etanona o 2-acetil-6-metoxinaftaleno	
6-metoxi-2-vinilnaftaleno	

1-(6-metoxi-2-naftil)-etilhidroperóxido	
2,5,6,7,8-pentahidroxinaftaleno	
Ácido 4-acetilftálico	
Ácido 4-metoxiftálico	
Ácido málico	

En cuanto a la toxicidad de los intermediarios y productos de degradación, hay muy pocos estudios sobre ello, algunos de ellos realizados *in vivo*, como el de Isidori et al., 2005, en donde se evaluó la toxicidad del naproxeno y sus fotoderivados cuando se degrada con radiación solar, exponiendo a los organismos *P. subcapitata* (alga), *B. calyciflorus* (rotífero) y los crustáceos *C. dubia* y *T. platyurus*, observándose una mayor toxicidad de los productos de degradación comparada a la del naproxeno. En otro estudio, realizado por Jallouli et al., 2016, se evaluó la toxicidad de la mezcla de reacción con el fármaco y sus productos de degradación con lombrices de tierra (*Eisenia andrei*), observando su crecimiento o la inhibición de este, concluyendo que los compuestos resultantes de la reacción a los 180 minutos, son tan tóxicos como el propio naproxeno, pero esa toxicidad disminuye cuando la reacción se prolonga a 240 minutos. También hay estudios que fueron realizados *in vitro* utilizando cepas de *Vibrio fischeri*, como los de Cazzaniga et al., 2020 y Ma et al., 2014, donde se mide el porcentaje de inhibición de la luminiscencia producida por las bacterias, observándose un decremento y un aumento repetidas veces a lo largo de la reacción, lo cual significa que algunos productos que aparecen son más tóxicos que el naproxeno.

4. Marco conceptual

4.1. Contaminación del agua

La contaminación del agua ocurre cuando materiales no deseados entran en el agua, cambian su calidad y dañan tanto al ambiente como la salud humana (Haseena *et al.*, 2017). Estos materiales pueden ser de origen químico o biológico e incluso factores físicos deterioran los cuerpos de agua (Schweitzer and Noblet, 2018).

La contaminación del agua es mayormente inducida por actividades humanas; el crecimiento de la población, prácticas industriales y agrícolas (Owa, 2014), descargas de efluentes residuales domésticos e industriales, fugas de tanques de agua, desechos radioactivos y deposición atmosférica, son las mayores causas de contaminación del agua (Haseena *et al.*, 2017).

4.2. Contaminantes emergentes

Los contaminantes emergentes o de importancia emergente son sustancias liberadas al ambiente, las cuales no tienen regulaciones actualmente establecidas (Tang *et al.*, 2019), debido a que no existe consenso o suficiente evidencia sobre los niveles de seguridad para prevenir efectos adversos en el ambiente y en la salud humana (de Aquino *et al.*, 2021); estos pueden ser compuestos orgánicos presentes en fármacos y productos de cuidado personal, hormonas, aditivos, pesticidas, plastificantes, conservadores de madera, detergentes, desinfectantes, retardantes de flama, entre otros (Tang *et al.*, 2019).

4.3. Fármacos como contaminantes

4.3.1. Fármacos como contaminantes del agua

Los fármacos son compuestos sintéticos o naturales encontrados en medicinas de prescripción, venta libre y para terapia en veterinaria, los cuales son utilizados para el diagnóstico, cura, tratamiento y prevención de enfermedades en humanos y animales (Schwartz *et al.*, 2021).

Los fármacos pueden entrar al ambiente a través de aguas residuales, ganadería y lixiviados de vertederos; otras fuentes incluyen el desecho directo de medicamentos sin utilizar, la excreción de los compuestos por humanos y animales, y los efluentes de las plantas farmacéuticas (Schwartz *et al.*, 2021). La mayor ruta de acceso de los fármacos a los ambientes acuáticos es a través de las plantas de tratamiento de aguas residuales provenientes de efluentes domésticos, industriales y de hospitales (Valdez-Carrillo *et al.*,

2020), porque los procesos de tratamiento no eliminan por completo a los compuestos, por lo que son frecuentemente detectados en aguas superficiales a bajas concentraciones. Los fármacos y sus metabolitos también entran a los lechos fluviales a través de los escurrimientos de la tierra tratada con fertilizantes para usos agrícolas. Dependiendo de las condiciones ambientales (pH y temperatura) y sus propiedades fisicoquímicas, algunos fármacos pueden degradarse, mientras que otros persistirán en el ambiente acuático por meses o años (Schwartz *et al.*, 2021).

4.3.2. Fármacos como contaminantes emergentes

Los fármacos son clasificados como micro-contaminantes en ambientes acuáticos, pero debido al aumento de su uso y concentración en cuerpos de agua, se están convirtiendo en un nuevo problema de contaminación ambiental (Park *et al.*, 2021), y como se mencionó anteriormente, no tienen regulaciones actualmente establecidas, de ahí su carácter como contaminantes emergentes.

Los ingredientes activos de los fármacos son considerados en este tipo de contaminantes porque llevan décadas presentes en el agua y recientemente se empezaron a cuantificar y conocer sus peligros en los ecosistemas. El desarrollo de nuevas técnicas analíticas como CLAR (cromatografía de líquidos de alta resolución) acoplado a MS (espectrometría de masas) ha permitido detectar concentraciones muy bajas ($\mu\text{g/L}$ o ng/L) en matrices muy complejas en estado sólido y líquido en aguas residuales, subterráneas y superficiales (Rivera-Utrilla *et al.*, 2013). Los grupos terapéuticos que se incluyen en este grupo de contaminantes como los antibióticos, hormonas sintéticas, analgésicos y antiinflamatorios, así como sus metabolitos y productos de transformación, tienen rasgos de genotoxicidad, persistencia y disrupción endocrina, además de poseer propiedades fisicoquímicas que tienen tendencia a acumularse en los lípidos de los organismos (Valdez-Carrillo *et al.*, 2020).

4.4. Naproxeno

4.4.1. Propiedades fisicoquímicas y farmacológicas

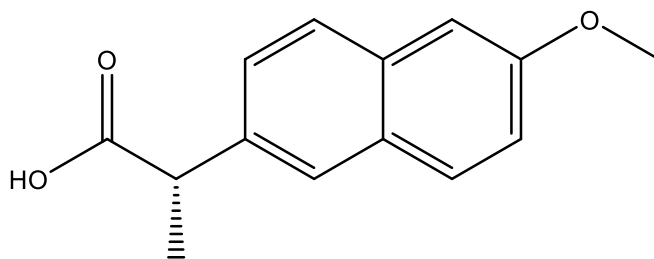


Figura 4. Estructura química del naproxeno. Obtenida de: DrugBank, 2022.

La figura 4 muestra la estructura del compuesto, que es un derivado del ácido propiónico; es un 2-metoxinaftaleno sustituido por un grupo carboxietilo en la posición 6 (ChEBI, 2019), sus propiedades fisicoquímicas se presentan en la tabla 3. Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. El naproxeno inhibe a las enzimas ciclooxigenasa I y II (COX-I y COX-II), resultando en la disminución de la formación de los precursores de prostaglandinas y tromboxanos, lo cual es responsable de sus efectos terapéuticos; también causa la disminución de la formación del tromboxano A₂ por la enzima tromboxano sintetasa, inhibiendo la agregación plaquetaria (PubChem, 2019).

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del naproxeno

Nombre común	Naproxeno
Nombre IUPAC	Ácido (2S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Peso molecular	230.26 g/mol
Densidad	1.24 g/cm ³
Temperatura de fusión	152-156 °C
Temperatura de ebullición	402-404 °C
pK_a	4.15
Log P	3.3
Solubilidad	Soluble en metanol, etanol y cloroformo, parcialmente soluble en éter, insoluble en agua.
Estado de agregación	Sólido
Apariencia física	Polvo cristalino blanco a blanquecino

4.4.2. Indicaciones terapéuticas

El naproxeno está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis idiopática poliarticular juvenil, tendinitis, bursitis, gota aguda, dismenorrea primaria, y para el alivio de dolor medio a moderado. Es la terapia de primera línea de osteoartritis, artritis gotosa aguda, dismenorrea e inflamación musculoesquelética y dolor (DrugBank, 2022).

4.4.3. Metabolismo

Es altamente metabolizado en el hígado y sufre reacciones de Fase I y II. Como se indica en la figura 5, el primer paso es la desmetilación del naproxeno por las enzimas CYP 1A2, 2C8 y 2C9. Ambos, el naproxeno y el desmetilnaproxeno, proceden a la Fase II, donde forman glucurónidos; el desmetilnaproxeno forma glucurónidos de acilo y fenólico, mientras que el naproxeno solo forma el glucurónido de acilo. La acil-glucuronidación es a través de las enzimas UGT 1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A9, 1A10 y 2B7; y la glucuronidación fenólica es catalizada por las enzimas UGT 1A1, 1A7, 1A9, y 1A10. El desmetilnaproxeno también pasa por un proceso de sulfonación a través de las enzimas SULT 1A1, 1B1 y 1E1 (DrugBank, 2022).

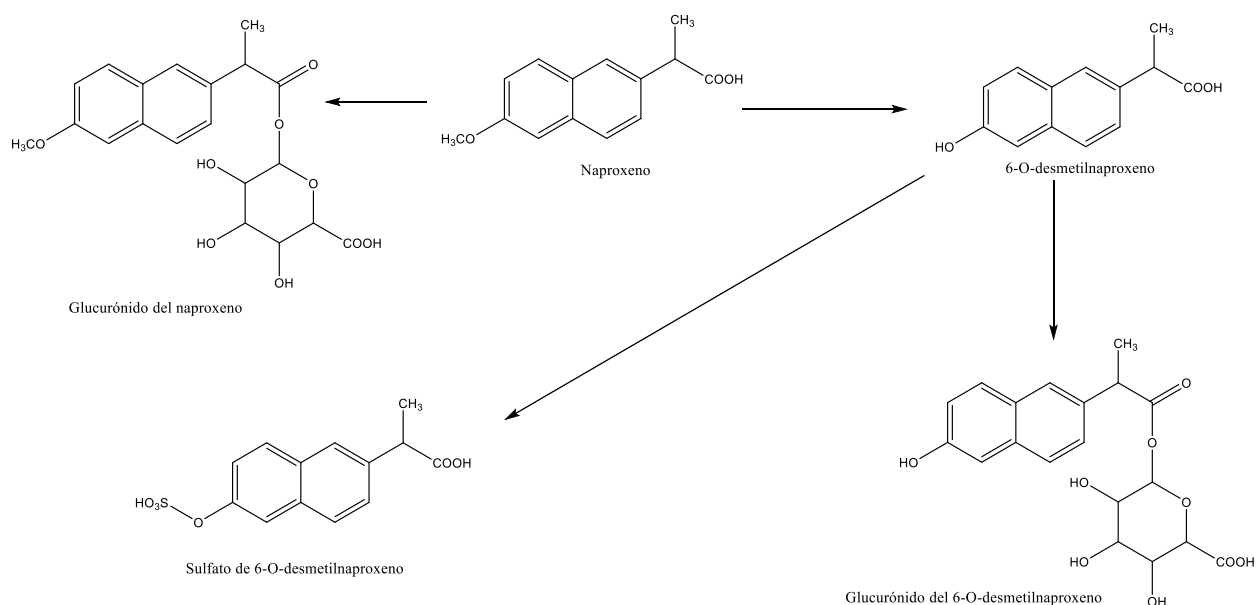


Figura 5. Rutas de biotransformación del naproxeno en organismos superiores. Obtenido de: Wojcieszńska & Guzik, 2020.

4.4.4. Excreción

Después de la administración oral, alrededor del 95% del naproxeno y sus metabolitos pueden ser recuperados en la orina, con un 66-92% recuperados como metabolitos conjugados y menos del 1% recuperados como naproxeno o desmetilnaproxeno. Menos del 5% es excretado en las heces (DrugBank, 2022).

4.4.6. Ecotoxicidad

Debido a su uso extendido, el naproxeno ha sido detectado en efluentes de plantas de tratamiento y en aguas superficiales alrededor del mundo. En aguas superficiales se han detectado concentraciones de 32 µg/L en Pakistán, 4.5 µg/L en Canadá, 0.328 µg/L en China, 0.24 µg/L en Japón, mayores de 0.326 µg/L en ríos de Corea (Kwak *et al.*, 2018) y se han observado variaciones temporales en el lago Haapajarvi en Finlandia, que van desde 40 ng/L en noviembre hasta 210 ng/L en febrero. Además, se ha detectado el fármaco en la bilis de bremas y rutilos provenientes del lago con concentraciones que van desde los 6 a 32 ng/mL y de 11 a 103 ng/mL, respectivamente (Górny *et al.*, 2019).

A pesar de su frecuente detección en ambientes acuáticos, por el momento la información ecotoxicológica disponible se centra en su toxicidad aguda, y sus concentraciones letales media o media efectiva (LC₅₀ o EC₅₀) que se encuentran en un rango de 66.4-625.5 mg/L (Kwak *et al.*, 2018). En la tabla 4, se presentan valores reportados de concentración letal media de naproxeno en organismos acuáticos:

Tabla 4. Valores de LC₅₀ de naproxeno en organismos acuáticos

Especie	Tiempo de exposición	Valor de LC ₅₀ (mg/L)	Referencia
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	72 h	101.45	(Kwak <i>et al.</i> , 2018)
<i>Daphnia magna</i>	48 h	46.72	
<i>Danio rerio</i> (embrión)	14 días	115.2	(Wojcieszńska and Guzik, 2020)
<i>Danio rerio</i> (larva)		147.6	
<i>Chlorella vulgaris</i>	24 h	40	
<i>Ankistrodesmus falcatus</i>			

Los efectos negativos del naproxeno en organismos acuáticos incluyen la bioacumulación en la bilis de los peces. En individuos de *Danio rerio* (pez cebra), puede afectar la expresión del ARNm y causa efectos renales y gastrointestinales; además, les puede inducir efectos

teratogénicos, edema pericárdico y frecuencia cardíaca baja por la inhibición de las ciclooxigenasas; también se postula que causa disrupción tiroidea debido a una gran similitud entre la tiroides de los peces cebra y la de los humanos. En otros organismos como *Jordanella floridae*, hubo una disminución de la fertilización de sus huevos después de una exposición de 0.1 µg/L de naproxeno por 121 días; y a concentraciones bajas, se inhibe el crecimiento del crustáceo *Ceriodaphnia dubia*. La toxicidad del naproxeno en algas del género *Cymbella* y de la especie *Scenedesmus quadricauda* depende de la concentración y del tiempo de incubación; hay un mayor número de individuos sin crecimiento cuando se incrementa la concentración y la inhibición del crecimiento disminuye en cuanto se exponen por más tiempo. También se observó una disminución en los niveles de clorofilas a y b, carotenoides y enzimas antioxidantes, por lo que existe una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y malondialdehído, los cuales interactúan con los lípidos, proteínas y el ADN. En *Hyalella azteca*, después de una exposición a naproxeno, se observó un aumento de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), junto con los niveles de ROS, provocando estrés oxidativo y dañando el material genético (Wojcieszynska and Guzik, 2020).

4.5. Oxidación avanzada

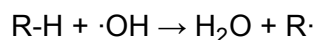
Los procesos de oxidación avanzada (POAs) son procesos de tratamiento de aguas realizados a temperaturas y presiones cercanas a las condiciones ambientales, los cuales involucran la formación de radicales hidroxilo en suficiente cantidad para que puedan interactuar con los compuestos orgánicos del medio. Los POAs incluyen procesos catalíticos y no catalíticos que aprovechan la capacidad oxidativa del radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), y cada uno difiere en la forma en la que los radicales son formados. Estos radicales tienen las ventajas de no generar desechos adicionales, no son tóxicos debido a su tiempo de vida corta, no son corrosivos a las piezas de los equipos, y son producidos por montajes fáciles de manipular; y de acuerdo con estas características, los POAs son compatibles con el medio ambiente y son relativamente económicos (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

Los radicales hidroxilo actúan de forma no selectiva en contaminantes orgánicos y organometálicos en el medio acuoso, idealmente promoviendo su completa mineralización en agua, CO_2 e iones inorgánicos. El radical $\cdot\text{OH}$ es una especie altamente reactiva, por lo que no se acumula en el medio y reacciona eficientemente con compuestos orgánicos que

se resisten a la acción de otros oxidantes (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

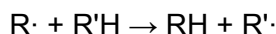
Los mecanismos de reacción de los radicales son complejos en involucran una serie de reacciones que oxidan a la materia orgánica:

1. Iniciación, donde se forman radicales R (alquilo u otras especies con enlace C-H):

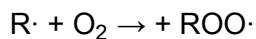


(Ecuación 1)

2. Reacciones de propagación, los radicales R' reaccionan con otras moléculas orgánicas neutras o con el oxígeno disuelto en la solución:

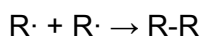


(Ecuación 2)

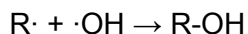


(Ecuación 3)

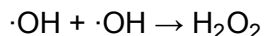
3. Reacciones de terminación, donde los radicales se combinan:



(Ecuación 4)



(Ecuación 5)



(Ecuación 6)

Muchos POAs se basan en la combinación de un oxidante fuerte (ozono, peróxido de hidrógeno, etc.) con un catalizador (iones metálicos de transición o fotocatalizadores) y/o radiación (UV o ultrasonido); siendo así una forma de clasificación de acuerdo con la manera en que se forman los radicales hidroxilo (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019), la cual se muestra en la tabla 5:

Tabla 5. Clasificación de los procesos de oxidación avanzada por la fuente de radicales $\cdot\text{OH}$. Obtenida de Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019:

	Nombre genérico	Fuente de radicales $\cdot\text{OH}$
Procesos de oxidación avanzada (POAs)	Fotólisis	Radiación UV
	Procesos con ozono (O_3)	O_3
		O_3/UV
		$\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$
		$\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$
	Procesos con peróxido de hidrógeno (H_2O_2)	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$
		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ (Fenton)
		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{3+}$ (Tipo Fenton)
		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ (Foto-Fenton)
	Fotocatálisis heterogénea	TiO_2/UV
		$\text{TiO}_2/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$
	Oxidación sonoquímica	Ultrasonidos de 20 kHz - 2 MHz (sonólisis en agua)
	Oxidación electroquímica	Electricidad, 2 – 20 A (electrólisis en agua)

En resumen, sus ventajas son el potencial de una completa mineralización de los contaminantes orgánicos en agua y dióxido de carbono, la oxidación de los compuestos inorgánicos en iones como cloruros, nitratos, etc., y su reactividad no selectiva con una gran cantidad de compuestos orgánicos, sin generar subproductos más tóxicos que el contaminante primario originados por otros métodos que no logran la oxidación completa. Sus principales desventajas residen en los altos costos de algunos reactivos y el consumo de energía (por ejemplo, en la generación de radiación UV). Sin embargo, las propuestas futuras incluyen tecnologías renovadas combinadas con el uso adecuado de modelos cinéticos-químicos (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

4.5.1 Fotólisis

Los métodos fotolíticos se basan en el aporte de energía en forma de radiación a los compuestos, la cual es absorbida por las moléculas para alcanzar estados de excitación por el tiempo suficiente para sufrir diferentes reacciones químicas. Las moléculas absorben la energía radiante en forma de fotones, los cuales proveen la energía necesaria para

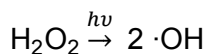
excitar electrones específicos y formar radicales libres que sufren una serie de reacciones en cadena para formar los productos de degradación. Los radicales libres se forman por la homólisis de los enlaces débiles, o la transferencia de electrones de moléculas orgánicas en estado excitado a oxígeno molecular, el cual forma el radical superóxido ($O_2^{\cdot}$), u otros reactivos como ozono o peróxido de hidrógeno, los cuales forman el radical hidroxilo. En resumen, las moléculas interactúan con la luz y se disocian en fragmentos más simples; por esta razón la fotólisis se lleva a cabo en cualquier proceso que involucre radiación UV. La intensidad y la longitud de onda del compuesto a eliminar son factores que afectan el rendimiento del proceso. Como fuentes de radiación, se utilizan usualmente lámparas de mercurio (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

4.5.2 Procesos con H_2O_2

El peróxido de hidrógeno es seguro, abundante, y fácil de usar como reactivo químico; sin embargo, no exhibe buenas propiedades oxidativas por sí mismo, por lo que debe combinarse con otras sustancias o catalizadores para mayor efectividad. El H_2O_2 se puede combinar con ozono, radiación UV, Fe^{2+} y/o Fe^{3+} (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019), en este trabajo solo se tratará la combinación de H_2O_2 con radiación UV.

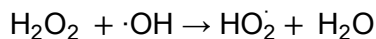
La luz UV es ampliamente utilizada en el tratamiento de aguas residuales y se ha demostrado que es útil para la eliminación de fármacos en aguas superficiales. Sin embargo, esta tecnología solo es aplicable para compuestos fotosensibles y con baja demanda química de oxígeno (por ejemplo, agua potable y de ríos); por otro lado, los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales contienen compuestos orgánicos que pueden inhibir el proceso. En este caso, el sistema UV/ H_2O_2 es particularmente atractivo como alternativa para moléculas con baja reactividad frente al ozono y los radicales $\cdot OH$, pero que son marcadamente fotoactivas. El sistema toma las ventajas de dos procesos químicos: La actividad fotolítica de la radiación UV y la reacción de los contaminantes orgánicos con los radicales hidroxilo formados a partir de la ruptura homolítica del enlace O-O del peróxido (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

La fotólisis de un compuesto orgánico en solución acuosa catalizada por peróxido de hidrógeno, es un proceso muy complejo. El éxito del sistema UV/ H_2O_2 radica en la formación estequiométrica de los radicales $\cdot OH$, a partir de la fotólisis del H_2O_2 como primer paso de la degradación fotolítica:

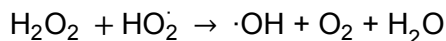


(Ecuación 7)

Después, una serie de reacciones de radicales libres toma lugar:



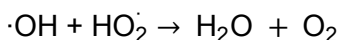
(Ecuación 8)



(Ecuación 9)



(Ecuación 10)



(Ecuación 11)

Como se observa en las reacciones de arriba, se hace evidente el aumento de la formación de los radicales hidroxilo por la ruptura fotolítica del peróxido de hidrógeno, pero en altas concentraciones disminuye la cantidad de radicales y afecta la efectividad del proceso de oxidación; por lo que la concentración debe ajustarse para maximizar la eficiencia del proceso de remoción. Una vez formados los radicales $\cdot\text{OH}$, reaccionan con los compuestos orgánicos a través de diferentes mecanismos: Abstracción de un átomo de hidrógeno, adición a dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$, o transferencia de electrones, dependiendo de las propiedades de los grupos funcionales; la ruta mayoritaria es la abstracción de un átomo de hidrógeno, resultando en la formación de un radical orgánico $\text{R}\cdot$, el cual reacciona con el O_2 disuelto para formar el radical peróxido orgánico $\text{RO}_2\cdot$; estos radicales se descomponen por medio de reacciones bimoleculares dando lugar a los productos de degradación del compuesto inicial, junto con otros subproductos como peróxido de hidrógeno, radicales hidroperóxido, formaldehído, entre otros. Finalmente, se dimerizan los radicales hidroxilo y los hidroperóxido, dando lugar a la regeneración de peróxido de hidrógeno, el cual puede secuestrar los radicales hidroxilo y volver a formar los radicales hidroperóxido. En resumen, un ciclo de descomposición y formación simultánea de peróxido de hidrógeno puede ser establecido, pero para llegar a ese resultado, el ciclo va a depender de variables como la intensidad de la radiación UV, temperatura, pH y las propiedades químicas de los

compuestos orgánicos. Debe notarse que el sistema UV/H₂O₂ es considerado uno de los procesos de oxidación avanzada más viables, por eso es preferible a la ozonización porque es menos sensible a la naturaleza y concentración de las especies contaminantes (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019).

4.6. Cinética química

La cinética química es el estudio de la velocidad de las reacciones químicas, trata sobre qué tan rápido ocurre una reacción y la ruta (mecanismo) que sigue (Bhagavan, 2002).

La conversión de $A \xrightarrow{k} B$ (donde k es la constante de velocidad) se puede representar gráficamente con el aumento de concentración del producto, $[B]$, o la disminución de concentración de reactivo, $[A]$, con respecto al tiempo. La velocidad media, $\bar{v}$, en el periodo t_1 a t_2 es la pendiente:

$$\bar{v} = \frac{\Delta[B]}{\Delta t} = \frac{[B]_2 - [B]_1}{t_2 - t_1}$$

(Ecuación 12)

La velocidad instantánea, $\bar{v}$, a cierto tiempo t' ($\neq t_0$) es expresada como:

$$v = \frac{d[B(t)]}{dt} \text{ evaluado en } t'$$

(Ecuación 13)

La ecuación $d[B(t)]/dt$ es la primera derivada de $[B(t)]$ con respecto a t . Alternativamente, se pueden considerar el cambio de concentración de los reactivos, por lo tanto:

$$v = \frac{d[B(t)]}{dt} = -\frac{d[A(t)]}{dt}$$

(Ecuación 14)

Porque la concentración del reactivo, $[A]$, disminuye a la misma velocidad en la que aumenta la concentración del producto, $[B]$. Las expresiones $[A(t)]$ y $[B(t)]$, implican el conocimiento detallado en que las concentraciones de A y B varían con el tiempo y la forma en que progresa la reacción, pero lo anterior generalmente no es el caso, entonces se deberían utilizar las expresiones $[A]$ y $[B]$. La velocidad de formación de $[B]$ debería incrementar si $[A]$ aumenta. Entonces para la reacción $A \xrightarrow{k} B$, es apropiado escribir:

$$\frac{\Delta[B]}{\Delta t} = k[A]^n$$

(Ecuación 15)

Donde k es la constante de velocidad y n = 0,1, 2, ... es el orden de reacción con respecto a A. El orden de reacción representa la proporcionalidad entre la velocidad de formación de B con respecto a la concentración de A y es característica de una reacción en particular (Bhagavan, 2002). Las unidades de k dependen del orden de reacción, las cuales son:

$$k = \frac{(\text{Unidades de concentración})^{1-n}}{\text{Unidades de tiempo}}$$

Donde n es el orden de reacción (Fogler, 2008). Por lo tanto, para orden 0, son unidades de concentración y tiempo⁻¹; para la de primer orden es tiempo⁻¹; y para segundo orden son unidades de concentración⁻¹ y tiempo⁻¹.

La ecuación 15 también puede ser escrita de la siguiente forma, tomando en cuenta el cambio de concentración del reactivo A con respecto al tiempo:

$$\frac{d[B]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^n = -r_A$$

(Ecuación 16)

Donde r_A , representa la velocidad de reacción, que es también la velocidad de desaparición del reactivo A. Considerando que las reacciones son un sistema homogéneo que se encuentran en un reactor intermitente, a temperatura, volumen y mezclado constantes (Fogler, 2008), se debe utilizar la ecuación anterior.

4.6.1. Método integral

Para encontrar el orden de reacción, se suponen los valores de n, por ejemplo, n = 0, 0.5, 1, 2; sustituyendo n por estos números en la ecuación 16 e integrar las expresiones resultantes.

Para orden 0 (n = 0), tenemos:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^0$$

(Ecuación 17)

$$-\frac{d[A]}{dt} = k$$

(Ecuación 18)

$$d[A] = -k dt$$

(Ecuación 19)

Integrando definidamente:

$$\int_{[A]_0}^{[A]} d[A] = - \int_0^t k dt$$

(Ecuación 20)

$$[A] - [A]_0 = -k[t - 0]$$

(Ecuación 21)

$$[A] = [A]_0 - kt$$

(Ecuación 22)

Para orden 0.5 (n = 0.5), tenemos:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^{0.5}$$

(Ecuación 23)

Integrando definidamente:

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^{0.5}} = - \int_0^t k dt$$

(Ecuación 24)

$$2 ([A]^{0.5} - [A]_0^{0.5}) = -kt$$

(Ecuación 25)

$$[A]^{0.5} = [A]_0^{0.5} - \frac{1}{2}kt$$

(Ecuación 26)

Para orden 1 (n = 1), tenemos:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^1$$

(Ecuación 27)

Integrando definidamente:

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = - \int_0^t k \, dt$$

(Ecuación 28)

$$\ln [A] - \ln [A]_0 = -kt$$

(Ecuación 29)

$$\ln [A] = \ln[A]_0 - kt$$

(Ecuación 30)

$$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -kt$$

(Ecuación 31)

Para orden 2 (n = 2), tenemos:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^2$$

(Ecuación 32)

Integrando definitivamente:

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^2} = - \int_0^t k \, dt$$

(Ecuación 33)

$$-\left(\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0}\right) = -kt$$

(Ecuación 34)

$$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$$

(Ecuación 35)

Entonces, reordenando cada ecuación para obtener una función de $[A]$ (ecuaciones 22, 26, 35 y 30 o 31), se deben graficar con respecto al tiempo. Si la gráfica es lineal, entonces el valor de n supuesto es el orden de reacción correcto y la pendiente de la regresión lineal es el valor de k (Fogler, 2008).

4.6.2. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$)

El tiempo de vida media se refiere al tiempo necesario para que la concentración inicial de algún reactivo $[A]_0$, disminuya a la mitad ($[A] = 1/2 [A]_0$). Dependiendo del orden de reacción, será la ecuación para calcularlo.

Para orden 0, tenemos:

$$[A] = [A]_0 - kt$$

(Ecuación 22)

Pero $[A] = 1/2 [A]_0$

$$\frac{1}{2} [A]_0 = [A]_0 - kt$$

(Ecuación 36)

$$\frac{1}{2} [A]_0 - [A]_0 = -kt$$

(Ecuación 37)

$$-\frac{1}{2} [A]_0 = -kt$$

(Ecuación 38)

$$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$$

(Ecuación 39)

Para orden 0.5, tenemos:

$$[A]^{0.5} = [A]_0^{0.5} - \frac{1}{2}kt$$

(Ecuación 26)

Sustituyendo [A] por $\frac{1}{2} [A]_0$

$$\frac{1}{2}kt = [A]_0^{0.5} - \left(\frac{1}{2}[A]_0\right)^{0.5}$$

(Ecuación 40)

$$t_{1/2} = \frac{2([A]_0^{0.5} - (\frac{1}{2}[A]_0)^{0.5})}{k}$$

(Ecuación 41)

Para orden 1, tenemos:

$$\ln [A] = \ln[A]_0 - kt$$

(Ecuación 30)

Sustituyendo [A] por $\frac{1}{2} [A]_0$

$$\ln \frac{[A]_0}{2} = \ln[A]_0 - kt$$

(Ecuación 42)

$$\ln [A]_0 - \ln 2 - \ln [A]_0 = -kt$$

(Ecuación 43)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

(Ecuación 44)

Para orden 2, tenemos:

$$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$$

(Ecuación 35)

Sustituyendo [A] por 1/2 [A]₀

$$\frac{1}{1/2 [A]_0} = \frac{1}{[A]_0} + kt$$

(Ecuación 45)

$$\frac{2}{[A]_0} - \frac{1}{[A]_0} = kt$$

(Ecuación 46)

$$t_{1/2} = \frac{1}{[A]_0 k}$$

(Ecuación 47)

5. Hipótesis y objetivos

5.1. Hipótesis

El naproxeno será degradado en medio acuoso con influencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno favoreciendo la formación de productos de degradación.

5.2. Objetivos

5.2.1. General:

Degradar naproxeno por medio de fotólisis y oxidación avanzada utilizando radiación UV-C y peróxido de hidrógeno.

5.2.2. Específicos:

- Optimizar un método de degradación por procesos de fotólisis y oxidación avanzada.
- Realizar la degradación de naproxeno con radiación UV-C.
- Realizar la degradación de naproxeno con peróxido de hidrógeno.
- Realizar la degradación de naproxeno con peróxido de hidrógeno y radiación UV-C.
- Realizar la degradación de naproxeno en ausencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno.
- Evidenciar la formación de productos de degradación y su estabilidad.
- Cuantificar naproxeno por CLAR.
- Determinar la cinética de degradación y vida media del naproxeno.

6. Metodología

6.1. Metodología general

El desarrollo experimental se llevó a cabo de acuerdo con el orden planteado con el diagrama de flujo de la figura 5:

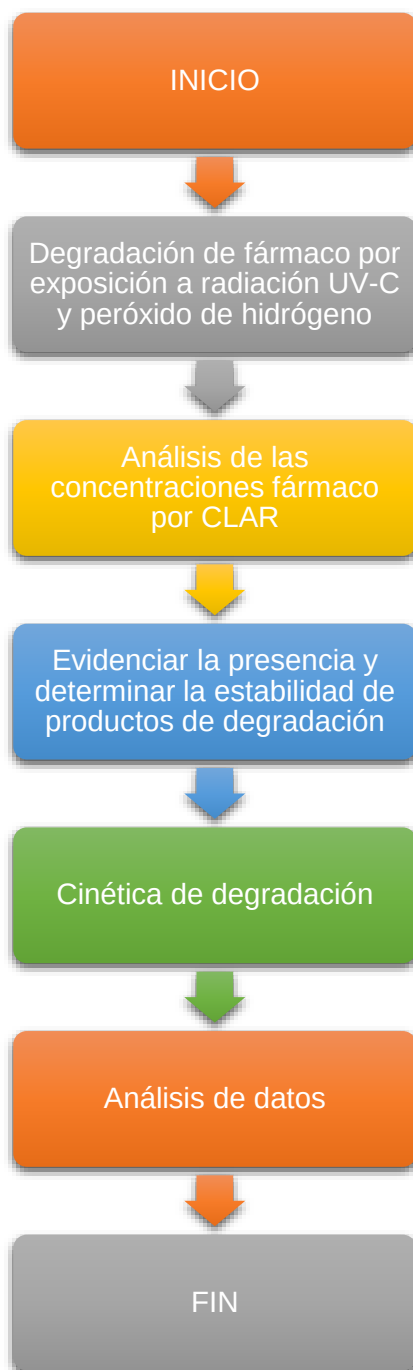


Figura 6. Diagrama de flujo de la metodología propuesta

6.2. Preparación de las soluciones

6.2.1. Preparación de la solución Stock (100 mg/L)

Se pesó una cantidad de 10 mg (0.01 g) de estándar analítico de naproxeno en un vaso de precipitado, luego se llevó a un matraz volumétrico de 100 mL y se disolvió en metanol grado CLAR marca J. T. Baker.

6.2.2. Preparación de la curva de calibración

De la solución stock de naproxeno de 100 mg/L, se tomaron alícuotas de 0.8, 0.6, 0.4, 0.2 y 0.1 mL y se llevaron a matraces de 10 mL que se completaron a volumen con agua desionizada grado Millipore, para obtener concentraciones de 8, 6, 4, 2 y 1 mg/L. Cada concentración se preparó por triplicado.

6.2.3. Preparación de las soluciones para la degradación

Para cada experimento de degradación, se preparó una solución de 10 mg/L de naproxeno, para elaborarlas, se tomó una alícuota de 10 mL de la solución stock de naproxeno, la cual se agregó a un matraz volumétrico de 100 mL, llevándose a volumen con agua desionizada.

6.3. Identificación de naproxeno por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

6.3.1. Preparación de muestras

De la solución de 100 mg/L de naproxeno, se tomó una muestra de aproximadamente 2 mL con jeringa y se filtró con una membrana de Nylon con tamaño de poro de 0.45 μm , colocándola en un vial ámbar. De igual forma, se tomó una muestra de una solución de 10 mg/L (se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 10 mL completando el volumen con agua desionizada) para asegurarse que se puede identificar el naproxeno en concentraciones bajas (ver anexo 11.2. Límites de detección y cuantificación del naproxeno).

6.3.2. Identificación y cuantificación por CLAR

Se utilizó un equipo CLAR marca Waters equipado con un detector UV (ABS dual) modelo 2487, bomba modelo 1515 de flujo isocrático y un automuestreador modelo 717plus; utilizando como fase estacionaria una columna cromatográfica Agilent Eclipse XDB-C18, de 5 μm de tamaño de poro y dimensiones de 4.6 x 250 mm; como fase móvil, una mezcla de acetonitrilo grado CLAR, marca J. T. Baker: ácido fórmico grado CLAR (marca Fermont al 90% de pureza) en solución acuosa al 0.1% con una proporción v/v de 70:30, de acuerdo

con las metodologías de Becerril Ortiz, 2019 y Park et al., 2021; con una velocidad de flujo de 1 mL/min, un volumen de inyección de 20 μ L, y leyendo las muestras de naproxeno a una longitud de onda (λ) de 270 nm, como lo mencionan Monser & Darghouth, 2003, y los productos de degradación a una λ de 260 nm, como lo menciona la metodología de Venkatarao et al., 2012; y un tiempo de corrida de 8 minutos.

El equipo CLAR cuenta con un software llamado Breeze, el cual se utilizó para obtener los cromatogramas de cada corrida y calcular el área bajo la curva (ABC) de los picos de los compuestos que se puedan identificar.

6.4. Degradación del fármaco por radiación UV y peróxido de hidrógeno

Los procesos de degradación se llevaron a cabo en un montaje como se muestra en la figura 7. La fuente de radiación UV-C fueron dos lámparas de mercurio marca Philips de 15 W de potencia con λ fija de 254 nm (ver anexo 11.1. Radiación UV y naproxeno), colocadas en la tapa de una cámara oscura, dentro de ella, las soluciones se colocaron en un reactor tipo batch de vidrio con un volumen de 100 mL sobre una parrilla eléctrica, en constante agitación con una barra magnética; los reactores se conectaron en serie a un baño recirculador de agua, de marca Polystat Core-Palmer, para mantener la temperatura a 25 °C.

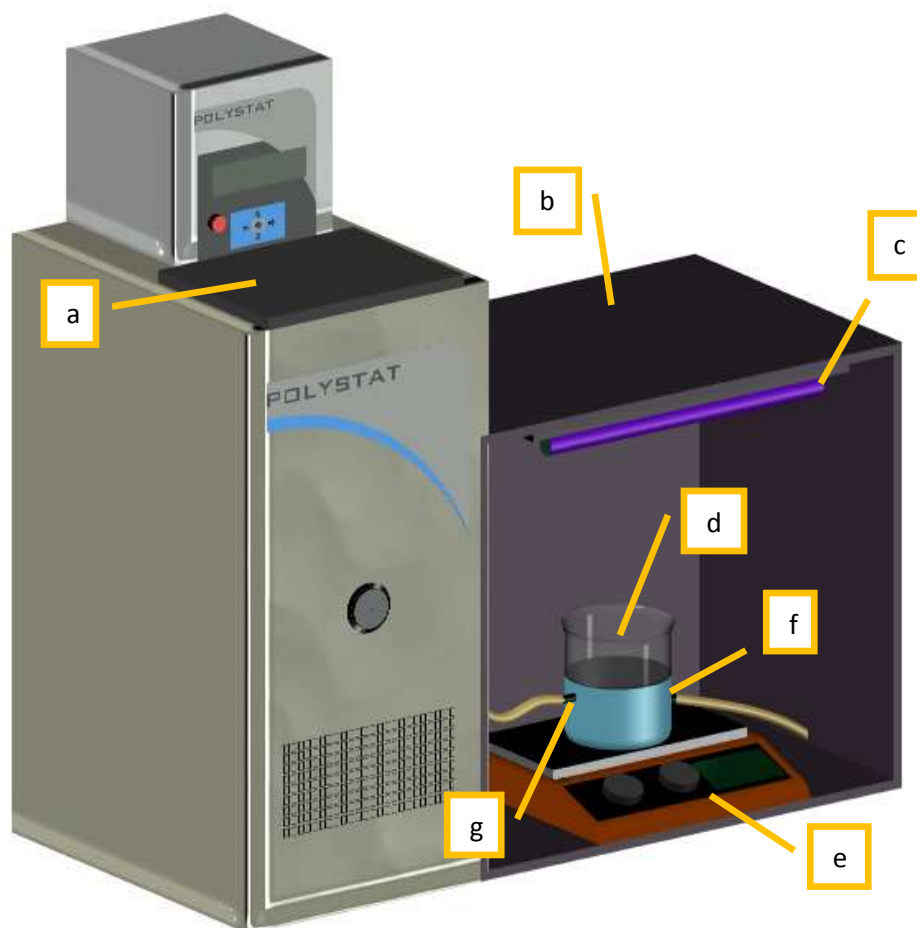


Figura 7. Montaje para las reacciones de degradación por radiación UV y H_2O_2 .

a) Baño recirculador para controlar la temperatura, b) cámara oscura, c) lámpara UV-C, d) reactor con muestra de fármaco en solución, e) parrilla eléctrica para agitación constante con barra magnética, f) entrada y g) salida de agua.

6.4.1. Naproxeno en ausencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno (control)

La solución de 10 mg/L de naproxeno se colocó en el reactor, aislándolo de cualquier tipo de radiación lumínica exterior y peróxido de hidrógeno, se dejó agitar por al menos 30 minutos para homogenizar la mezcla; pasado ese tiempo se procedió a tomar las muestras.

6.4.2. Naproxeno en presencia de radiación UV-C

Otra solución de 10 mg/L de naproxeno se colocó en el reactor, se dejó agitar por 30 minutos sin encender la lámpara, para asegurar la homogenización de la mezcla; después de ese tiempo, se procedió a aplicar radiación UV-C y se comenzó a tomar las muestras.

6.4.3. Naproxeno en presencia de peróxido de hidrógeno y en ausencia de radiación UV-C

Una solución de 10 mg/L de naproxeno se colocó en el reactor, se dejó agitando por media hora, pasando ese tiempo, se adicionaron 0.0335 mL (33.5 μ L) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% de la marca Fermont para obtener una concentración de 100 mg/L, basándose en lo reportado por Park et al., 2021 (100 mg/L = 2.939 mM). Se dejó agitando por otros 5 minutos y se procedió a tomar las muestras.

6.4.4. Naproxeno en presencia de radiación UV-C y peróxido de hidrógeno

De igual manera, la solución de 10 mg/L de naproxeno se dejó agitando 30 minutos en el reactor a oscuras, luego se adicionaron 0.0335 mL de la solución de peróxido de hidrógeno al 30%, se dejó homogenizando por 5 minutos y se encendió la lámpara después de tomar la primera muestra.

6.5. Toma de muestra

En cada experimento, las muestras se tomaron a los 0, 10, 20, 40, 80, 100, 160 minutos, y después cada 24 horas, hasta completar 4 días. Las muestras fueron alícuotas de aproximadamente 2 mL, las cuales se tomaron con una jeringa y se filtraron con una membrana de Nylon con tamaño de poro de 0.45 μ m (acrodisco de marca Agilent), colocándolas en viales ámbar para su posterior análisis en el equipo CLAR.

7. Resultados y discusión

7.1. Resultados

7.1.1. Identificación por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

7.1.1.1. Identificación del naproxeno por CLAR

Para la identificación de naproxeno utilizando un método con CLAR, primero se colocó una muestra de aproximadamente 2 mL de una solución de 100 mg/L de naproxeno disuelto en metanol grado CLAR, leyendo en dos longitudes de onda (270 y 260 nm) obteniendo los cromatogramas de las figuras 8 (270 nm) y 9 (260 nm):

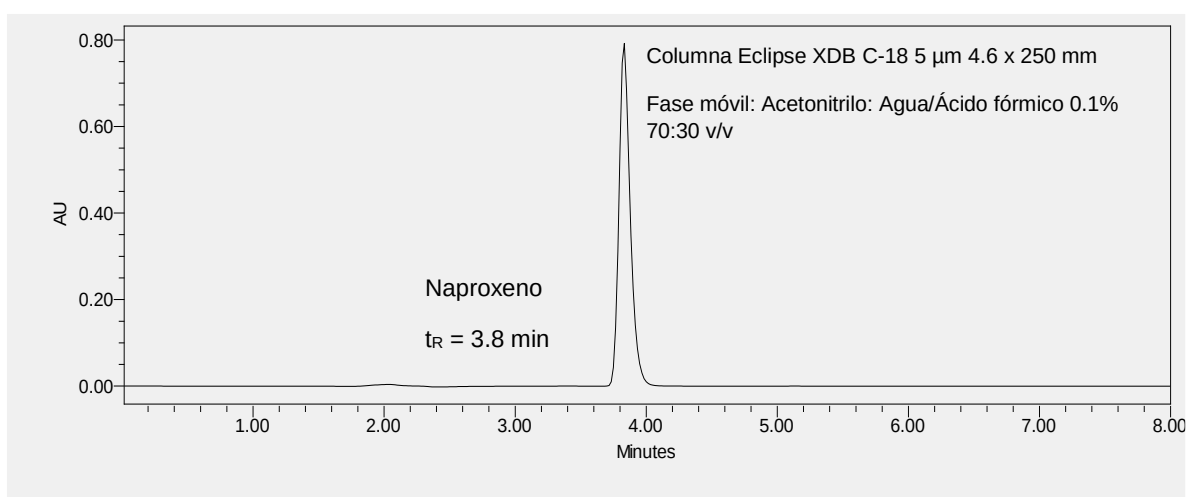


Figura 8. Cromatograma de naproxeno 100 mg/L leído a 270 nm.

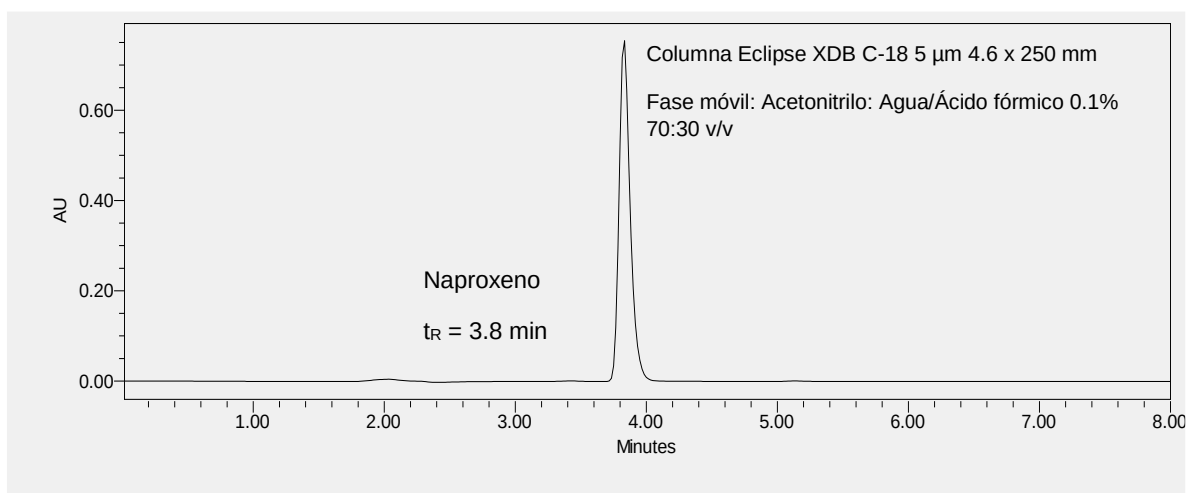


Figura 9. Cromatograma de naproxeno 100 mg/L leído a 260 nm.

Con el software Breeze se obtuvo el área bajo la curva y la altura de los picos mostrados en las figuras 8 y 9; los resultados se muestran en la tabla 6:

Tabla 6. Resultados de la corrida en CLAR de la muestra de solución de naproxeno de 100 mg/L

Nombre	Tiempo de retención (min)	Área	% Área	Altura	Cantidad	Unidades
Naproxeno (260 nm)	3.831	4427540	100	749214	100	mg/L
Naproxeno (270 nm)	3.831	4711738	100	785566	100	mg/L

El tiempo de retención de la muestra se encuentra entre los 3.700 y 3.850 minutos. Con respecto a las longitudes de onda utilizadas, el naproxeno tiene una mayor absorbancia a 270 nm que a 260 nm, observándose un pico mayor en las lecturas con la primera longitud mencionada, como se muestra en la figura 10:

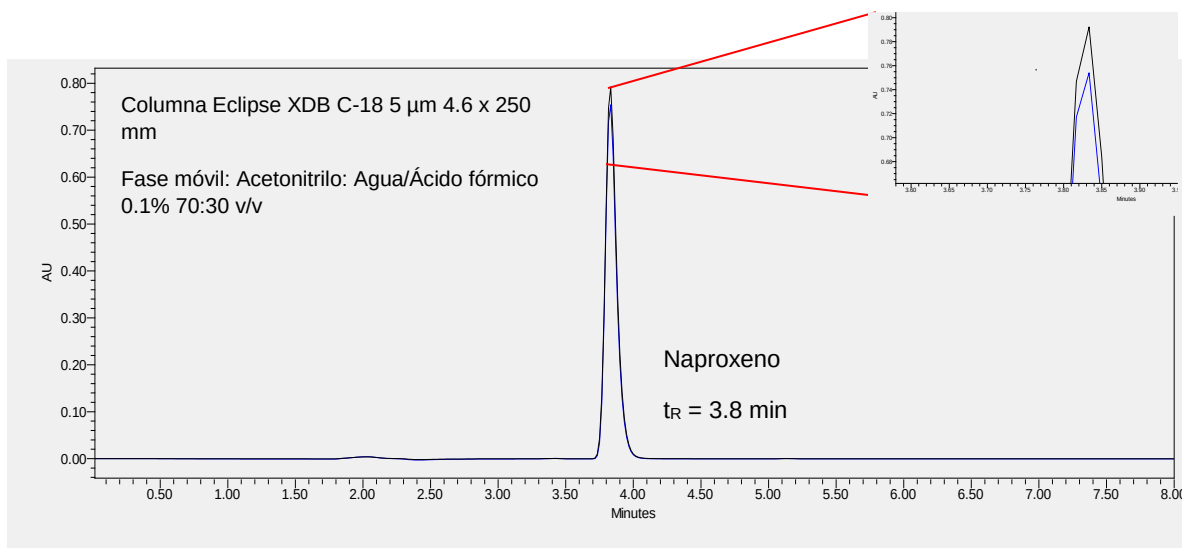


Figura 10. Comparación de los cromatogramas de 270 nm (negro) y 260 nm (azul), con un acercamiento para apreciar la diferencia de los picos.

La longitud de onda de 270 nm será utilizada para cuantificar la concentración de naproxeno.

Para asegurarse que el equipo CLAR detecta concentraciones menores de 100 mg/L, también se leyó una muestra de aproximadamente 2 mL de una solución de 10 mg/L de naproxeno, obteniéndose los cromatogramas mostrados en las figuras 11 y 12:

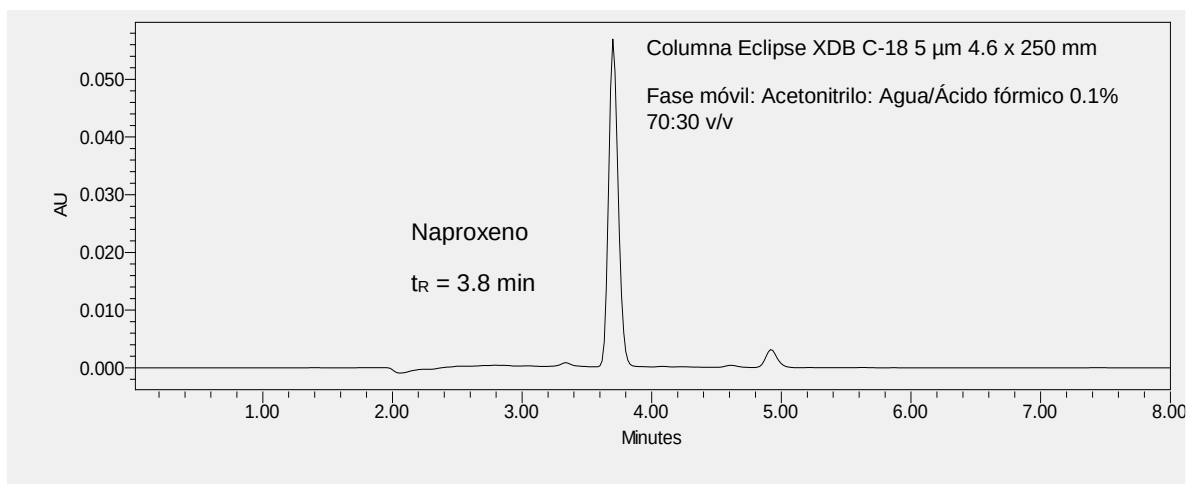


Figura 11. Cromatograma de naproxeno 10 mg/L leído a 270 nm

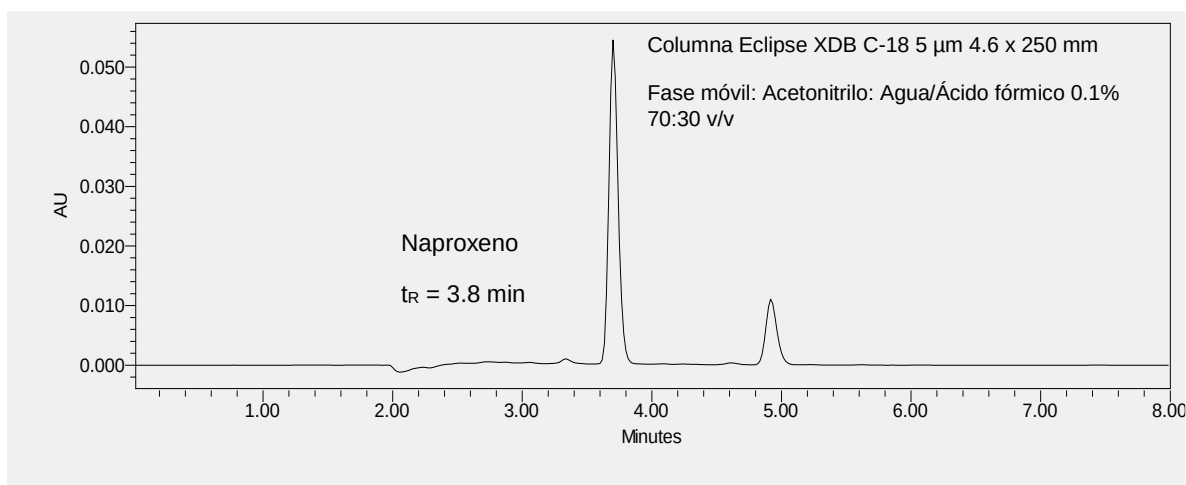


Figura 12. Cromatograma de naproxeno 10 mg/L leído a 260 nm

Para realizar la curva de calibración y las soluciones para degradar, se tomaron alícuotas de la solución stock de naproxeno de 100 mg/L, para ello, se utiliza como solvente agua desionizada, por lo que antes de correr las muestras de las diluciones, se debe tener un blanco con solo agua grado CLAR, para descartar las señales que genere y no confundirlas con productos de degradación o algún posible contaminante, como se muestran en las figuras 13 y 14:

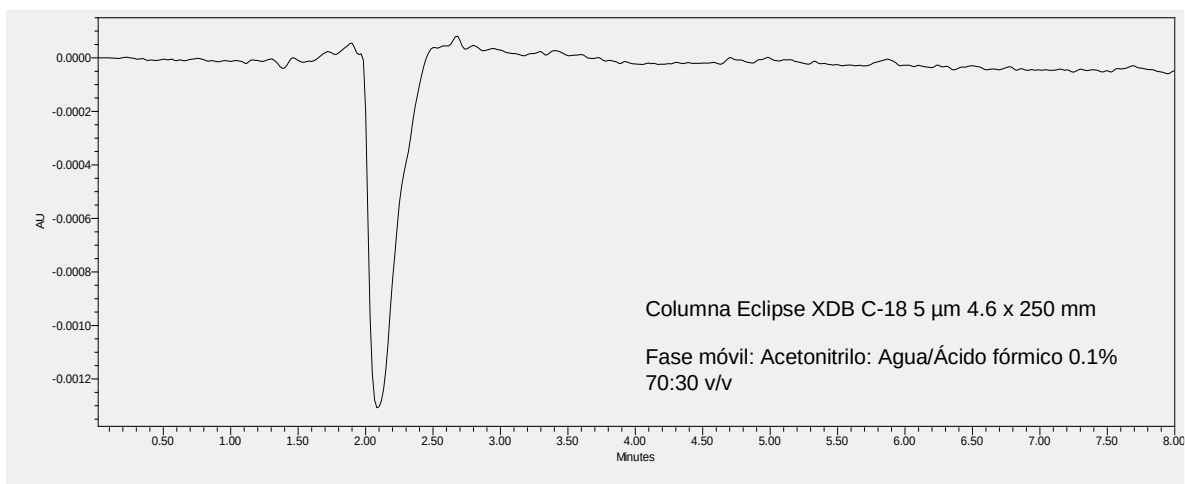


Figura 13. Cromatograma del blanco de agua desionizada leído a 270 nm

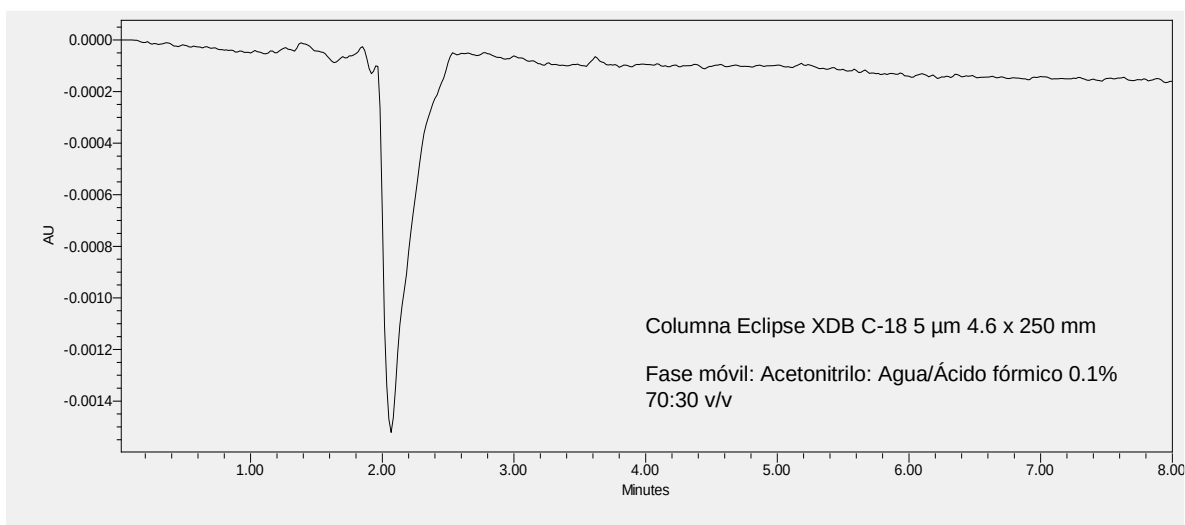


Figura 14. Cromatograma del blanco de agua desionizada leído a 260 nm

7.1.1.2. Curva de calibración

Se tomaron 5 puntos para la curva patrón, graficando los promedios de las áreas de las concentraciones de 1, 2, 4, 6 y 8 mg/L que se prepararon por triplicado. En la tabla 7, se muestran los resultados:

Tabla 7. Curva de calibración de naproxeno.

Concentración (mg/L)	Tiempo de retención (min)	Área bajo la curva (ABC)	Promedio de áreas bajo la curva	Coeficiente de variación (CV<1.5)
1	3.728	68308	56478.3333	0.1939
	3.724	54432		
	3.722	46695		
2	3.721	71729	95194.6667	0.2564
	3.72	93405		
	3.722	120450		
4	3.717	133803	140726	0.1340
	3.707	126307		
	3.705	162068		
6	3.704	178798	196510	0.0849
	3.704	198822		
	3.704	211910		
8	3.703	224826	237795.3333	0.1422
	3.703	212392		
	3.705	276168		

- Cromatogramas de 1 mg/L

Las figuras 15, 16 y 17 muestran las corridas de la solución de naproxeno de 1 mg/L que se realizó por triplicado:

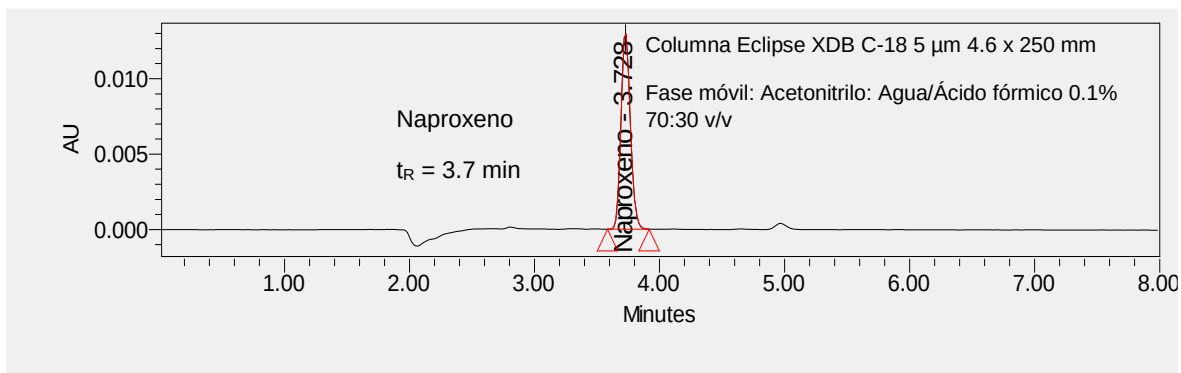


Figura 15. Cromatograma de la solución 1 de 1 mg/L

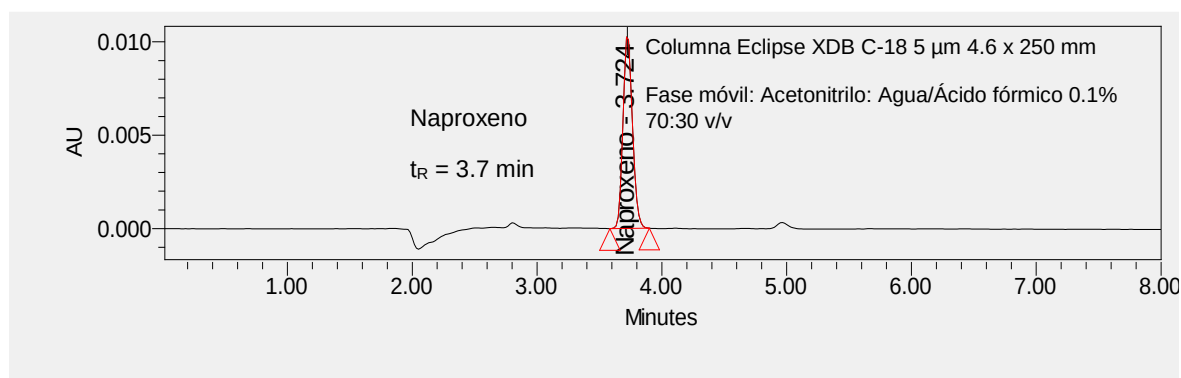


Figura 16. Cromatograma de la solución 2 de 1 mg/L

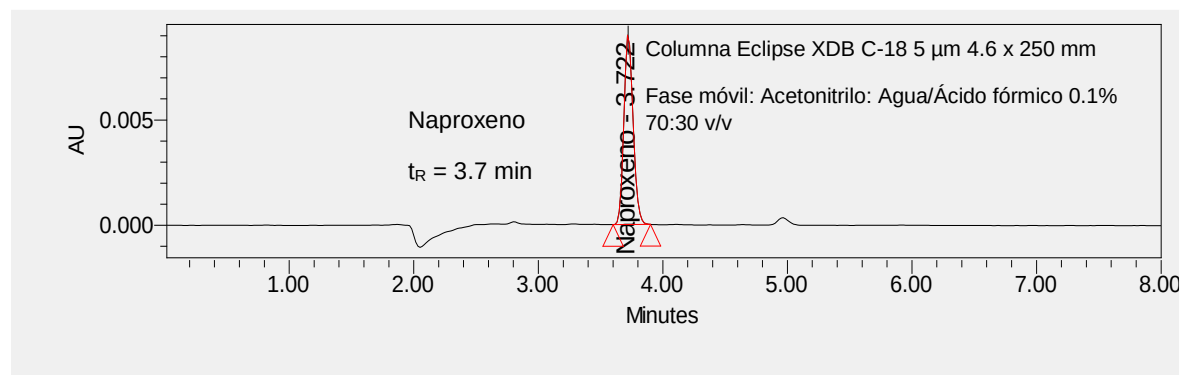


Figura 17. Cromatograma de la solución 3 de 1 mg/L

- Cromatogramas de 2 mg/L

Las figuras 18, 19 y 20 muestran las corridas de la solución de naproxeno de 2 mg/L que se realizó por triplicado:

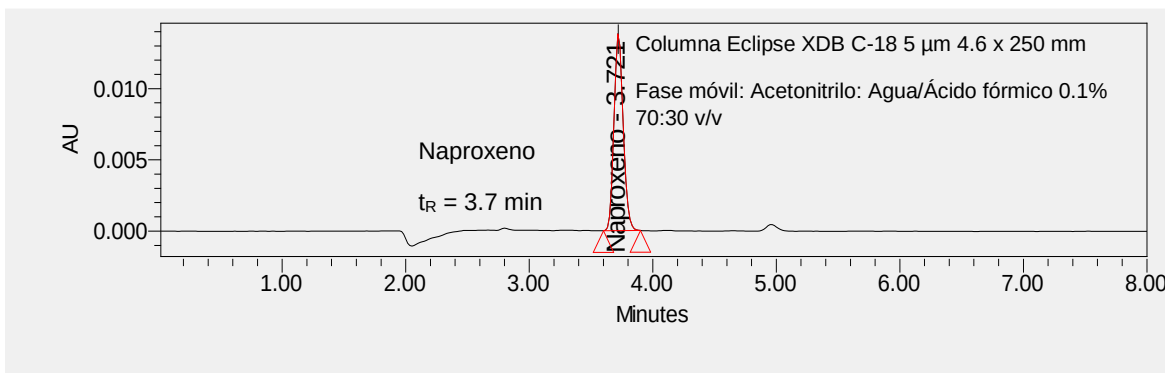


Figura 18. Cromatograma de la solución 1 de 2 mg/L

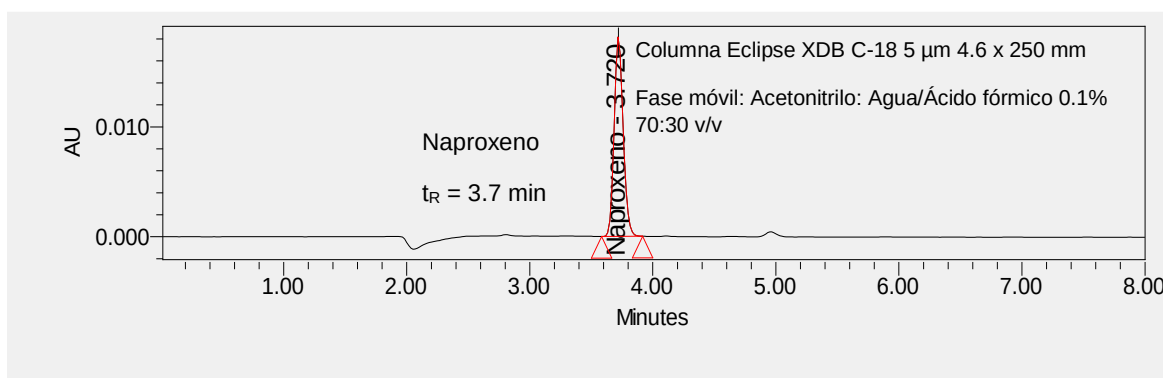


Figura 19. Cromatograma de la solución 2 de 2 mg/L

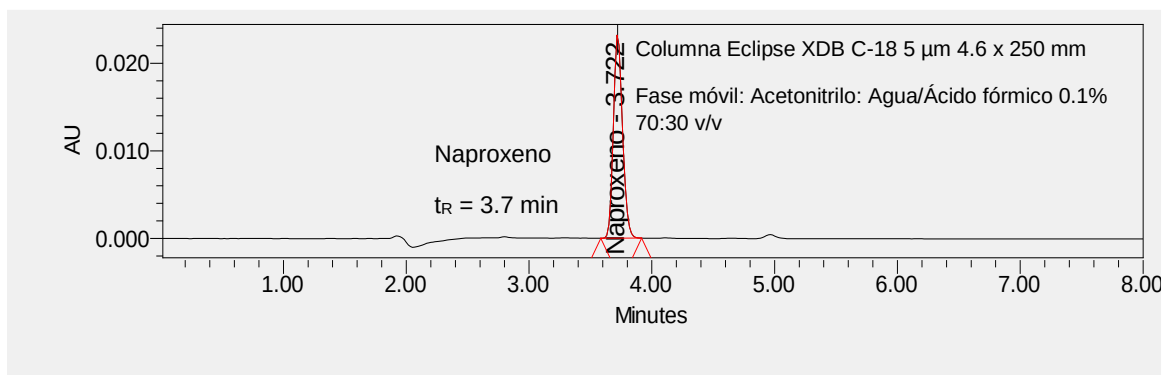


Figura 20. Cromatograma de la solución 3 de 2 mg/L

- Cromatogramas de 4 mg/L

Las figuras 21, 22 y 23 muestran las corridas de la solución de naproxeno de 4 mg/L que se realizó por triplicado:

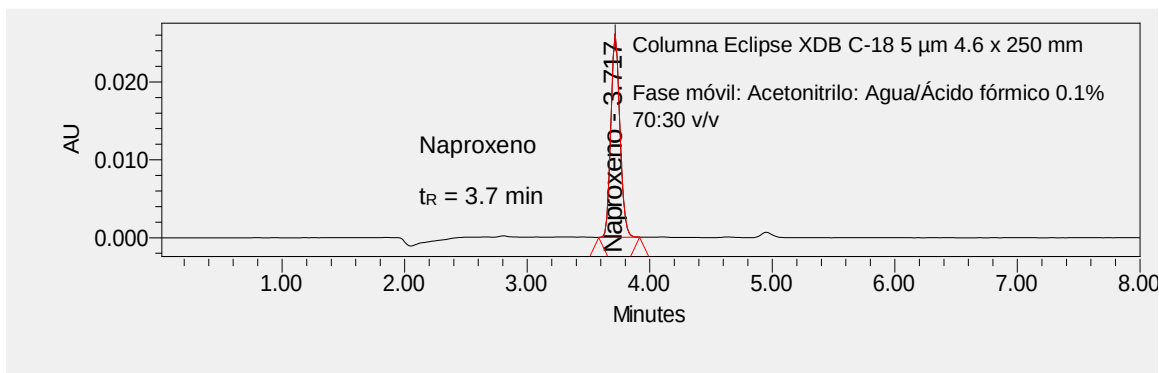


Figura 21. Cromatograma de la solución 1 de 4 mg/L

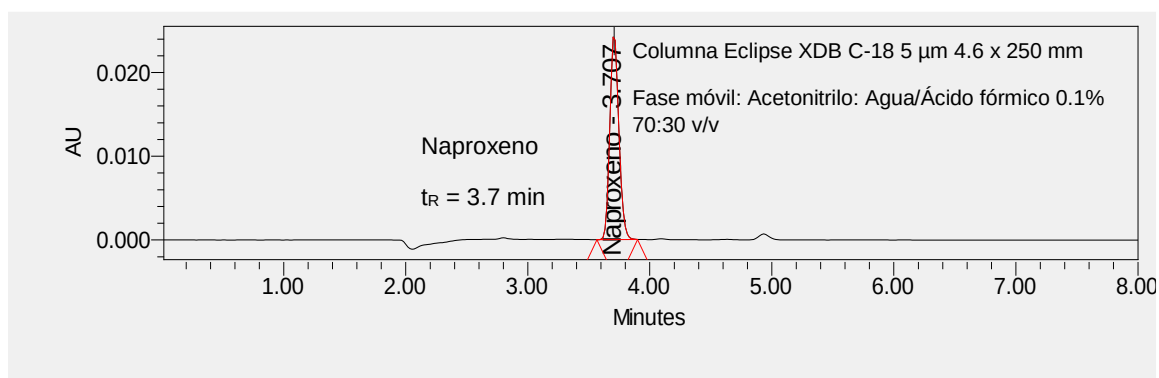


Figura 22. Cromatograma de la solución 2 de 4 mg/L

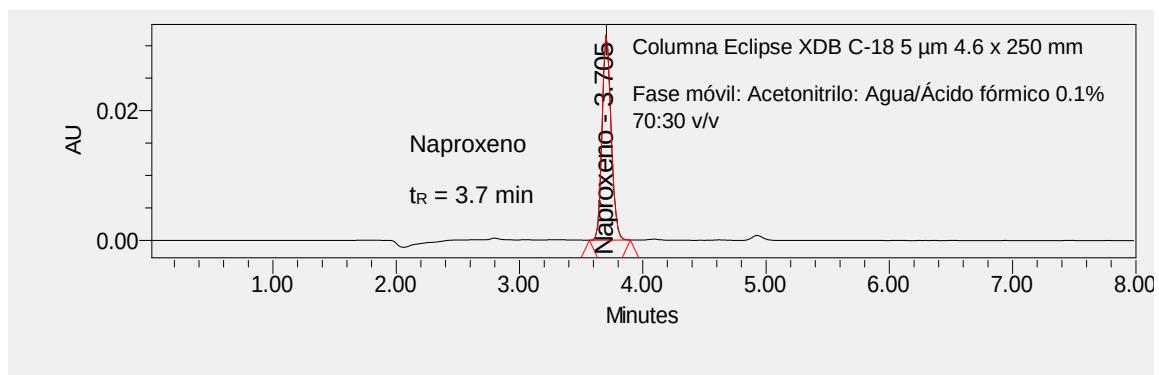


Figura 23. Cromatograma de la solución 3 de 4 mg/L

- Cromatogramas de 6 mg/L

Las figuras 24, 25 y 26 muestran las corridas de la solución de naproxeno de 6 mg/L que se realizó por triplicado:

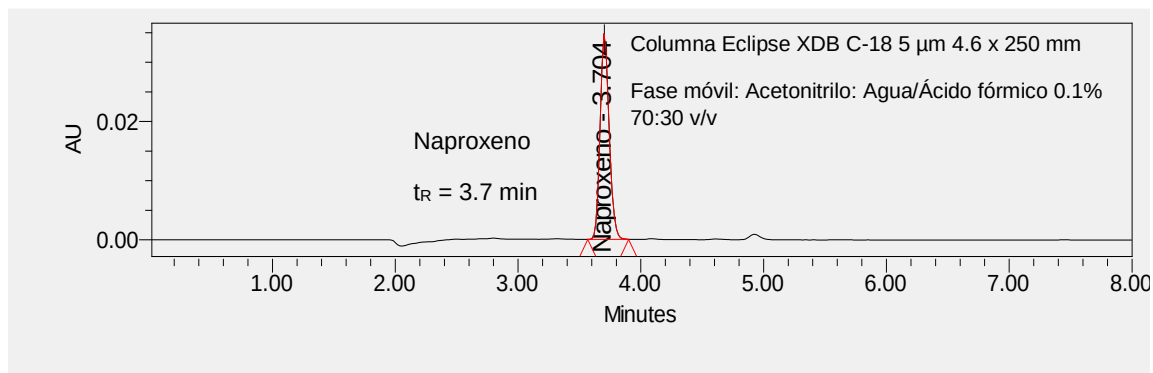


Figura 24. Cromatograma de la solución 1 de 6 mg/L

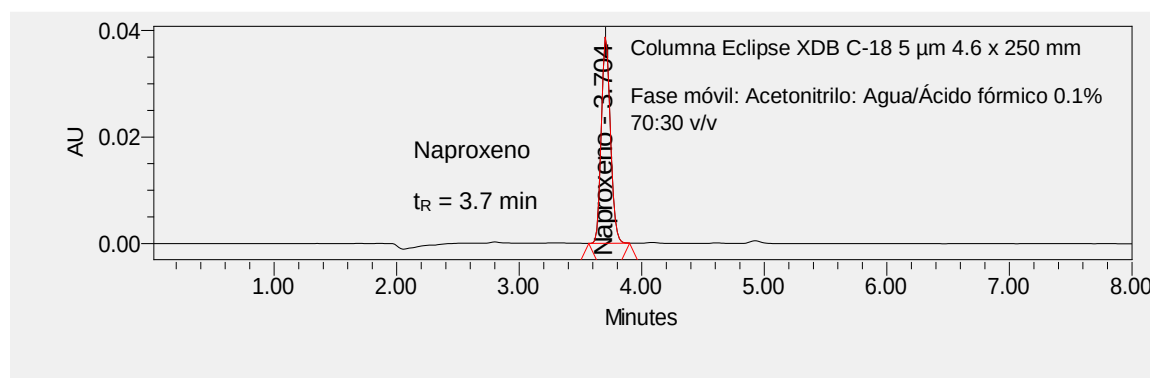


Figura 25. Cromatograma de la solución 2 de 6 mg/L

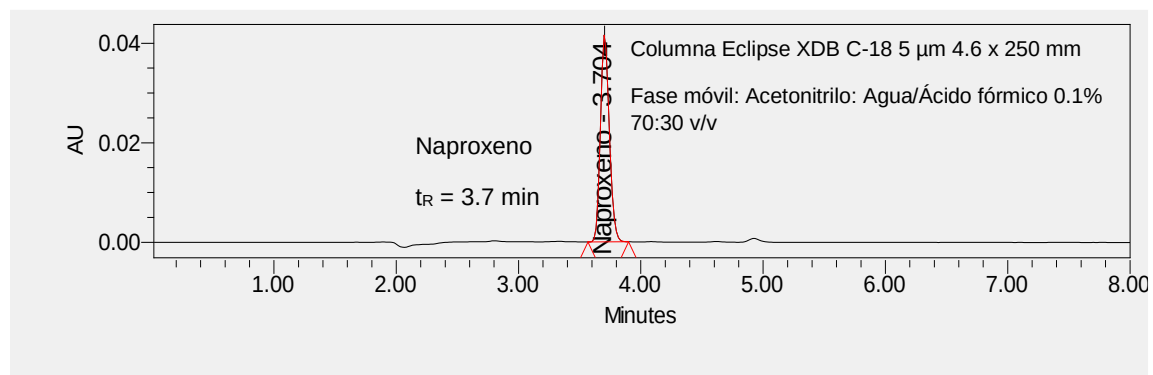


Figura 26. Cromatograma de la solución 3 de 6 mg/L

- Cromatogramas de 8 mg/L

Las figuras 27, 28 y 29 muestran las corridas de la solución de naproxeno de 8 mg/L que se realizó por triplicado:

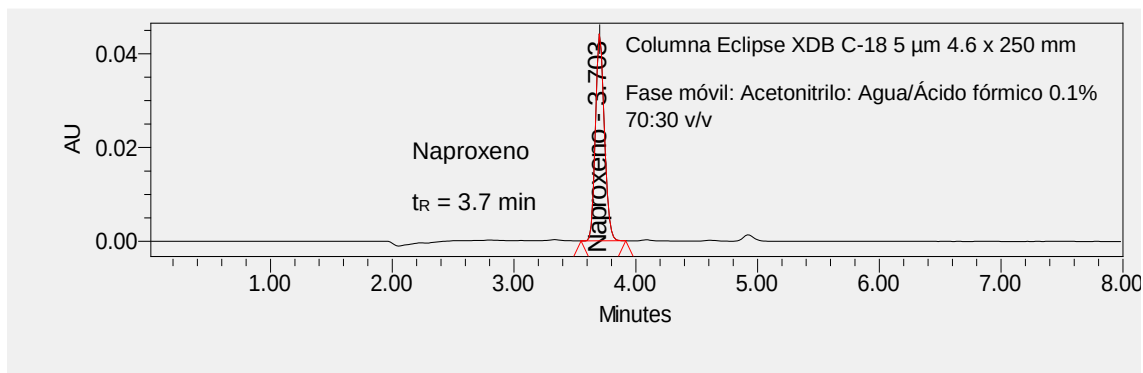


Figura 27. Cromatograma de la solución 1 de 8 mg/L

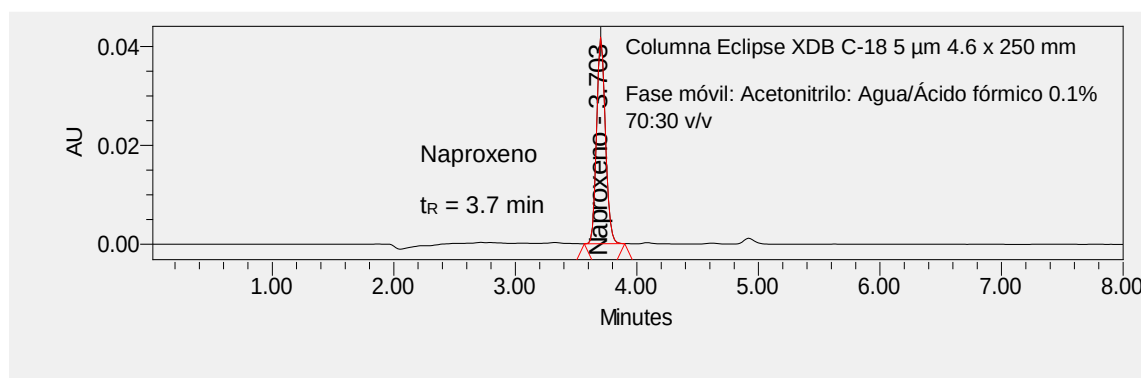


Figura 28. Cromatograma de la solución 2 de 8 mg/L

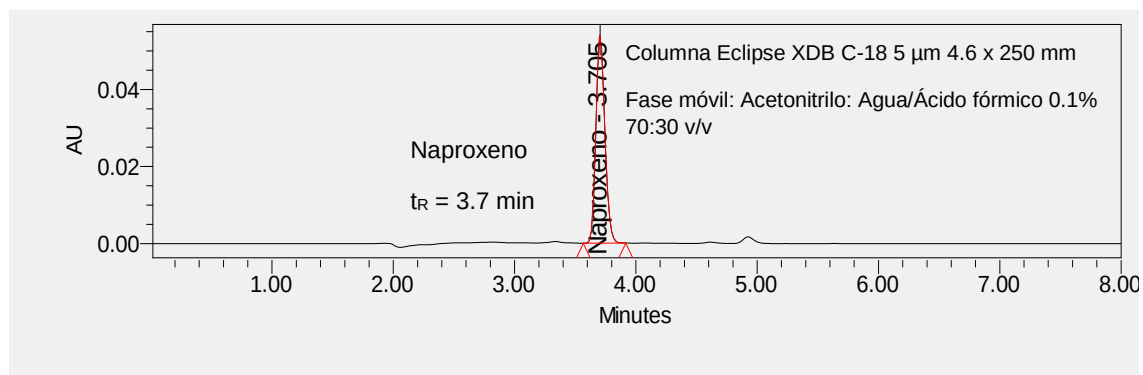


Figura 29. Cromatograma de la solución 3 de 8 mg/L

En la gráfica 1 se colocaron los datos de la tabla 7 para obtener la curva de calibración de naproxeno junto con la ecuación de regresión lineal.

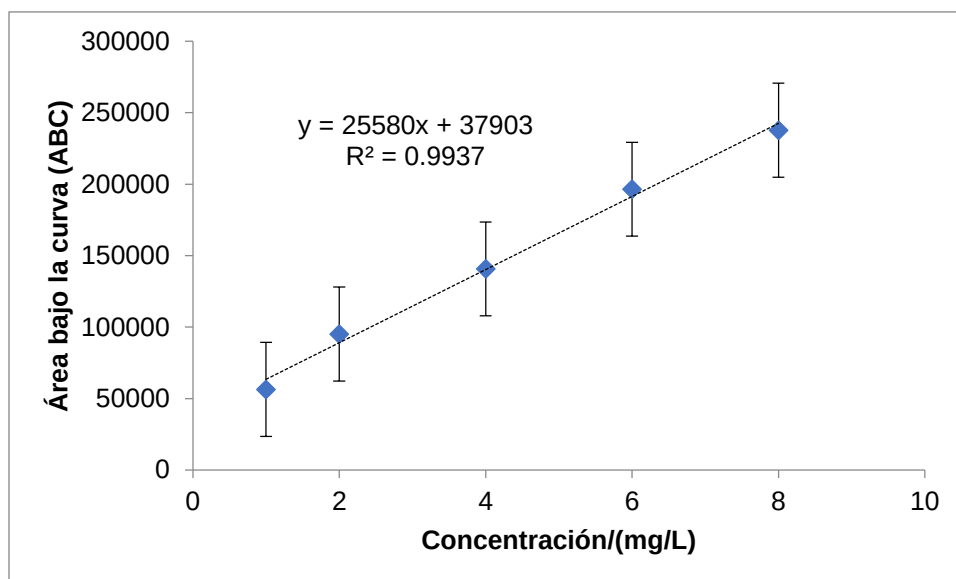


Gráfico 1. Curva de calibración de naproxeno.

Ecuación de regresión lineal: $ABC = 25580 C + 37903$ (Ecuación 48)

Coeficiente de correlación: $r^2 = 0.9937$

Debido a las variaciones de temperatura ambiental, del automuestreador, de la fase móvil y de la columna se observaron variaciones en las áreas bajo la curva, afectando los cálculos para obtener el valor de la concentración con la curva de calibración, por lo que se consideró el valor de la solución de 10 mg/L, preparada volumétricamente a partir de la solución stock como punto de referencia para el cálculo de las concentraciones de las muestras considerando su variación de área bajo la curva.

7.1.1.3. Identificación de posibles productos de degradación del naproxeno por CLAR

Durante los experimentos de degradación, se observó la formación de un producto de degradación muy bien definido y separado del pico de naproxeno, el cual se denominó como X1 (molécula sin identificar), siendo la longitud de onda de 260 nm, aquella en donde presentó mayor absorbancia. En la figura 30 se muestra un cromatograma donde se puede apreciar el pico del producto de degradación que aparece después del pico de naproxeno:

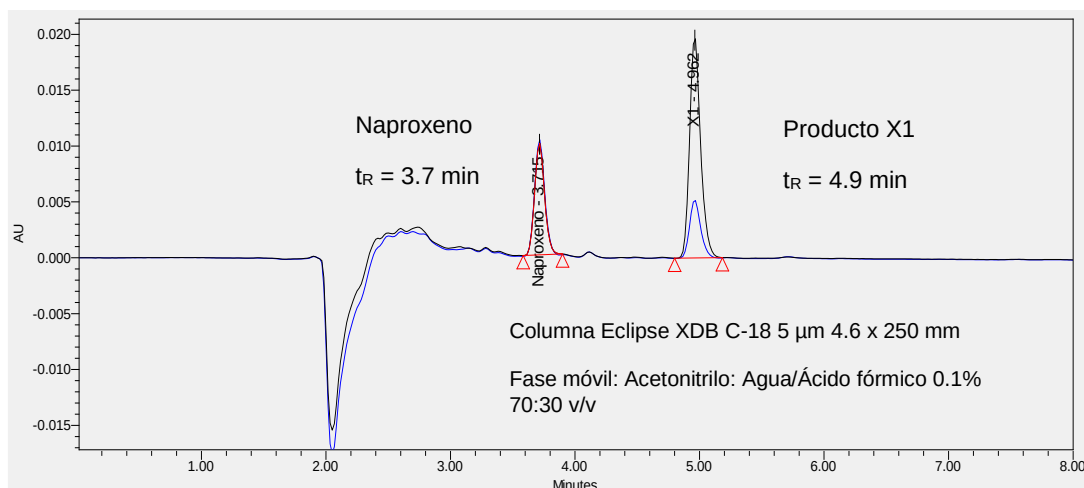


Figura 30. Cromatogramas empalmados de una muestra del proceso de degradación de naproxeno con radiación UV-C y H₂O₂, tomada a las 24 h, leídas a 270 nm (azul) y 260 nm (negro)

En la tabla 8 se muestran los datos obtenidos a partir del cromatograma mostrado en la figura 30:

Tabla 8. Comparación de áreas bajo la curva en distintas longitudes de onda.

Longitud de onda (nm)	Compuesto	Tiempo de retención (min)	Área bajo la curva (ABC)
260	Naproxeno	3.715	55744
	X1	4.962	121158
270	Naproxeno	3.715	61245
	X1	4.962	32588

Como se observa en la figura 30 y en la tabla 8, la lectura de X1 a 260 nm tiene una mayor área en comparación con la lectura a 270 nm, por lo que los datos obtenidos en la primera λ son los que utilizarán para el análisis de resultados.

7.1.2. Cinética de degradación de naproxeno con radiación UV y peróxido de hidrógeno

Las degradaciones del naproxeno se realizaron con 3 métodos distintos de oxidación avanzada: oxidación catalítica con H_2O_2 , fotólisis directa y fotólisis con H_2O_2 ; más un “control” sin exponerlo a radiación ni a catalizadores, para comprobar que la degradación del fármaco es debida a la acción de la radiación UV-C y del peróxido de hidrógeno. Todos se llevaron a cabo a una temperatura de 25 °C. Los resultados se muestran a continuación y al final de esta sección se mostrarán todos en la gráfica 1.

- Solución control

En las figuras 31 y 32, se muestran los cromatogramas de muestras tomadas de la solución control a las 0, 24, 48, 72 y 96 horas, junto con el blanco de agua desionizada para que puede apreciarse el cambio de concentración de naproxeno y la aparición del producto de degradación X1.

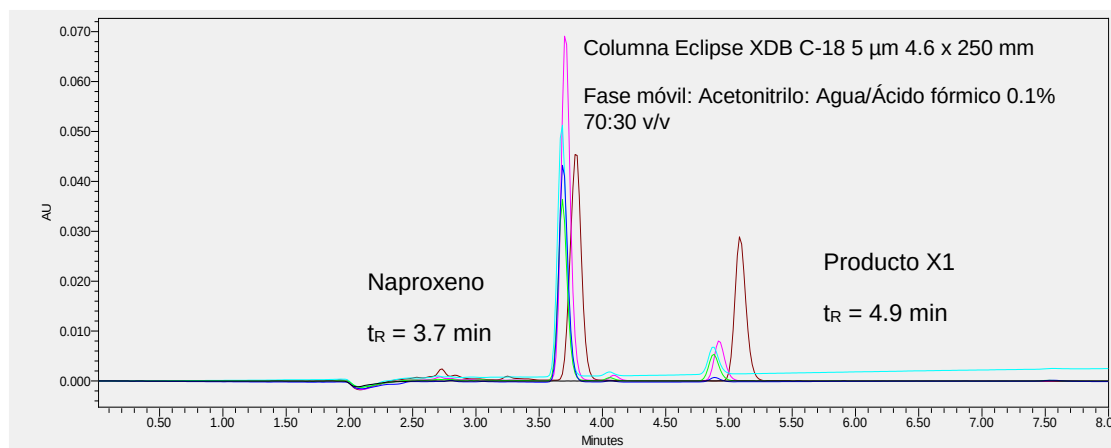


Figura 31. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución control tomadas a las 0 (azul), 24 (verde), 48 (celeste), 72 (rosa) y 97 horas (café), leídas a 270 nm

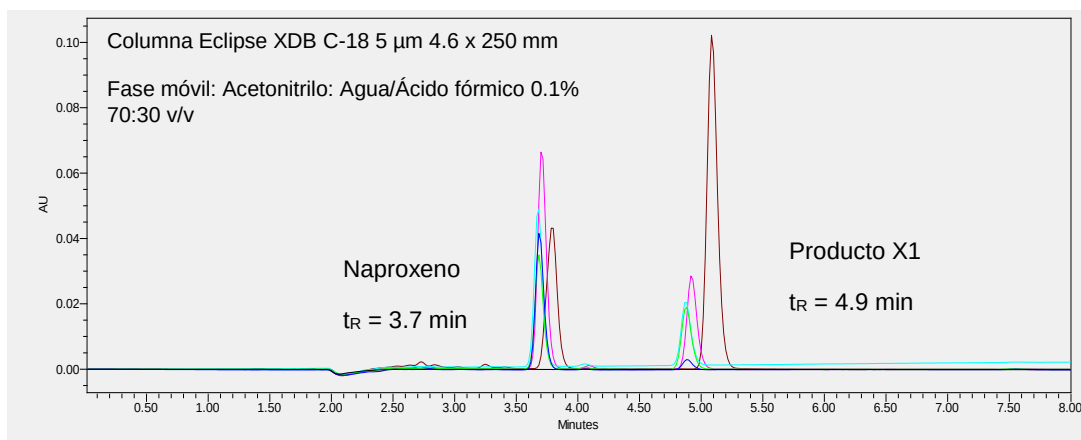


Figura 32. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución control tomadas a las 0 (azul), 24 (verde), 48 (celeste), 72 (rosa) y 97 horas (café), leídas a 260 nm

En la tabla 9 se colocaron las áreas bajo la curva de los cromatogramas de las muestras tomadas desde 0 hasta 5920 minutos (0 a 99 horas) y la concentración de naproxeno de cada una, estos datos aparecen en la gráfica 2 para compararse con los resultados de los demás experimentos:

Tabla 9. Resultados de la solución control de naproxeno sin exposición a radiación UV-C y H_2O_2 .

Tiempo (min)	ABC de NPX	Concentración (mg/L)
0	220645	10.0000
10	222146	10.0680
20	242791	11.0037
40	249007	11.2854
80	231527	10.4932
100	231681	10.5002
160	216865	9.8287
1360	90924	4.1208
1420	183439	8.3138
1480	223754	10.1409
2800	238667	10.8168
2860	255596	11.5840
2920	289641	13.1270

4240	357537	16.2042
4300	361022	16.3621
4360	334090	15.1415
4420	356565	16.1601
5800	284585	12.8979
5860	345980	15.6804
5920	363671	16.4822

En este experimento, la concentración de naproxeno no presenta grandes cambios, hasta el minuto 160, donde disminuye un poco. Al día siguiente, en el minuto 1360 se observa una disminución por debajo de la mitad de la concentración inicial, lo cual significa que el fármaco está sufriendo algún proceso de degradación, pero 1 hora después vuelve a aumentar la concentración, alcanzando valores cercanos a la concentración inicial y en los tiempos siguientes, sigue aumentando, observándose valores mayores a la concentración inicial, sugiriendo que no se trataría de naproxeno, sino de un producto de degradación con un tiempo de retención y una estructura química muy similar a la del fármaco.

- Fotólisis directa

En las figuras 33 y 34, se muestran los cromatogramas de muestras tomadas a los 0 y 40 minutos, 24, 48, 72 y 94 horas de la solución expuesta a radiación UV-C junto con el blanco de agua desionizada para que puede apreciarse el cambio de concentración de naproxeno y la aparición del producto de degradación X1.

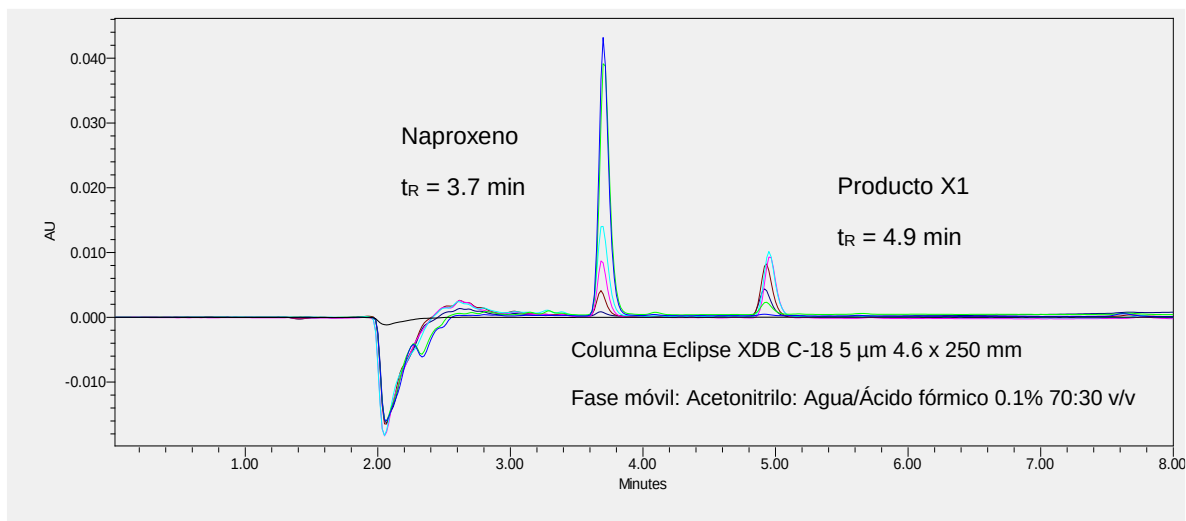


Figura 33. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm

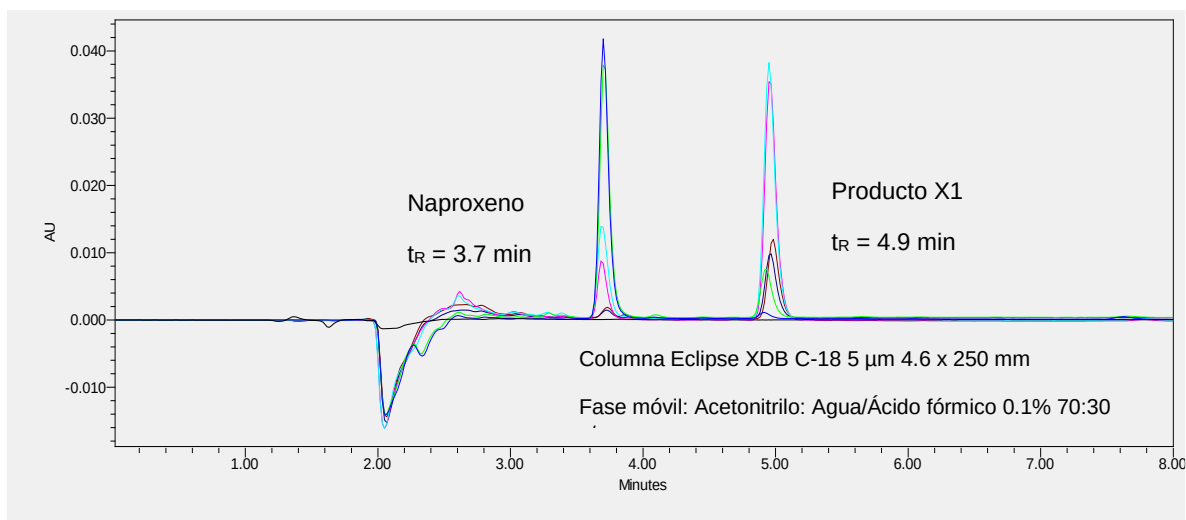


Figura 34. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm

En la tabla 10 se colocaron las áreas bajo la curva de los cromatogramas de las muestras tomadas desde 0 hasta 5740 minutos (0 a 94 horas) y la concentración de naproxeno de cada una, estos datos aparecen en la gráfica 2 para compararse con los resultados de los demás experimentos:

Tabla 10. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a radiación UV-C.

Tiempo (min)	ABC NPX	Concentración (mg/L)
0	224206	10.0000
10	233913	10.4330
20	215452	9.6096
40	213036	9.5018
80	194162	8.6600
100	177450	7.9146
160	156750	6.9913
1360	95488	4.2589
1420	13871	0.6187
1480	13042	0.5817
2740	9749	0.4348
2860	8614	0.3842
4180	5866	0.2616
4300	20049	0.8942
5620	175224	7.8153
5740	177230	7.9048

En este experimento, la concentración del naproxeno disminuye rápidamente, lo cual pone en evidencia que el fármaco es degradado en bajo fotólisis. Sin embargo, en el minuto 4300, la concentración comienza a subir, probablemente por un producto de degradación con el mismo tiempo de retención y una estructura muy similar a la del naproxeno.

La cinética de degradación de este experimento se muestra en la sección 7.1.2.1. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C (fotólisis directa).

- Oxidación con H_2O_2

En las figuras 35 y 36 se muestran los cromatogramas de las muestras tomadas a los 0 y 40 minutos, 24, 48, 72 y 94 horas de la reacción de naproxeno y peróxido de hidrógeno, junto con el blanco de agua desionizada para apreciar el cambio de concentración de naproxeno y la aparición del producto X1.

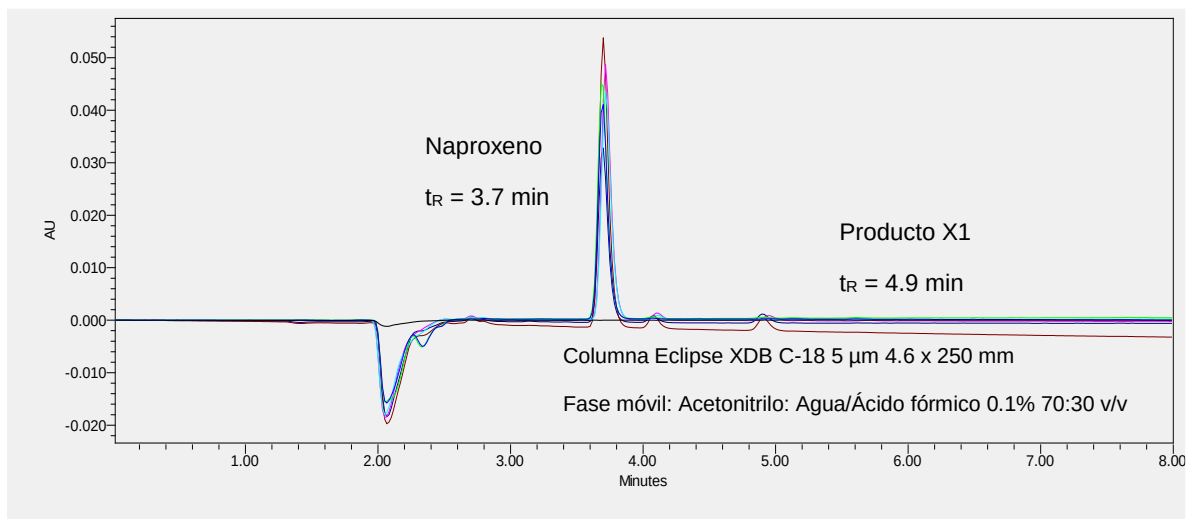


Figura 35. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm

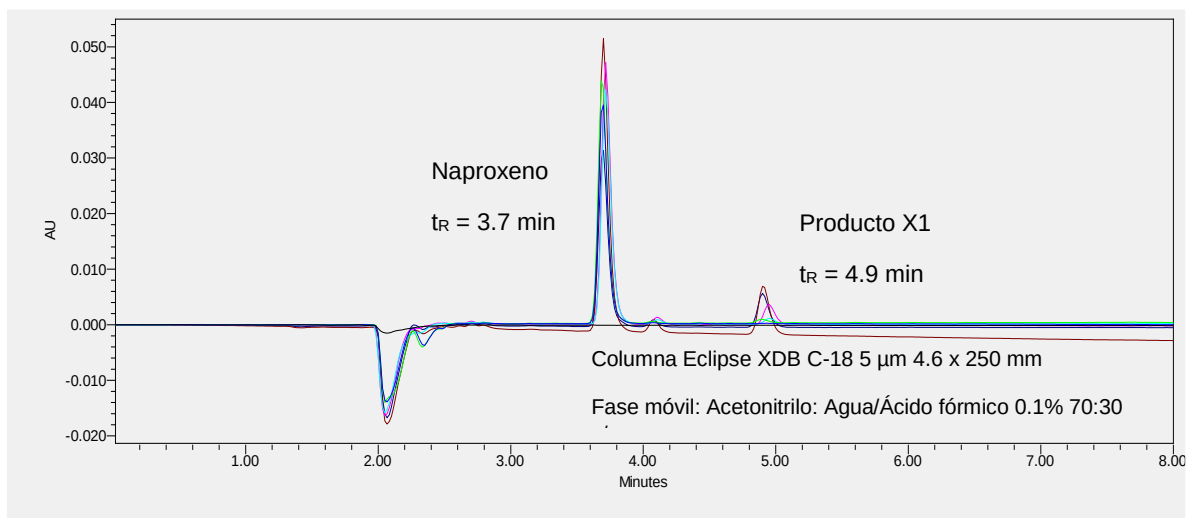


Figura 36. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 40 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm

En la tabla 11 se colocaron las áreas bajo la curva de los cromatogramas de las muestras tomadas desde 0 hasta 5740 minutos (0 a 94 horas) y la concentración de naproxeno de cada una, estos datos aparecen en la gráfica 2 para compararse con los resultados de los demás experimentos:

Tabla 11. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a H_2O_2 .

Tiempo (min)	ABC NPX	Concentración (mg/L)
0	215180	10.0000
10	222014	10.3176
20	232605	10.8098
40	234884	10.9157
80	234125	10.8804
100	242880	11.2873
160	238007	11.0608
1360	195117	9.0676
1420	228106	10.6007
1480	245639	11.4155
2740	228331	10.6112
2860	256110	11.9021
4180	301383	14.0061
4300	287004	13.3379
5620	175224	8.1431
5740	177230	8.2364

En este experimento, la concentración del naproxeno sube y baja repetidas veces, hasta los 5620 min, donde comienza a degradarse el fármaco. Se debe tomar en cuenta que el H_2O_2 no exhibe buenas propiedades oxidantes por sí mismo por lo que se deben utilizar otras condiciones para acelerar las reacciones de oxidación (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019) ya que el reactivo puede sufrir reacciones secundarias y disminuir la eficiencia del proceso (ver anexo 11.3. Reacciones secundarias del peróxido de hidrógeno), por esta razón es la que la concentración del naproxeno comienza a disminuir hasta el cuarto día.

- Fotólisis con H_2O_2

En las figuras 37 y 38 se muestran los cromatogramas de las muestras tomadas a los 0 y 100 minutos, 24, 48, 72 y 94 horas de la reacción de naproxeno con radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, junto con el blanco de agua desionizada para apreciar el cambio de concentración de naproxeno y la aparición del producto X1.

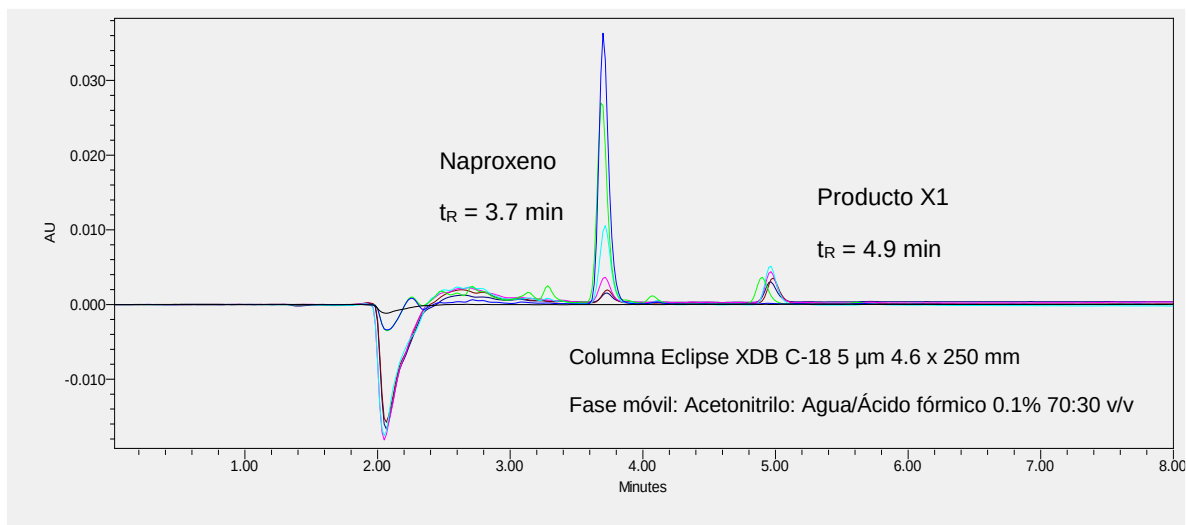


Figura 37. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul), 100 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 270 nm

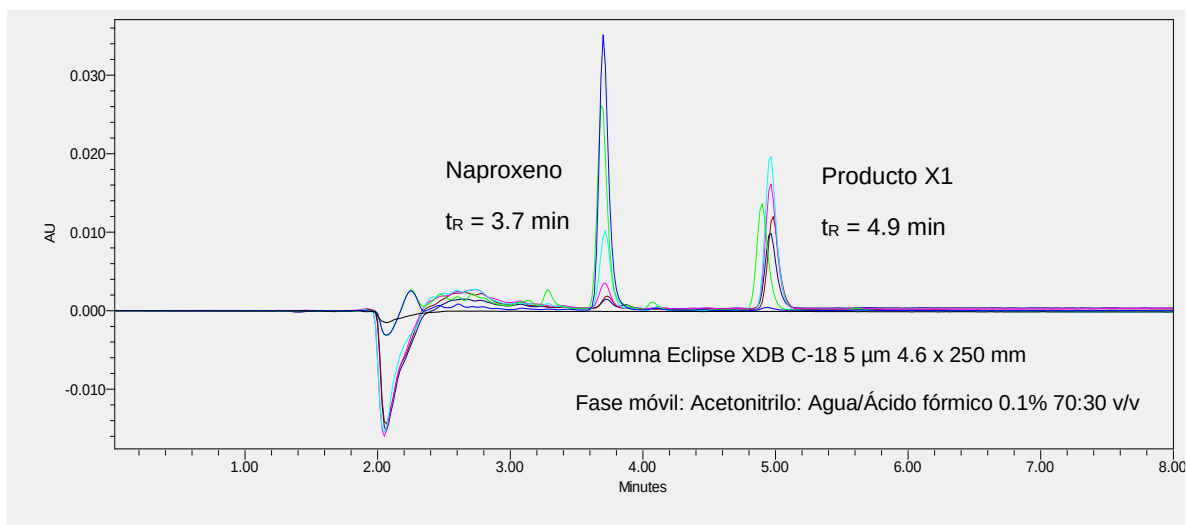


Figura 38. Cromatogramas del blanco de agua desionizada (negro) y de las muestras de la solución expuesta a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, tomadas a los 0 (azul),

100 minutos (verde), 24 (celeste), 48 (rosa), 72 (café) y 94 horas (morado), leídas a 260 nm

En la tabla 12 se colocaron las áreas bajo la curva de los cromatogramas de las muestras tomadas desde 0 hasta 5740 minutos (0 a 94 horas) y la concentración de naproxeno de cada una, estos datos aparecen en la gráfica 2 para compararse con los resultados de los demás experimentos:

Tabla 12. Resultados del estudio de degradación de naproxeno en solución por exposición a radiación UV-C y H₂O₂.

Tiempo (min)	ABC NPX	Concentración (mg/L)
0	189571	10.0000
10	186806	9.8541
20	181815	9.5909
40	178381	9.4097
80	157286	8.2969
100	150680	7.9485
160	148502	7.8336
1360	94520	4.9860
1420	61245	3.2307
1480	43543	2.2969
2740	30152	1.5905
2860	20201	1.0656
4180	14714	0.7762
4300	10275	0.5420
5620	7506	0.3959

En este experimento, la concentración de naproxeno disminuye rápidamente, al igual que en el experimento de la fotólisis directa, por lo que en estas condiciones se promueve su degradación.

La cinética de degradación de este experimento se muestra en la sección 7.1.2.2. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno.

Los resultados de las tablas 9, 10, 11 y 12 se colocaron en la gráfica 2 para apreciar una mejor comparación del comportamiento de la concentración de naproxeno en las distintas condiciones a las que fue sometido:

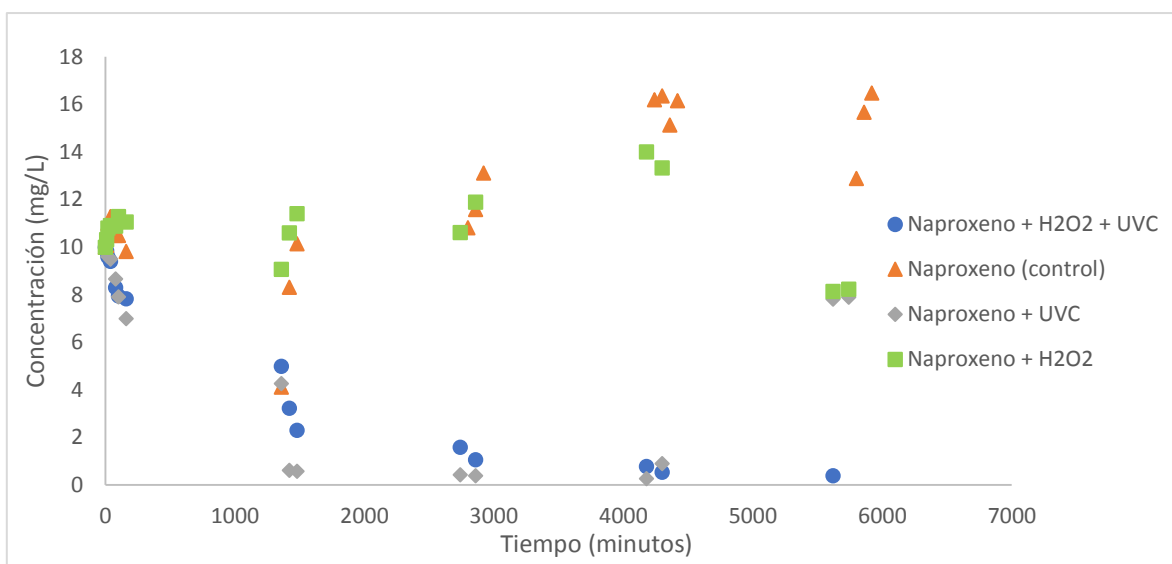


Gráfico 2. Perfil de degradación de naproxeno bajo diferentes condiciones.

Como se puede observar en el gráfico 2, la concentración de naproxeno en los experimentos de exposición a radiación UV-C y en el de la combinación de radiación UV-C y H₂O₂, va disminuyendo rápidamente. En el último no existe un aumento de la concentración a diferencia del primero, donde comienza a aumentar alrededor de los 4300 min, posiblemente por un producto de degradación con el mismo tiempo de retención del naproxeno.

Con respecto a los experimentos con solo H₂O₂ y la solución control, la concentración de naproxeno sube y baja, posiblemente por la presencia de productos de degradación muy inestables con el mismo tiempo de retención del naproxeno. Otra posible explicación sería la hidrofobicidad del fármaco, aunque se haya preparado en solución con metanol y tomado una alícuota para disolverla en agua desionizada, y estando en agitación constante, nunca hubo una completa homogenización, y por eso, en unas muestras se detectaban concentraciones altas y en otras bajaba. Por estas razones no fue posible determinar el comportamiento cinético de estos dos experimentos. Con respecto a los experimentos de degradación del naproxeno con fotólisis y la combinación de fotólisis y H₂O₂, si fue posible determinar su comportamiento cinético, como se mostrará a continuación.

Para determinar el orden de reacción, se utilizó el método diferencial para obtener una aproximación del orden de reacción, y el método integral para obtener el orden de reacción real, tomando como criterio de aceptación el valor del coeficiente de correlación (R^2) más cercano a 1.

Con las ecuaciones obtenidas de los modelos correspondientes al orden de la reacción, se puede obtener k (valor de la pendiente), pero en los experimentos con peróxido de hidrógeno se considera su concentración como constante (el cambio de concentración es despreciable con respecto al cambio de concentración del naproxeno) por ser un reactivo en exceso, por lo que la k obtenida es una constante aparente (k_{ap}) (Fogler, 2008), por lo que, se estará tratando con pseudo-orden de reacción, en vez de orden de reacción.

7.1.2.1. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C (fotólisis directa)

- Método diferencial

Se utilizó el software Polymath para obtener una aproximación del orden de reacción con una regresión polinomial de grado 5, en la tabla 13 se muestra el modelo obtenido:

Tabla 13. Regresión polinomial de grado 5 para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C.

	a5	a4	a3	a2	a1	a0
Coeficientes	-1.0711E-15	9.8967E-12	-3.1027E-08	4.0303E-05	-0.0248	10.2358
Desviación estándar	8.3099E-16	7.2711E-12	2.0683E-08	2.2499E-05	0.0099	0.6209
R², SE (y)	0.9647	1.0628	-----	-----	-----	-----
95% conf. int.	1.9653E-15	1.7196E-11	4.8916E-08	5.3211E-05	0.0233	1.4684
Varianza	1.1296					
Suma de cuadrados	7.9070					
Modelo	$C = a5 * \text{Tiempo}^5 + a4 * \text{Tiempo}^4 + a3 * \text{Tiempo}^3 + a2 * \text{Tiempo}^2 + a1 * \text{Tiempo} + a0$					

Con la ecuación anterior se obtuvieron los datos de dC/dt , con los cuales se calculó su logaritmo natural junto con el logaritmo natural de la concentración de naproxeno, para obtener una regresión lineal, mostrándose en la tabla 14 los resultados:

Tabla 14. Regresión lineal con datos de dC/dt para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C.

Tiempo (min)	dC/dt	Concentración (mg/L)	ln (dC/dt)	ln [A]
0	-0.0246	10.0000	-3.7066	2.3026
10	-0.0238	10.4330	-3.7396	2.3450
20	-0.0230	9.6096	-3.7729	2.2628
40	-0.0215	9.5018	-3.8405	2.2515

80	-0.0187	8.6600	-3.9799	2.1587
100	-0.0174	7.9146	-4.0518	2.0687
160	-0.0139	6.9913	-4.2767	1.9447
1360	-0.0058	4.2589	-5.1430	1.4490
1420	-0.0062	0.6187	-5.0811	-0.4802
1480	-0.0065	0.5817	-5.0346	-0.5418
2740	0.0100	0.4348	-----	-0.8328
2860	0.0124	0.3842	-----	-0.9566
4180	-0.0577	0.2616	-2.8529	-1.3408

Con los datos de los logaritmos calculados mostrados en la tabla 14 se obtuvo la regresión lineal del gráfico 3:

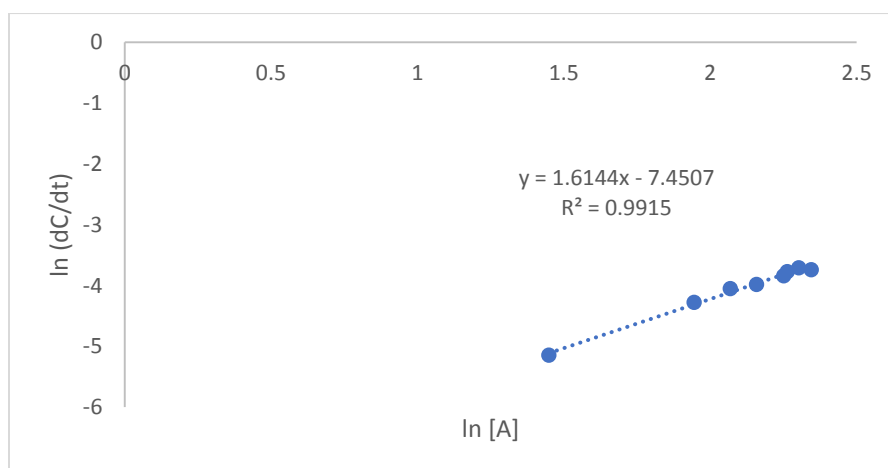


Gráfico 3. Regresión lineal para obtener el grado aproximado de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C.

El valor de la pendiente de la ecuación de la recta obtenida es de 1.6144, por lo que se debe aproximar a un número entero, en este caso 2, siendo este el orden de reacción más próximo.

- Método integral

Para determinar cuál modelo es el que mejor describe el comportamiento cinético del fármaco cuando se expone a radiación UV-C, los datos de concentración se deben tratar de acuerdo con las ecuaciones 21, 26, 31 y 35, y colocarse en una gráfica contra el tiempo para obtener una ecuación de regresión lineal. Los datos a graficarse se muestran en la tabla 15, los cuales fueron obtenidos a partir de los datos de la tabla 10:

Tabla 15. Evaluación del orden de reacción para la cinética de degradación por fotólisis directa.

			Orden 0	Orden 0.5	Orden 1	Orden 2
			C_A vs tiempo	$C_A^{0.5}$ vs tiempo	$\ln (C_{A0}/C_A)$ vs tiempo	$1/C_A$ vs tiempo
		R^2	0.7689	0.8088	0.9135	0.9325
Tiempo (min)	ABC NPX	C NPX (mg/L)				
0	224206	10.0000	10.0000	3.1623	0.0000	0.1000
10	233913	10.4330	10.4330	3.2300	-0.0424	0.0959
20	215452	9.6096	9.6096	3.0999	0.0398	0.1041
40	213036	9.5018	9.5018	3.0825	0.0511	0.1052
80	194162	8.6600	8.6600	2.9428	0.1439	0.1155
100	177450	7.9146	7.9146	2.8133	0.2339	0.1263
160	156750	6.9913	6.9913	2.6441	0.3579	0.1430
1360	95488	4.2589	4.2589	2.0637	0.8536	0.2348
1420	13871	0.6187	0.6187	0.7866	2.7828	1.6164
1480	13042	0.5817	0.5817	0.7627	2.8444	1.7191
2740	9749	0.4348	0.4348	0.6594	3.1354	2.2998
2860	8614	0.3842	0.3842	0.6198	3.2592	2.6028
4180	5866	0.2616	0.2616	0.5115	3.6434	3.8221
4300	20049	0.8942	0.8942	0.9456	2.4144	1.1183
5620	175224	7.8153	7.8153	2.7956	0.2465	0.1280
5740	177230	7.9048	7.9048	2.8115	0.2351	0.1265

En las gráficas 4, 5, 6 y 7 se graficaron los datos de acuerdo con el modelo correspondiente a cada orden de reacción, obteniendo una ecuación de regresión lineal y su respectivo coeficiente de determinación (R^2):

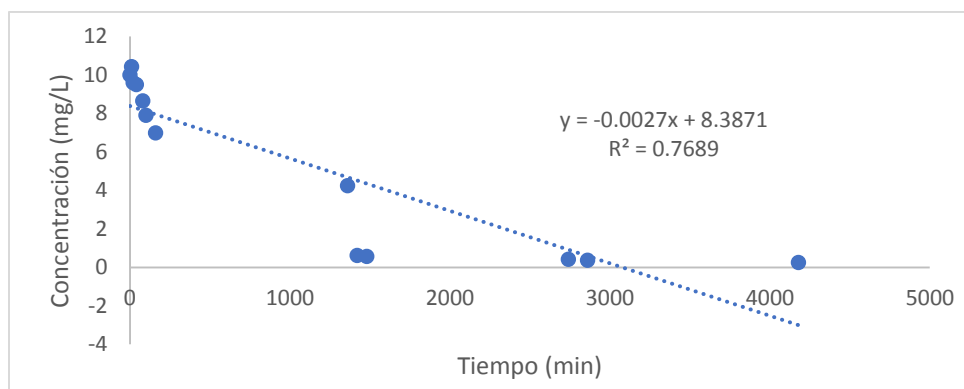


Gráfico 4. Ajuste de datos para cinética de orden 0 para fotólisis directa a 25 °C.

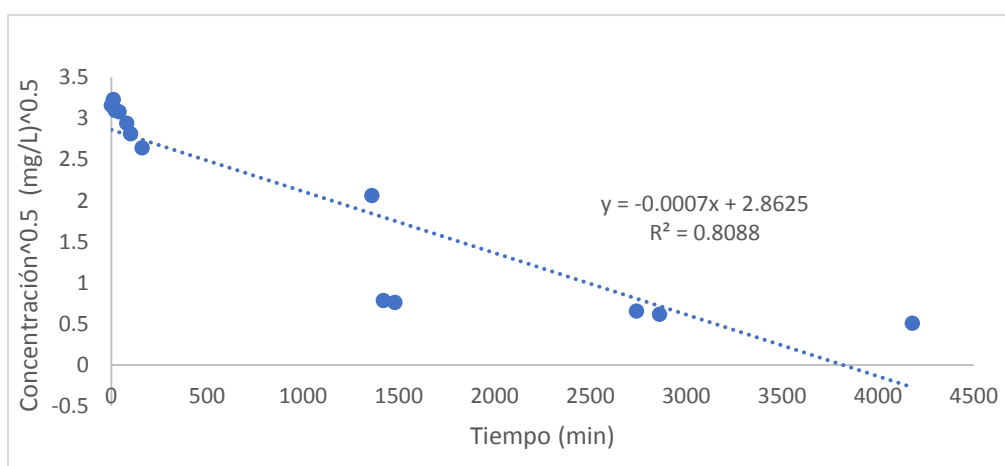


Gráfico 5. Ajuste de datos para cinética de orden 0.5 para fotólisis directa a 25 °C.

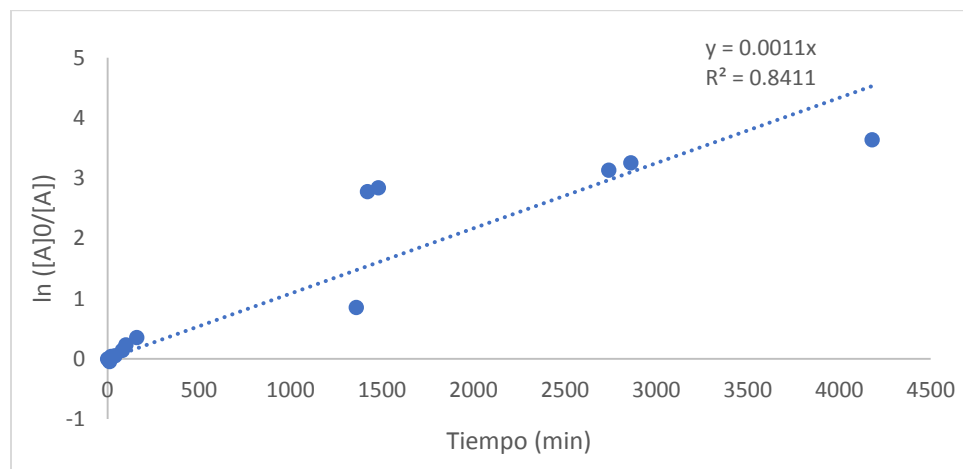


Gráfico 6. Ajuste de datos para cinética de orden 1 para fotólisis directa a 25 °C.

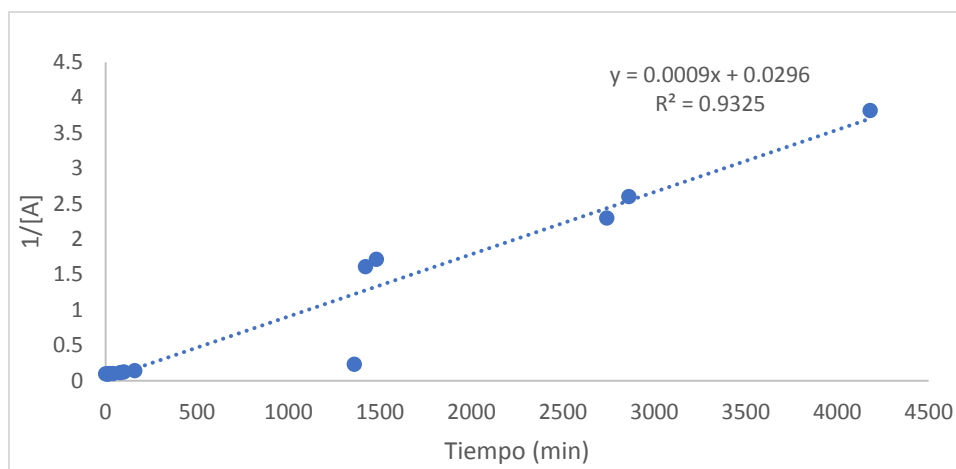


Gráfico 7. Ajuste de datos para cinética de orden 2 para fotólisis directa a 25 °C.

Como se puede observar en las gráficas, el orden de reacción que se ajustó más, al tener un coeficiente de determinación R^2 mayor, fue la de orden 2, coincidiendo con lo obtenido con el método diferencial, lo cual significa que la reacción depende de dos variables que son la concentración de naproxeno y del tiempo de reacción. Sin embargo, en los trabajos de Ma et al., 2014, Paniagua et al., 2019 y Cazzaniga et al., 2020, se reportó que la reacción es de orden 1, esto podría deberse a varias razones, una de ellas es que no se consideraron factores como cambios en la concentración de naproxeno, en la temperatura o en el pH, lo cual explicaría por qué el modelo que más se acercó no tuvo una R^2 de 0.99. Otra diferencia con los experimentos reportados en la literatura es el tiempo de reacción, pues el experimento duró 4 días, mientras que las pruebas realizadas por los autores anteriormente mencionados, solo duraron entre 120 y 180 minutos, por lo que las cinéticas pudieron haberse comportado de forma diferente debido al tiempo, además de la presencia de algún producto de degradación con el mismo tiempo de retención del naproxeno, el cual se observa con un aumento del área bajo la curva del fármaco a partir del día 3.

Como el resultado de esta cinética fue de orden 2, para obtener la constante k , se debe utilizar la ecuación 35:

$$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$$

(Ecuación 35)

y la ecuación de la recta obtenida:

$$\frac{1}{[A]} = 0.0296 \frac{L}{mg} + 0.0009 \frac{L}{mg \cdot min} t$$

(Ecuación 49)

El valor de k mostrado en la ecuación 35 corresponde al valor de la pendiente de la ecuación 49:

$$k = 0.0009 \frac{L}{mg \cdot min}$$

- Tiempo de vida media

Como la reacción se ajusta al orden 2, para calcular el tiempo de vida media del naproxeno, se debe utilizar la ecuación 47:

$$t_{1/2} = \frac{1}{[A]_0 k}$$

(Ecuación 47)

Siendo $[A]_0 = 10 \text{ mg/L}$ y el valor de $k = 0.0009 \text{ L/mg} \cdot \text{min}$, tenemos:

$$t_{1/2} = \frac{1}{(10 \frac{mg}{L})(0.0009 \frac{L}{mg \cdot min})}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{(0.009 \text{ min}^{-1})}$$

$$t_{1/2} = 111.1111 \text{ min} = 1.8519 \text{ h}$$

El valor de la constante cinética y el de tiempo de vida media se colocaron en la tabla 19, para compararse con los resultados obtenidos de la cinética de degradación de naproxeno con peróxido y radiación UV-C.

7.1.2.2. Cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno

- Método diferencial

Se utilizó el software Polymath para obtener una aproximación del orden de reacción con una regresión polinomial de grado 5; en la tabla 16 se muestra el modelo obtenido:

Tabla 16. Regresión polinomial de grado 5 para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H₂O₂.

	a5	a4	a3	a2	a1	a0
Coeficientes	-6.389E-16	6.069E-12	-1.984E-08	2.736E-05	-0.0181	9.9025
Desviación estándar	5.6038E-16	4.9033E-12	1.3948E-08	1.5173E-05	0.0067	0.4187
R², SE (y)	0.9777	0.7167	-----	-----	-----	-----
95% conf. int.	1.3253E-15	1.1596E-11	3.2987E-08	3.5883E-05	0.0157	0.9902
Varianza	0.5137					
Suma de cuadrados	3.5958					
Modelo	C = a5 * Tiempo^5 + a4 * Tiempo^4 + a3 * Tiempo^3 + a2 * Tiempo^2 + a1 * Tiempo + a0					

Con la ecuación anterior se obtuvieron los datos de dC/dt, a partir de los cuales se debe obtener su logaritmo natural, al igual que los valores de concentración de naproxeno; en la tabla 17 se muestran los resultados:

Tabla 17. Regresión lineal con datos de dC/dt para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H₂O₂.

Tiempo (min)	dC/dt	Concentración (mg/L)	ln (dC/dt)	ln [A]
0	-0.0181	10.0000	-4.0106	2.3026
10	-0.0176	9.8541	-4.0409	2.2879
20	-0.0171	9.5909	-4.0715	2.2608
40	-0.0160	9.4097	-4.1334	2.2417
80	-0.0141	8.2969	-4.2606	2.1159

100	-0.0132	7.9485	-4.3259	2.0730
160	-0.0108	7.8336	-4.5289	2.0584
1360	-0.0036	4.9860	-5.6159	1.6066
1420	-0.0039	3.2307	-5.5469	1.1727
1480	-0.0041	2.2969	-5.4915	0.8316
2740	0.0043	1.5905	-----	0.4641
2860	0.0057	1.0656	-----	0.0636
4180	-0.0315	0.7762	-3.4562	-0.2534

En la gráfica 8 se colocó $\ln [A]$ vs $\ln (dC/dt)$ para obtener un modelo de regresión lineal, del cual se puede obtener una aproximación del orden de reacción.

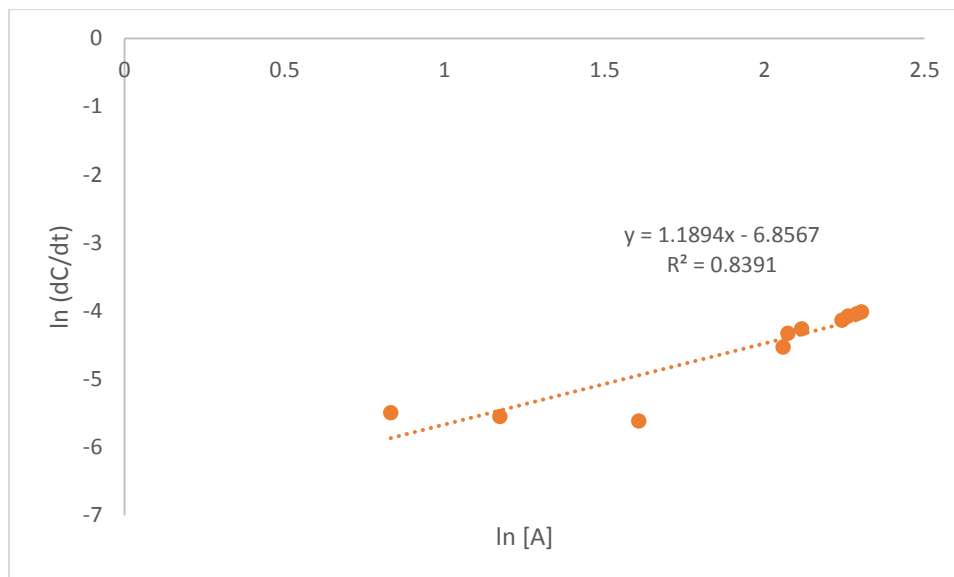


Gráfico 8. Regresión lineal para obtener el grado aproximado de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2 .

El valor de la pendiente de la ecuación de regresión lineal obtenida es de 1.1894, de igual forma que en el tratamiento anterior, se aproxima al número entero más cercano, siendo 1, por lo tanto, el orden de reacción aproximado es el de primer orden.

- Método integral

Para determinar cuál modelo es el que mejor describe el comportamiento cinético del fármaco cuando se expone a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno, en la tabla 18 se muestran los valores con los tratamientos matemáticos correspondientes a las ecuaciones 21, 26, 31 y 35, para que puedan graficarse contra el tiempo:

Tabla 18. Evaluación del orden de reacción para la cinética de degradación por exposición a radiación UV-C y H₂O₂.

			Orden 0	Orden 0.5	1^{er} orden	2^o orden
			C_A vs tiempo	C_A^{0.5} vs tiempo	ln (C_{A0}/C_A) vs tiempo	1/C_A vs tiempo
		R²	0.9088	0.942	0.9723	0.8775
Tiempo (min)	ABC NPX	C NPX (mg/L)				
0	189571	10.0000	10.0000	3.1623	0.0000	0.1000
10	186806	9.8541	9.8541	3.1391	0.0147	0.1015
20	181815	9.5909	9.5909	3.0969	0.0418	0.1043
40	178381	9.4097	9.4097	3.0675	0.0608	0.1063
80	157286	8.2969	8.2969	2.8804	0.1867	0.1205
100	150680	7.9485	7.9485	2.8193	0.2296	0.1258
160	148502	7.8336	7.8336	2.7989	0.2442	0.1277
1360	94520	4.9860	4.9860	2.2329	0.6960	0.2006
1420	61245	3.2307	3.2307	1.7974	1.1299	0.3095
1480	43543	2.2969	2.2969	1.5156	1.4710	0.4354
2740	30152	1.5905	1.5905	1.2612	1.8385	0.6287
2860	20201	1.0656	1.0656	1.0323	2.2390	0.9384
4180	14714	0.7762	0.7762	0.8810	2.5560	1.2884
4300	10275	0.5420	0.5420	0.7362	2.9150	1.8450
5620	7506	0.3959	0.3959	0.6292	3.2291	2.5256

En las gráficas 9, 10, 11 y 12, se muestran los datos de la tabla 18, graficados de acuerdo con el modelo cinético correspondiente; el modelo que explica mejor el comportamiento del naproxeno es aquel que tenga una r² más cercana a 1.

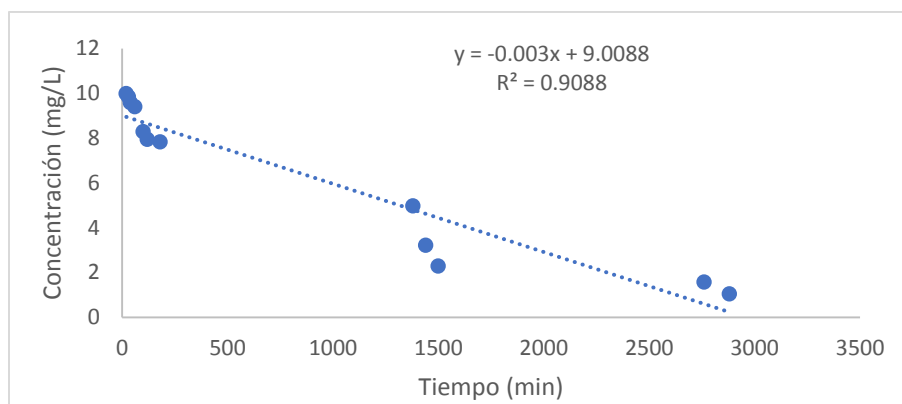


Gráfico 9. Ajuste de datos para cinética de orden 0 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2 a 25 °C.

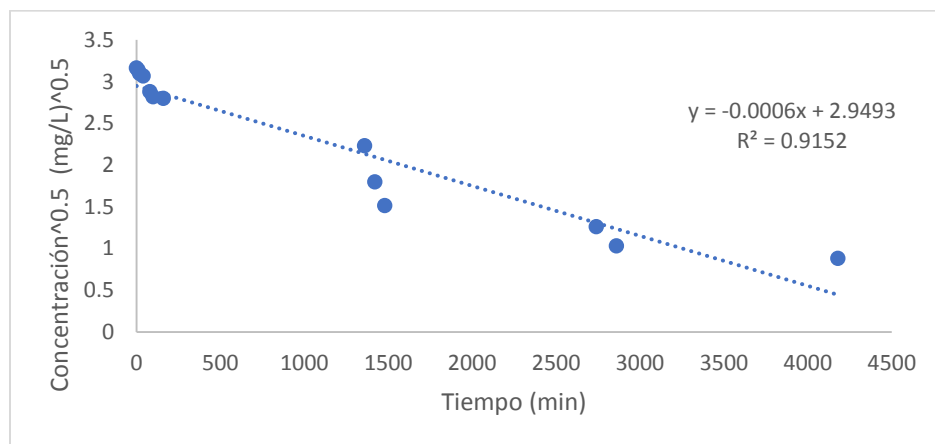


Gráfico 10. Ajuste de datos para cinética de orden 0.5 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2 a 25 °C.

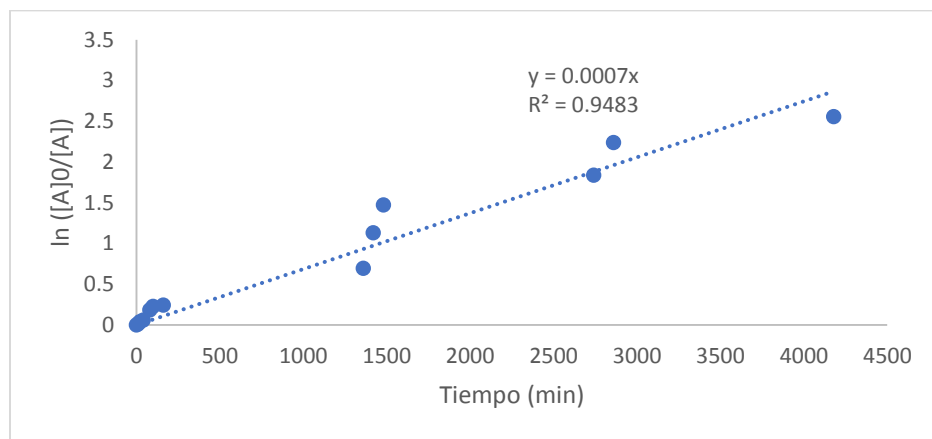


Gráfico 11. Ajuste de datos para cinética de orden 1 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H_2O_2 a 25 °C.

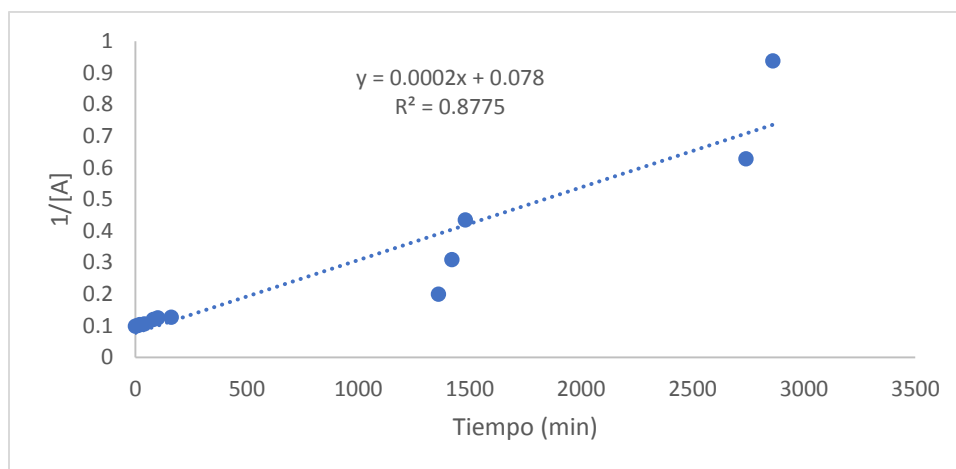


Gráfico 12. Ajuste de datos para cinética de orden 2 para la degradación por exposición a radiación UV-C y H₂O₂ a 25 °C.

Con las gráficas anteriores, se puede observar que el orden de reacción que más se ajusta a este experimento es el orden 1, por tener una R^2 mayor; además, es un valor muy cercano a la aproximación calculada con el método diferencial, lo cual significa que la reacción solo depende del tiempo de reacción; además, el cambio de concentración de naproxeno se considera significativo con respecto al cambio de concentración de H₂O₂, el cual se consideró como despreciable, por lo que no se tratará de un orden de reacción, sino de un pseudo-orden, y su constante cinética será tratada como constante aparente.

En los trabajos de Paniagua et al., 2019 y Wols et al., 2013, se reporta que la reacción es de pseudo-orden 1, al igual que el resultado obtenido; sin embargo, se debe tener en cuenta que en el experimento realizado y en las pruebas en los dos artículos mencionados, se llevaron a cabo en distintas condiciones, como el montaje en donde se colocaron los reactores, el tiempo de reacción, la concentración de peróxido de hidrógeno y la presencia de otros fármacos en la mezcla en el caso de las pruebas realizadas por Paniagua et al., 2019, pero a pesar de las diferencias, se tuvieron comportamientos similares, el naproxeno comenzó a desaparecer de la solución para dar paso a los productos de degradación.

Para obtener el valor de k_{ap} , se debe tomar en cuenta la ecuación 31

$$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -k_{ap}t$$

(Ecuación 31)

y la ecuación obtenida de la regresión lineal de orden 1:

$$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -0.0007 \text{ min}^{-1} t$$

(Ecuación 50)

Siendo el valor de la pendiente, el correspondiente al de la constante aparente:

$$k_{ap} = 0.0007 \text{ min}^{-1}$$

- Tiempo de vida media

Como el orden de la reacción que se ajustó más a este experimento fue el orden 1, para calcular el tiempo de vida media del naproxeno, se debe utilizar la ecuación 44:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{ap}}$$

(Ecuación 44)

Siendo el valor de $k_{ap} = 0.0007 \text{ min}^{-1}$:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{0.0007 \text{ min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 990.2103 \text{ min} = 16.5035 \text{ h}$$

El valor de la constante cinética y el de tiempo de vida media se colocaron en la tabla 19, para compararse con los resultados obtenidos de la cinética de degradación de naproxeno con radiación UV-C.

En la tabla 19 se muestra un resumen de los resultados de ambas cinéticas para hacer una mejor comparación.

Tabla 19. Resumen de las cinéticas de degradación con UV-C y la combinación de UV-C y H₂O₂.

Parámetro	Cinética de degradación con UV-C	Cinética de degradación con UV-C y H ₂ O ₂
Modelo de regresión lineal de grado 5 (Polymath)	$C = -1.0711 \cdot 10^{-15} \cdot \text{Tiempo}^5 + 9.8967 \cdot 10^{-12} \cdot \text{Tiempo}^4 - 3.1027 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Tiempo}^3 + 4.0303 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Tiempo}^2 - 0.0246 \cdot \text{Tiempo} + 10.2358$	$C = -6.389 \cdot 10^{-16} \cdot \text{Tiempo}^5 + 6.0688 \cdot 10^{-12} \cdot \text{Tiempo}^4 - 1.9838 \cdot 10^{-8} \cdot \text{Tiempo}^3 + 2.7363 \cdot 10^{-5} \cdot \text{Tiempo}^2 - 0.0181 \cdot \text{Tiempo} + 9.9025$
Orden de reacción obtenido por método diferencial	1.6144	1.1894*
Orden de reacción obtenido por método integral	2	1*
Modelo cinético	$\frac{1}{[A]} = 0.0296 \frac{\text{L}}{\text{mg}} + 0.0009 \frac{\text{L}}{\text{mg} \cdot \text{min}} t$	$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -0.0007 \text{min}^{-1} t$
R²	0.9325	0.9723
k	$0.0009 \frac{\text{L}}{\text{mg} \cdot \text{min}}$	0.0007min^{-1**}
t_{1/2}	111.1111 min = 1.8519 h	990.2103 min = 16.5035 h

* Este valor se trata de pseudo-orden de reacción debido a que el peróxido de hidrógeno es un reactivo en exceso por lo que su cambio de concentración es despreciable con respecto al cambio de concentración del naproxeno.

**Este valor se trata de una constante cinética aparente, debido a que no se consideraron cambios significativos en la concentración de peróxido de hidrógeno con respecto a los cambios de concentración de naproxeno.

En la tabla anterior se comparan los comportamientos cinéticos del naproxeno cuando se expone a radiación UV-C y la combinación de ésta con peróxido de hidrógeno, observándose que la constante del experimento con sólo radiación UV es mayor a la calculada con la combinación, lo cual significa que la reacción es más rápida. Se puede concluir lo mismo al observar el tiempo de vida media del naproxeno, en la primera condición es de 1.85 h mientras que en la segunda es de 16.5 h. A simple vista la fotólisis directa parece ser más eficiente que la combinación de radiación UV-C y H_2O_2 , pues el producto de degradación X1, en la primera aparece a los 10 min y en la segunda, a los 20 min, pero en la fotólisis directa hay un aumento en el área bajo la curva del naproxeno (ver **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**).

7.1.3. Productos de degradación

Se identificó un producto de degradación denominado X1, el cual, como se mencionó en el apartado 7.1.1.3, absorbe mejor a una $\lambda = 260$ nm, tiene un tiempo de retención entre 4.850 y 5.000 minutos, y apareció en todos los experimentos.

- Solución control

En la tabla 20 se muestra el área bajo la curva de X1 en el experimento de la solución de naproxeno sin exponerse a condiciones oxidantes:

Tabla 20. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno sin exposición a radiación UV-C y H_2O_2 .

Tiempo/min	ABC de X1
0	18140
10	24033
20	35472
40	64024
80	139825
100	125037
160	240468
1360	110718
1420	109339
1480	104498
2800	95921
2860	111879
2920	104183
4240	151055
4300	164965
4360	283040
4420	402635
5800	612198

En este experimento se observa la formación del producto de degradación X1 a pesar de la ausencia de agentes degradantes, pero en estas condiciones no se degrada, a diferencia

del experimento de fotólisis directa y del experimento con la combinación de radiación UV-C y H_2O_2 en donde si hay evidencia de su degradación.

- Fotólisis directa

En la tabla 21 se presenta el área bajo la curva de X1 en el experimento de la solución de naproxeno expuesta solamente a radiación UV-C:

Tabla 21. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a radiación UV-C.

Tiempo/min	ABC de X1
10	5721
20	16782
40	28486
80	43792
100	96086
160	152671
1360	178076
1420	165048
1480	232557
2740	256848
2860	203059
4180	221640
4300	189360
5620	175554
5740	91066

En este experimento, el producto de degradación aparece a los 10 min, y alcanza su máxima concentración alrededor de los 2740 min, donde a partir de ese momento comienza a degradarse.

- Oxidación con H_2O_2

En la tabla 22 se presenta el área bajo la curva de X1 en el experimento de la solución de naproxeno expuesta solamente a peróxido de hidrógeno:

Tabla 22. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a H_2O_2 .

Tiempo/min	ABC de X1
1420	6488
1480	15505
2740	12666
2860	22451
4180	24439
4300	52890
5620	36476
5740	151496

En este experimento, el producto de degradación X1 aparece alrededor de los 1420 min, y su concentración aumenta lentamente, pero, debido a la duración del experimento, no se pudo observar si esta molécula se degrada en esta condición.

- Fotólisis con H_2O_2

En la tabla 23 se presenta el área bajo la curva de X1 en el experimento de la solución de naproxeno expuesta a radiación UV-C y peróxido de hidrógeno:

Tabla 23. Evidencia de formación del producto X1 en solución de naproxeno expuesta a radiación UV-C y H_2O_2 .

Tiempo/min	ABC de X1
20	9079
40	20392
80	45158
100	81643
160	124193
1360	119375
1420	121158
1480	127403
2740	97485
2860	97143

4180	83427
4300	72104
5620	58570
5740	46077

En este experimento, la molécula X1 aparece a los 20 min y alcanza su máxima concentración a los 1480 min, momento en el cual comienza a degradarse.

En la gráfica 13 se muestran los datos de las áreas bajo la curva de X1 de las tablas 20, 21, 22 y 23 contra el tiempo, para comparar los cambios de concentración durante cada experimento:

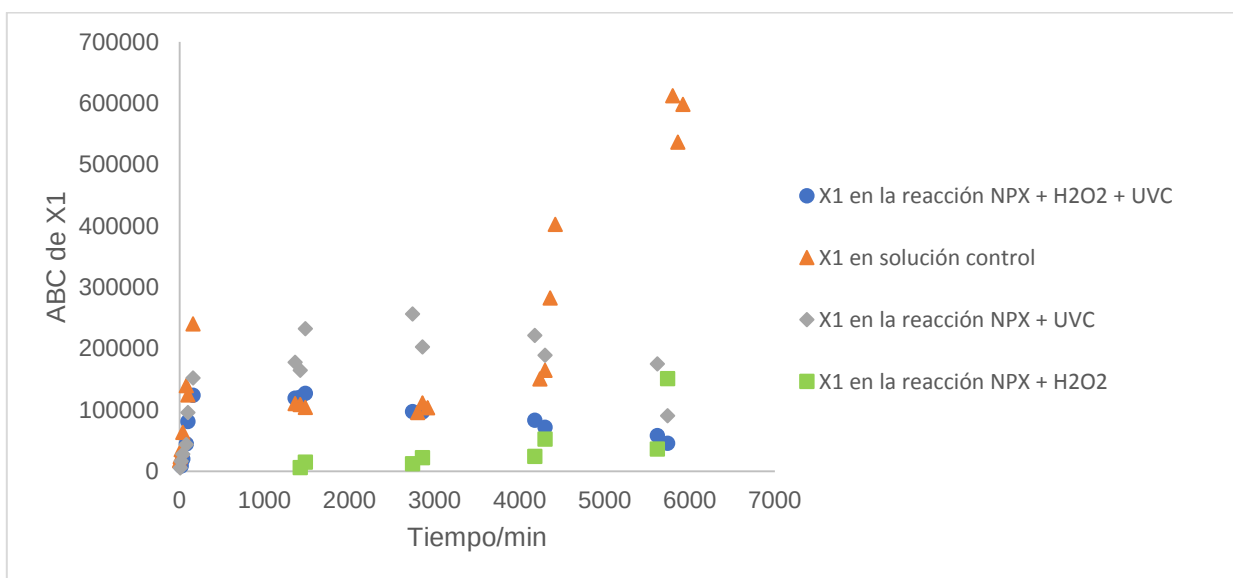


Gráfico 13. Comportamiento del producto de degradación X1 durante los experimentos.

Nótese que en la gráfica 13 se colocó el área bajo la curva en vez de concentración porque aún no se conoce la identidad de la molécula X1, pero existe la posibilidad que sea uno de los productos identificados por Jallouli et al., 2016, Cazzaniga et al., 2020 y Park et al., 2021, enlistados en la tabla 2.

El producto X1 se formó en todos los experimentos y en la solución control, apareciendo en los primeros 20 minutos en las reacciones con UV y la combinación UV y H₂O₂, al día siguiente en la reacción con H₂O₂, y estando presente todo el tiempo en la solución control (el experimento se corrió tiempo después de los tres anteriores), observándose una alta estabilidad, pues permaneció durante todo el tiempo de realización de los experimentos. En

cada una de las diferentes condiciones, tuvo comportamientos distintos: en la reacción con radiación UV-C, apareció a los 10 minutos, su ABC en el análisis CLAR, aumentaba y disminuía, hasta el cuarto día, donde comenzó a desaparecer; en la reacción con H_2O_2 y radiación UV-C, comenzó a detectarse a los 20 minutos, su máximo valor de ABC fue registrado a las 24 h y después de ese momento, comenzó a degradarse; en la reacción con H_2O_2 , tardó 24 h en formarse y no hubo indicios de una posible degradación; y en la solución control, de igual forma que en el experimento anteriormente mencionado, no se descompuso. Este comportamiento podría indicar que su formación está relacionada con alguna reacción que no involucre a los radicales hidroxilo, pero es acelerada por estos, y que la molécula resultante reaccione con ellos, lo cual explicaría la disminución de su concentración en las reacciones con UV-C y UV-C/ H_2O_2 .

Los productos de degradación tardan más en aparecer en la reacción con H_2O_2 , que con respecto a las reacciones con UV y la combinación de UV con H_2O_2 , los cuales aparecieron más rápido; sugiriendo que la generación de radicales se acelera con la radiación UV, y por tanto, también la formación de los productos de degradación.

Como se muestra en la tabla 19, la fotólisis directa es más rápida degradando el naproxeno comparándola con la reacción de la combinación de radiación UV-C y peróxido. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, en la reacción con UV-C y H_2O_2 , X1 comienza a degradarse en el tercer día, mientras que en la reacción expuesta a radiación UV-C aislada, hasta el cuarto día, pero se observa la presencia de un segundo producto de degradación con el mismo tiempo de retención del naproxeno. Esta diferencia es importante tenerla en cuenta porque la fotólisis con H_2O_2 , no permite la formación del segundo producto y comienza a degradar a X1 varias horas antes de que la reacción de fotólisis lo haga; teniendo en cuenta lo dicho por los estudios toxicológicos de Isidori et al., 2005, Jallouli et al., 2016 y Cazzaniga et al., 2020, los fotoderivados resultaron ser igual o más tóxicos que el fármaco, por lo que la fotólisis a pesar de tardar más, puede remover no solo al naproxeno, sino también a sus productos de degradación.

En la gráfica 2, se observa un incremento y decremento en la concentración del naproxeno en todos los experimentos, a excepción del experimento con exposición a radiación UV-C y H_2O_2 . En ellos 3, existe la posibilidad de que se haya formado un segundo producto de degradación muy inestable con el mismo tiempo de retención del naproxeno, con la diferencia de que, en la reacción de fotólisis directa, es mayor a la concentración inicial del fármaco, lo cual podría significar que este producto de degradación con tiempo de retención

similar al del naproxeno, tiene una estructura muy similar a la molécula original. Su formación puede no estar relacionada con la interacción del naproxeno con los radicales hidroxilo, pero de alguna forma es retrasada o inhibida por estos, lo cual explicaría su formación tardía en la reacción de fotólisis directa, y estaría relacionada con la estabilidad o la interacción del naproxeno con el agua y el metanol.

La fotólisis con peróxido de hidrógeno se considera como uno de los métodos más amigables con el ambiente pues la vida media de los radicales hidroxilo es relativamente corta (Cuerda-Correa, Alexandre-Franco and Fernández-González, 2019), de aproximadamente 10^{-9} s (1 ns), pero extremadamente reactivos, por lo que su actividad puede minimizarse removiendo al peróxido de hidrógeno (Hrycay and Bandiera, 2015) utilizando catalizadores como la enzima catalasa al terminar el proceso. La eficiencia del proceso dependerá de las propiedades fisicoquímicas de la molécula a degradar por lo que es importante identificarlas antes de ponerlo en práctica, y también estudiar la toxicología de sus productos de degradación, así como sus propiedades físicas y químicas para determinar si el proceso los puede degradar en caso de que sean más tóxicos que la molécula original, para así optimizar las condiciones para promover su degradación o proponer procesos alternativos.

El tiempo de degradación también es un factor importante, pues la mayoría de estudios relacionados con el tema de remoción de fármacos a través de procesos de oxidación avanzada fueron experimentos realizados por 3 o 4 horas, observándose solo la disminución de la concentración de naproxeno pero no la remoción de los productos de degradación; sin embargo, para lograr la total remoción del fármaco, así como sus fotoderivados, los estudios deberían realizarse por más tiempo, pues, como se observó con el comportamiento de los productos de degradación identificados, uno de ellos comenzó a degradarse en el tercer día, lo cual daría pauta a que se hicieran pruebas por 1 o 2 semanas, y compararlas o acoplarlas con otras metodologías de degradación de fármacos.

8. Conclusiones

Las reacciones de fotólisis y fotólisis con peróxido de hidrógeno son capaces de degradar al naproxeno en solución, dando lugar a productos de degradación que son un poco más resistentes a la acción de los radicales hidroxilo, siendo más rápida la reacción con radiación UV-C, que la reacción con la combinación de radiación UV-C y H_2O_2 . Ésta última promueve la degradación de la molécula desconocida X1 y no permite el aumento del área bajo la curva del análisis CLAR del naproxeno (posiblemente por algún producto de degradación que aparece en la fotólisis), lo cual es de vital importancia, porque eso significa que también degrada a los fotoderivados que son igual o más tóxicos que el propio naproxeno; por lo tanto la fotólisis con H_2O_2 es más eficiente en la remoción de naproxeno con sus productos de degradación, a comparación de la fotólisis directa.

9. Recomendaciones

Con los resultados obtenidos, se sugiere realizar estudios con este tipo de proceso de oxidación avanzada con duración de al menos 2 o 3 semanas, determinando e identificando la formación de productos de degradación, en cuánto tiempo se degradan y cuáles son los que presentan resistencia a la fotólisis y a la fotólisis con H_2O_2 , además de hacer estudios toxicológicos de la solución remanente con aquellos compuestos que no reaccionaron bajo estas condiciones, comparando la toxicidad con las mezclas resultantes después de 3 o 4 horas de reacción.

En las aguas residuales se encuentra una mezcla muy compleja de fármacos y otras moléculas orgánicas provenientes de heces y orina, por lo que también se sugeriría realizar estudios con la mezcla de 2, 3 o más fármacos e identificar las posibles interacciones entre ellos, los productos de degradación resultantes, así como realizar estudios toxicológicos de las soluciones remanentes (con productos de degradación y peróxido residual) y determinar su impacto ambiental.

Otro punto importante es la comparación con otras metodologías de remoción de fármacos como la biodegradación con microorganismos o procesos que utilizan arcillas o zeolitas modificadas, extendiendo un estudio para comparar la eficiencia de cada proceso e incluso realizar pruebas acoplando dos o más de estos procesos, determinando tanto su impacto ambiental como el económico.

Dentro de la metodología analítica, también se sugiere el desarrollo y validación de un método analítico para la identificación y cuantificación específica para los productos de degradación, y otra para la cuantificación del peróxido residual, ya que el método utilizado solo se enfocó en la identificación y cuantificación del naproxeno.

Durante el análisis se observó que los valores de las áreas bajo la curva se ven afectados por los cambios de temperatura y humedad, por lo que se sugiere monitorear los valores de temperatura y humedad relativa ambiental, así como establecer un control de la temperatura del inyector, de la columna y de la fase móvil para optimizar las condiciones de análisis.

10. Referencias

de Aquino, S.F., Brandt, E.M.F., Bottrel, S.E.C., Gomes, F.B.R. and Silva, S. de Q. (2021) 'Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in brazilian water and the risks they may represent to human health', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(22). Available at: <https://doi.org/10.3390/IJERPH182211765/S1>.

Becerril Ortiz, M.E. (2019) *Determinación del comportamiento cinético y vida media de diclofenaco, trimetoprima y 17- α -etinilestradiol en solución acuosa bajo radiación de luz UV*. Universidad Autónoma del Estado de México.

Bhagavan, N.V. (2002) 'Thermodynamics, Chemical Kinetics, and Energy Metabolism', *Medical Biochemistry*, pp. 67–84. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-012095440-7/50007-X>.

Cazzaniga, N., Varga, Z., Nicol, E. and Bouchonnet, S. (2020) 'UV-visible photodegradation of naproxen in water – Structural elucidation of photoproducts and potential toxicity', *European Journal of Mass Spectrometry (Chichester, England)*, 26(6), p. 400. Available at: <https://doi.org/10.1177/1469066720973412>.

ChEBI (2019) 'naproxen (CHEBI:7476)'. EBI. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=7476>.

Comninellis, C. and Chen, G. (2010) *Electrochemistry for the environment, Electrochemistry for the Environment*. Springer New York. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-68318-8>.

Cuerda-Correa, E.M., Alexandre-Franco, M.F. and Fernández-González, C. (2019) 'Advanced Oxidation Processes for the Removal of Antibiotics from Water. An Overview', *Water* 2020, Vol. 12, Page 102, 12(1), p. 102. Available at: <https://doi.org/10.3390/W12010102>.

DrugBank (2022) *Naproxen*. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00788>.

Encyclopedia Britannica (2019) 'ultraviolet radiation | Definition, Examples, & Effects'. Available at: <https://www.britannica.com/science/ultraviolet-radiation>.

Fogler, H.S. (2008) *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas*. 4th Edition. Edited by R. Fuerte Rivera and F. Hernández Carrasco. Naucalpan de Juárez: Pearson Educación Prentice Hall.

Gamboa Suárez, P.A. (2016) *Identificación y cuantificación de fármacos presentes en efluentes de una planta tratadora hospitalaria y evaluación de su remoción aguas residuales de una planta*. Tesis. Universidad Autónoma del Estado de México.

Górny, D., Guzik, U., Hupert-Kocurek, K. and Wojcieszynska, D. (2019) 'Naproxen ecotoxicity and biodegradation by *Bacillus thuringiensis* B1(2015b) strain', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 167, pp. 505–512. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2018.10.067>.

Haseena, M., Malik, M., ... A.J.-E. and 2017, undefined (2017) 'Water pollution and human health', *eastafricaschoolserver.org* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.4172/2157-7625.1000225>.

Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Parrella, A., Previtera, L. and Rubino, M. (2005) 'Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products', *The Science of the total environment*, 348(1–3), pp. 93–101. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2004.12.068>.

Jallouli, N., Elghniji, K., Hentati, O., Ribeiro, A.R., Silva, A.M.T. and Ksibi, M. (2016) 'UV and solar photo-degradation of naproxen: TiO₂ catalyst effect, reaction kinetics, products identification and toxicity assessment', *Journal of Hazardous Materials*, 304, pp. 329–336. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.10.045>.

Kwak, K., Ji, K., Kho, Y., Kim, P., Lee, J., Ryu, J. and Choi, K. (2018) 'Chronic toxicity and endocrine disruption of naproxen in freshwater waterfleas and fish, and steroidogenic alteration using H295R cell assay', *Chemosphere*, 204, pp. 156–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2018.04.035>.

Ma, D., Liu, G., Lv, W., Yao, K., Zhang, X. and Xiao, H. (2014) 'Photodegradation of naproxen in water under simulated solar radiation: mechanism, kinetics, and toxicity variation', *Environmental science and pollution research international*, 21(13), pp. 7797–7804. Available at: <https://doi.org/10.1007/S11356-014-2721-2>.

Monser, L. and Darghouth, F. (2003) 'Simultaneous determination of naproxen and related compounds by HPLC using porous graphitic carbon column', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32(4–5), pp. 1087–1092. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00213-9).

Owa, F.W. (2014) 'Water pollution: sources, effects, control and management', *International Letters of Natural Sciences*, 03, pp. 1–6. Available at: www.ilns.pl (Accessed: 28 August 2022).

Paniagua, C.E.S., Amildon Ricardo, I., Marson, E.O., Gonçalves, B.R. and Trovó, A.G. (2019) 'Simultaneous degradation of the pharmaceuticals gemfibrozil, hydrochlorothiazide and naproxen and toxicity changes during UV-C and UV-C/H₂O₂ processes in different aqueous matrixes', *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3), p. 103164. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103164>.

Park, Y.K., Kim, B.J., Kim, S.C., You, C.S., Choi, J., Park, J., Lee, H. and Jung, S.C. (2021) 'Decomposition of naproxen by plasma in liquid process with TiO₂ photocatalysts and hydrogen peroxide', *Environmental Research*, 195, p. 110899. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2021.110899>.

PubChem (2019) 'Naproxen'. PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen>.

Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M.Á., Prados-Joya, G. and Ocampo-Pérez, R. (2013) 'Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review', *Chemosphere*, 93(7), pp. 1268–1287. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2013.07.059>.

Romeiro, A., Azenha, M.E., Canle, M., Rodrigues, V.H.N., da Silva, J.P. and Burrows, H.D. (2018) 'Titanium Dioxide Nanoparticle Photocatalysed Degradation of Ibuprofen and Naproxen in Water: Competing Hydroxyl Radical Attack and Oxidative Decarboxylation by Semiconductor Holes', *ChemistrySelect*, 3(39), pp. 10915–10924. Available at: <https://doi.org/10.1002/SLCT.201801953>.

Schwartz, H., Marushka, L., Chan, H.M., Batal, M., Sadik, T., Ing, A., Fediuk, K. and Tikhonov, C. (2021) 'Pharmaceuticals in source waters of 95 First Nations in Canada', *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Santé Publique*, 112(Suppl 1), p. 133. Available at: <https://doi.org/10.17269/S41997-021-00499-3>.

Schweitzer, L. and Noblet, J. (2018) 'Water Contamination and Pollution', *Green Chemistry: An Inclusive Approach*, pp. 261–290. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00011-X>.

Štrbac, D., Aggelopoulos, C.A., Štrbac, G., Dimitropoulos, M., Novaković, M., Ivetić, T. and Yannopoulos, S.N. (2018) 'Photocatalytic degradation of Naproxen and methylene blue: Comparison between ZnO, TiO₂ and their mixture', *Process Safety and Environmental Protection*, 113, pp. 174–183. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.PSEP.2017.10.007>.

Tang, K., Zhang, X. and Guo, Y. (2020) 'Identification of the dietary supplement capsaicin as an inhibitor of Lassa virus entry', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), pp. 789–798. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.014>.

Tang, Y., Yin, M., Yang, W., Li, H., Zhong, Y., Mo, L., Liang, Y., Ma, X. and Sun, X. (2019) 'Emerging pollutants in water environment: Occurrence, monitoring, fate, and risk assessment', *Water Environment Research*, 91(10), pp. 984–991. Available at: <https://doi.org/10.1002/WER.1163>.

Valdez-Carrillo, M., Abrell, L., Ramírez-Hernández, J., Reyes-López, J.A. and Carreón-Díazconti, C. (2020) 'Pharmaceuticals as emerging contaminants in the aquatic environment of Latin America: a review', *Environmental Science and Pollution Research* 27:36, 27(36), pp. 44863–44891. Available at: <https://doi.org/10.1007/S11356-020-10842-9>.

Venkatarao, P., Nagendra Kumar, M. and Ravi Kumar, M. (2012) 'Novel Validated Stability-Indicating UPLC Method for the Estimation of Naproxen and its Impurities in Bulk Drugs and Pharmaceutical Dosage Form', *Scientia Pharmaceutica*, 80(4), p. 965. Available at: <https://doi.org/10.3797/SCIPHARM.1207-12>.

Wojcieszńska, D. and Guzik, U. (2020) 'Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation', *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(5), pp. 1849–1857. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00253-019-10343-X/FIGURES/4>.

11. Anexos

11.1. Radiación UV y naproxeno

11.1.1. Radiación UV en el espectro electromagnético

La radiación ultravioleta es la porción del espectro electromagnético que se extiende desde el extremo violeta o de longitud de onda corta de la luz visible (400 nm), hasta la región de los rayos X (10 nm, aunque algunos lo extienden hasta 4 nm) (Encyclopedia Britannica, 2019). En la figura 39 se muestra la ubicación de la radiación UV en el espectro electromagnético, y en la tabla 24 se encuentran sus divisiones en física y en biología:

Tabla 24. Divisiones de la radiación UV de acuerdo con diferentes clasificaciones

Regiones de la radiación UV en física		
Región	λ (nm)	
Cercana	400 – 300	
Media	300 – 200	
Lejana	200 – 100	
Extrema	< 100	
Divisiones de la radiación UV por sus efectos biológicos		
Tipo	λ (nm)	Descripción
UV-A	400 – 315	También conocida como luz negra.
UV-B	315 – 280	Tiene efectos en los organismos vivos.
UV-C	280 – 100	No alcanza la superficie de la Tierra.

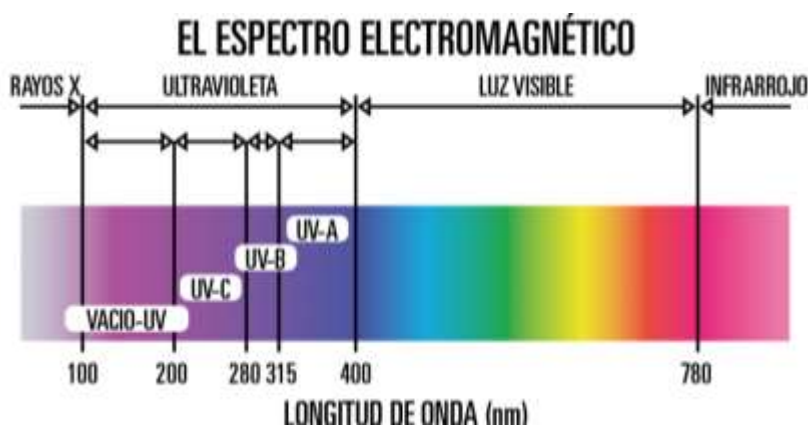


Figura 39. Ubicación de la radiación UV en el espectro electromagnético. Obtenida de: <https://www.weuvcare.com/es/uv-education/>. Consultado el 19/01/2023.

11.1.2. Espectro UV del naproxeno

Se debe obtener el espectro del fármaco por espectrofotometría UV-Visible para programar las longitudes de onda a las que va a leer el equipo CLAR, el cual se muestra en la figura 40:

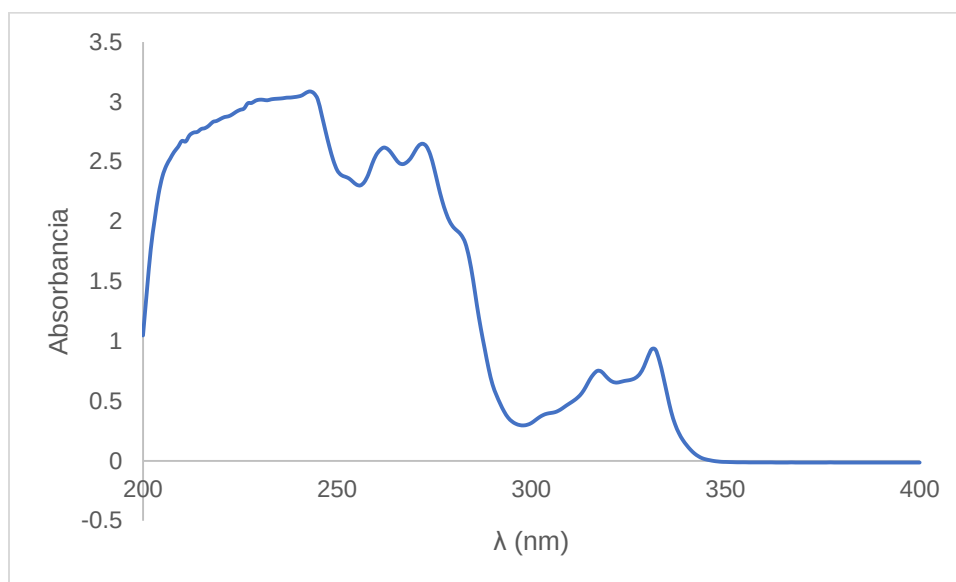


Figura 40. Espectro UV del naproxeno (NPX).

A continuación, se muestran los resultados de la lectura espectrofotométrica del naproxeno en la tabla 25:

Tabla 25. Longitudes de onda de absorción del naproxeno

Fármaco	λ (nm)
Naproxeno	230, 260, 270

Se puede observar que tiene un máximo a 230 nm, pero no se utilizó esta longitud de onda porque la señal obtenida no está perfectamente definida como lo están las señales a 260 y 270 nm.

Por esta razón se utilizará la lámpara UV-C con longitud de onda fija de 254 nm (280-100 nm) ya que la molécula absorbe en esta región de la radiación UV.

11.2. Límites de detección y cuantificación del naproxeno

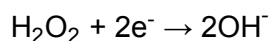
De acuerdo con el método de cuantificación por CLAR de naproxeno validado por Gamboa Suárez en 2016, los límites de detección (LD) y cuantificación (LC) obtenidos se muestran en la tabla 26:

Tabla 26. Límites de cuantificación y detección de naproxeno por CLAR

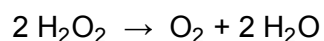
Parámetro	Concentración de naproxeno (mg/L)	Referencia
LD	0.0001	Gamboa Suárez, 2016
LC	0.001	

11.3. Reacciones secundarias del peróxido de hidrógeno

Dependiendo de la configuración del montaje del experimento y de las condiciones a las que fue realizado, el peróxido de hidrógeno no solo generará los radicales hidroxilo, sino que también sufrirá de reacciones secundarias o “parásitas”, lo cual resultará en una pequeña pérdida del reactivo o una disminución de la eficiencia del proceso (Comninellis and Chen, 2010). Estas reacciones se muestran a continuación:



(Ecuación 51)



(Ecuación 52)