



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE DEGRADACIÓN DE  
DICLOFENACO, IBUPROFENO Y SU MEZCLA, A TEMPERATURA  
AMBIENTE.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**SAMANTHA DEL ROCÍO SANTIBAÑEZ VILLEGAS**

**DIRIGIDO POR:**

**DR. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA**

**M. en C. PAULA ALEJANDRINA GAMBOA SUÁREZ**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO, JUNIO 2014**





**UAEM** | Universidad Autónoma  
del Estado de México

Tercer Oficio No.  
E.P./299/2014  
9 de mayo de 2014

P. QFB. SAMANTHA DEL ROCÍO SANTIBÁÑEZ VILLEGAS  
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM  
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESIS, estará formado por:

Dr. JUAN CARLOS SÁNCHEZ MEZA  
PRESIDENTE

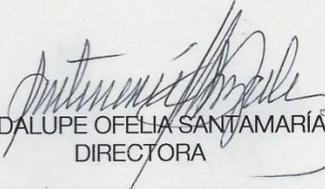
Dr. ARMANDO RAMÍREZ SERRANO  
VOCAL

Dr. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA  
SECRETARIO

Dr. LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN  
SUPLENTE

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE  
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO  
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"

  
M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ  
DIRECTORA



C.c.p.- Expediente

[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx)

Facultad de Química • Paseo Colón Esq. Paseo Tollocan • Toluca Estado de México  
Tel. y Fax: 217-5109 y 217-3890 • [fquim@uaemex.mx](mailto:fquim@uaemex.mx)

## **Agradecimientos**

A **mis padres**, por su apoyo y confianza, ya que pesar de que las cosas parecían no salir, seguían animándome para no rendirme.

A **mi hermana**, por estar ahí ayudándome y acompañándome durante todo este proceso con sus risas y corajes.

A **mis amigos**, por estar a mi lado y ayudarme con la elaboración este trabajo:

Mi editora a cargo, por poner bonito el escrito y acompañarme en toda esta aventura haciéndome reír (**Coco**)

Mi traductor, porque a pesar de que no entendía la mayoría de las cosas siempre las traducía de la mejor manera.

A mí apoyo técnico, que me ayudaron durante el proceso con sus consejos y conocimientos (**Ari, Angie, Esme y Sonia**).

Mi apoyo emocional por sus consejos, y porras a la causa (**Edna**) y aquellos que a pesar de la distancia siempre han estado para levantarme el ánimo (**Laura, Nora, Dany**).

Al **Dr. Jorge Ramírez** por haber confiado en mí y darme la oportunidad de formar parte de este proyecto.

A **Ruth**, por resolver mis dudas y ayudarme con los equipos.

**A mi comité tutorial:**

Dr. Jorge Javier Ramírez García

Dr. Armando Ramírez Serrano

Dr. Juan Carlos Sánchez Meza

Por su tiempo, dedicación y consejos para la mejora de este trabajo.

## Índice

	Página
Agradecimientos	
Índice de figuras	iv
Índice de tablas	x
Resumen	xii
Capítulo I: Marco Teórico	1
1.1 Antecedentes	2
1.1.1 Productos farmacéuticos en el medio ambiente	2
1.1.2 Monitoreo y control de los productos farmacéuticos en el ambiente	5
1.1.3 Determinación de productos farmacéuticos en aguas residuales	7
1.1.4 Ecotoxicidad.	8
1.1.5 Aguas residuales de industrias farmacéuticas e instalaciones hospitalarias.	10
1.1.6 Degradación de diclofenaco e ibuprofeno	11
1.2 Diclofenaco	13
1.2.1 Propiedades físicas y químicas del diclofenaco	13
1.2.2 Características farmacocinéticas	14
1.2.3 Efectos secundarios	16
1.2.4 Toxicidad	16
1.2.5 Efectos ambientales	18

1.3 Ibuprofeno	19
1.3.1 Propiedades físicas y químicas del ibuprofeno	21
1.3.2 Características farmacocinéticas	22
1.3.3 Efectos secundarios	22
1.3.4 Toxicidad	23
1.3.5 Efectos ambientales	24
1.4 Metodologías empleadas en la literatura	25
1.4.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución	25
1.5 Justificación	25
1.6 Objetivo general	34
1.7 Objetivos específicos	34
Capítulo II: Metodología	36
2.1 Diagrama de la metodología general	37
2.2 Caracterización	38
2.3 Estándar y blanco reactivo	38
2.4 Preparación de la muestra	38
2.5 Degradación con luz solar y con lámpara de UV	39
2.6 Cromatografía de líquidos de alta resolución	39
Capítulo III: Resultados	41
3.1 Caracterización	42
3.1.1 Apariencia e identidad por espectrofotometría UV- Vis	42
3.1.1.1 Diclofenaco	42
3.1.1.2 Ibuprofeno	43

3.1.1.3 Mezcla	44
3.1.2 Identidad por Infrarrojo	45
3.1.2.1 Diclofenaco	45
3.1.2.2 Ibuprofeno	46
3.1.2.3 Mezcla	48
3.2 Cinética de degradación	49
3.2.1 Espectrofotometría UV-Vis	49
3.2.1.1 Degradación de diclofenaco	50
3.2.1.2 Degradación de ibuprofeno	52
3.2.1.3 Degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno	54
3.2.3 Cinética de degradación por CLAR	56
3.2.3.1 Condiciones cromatográficas	56
3.2.3.2 Degradación por luz solar	57
3.2.3.3 Degradación por luz UV	61
3.2.4 Calculo de la cinética de degradación	64
3.2.4.1 Degradación por luz solar	64
3.2.4.2 Degradación por luz UV	69
3.2.5 Productos de degradación	75
Conclusiones	84
Referencias	87
ANEXO	101
ANEXO I: Espectrometría de masas de ibuprofeno	102
ANEXO II: Planta tratadora de agua residual “Reciclagua”	109

## Índice de Figuras

	Nombre	Página
Figura 1	Vías de productos farmacéuticos que entran en el ambiente.	3
Figura 2	Clases terapéuticas detectadas en el ambiente, expresado en porcentaje. Datos colectados de 134 artículos publicados entre 1997 y 2009.	6
Figura 3	Estructura de diclofenaco	13
Figura 4	Estructura de ibuprofeno	21
Figura 5	Consumo mensual de diclofenaco en un hospital de Toluca, Estado de México de enero del 2012 a junio del 2013.	26
Figura 6	Metodología general	37
Figura 7	Espectro de luz UV-VIS de estándar de diclofenaco de 10 mg L <sup>-1</sup> en agua des ionizada.	42
Figura 8	Espectro de luz UV-VIS de estándar de ibuprofeno de 10 mg L <sup>-1</sup> en agua des ionizada.	43
Figura 9	Espectro de luz UV-VIS de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno de 10 mg L <sup>-1</sup> en agua des ionizada.	44

Figura 10	Espectro de IR del estándar de diclofenaco.	45
Figura 11	Espectro de IR del estándar de ibuprofeno.	47
Figura 12	Espectro de IR de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno.	48
Figura 13	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de diclofenaco por luz UV, después de 72 horas de irradiación.	50
Figura 14	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de diclofenaco por luz solar, después de 72 horas de irradiación.	51
Figura 15	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de ibuprofeno por luz UV, después de 72 horas de irradiación.	52
Figura 16	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de ibuprofeno por luz solar, después de 72 horas de irradiación.	53
Figura 17	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por luz UV, después de 72 horas de irradiación.	54
Figura 18	Espectros de luz UV-VIS para la degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por luz solar, después de 72	55

	horas de irradiación.	
Figura 19	Cromatograma de (a) la solución blanco (b) diclofenaco a un tiempo inicial, pureza de $\geq 98\%$ (c) ibuprofeno a un tiempo inicial, pureza de $\geq 98\%$ (d) mezcla de diclofenaco e ibuprofeno (50:50) de concentración $10\text{mg L}^{-1}$ .	58
Figura 20	Cromatograma de la solución de diclofenaco $10\text{ mg L}^{-1}$ tras 72 horas de exposición a luz solar.	59
Figura 21	Cromatograma de la solución de ibuprofeno $10\text{ mg L}^{-1}$ tras 72 horas de exposición a luz solar.	60
Figura 22	Cromatograma de la solución mezcla diclofenaco: ibuprofeno ( $10\text{ mg L}^{-1}$ respectivamente), tras 72 horas de exposición a luz solar.	61
Figura 23	Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución de diclofenaco.	61
Figura 24	Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución de ibuprofeno.	62
Figura 25	Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución mezcla.	63

Figura 26	Cinética de degradación de orden 0.4 por luz solar de diclofenaco.	66
Figura 27	Cinética de degradación de orden 0.1 por luz solar de ibuprofeno.	67
Figura 28	Cinética de degradación por luz solar de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno.	68
Figura 29	Cinética de degradación de primer orden por luz UV de diclofenaco.	70
Figura 30	Cinética de degradación de orden 0.2 por luz UV de ibuprofeno.	70
Figura 31	Cinética de degradación por luz UV de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno.	71
Figura 32	Productos de degradación de diclofenaco por irradiación solar. (a) Degradación de diclofenaco, (b) pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención de 3.8 minutos, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 4 minutos.	76
Figura 33	Productos de degradación de diclofenaco por irradiación UV. (a) Degradación de diclofenaco, (b) pico de degradación con tiempo de retención en 3.1 minutos, (c)	77

	pico de degradación con tiempo de retención en 5.9 minutos.	
Figura 34	Productos de degradación de ibuprofeno por irradiación solar. (a) Degradación de ibuprofeno (b) primer pico de degradación con tiempo de retención de 3.1 min, (c) pico de degradación con tiempo de retención de 4 min, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 5.6.	78
Figura 35	Productos de degradación de ibuprofeno por irradiación UV. (a) degradación de ibuprofeno (b) pico de degradación con tiempo de retención en 2 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención en 3.1 minutos, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 3.9 minutos, (e) pico de degradación con tiempo de retención de 5.6 minutos.	80
Figura 36	Productos de degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por irradiación solar. (a) Degradación de la muestra, (b) Pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) Pico de	81

	degradación con tiempo de retención en 4 minutos.	
Figura 37	Productos de degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por irradiación UV. (a) degradación de la mezcla (b) Pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) Pico de degradación con tiempo de retención en 3.9 minutos.	82
Figura 38	Espectro de masas de ibuprofeno tras 20 minutos de irradiación UV.	103
Figura 39	Espectro de masas de ibuprofeno tras 180 minutos de irradiación UV.	105
Figura 40	Espectro de masas de ibuprofeno tras 2 meses de irradiación UV.	107
Figura 41	Esquema de una planta tratadora de aguas residuales. (Gobierno del estado de México, 2012).	109

## Índice de tablas

Tabla	Nombre	Página
<b>Tabla 1</b>	Propiedades físicas, químicas y farmacológicas del diclofenaco.	14
<b>Tabla 2</b>	Toxicología del diclofenaco.	17
<b>Tabla 3</b>	Propiedades físicas, químicas y farmacológicas del ibuprofeno..	21
<b>Tabla 4</b>	Toxicología del Ibuprofeno.	23
<b>Tabla 5</b>	Concentraciones de ibuprofeno y diclofenaco en agua residual reportadas.	27
<b>Tabla 6</b>	Productos de degradación de Ibuprofeno.	28
<b>Tabla 7</b>	Productos de degradación de diclofenaco.	31
<b>Tabla 8</b>	Interpretación de espectro infrarrojo de diclofenaco.	46
<b>Tabla 9</b>	Interpretación de espectro infrarrojo de ibuprofeno.	47
<b>Tabla 10</b>	Interpretación de espectro infrarrojo de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno.	49
<b>Tabla 11</b>	Condiciones cromatográficas.	56
<b>Tabla 12</b>	Datos de la cinética de degradación de diclofenaco por irradiación solar.	65
<b>Tabla 13</b>	Resultados de las cinéticas de	73

	degradación	
<b>Tabla 14</b>	Cinéticas de degradación de ibuprofeno y diclofenaco.	74
<b>Tabla 15</b>	Probables productos de degradación formados a los 20 minutos de irradiación UV.	103
<b>Tabla 16</b>	Probables productos de degradación formados a los 180 minutos de irradiación UV.	105
<b>Tabla 17</b>	Probables productos de degradación formados a los 2 meses de irradiación UV.	107
<b>Tabla 18</b>	Parámetros de la NOM- 001- SEMARNAT- 1996.	110

## RESUMEN

En los últimos años, ha incrementado el interés en la ocurrencia de productos farmacéuticos en el medio acuático. Éstos son difíciles de eliminar en estos medios con las técnicas convencionales de procesamiento de aguas residuales, ya que tienen una baja biodegradabilidad y puede ser altamente hidrófilos (Szabó *et al.*, 2011).

El ibuprofeno y el diclofenaco son dos de los antiinflamatorios más consumidos en todo el mundo y su presencia en aguas residuales ha sido determinada. En México, Félix y colaboradores (2013) reportan la presencia de ibuprofeno en aguas superficiales de la Ciudad de México, encontrándose en un intervalo de 15 a 25 ng L<sup>-1</sup> en agua superficial. Gibson (2010) reporta concentraciones de 742–1406 ng L<sup>-1</sup> para ibuprofeno, y 2052–4824 ng L<sup>-1</sup> para diclofenaco en el Valle de Tula, Hidalgo.

Es por esto que se ha estudiado la degradación de los compuestos farmacéuticos, empleando diversos métodos, como la fotocatalisis con TiO<sub>2</sub>, la sonólisis, entre otras (Calza *et al.*, 2006; Méndez *et al.*, 2008; Martínez *et al.*, 2011; Aguinaco *et al.*, 2012; Madhavan *et al.*, 2010).

En este estudio se determinó la degradación de ibuprofeno, diclofenaco así como de la mezcla de éstos por irradiación con luz solar y luz UV. Se encontró que para el diclofenaco cuando se utilizó la degradación solar, una cinética de orden 0.4, para el ibuprofeno orden de 0.1, para la mezcla se determinó un orden de 0.2 para diclofenaco y 2.9 para ibuprofeno con un tiempo de vida media de 32.3 horas, 15.5

horas, 28.4 horas y 109 horas respectivamente. Empleando luz ultravioleta las cinéticas fueron de primer, 0.2, 0 y 2 orden respectivamente y el tiempo de vida media de 8.9 horas, 31.9 horas, 15 horas, 141 horas respectivamente.

# Capítulo I

## Marco Teórico

## **1.1 Antecedentes**

Los residuos de compuestos farmacéuticos, en particular los Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINE) presentes en los efluentes de agua, han adquirido un interés creciente en la última década debido a que presentan potencial para causar efectos ecológicos adversos. Sin embargo, su efecto positivo en la salud humana, mediante la rápida liberación de dolor aumenta progresivamente sus recetas para más de 70 millones de veces al año. Los AINE tienen un efecto beneficioso en la salud humana; no obstante, se acompaña de una gran preocupación por su destino en el medio ambiente, especialmente una vez liberado a través de la orina, las heces. (Ghauch *et al.*, 2012).

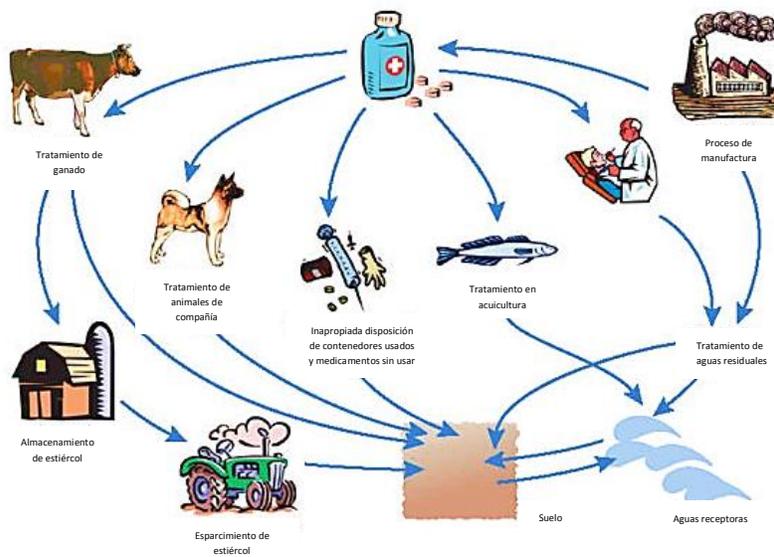
### **1.1.1 Productos farmacéuticos en el medio ambiente**

Los anti inflamatorios presentan, en ciertos casos, una baja eliminación en los procesos de depuración de aguas residuales, por lo que pueden incorporarse a las aguas superficiales y subterráneas. Como consecuencia de ello, más de 80 fármacos anti inflamatorios han sido detectados en concentraciones de  $\text{ng L}^{-1}$  o incluso  $\mu\text{g L}^{-1}$  en muestras de aguas residuales, lodos de Estaciones Depuradoras de Aguas Residuales urbanas (EDAR's), aguas superficiales, aguas subterráneas e incluso agua potable (Weigel *et al.*, 2004).

Los fármacos de uso humano y veterinario se liberan al medio ambiente por varias vías (Fig. 1). Los residuos liberados durante el proceso de fabricación en última instancia, pueden entrar en las aguas superficiales. Después de la administración, los medicamentos humanos se absorben, metabolizan y se excretan al sistema de

alcantarillado. Los antibacterianos para el tratamiento de peces o camarones en la acuicultura son liberados directamente a las aguas superficiales. Los medicamentos veterinarios utilizados para tratar a los animales de pastoreo se excretan a suelos o aguas superficiales. En los tratamientos de ganadería intensiva, estos medicamentos son propensos a entrar en el entorno indirectamente a través de la aplicación de fertilizantes. Otras vías secundarias de entrada incluyen las emisiones a la atmósfera y a través de la eliminación de los medicamentos no utilizados y envases.

Entre los anti-inflamatorios encontrados habitualmente en muestras de aguas y lodos procedentes de EDAR's se encuentran ácido mefenámico, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno y, en menor medida, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y paracetamol (Gómez *et al.*, 2006; Siemems *et al.*, 2008; Langford y Thomas 2009).



**Figura 1. Vías de productos farmacéuticos que entran en el ambiente. (Alistair, 2004).**

Según Fent y sus colaboradores en 2006 el ibuprofeno ha sido reconocido como uno de los principales fármacos presentes en el ecosistema acuático y la principal fuente de ibuprofenos son los efluentes de aguas residuales municipales (Han *et al.*, 2010). Debido a su producción en grandes cantidades alrededor del mundo, el ibuprofeno ha sido detectado en aguas superficiales, efluentes y afluentes de plantas tratadoras de aguas residuales en concentraciones mayores a  $22 \mu\text{g L}^{-1}$  en efluentes y mayores a  $84 \mu\text{g L}^{-1}$  en plantas tratadoras de aguas. Por otra parte, se detectó  $0.1 \text{ g L}^{-1}$  en las aguas superficiales del sur de Gales, Reino Unido,  $0.03 \mu\text{g L}^{-1}$  en los principales ríos de Corea,  $27.3 \mu\text{g L}^{-1}$  en el Reino Unido,  $6.7 \mu\text{g L}^{-1}$  en Canadá,  $7.1 \mu\text{g L}^{-1}$  en Suecia y  $0.15$  y  $4.8 \text{ mg L}^{-1}$  en plantas tratadora de aguas residuales europeas.

A pesar de que no se han hecho estudios dentro del Estado de México, existen estudios del centro de la república donde se ha encontrado la presencia del ibuprofeno y diclofenaco en aguas residuales y ríos, los cuales se mencionan a continuación: Siemens y colaboradores (2008) reportan haber encontrado ibuprofeno y diclofenaco en agua residual de la zona metropolitana de la ciudad de México por arriba del límite de acción de la FDA (Food and Drug Administration) considerado para una evaluación de riesgo ambiental ( $1 \mu\text{g L}^{-1}$ ) así como Gibson en el 2010 reporta concentraciones de  $742\text{-}1406 \text{ ng L}^{-1}$  para ibuprofeno,  $7267\text{-}13589 \text{ ng L}^{-1}$  para naproxeno y  $2052\text{-}4824 \text{ ng L}^{-1}$  para diclofenaco en las aguas superficiales y subterráneas de la zona metropolitana. Por otra parte, Félix y colaboradores en el 2013 reportan la presencia de ibuprofeno en aguas superficiales de la ciudad de México, encontrándose en un intervalo de  $15$  a  $25 \text{ ng}$

L<sup>-1</sup> en agua superficial. Otro estudio realizado por Cruz en el 2013 reportó la presencia de ibuprofeno aguas residuales del Valle del Mezquital, Hidalgo; en la península de Yucatán y en el Río Coatán, Texcuyuapan y en la Laguna Barra San Simón en Tapachula, Chiapas. Lo cual da paso a pensar en la existencia del Ibuprofeno en el agua residual proveniente del Estado de México.

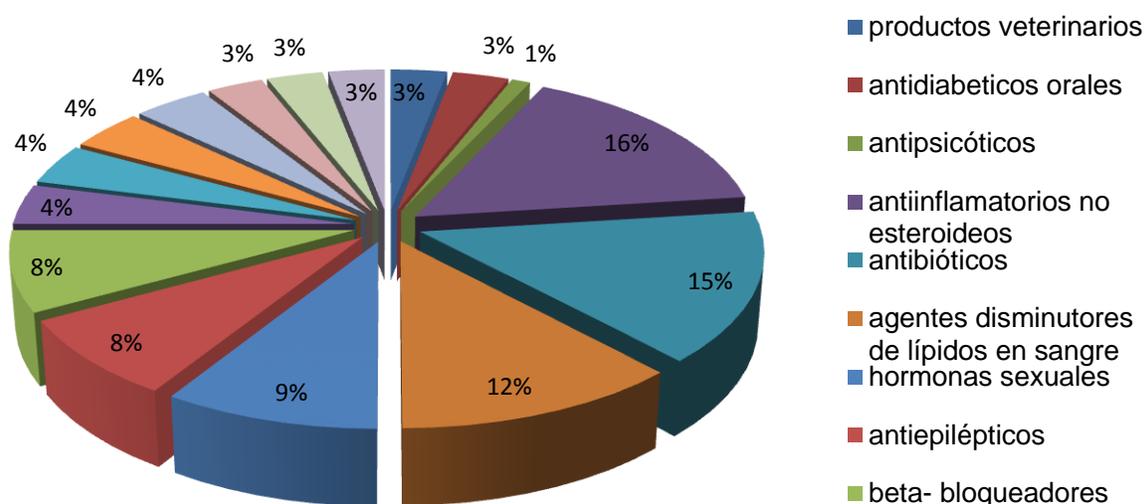
Por lo tanto, al ser las concentraciones de los fármacos mayores a los límites propuestos por la FDA, (1µg L<sup>-1</sup>), el ibuprofeno y diclofenaco deben ser considerados para una evaluación de riesgo ambiental, ya que actualmente, su presencia en los medios acuáticos no está regulada.

### **1.1.2 Monitoreo y control de los productos farmacéuticos en el ambiente**

En cuanto al monitoreo de productos farmacéuticos, es necesario establecer prioridades, de forma tal, que pueda restringirse esta tarea a un número limitado de moléculas, pero es escasa la información en la literatura que indique como hacer esta selección. La mayor parte de las investigaciones se enfocan a los fármacos según su tonelaje de producción, pero también se incluyen algunas moléculas que, aunque se venden en pequeñas cantidades, presentan una alta toxicidad y actividad biológica (hormonas y quimioterapéuticos). Aun así, sigue siendo grande el número de fármacos a monitorear y para reducir la lista, se necesita información relacionada con el grado y velocidad de degradación en plantas de tratamiento de aguas residuales y aguas superficiales. La velocidad de degradación de muchos productos farmacéuticos en el medio es desconocida y

cuando se encuentra en la literatura, ha sido estimada bajo condiciones de laboratorio (Zuccato *et al.*, 2005).

En la figura 2 se muestra un diagrama donde se presentan la clasificación de fármacos más utilizados, reportados en 134 artículos publicados entre los años 1997 y 2009, donde se muestra que el grupo de anti- inflamatorio es el más abundante en el ambiente con un 16% respecto a los demás grupos farmacéuticos.



**Figura 2. Clases terapéuticas detectadas en el ambiente, expresado en porcentaje. Datos colectados de 134 artículos publicados entre 1997 y 2009. (Santos, *et al.*, 2010).**

En México no se cuenta con información acerca del consumo anual de anti- inflamatorios no esteroideos, pero hay que considerar que en nuestro país estos

medicamentos son de venta libre por lo que podríamos esperar consumos más altos y descontrolados.

El conocimiento sobre el impacto de los productos farmacéuticos sobre el ecosistema, la biota y los seres humanos y sus interacciones es limitado. Por otro lado, se espera que el uso de los productos farmacéuticos ascienda con el envejecimiento de la población. Estas razones han llevado a los científicos del tema a utilizar el principio de la precaución que plantea que cualquier contaminación por pequeña que sea tiene efectos negativos sobre la naturaleza y que por lo tanto se debe actuar mucho antes de tener las pruebas concretas del efecto dañino que causan estos productos (Jones *et al*, 2005).

Daughton, en 2003 así como Ternes y colaboradores en 2004 proponen varias vías para disminuir la presencia de estos compuestos en el medio: 1) el control de los fármacos en la fuente, 2) la segregación de las aguas contaminadas, fundamentalmente las hospitalarias, 3) el desarrollo de nuevos tratamientos capaces de eliminar estos compuestos 4) el mejoramiento de los sistemas de tratamiento existentes.

### **1.1.3 Determinación de productos farmacéuticos en aguas residuales**

El análisis de principios activos farmacológicos en muestras medioambientales requiere, en líneas generales, de herramientas analíticas con una alta capacidad de separación y lo suficientemente sensibles como para detectar concentraciones del orden de unos pocos  $\mu\text{g L}^{-1}$  o incluso  $\text{ng L}^{-1}$ . La cromatografía líquida de alta resolución (Farré *et al.*, 2001; Ternes *et al.*, 2001) y la cromatografía gaseosa

(Rodríguez *et al.*, 2003), ambas acopladas con detector de masas han sido frecuentemente utilizadas para la determinación del contenido de principios activos en muestras de agua (Kosjek *et al.*, 2005; Ôllers *et al.*, 2001; Weigel *et al.*, 2004).

Por otra parte, debido a la complejidad presente en las muestras de aguas residuales, antes de analizar éstas, deben pasar por un proceso mediante el cual se extraigan los metabolitos de interés y se eliminen las interferencias presentes.

#### **1.1.4 Ecotoxicidad.**

Actualmente, los principios activos farmacológicos pueden considerarse como las sustancias sintéticas de consumo humano y veterinario más estudiadas y caracterizadas, incluyendo sus posibles efectos tóxicos, actividad farmacodinámica y propiedades farmacocinéticas. Tales sustancias, tras ser excretadas y vertidas al medio ambiente, pueden causar diversos efectos, no solo sobre personas (o animales en el caso de aquellos fármacos empleados en veterinaria), sino también sobre otros organismos acuáticos o terrestres.

Además, pese a que los fármacos son sustancias diseñadas para su uso en humanos, los organismos en el medio pueden presentar los mismos órganos, tejidos, células, biomoléculas o receptores enzimáticos que los organismos, para lo que, en un principio tales sustancias fueron diseñadas (Fent *et al.*, 2006). Debido a ello, y para evaluar los posibles efectos tóxicos de un fármaco en el medio ambiente, es necesario realizar pruebas con diferentes organismos (vertebrados e invertebrados) bajo la suposición de que tales sustancias presentan modos de acción similares a dichos organismos.

A su vez, debido a las bajas concentraciones presentes en el medio ambiente, junto con la continua introducción de estas sustancias al medio acuático y terrestre, es necesario, no solo evaluar los posibles efectos letales, sino además de los efectos crónicos que se derivan de la continua exposición a tales sustancias (Santos, 2006).

Los fármacos anti-inflamatorios actúan inhibiendo de forma reversible o irreversible una o las dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) implicada en la síntesis de prostaglandinas, las cuales causan sensación de dolor al irritar las terminaciones nerviosas.

Cada una de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa tiene actividades fisiológicas distintas. La isoforma COX-2 es la responsable de las reacciones inflamatorias, mientras que la forma COX-1 se relaciona con la protección de la mucosa intestinal (Seiler *et al.*, 2002).

En ciertas especies de peces, algunos estudios han mostrado la implicación de macrófagos en respuesta a inflamaciones en las que las prostaglandinas también están implicadas, considerándose estos macrófagos como homólogos de las enzimas COX-1 y COX-2.

Por otra parte, las prostaglandinas también se originan en invertebrados, como los corales. La síntesis de prostaglandinas no está relacionada con la enzima COX en la producción de prostaglandinas, aunque estas enzimas no están bien caracterizadas.

Con todo ello y a pesar de la relevancia medioambiental adquirida en los últimos años por los principios activos farmacológicos, muchos de los efectos adversos de estos fármacos sobre el medio ambiente se desconocen. Diversas investigaciones muestran una elevada toxicidad de los antiinflamatorios diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno (Daughton y Ternes, 1999, Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000) en invertebrados y algas (Cleuvers, 2003; Ferrari *et al.*, 2003).

### **1.1.5 Aguas residuales de industrias farmacéuticas e instalaciones hospitalarias**

Los fármacos anti-inflamatorios son relativamente bien eliminados durante el tratamiento en las estaciones depuradoras de aguas residuales. Investigaciones realizadas en EDAR's de Alemania muestran que, pese a ser detectados en agua influentes, solo el 10% de los caudales efluentes de EDAR's muestreados mostraron presencia de paracetamol (Ternes, 1998). Diversos autores muestran rendimientos de eliminación superiores al 90% para el ibuprofeno (Ternes, 1998). Tauxe Wuersch *et al.* (2005) describieron rendimientos de eliminación para el ibuprofeno de entre 66% y el 93%. Otros fármacos antiinflamatorios como ketoprofeno y naproxeno presentan rendimientos de eliminación ligeramente inferiores, aunque generalmente por encima del 60%.

Contrario a esto, Verlicchi *et al.* (2012) reporta concentraciones de ibuprofeno de  $2,6 \mu\text{g L}^{-1}$  encontradas en aguas residuales de un hospital de Italia, mientras que Langford *et al.* (2009) reporta concentraciones mayores a  $100 \mu\text{g L}^{-1}$  de ibuprofeno

y  $50 \mu\text{g L}^{-1}$  así como concentraciones mayores a  $200 \mu\text{g L}^{-1}$  en el efluente de una planta tratadora de aguas residuales de hospitales y aguas municipales.

Por tanto, a pesar de que las aguas residuales de hospitales y de industrias farmacéuticas son tratadas por las plantas tratadoras, los fármacos persisten en concentraciones menores a las iniciales pero significativas.

### **1.1.6 Degradación de diclofenaco e ibuprofeno**

Durante la última década, se ha llevado a cabo una extensa investigación sobre la eliminación de compuestos farmacéuticos de aguas contaminadas. Estos contaminantes emergentes son una amenaza potencial para el medio acuático y los seres vivos por lo que es probable que en un futuro corto se establezcan regulaciones con respecto a los niveles máximos de contaminantes en agua (Martínez, 2011). Para esto, se han estudiado las cinéticas de degradación de los principios activos ante diversas técnicas de degradación, siendo algunas opciones el uso de semiconductores como el  $\text{TiO}_2$  el cual al ser activado con fotones reacciona con el agua formando radicales que reaccionan con los fármacos. Y agentes oxidantes,  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $\text{Fe}^{+2}$ , para formar radicales hidroxilos y llevar el mismo mecanismo que en el caso anterior.

Los antiinflamatorios no esteroideos son sólo parcialmente degradados en EDAR's por oxidantes como el  $\text{O}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , permanganato, etc. Sin embargo, la aplicación de estos oxidantes ha demostrado producir subproductos más tóxicos que los compuestos originales. (Ruggeri *et al.*, 2013; Herrera, 2013). Por otro lado, varios informes de tratamiento con ozonización para AINE han tenido éxito (más de

90%). A pesar de esto; sólo se han observado ligeros aumentos en sistemas como el  $O_3$ -  $H_2O_2$ . La aplicación de técnicas fisicoquímicas, como la filtración, flotación, coagulación, muestran sólo la eliminación limitada de los AINE debido a la alta solubilidad de la mayoría de los compuestos farmacéuticos. Por flotación han sido eliminados, 20-45 %, 10-25 % y 10-30% de diclofenaco, ibuprofeno y el naproxeno han sido eliminados, respectivamente. Mediante el uso de coagulantes sólo la separación de 50-70 % de diclofenaco ha sido posible. Por otro lado, la separación por carbono activado ha demostrado ser una buena opción para la separación.

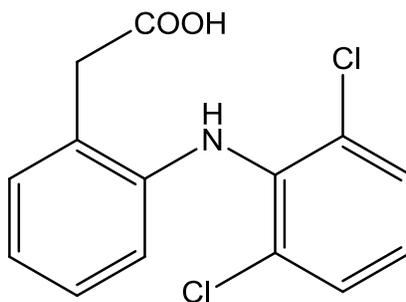
Debido a que los AINE son compuestos recalcitrantes a la oxidación biológica, es imperativo encontrar nuevas maneras para la degradación de estos compuestos y disminuir la concentración de los compuestos con nuevas técnicas, alcanzando los niveles más altos de mineralización y/o la promoción de menos subproductos tóxicos. Los procesos de oxidación avanzada (POA) parecen técnicas no convencionales capaces de reforzar la capacidad de oxidación de compuestos recalcitrantes. Los POA son procesos oxidativos aplicados en el tratamiento de contaminantes en agua, suelos y aire, con base en la presencia y la reactividad del radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) generado en la atmósfera o condiciones subcríticas de temperatura y presión, con o sin un catalizador y/o energía reactiva (electroquímica, UV -vis o ultrasonidos). Los POA han demostrado ser eficientes para la degradación de varios compuestos orgánicos por el ataque del radical hidroxilo. Sin embargo, incluso si la aplicación de POA puede ser eficaz en el tratamiento de contaminantes farmacéuticos en agua, se observa que la toxicidad de los subproductos aumenta después del tratamiento (Méndez, 2009).

## 1.2 Diclofenaco

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo empleado para aliviar el dolor postraumático y postoperatorio, inflamación y tumefacción. Se emplea además como adyuvante en las infecciones inflamatorias dolorosas de oído, nariz o garganta así como en el tratamiento de la inflamación y contracciones provocadas por la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. El diclofenaco de liberación inmediata (de acción corta) también es usado para tratar las menstruaciones dolorosas (Santos, 2006).

### 1.2.1 Propiedades físicas y químicas del diclofenaco

En la figura 3 se muestra la estructura del anti-inflamatorio diclofenaco y se resumen sus propiedades fisicoquímicas en la tabla 1. Se observa que es poco soluble en agua y que su capacidad de ionización es débil.



**Figura 3. Estructura de diclofenaco.**

**Tabla 1. Propiedades físicas, químicas y farmacológicas del diclofenaco.**

<b>Formula</b>	<b>C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub></b>
<b>No. CAS</b>	15307-86-5
<b>Peso molecular</b>	295.15 g mol <sup>-1</sup>
<b>Uso</b>	Antiinflamatorio, analgésico
<b>Intervalo de fusión</b>	287°C
<b>Solubilidad en agua</b>	2.40 mg L <sup>-1</sup>
<b>pka</b>	3.99
<b>Vida media de eliminación</b>	1–2 horas

\*Santos, 2006.

### **1.2.2 Características farmacocinéticas**

El diclofenaco se absorbe rápidamente cuando se administra en forma de solución oral, supositorio rectal o inyección intramuscular. Por vía oral y rectal sufre metabolismo de primer paso hepático por lo que la biodisponibilidad es del 50-60%. La concentración máxima se alcanza entre los 10 y 30 minutos de la administración oral. La biodisponibilidad de diclofenaco a partir de los comprimidos dispersables es de un 82% respecto de la obtenida con los comprimidos entéricos.

En la administración rectal se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1h, esta concentración es aproximadamente dos tercios de la alcanzada tras administración oral, siendo la velocidad de absorción menor que con la administración oral.

Tras la administración intramuscular de 75 mg de diclofenaco, la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de  $2,5 \text{ mg mL}^{-1}$  ( $8 \text{ mmol L}^{-1}$ ) se alcanzan a los 20 minutos.

El diclofenaco se fija en 99.7% a las proteínas séricas, en concreto a la albumina (99.4%). El volumen de distribución aparente calculado es de  $0.12\text{-}0.17 \text{ L Kg}^{-1}$ . El diclofenaco pasa al líquido sinovial, donde las concentraciones máximas se miden de 2 a 4 horas tras la obtención del pico de los valores en plasma. La vida media aparente de eliminación desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Una vez transcurridas dos horas desde la obtención del pico de los valores en plasma, las concentraciones de la sustancia activa son más altas en el líquido sinovial que en el plasma, manteniéndose así hasta un máximo de 12 horas.

La biotransformación del diclofenaco se efectúa en parte por glucoronidación de la molécula intacta, pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple, y metoxilación que producen varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5'-hidroxi-, 4',5-dihidroxi- y 3-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), la mayoría convertidos en conjugados glucorónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor grado que el diclofenaco.

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco en plasma es de  $263 \pm 56 \text{ mL min}^{-1}$ . La vida media terminal en plasma es de 1 a 2 horas. Cuatro de los metabolitos, inclusive los dos activos, tienen también vidas medias cortas en plasma de 1 a 3 horas. Un metabolito, el 3'-hidroxi- 4'-metoxidiclofenaco tiene una vida media plasmática mucho mayor. No obstante, este metabolito es virtualmente inactivo. Alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta con la orina en forma de conjugado glucorónico de la molécula inactiva y como metabolitos convertidos también en su mayor parte en conjugados glucorónicos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces (Reyes, 2006).

### **1.2.3 Efectos secundarios**

Los efectos secundarios más frecuentes son vómitos, indigestión, acidez, diarrea o estreñimiento, mareos, dolor cabeza y abdominal, además de efectos como edema, hipertensión, erupción cutánea, visión borrosa, malestar general y ansiedad (Santos, 2006).

### **1.2.4 Toxicidad**

En la tabla 2 se muestran los estudios de toxicidad del diclofenaco reportados en la literatura.

**Tabla 2. Toxicidad del diclofenaco.**

Organismo	Prueba	Referencia
<i>D. rerio</i> (pez embrión)	CL <sub>50</sub> (72h)= 7.8 mg L <sup>-1</sup>	Brandhof y Montforts., 2010
<i>V. fischeri</i> (bacteria)	CE <sub>50</sub> (30min)= 11.454 µg L <sup>-1</sup>	Ferrari <i>et al.</i> , 2003
<i>D. magna</i> (crustáceo)	CE <sub>50</sub> (48h)= 224.3 µg L <sup>-1</sup>	
<i>C. dubia</i> (crustáceo)	CE <sub>50</sub> (48h)= 22.704 µg L <sup>-1</sup>	
<i>D. Subspicatus</i> (alga)	CL <sub>50</sub> (96h)= 10 mg L <sup>-1</sup>	Cleuvers, 2003
<i>D. magna</i>	CE <sub>50</sub> (48h)= 60.4 mg L <sup>-1</sup>	Lee <i>et al.</i> , 2011
<i>M. macrocopa</i>	CE <sub>50</sub> (48h)= 142.6 mg L <sup>-1</sup>	

En el estudio realizado por Brandhof y Montforts en 2010 se encontró que la concentración letal 50 para los embriones del pez *D. rerio* es de 7.8 mg L<sup>-1</sup>, como se muestra en la tabla 2.

También observamos que Ferrari en 2003, evaluó la concentración efectiva 50 de tres organismos: Para *V. fischeri* se expuso al microorganismo por un periodo de 30 minutos y se determinó que fue de  $11.454 \mu\text{g L}^{-1}$ ; para la *D. magna* se determinó una concentración efectiva 50 de  $224.3 \mu\text{g L}^{-1}$  en un tiempo de 48 horas y por último el estudio de *C. dubai* en el cual la concentración encontrada fue de  $22.704 \mu\text{g L}^{-1}$ .

Por otro lado, Cleuvers en 2003 estudió la toxicidad del diclofenaco sobre el alga *D. Subspicatus* en un periodo de exposición de 96 horas reportando una concentración letal de  $10 \text{ mg L}^{-1}$ .

Lee y colaboradores en 2011 estudiaron la concentración efectiva 50, es decir, la concentración a la cual se presentaba un efecto y vieron que la *D. magna* se ve afectada en un tiempo de 48 horas a una concentración de  $60.4 \text{ mg L}^{-1}$ , mientras que *M. macrocopa* sufrió daños a una concentración de  $142.6 \text{ mg L}^{-1}$  tras 48 horas de exposición.

### **1.2.5 Efectos ambientales**

Recientemente se informó de efectos tóxicos letales del diclofenaco en especies de buitres que ha llevado casi a la extinción de éstos en el sur de Asia y el sur de África llegando el diclofenaco a las aves por la ingesta de animales contaminados (Naidoo *et al*, 2009), y sus potenciales consecuencias en los ecosistemas recibieron interés mundial. Las toxicidades de diclofenaco en las especies acuáticas se han reportado para diferentes especies acuáticas, incluyendo las algas de agua dulce, pulgas de agua, y peces, pero la mayoría de los estudios se

han limitado a las consecuencias de la exposición a corto plazo (Cleuvers, 2004; Ferrari *et al*, 2003.).

Se han sugerido efectos adversos potenciales del diclofenaco sobre la reproducción en un par de estudios a corto plazo (Ferrari *et al.*, 2003; Hong *et al*, 2007). La sobre expresión de vitalogenina fue expresada en *O. latipes* después de 4 días de exposición a diclofenaco a concentración de  $1\mu\text{g L}^{-1}$ , sugiere que es un disruptor endocrino potencial (Hong *et al*, 2007). Los efectos a largo plazo han sido raramente reportados (Lee *et al.*, 2011).

El diclofenaco, tras días de exposición, causa efectos crónicos sobre ciertas especies de peces como la trucha, causando lesiones renales, alteraciones en las escamas o incluso diversos efectos a nivel celular (Schwaiger *et al.*, 2004).

### **1.3 Ibuprofeno**

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los derivados del ácido propanoico. Tiene un amplio espectro para aliviar el dolor y la inflamación.

En vista del amplio uso o abuso del ibuprofeno y el extenso consumo para enfermedades crónicas como arritmias, la presencia de cualquier probable producto de degradación debe monitorearse en términos de toxicidad. (Caviglioli *et al.*, 2002).

Sólo del 1 al 8% del fármaco es emitido sin modificaciones y un 14% como glucurónidos. Sin embargo, se encuentra en los afluentes de plantas de

tratamiento de drenaje como uno de los contaminantes farmacéuticos más importantes.

A pesar de que se reporta que las plantas de tratamiento degradan en un 90% al fármaco, la cantidad de ibuprofeno permanece en alta concentración en los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y por ello el ibuprofeno es encontrado en agua de río.

Las sustancias activas se utilizan en importantes cantidades para prevenir o tratar enfermedades comúnmente, se excretan como el compuesto original y/o metabolitos en orina y heces desechándose en drenajes domésticos continuamente (Löffler D y Ternes T, 2003).

En el caso del ibuprofeno es sensible a la oxidación y fotodegradación y mediante estos métodos se han determinado 13 productos de degradación, siete de los cuales han sido reportados en la literatura: ácido hidratrópico, 4-etilbenzaldehido, ácido 4-(1-carboxietil)benzoico, 1-(4-isobutilfenil)-1-etanol, ácido 2-[4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenil]propanóico, 1-isobutil-4-vinilbenceno, 4-isobutilfenol (Caviglioli *et al.*, 2002).

### 1.3.1 Propiedades físicas y químicas del Ibuprofeno

En la figura 4 se muestra la estructura del ibuprofeno, mientras que en la tabla 3 se reportan algunas propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno.

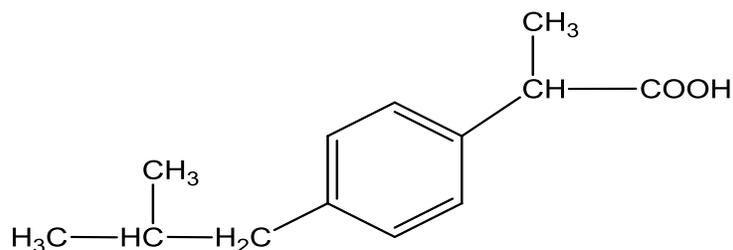


Figura 4. Estructura de Ibuprofeno.

Tabla 3. Propiedades físicas, químicas y farmacológicas del Ibuprofeno.

Fórmula	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
No. CAS	15687-27-1
Peso molecular	206.29 g mol <sup>-1</sup>
Uso	Antiinflamatorio, analgésico
Intervalo de fusión	70-78°C
Solubilidad en agua	Insoluble
pka	4.91
Vida media de eliminación	1.8- 2 horas

Santos, 2006.

### **1.3.2 Características farmacocinéticas**

El ibuprofeno se absorbe en el tracto gastrointestinal con rapidez después de la administración oral en el hombre, pudiendo observarse concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es alrededor de 2 horas. El ibuprofeno se une en forma extensa (99%) a las proteínas plasmáticas, pero solo ocupa una fracción de todos los lugares de unión con drogas en las concentraciones habituales. Pasa con lentitud a los espacios sinoviales y puede permanecer allí en concentraciones mayores cuando las concentraciones plasmáticas declinan.

La excreción de este fármaco es rápida y completa. Más del 90% de la dosis ingerida se excreta por orina en forma de metabolitos o sus conjugados. Los metabolitos principales son un compuesto hidroxilado, ácido (+)-2[4'-2'-hidroxi-2metilpropil]fenil]propanóico, y uno carboxilado ácido (+)-2[4'-(2-carboxipropil)fenil]propanóico. Ningún metabolito principal es farmacológicamente activo (Reyes, 2006).

### **1.2.3 Efectos secundarios**

Los efectos secundarios de este medicamento no son muy frecuentes, pero pueden presentar síntomas como cefalea, mareos, nerviosismo, malestar estomacal o calambres, vómito con sangre, estreñimiento, diarrea con sangre, silbido en los oídos, visión borrosa, inflamación de manos, pies, tobillos o piernas y salpullido (Santos, 2006).

### 1.3.4 Toxicidad

La Tabla 4 muestra los resultados reportados en la literatura para las pruebas de toxicidad del ibuprofeno.

**Tabla 4. Toxicidad del ibuprofeno.**

Organismo	Prueba	Referencia
<i>D. magna</i> (crustáceo)	CL <sub>50</sub> (48h)= 9.06 mg L <sup>-1</sup>	Stuer- Lauridsen <i>et al.</i> , 2000
<i>S. costatum</i> (alga)	CL <sub>50</sub> (96h)= 7.1 mg L <sup>-1</sup>	Halling- Sorensen <i>et al.</i> , 1998
<i>L. macrochirus</i> (pez)	CL <sub>50</sub> (96h)= 10 mg L <sup>-1</sup>	
<i>V. fischeri</i> (bacteria)	CL <sub>50</sub> (15min)= 12.1 mg L <sup>-1</sup>	Farré <i>et al.</i> , 2001
<i>C. mrigala</i> (pez)	CL <sub>50</sub> (24h)= 142 mg L <sup>-1</sup>	Saravanan <i>et al.</i> , 2012

En la tabla 4 podemos apreciar que Stuer- Lauridsen y colaboradores en 2000 estudiaron la toxicidad que presenta el diclofenaco sobre la *D. magna* exponiendo a ésta por un periodo de 48 horas y se encontró que la mitad de la población moría al estar en contacto con una concentración de 9.06 mg L<sup>-1</sup>. Por otro lado Halling- Sorensen y colaboradores en 1998, evaluaron la concentración letal 50 para dos organismos: el alga *S. costatum* para el cual encontraron una concentración letal de 7.1 mg L<sup>-1</sup> y el pez *L. macrochirus* el cual se vio afectado a una concentración de 10 mg L<sup>-1</sup> tras un periodo de exposición de 96 horas en ambos casos.

También se han realizado estudios en bacterias, como es el caso del estudio realizado por Farré y colaboradores en el 2003 con la bacteria *V. fischeri* exponiendo al microorganismo al fármaco por 15 minutos encontrándose una concentración letal de 12.1 mg L<sup>-1</sup>.

En el estudio de Saravanan se encontró que el ibuprofeno causa afecciones hematológicas en la *C. mrigala*, así como una elevación en los niveles de glucosa en plasma en los estudios de toxicidad subletal (142 mg L<sup>-1</sup>). En cuanto a la concentración letal 50 fue de 14.2 mg L<sup>-1</sup>.

### **1.3.5 Efectos ambientales**

Se ha informado que el ibuprofeno no se metaboliza completamente por los seres humanos y entra en el sistema de aguas residuales como el compuesto original o sus metabolitos y tiene una alta movilidad en el medio ambiente acuático. Se clasifica como compuesto peligroso sobre la base de sus propiedades inherentes como estructura cristalina hidrófoba.

El ibuprofeno es conocido por alterar la reproducción de los vertebrados e invertebrados incluyendo el comportamiento de desove de medaka y la eclosión de los huevos de *Daphnia magna*. La toxicidad del ibuprofeno en la mortalidad, el desarrollo, la tasa de eclosión, el comportamiento y la tasa de reproducción ha sido reportada en muchos organismos acuáticos. A pesar de que la concentración de ibuprofeno en el medio acuático es muy baja, el nivel de toxicidad de los compuestos de ibuprofeno puede depender de la concentración, la especie, la edad, el sexo y el período de exposición. La concentración aguda de ibuprofeno

en los estudios previos y actuales parece ser en un intervalo de  $\text{mg L}^{-1}$  que es mayor que su concentración observada en el medio ambiente natural. Por lo tanto, la toxicidad subletal de los productos farmacéuticos en los organismos está ganando más importancia (Saravanan *et al.*, 2012).

## **1.4 Metodologías empleadas en la literatura**

### **1.4.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución**

Actualmente, la cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa es la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) más utilizada para llevar a cabo la separación y posterior determinación de principios activos farmacológicos en muestras ambientales.

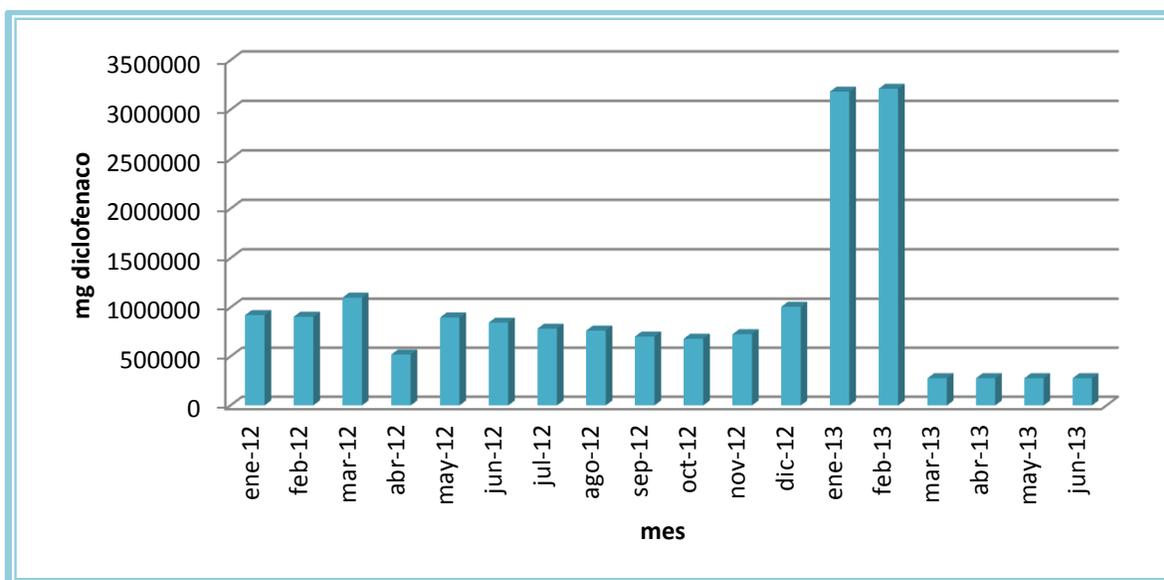
El uso en gradiente de elución con fases móviles complejas hace que aparezcan en la literatura numerosas metodologías analíticas para la determinación de principios activos farmacológicos (Gamboa, 2011).

## **1.5 Justificación**

En la actualidad los antiinflamatorios son ampliamente prescritos y consumidos para aliviar el dolor, es por esta razón que su consumo es alto, como se puede apreciar en un reporte del consumo mensual de un hospital de Toluca, donde las cantidades reportadas son de 0.28 a 3.21 Kg. desde enero del 2012 a junio del 2013.

Esto representa un grave problema ya que al llegar a las aguas residuales, tanto en forma inalterada o como metabolitos, causan graves problemas a los

organismos acuáticos, como por ejemplo en los embriones del pez *D. rerio* el diclofenaco causa la coagulación del embrión, el despegue de la cola, falta de latidos del corazón, pigmentación anormal, deformaciones etc (Brandhof y Montforts, 2010).



**Figura 5. Consumo mensual de diclofenaco en un hospital de Toluca, Estado de México de enero del 2012 a junio del 2013.**

La disposición inadecuada de los residuos industriales también contribuye a su aparición en los medios acuáticos, debido en parte a la degradación ineficaz en plantas de tratamiento de aguas residuales. Un caso típico es diclofenaco. Aunque se ha demostrado que se degrada rápidamente por fotólisis directa en condiciones ambientales naturales, sigue siendo uno de los compuestos detectados con más frecuencia en agua a concentraciones hasta de  $1.2 \text{ mg L}^{-1}$  (Coelho *et al.*, 2009) En la tabla 5 se muestran los trabajos realizados sobre la cuantificación de estos principios activos en aguas residuales, superficiales, agua potable, entre otras, comprobando su presencia en estos medios.

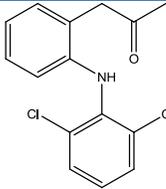
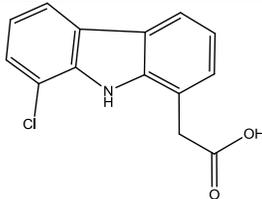
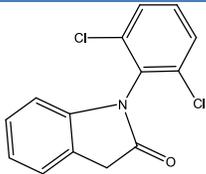
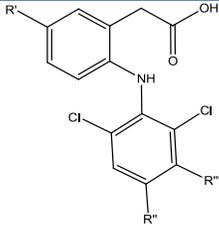
**Tabla 5. Concentraciones reportadas de ibuprofeno y diclofenaco en agua residual.**

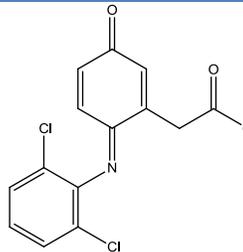
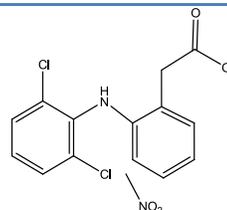
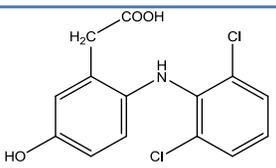
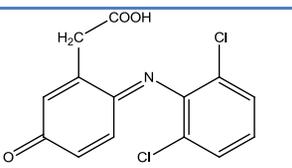
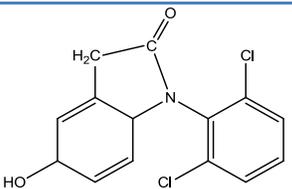
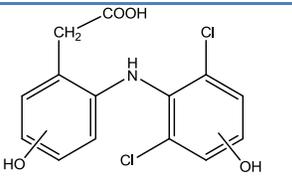
Localización	Ibuprofeno (ng L <sup>-1</sup> )	Diclofenaco (ng L <sup>-1</sup> )	Referencia
España	197.7	14.2	Gómez <i>et al.</i> , 2006
Hungría	15	50	Sebök <i>et al.</i> , 2008
Taiwan	30-95	24-81	Chen <i>et al.</i> , 2008
Luxembourgo	3–359	78	Paillet <i>et al.</i> , 2009
Singapur	41-121	4- 38	Wu <i>et al.</i> , 2010
España	43,77	421,5	López <i>et al.</i> , 2010
Italia	10	4,4	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Colombia	405		Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012

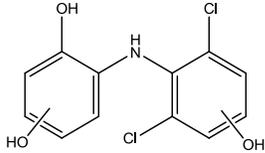
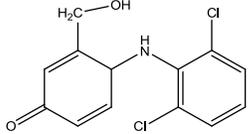
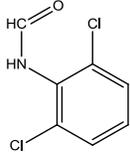
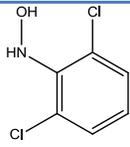
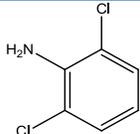
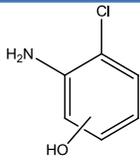
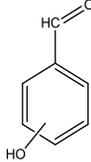
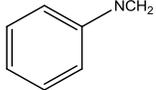
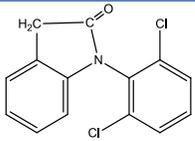
A pesar de ésto, el problema no radica solamente en los fármacos que ingresan al medio acuático, ya que al entrar en contacto con el agua y los factores fisicoquímicos (temperatura, presión, pH) sufren una degradación produciendo productos de degradación, los cuales han sido determinados *in vitro* y cuantificados, en algunos casos, en aguas residuales. En las tablas 6 y 7 se muestran algunas estructuras propuestas para los productos de degradación (PD)

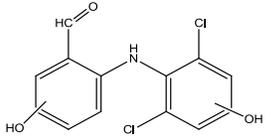
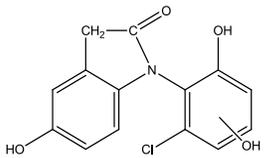
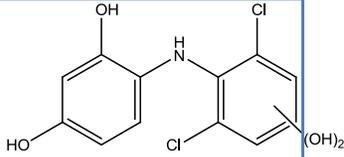
identificados. No obstante, la toxicidad de estos compuestos no ha sido evaluada, por lo que puede sospecharse sean un problema mayor que los mismos fármacos. Sin embargo, esta reportado un producto de degradación del ibuprofeno altamente tóxico, 4-isobutilacetofenona, ya que causa afecciones sobre células rojas y sistema nervioso central.

**Tabla 6. Productos de degradación de diclofenaco.**

Metabolito	M/z	Estructura
Diclofenaco	294	
Ácido 8-clorocabazole-1-yl- etanóico	273	
1-(2,6-dicloro-fenil)- 1,3-dihidro-2H-indole-2-ona	251	
5-hidroxiclofenaco (R <sup>i</sup> ) 4-hidroxiclofenaco (R <sup>ii</sup> ) 3-hidroxiclofenaco (R <sup>iii</sup> )	351	

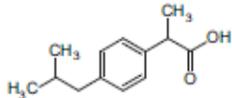
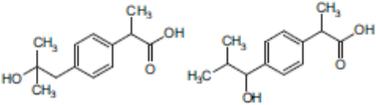
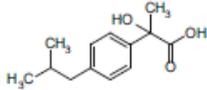
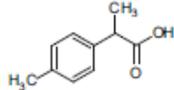
<p>diclofenaco-2,5-quinona</p> <p>imina</p>	<p>308</p>	
<p>PD1</p>	<p>339</p>	
<p>PD2</p>	<p>312</p>	
<p>PD3</p>	<p>310</p>	
<p>PD4</p>	<p>294</p>	
<p>PD5</p>	<p>328</p>	

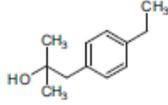
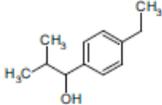
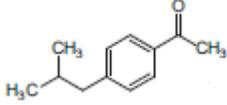
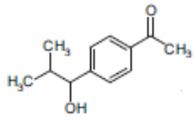
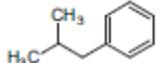
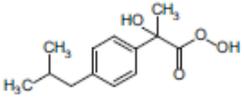
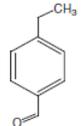
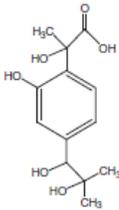
PD6	286	
PD7	282	
PD8	190	
PD9	178	
PD10	162	
PD11	144	
PD12	123	
PD13	106	
PD14	278	

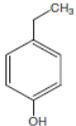
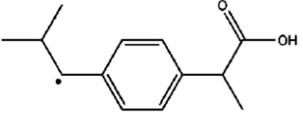
PD15	298	
PD16	280	
PD17	302	

\*Coelho *et al.*, 2009; Kosjek *et al.*, 2008; Scheurell *et al.*, 2009.

**Tabla 7. Productos de degradación de Ibuprofeno.**

Metabolito	M/z	Estructura
Ibuprofeno	205	
2- Hidroxi IBP	221	
1-Hidroxi IBP		
Ácido 2-hidroxi-2-[4-(2metilpropil)fenil]propanóico	221	
Ácido (2RS)-2- (a- Metilfenil) propanóico	163	

1-etil-4-(2-hidroxi)isobutilbenceno	177	
1-etil-4-(1-hidroxi)isobutilbenceno	175	
1-[4-(2-metilpropil)fenil]etanona	175	
4-(1-hidroxi-2metilpropil)acetofenona	191	
2-metil-1-fenilpropano	133	
Ácido 2-hidroxi-2-[4-(2metilpropil)fenil] peróxido	238	
4-etilbenzaldehido	133	
Ácido 2-hidroxi-2-[2-hidroxi-4-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)fenil]propanóico	269	

4-etilfenol	121	
4-isobutilacetofenona		

\*Méndez, *et al.*, 2010; Zheng, *et al.*, 2011.

Se han realizado varios estudios utilizando diferentes técnicas para la degradación de los fármacos, viéndose que existen diferencias en el comportamiento de éstos por la diferencia de irradiación o reacción llevada a cabo.

De aquí radica la importancia de la realización de este trabajo ya que conocer el tiempo de vida media y el comportamiento de degradación de los fármacos ibuprofeno y diclofenaco se puede predecir cómo será su persistencia al llegar a las plantas tratadoras de aguas y posteriormente a las aguas residuales, y evaluar la persistencia de estos en el medio, así como el tiempo en el que se inicia la formación de nuevas especies a partir de estos principios activos.

A pesar de esto, los resultados ya reportados son estudios de manera aislada de los fármacos en cuestión, por lo que es necesario realizar una investigación sobre su mezcla, ya que al haber más de un fármaco en agua puede existir una interacción entre éstos dando lugar a un comportamiento distinto al observado en los estudios reportados, por lo cual este trabajo busca evaluar la capacidad de interacción entre el ibuprofeno y diclofenaco para modificar el comportamiento de

la degradación de ambos en medio acuoso contrastando esto con lo encontrado para los fármacos de manera individual.

Por otro lado, al involucrar agentes oxidantes (ozono, sales de hierro con  $H_2O_2$ ,  $TiO_2$ ) para la degradación se genera un costo extra a la eliminación de los contaminantes, por lo cual, se busca probar una metodología que sea efectiva y más barata, como es la luz solar y la luz UV que son tipos de irradiaciones fáciles de utilizar y de bajo costo respecto a los anteriormente mencionados.

Con base en lo anterior, el trabajo aportará un panorama sobre el comportamiento de los fármacos ibuprofeno y diclofenaco así como la mezcla de éstos en medio acuoso para realizar posteriores estudios de identificación de los productos formados durante la degradación de dichos fármacos y posteriormente realizar estudios de ecotoxicidad de estos productos de degradación.

### **1.6 Objetivo general**

Determinar la cinética de degradación del ibuprofeno, diclofenaco y la mezcla de ambos fármacos.

### **1.7 Objetivos específicos**

Desarrollar una técnica analítica para la detección de productos de degradación de la mezcla de ibuprofeno y diclofenaco en medio acuoso.

Determinar la vida media de degradación del diclofenaco, ibuprofeno en solución acuosa, así como en una mezcla de ambos fármacos por irradiación con luz solar y luz UV.

Identificar cuál de los dos tipos de irradiación es mejor para la degradación de los principios activos.

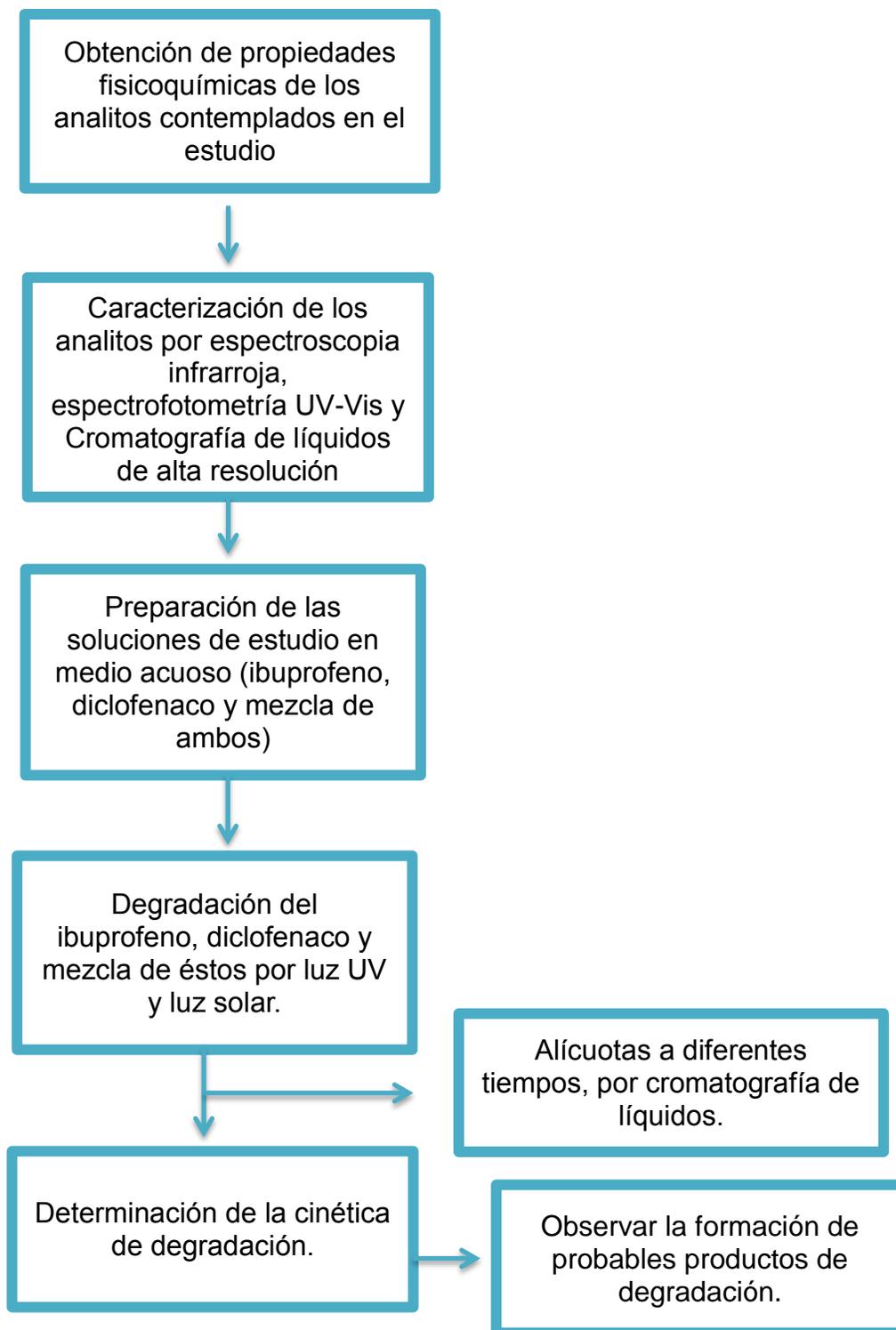
Identificar la formación de productos de degradación por cromatografía de líquidos de alta resolución.

# Capítulo II

## Metodología

## 2.1 Diagrama de la metodología general

En la figura 6 se muestra la metodología seguida para realizar este trabajo.



**Figura 6. Metodología general**

## 2.2 Caracterización

Se caracterizaron los estándares de ibuprofeno y diclofenaco mediante un espectrofotómetro de luz infrarroja Avatar 360 y el software OMNIC para comprobar la presencia de los grupos funcionales en los estándares.

También se analizaron por espectrofotometría UV-visible para encontrar la longitud de onda a la cual hay una mayor absorción, esto mediante un espectrofotómetro Lambda 25- Perkin Elmer y un software UV WinLab.

Por último, se leyeron los estándares en cromatografía de líquidos de alta resolución con un equipo HPLC Waters 1515 y un software Breeze 2 para corroborar los tiempos de retención de los fármacos.

## 2.3 Estándares

Los principios activos ibuprofeno y diclofenaco ( $\geq 98$  % de pureza) fueron suministrados por Sigma-Aldrich. Se utilizó agua desionizada obtenida de un equipo Milli Q.

## 2.4 Preparación de la muestra

**Preparación de solución stock:** Se prepararon 100 mL de una solución stock con una concentración de  $100 \text{ mg L}^{-1}$  de ibuprofeno, para esto, se pesaron 10 mg del estándar y se aforaron a 100 mL con metanol.

**Preparación de soluciones de ibuprofeno:** de la solución stock se realizó una solución de concentración  $10 \text{ mg L}^{-1}$  así como una solución de  $20 \text{ mg L}^{-1}$ .

**Preparación solución madre:** Se prepararon 100 mL de una solución stock con una concentración de  $100 \text{ mg L}^{-1}$  de diclofenaco, se pesaron 10 mg del estándar y se aforaron a 100 mL con metanol.

**Preparación de soluciones de diclofenaco:** de la solución madre se realizó una solución de concentración  $10 \text{ mg L}^{-1}$  así como una solución de  $20 \text{ mg L}^{-1}$ .

**Preparación solución mezcla:** Se mezclaron las soluciones de  $20 \text{ mg L}^{-1}$  de ambos fármacos para obtener una solución con concentración de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  de cada fármaco.

## **2.5 Degradación con luz solar y con lámpara de UV**

Las soluciones de concentración  $10 \text{ mg L}^{-1}$  tanto de ibuprofeno como diclofenaco, así como la solución mezcla fueron irradiadas por dos lámparas de mercurio de 15 watts con una longitud de onda de 254 nm por 72 horas, tomándose muestras de 200  $\mu\text{L}$  antes de la irradiación las cuales se leyeron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución y después se tomaron alícuotas a las 0.33, 0.66, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas las cuales se procesaron por CLAR.

## **2.6 Cromatografía de líquidos de alta resolución**

Para encontrar las condiciones cromatográficas empleadas se probaron varias columnas C18: X Terra, Symetry, Agilent; así como varias fases móviles utilizando agua, metanol y acetonitrilo en distintos porcentajes. También se probaron varias longitudes de onda con base a lo reportado en la literatura y a las bandas de

máxima absorción encontrada por barrido por espectrofotometría UV, entre las cuales estuvieron 221 nm, 254 nm y 280 nm.

Previo a realizar las inyecciones de las muestras en el equipo, éstas fueron filtradas con una membrana de 0.45  $\mu\text{m}$ .

# **Capítulo III**

# **Resultados**

### 3.1 Caracterización

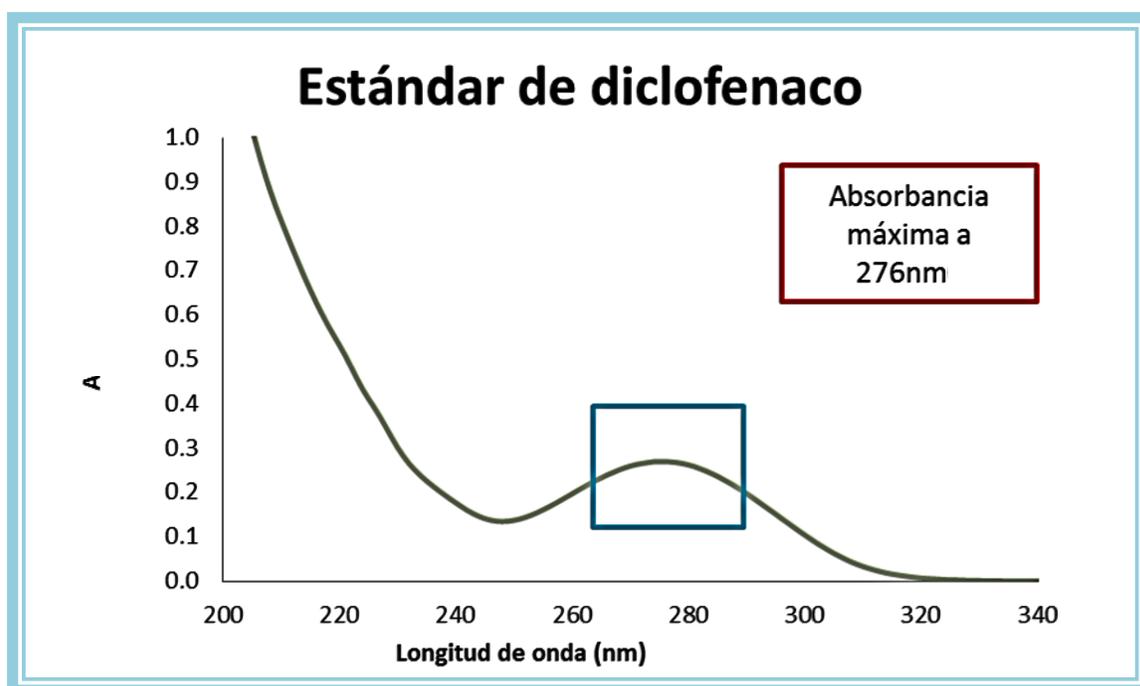
#### 3.1.1 Apariencia e identidad por espectrofotometría UV- Vis

##### 3.1.1.1 Diclofenaco

**-Apariencia:** El estándar de diclofenaco corresponde a un sólido blanco.

Se presentó una banda de absorción a 276 nm, que se observa en la Figura 7.

Para esta prueba se preparó una solución de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  del estándar y se leyó en el equipo Lambda 25 UV-VIS.



**Figura 7. Espectro de luz UV-VIS de estándar de diclofenaco de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  en agua des ionizada.**

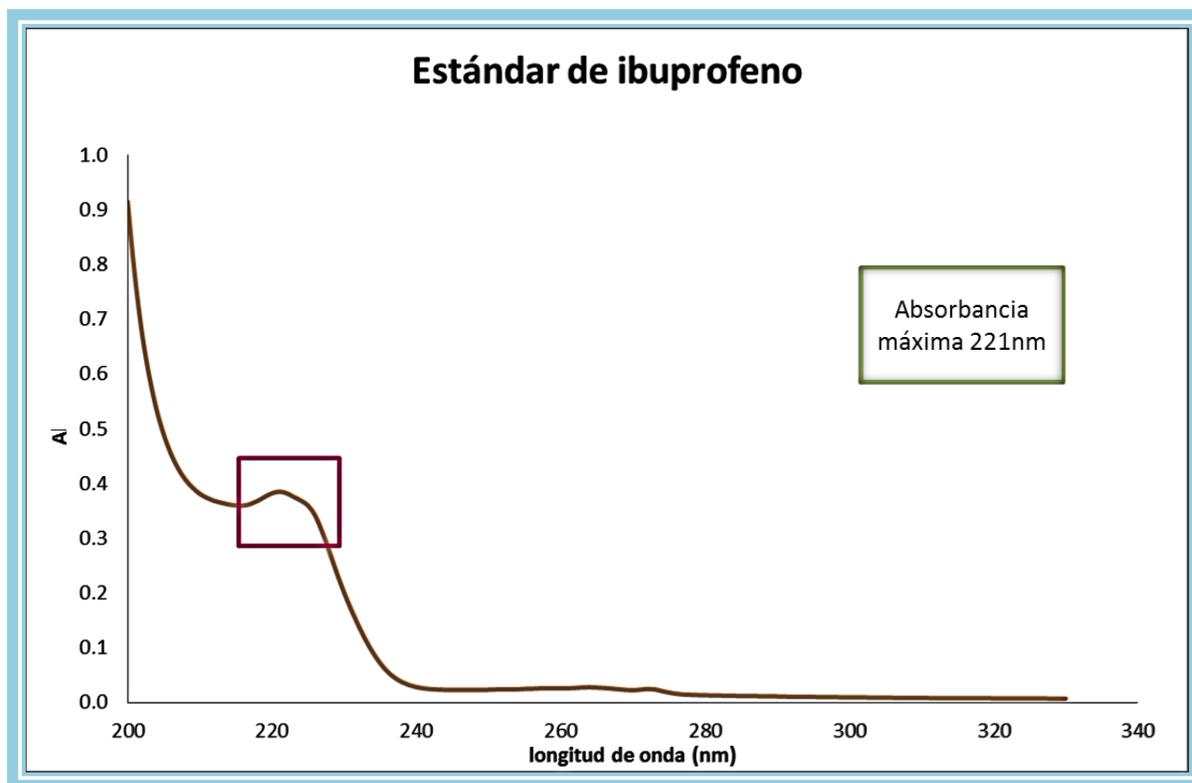
Se observa la banda de mayor absorbancia a 276 nm, la cual es muy cercana a la reportada. Sin embargo, puede haber variaciones ya que las condiciones de los equipos son distintas (Santos, 2006).

### 3.1.1.2 Ibuprofeno

**-Apariencia:** El estándar de corresponden a un sólido blanco.

Se presentó una banda de absorción a 221nm, que se observa en la Figura 8.

Para esta prueba se preparó una solución de 10 mg L<sup>-1</sup> del estándar y se leyó en el equipo Lambda 25 UV-VIS.

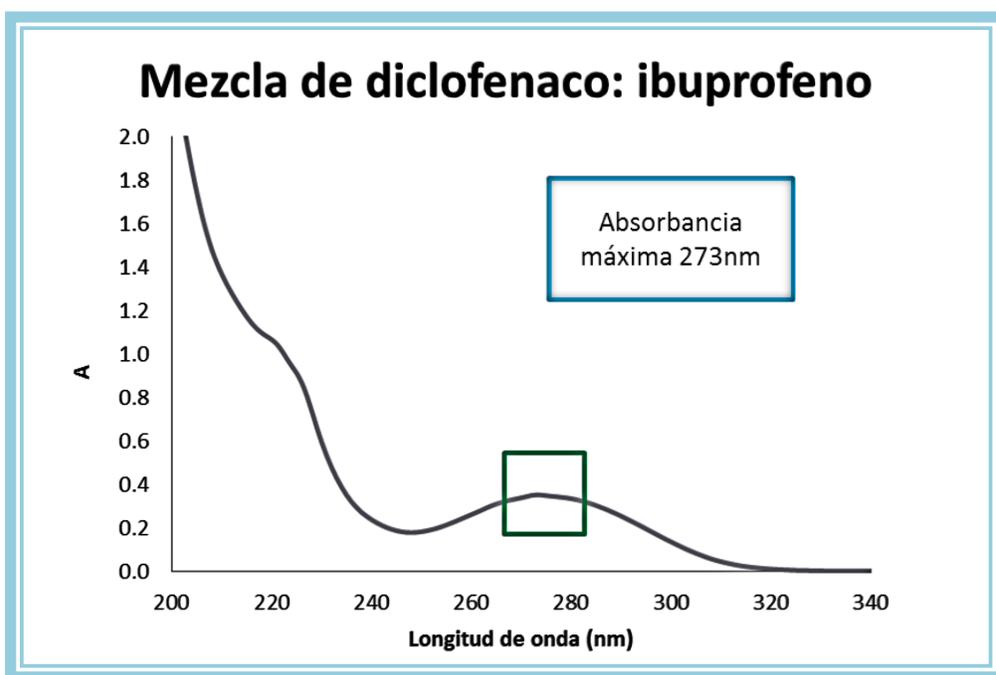


**Figura 8. Espectro de luz UV-VIS de estándar de ibuprofeno de 10 mg L<sup>-1</sup> en agua des ionizada.**

La banda de mayor absorción se encontró a los 221 nm, correspondiendo está con la reportada en la literatura para ibuprofeno (Santos, 2006).

### 3.1.1.3 Mezcla

Se presentó solo una banda de absorción a 273nm se observó que la banda a 221 no se forma y que el diclofenaco presenta un desplazamiento debido a que la longitud de onda donde se presenta la mayor absorbancia (273nm) está antes de la encontrada para diclofenaco (276nm), el espectro se observa en la Figura 9. Para esta prueba se preparó una solución de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  de la mezcla de ibuprofeno: diclofenaco y se leyó en el equipo Lamba 25 UV-VIS.



**Figura 9. Espectro de luz UV-VIS de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  en agua des ionizada.**

Se observa que la banda de mayor absorción para la mezcla se encuentra a los a 273 nm. Cabe mencionar que la longitud de onda donde está la máxima absorbancia del diclofenaco es de 276 nm. Por lo cual la banda perteneciente a este fármaco se traslapa con la señal a 273 nm, mientras que en la longitud de onda de máxima absorbancia para el ibuprofeno es de 221 nm. Como podemos

ver en la figura 1, esta banda no se forma completamente debido a la presencia del diclofenaco.

### 3.1.2 Identidad por Infrarrojo

#### 3.1.2.1 Diclofenaco

En la Figura 10 se presenta el análisis de las bandas de absorción del espectro de IR, de la región de sus grupos funcionales característicos y de la huella dactilar del estándar.

En esta prueba se realizó el espectro de infrarrojo del estándar de diclofenaco, para identificar los grupos funcionales pertenecientes al diclofenaco. En la tabla 8 se muestran los resultados encontrados.

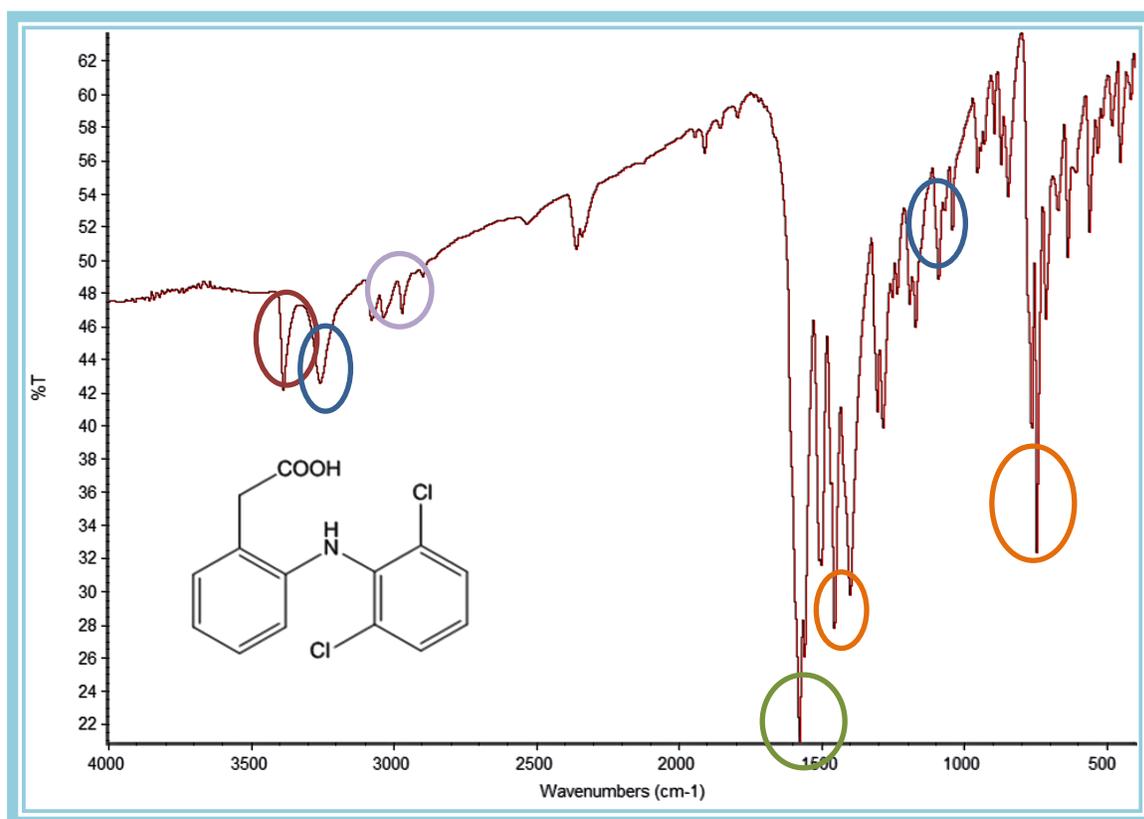


Figura 10. Espectro de IR del estándar de diclofenaco.

**Tabla 8. Interpretación de espectro infrarrojo de diclofenaco.**

Número de onda	Grupo funcional
3750-3000	N-H
3300-2900	Ar-H
3000-2700	-CH <sub>2</sub> -, C-H alargamiento
3000- 2700	H-C=O
1900-1650	C=O
1500-1450	-Cl
850-750	
1475-1300	-CH- flexión
1000-650	Ar- H flexión

El espectro dejó ver que el estándar presenta los principales grupos funcionales del diclofenaco, lo cual demuestra su identidad.

### 3.1.2.2 Ibuprofeno

En la Figura 11 se presenta el análisis de las bandas de absorción del espectro de IR de ibuprofeno, de la región de sus grupos funcionales característicos y la región de la huella dactilar del estándar. Se presenta la interpretación en la tabla 9.

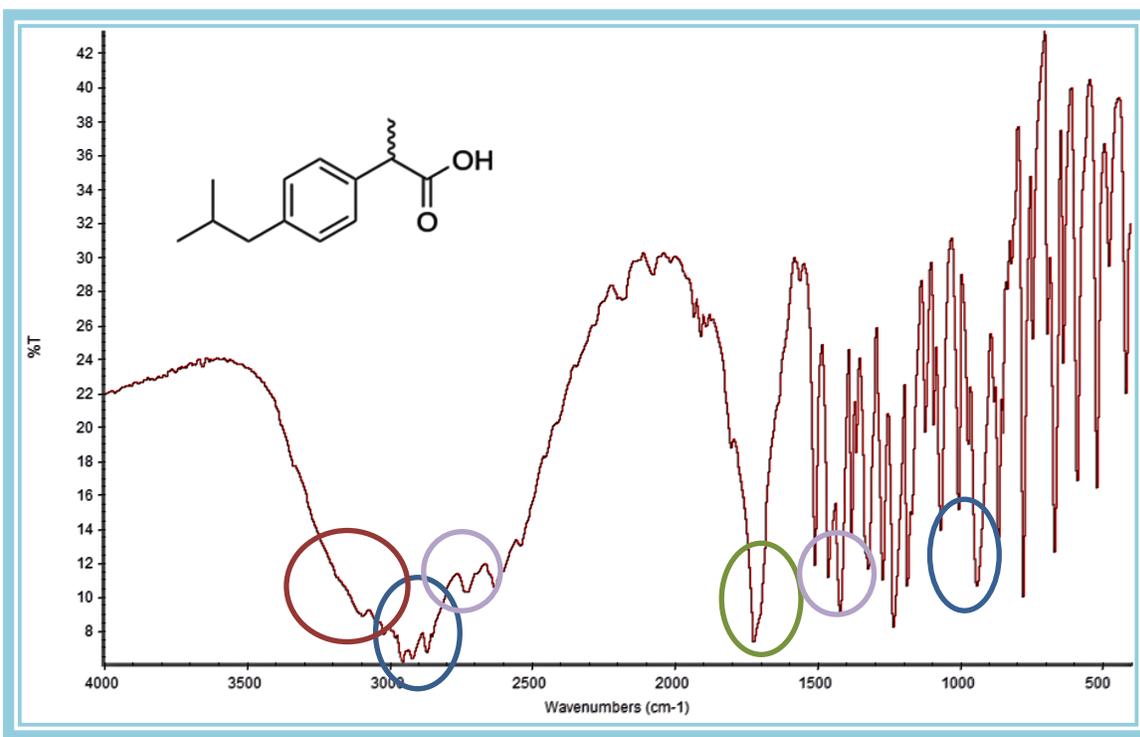


Figura 11. Espectro de IR del estándar de ibuprofeno.

Tabla 9. Interpretación de espectro infrarrojo de ibuprofeno.

Número de onda	Grupo funcional
<b>3750-3000</b>	-OH
<b>3300-2900</b>	Ar-H
<b>3000-2700</b>	-CH <sub>2</sub> -, CH <sub>3</sub> -, C-H alargamiento
<b>3000- 2700</b>	H-C=O
<b>1900-1650</b>	C=O
<b>1475-1300</b>	-CH- flexión
<b>1000-650</b>	Ar- H flexión

### 3.1.2.3 Mezcla

En la Figura 12 se presenta el análisis de las bandas de absorción del espectro IR de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno en solución (100 mg L<sup>-1</sup>), tanto de la región de sus grupos funcionales característicos como de la región de la huella dactilar del estándar. Se presenta la interpretación en la tabla 10.

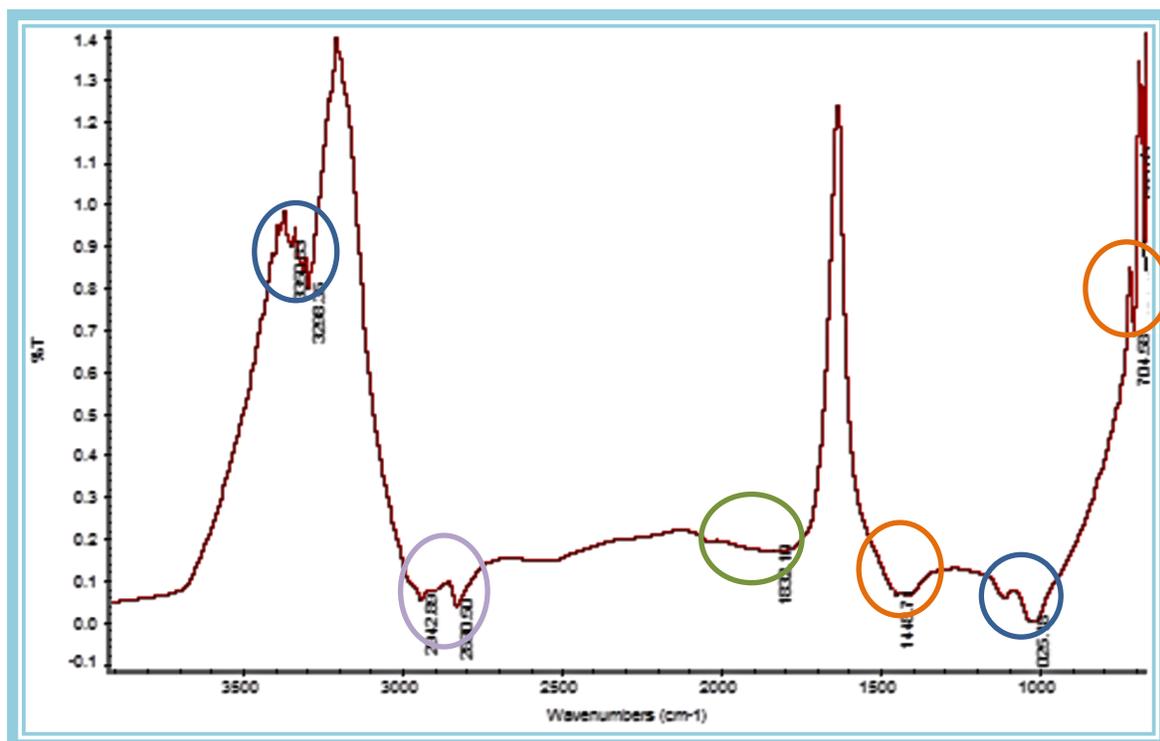


Figura 12. Espectro de IR de la mezcla de diclofenaco: ibuprofeno.

**Tabla 10. Interpretación de espectro infrarrojo de diclofenaco: ibuprofeno.**

Número de onda	Grupo funcional
3750-3000	N-H, -OH
3300-2900	Ar-H
3000-2700	-CH <sub>2</sub> -, C-H alargamiento
3000- 2700	H-C=O
1900-1650	C=O
1500-1450	-Cl
850-750	
1475-1300	-CH- flexión
1000-650	Ar- H flexión

Se observa que el espectro presenta los grupos funcionales correspondientes a ambos fármacos.

### 3.2 Cinética de degradación

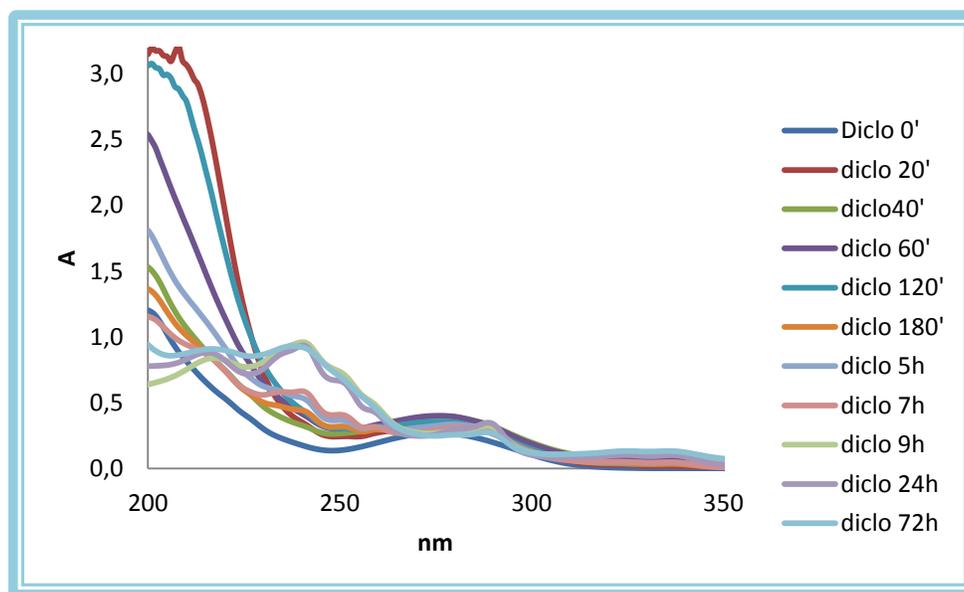
#### 3.2.1. Espectrofotometría UV- Vis

Al inicio del experimento, se planteó llevar a cabo el seguimiento de la degradación de ibuprofeno, diclofenaco y la mezcla de éstos por medio de espectrofotometría UV- Vis, pero resulto una técnica analítica imprecisa por lo cual se decidió emplear la cromatografía de líquidos de alta resolución. A continuación se muestran los espectros UV-Vis de las pruebas para diclofenaco, ibuprofeno y la mezcla de éstos para la luz solar y la luz UV (figuras 13 a 18). Esto con el objetivo

de mostrar evidencias de por qué no es recomendable la espectrofotometría de UV/vis al menos para este tipo de estudio.

### 3.2.1.1 Degradación de diclofenaco

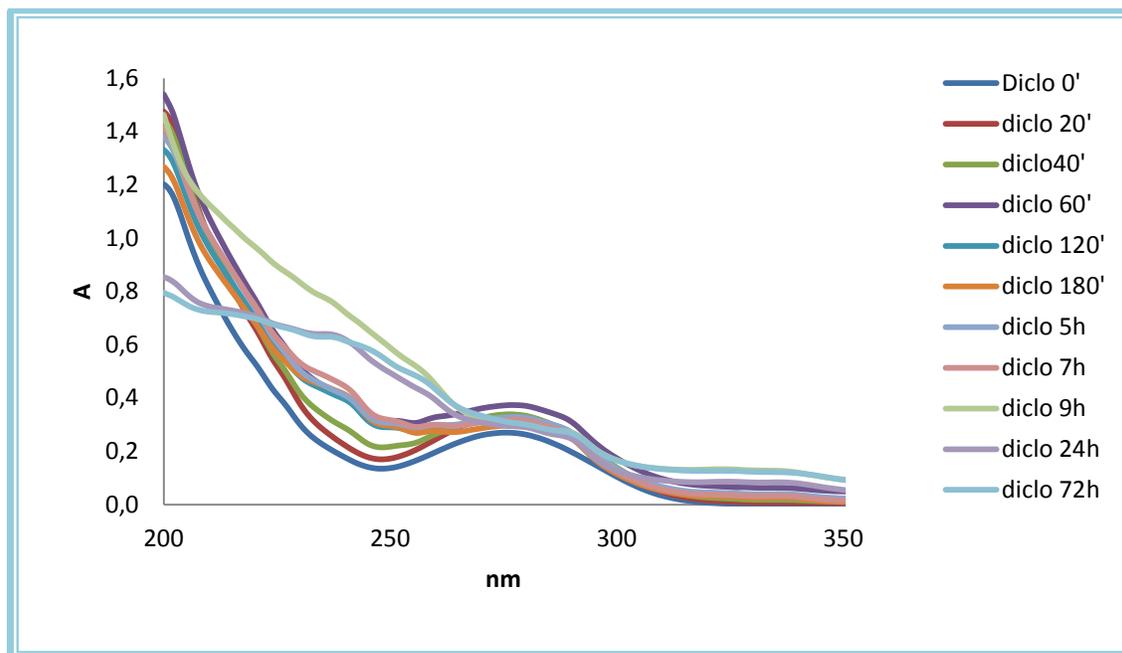
a) Por luz ultravioleta



**Figura 13. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de diclofenaco por luz UV, después de 72 horas de irradiación.**

En el caso del diclofenaco degradado por irradiación UV (figura 13), se observa que la absorbancia de la banda principal (276nm) aumenta respecto al tiempo, siendo esto contrario a lo esperado, ya que al hablar de degradación se esperaría una disminución proporcional de la concentración del fármaco respecto a la absorbancia de la banda. Por otra parte, se presenta una deformación del espectro a las 3 horas, esto y con el incremento de la absorbancia, se considera una evidencia de la presencia de productos de degradación.

## b) Luz solar

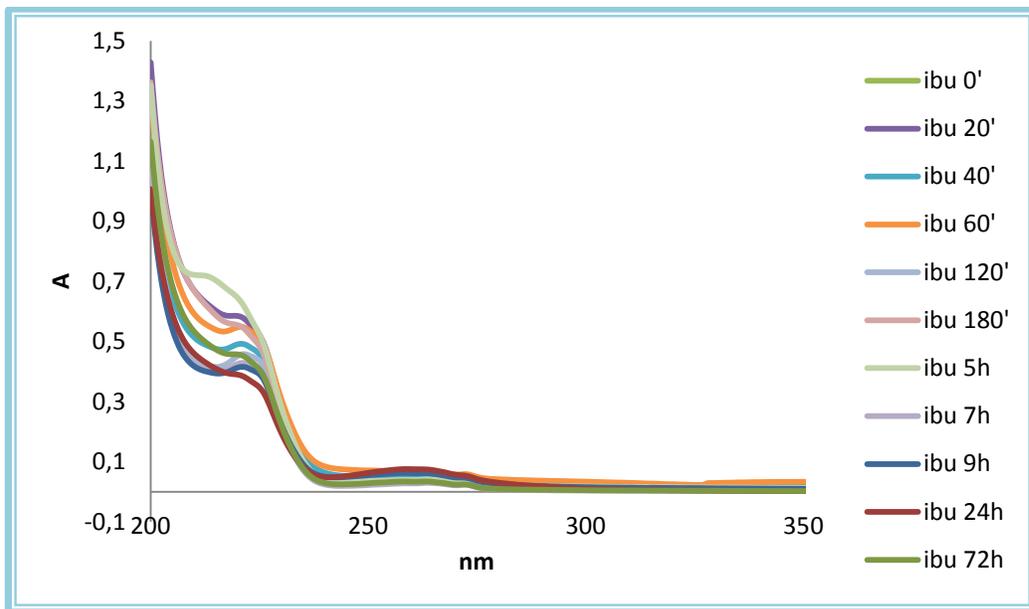


**Figura 14. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de diclofenaco por luz solar, después de 72 horas de irradiación.**

Para el diclofenaco irradiado con luz solar (figura 14), los resultados fueron muy similares a los encontrados para la degradación de este fármaco por luz UV, ya que la absorbancia también aumenta en lugar de disminuir. Además se observa cómo se presenta la deformación del espectro, pero en este caso ésta empieza a la hora de exposición. Por lo cual, también esto nos indica la presencia de productos de degradación. Sin embargo, en este caso se observa la formación más rápida de los metabolitos respecto a la degradación de diclofenaco por luz UV.

### 3.2.1.2 Degradación de ibuprofeno

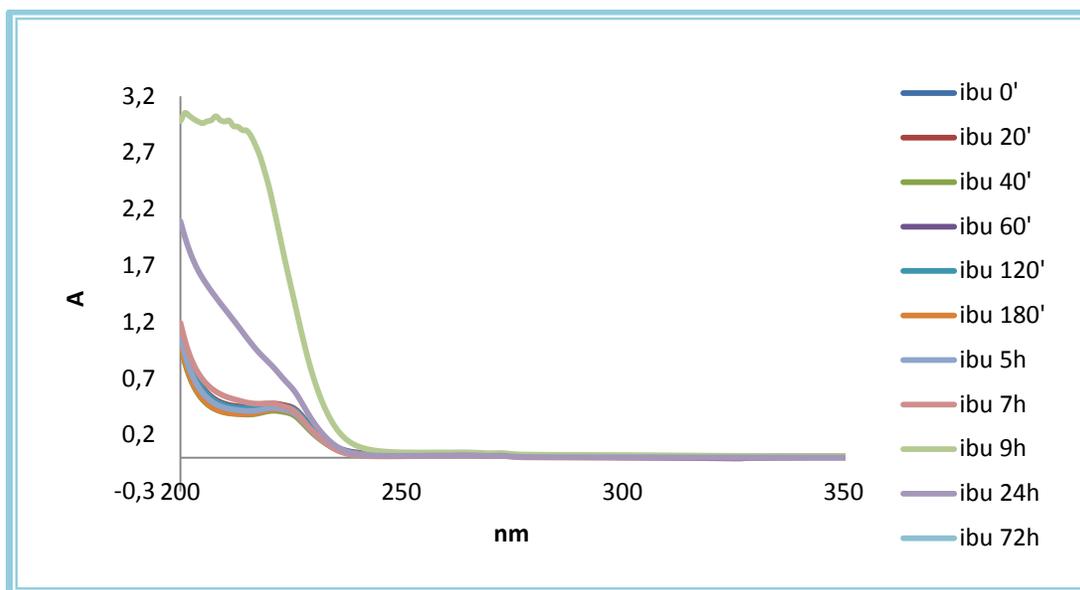
#### a) Luz ultravioleta



**Figura 15. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de ibuprofeno por luz UV, después de 72 horas de irradiación.**

El análisis con espectrofotometría UV- Vis del ibuprofeno (Figura 15), para la irradiación con luz UV, muestra que se produjo la formación de productos de degradación, los cuales absorben a la misma longitud de onda o a una muy cercana del ibuprofeno lo cual hace que se presente un incremento en la banda de los 221nm, al igual que el diclofenaco.

## b) Luz Solar



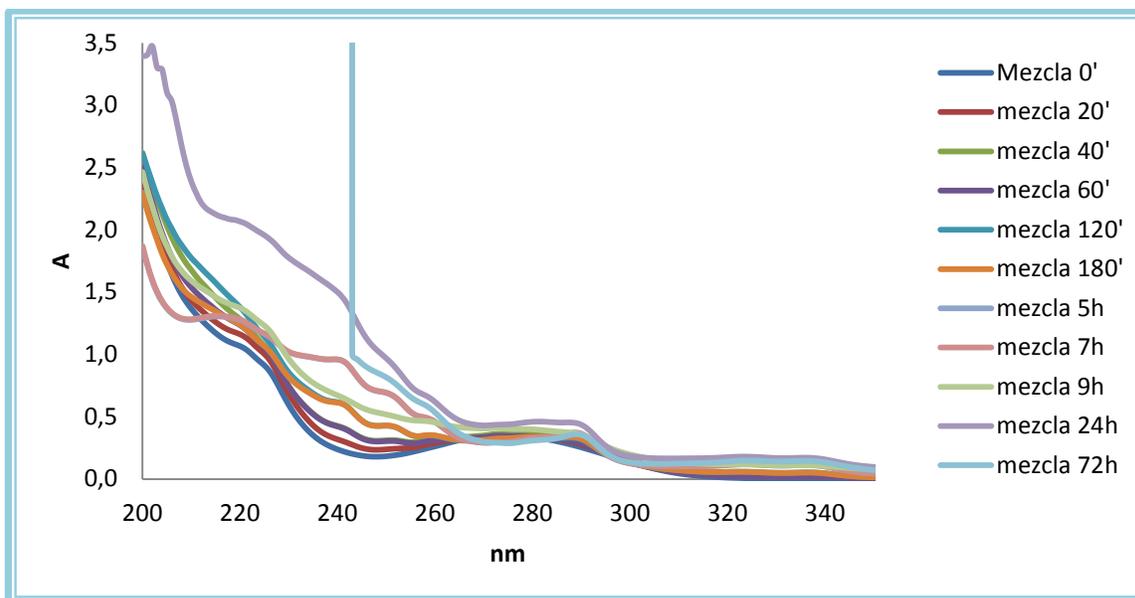
**Figura 16. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de ibuprofeno por luz solar, después de 72 horas de irradiación.**

En la figura 16, se observa la desaparición de la banda de absorción del ibuprofeno a las 24 horas, a pesar de esto, antes de las 24 horas de irradiación se observa un incremento en la absorbancia correspondiente a los 221 nm, al igual que en los casos anteriores, se relaciona con la formación de productos de degradación.

Con esto comprobamos que sería imposible identificar estos productos, por lo que se necesita una técnica de separación para observar en qué momento se degrada el fármaco y en qué tiempo se forman los productos y a su vez conocer si son persistentes o inestables.

### 3.2.1.3 Degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno

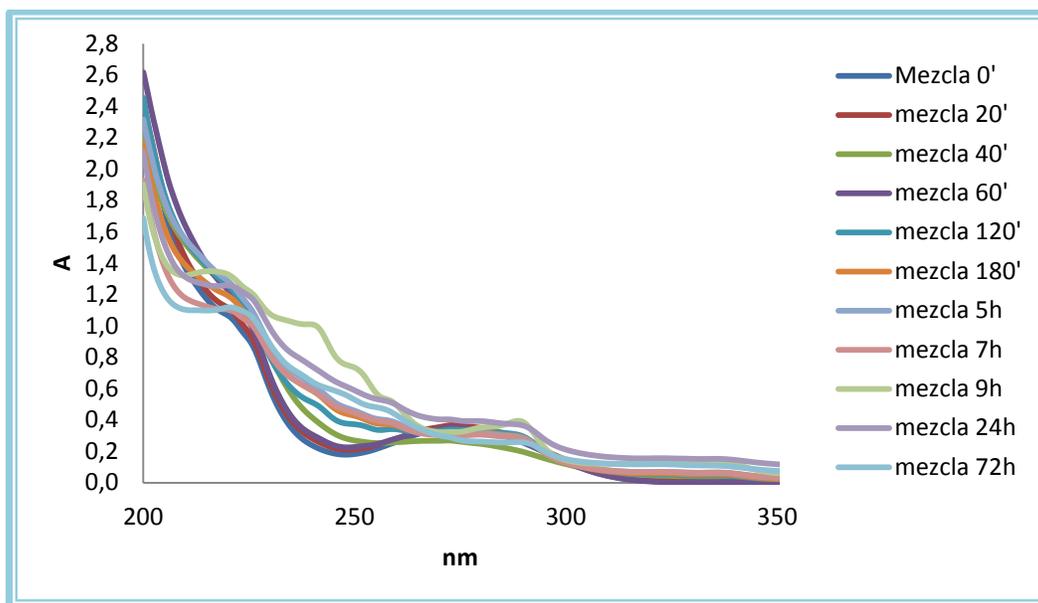
#### a) Luz ultravioleta



**Figura 17. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por luz UV, después de 72 horas de irradiación.**

En el caso de la mezcla expuesta a la luz UV, se observa en la figura 17, que la deformación de la banda de absorción se presenta a los 60 minutos, lo cual indica que al estar presentes los dos fármacos favorece la formación de productos de degradación, ya que al contrastar este espectro con los presentados anteriormente para el diclofenaco e ibuprofeno expuestos a luz UV, la deformación se presenta antes que en ambos casos (para el diclofenaco 180 minutos y no se presenta una deformación significativa para ibuprofeno).

## b) Luz solar



**Figura 18. Espectros de luz UV-VIS para la degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por luz solar, después de 72 horas de irradiación.**

La solución de la mezcla irradiada con luz solar (figura 18), muestra la deformación de la banda de adsorción a los 120 minutos lo cual, al contrastar con el caso anterior, nos deja ver que la degradación de los fármacos se ve menos acelerada respecto a la irradiación con luz UV, lo cual implicaría una inhibición en la degradación por la presencia de ambos fármacos, ya que los resultados obtenidos son contrarios a los esperados pues, el diclofenaco con luz UV presenta una deformación en el espectro UV a los 60 minutos, tiempo menor que el encontrado para la irradiación de la muestra.

### 3.2.3 Cinética de degradación por CLAR

#### 3.2.3.1 Condiciones cromatográficas

En la tabla 11 se muestran las condiciones cromatografías empleadas en este estudio.

**Tabla 11. Condiciones cromatográficas.**

Columna	Symetry C18 (250
Equipo	CLAR Waters 1515
Flujo	1.0 mL min <sup>-1</sup>
Modo	Negativo
Fase móvil	A: Acetonitrilo 60% B: Agua grado HPLC con 0.1% de ácido fórmico (v/v) 40%
Volumen de inyección	15 µL
Temperatura de columna	25°C

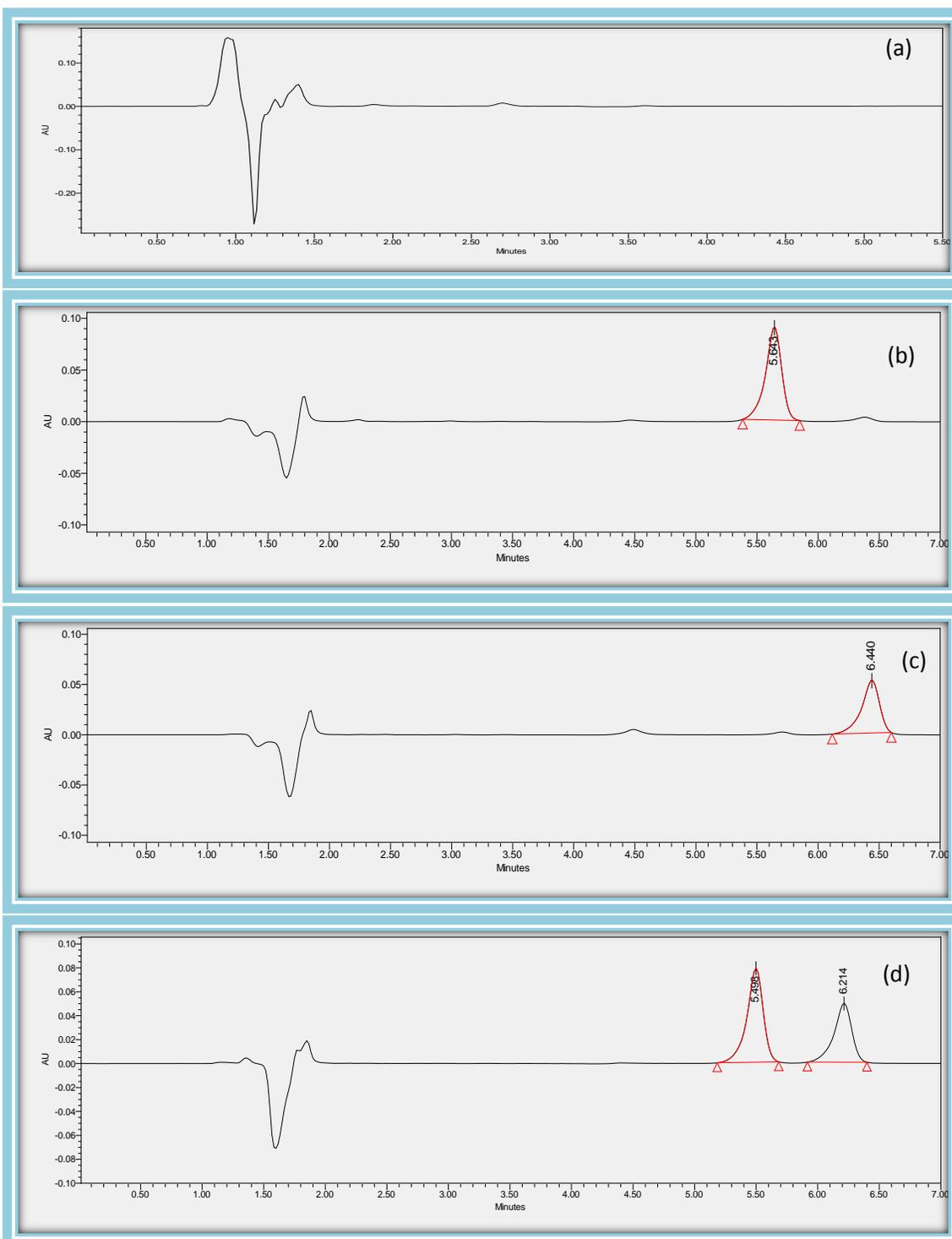
### 3.2.3.2 Degradación por luz solar

Se obtuvieron los cromatogramas en tiempo cero del blanco reactivo, de los fármacos diclofenaco e ibuprofeno, ambos con una pureza de  $\geq 98\%$  y de la mezcla, a una concentración de  $10 \text{ mg L}^{-1}$ . Éstos se presentan en la figura 19.

Se puede apreciar que la metodología empleada fue adecuada ya que se distinguen los dos picos de los fármacos a un tiempo de retención corto y estos picos con una considerable separación entre ellos lo que permitió una buena resolución y por lo tanto, un mejor análisis de los datos.

Para el blanco reactivo (figura 19 a), podemos observar el frente del solvente (acetonitrilo) al inicio del cromatograma, esto debido a que el acetonitrilo absorbe en la región ultravioleta, ya que tiene dobles enlaces en su estructura, región a la que pertenece la longitud de onda a la que se trabajó.

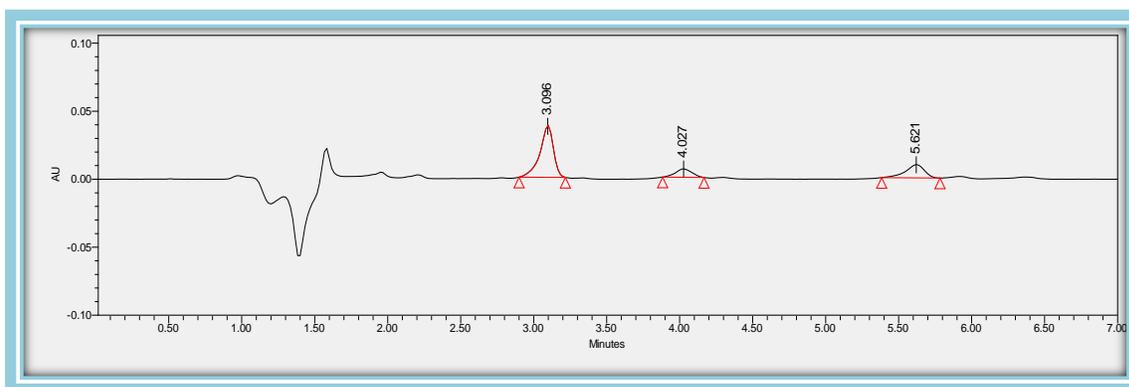
En el caso del diclofenaco (figura 19 b) se encontró un tiempo de retención de 5.64 minutos, mientras que para el ibuprofeno (figura 19 c) el tiempo de retención fue de 6.44 minutos, ambos tiempos se consideran aceptables así como su resolución de los picos. Para la mezcla (figura 19 d), los tiempos de retención encontrados fueron: para el diclofenaco de 5.49 minutos, mientras que para el ibuprofeno se presentó un tiempo de retención de 6.21 minutos, lo cual nos permite ver que al estar en mezcla, los tiempos de retención de los fármacos se ven levemente afectados, ya que ambos presentan un desplazamiento de 0.2 minutos respecto con los cromatogramas individuales de los fármacos.



**Figura 19. Cromatograma de (a) la solución blanco (b) diclofenaco a un tiempo inicial, pureza de  $\geq 98\%$  (c) ibuprofeno a un tiempo inicial, pureza de  $\geq 98\%$  (d) mezcla de diclofenaco e ibuprofeno (50:50) de concentración  $10\text{mg L}^{-1}$ .**

### a) Degradación de diclofenaco

Una vez expuesta la solución de diclofenaco de  $10 \text{ mg L}^{-1}$  se leyó con el cromatógrafo de líquidos, en un intervalo de tiempo comprendido entre 0 y 72 horas. En la figura 20 se muestran el cromatograma de diclofenaco tras 72 horas de exposición a la luz solar.

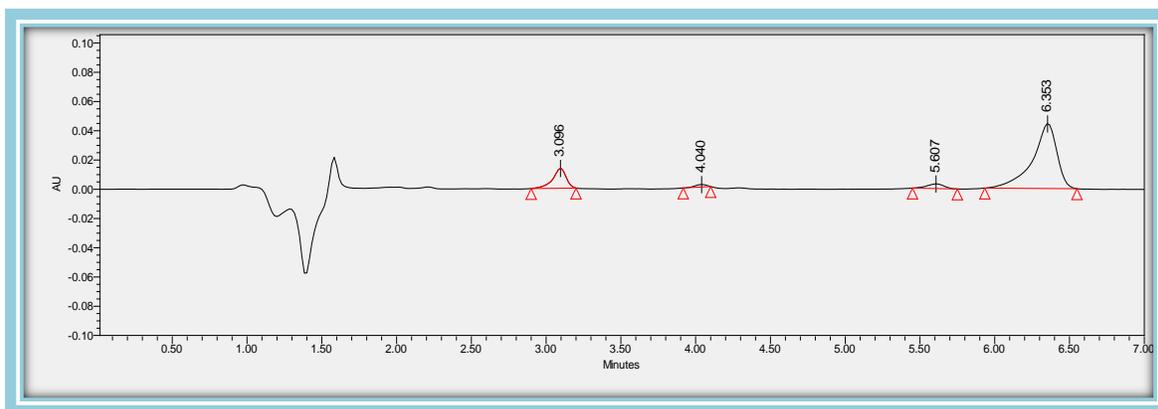


**Figura 20. Cromatograma de la solución de diclofenaco  $10 \text{ mg L}^{-1}$  tras 72 horas de exposición a luz solar.**

Se puede observar en el cromatograma una disminución significativa del pico de diclofenaco casi del 90%, con respecto al tiempo inicial, así como la formación de dos picos uno a un tiempo de retención de 3 minutos y el otro a 4 minutos, los cuales se consideran productos de degradación del fármaco. Este último se forma en pequeña cantidad lo que pareciera que es un producto inestable.

## b) Degradación del Ibuprofeno

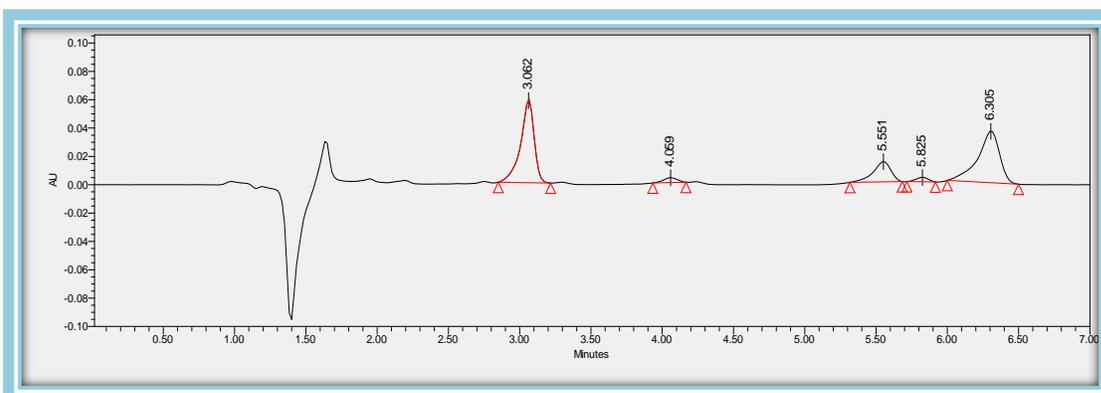
En el caso del ibuprofeno (figura 21), se pueden observar que la concentración ha disminuido pero no de manera muy significativa, así como que se han formado tres picos con los siguientes tiempos de retención: 3, 4 y 5.6 minutos, lo cual indica la formación de productos de degradación en un periodo de 72 horas.



**Figura 21. Cromatograma de ibuprofeno 10 mg L<sup>-1</sup> tras 72 horas de exposición a luz solar.**

## c) Degradación de la mezcla

Para la mezcla (figura 22), se observa la disminución de diclofenaco es mayor que la presentada por el ibuprofeno, viendo así que el diclofenaco se degrada con mayor facilidad que el ibuprofeno. También se pueden observar tres picos de degradación con tiempos de retención de 3, 4 y 5.8 minutos. Los cuales pueden ser los productos de degradación del diclofenaco, si comparamos este cromatograma con el de la figura 20.

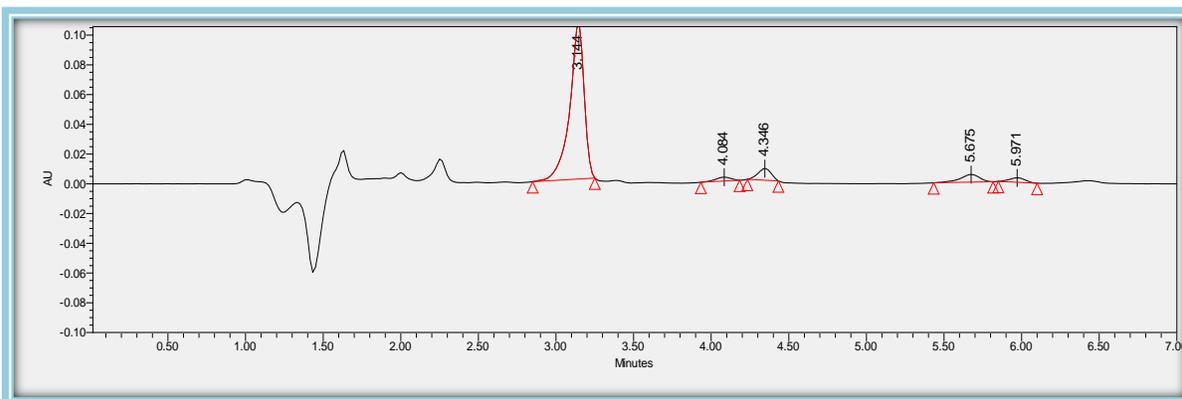


**Figura 22. Cromatograma de la solución mezcla diclofenaco: ibuprofeno ( $10 \text{ mg L}^{-1}$  respectivamente), tras 72 horas de exposición a luz solar.**

### 3.2.3.2 Degradación por luz UV

La degradación con la luz UV se realizó como se menciona en la metodología en el apartado 2.5. Y se realizó el cromatograma de líquidos (figuras 23 a 25) de la misma forma que con la luz solar.

#### a) Degradación del diclofenaco

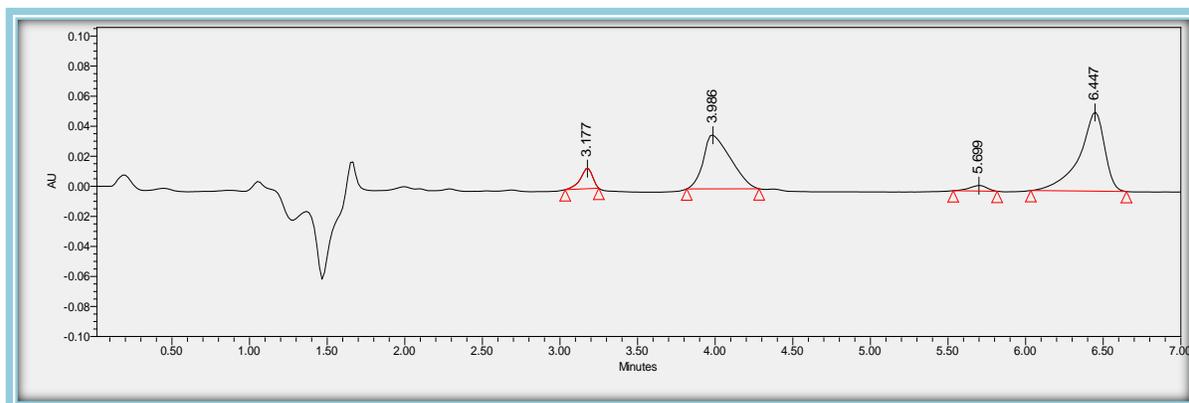


**Figura 23. Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución de diclofenaco.**

Para el caso de la degradación de diclofenaco (figura 23) con luz ultravioleta, podemos observar como disminuye la concentración del diclofenaco a través del tiempo de exposición. Así como la formación de productos de degradación, la cual

se aprecia desde los 20 minutos, siendo éste un tiempo relativamente corto. También se observa que los picos formados durante el tiempo de exposición son inestables ya que no persisten durante todo el estudio, lo cual da a pensar en la formación de intermediarios.

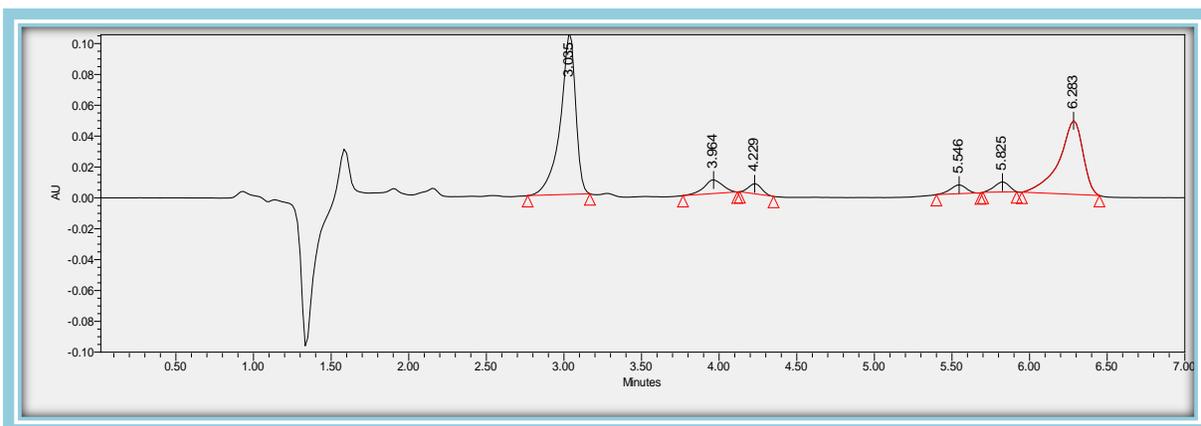
## b) Degradación del ibuprofeno



**Figura 24. Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución de ibuprofeno.**

En la figura 24, se observa que la degradación del ibuprofeno es lenta, ya que la altura del pico se ve poco disminuida. A pesar de esto, se aprecia la formación de tres picos a los 3.1, 3.9 y 5.6 minutos. Si se toma en cuenta el anexo 1, se observa que la presencia de los productos de degradación es muy rápida (figura 38) y que por la disminución de productos de degradación con respecto al tiempo (figura 40), se puede sospechar que a las 72 horas sólo se observan tres picos ya que los intermediarios están decayendo quedando así los productos de degradación más persistentes o siendo éstos intermediarios que darán paso a nuevas moléculas.

### c) Degradación de la mezcla



**Figura 25. Cromatograma de 72 horas de exposición a luz UV de la solución de mezcla.**

En el cromatograma de la mezcla (figura 25) expuesta a 72 horas de luz ultravioleta, se observa la rápida degradación de diclofenaco, mientras que el ibuprofeno sigue presentándose en concentraciones considerables. Por otro lado, se observa la formación de 4 picos con tiempos de retención de 3, 4, 4.2 y 5.8 minutos.

Los cromatogramas muestran que después de exponer los fármacos a luz solar por 72h, estos forman productos de degradación, los cuales se presentaron tanto en el fármaco solo como en la mezcla, pero al no conocer que especies son las presentadas en el cromatograma no se puede asegurar que sean los mismos compuestos en la mezcla que en la degradación realizada por separado de los fármacos.

### 3.2.4 Cálculo de la cinética de degradación

Con los datos obtenidos durante el tiempo de exposición, se elaboraron gráficas para analizar la desaparición de los fármacos, se utilizó el método integral para hallar el orden de las cinéticas (Fogler, 2008).

#### 3.2.4.1 Degradación por luz solar

Cálculo de la cinética de degradación de diclofenaco por luz solar.

Se probó un intervalo de orden de 0 a 3 por el método integral para cada cinética de degradación y en este caso se encontró que el mejor orden fue de 0.4.

$$-\frac{dCa}{dt} = kCa^{0.4}$$

$$Ca^{-0.4}dCa = -kdt$$

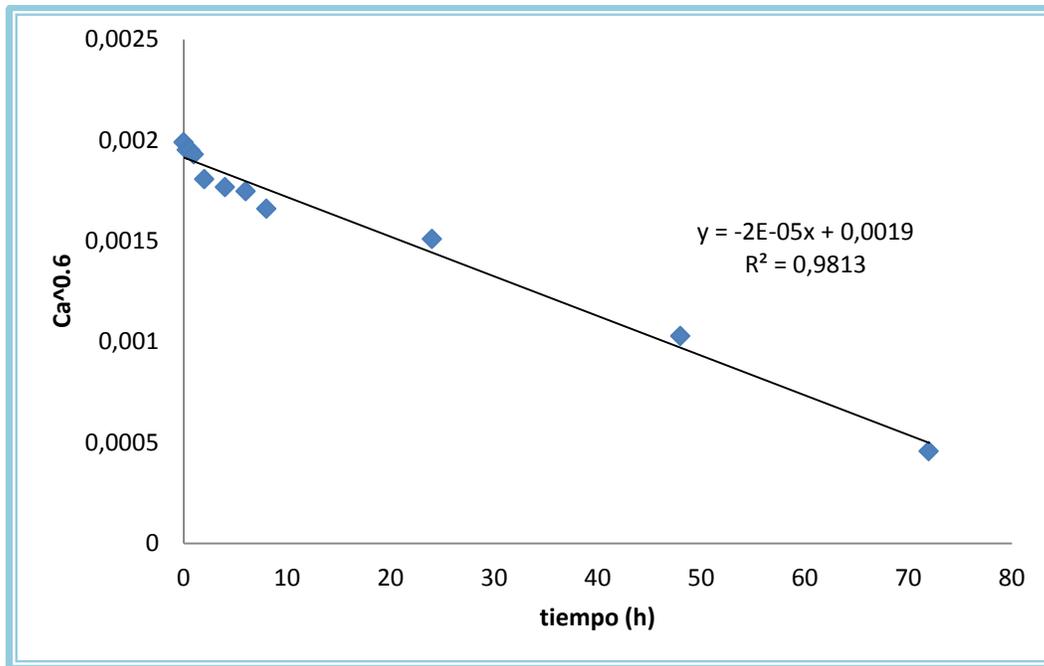
$$\frac{Ca^{0.6}}{0.6} \Bigg|_{Ca_0}^{Ca} = -kt$$

$Ca^{0.6} = -kt(0.6) + Ca_0^{0.6} \rightarrow$  Se gráfica la concentración elevada a la 0.6 (y) contra el tiempo (x), obteniéndose como pendiente la constante multiplicada por 0.6 y la concentración inicial elevada a la misma potencia que la concentración.

En la tabla 12 se muestran los datos y en la figura 26 se presenta la gráfica de la cinética de degradación del diclofenaco por luz solar.

**Tabla 12. Datos de la cinética de degradación de diclofenaco por irradiación solar.**

Tiempo (h)	Área del pico ( $\mu\text{V}\cdot\text{s}$ )	Concentración (M) <sup>0.6</sup>
0	857959	0.00198
0.33	831204	0.00195
0.66	830439	0.00194
1	816242	0.00192
2	731126	0.00180
4	685347	0.00176
6	671093	0.00174
8	616167	0.00165
24	542357	0.00150
48	253666	0.00102
72	120844	0.00045



**Figura 26. Cinética de degradación de orden 0.4 por luz solar de diclofenaco.**  
 $k = -3.33 \times 10^{-5} \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2} = 32.3 \text{ horas}$ .

$$\text{Pendiente} = -k(0.6) = -2 \times 10^{-5}$$

$$-(-2 \times 10^{-5})/0.6 = 3.33 \times 10^{-5} \text{ h}^{-1} = k$$

$$Ca_0^{0.6} = 0.0019$$

$$Ca_0 = 3.594 \times 10^{-5}$$

Cálculo de tiempo de vida media

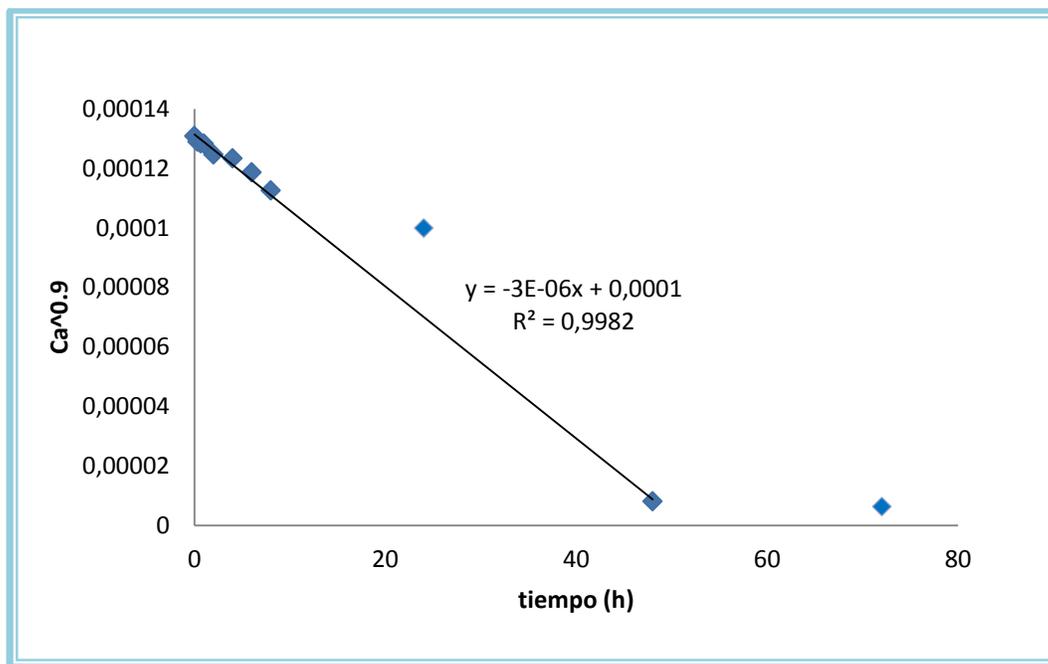
$$Ca^{0.6} \Big|_{Ca_0}^{Ca} = -k(0.6)t_{1/2}$$

$$\frac{(Ca_0/2)^{0.6} - (Ca_0)^{0.6}}{-k(0.6)} = t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{(3.594 \times 10^{-5}/2)^{0.6} - (3.594 \times 10^{-5})^{0.6}}{-(3.33 \times 10^{-5})(0.6)}$$

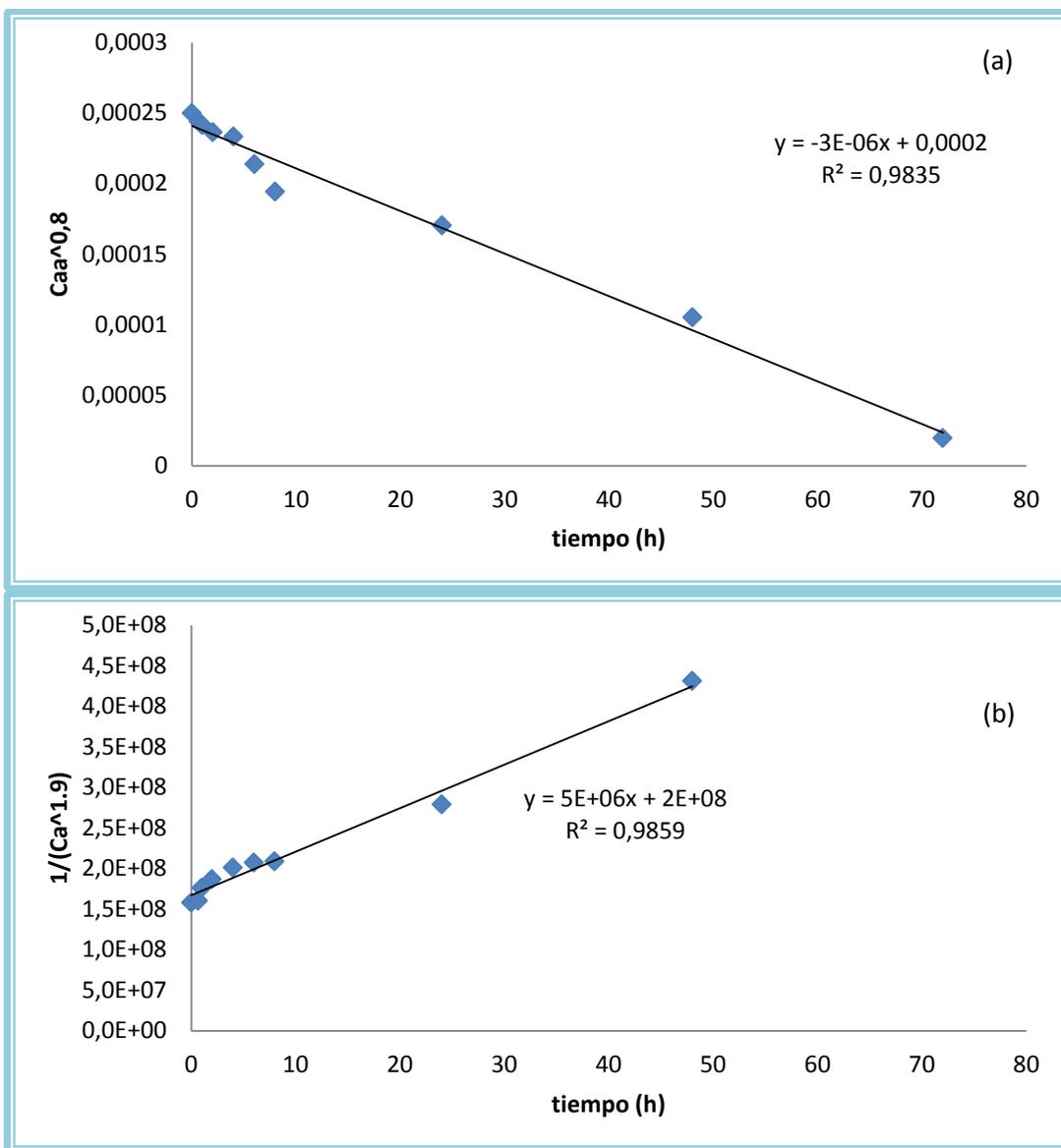
$$t_{1/2} = 32.3 \text{ horas}$$

El diclofenaco expuesto a la luz solar mostró una cinética de orden 0.4, lo cual indica que al ser este valor muy cercano a cero, la concentración del fármaco es prácticamente independiente al tiempo. La vida media calculada fue de 32.3 horas y la constante de reacción fue de  $3.33 \times 10^{-5} \text{ h}^{-1}$ .



**Figura 27. Cinética de degradación de orden 0.1 por luz solar de ibuprofeno.**  
 $k=3.33 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2}=15.5$  horas.

El ibuprofeno expuesto a la luz solar mostro un orden de reacción de 0.1, como se observa en la figura 27, éste valor es muy cercano a cero por lo cual se atribuye que la concentración es independiente del tiempo. En cuanto a la vida media calculada, se encontró que fue de 15.5 horas, mientras que la constante de reacción fue de  $3.33 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ .



**Figura 28. Cinética de degradación por luz solar de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno. (a) diclofenaco: orden 0.2,  $k=3.75^{-6} h^{-1}$ ,  $t_{1/2}= 28.37$  horas, (b) ibuprofeno: orden 2.9,  $k=2631578.94 h^{-1}$ ,  $t_{1/2}=109.28$  horas.**

En la mezcla, el diclofenaco mostró un orden de reacción de 0.2 (figura 28 a) lo cual es muy cercano a cero dejando ver que en este caso, la concentración es prácticamente independiente al tiempo. En cuanto a la vida media calculada fue de 28.37 horas y la constante de reacción de  $32.75 \times 10^{-6} h^{-1}$ .

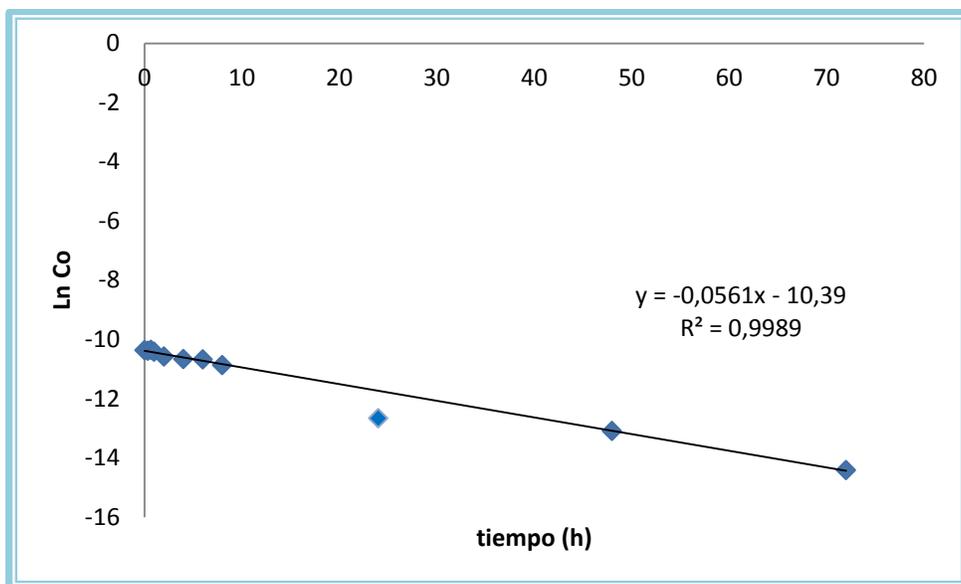
El ibuprofeno por su lado, al ser expuesto a la luz solar en presencia de diclofenaco, mostro una cinética de degradación de orden 2.9 (figura 28 b), por lo cual el tiempo de vida media calculado fue de 109.28 hora, y la constante de reacción determinada fue de  $2631578.947 \text{ h}^{-1}$ .

Estos datos respecto a la cinética anterior, deja ver que el diclofenaco disminuye su tiempo de vida media en presencia del ibuprofeno, mientras que en el caso del ibuprofeno se observa que éste se degrada con menor rapidez al entrar en contacto con el otro fármaco ya que su tiempo de vida media en la mezcla es casi 10 veces mayor que cuando la solución es exclusivamente de ibuprofeno.

#### **3.2.4.2 Degradación por luz UV**

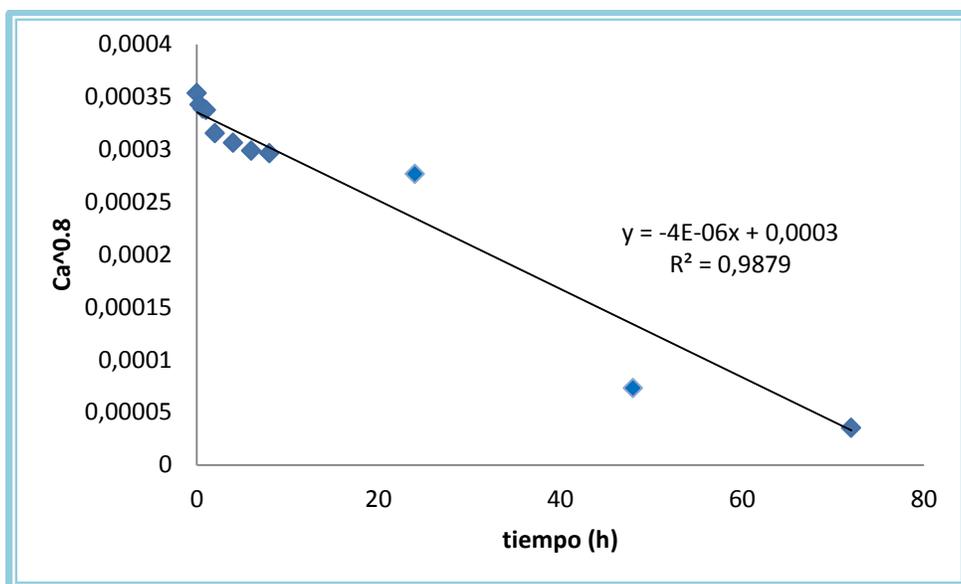
Los cálculos de las cinéticas para la irradiación por luz UV se realizaron de la misma manera que por luz solar, mostrándose los resultados a continuación (figuras de la 29 a la 31).

La cinética de degradación calculada para el diclofenaco fue de primer orden, lo que significa que la velocidad de reacción es dependiente de la concentración. Por su parte, el tiempo de vida media fue de 8.91 horas y la constante de reacción fue de  $0.0561 \text{ h}^{-1}$ . Siendo la vida media relativamente corta pues es menor a 10 horas.



**Figura 29. Cinética de degradación de primer orden por luz UV de diclofenaco.**

**$k = -0.0576 \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2} = 8.91 \text{ horas}$ .**

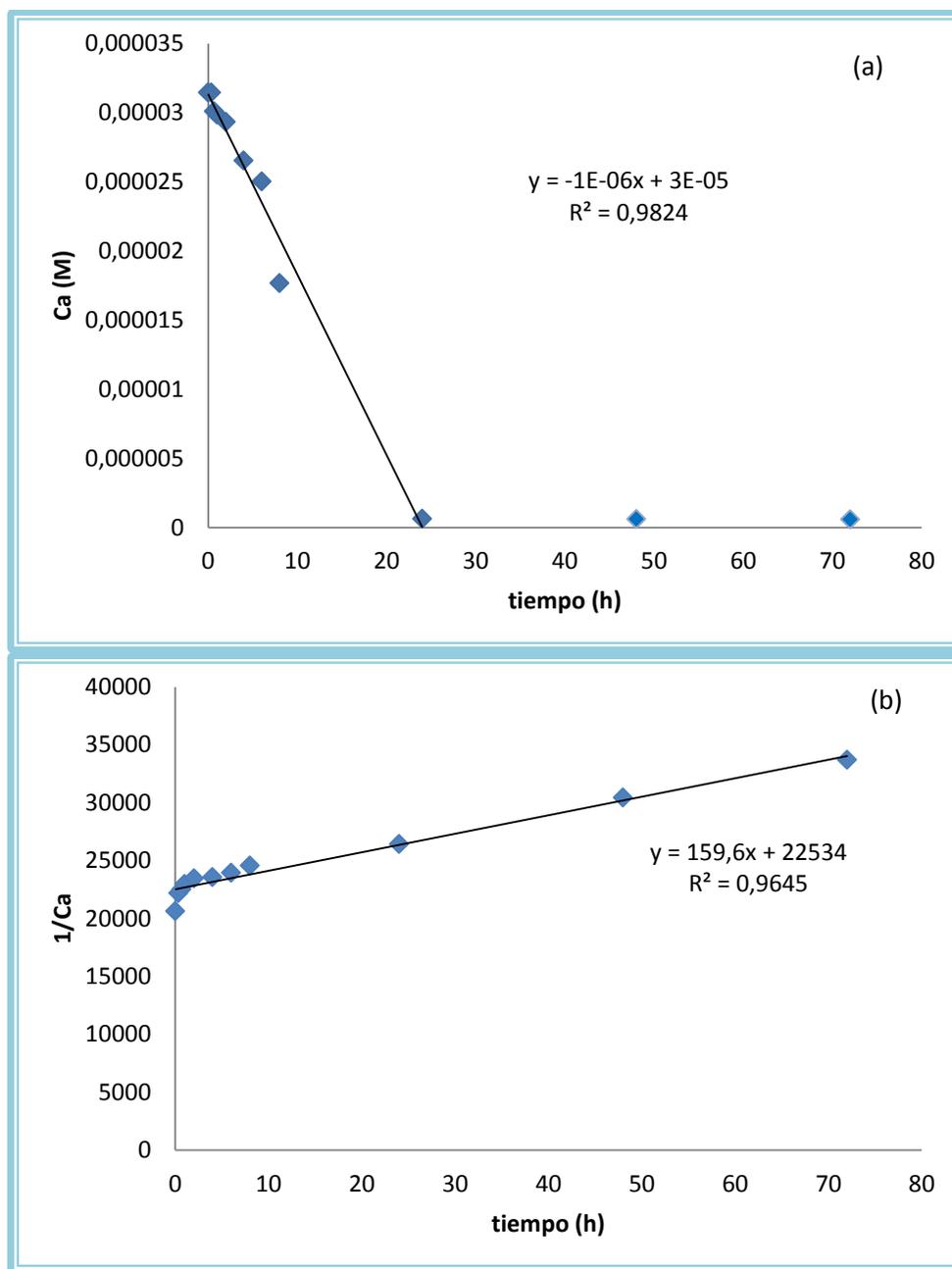


**Figura 30. Cinética de degradación de orden 0.2 por luz UV de ibuprofeno.**

**$k = 5 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2} = 31.92 \text{ horas}$ .**

Para ibuprofeno el orden encontrado fue de 0.2 lo cual se acerca mucho a cero, lo que quiere decir que la velocidad de reacción es prácticamente independiente de

la concentración. El tiempo de vida media hallado para este compuesto fue de 31.92 horas y su constante de reacción fue de  $5 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ .



**Figura 31. Cinética de degradación por luz UV de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno.**

**(a) diclofenaco: orden 0,  $k=1 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2}=15$  horas. (b) ibuprofeno: orden 2,  $k=159.6 \text{ h}^{-1}$ ,  $t_{1/2}=129$  horas.**

En la mezcla el diclofenaco presentó una cinética de degradación de orden cero (figura 31 a), mostrando que su concentración es independiente al tiempo bajo estas condiciones, Se calculó una vida media de 15 horas, la cual es menor a la presentada en la solución de diclofenaco, por lo cual la interacción entre los dos fármacos es favorable para la degradación del diclofenaco. Se encontró para este caso una constante de reacción de  $1 \times 10^{-6} \text{ h}^{-1}$ .

El ibuprofeno tuvo una cinética de orden dos (figura 32 b), lo que quiere decir, que la velocidad de reacción es inversamente proporcional a la concentración, así como su vida media fue de 141.19 horas, presentando el mismo efecto que en el caso de la mezcla expuesta a la luz solar, ya que la vida media en estas condiciones es muy grande con respecto a la vida del fármaco en solución sin ningún otro compuesto. La constante de reacción fue de  $159.6 \text{ h}^{-1}$ .

En contraste de los fármacos en soluciones individuales y en la mezcla, encontramos que la irradiación de la mezcla por luz UV, disminuye la degradación de ibuprofeno, probablemente por la presencia de diclofenaco, haciendo su vida media muy elevada. Así mismo, el diclofenaco en la mezcla de luz UV presenta una mayor vida media respecto a éste en solución individual con la misma irradiación, pero menor a ambas soluciones irradiadas por luz solar. El resumen de los resultados obtenidos se presenta en la tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de las cinéticas de degradación**

Fármaco	Tipo de irradiación	$t^{1/2}$ (h)	Orden de reacción	Ecuación
Diclofenaco	Solar	32.3	0.4	$Ca^{0.6} = -kt(0.6) + Ca_0^{0.6}$
	UV	8.91	1	$\ln Ca = -kt + \ln Ca_0$
Diclofenaco en mezcla	Solar	28.37	0.2	$Ca^{0.8} = -kt(0.8) + Ca_0^{0.8}$
	UV	15	0	$Ca = -kt + Ca_0$
Ibuprofeno	Solar	15.5	0.1	$Ca^{0.9} = -kt(0.9) + Ca_0^{0.9}$
	UV	31.92	0.2	$Ca^{0.8} = -kt(0.8) + Ca_0^{0.8}$
Ibuprofeno en mezcla	Solar	109.28	2.9	$1/Ca^{1.9} = -kt(1.9) + 1/Ca_0^{1.9}$
	UV	141.19	2	$1/Ca = kt + 1/Ca_0$

De esto, se sospecha que hay una interacción entre los fármacos que modifica la vida media que presentan en mezcla, haciéndola ya sea menor (caso del ibuprofeno al sol) o mayor (ibuprofeno a la luz UV) respecto a los fármacos en soluciones individuales.

Como se puede observar en la tabla 13, los estudios realizados sobre la degradación del diclofenaco e ibuprofeno, muestran un orden de reacción de primer o pseudo primer orden, lo cual deja ver una diferencia entre los estudios reportados y el realizado. Esto se puede atribuir a que las condiciones y concentraciones empleadas en los estudios con distintas. Esto también modifica el tiempo de vida media, ya que el uso de oxidantes como sales de hierro y peróxido

de hidrógeno, agilizan la reacción disminuyendo el tiempo de degradación de los fármacos.

Se observa que en este el tiempo de vida media de los fármacos varía entre la degradación por luz solar y por luz UV, lo cual muestra que las condiciones a las que se exponen los fármacos, modifican el comportamiento de degradación durante la cinética.

**Tabla 14. Cinéticas de degradación de ibuprofeno y diclofenaco.**

Técnica	Fármaco	Orden de reacción	Ecuación	Referencia
<b>Degradación fotocatalítica</b>	Diclofenaco	Primer orden	$=-r = \frac{kKC}{1+KC}$	Calza <i>et al.</i> , 2006
<b>Ultrasonido</b>	Diclofenaco	Primer orden		Méndez <i>et al.</i> , 2008
<b>Degradación fotocatalítica</b>	Diclofenaco	pseudo primer orden	$r = k_{app} \cdot C$	Martínez <i>et al.</i> , 2011
<b>Fotocatálisis con ozonólisis</b>	Diclofenaco	Primer orden	Constante cinética de Langmuir.	Aguinaco <i>et al.</i> , 2012
<b>Sonólisis</b>	ibuprofeno	Primer orden	$\ln(C_0/C) = -kt$	Madhavan <i>et al.</i> , 2010
<b>Reactor fotoquímico</b>	Ibuprofeno	pseudo primer orden	$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$	Szabó <i>et al.</i> , 2011
<b>Termo oxidación</b>	ibuprofeno	primer orden	$=r = -\frac{d[Ibu]}{dt}$	Ghauch <i>et al.</i> ,

			$k_a[IBU]^a$	2012
<b>Fotólisis directa con luz UVB</b>	ibuprofeno	Primer orden	$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$	Giulio Ruggeri <i>et al.</i> , 2013.
<b>Fotocatálisis, sonólisis, sonocatálisis y sonofotocatálisis</b>	Diclofenaco e ibuprofeno	Primer orden pseudo primer orden	$-\ln(C/C_0) = f(t)$	Michael <i>et al.</i> , 2014

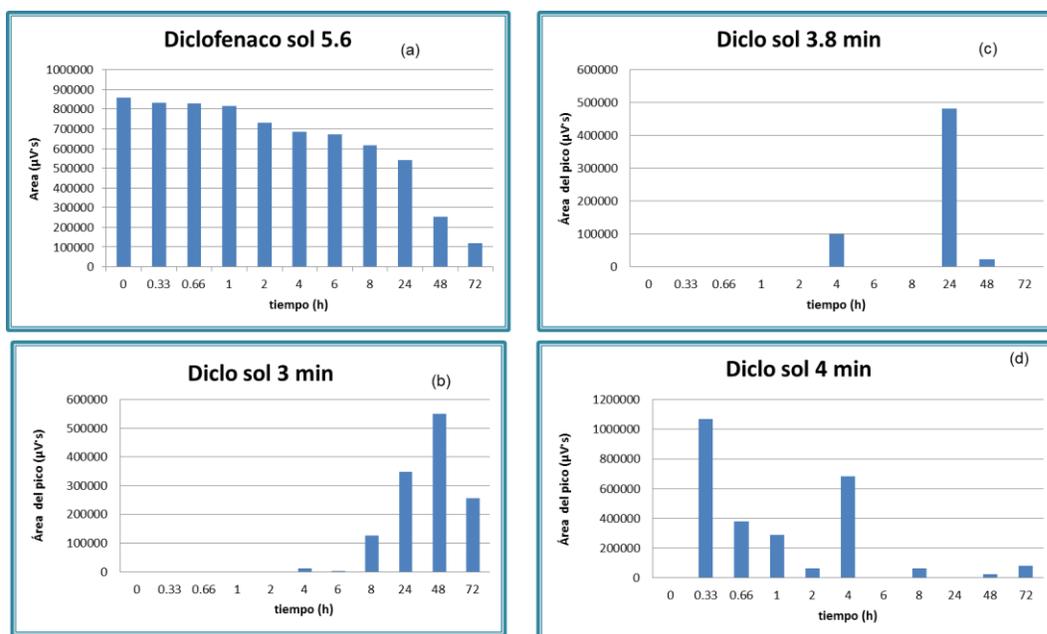
Encontrar cinética de pseudo primer orden (Martínez et al., 2011; Szabó et al., 2011; Michael et al., 2014) implica que el modelo de primer orden no se ajusta bien a la degradación pero que se acerca al orden correcto, por lo cual, los órdenes obtenidos para este estudio son más precisos, ya que a no se asume un pseudo orden, sino que se calcula un valor para éste.

### 3.2.5 Productos de degradación

Se encontró que los productos de degradación se forman a los 20 minutos de irradiación tanto por exposición a la luz solar como UV.

En la figura 32 se muestran los productos de degradación presentados durante la degradación de diclofenaco por luz solar observándose la formación de tres picos: el primero con un tiempo de 3 minutos con un máximo de concentración a las 48 horas (figura 32 b), mientras que un tercer pico hallado a los 3.8 minutos presentó un máximo de concentración a las 24 horas y por último se observó un pico a los 4 minutos alcanzando su concentración más elevada a los 20 minutos (figura 32 c). Se observó que la aparición de los picos no presentaba ninguna tendencia así

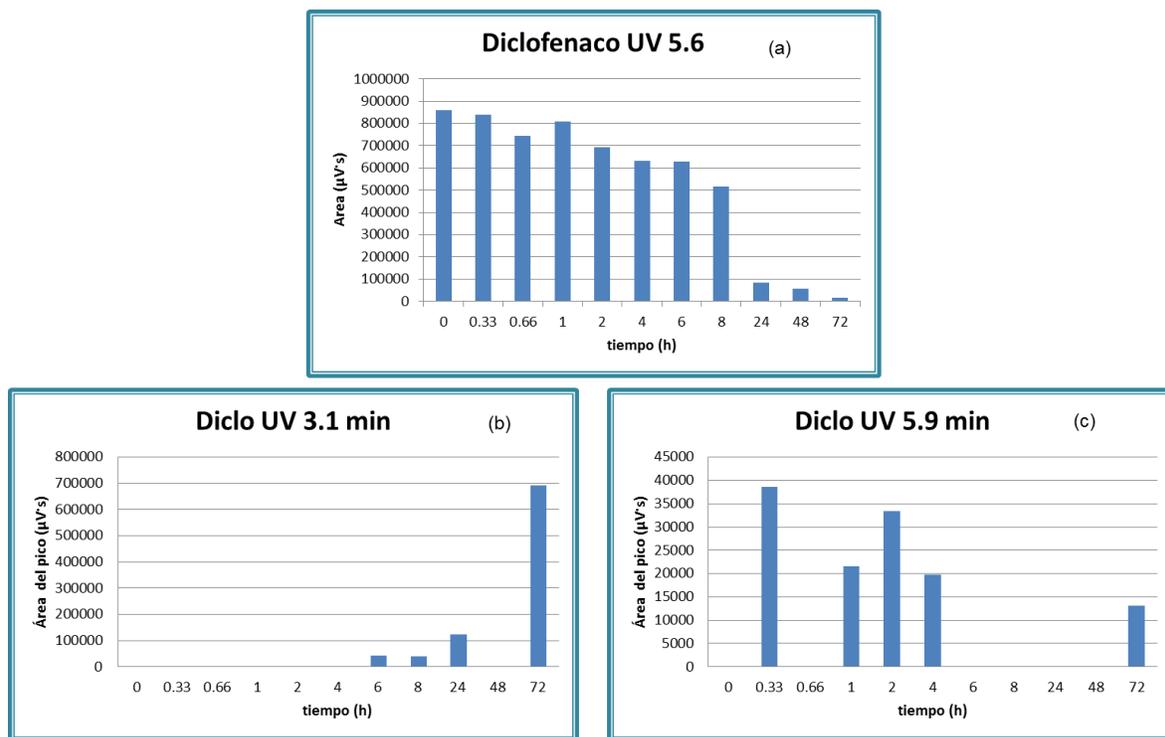
como que su persistencia en los cromatogramas era variable, ya que no se presentaban los picos en todos los tiempos posteriores a su aparición, por lo cual se sospecha de la presencia de intermediarios con tiempos de retención iguales. Por otro lado, se vio que el pico más persistente fue el que poseía un tiempo de retención de 4 minutos (34 d).



**Figura 32. Productos de degradación de diclofenaco por irradiación solar. (a) Degradación de diclofenaco, (b) pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención de 3.8 minutos, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 4 minutos.**

En el caso de la degradación del diclofenaco con luz solar, se muestran los picos de retención aparecidos durante la prueba de degradación (figura 33), donde se ve la formación de dos picos, los cuales se muestran inestables pues no presentan ninguna tendencia y se muestran ausentes en algunas lecturas realizadas después de su primera aparición. El primer pico se encontró en un tiempo de retención de 3.1, apareciendo este a las 6 horas de irradiación y alcanzando su máxima concentración a las 72 horas. Por otro lado, se presentó un pico a los 20

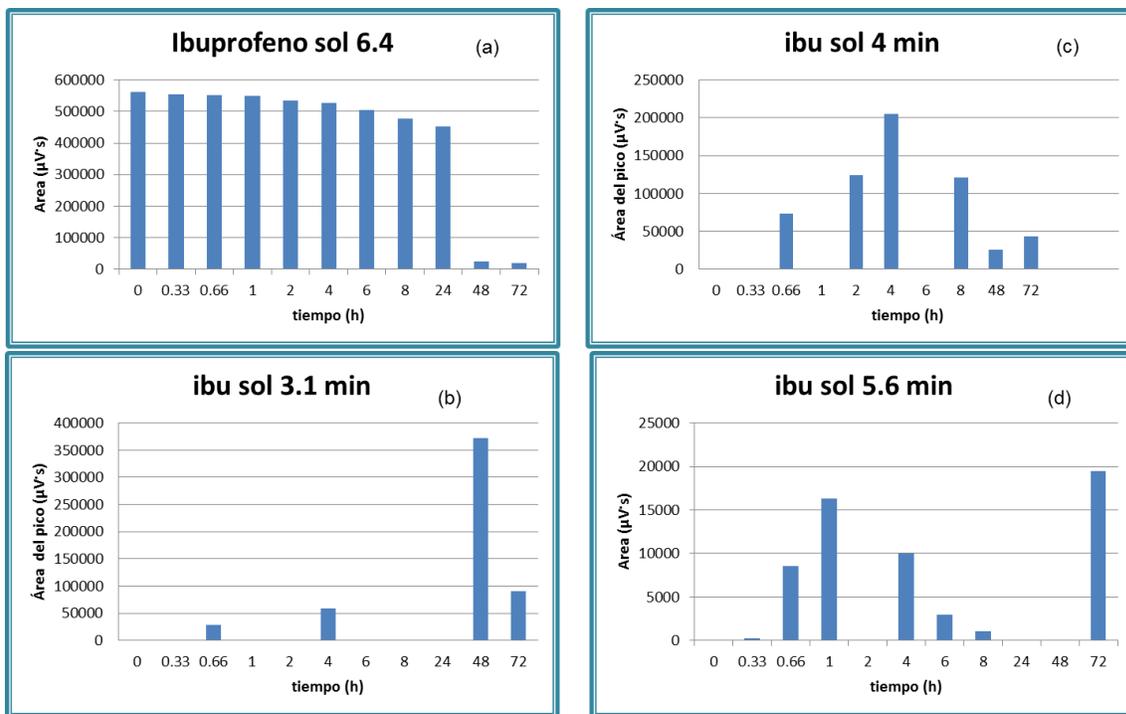
minutos con un tiempo de retención de 5.9 minutos, el cual se muestra ausente en el intervalo de 6 horas a 48 horas. Se observó la presencia de 2 picos más a las 72 horas con tiempos de retención de 4 y 4.3 minutos que no se grafican.



**Figura 33. Productos de degradación de diclofenaco por irradiación UV. (a) Degradación de diclofenaco, (b) pico de degradación con tiempo de retención en 3.1 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención en 5.9 minutos.**

Para el ibuprofeno se encontraron dos picos por degradación con luz solar (figura 34), las cuales mostraron ser inestables. Para el primer caso, se encontró un pico con tiempo de retención de 3.1 minutos (figura 34 b) el cual se apreció a los 40 minutos y alcanzó una concentración máxima a las 48 horas, otro pico a los 4 minutos, el apareció a los 40 minutos y alcanzo su concentración máxima a las 4 horas (figura 34 c). Mientras que el otro pico de degradación fue hallado a los 20

minutos con un tiempo de retención de 5.6 minutos (34 d), el cual por su lado, alcanzó su máxima concentración a las 72 horas.



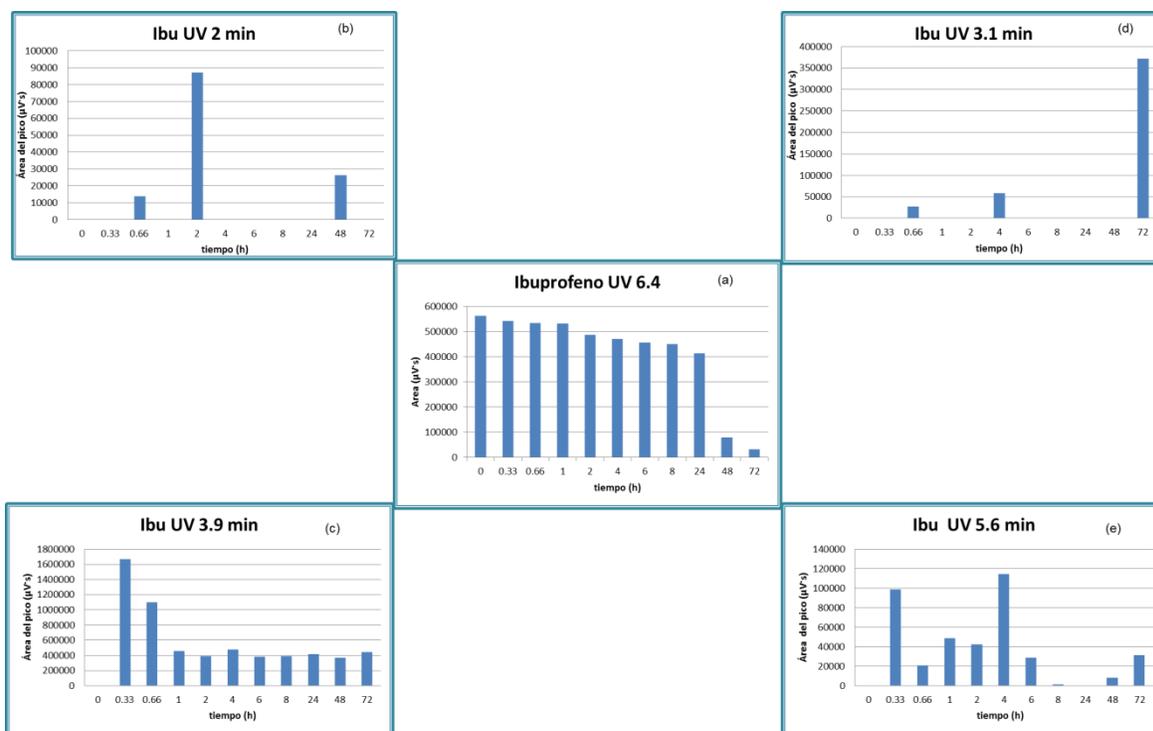
**Figura 34. Productos de degradación de ibuprofeno por irradiación solar. (a) Degradación de ibuprofeno (b) primer pico de degradación con tiempo de retención de 3.1 min, (c) pico de degradación con tiempo de retención de 4 min, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 5.6.**

Por otro lado, el ibuprofeno degradado por luz UV presentó cuatro picos apareciendo estas gradualmente, como se muestra en la figura 35, como se puede ver, se generan más productos de degradación por este tipo de exposición que por luz solar. Pero al igual que el experimento anterior, los productos de degradación son inestables, ya que no presentan una tendencia.

Para el caso del primer pico que apareció se vio un tiempo de retención de 2 minutos (figura 35 b), apareciendo éste a los 20 minutos de exposición y alcanzando su concentración máxima a las 2 horas, cabe resaltar que este pico

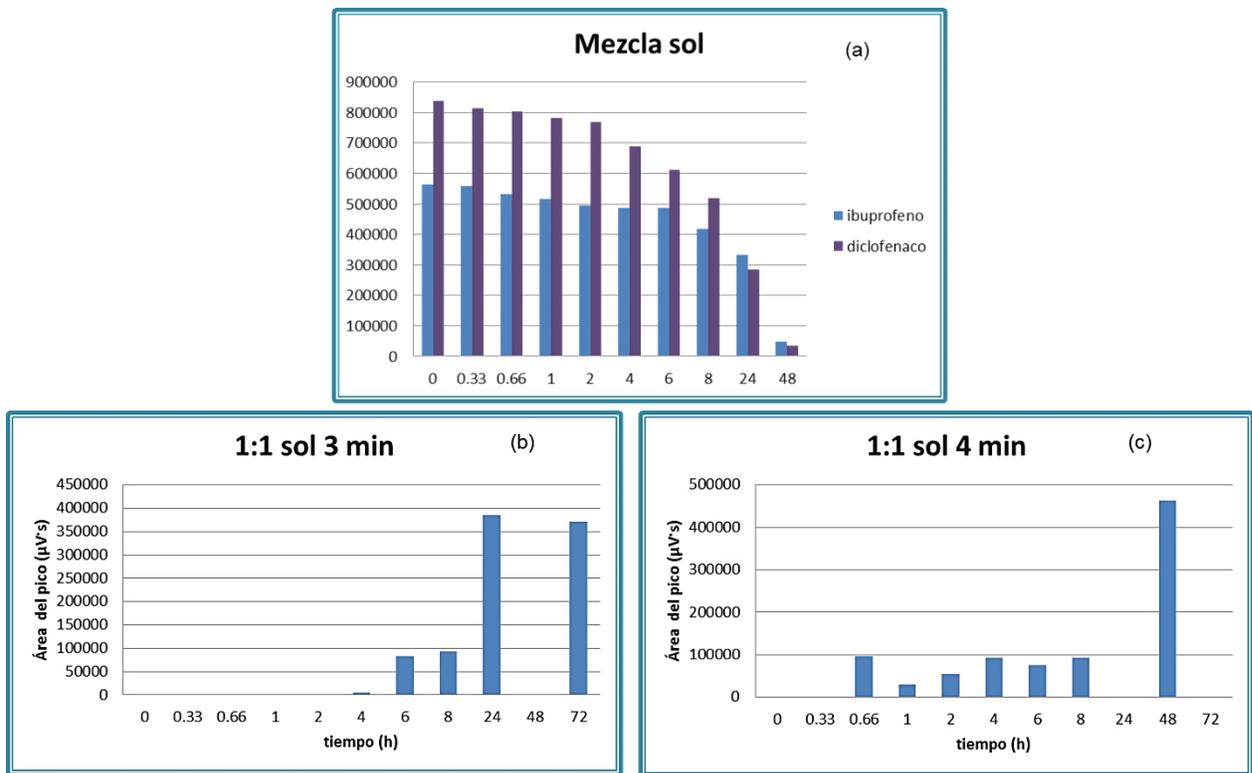
solo apareció en tres ocasiones. Otro de los picos fue el encontrado a los 3.1 minutos (figura 35 c), apareciendo éste a los 20 minutos y como en el caso anterior, solo apareció en 3 lecturas, las cuales no fueron consecutivas por lo cual se atribuye a que este pico pertenece a dos compuestos inestables presentes durante la degradación del fármaco. Este pico alcanza su concentración máxima a las 48 horas. En el caso del pico encontrado a los 20 minutos con un tiempo de retención de 3.9 minutos (figura 35 d), se observa que es el más persistente ya que aparece en todas las lecturas posteriores a los 20 minutos alcanzando su concentración más elevada a este tiempo. También se encontró la presencia de un pico a los 5.6 minutos (figura 35 e), el cual aparece después de 20 minutos de irradiación y alcanza su máximo de concentración a las 4 horas.

En contraste con la bibliografía, dado no se reportan los tiempos en los cuales aparecen los productos de degradación ya reportados, no se puede sospechar de algún compuesto en particular, pero se menciona la presencia de intermediarios que dan paso a otros compuestos (Méndez *et al.*, 2010; Zheng *et al.*, 2011) lo cual explicaría el comportamiento presentado por los picos que aparecen en los cromatogramas a través del tiempo ya que podría tratarse de intermediarios que dieron paso a otras moléculas y por lo cual aparecen, desaparecen o disminuyen su área en los cromatogramas.



**Figura 35. Productos de degradación de ibuprofeno por irradiación UV. (a) degradación de ibuprofeno (b) pico de degradación con tiempo de retención en 2 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención en 3.1 minutos, (d) pico de degradación con tiempo de retención de 3.9 minutos, (e) pico de degradación con tiempo de retención de 5.6 minutos.**

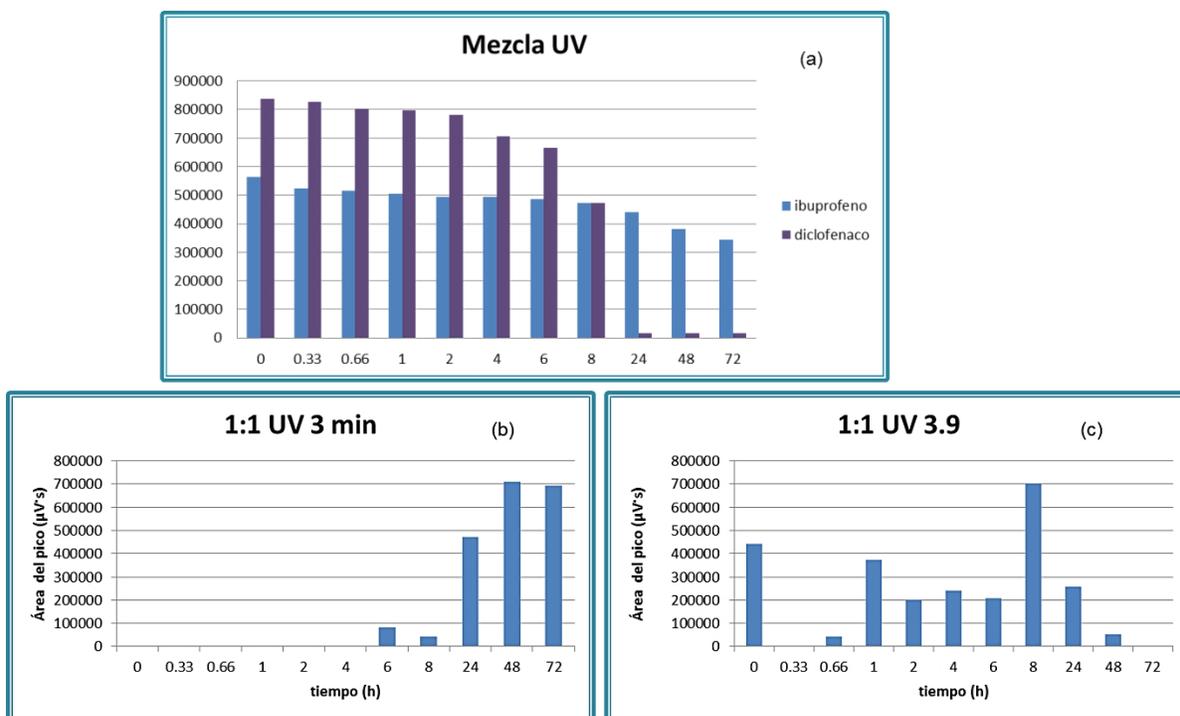
En el caso de la mezcla irradiada con luz solar, se observó la formación de productos de degradación mediante la aparición de dos picos, los tiempos de retención fueron de 3 y 4 minutos (Figura 36). Para el primer caso, el pico apareció a las 4 horas de irradiación y alcanzó su mayor concentración a las 24 horas, mientras que en el segundo caso, el pico apareció a los 20 minutos, apareciendo en todas las lecturas posteriores hasta las 48 horas y alcanzó su máxima concentración a este tiempo. A las 48 horas apareció un pico de degradación con un tiempo de retención de 5.8, pero no se graficó porque solo se observa en los dos tiempos finales.



**Figura 36. Productos de degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por irradiación solar. (a) Degradación de la muestra, (b) pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) pico de degradación con tiempo de retención en 4 minutos.**

La mezcla irradiada con luz ultravioleta, también mostró dos picos, con tiempos de retención de 3 y 3.9 minutos (figura 37), siendo estos muy parecidos a los picos aparecidos en la mezcla irradiada con luz solar, para el pico con tiempo de retención de 3 minutos (figura 37 b), se puede observar que aparece a los 40 minutos de exposición del fármaco a la luz ultravioleta, alcanzó su máxima concentración a las 48 horas. Este pico se mostró intermitente durante el estudio, por lo cual es posible que se trate de más de un compuesto con el mismo tiempo de retención.

En el caso del pico a los 3.9 minutos (figura 37 c), éste apareció a los 40 minutos y alcanzó su máxima concentración a las 8 horas, a pesar de esto, persistió en las lecturas hasta las 48 horas de irradiación. A las 48 horas también apareció un pico de degradación con un tiempo de retención de 5.8 y a las 72 horas se observó la formación de un pico con tiempo de retención de 4.2 minutos.



**Figura 37. Productos de degradación de la mezcla de diclofenaco e ibuprofeno por irradiación UV. (a) degradación de la mezcla (b) Pico de degradación con tiempo de retención en 3 minutos, (c) Pico de degradación con tiempo de retención en 3.9 minutos.**

Al comparar la mezcla con los fármacos individuales se observa que se generan menos productos de degradación, lo cual puede significar una restricción de las reacciones, por la presencia de otras moléculas. Sin embargo, sería útil saber cuáles son los productos formados en la mezcla.

Se observa que en el caso del diclofenaco, se presentan más picos en los cromatogramas por luz UV que por luz solar, mientras que para el ibuprofeno el número de picos es igual, teniendo estos tiempos de retención muy similares o iguales.

# Conclusiones

## Conclusiones

La cromatografía de líquidos de alta resolución es un método sensible para determinar la cinética de degradación de los fármacos ibuprofeno y diclofenaco realizada por irradiación UV e irradiación solar, así como para observar la formación de productos de degradación a través del tiempo de exposición.

Se logró determinar las cinéticas de degradación de los fármacos diclofenaco e ibuprofeno, siendo la degradación del diclofenaco por luz solar de orden 0.4, mientras que la degradación en la mezcla con esta misma irradiación fue de 0.1. En el caso de la irradiación con luz UV, éste fármaco presentó una cinética de primer orden, y en la mezcla un orden cero.

El ibuprofeno, por su parte, tuvo una cinética de orden 0.1 para la irradiación solar así como un orden 2.9 en la mezcla. Mientras que por luz UV se encontraron una cinética de orden 0 para la solución de ibuprofeno y un orden 2 para la solución mezcla.

Al ser el tiempo de vida media del diclofenaco menor a 20 horas para la irradiación UV (8.91 horas) puede ser una buena opción para implementar en las plantas tratadoras de agua, así como la luz solar mostró ser efectiva para la degradación de ibuprofeno (15.5 horas).

En cuanto a la mezcla se observó que el diclofenaco se degrada con menor velocidad pero en menos de 24 horas (para luz solar 28.37 horas y para luz UV 31.9 horas, mientras que el ibuprofeno se degrada muy lentamente en presencia de otro fármaco (luz solar: 109.28 horas y luz UV 141.19). Por lo cual, ambos tipos

de irradiación son buenos para la degradación del diclofenaco pero no muy efectivos para el caso del ibuprofeno en mezcla con otros compuestos.

Se identificó la formación de productos de degradación para diclofenaco e ibuprofeno así como para su mezcla, observándose para el diclofenaco la formación de cuatro picos de degradación en luz solar (con tiempos de retención de: 2, 3, 3.8 y 4 minutos) y para la irradiación ultravioleta se hallaron 2 picos de degradación (con tiempos de retención de 2.8 y 5.7 minutos).

El ibuprofeno presento dos picos de degradación en la irradiación solar (con tiempos de retención de: 4 y 5.6 minutos) y cuatro picos para el caso de la irradiación UV (con tiempos de retención: 2, 3, 3.9, 5.6 minutos).

La mezcla presentó la formación de dos picos de degradación en ambos casos siendo los tiempos de retención para la luz solar de 2.8 y 3.8 minutos y para la luz UV de 3 y 4 minutos, viendo que los tiempos de retención son muy cercanos y pueden tratarse de los mismos compuestos.

Por lo anterior, es necesario realizar más estudios sobre los productos de degradación ya que se desconoce su estructura y su posible toxicidad al ambiente.

# Referencias

## Referencias

Aguinaco A., Beltrán F., García-Araya J., Oropesa A., 2012. Photocatalytic ozonation to remove the pharmaceutical diclofenac from water: Influence of variables. *Chem. Eng. J.* 189–190, 275-282.

Ahrer W., Scherwenk E., Buchberger W., 2001. Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 910, 69-78.

Alistair B.A. 2004. The environmental side effects of medication *EMBO Rep.* 5 (12), 1110–1116.

Baroniti C., Curini R., D'Ascenso G., Corcia Di A., Gentili A., Samperi R., 2000. Monitoring natural and synthetic estrogens conjugates at activated sludge sewage treatment plants and in receiving water. *Environ. Sci. Technol.* 34, 5059–5066.

Brandhof E., Montforts M., 2010. Fish embryotoxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotox. Environ. Safe.* 73, 1862-1866.

Burdan F., Belzek A., Szumilo J., Belzek M., Dudka J., Klepacz R., 2007. Evaluation of ibuprofen developmental toxicity—Two generation study. *Reprod. Toxicol.* 24, 57-80.

Calza P., Sakkas V., Medana C., Baiocchi C., Dimou A., Pelizzetti E., Albanis T., 2006. Photocatalytic degradation study of diclofenac over aqueous TiO<sub>2</sub> suspensions. *Appl. Catal. B-Environ.* 67, 197-205.

Castiglioni S., Bagnati R., Calamari D., Fanelli R., Zuccato E., 2005. A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1092(2), 206–215.

Caviglioli G., Posocco V., Parodi B., Cafaggi S., Alzati A., Bignardi G., 2002. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 30, 499-509.

Chen H., Wang P., Ding W., 2008. Using liquid chromatography–ion trap mass spectrometry to determine pharmaceutical residues in Taiwanese rivers and wastewaters. *Chemosphere* 72, 863–869.

Cleuvers M., 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142, 185-194.

Coelho A., Sans C., Agüera A., Gómez M., Esplugas S., Dezotti M., 2009. Effects of ozone pre-treatment on diclofenac: Intermediates, biodegradability and toxicity assessment. *Sci. Total Environ.* 407, 3572–3578.

Cruz S, 2013. “Se encontraron altas concentraciones de fármacos y disruptores endócrinos en aguas superficiales de Tapachula Chiapas” en Noticiasnet.mx. [En línea]. México, disponible en: <http://www.noticiasnet.mx/portal/chiapas/opinion/local/155154-se-encontraron-altas-concentraciones-farmacos-disruptores-endocrinos-ag> [Accesado el día 10 de octubre de 2013].

Daughton C.G., Ternes T.A., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107(6), 907–938.

Daughton, C.G., 2003. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing the deposition whilst promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. *Environ Health Perspect* 111, 757-774.

Farré, M.; Ferre, I.; Ginebreda, A.; Figueras, M.; Olivella, L.; Tirapu, L.; Vilanova, M.; Barceló, D. 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *vibrio fischeri*. *J. Chromatogr. A.* 938, 187–197.

Félix T., Durán J., Jiménez B., 2013. The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Sci. Total Environ.* 454-455, 109-118.

Fent K., Weston A.A., Caminada D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76(2), 122-159.

Ferrari B, Paxéus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J., 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotox. Environ. Safe.* 55, 359-370.

Fogler, H., (2008) *Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas*. Cuarta edición, México, Pearson Education.

Gamboa P., 2011. *Determinación de diclofenaco y 4'-hidroxiclofenaco en agua acondicionada por cromatografía de líquidos*. Tesis de maestría. Toluca, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

Gentili A., Perret D., Marchese S., Mastropasqua R., Curini R., Di Corcia A., 2002. Analysis of free estrogens and their conjugates in sewage and river waters by solid- phase extraction then liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Chromatographia* 56, 25-32.

Ghauch A., Muthanna T., Kibbi N., 2012. Ibuprofen removal by heated persulfate in aqueous solution: A kinetics study. *Chem. Eng. J.* 197, 483-492.

Gibson R. ,Durán A.J., León E.K., Chávez A., Cisneros B.J, 2010 Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere* 81, 1437–1445.

Gobierno del Estado de México. Secretaría del Medio Ambiente. Reciclagua Ambiental. S.A de C.V. (2012). “Reciclagua”. [En línea] Estado de México, disponible en: <http://www.edomex.gob.mx/portal/page/portal/reciclagua/layout> [Accesado el día 25 de marzo de 2014].

Gómez M., Petróvic M., Fernández AM., Barceló D., 2006. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid

chromatography–tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *J. Chromatogr A*, 1114, 224–233.

Gracia-Lor E., Sancho J, Hernández F., 2010. Simultaneous determination of acidic, neutral and basic pharmaceuticals in urban wastewater by ultra high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr A*, 1217, 622–632.

Gracia-Lor E. Martínez M., Sancho J., Peñuela G., Hernández F., 2012. Multi-class determination of personal care products and pharmaceuticals in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 99, 1011-1023.

Halling-Sørensen B., Nielsen N. S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Lützhof H.C.H., Jørgensen S. E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. *Chemosphere*. 36, (2), 357-393.

Herrera C., 2013 *Métodos de remoción y degradación de antibióticos en medio acuoso*. Tesis de licenciatura. Toluca, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

Hilton M.J., Thomas K.V., 2003. Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1015, 129-141.

Hong, H.N., Kim, H.N., Park, K. S., Lee, S.K., Gu, M.B., 2007. Analysis of the effects diclofenac has on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) using real-time PCR. *Chemosphere* 67, 2115-2121.

Jones, O. A., Lester, J., Voulvoulis, N, 2005. Pharmaceuticals: A threat to drinking water? *Trends Biotechnol.* 23 (4), 163-167.

Klamerth N, Miranda N., Malato S., Aguera A., Fernández-Alba A., Maldonado M., Coronado J., 2009. Degradation of emerging contaminants at low concentrations in MWTPs effluents with mild solar photo-Fenton and TiO<sub>2</sub>. *Catal. Today* 144: 124-130.

Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36(6), 1202-1211.

Kosjek T., Heath E., Krbavčič A., 2005. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environ. Int.* 31(5), 679-685.

Kosjek T, Zigon D., Kralj B., Heath E., 2008. The use of quadrupole-time-of-flight mass spectrometer for the elucidation of diclofenac biotransformation products in wastewater. *J. Chromatogr. A.* 1215, 57-63.

Langford K.H. y Thomas K.V., 2009. Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environ. Int.* 35, 766-770.

Lee J., Ji K., Lim Kho Y., Kim P., Choi K., 2011. Chronic exposure to diclofenac on two fresh water cladocerans and Japanese medaka. *Ecotox. Environ. Safe.* 74, 1216-1225

Löffler D., Römbke J., Meller M., Ternes T.A., 2005. Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environ. Sci. Technol.* 39(14), 5209-5218.

López S, Pérez S., Ginebreda A., Petrović M., Barceló D., 2010. Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction–liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry. *Talanta* 83, 410-424

López de Alda M.J., Díaz-Cruz S., Petrovic M., Barceló D., 2003. Liquid chromatography–(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs and alkylphenolic surfactants) in the aquatic environment. *J. Chromatogr. A* 1000, 503-526.

Madhavan J., Grieser F., Ashokkumar M., 2010. *J. Hazard. Mater.* 178, 202–208.

Martínez C., Canle L.M., Fernández M.I., Santaballa J.A., Faria J., 2011 *Appl. Catal. B-Environ.* 107, 110-118.

Méndez A.F., Esplugas S., Giménez J., 2008. Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with TiO<sub>2</sub> and simulated solar irradiation. *Water Res* 42, 585-594.

Miao X.-S., Metcalfe C.D., 2003. Determination of carbamazepine and its metabolites in aqueous samples using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 75, 3731-3738.

Michaela I., Achilleosa A., Lambropoulou D., Osorio T.V., Pérez S., Petrović M., Barceló D., Fatta-Kassinos D., 2014. Proposed transformation pathway and evolution profile of diclofenac and ibuprofen transformation products during (sono)photocatalysis. *Appl. Catal. B-Environ.* 147, 1015–1027.

Naidoo, V., Wolter, K., Cuthbert, R., Duncan, N., 2009. Veterinary diclofenac threatens Africa's endangered vulture species. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 53, 205-208.

Ollers S., Singer H.P., Fässler P., Müller S.R., 2001. Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/L level in surface and waste water. *J. Chromatogr. A.* 911, 225-234.

Packer J.L., Werner J.J., Douglas E. Latch D.E, McNeill K., Arnold W.A., 2003. Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquat. Sci.* 65, 342–351.

Papamija M. y Sarria V., 2010 Degradación fotocatalítica del ibuprofeno empleando dióxido de titanio. *Revista de Ingeniería, Universidad de los Andes*, (31), 47-53.

Pailler J., Krein A., Pfister L., Hoffmann L., Guignard C., 2009. Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. *Sci. Total Environ.* 407(16), 4736-4743.

Putschew A., Schittko S., Jekel M., 2001. Quantification of triiodinated benzene derivatives and X-ray contrast media in water samples by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 930, 127-134.

Reyes MMA (director de edición), 2006. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 52ª edición. México. Thomson PLM S.A. de C.V. Pág. 333.

Reverté S., Borrull F., Pocurull E., Marcé R.M., 2003. Determination of antibiotic compounds in water by solid-phase extraction-high-performance liquid chromatography-(electrospray) mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1010(2), 225-232.

Rodriguez I., Quintana J.B., Carpinteiro J., Carro A.M., Lorenzo R.A., Cela R., 2003. Determination of acidic drugs in sewage water by gas chromatography-mass spectrometry as tert-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Chromatogr. A* 985, 265-274.

Ruggeri G., Ghigo G., Maurino V, Minero V., Vione D., 2013. Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: Pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Res.* 47, 6109 – 6121.

Santos L., Araujo A.N., Fachini A., Pena A., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazar. Mater.* 175, 45-95.

Santos M. 2006. Análisis y distribución de principios activos farmacológicos en los procesos convencionales de depuración de aguas residuales urbanas. Tesis de doctorado. España, Departamento de Química Analítica, Universidad de Sevilla.

Saravanan M, Usha D., Ramesh M., 2012. Effects of Ibuprofen on hematological, biochemical and enzymological parameters of blood in an Indian major carp, *Cirrhinus mrigala*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 31, 14-22.

Scheurell M., Franke S., Shah R., Hühnerfuss H. 2009. Occurrence of diclofenac and its metabolites in surface water and effluent samples from Karachi, Pakistan. *Chemosphere* 77, 870-876.

Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele R.D., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquat. Toxicol.* 68(2), 141-150.

Sebok A., Vasanits-Zsigrai A., Palko G., Zaray G., Molnar I., 2008. Identification and quantification of ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac present in

waste-waters, as their trimethylsilyl derivatives, by gas chromatography mass spectrometry. *Talanta* 76, 642-650.

Seiler J., 2002. Pharmacodynamic activity of drugs and ecotoxicology –can the two be connected? *Toxicol. Lett.* 131, 105-115.

Sedeño J., López E., 2007. Water Quality in the Río Lerma, Mexico: An Overview of the Last Quarter of the Twentieth Century. *Water Resour Manage* 21, 1797-1812.

Stuer-Lauridsen F., Birkved M., Hansen L.P., Lützhof H.-C. H., Halling-Sorensen B., 2000. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere* 40, 783-793.

R.K. Szabó R.K., Megyeri C, Illés E., Gajda-Schranz K., Mazellier P., Dombi A., 2011. Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere* 84. 1658–1663.

Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F., Grandjean D., Tarradellas J., 2005. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Res.* 3, 1761-1772.

Ternes T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32(11), 3245-3260.

Ternes T.A., 2001. Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In: Daughton C.G., Jones-Lepp T. (Eds.), *Pharmaceuticals*

and personal care products in the environment: Scientific and Regulatory Issues. Symposium Series 791, American Chemical Society, Washington D.C., 39-54.

Ternes, T.A., Joss, A., Siegrist, H., 2004. Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.* 38, 393-398.

Verlicchi P., Al Aukidy M., Galletti A., Petrovic M., Barceló D., (2012) Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 430, 109-118.

Weigel S., Kallenborn R., Hünerfuss H., 2004. Simultaneous solid-phase extraction of acidic, neutral and basic pharmaceuticals from aqueous samples and ambient (neutral) pH and their determination by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1023, 183-195.

Wu J., Qian X., Yang Z., Zhang L., 2010. Study on the matrix effect in the determination of selected pharmaceutical residues in seawater by solid-phase extraction and ultra-high-performance liquid chromatography–electrospray ionization low-energy collision-induced dissociation tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr A*, 1217, 1471-1475.

Xu Y., Nguyen T.V., Reinhard M., Yew-Hoong Gin K., 2011. Photodegradation kinetics of p-tert-octylphenol, 4-tert-octylphenoxy-acetic acid and ibuprofen under simulated solar conditions in surface water. *Chemosphere* 85 , 790–796.

Zheng B.G. , Zheng Z. , Zhang J.B. , Luo X.Z. , Wang J.Q., Liu Q. , Wang L.H.,  
2011. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in aqueous solution by  
gamma irradiation. *Desalination* 276, 379-385.

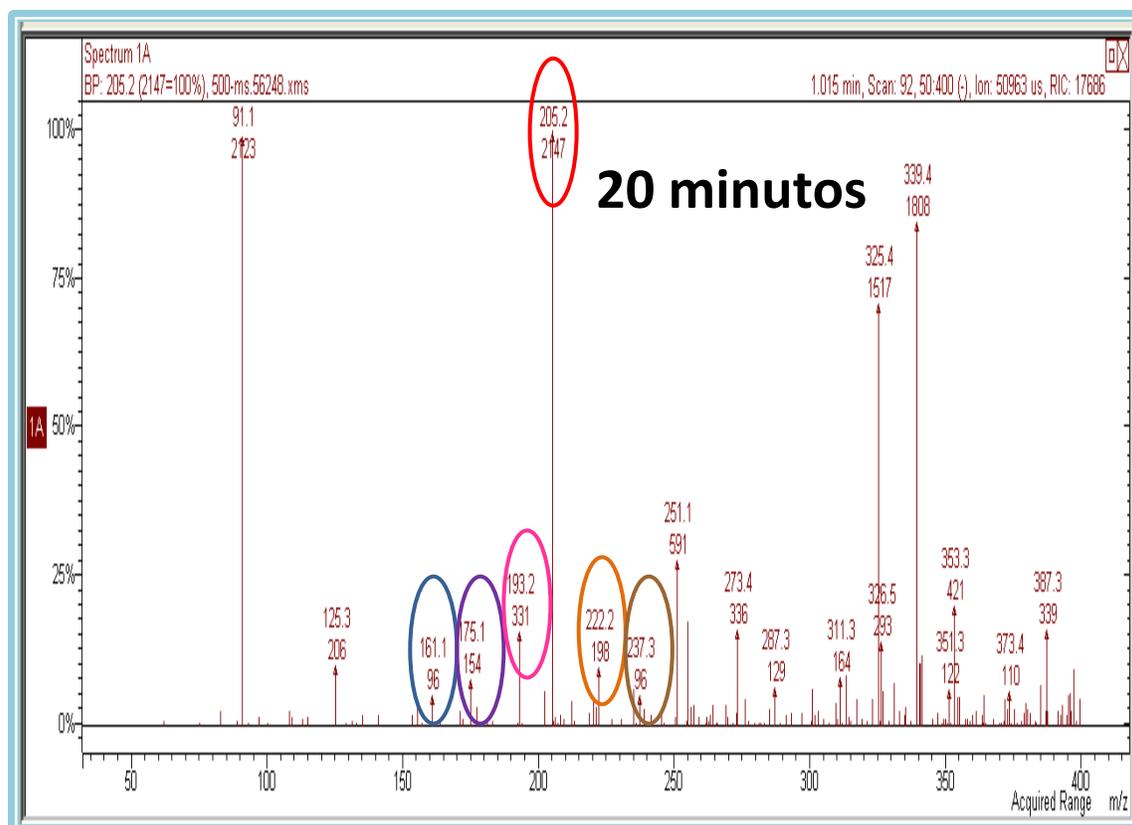
Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., 2005. Identification of the pharmaceuticals  
for human use contaminating the italian aquatic environment. *J*

# ANEXOS

## **ANEXO I**

### **Identificación de productos de degradación del ibuprofeno por Cromatografía de líquidos acoplado a un detector de espectrometría de masas**

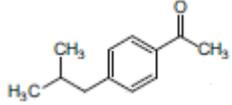
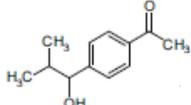
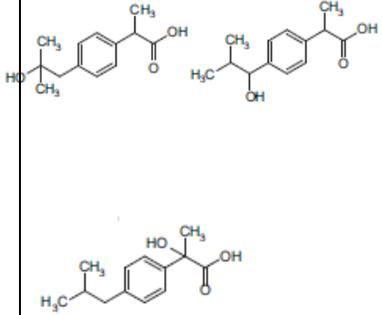
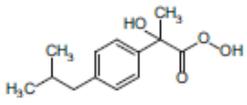
Se realizó el análisis de los productos de degradación de ibuprofeno por cromatografía de líquidos acoplado con un detector de espectrometría de masas, donde se encontró que se forman productos intermediarios durante la degradación de ibuprofeno por luz UV. En las figuras 38, 39 y 40, se presentan los espectros de masas de los productos de degradación del ibuprofeno donde se observó que productos de degradación encontrados a los 180 minutos es mayor al observado a los 2 meses de degradación, lo cual también muestra que no hay persistencia algunos productos de degradación de ibuprofeno. En las tablas 15 a 17 se presentan los probables productos de degradación comparados con los reportados en la literatura.



**Figura 38: Espectro de masas de ibuprofeno a los 20 minutos de irradiación UV.**

**Tabla 15. Probables productos de degradación formados a los 20 minutos de irradiación UV.**

Molécula	m/z	Estructura
Ibuprofeno	205	
Ácido (2RS)-2-(4-Metilfenil)propanoico	163	
1-etil-4-(1-hidroxi)isobutilbenceno	175	

<p>1-[4-(2-metilpropil)fenil] etanona</p>		
<p>4-(1-hidroxi- 2metilpropil)acetofenona</p>	<p>191</p>	
<p>2- Hidroxi IBP 1- Hidroxi IBP  Ácido 2-hidroxi-2-[4- (2metilpropil)fenil]propanoico</p>	<p>221</p>	
<p>Ácido 2-hidroxi-2-[4- (2metilpropil)fenil] peroxido</p>	<p>238</p>	

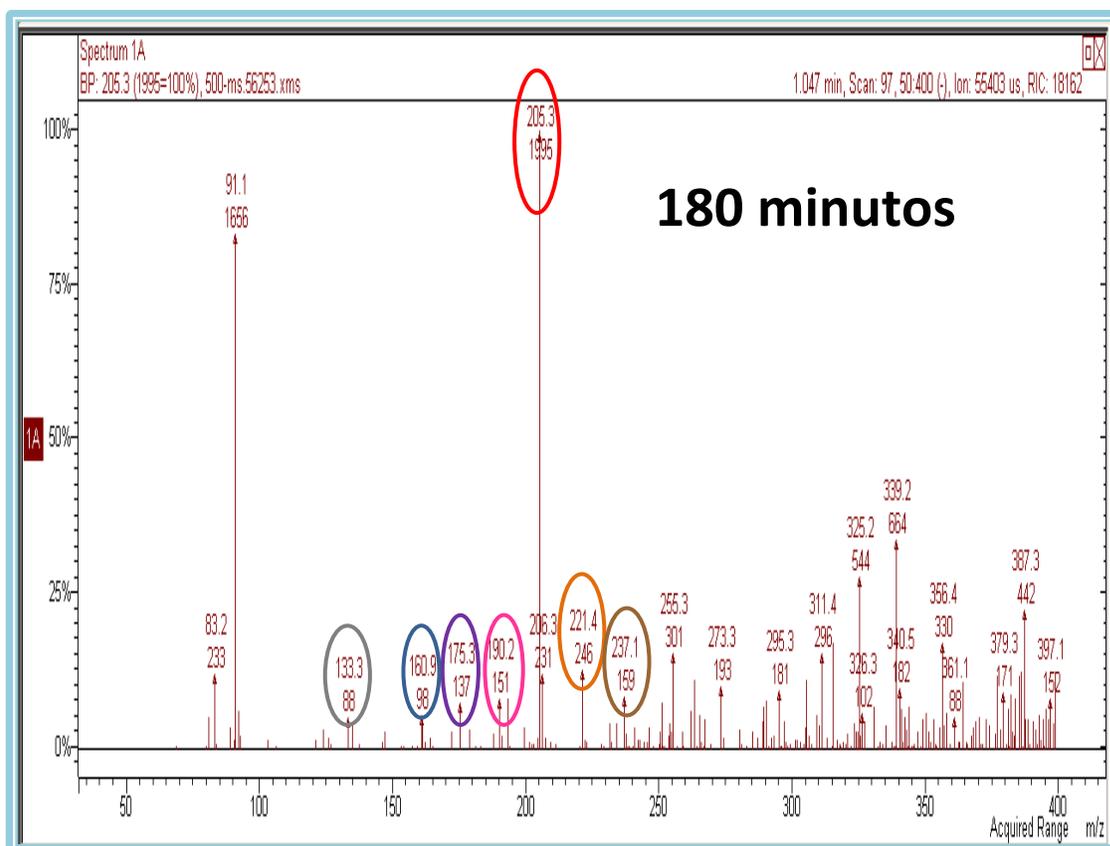
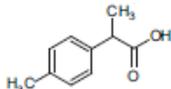
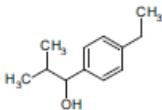
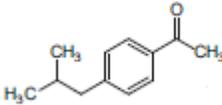
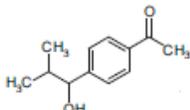
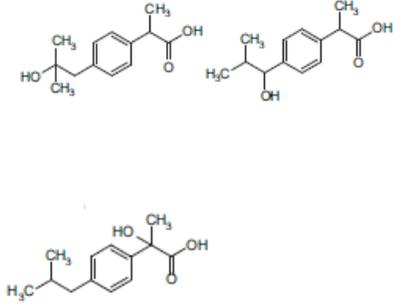
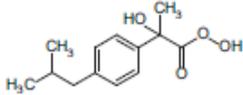


Figura 39: Espectro de masas de ibuprofeno tras 180 minutos de irradiación UV.

Tabla 16. Probables productos de degradación formados a los 180 minutos de irradiación UV.

Moléculas	m/z reportada	Estructura
Ibuprofeno	205	
2-metil-1-fenilpropano	133	
4-etilbenzaldehido		

Ácido (2RS)-2- (a- Metilfenil) propanoico	160.9	
1-etil-4-(1-hidroxi)isobutilbenceno	175.3	
1-[4-(2-metilpropil)fenil] etanona		
4-(1-hidroxi-2metilpropil)acetofenona	191	
2- Hidroxi IBP 1- Hidroxi IBP Ácido 2-hidroxi-2-[4-(2metilpropil)fenil]propanoico	221.4	
Ácido 2-hidroxi-2-[4-(2metilpropil)fenil] peroxido	238	

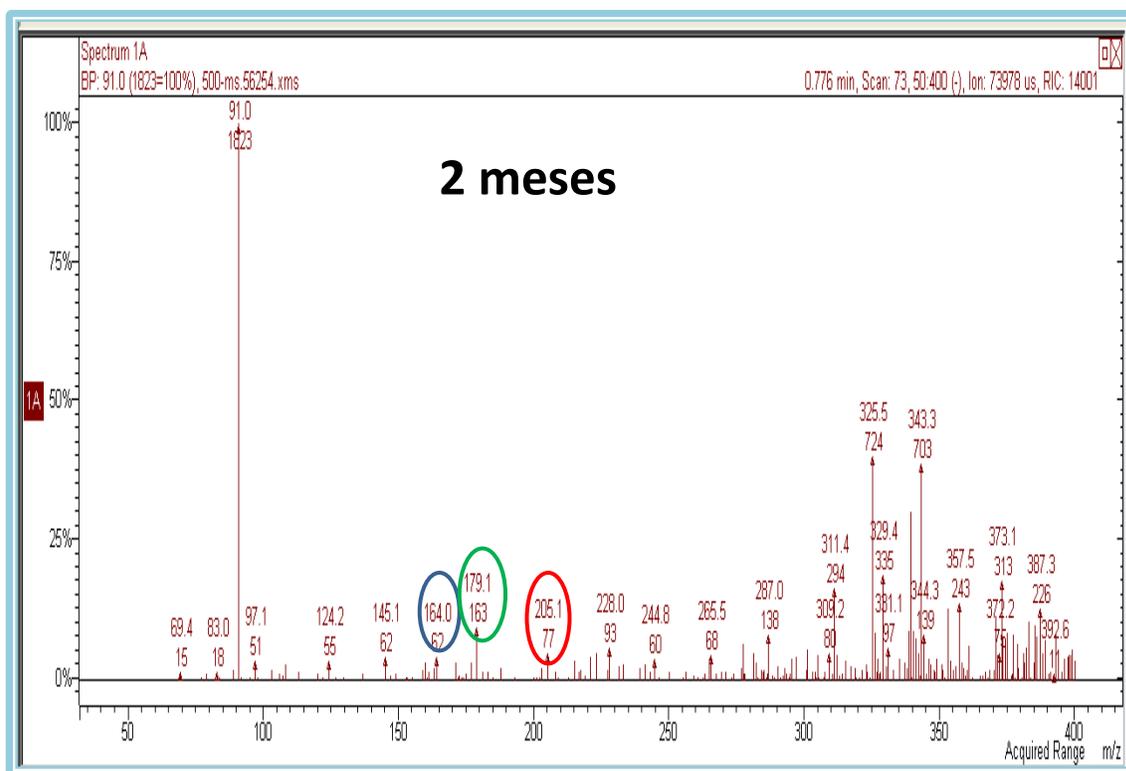


Figura 40. Espectro de masas de ibuprofeno tras 2 meses de irradiación UV.

Tabla 17. Probables productos de degradación formados a los 2 meses de irradiación UV.

Molécula	m/z reportado	Estructura
Ibuprofeno	205	
Ácido (2RS)-2- (a-Metilfenil) propanoico	163	
1-etil-4-(2-hidroxi)isobutilbenceno	177	

Se observa que solo uno de los productos persiste durante los dos meses, así como la presencia de ibuprofeno, lo cual nos indica que es un fármaco persistente por luz UV.

## ANEXO II

### Planta tratadora de agua residual “Reciclagua”



Figura 41. Esquema de una planta tratadora de aguas residuales. (Gobierno del estado de México, 2012).

En la figura 41 se muestra el proceso que realiza una planta tratadora de aguas residuales provenientes de industriales, principalmente. En la tabla 18 se presentan los parámetros evaluados para dichas aguas,

**Tabla 18. Parámetros de la NOM- 001- SEMARNAT- 1996.**

<b>Parametro (mg L<sup>-1</sup>)</b>	<b>Uso en riego agrícola (Agua de río)</b>
<b>Temperatura</b>	N.A.
<b>Grasas y aceites</b>	15
<b>Materia flotante</b>	ausente
<b>Sólidos sedimentables (mL L-1)</b>	1
<b>Sólidos suspendidos totales</b>	150
<b>Demanda bioquímica de oxígeno</b>	150
<b>Nitrógeno total</b>	40
<b>Fósforo total</b>	20
<b>Arsénico</b>	0.2
<b>Cadmio</b>	0.2
<b>Cianuro</b>	1.0
<b>Cobre</b>	4.0
<b>Cromo</b>	1
<b>Mercurio</b>	0.01
<b>Níquel</b>	2
<b>Plomo</b>	0.5
<b>Zinc</b>	10

Como se observa, los parámetros de calidad del agua, no involucran la eliminación de productos farmacéuticos, por lo cual no se examina la presencia de estos y mucho menos la toxicidad del agua eliminada a los ríos. El hecho de no tomar en cuenta la presencia de estas sustancias activas, el tratamiento biológico que se implementa en la planta es incierto ya que al involucrar compuestos que pueden afectar o eliminar a los microorganismos empleados para la degradación de compuestos orgánicos, no se sabe en qué porcentaje están cubriendo su tarea poniendo en duda la eficiencia del tratamiento del agua.