



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Politécnica Superior de Gandia

ESTUDIO DE LA PARTICIÓN DE IBUPROFENO Y
PARACETAMOL EN SEDIMENTOS NATURALES DE RÍO

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ciencias Ambientales

AUTOR/A: Mut Fornés, Paula

Tutor/a: González Romero, Juan Andrés

Cotutor/a: Mengual Cuquerella, Jesús

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

Contenido

Resumen	1
Abstract	2
1. Introducción	3
1.1. Contaminantes Emergentes y sus diferentes tipos	3
1.1.1. Biocidas y productos de su transformación.....	5
1.1.2. Drogas ilícitas.....	5
1.1.3. Cuidado personal.....	5
1.1.4. Subproductos de la desinfección.....	6
1.1.5. Aditivos industriales y subproductos.....	6
1.1.6. Toxinas de algas.....	6
1.1.7. Productos farmacéuticos.....	6
1.2. Fármacos en el medio ambiente	7
1.2.1. Definición de fármacos.....	7
1.2.2. Paracetamol.....	8
1.2.3. Ibuprofeno.....	9
1.2.4. Fuente y destino de los productos farmacéuticos.....	11
1.2.5. Efectos de los productos farmacéuticos.....	12
1.3. Sedimento natural y sus características	12
1.3.1. Tipos y granulometría de los sedimentos.....	13
1.3.2. Relevancia de los sedimentos.....	14
1.3.3. Problemática de la posible contaminación de los sedimentos.....	15
1.4. Adsorción de los fármacos a los sedimentos	15
2. Objetivos	17
3. Material y Métodos	18
3.1. Materiales	18
3.1.1. Sedimento.....	19
3.1.2. Agua.....	20
3.1.3. Fármacos.....	20
3.2. Metodología experimental	22
3.2.1. Diseño experimental.....	22
3.2.2. Procedimiento experimental de los ensayos de adsorción.....	23
3.2.3. Calcinación del sedimento.....	25
3.3. Métodos de análisis	26
3.3.1. Determinación de fármacos.....	26
3.3.2. Análisis físico-químico del agua.....	28
3.3.3. Caracterización del sedimento.....	29
3.4. Determinación coeficientes y fracciones de reparto	30
4. Resultados y discusión	32
4.1. Caracterización materiales; sedimento y agua	32
4.1.1. Agua.....	32
4.1.2. Sedimento.....	33
4.2. Efecto de la concentración del fármaco	34
4.3. Efecto del tipo de agua	35
4.4. Efecto del tiempo de contacto	37

4.5.	Efecto de la concentración de sedimento.....	37
4.6.	Efecto de la materia orgánica del sedimento.	38
4.7.	Determinación de los coeficientes de partición.....	39
5.	<i>Conclusiones</i>	43
6.	<i>Referencias</i>	44

Resumen.

Existe una gran preocupación por los contaminantes emergentes pues son contaminantes. Entre ellos, se encuentran los productos de origen farmacéutico. Por ello, en este trabajo hemos seleccionado dos de los productos farmacéuticos más utilizados entre la población española, el ibuprofeno y el paracetamol, dado que son dos de los medicamentos que en los últimos años han sido encontrados en aguas potables y más preocupación generan.

Así, el presente trabajo se centra en estudiar el posible comportamiento que tengan estos fármacos en el medio natural. En concreto se ha estudiado la capacidad de reparto que presentan entre el agua y el sedimento de sistemas fluviales. Se ha estudiado el efecto que conlleva la concentración de fármaco y de sólidos, el tiempo de contacto, la naturaleza físico-química del agua y el contenido en materia orgánica del sedimento. Además, se han determinado los coeficientes de distribución en el sistema agua-sedimento para cada uno de los fármacos estudiados.

De los resultados obtenidos se concluye que estos fármacos en el fondo de un río pueden tener efectos negativos a largo plazo pues son fármacos que tienden a particular y quedarse retenidos en el sedimento pues las fracciones particuladas son mayores que las disueltas, que haya presencia en la fracción disuelta nos da una idea de los efectos que pueden tener estos sobre la cadena trófica ya que pueden ser ingeridos por los animales e intoxicarse. Los fármacos son contaminantes que permanecen durante algún tiempo retenidos en los sistemas fluviales y que por tanto deben ser objeto de estudio.

Palabras clave: Sedimento, Paracetamol, Ibuprofeno, Reparto.

Abstract

There is great concern about emerging contaminants because they are pollutants. Among them are the producers of pharmaceutical origin. Therefore, in this work we have selected two of the most widely used pharmaceutical products among the Spanish population, ibuprofen, and paracetamol, since they are two of the drugs that in recent years have been found in drinking water and have caused most concern.

Thus, the present work focuses on studying the possible behavior of these drugs in the natural environment. Specifically, the ability of these drugs to partition between water and sediment in river systems has been studied. The effect of the drug and solids concentration, the contact time, the physicochemical nature of the water and the organic matter content of the sediment have been studied. In addition, the distribution coefficients in the water-sediment system were determined for each of the drugs studied.

From the results obtained it can be concluded that these drugs at the bottom of a river can have negative effects in the long term, since they are drugs that tend to be retained in the sediment, since the particulate fractions are greater than the dissolved fractions, and their presence in the dissolved fraction gives us an idea of the effects they can have on the trophic chain, since they can be ingested by animals and intoxicated. Pharmaceuticals are pollutants that are retained for some time in river systems and should therefore be studied.

Key words: Sediment, Paracetamol, Ibuprofen, Partitioning.

1. Introducción.

A continuación, en la introducción se tratarán temas preocupantes como la contaminación emergente y sus tipos, el comportamiento de los fármacos en el medio ambiente y, finalmente, la interacción entre fármaco y sedimento para entender cómo pueden comportarse los tratados en este trabajo.

1.1. Contaminantes Emergentes y sus diferentes tipos.

Los contaminantes emergentes (CEs) se definen como materiales, elementos, compuestos, especies químicas, e incluso fenómenos físicos desconocidos o no reconocidos cuya presencia en el medio ambiente; alimentos, agua, cualquier producto natural o artificial y en cualquier ser vivo, no es necesariamente nueva, pero sí lo es el conocimiento de las posibles consecuencias perjudiciales de su existencia. Dicho de otra forma, los contaminantes emergentes son microcontaminantes orgánicos de origen sintético o natural que presentan un potencial elevado de ser capaces de llegar al medio ambiente causando efectos negativos sobre los ecosistemas y/o la salud humana, hoy en día estos contaminantes no están regulados por ninguna normativa, es decir no se establecen límites tolerables para este tipo de contaminantes. [1]

La presencia de CEs ha alcanzado una gran importancia a nivel mundial, se distinguen como contaminantes no regulados y de problemática medioambiental asociada, es decir, suponen un impacto negativo en el medio ambiente, aunque no estén regulados. Sin embargo, diferentes organizaciones de reconocida relevancia como; la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Unión Europea (EU), el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (OMS, PNUMA), la Agencia de Protección medioambiental de Estados Unidos (EPA) o el Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS), además de la comunidad científica han tomado conciencia del problema.

Los CEs se pueden encontrar en diferentes lugares del medio ambiente como puede ser en el suelo, el aire o el agua, es decir, pueden distribuirse en las diferentes zonas que conlleva un ecosistema es por eso por lo que la preocupación acerca de estos es muy elevada. Son contaminantes que no se han regulado tradicionalmente y que por tanto no se monitorean de forma rutinaria en el medio ambiente [2].

La característica principal de estos grupos de contaminantes es que no necesitan estar constantemente en el medio ambiente para causar efectos negativos. Se ha establecido que estos compuestos entran en el ambiente a través de algunas fuentes y vías, como por ejemplo aguas residuales de tipo domésticos e industrial, de los residuos de las plantas de tratamiento, de los efluentes hospitalarios, de las actividades agrícolas y ganaderas y de los tanques sépticos, los cuales contienen un gran número de componentes orgánicos y CEs que se producen a diferentes concentraciones en las aguas superficiales [2]. Los criterios de calidad ambiental de estos aún no se han podido establecer y las plantas de tratamiento convencionales de aguas residuales (EDAR) no están diseñadas para poder eliminarlos por eso la preocupación entre la comunidad científica y las entidades ambientales reguladoras es cada vez mayor.

A continuación, en la figura 1 se puede observar el origen de los contaminantes emergentes en las diferentes industrias de la Comunidad Valenciana, estos han sido causantes de 96 focos de

contaminación relacionados con 764 incidencias. Estas corresponden al tratamiento industrial de efluentes de los cuales afectan directamente a 43 depuradoras en el año 2018.

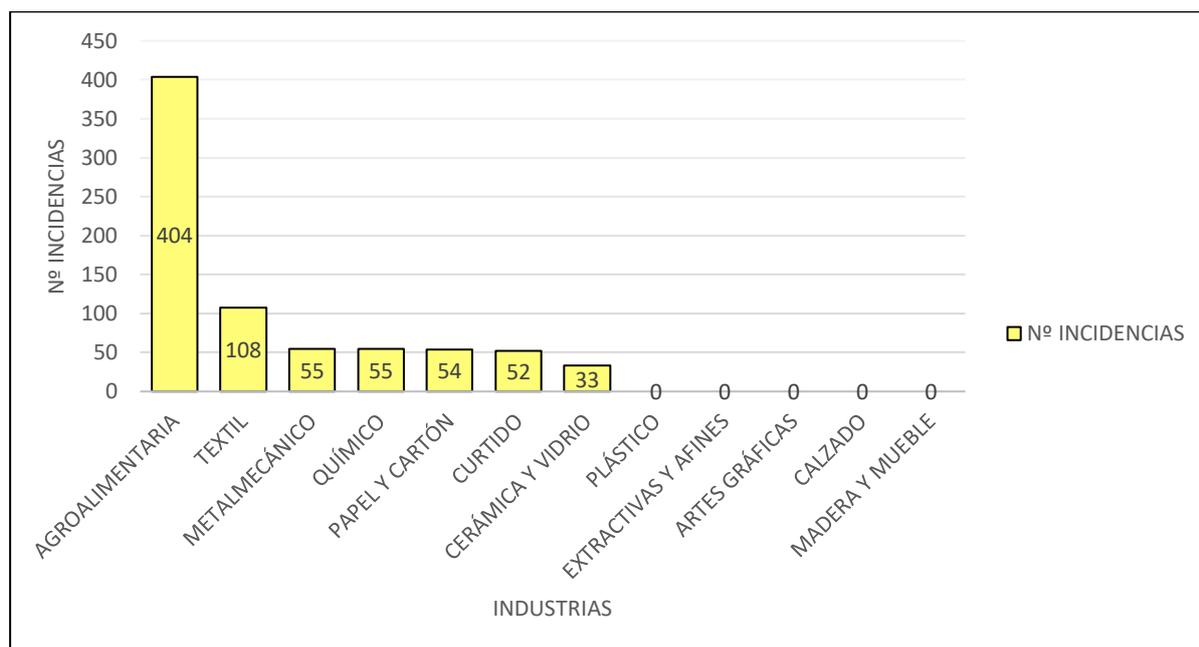


Figura 1. Clasificación del origen de los contaminantes emergentes en las aguas industriales de la Comunidad Valenciana.

Los contaminantes emergentes comprenden una amplia gama de; compuestos químicos, productos farmacéuticos, productos de cuidado personal, agentes tensoactivos, plastificantes y aditivos industriales. Todos ellos no están incluidos en el monitoreo de los programas de tratamiento de aguas como se ha indicado anteriormente y son de especial interés pues son compuestos que se usan con frecuencia en el día a día de las personas. Además de estos compuestos, también se incluyen en este gran grupo aquellos que proceden de la síntesis de nuevos compuestos químicos o incluso los cambios en el uso y disposición de los productos químicos que ya existen. La información de éstos es limitada en cuanto a los efectos que pueden causar tanto en la salud humana como en el medio ambiente dado que se tratan de compuestos sobre lo que se ha empezado a investigar en las últimas décadas.

Hay diferentes tipos de contaminantes emergentes, estos aparecen listados a continuación. En nuestro estudio nos hemos querido centrar en aquellos que aparecen en el agua con más frecuencia pues nuestros ensayos se basan en la presencia de fármacos (tipo de CEs) tanto en el agua como en el sedimento, pero para que llegue al sedimento primero debe estar presentes en el agua.

Los diferentes grupos de contaminantes emergentes se pueden ver ilustrados en la figura 2, en la que podemos observar de forma resumida los diferentes tipos que se engloban dentro de los contaminantes emergentes [3]. Independientemente de la figura que se muestra, se van a explicar con más precisión cada uno de los grupos para entender de una forma más detallada las principales características de cada grupo, así como aprender la posible problemática que pueden llegar a suponer cada uno los tipos que se encuentran dentro del gran grupo de los contaminantes emergentes.

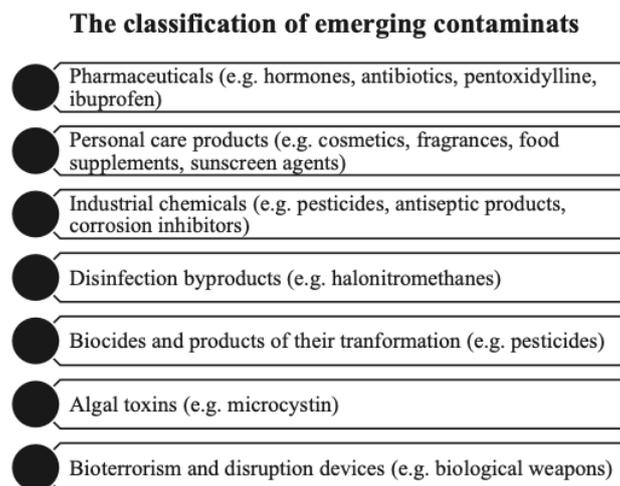


Figura 2. Clasificación de los contaminantes emergentes. (Fuente:[3])

1.1.1. Biocidas y productos de su transformación.

En este grupo los más importantes son los pesticidas o plaguicidas. Son sustancias o mezclas de sustancias destinadas a prevenir, destruir, repeler o mitigar las plagas. Debido a la regulación a la cual han sido sometidas, así como a que se han estudiado durante décadas, se tiene un alto conocimiento sobre su presencia y destino en el medio acuático. [3]

En los últimos años se ha centrado el estudio de este grupo de contaminantes emergentes en los metabolitos, estos son los productos de degradación, puesto que hasta la fecha habían sido ignorados. No obstante, se ha estudiado y comprobado que estos pueden ser más tóxicos que los compuestos a partir de los cuales se generan.

1.1.2. Drogas ilícitas.

Estas, junto con sus metabolitos, sustentan un gran grupo dentro de los contaminantes emergentes. Entran dentro de las aguas residuales como drogas inalteradas y sus metabolitos activos por; excreción humana, saliva y sudor después de que haya un consumo ilegal o por eliminación accidental de los laboratorios clandestinos de drogas. La disminución de la concentración de éstos en los efluentes de agua residual depende de las tecnologías utilizadas en los diferentes procesos de las plantas de tratamiento ya que estas necesitan unos procesos determinados para poder ser eliminados de forma efectiva.

1.1.3. Cuidado personal.

Estos productos se fabrican para uso directo sobre el cuerpo humano, en general estos productos se utilizan para alterar el olor, el aspecto y el tacto. Los productos de cuidado personal que forman parte de los contaminantes emergentes son: perfumes, fragancias, policíclicos y macrocíclicos; agentes de protección solar y los repelentes de insectos, entre otros. A diferencia de los farmacéuticos son introducidos directamente en grandes cantidades al medio ambiente ya que suelen ser liberados dentro de las aguas o volatilizados en el aire.

1.1.4. Subproductos de la desinfección.

En este grupo se pueden englobar todos aquellos productos para tratamiento de aguas, es decir, todos aquellos procesos químicos de desinfección en el tratamiento para agua potable conducen a la formación de este tipo de contaminantes emergentes.

De forma general, son el resultado de la oxidación de componentes de la mezcla en el agua, aunque reducen el riesgo a los residuos desinfectantes y sus subproductos (DSP) estos pueden suponer un riesgo de enfermedades transmitidas después del tratamiento. Por ello, existe un debate sobre la importancia de la desinfección en comparación con el riesgo que estos productos utilizados en los procesos pueden provocar al medio ambiente. [3]

1.1.5. Aditivos industriales y subproductos.

Hay una amplia gama de compuestos industriales que pueden ser liberados al medio ambiente. La mayoría causan problemas en la salud como; los disolventes clorados, hidrocarburos de petróleo y los plastificantes. La mayoría de estos compuestos industriales se clasifican como contaminantes prioritarios y, por tanto, están regulados. Asimismo, algunos productos de degradación son considerados contaminantes emergentes.

1.1.6. Toxinas de algas.

Estas sustancias son producto de las floraciones de algas son motivadas por el contenido excesivo de nutrientes en los depósitos de agua, lo que conocemos como eutrofización.

Este tipo de sustancias han sido encontradas principalmente en aguas tranquilas o de movimiento lento, una de las sustancias que ha despertado mayor interés respecto a este grupo de contaminantes emergentes es el ácido domoico, este es una neurotoxina que puede acumularse en la cadena alimentaria y puede causar la enfermedad de intoxicación amnésica por mariscos.

1.1.7. Productos farmacéuticos.

La presencia de productos químicos farmacéuticos en el agua ha sido reconocida como una gran preocupación. Las principales fuentes de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, que más adelante se desarrollará, son; por medio de la excreción humana, la eliminación de productos no utilizados y por el uso agrícola.

Además, una amplia gama de productos farmacéuticos ha sido detectada en aguas superficiales y subterráneas, esto se puede asociar al vertido de las aguas residuales tanto a las tratadas en EDAR'S como a las no tratadas. Cabe destacar que muchos de estos productos no son retenidos en los diferentes procesos de tratamiento.

Dentro de este grupo se encuentran diferentes tipos de fármacos, que se tratarán de una forma más detallada en el apartado siguiente debido a la preocupación que la presencia de alguno de ellos en las aguas potables, como Ibuprofeno y Paracetamol, está generando.

1.2. Fármacos en el medio ambiente.

A continuación, se realizará una pequeña descripción de los fármacos, centrándonos con los tratados en este estudio.

1.2.1. Definición de fármacos.

Los productos farmacéuticos son compuestos complejos ampliamente utilizados en todo el planeta. Los medicamentos en los cuales englobamos a los fármacos son aquellas herramientas curativas que se utilizan en la práctica de la medicina para mejorar la salud de los seres vivos, ya sea de los humanos o de los animales. Muchos medicamentos pueden ser adquiridos incluso, sin necesidad de receta médica, sin embargo, el ibuprofeno debido al uso descontrolado que tenía se reguló limitando a 400 mg la cantidad máxima que cualquier persona podía adquirir sin una receta médica.

Según la normativa actual, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, los medicamentos para uso humano se definen como “Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico” [4].

Los productos farmacéuticos una vez llegan al medio ambiente pueden ser transportados y distribuidos en el agua, aire, suelo o sedimentos dependiendo de factores como las propiedades fisicoquímicas del producto y las características del medio receptor.

Diferentes estudios demuestran la presencia en el medio ambiente de un gran número de productos farmacéuticos pertenecientes a diferentes clases terapéuticas, esto se puede observar en la figura 3, donde se reflejan los fármacos encontrados en el medio ambiente con más frecuencia.

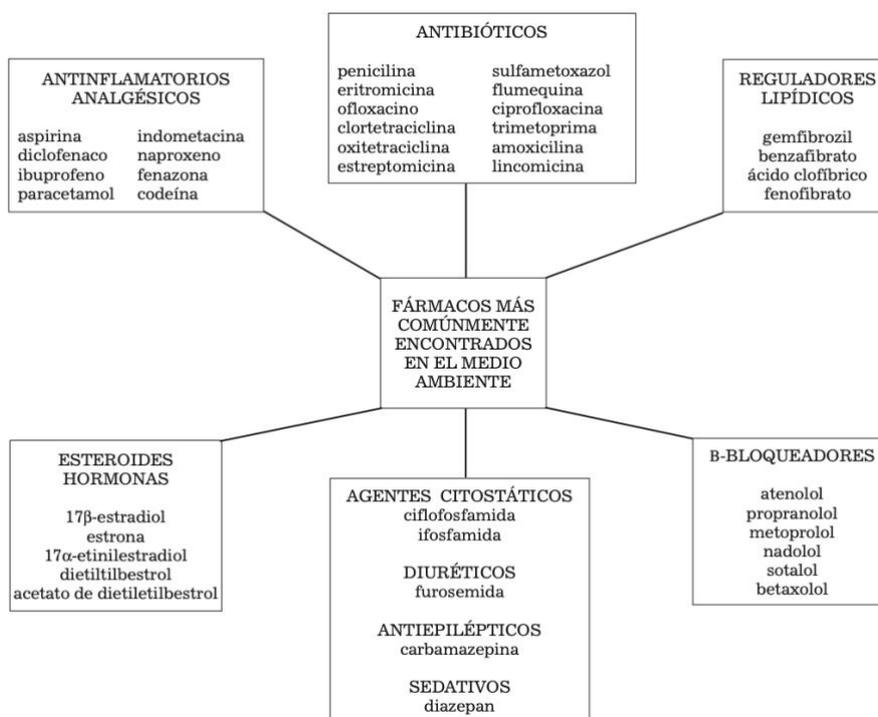


Figura 3. Productos farmacéuticos más frecuentemente encontrados en el medio ambiente. (Fuente: [5]).

Los medicamentos pueden encontrarse en los efluentes de las plantas de tratamiento de los hospitales, las industrias productoras de ellos y por consecuencia en los diferentes cuerpos de agua, pues al final las masas de agua son el destino de la mayoría de los efluentes de los diferentes edificios, ya sean públicos o privados.

En la figura 3 vemos las diferentes fuentes y destinos de los productos farmacéuticos por lo que estos datos nos evidencian que los estudios sobre la presencia de fármacos en el medio ambiente es un problema de indiscutible actualidad y preocupación. [5,6]

Tanto el paracetamol como el ibuprofeno están catalogados por la organización Mundial de la Salud (OMS) como esenciales. Se consideran esenciales los medicamentos que sirven para tratar afecciones prioritarias para la población. Los medicamentos esenciales son aquellos que son vitales para prevenir y tratar enfermedades que afectan a millones de personas en el mundo, estos salvan vidas y mejoran la salud.

En 1988 la OMS creó el Departamento de Medicamentos Esenciales (EDM por sus siglas en inglés), para promover la calidad, seguridad, eficacia e información para todos los medicamentos que formen parte de este grupo. EDM trabaja de forma conjunta con países y organizaciones para asegurar que, en cualquier parte del mundo, la gente tenga acceso a los medicamentos esenciales que necesite, siendo baratos, seguros, eficaces y de calidad.

1.2.2. Paracetamol.

El paracetamol también conocido con el nombre de acetaminofén es un fármaco que pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sin embargo, no presenta las mismas peculiaridades a nivel de efecto terapéuticos y adversos ya que a diferencia de los demás este no presenta actividad antiinflamatoria debido a que no inhibe la ciclooxigenasa (COX) enzima que acelera la formación de sustancias que causan principalmente inflamación y dolor.

Presenta efecto analgésico y antipirético, siendo esta la gran diferencia con respecto a los demás fármacos de su grupo al no ser anti-inflamatorio, como se ha explicado anteriormente y como le correspondería al ser considerado AINE.

Este fármaco fue descubierto en Alemania en 1877 y es el medicamento más utilizado para el alivio del dolor y la fiebre tanto en Europa como en Estados Unidos. Se trata de un fármaco muy utilizado y el uso de este ha ido incrementando a lo largo de los años como se puede observar en la figura 4, este se usa con frecuencia ya que es bastante seguro y no interactúa con la gran mayoría de los medicamentos [6,7].



Figura 4. Consumo de Paracetamol a lo largo de la última década expresada en dosis diaria consumida (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). (Fuente: [9]).

El paracetamol tiene diferentes funciones, se puede utilizar para aliviar dolores leves como la cefalea o la contractura muscular. Además, también se utiliza para controlar el dolor de una cirugía menor o para el tratamiento de la fiebre. Se trata de un fármaco sólido con un aspecto blanco y olor inodora, aunque el sabor que este tiene es un poco amargo.

El mecanismo de acción del paracetamol no está del todo claro por el momento, aunque se cree que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadores celulares responsables de la aparición del dolor.

1.2.3. Ibuprofeno.

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), se utiliza como antipirético, analgésico y antiinflamatorio, aunque este último es su uso más utilizado entre la población. Su nombre científico es ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil) propanoico, es uno de los antiinflamatorios que más se distribuye por todo el mundo, se suele utilizar como antiinflamatorio muscular y como un analgésico de amplio espectro para el dolor. La cantidad que se comercializa ronda entre los 400 a 600 mg de principio activo por comprimido, sobre o cápsula, aunque existen comprimidos de 1 gramo, pero para consumir estos últimos se necesita tener una receta del médico. [4]

Una de las principales preocupaciones respecto al ibuprofeno como contaminante es el excesivo consumo de este, en 2005 este fármaco ocupó el lugar 17 en la lista de fármacos más recetados

en los Estados Unidos, y en España se sigue esta tendencia pues el consumo de fármacos ha igualado al de otras sustancias peligrosas como pueden ser los pesticidas, debido a esto el ibuprofeno ha sido foco de muchos estudios sobre la contaminación en agua superficial [11].

En la figura 5 se recoge el consumo por mil habitantes y día de derivados de ácido propanoico en España entre 2013 y 2016 en el que se recogen datos del ibuprofeno. Como podemos observar hay una disminución en el consumo de este, pero comparado con los demás fármacos pertenecientes al mismo tipo vemos como es el que más se consume.

Sin embargo, la disminución de concentración en los últimos años puede ser debido a las regulaciones que se han establecido para este producto. No obstante, independientemente de esta reducción en el consumo es importante estudiar su comportamiento pues aún es uno de los fármacos de su grupo que más se consume.

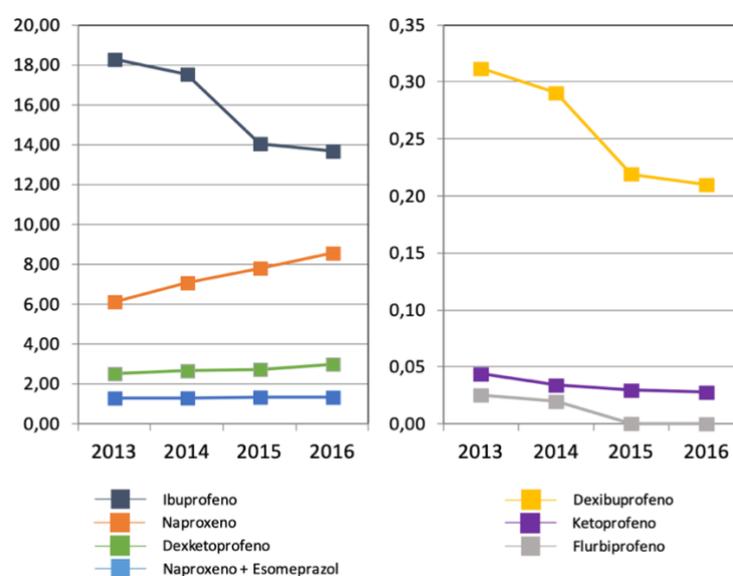


Figura 5. Consumo de derivados del ácido propanoico en España entre 2013 y 2016, expresada en dosis diaria consumida (DDD) por 1000 habitantes y día (DHD). (Fuente: [9]).

El mecanismo de acción del ibuprofeno se basa en la inhibición no selectiva y reversible de las isoenzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), que son responsables de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas que incluyen el tromboxano y las prostaciclina, estas juegan un papel clave en la fiebre, inflamación y dolor.

El ibuprofeno produce menos efectos adversos que otros AINE, pero su eficacia antiinflamatoria es menor, al ser un fármaco que cada vez se utiliza más y que la mayoría de la población lo consume en exceso, se está produciendo un aumento de los efectos adversos.

Los efectos antiinflamatorios de la molécula fueron descubiertos en el año 1961 por el Dr. Stewart Adams, junto con la participación del Dr. John Nicholson y el Sr. Colin Burrows. El desarrollo del ibuprofeno se llevó a cabo debido a la necesidad de encontrar un fármaco capaz de sustituir a la aspirina con un nivel de seguridad mayor y que no tuviera los efectos adversos que producía este fármaco. [10].

1.2.4. Fuente y destino de los productos farmacéuticos.

El paracetamol e ibuprofeno son dos de los productos farmacéuticos más utilizados y, por tanto, los que más presencia tienen en el medio ambiente. Se ha demostrado mediante estudios que es necesario cambiar el tratamiento de aguas residuales existente ya que estos productos son utilizados tanto a nivel industrial como particular.

La presencia de fármacos en el medio ambiente ya sea acuático o terrestre es motivo de gran preocupación entre la población ya que estos suponen un gran riesgo para los ecosistemas y la salud de los humanos.

Diariamente estamos consumiendo productos farmacéuticos para tratar las enfermedades. Estos una vez consumidos, pueden llegar al medio acuático a través de las aguas residuales no tratadas o a través de las aguas residuales tratadas ya que estas tienen una eliminación incompleta de este tipo de productos. Ello es debido a que muchas de las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) que tenemos en España no están capacitadas para poder eliminar completamente los productos farmacéuticos. Además, diferentes industrias ganaderas que utilizan este tipo de fármacos vierten sus aguas residuales directamente sin tratar al agua [5].

Diferentes estudios demuestran que los niveles son bastante bajos. Aun así, hay ciertos compuestos que tienen una cantidad suficiente como para pensar en mejorar el tratamiento de las aguas residuales y establecer una serie de medidas para aquellos efluentes directos sin tratar, con tal de evitar posibles efectos medioambientales más graves y que supongan un mayor peligro para la población. [11, 12]

En la figura 6 podemos observar las principales fuentes y los posibles destinos potenciales de los productos farmacéuticos de cuidado personal entre los cuales se encuentran los dos productos farmacéuticos de estudio.

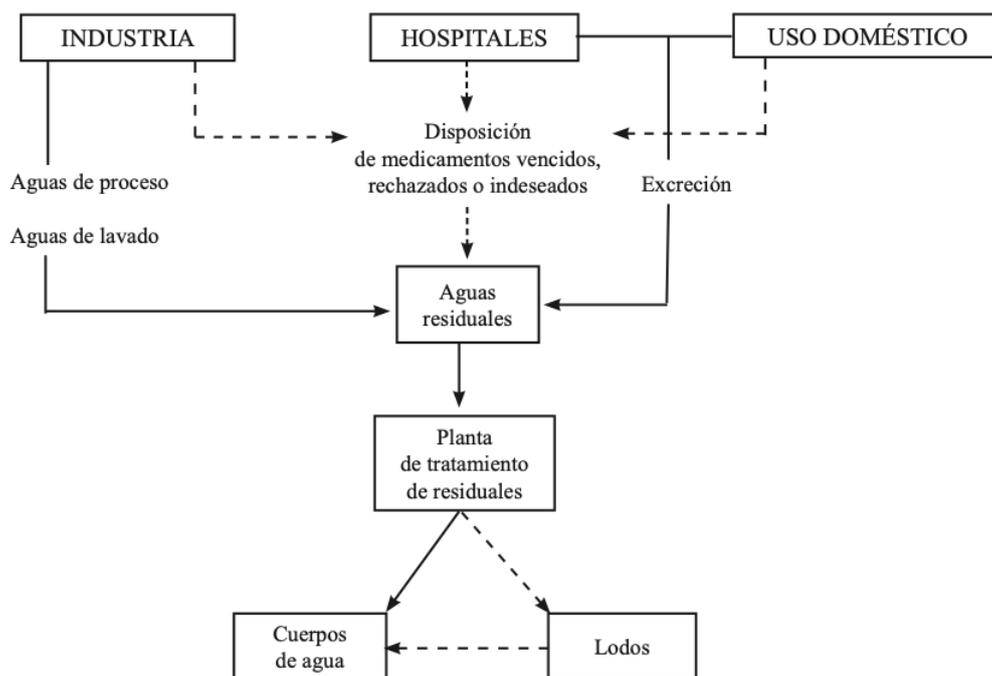


Figura 6. Fuentes y destinos de los productos farmacéuticos. (Fuente: [5]).

1.2.5. Efectos de los productos farmacéuticos.

El efecto que un contaminante tiene sobre un organismo se relaciona con dos variables que son el tiempo y la dosis, aunque la mayoría de las veces solo se puede contemplar la relación dosis-efecto.

La toxicidad de un compuesto se mide mediante un parámetro llamado dosis letal 50, este parámetro hace referencia a la dosis que debe recibir la población para que el 50% de ella muera [13].

Los efectos que estos dos productos farmacéuticos pueden provocar a la población son muy leves, pero si nos encontramos frente a una sobredosis de éstos, los efectos que producen son importantes. En el caso del paracetamol los efectos tóxicos en adultos aparecen tras la ingestión de más de 4 gramos de este producto en un día, esto ocasiona una lesión hepática y puede conllevar a un coma, insuficiencia renal y muerte (en niños, la dosis diaria máxima es de 90 mg/Kg). Los signos y síntomas de la sobredosis de paracetamol son sudoración profusa, convulsiones, dolor gástrico o en la parte superior del abdomen, náuseas, vómitos y diarrea [14,15].

En el caso del ibuprofeno la dosis diaria que se recomienda no superar está entre los valores de 1200 a 1600 mg diarios ya que la administración de dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2400 mg/día) se relaciona con riesgo de sufrir una trombosis arterial. Se establece que el riesgo por intoxicación de ibuprofeno empieza después de haber ingerido una dosis de unos 400 mg/Kg, los efectos pueden ser tanto insuficiencia renal como cardíaca.

Entre los síntomas de la sobredosis de ibuprofeno destacamos los más importantes que son visión borrosa, zumbidos en los oídos, diarrea, dolor de estómago (posible sangrado en el estómago y en zonas intestinales), dificultad respiratoria, dolor intenso de cabeza y sudoración [7].

La mayor preocupación aparece por que muchos de los productos farmacéuticos se han encontrado en aguas potables, además por sus propiedades fisicoquímicas estos productos pueden llegar a alcanzar aguas subterráneas y contaminar acuíferos, además de que pueden permanecer en el suelo y afectar negativamente tanto al ecosistema como a los humanos a través de la cadena trófica.

1.3. Sedimento natural y sus características.

Los sedimentos están compuestos por arena, arcilla (siendo este el material más activo del suelo), limo y otras partículas que se encuentran sueltas provenientes del suelo y se depositan en el fondo de las masas de agua, como pueden ser ríos o arroyos.

La Red Europea de Sedimentos (SedNet) los define como “sólidos suspendidos o depositados, formados por minerales o materia orgánica que actúa como el componente principal de una matriz que ha sido susceptible de ser transportada por el agua”. Estos son una parte fundamental de los ecosistemas acuáticos.

Las principales fuentes de estas partículas son los ríos debido a la movilización de partículas desde el suelo hasta las masas de agua como pueden ser ríos y arroyos para finalmente ser arrastrados en dirección al mar, aunque también existe un aporte marino ya que existe una erosión de la costa y del fondo marino.

Estas partículas son transportadas por los agentes meteorológicos como el viento, el agua y el hielo, aunque en nuestra zona de estudio fundamentalmente son transportadas por agua y viento ya que la meteorología de la zona no conlleva que haya hielo o nevadas para que estas puedan ser transportadas por este medio.

Los sedimentos son transportados por el flujo superficial sobre el terreno (escorrentía) y por el flujo encauzado en los ríos, hasta que alcanzan diferentes ambientes deposicionales dentro de una cuenca, donde se produce su sedimentación. Más adelante se describirán los procesos que estos pueden seguir para estar durante tiempo dentro de las masas de agua.

1.3.1. Tipos y granulometría de los sedimentos.

Los sedimentos forman parte de los sólidos totales suspendidos que se pueden encontrar en las diferentes masas de agua estos están formados por partículas sólidas de diferentes tamaños, para poder caracterizar los distintos sedimentos una de las variables más importantes es la granulometría o distribución del tamaño.

Se distinguen cuatro tipos principales de partículas según el tamaño de estas: grava (mayor a las 2000 micras), arena (entre 63 y 2000 micras), limo (entre 4 y 63 micras) y arcilla (menos de 4 micras). Para simplificar esta clasificación, en muchas ocasiones se consideran dos grandes grupos, por una parte, las partículas finas en las que se introducen la arcilla y el limo ya que están tienen tamaños de menos de 63 micras y, por otra parte, las partículas gruesas que engloban las formadas por arena y por grava ya que tienen tamaños superiores a 63 micras.

Todos los materiales anteriormente mencionados que forman los sólidos en suspensión están formados por materiales inorgánicos, aunque las bacterias y las algas también pueden formar parte de la concentración total de sólidos.

En la figura 7 se puede observar la clasificación de las partículas tanto orgánicas como inorgánicas que contribuyen a formar parte de los sólidos ya sean suspendidos en el agua o sedimentados en el fondo del arroyo.

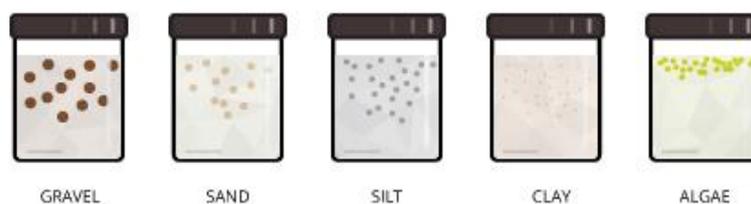


Figura 7. Partículas orgánicas e inorgánicas que contribuyen a la concentración de sólidos en suspensión. (Fuente: [16]).

A medida que las algas, plantas y animales se descomponen, este proceso permite que las pequeñas partículas orgánicas se desprendan y entren en la columna de agua en forma de sólidos en suspensión. Estos son los que tienen un tamaño inferior a unos 0,45 micras, como podemos ver el tamaño es muy inferior a los anteriormente nombrados y por tanto no podrán sedimentar a causa de que su peso es relativamente pequeño.

La cantidad de sólidos en suspensión es un factor importante a la hora de observar la claridad del agua pues cuantos más sólidos haya en el agua menos clara será.

Algunos sólidos en suspensión pueden sedimentar al fondo de una masa de agua con el paso del tiempo, esto es lo que pasará a llamarse sedimento. Estos sedimentos pueden variar desde arenas y gravas de mayor tamaño hasta limos finos y arcillas dependiendo de la velocidad del flujo del agua, por ejemplo, las partículas más pesadas como pueden ser la grava y la arena sedimentarán cuando entren una zona donde la velocidad del caudal sea baja o nula [11].

La sedimentación mejora la claridad del agua, pero el aumento de estos en el fondo puede asfixiar a los organismos bentónicos, estos son los organismos que viven enterrados en los sedimentos del fondo de las masas de agua, y por tanto suponen un efecto negativo para este tipo de organismos.

Las partículas que no sedimentan se denominan sólidos coloidales y tienen un diámetro de entre 0,001 a 1 micra. Este tipo de partículas, aunque no sedimenten y representen una parte pequeña del sedimento son muy importantes en el transporte de los contaminantes a causa de su alta relación superficie/volumen y a su bajo peso. Muchas veces las partículas más finas del sedimento (arcilla, limo y coloides) se unen y forman agregados más conocidos a los que conocemos por el nombre de flóculos.

1.3.2. Relevancia de los sedimentos.

Los sedimentos son de gran importancia ya que son uno de los principales componentes del río, puesto que estos se encargan de establecer la forma del río. Según la zona en la que nos encontramos tendremos una cantidad u otra de sedimentos y por tanto será más o menos perjudicial para la posible acumulación de productos contaminantes ya que es el principal reservorio de contaminantes de las masas de agua.

Pueden ser transportados a lo largo del río por la fuerza del agua. Los ríos sirven como cinta transportadora de los sedimentos, transportándolos desde las partes altas de los ríos hasta la desembocadura. No obstante, cuando la velocidad del agua es baja estos pueden permanecer retenidos en las zonas y es cuando pueden ser más preocupantes ya que si contienen contaminantes estos se pueden acumular en una misma zona e ir bioacumulándose [17].

Se pueden transportar de diferentes formas, pero establecemos dos partes dentro del lecho del río. Parte superficial, los compuestos de esta zona son transportados en suspensión directamente por la corriente del agua, que irá con una velocidad u otra dependiendo de la velocidad de la misma masa de agua. Mientras que los que descienden hasta el fondo del cauce, se transportarán de diferente forma. En esta segunda zona nos encontramos con las partículas más grandes y por tanto de mayor peso, estas pueden moverse aguas abajo deslizándose, saltando o rodando.

Los sedimentos que más nos interesan son aquellos que puedan ser transportados aguas abajo y por tanto puedan estar al alcance de nuestra cadena trófica, por tanto, los sedimentos que nos preocupan con más énfasis son los finos ya que estos son más fáciles de remover y transportar por las distintas corrientes. Lo más importante es la cantidad de contaminantes que puedan los sedimentos llevar con ellos, posteriormente se explicará el proceso de adsorción de los productos farmacéuticos a los diferentes sedimentos.

1.3.3. Problemática de la posible contaminación de los sedimentos.

Los sedimentos acumulan una cantidad notable de contaminantes que son dañinos tanto para el medio ambiente como para los organismos y, además, pueden ser tóxicos para los organismos marinos y para la salud humana.

La actividad humana fundamentalmente ha incrementado la cantidad y la distribución de contaminantes en la atmósfera, pero sobre todo en la tierra y masas de agua. Principalmente, en esta última principalmente ya que es donde se depositan todos los efluentes de aguas residuales o donde terminan las escorrentías que pueden conllevar los contaminantes.

Estos contaminantes no se encuentran libres en el agua, sino que son adsorbidos por los sedimentos que sirven de almacenamiento de estos. Debido a ello, radica la gran importancia que estos pueden recibir en nuestro estudio, pues gracias a esta adsorción se puede estudiar el comportamiento que los fármacos tienen en el medio físico.

Los contaminantes pueden ser bioacumulados por organismos marinos y por tanto entrar en nuestra cadena trófica. Al realizar los humanos un consumo elevado de este tipo de organismos, se presenta un riesgo elevado de sufrir efectos nocivos por culpa de la ingestión de organismos contaminados por productos farmacéuticos y de cuidado personal (PPCP).

Además, pueden adherirse a las partículas en suspensión y entrar en el agua, esta es la razón por la que un aumento de la turbidez del agua puede indicar una contaminación potencial de la masa de agua y por tanto disminuir la calidad del agua. Además de que estos contaminantes puedan contener fármacos y sean tóxicos para la vida acuática, también está la posibilidad de que éstos vayan acompañados de materiales orgánicos lo que produce una disminución de los niveles de oxígeno disuelto [18].

1.4. Adsorción de los fármacos a los sedimentos.

La adsorción es el proceso por el cual átomos o moléculas de una sustancia que se encuentra en una fase determinada, son retenidas en la superficie de otra sustancia, que se encuentra en otra fase. En nuestro caso la adsorción es el principal proceso por el cual los fármacos son retenidos en la superficie de los sedimentos.

La interacción entre fármacos y sedimentos pueden tener varios aspectos dependiendo de la situación en la que se encuentren. Este fenómeno puede ocurrir debido a varias interacciones como pueden ser los enlaces electrostáticos, las interacciones hidrofóbicas y formación de puentes de hidrógeno.

Independientemente de estas interacciones lo más importante para establecer la adsorción de los fármacos son los factores que pueden influir en la adsorción de productos farmacéuticos por los sedimentos. Entre los más destacados se encuentran las propiedades del fármacos, las propiedades del sedimento y las condiciones ambientales, como la temperatura, el pH y la salinidad. Por ejemplo, los cambios en el pH pueden influir en la carga eléctrica de los fármacos y los sedimentos por lo que pueden afectar a su interacción. [19, 20]

La adsorción de fármacos por parte de los sedimentos puede tener importantes efectos en cuanto a la disponibilidad y transporte de los fármacos en el medio acuático. Cuando los productos farmacéuticos se adsorben a los sedimentos pueden quedar retenidos en ellos y ser menos biodisponibles para los organismos acuáticos por lo que esto favorece a los diferentes organismos y a la cadena trófica, pues los seres vivos acuáticos no se pueden contaminar de estos y posteriormente pasar a la cadena trófica. Sin embargo, ciertas condiciones ambientales o cambios en las propiedades del sedimento pueden llevar a una liberación de los fármacos al medio, lo que provoca un aumento de la concentración de estos en el agua y a consecuencia se genera un potencial impacto ambiental [13,21].

Cuando los fármacos alcanzan las masas de agua superficiales, las concentraciones encontradas en estas zonas generalmente son de un orden de magnitud inferior que las detectadas en los efluentes de los que proceden. Esto se debe principalmente al efecto de la dilución de las sustancias en el agua, así como también del fenómeno de adsorción entre los productos farmacéuticos y los sólidos suspendidos o sedimentos. Además de estos fenómenos también existen otros que ayudan a que las concentraciones sean menores como puede ser la fotodegradación o biodegradación.

A la hora de estudiar la movilidad de los fármacos y su distribución en el medio ambiente nos centramos en la fase acuosa, pues es donde se producen las mayores interacciones. No obstante, es muy importante tener en cuenta la interacción con los sólidos, ya que si solo se tienen en cuenta los datos obtenidos en fase acuosa se podría llegar a pensar que está teniendo lugar una atenuación de la presencia del fármaco cuando realmente se podría estar absorbiendo a los sólidos suspendidos o a los sedimentos, proceso en el que influyen las características de los mismos además de las características de las sustancias, en este caso, de los fármacos. [20,21]

Cuando se habla de adsorción, existen unos coeficientes que nos ayudan a determinar cuando se habla de adsorción puesto que estos parámetros nos ayudan a determinar la adsorción que puede haber entre los compuestos y los sedimentos. Uno de ellos es el coeficiente de adsorción sedimento-agua (K_d), que relaciona la cantidad de un compuesto en la fase sólida con la disolución en equilibrio. Este parámetro es muy importante para entender el comportamiento de los contaminantes en el medio ambiente. Además de este parámetro también se utiliza el coeficiente K_{oc} , que expresa el coeficiente de adsorción respecto al contenido de carbono orgánico, ya que uno de los aspectos que influye en la distribución entre sedimento y agua es la cantidad de materia orgánica que pueda tener el sedimento [22,23].

2. Objetivos.

Este trabajo de final de grado se ha realizado en la Escuela Politécnica Superior de Gandía (EPSG), de la Universidad Politécnica de Valencia. El objetivo principal de este trabajo es estudiar el reparto de dos productos farmacéuticos presentes en el agua, Ibuprofeno y Paracetamol, entre la propia agua y el sedimento en contacto con éstas en sistemas fluviales.

Como objetivos secundarios se han planteado los siguientes:

- Caracterizar fisicoquímicamente las muestras de sedimento y agua utilizadas en el estudio.
- Estudiar el efecto de la concentración de fármaco sobre la capacidad de interacción con el sedimento de río.
- Estudiar el efecto del tipo de agua en el reparto de los fármacos en el sistema agua-sedimento de río.
- Estudiar el efecto del tiempo de contacto en la estabilización del proceso de interacción.
- Estudiar el efecto de la concentración de sedimento sobre la capacidad de distribución del fármaco entre ambas fases.
- Estudiar el efecto de la presencia de materia orgánica presente en el sedimento sobre la interacción fármaco-sedimento.
- Determinar los coeficientes de partición para caracterizar el proceso de reparto de ambos fármacos.

3. Material y Métodos.

En este apartado se indicarán los materiales utilizados a lo largo del trabajo, así como los métodos seguidos para abordar los diferentes ensayos.

3.1. Materiales.

A continuación, en la tabla 1 y 2 se detallan las especificaciones de los diferentes equipos y materiales utilizados a lo largo de este Trabajo de Fin de Grado.

Tabla 1. Equipos utilizados en el presente trabajo.

Equipos	Especificaciones
Agitador	Agitador magnético WTW
Cámara	TS 606-G/4-i
Balanza de análisis	Balanza analítica ABS-N_ABJ-NM_ACS_ACJ
Espectrofotómetro UV-Visible	Genesys 10S UV-Vis
Espectrofotómetro UV-Visible	UV-1600PC (VWR International)
Espectrofotómetro UV-Visible	Spectroquant NOVA 60A (Merck)
Estufa	Estufa Digitronic TFT 40X28X30 P/M 230V 50/60HZ 33 L
Horno de Mufla	Horno de mufla eléctrico Select-Horn. J.P. SELECTA.
pH-metro	pH-metro-ionómetro CRISON GLP21 +
Medidor de Redox	Medidor de redox PCE-228-R
Medidor Conductividad	Hanna Instruments™ Analizador de EC Primo 5

En la figura 8 se puede observar una recopilación fotográfica de algunos de los diferentes equipos que se han ido utilizando a lo largo de este trabajo.

Como podemos observar se han utilizado distintos equipos, para diferentes fines, lo más utilizados han sido; el pH-metro, espectrofotómetro, conductímetro y el medidor ORP, ya que estos han sido necesarios para medir los diferentes parámetros necesarios para la caracterización de los diferentes materiales y su posterior uso para la realización de cálculos.

Además, para la realización de los ensayos de adsorción, se ha necesitado un equipo agitador.



Figura 8. Identificación equipos mediante fotografías.

Además de los equipos utilizados también se han utilizado diferentes materiales de laboratorio para el desarrollo de los ensayos:

- Desecador
- Cápsulas de porcelana
- Erlenmeyer 100 mL
- Jeringuilla con sistema de filtración
- Filtro 0,45 micras Whatmann
- Material común de laboratorio

Tabla 2. Materiales utilizados en el presente trabajo.

Materiales	Especificaciones
Reactivo Ibuprofeno	2-(4-Isobutylphenyl) propanoic acid 98% del proveedor BLP PHARMATECH GMBH
Reactivo Paracetamol	Paracetamol para síntesis del proveedor Sigma-Aldrich
Agua Desionizada (alta pureza)	Agua desionizada
Agua de río	Agua procedente del Río Serpis (Gandía)
Sedimento de río	Sedimento procedente del Río Serpis (Gandía)

3.1.1. Sedimento.

En este trabajo se han utilizado dos tipos de sedimento. Además del sedimento natural, se ha utilizado un procedimiento de calcinación para eliminar la materia orgánica presente en el mismo y

poder estudiar la incidencia que ésta pueda conllevar en el comportamiento del fármaco. Este sedimento transformado se ha denominado “sedimento calcinado”.

3.1.1.1. Sedimento natural.

El sedimento que se ha utilizado fue recogido por el grupo investigador. Este sedimento fue recogido en la zona del paso del Río Serpis por el municipio de Gandía. Antes de ser almacenado lo que se realizó fue una limpieza con agua desionizada. Posteriormente, se separaron las gravas y arenas de mayor tamaño. Finalmente se tamizó con la finalidad de obtener la fracción inferior a 0,2 mm y se secó con la estufa. El sedimento resultante es el que se almacenó para el posterior uso y ha sido utilizado para la realización de los ensayos de este estudio.

3.1.1.2. Sedimento calcinado.

Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente se utilizó otro tipo de sedimento, realmente este sedimento proviene del sedimento natural, lo que se hizo fue una calcinación de este último.

3.1.2. Agua.

Para la obtención del agua problema, se tomó agua del Río Serpis de la zona cercana al municipio de Gandía. En total se dispuso de unos 10 L de agua de río para la realización de este Trabajo de Final de Grado.

Además, se ha utilizado agua pura, para comparar el efecto que los componentes presente en la matriz del agua natural suponen en el proceso. De este modo, se ha pretendido caracteriza la interacción entre los fármacos y el sedimento, sin la presencia de componentes adicionales en el agua. Para ello se utilizó agua desionizada procedente del sistema de desionización del laboratorio cargado con una resina de intercambio iónico. Este dispositivo está conectado al agua corriente, permitiendo la eliminación de gran parte de las sustancias disueltas del agua.

En la tabla 3 se pueden observar las principales características de las aguas utilizadas en los diferentes ensayos.

Tabla 3. Características de las aguas de ensayo.

Tipo de Agua	pH		ORP (mV)		EC (μ S/cm)	
	Media	D.E. ¹	Media	D.E.	Media	D.E.
Desionizada	5,74	3,21	253	142	7	5
Río	8,09	0,17	323	7	505	3

3.1.3. Fármacos.

En cuanto a los fármacos utilizados en este trabajo se seleccionaron dos tipos de fármacos, el ibuprofeno y el paracetamol. Se seleccionaron estos dos porque, tal y como se ha comentado en el capítulo 1, son dos de los fármacos más utilizados entre la población española. Además, motivado en parte por un autoconsumo, estos fármacos tienen un uso creciente en los últimos años.

¹ D.E.= desviación estándar.

En la tabla 4 podemos observar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos de estudio, el ibuprofeno y el paracetamol.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas del paracetamol y del ibuprofeno [24].

Propiedades	Paracetamol	Ibuprofeno
Fórmula	C ₈ H ₉ NO ₂	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Masa molecular (g/mol)	151,16	206,28
Solubilidad en agua (mg/L a 20°C)	14.000 aunque también es soluble en etanol, metanol y dimetilformamida.	< 1,49 Difícil que se disuelve en agua, pero si en solventes orgánicos como el etanol o el hexano
IUPAC	N-(4-hidroxifenil) acetamida o N-(4-hidroxifenil) etanamida	ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil) propanoico
Biodisponibilidad	Aprox. 100%	49-73%
Metabolismo	90 a 95% hepático	Hepático
Vida media (horas)	1-4	1,8-2
Excreción	Renal	Renal
Punto de fusión (°C)	169	75,5-76,4
Densidad (g/cm ³)	1,293	1,175
pKa	9,4; ácido débil debido al grupo hidroxilo aromático que presenta	5,2; se trata de un ácido débil
Coefficiente reparto octanol/agua log Pow	0,51	3,3
pH	5,5-6,5	No hay datos suficientes para poder caracterizar este parámetro

Se tratan de unas sustancias que tienen una estructuras moleculares bastante complejas, que incluyen enlaces dobles y en las que están presentes estructuras cíclicas. Esto se puede observar en la figura 9. Como podemos ver ocurre lo mismo para los dos fármacos que se estudian en el presente trabajo [25].

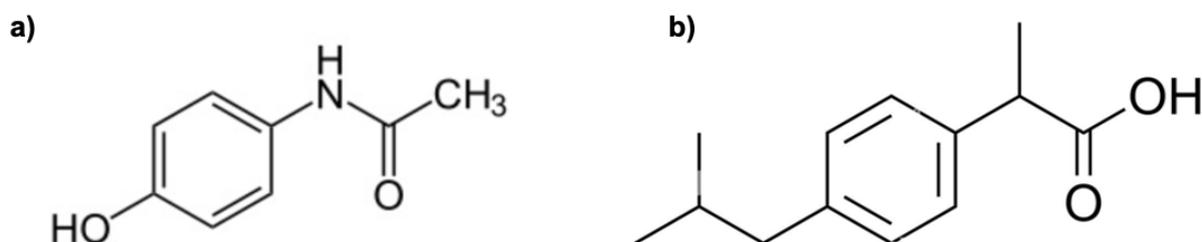


Figura 9. Estructuras químicas a) paracetamol y b) ibuprofeno.

Las disoluciones madre fueron preparadas a partir de los reactivos indicados en la tabla 2. Estas disoluciones son las que se han ido utilizando a lo largo de los ensayos que se describen en este trabajo. La finalidad de la realización de estas disoluciones ha sido trabajar con unas mismas

condiciones en cuanto a los fármacos respecta. Se utilizaron disoluciones madre de diferente rango. Las concentraciones utilizadas fueron; 50 ppm y 320 ppm para el Paracetamol y de 100 ppm y 90 ppm para el Ibuprofeno.

3.2. Metodología experimental

A continuación, se explica el diseño de los diferentes ensayos realizados y el procedimiento experimental utilizado.

3.2.1. Diseño experimental.

En este apartado se va a realizar un pequeño resumen de los diferentes ensayos que se han realizado y por tanto organizar el estudio que se ha llevado a cabo durante la fase experimental del presente trabajo de final de grado.

En la tabla 5 se muestra un resumen de los diferentes ensayos realizados durante el proceso de estudio del trabajo.

Tabla 5. Diseño experimental de los ensayos realizados.

Ensayo Nº	Estudio	Agua	Sedimento	Fármaco	Número Muestras
1	Concentración fármaco	Desionizada	Natural	Paracetamol	6
2	Concentración fármaco	Desionizada	Natural	Ibuprofeno	6
3	Tipo de agua	Río	Natural	Paracetamol	6
4	Tipo de agua	Río	Natural	Ibuprofeno	6
5	Tiempo de contacto	Río	Natural	Paracetamol	6
6	Tiempo de contacto	Desionizada	Natural	Ibuprofeno	6
7	Concentración sólidos	Río	Natural	Paracetamol	10
8	Concentración sólidos	Río	Natural	Ibuprofeno	10
9	Materia orgánica	Desionizada	Calcinado	Paracetamol	2
10	Materia orgánica	Río	Calcinado	Ibuprofeno	2
11	Materia orgánica	Río	Calcinado	Paracetamol	2
12	Materia orgánica	Desionizada	Calcinado	Ibuprofeno	2

Algunas condiciones se han mantenido constantes a lo largo de todos los ensayos. Así, se ha utilizado un volumen total de las muestras de 25 mL y una temperatura controlada a 20 °C en cámara termostática. Además, el tiempo de contacto siempre se ha mantenido constante a unas 24 horas excepto en los ensayos 5 y 6 que era de 192 horas.

En cada uno de los ensayos se ha realizado ensayos en blanco, consistentes en la réplica de las condiciones experimentales del ensayo, pero con ausencia de fármaco (concentración de 0 mg/L).

En la tabla 6 aparece un resumen del rango de las condiciones experimentales de los diferentes ensayos, incluyendo el rango de concentración presente, la relación sedimento/agua y el rango de variación de las características de las distintas disoluciones preparadas.

Tabla 6. Rango de condiciones experimentales utilizadas en los ensayos realizados.

Ensayo N°	Fármaco (ppm)	Sólido (g/L)	pH	Cond.Eléctrica (μS/cm)	ORP (mV)
1	0 - 19,5	2	7,0 - 7,9	5 - 75	286 - 317
2	0 - 22,4	2	5,3 - 6,58	10 - 25	398 - 409
3	0 - 24,7	2	7,2 - 8,8	532 - 574	286 - 309
4	0 - 29,1	2	7,3 - 8,0	403 - 860	374 - 398
5	0 - 19,5	2	7,0 - 7,9	5 - 75	286 - 317
6	0 - 22,4	2	7,2 - 8,8	532 - 574	286 - 309
7	0 - 21,2	0.5 - 5	7,4 - 8,4	491 - 574	296 - 362
8	0 - 32,0	0.5 - 5	7,3 - 7,5	403 - 447	311 - 374
9	0 - 14,8	2	6,18	13	264
10	0 - 17,5	2	8,12	515	268
11	0 - 14,7	2	8,12	515	268
12	0 - 23,9	2	6,18	13	264

3.2.2. Procedimiento experimental de los ensayos de adsorción.

En este apartado se describe la metodología experimental utilizada en los ensayos de adsorción de los fármacos a los sedimentos. Se han llevado a cabo bajo condiciones constantes, manteniendo la misma temperatura y nivel de agitación.

Para el procedimiento experimental se ha seguido el mismo procedimiento, pero ajustándose a las condiciones experimentales de cada ensayos (descritas en tablas 5 y 6).

El desarrollo de los diferentes ensayos se realizó tomando un volumen de la disolución madre, se pipeteó un volumen desde la disolución hacia un Erlenmeyer, el volumen pipeteado dependía de la concentración que se quería alcanzar en cada una de las muestras, se obtiene siguiendo la ecuación 1, donde se tiene en cuenta la concentración de la disolución madre (1), el volumen y la concentración que deseamos tener en la muestra (2).

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2 \quad [1]$$

Posteriormente, se enrasa con agua desionizada o agua de río hasta un volumen final de 25 mL. Seguidamente se pesa el sedimento referente a la relación sólido-líquido deseada, como podemos ver en la figura 10. Una vez finalizado el proceso de pesada, el Erlenmeyer utilizado se cierra y se pone en la cámara TS 606-G/4-i de WTW en agitación continua a temperatura constante utilizando un agitador magnético durante un periodo de 24 horas. Antes de entrar en contacto la disolución con el fármaco se toman las medidas de; pH, conductividad y ORP para cada una de las muestras.



Figura 10. Pesada sedimento para cada muestra.

Además de los parámetros medidos antes de poner la muestra en agitación se analiza la concentración de fármaco que presenten las diferentes muestras. Esto se llevaba a cabo mediante un espectrofotómetro de UV-Visible, según se describe en el apartado 3.1, figura 12, esta lectura se realiza antes de poner el sedimento para que la muestra no se viera contaminada por ningún componente del sedimento.

Una vez transcurridas las 24 horas de contacto, se sacan las muestras del agitador magnético, figura 11, y se recoge una parte de la disolución en un vial para que los sedimentos puedan sedimentar antes de separar las fracciones de las muestras. Además, se mide; el pH, la conductividad y la ORP de cada muestra.

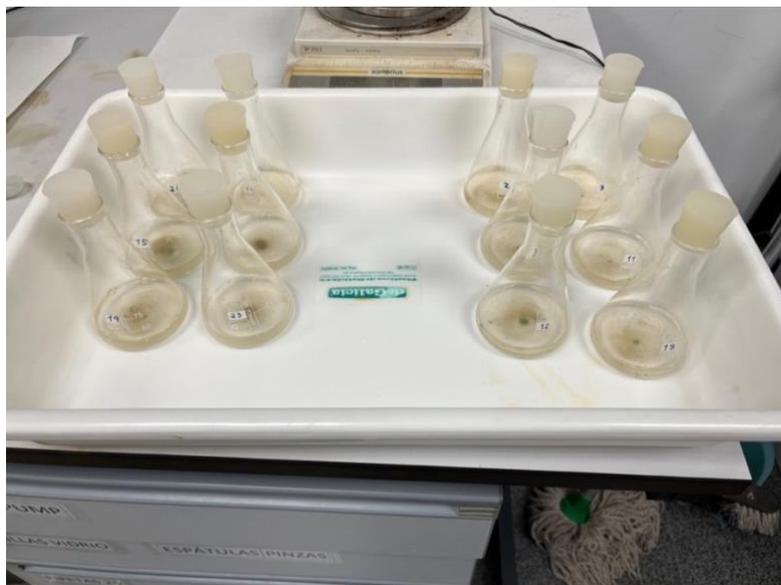


Figura 11. Disoluciones con el sedimento para posteriormente coger una muestra para medir absorbancia.

Una vez sedimentado el sólido, se filtra una parte de la fracción líquida de la muestra mediante una jeringa con sistema de filtración. Se utilizan filtros de 0,47 micras de paso. A continuación, se

determina la concentración de fármaco remanente tras el contacto con el sedimento durante 24 horas.



Figura 12. Lectura de las absorbancias mediante espectrofotómetro UV-Visible.

En cada uno de los ensayos se realizaron muestras en blanco para estudiar el efecto del sedimento sobre el agua sin fármaco utilizada en los ensayos.

3.2.3. Calcinación del sedimento

En este apartado se explica el procedimiento de calcinación del sedimento. Para la realización de esta calcinación se recogió una cantidad de sedimento natural, aproximadamente 1 gramo de sedimento, con una cápsula de porcelana y, posteriormente, se dejó secar en una estufa a unos 104 °C durante unas 24 horas aproximadamente con tal de quitar la posible humedad del sedimento. Una vez transcurrido este tiempo se sacó la muestra de la estufa y se dejó secar y enfriar en el desecador. A continuación, se hizo una pesada de la muestra y para finalizar se puso la muestra en la mufla a unos 550 °C durante otras 2 horas aproximadamente como se muestra en la figura 13, esto se hizo con el objetivo de eliminar toda la materia orgánica de la muestra de sedimento. Una vez enfriada la muestra se realizó una última pesada y se almacenó para el posterior uso en los diferentes ensayos.



Figura 13. Muestra dentro de la Mufla para eliminar la materia orgánica.

3.3. Métodos de análisis.

En este apartado se explican los procedimientos analíticos que se han realizado para determinar la concentración de fármaco y otros componentes en el agua, así como para caracterizar el sedimento utilizado en todo el trabajo.

3.3.1. Determinación de fármacos.

Para determinar las concentraciones de las muestras se han elaborado unas rectas de calibrado tanto para el agua de origen natural como para la de origen sintético.

En primer lugar, para cada fármaco, se prepararon 6 patrones de concentración entre 0 y 25 mg/L, con cada tipo de agua. La determinación del fármaco se realizó por espectrofotometría UV-vis, utilizando cubeta de cuarzo de 10 mm. El valor de la longitud de onda correspondiente al pico del espectro se utilizó para elaborar la recta de calibrado correspondiente. En concreto, de 243 nm para el paracetamol y 222 nm para el ibuprofeno.

A modo de ejemplo, en la figura 14 se muestra el espectro obtenido para cada uno de los fármacos en agua desionizada. En la figura 15 se muestran las rectas de calibrado de cada uno de los fármacos.

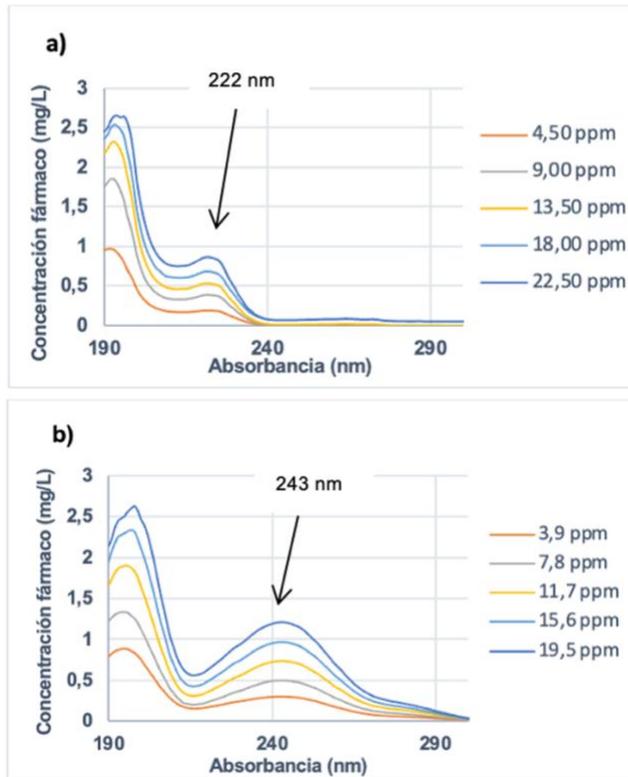


Figura 14. Representación de: a) espectro Ibuprofeno y b) espectro Paracetamol.

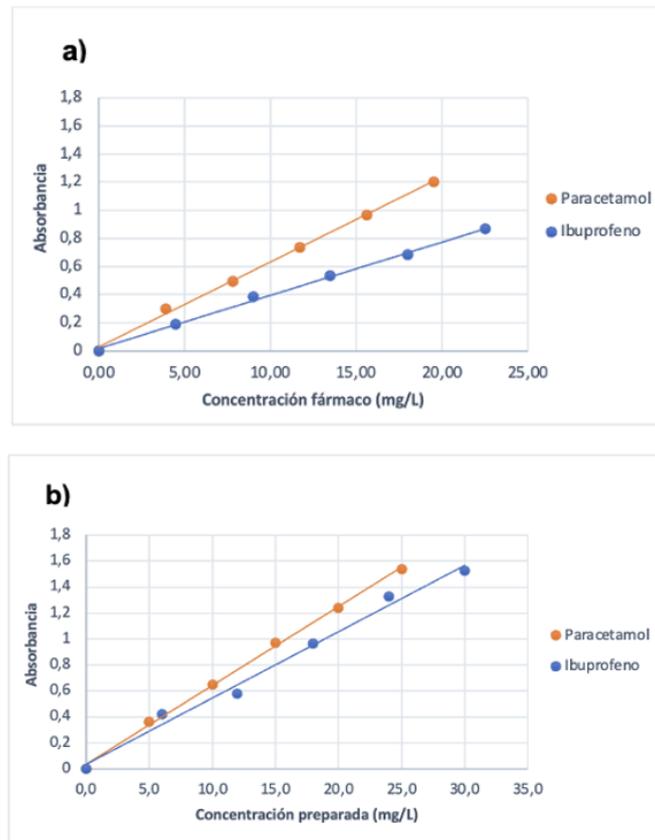


Figura 15. Representación de: a) rectas de calibrado del agua desionizada y b) rectas de calibrado del agua de río.

En la tabla 15 podemos ver un cuadro resumen con los parámetros de las rectas de calibrado de los diferentes sistemas agua-fármaco que aparecen en la figura 15.

Tabla 7. Resumen de las ecuaciones de las rectas de calibrado.

Fármaco	Agua	Ecuación de la recta	Coefficiente de regresión (R ²)
Paracetamol	Río	$y = 0,0608x + 0,0334$	0,9982
	Desionizada	$y = 0,0605x + 0,0264$	0,9987
Ibuprofeno	Río	$y = 0,0511x + 0,0363$	0,9890
	Desionizada	$y = 0,0379x + 0,0172$	0,9974

3.3.2. Análisis físico-químico del agua

Para la caracterización del agua utilizada en los ensayos, es decir, caracterización del agua de río y del agua desionizada, se han realizado una serie de análisis químicos. Para ello, se han utilizado una serie de tests comerciales de determinación del parámetro a estudiar en cada caso, esto queda recogido en la tabla 8, además de estos análisis se ha medido el pH, conductividad y ORP. Los test utilizados quedan recogidos en la tabla 8, donde se indica el fabricante de cada uno de ellos, así como el método en el que se basan.

Además de estos análisis, también se ha medido el pH, conductividad y potencial Redox del agua utilizada en los diferentes ensayos. Estos resultados se mostrarán en el apartado 3.1.2. del capítulo de materiales.

Tabla 8. Caracterización del agua de origen natural, Agua Río Serpis

Parámetro estudiado	Fabricante	Código del test	Método que se basa
Fosfatos (ortofosfatos)	MERCK	1.14842.0001	Vanadatomoibdato
Nitratos (NO ₃ ⁻)	MERCK	1.14773.0001	Nitrospectral
Amonio (N-NH ₄)	Hanna Instruments	HI93733	Método de Nessler D1426
Cloruros (Cl ⁻)	MERCK	1.14897.0001	Hierro (III)-tiocianato
Sodio (Na)	MERCK	1.00885.0001	
DQO	Metria	SB1500/150	Oxidación ácido cromosulfúrico
Sulfatos (SO ₄ ²⁻)	MERCK	1.14548.0001	Bario sulfato, turbidimétrico
Fósforo total	MERCK	1.14543.0001	Azul Fosfomolibdeno Disgregación / Azul Fosfomolibdeno
Nitrógeno total	MERCK	1.14537.0001	Disgregación de Koroleff / Nitrospectral
Potasio (K ⁺)	MERCK	1.14562.0001	Kalignost, turbidimétrico
Hierro II+III (Fe)	MERCK	1.00796.0001	1.10-fenantrolina
Magnesio (Mg)	MERCK	1.00815.0001	Ftalein complexona

Alcalinidad (Alk)	Hanna Instruments	HI755	Método clorimétrico
Calcio (Ca)	Hanna Instruments	HI93752	Adaptación del método del oxalato

Todos los análisis realizados han seguido el procedimiento del test correspondiente a cada parámetro. Una vez realizado el procedimiento, se ha medido la concentración con el Spectroquant MERCK modelo NOVA 60, figura 16. En los métodos de Hanna, se ha medido la absorbancia a la longitud de onda correspondiente a cada método y se han utilizado las rectas de calibración disponibles por el grupo de investigación.



Figura 16. Fotómetro utilizado para las mediciones.

3.3.3. Caracterización del sedimento.

En el caso de la caracterización del sedimento se realizaron diferentes análisis para analizar los parámetros, estos aparecen explicados a continuación.

Se realizaron ensayos en ausencia de fármaco (en blanco) con la finalidad de obtener los parámetros de pH, conductividad y potencial Redox.

Además de los parámetros que se mencionan anteriormente, se han determinado otros parámetros como la humedad que contenía el sedimento, la materia orgánica que había presente en él, así como la fracción de carbono orgánico que había en el sedimento.

La determinación de humedad y materia orgánica se obtuvo a partir de un procedimiento analítico gravimétrico. Para ello, se tomó una cápsula de porcelana en la que se depositó una cantidad de sedimento natural, 1 gramo. A continuación, tras la pesada, se pesaba en la balanza analítica, primero la cápsula sin muestra y posteriormente con sedimento. Una vez realizadas las pesadas se secó en la estufa a 105 °C. Tras 24 horas, aproximadamente, se sacó la muestra y se dejó enfriar en el desecador, y se volvía a pesar la muestra. A partir de estas pesadas se puede obtener la cantidad de humedad que hay presente en la muestra. Por último, la muestra se calcinó en mufla durante 2 horas a 550 °C, para eliminar la materia orgánica.

Además de estos parámetros también se determinó la fracción de carbono orgánico. Para ello se aplicó el factor de Van Bemmelen 1,8 según el procedimiento descrito en [26]. En la tabla 9 aparecen los parámetros estudiados para la caracterización del sedimento, así como los métodos utilizados y equipos que se han utilizado para la determinación de los valores.

Tabla 9. Caracterización del sedimento de origen natural.

Parámetro estudiado	Equipo utilizado	Método utilizado
% humedad	Estufa Digitronic TFT 40X28X30 P/M 230V 50/60HZ 33 L	Secado directo en estufa a 105 C según el principio de pérdida por desecación
% materia orgánica	Horno de mufla eléctrico Select-Horn. J.P. SELECTA	Se determinó por la pérdida de masa tras incineración a 550 C en una mufla.
Fracción carbono orgánico	-	Factor de Van Bemmelen 1,8

3.4. Determinación coeficientes y fracciones de reparto.

En este estudio se ha llevado a cabo el cálculo de diferentes coeficientes y fracciones que nos han ayudado a determinar el comportamiento de los fármacos en el sedimento o en el agua.

La caracterización y cuantificación del proceso de adsorción del fármaco necesita una información relacionada con la distribución final del contaminante entre la fase acuosa y la fase sólida. Para los compuestos orgánicos hidrofóbicos la isoterma que mejor describe esta distribución para el rango de concentraciones que se pueden encontrar en aguas de ríos, lagos y océanos es una isoterma lineal [27,28], que define al coeficiente de partición K_p como:

$$K_p = \frac{C_s}{C_w} \quad [2]$$

Según la ecuación 2, se sugiere que la reacción de adsorción se puede describir como la partición de un soluto entre la fase orgánica superficial, es decir, dentro de las partículas de sólidos y/o agregados y la fase acuosa.

En numerosos estudios se muestra que la adsorción de estos compuestos hidrofóbicos, como los de este presente estudio depende del contenido orgánico de las partículas adsorbentes, por lo que los coeficientes de partición de las isotermas lineales finales aparecen normalizados generalmente en función del contenido fraccional de carbono orgánico del suelo o sedimento (f_{oc}):

$$K_{oc} = \frac{K_p}{f_{oc}} \quad [3]$$

La hidrofobicidad del soluto es muy importante en los procesos de adsorción. Mediante las numerosas observaciones de K_{oc} , para una gran variedad de adsorbentes naturales se puede relacionar bien con el coeficiente de partición octanol-agua de estos fármacos.

Para el cálculo de este coeficiente se debe realizar el logaritmo de la ecuación 3, obteniendo así dicho coeficiente.

Además de estos coeficientes necesarios para estudiar el comportamiento de los contaminantes en fases sólidos o acuosas tenemos la determinación de fracciones.

En particular se trata del cálculo de la fracción particulada frente a la fracción disuelta, estas dos fracciones son inversamente proporcionales pues un compuesto que esté en la fase particulada no puede estar en la fase acuosa.

Para la determinación de estas fracciones, ecuación 4, vemos como es necesaria la relación entre la concentración inicial en la fase líquida y la concentración final de la fase sólida. Siguiendo la ecuación 4 se puede obtener la fracción particulada siendo el resto la fracción disuelta, según se muestra en la ecuación 5.

$$f_{particulada} = \frac{C_{inicial} - C_w}{C_{inicial}} \quad [4]$$

$$f_{disuelta} = 1 - f_{particulada} \quad [5]$$

Con estas determinaciones podemos cuantificar el comportamiento de los fármacos en relación con su reparto en los diferentes medios presentes.

4. Resultados y discusión.

En este apartado, se mostrarán los principales resultados obtenidos tras la realización de los ensayos descritos en el capítulo anterior.

4.1. Caracterización materiales; sedimento y agua.

Para estudiar la caracterización del agua y sedimento se han realizado una serie de mediciones de distintos parámetros, tal y como se ha explicado anteriormente en el apartado 3.3.2. y en las tablas 8 y 9.

4.1.1. Agua

En el caso del agua, hemos trabajado con dos tipos de agua como se ha descrito anteriormente. En la tabla 10 aparecen los resultados obtenidos de su análisis, los expresamos en formato promedio y desviación estándar, pues en algunas ocasiones se han determinado por duplicado las concentraciones presentes en las aguas.

Tabla 10. Resultados de la caracterización del agua.

Parámetro	Unidades	Agua río		Agua desionizada	
		Promedio	D.E	Promedio	D.E
DQO	mg O ₂ /L	5,00	-	< 4	-
SDT	mg/L	334,50	34,65	< 10	-
SDV	mg/L	24,50	6,36	< 10	-
P TOTAL	mg P/L	1,15	0,07	< 0,50	-
FOSFATOS	mg P/L	0,90	0,14	< 0,50	-
N TOTAL	mg N/L	3,60	0,14	0,90	0,07
N-NO3	mg N/L	2,85	0,07	0,85	0,07
N-NH4	mg N/L	0,45	0,07	< 0,50	-
Ca	mg/L	132,00	5,66	< 5,00	-
Mg	mg/L	83,30	0,85	< 5,00	-
Na	mg/L	249,00	5,66	< 10,00	-
K	mg/L	29,95	1,34	< 5,00	-
Fe⁺² + Fe⁺³	mg/L	0,05	0,01	< 0,01	-
CLORUROS	mg/L	170,00	-	< 2,50	-
SULFATOS	mg/L	235,50	0,71	< 5,00	-
ALCALINIDAD	mg CaCO ₃ /L	355,50	7,78	< 5,00	-

Respecto al agua desionizada vemos resultados en los que las concentraciones siempre se encuentran por debajo de los límites inferiores del método esto es debido a que la presencia de estos parámetros es muy baja y por tanto lo señalamos de esta forma.

Con relación al agua de río, podemos indicar que se trata de un agua con cierta presencia de materia orgánica, aunque en concentraciones bajas. Además, puede apreciarse que no existe una presencia excesiva de nutrientes. Esto es un signo positivo a la hora de la eutrofización, pues el exceso de estos puede desencadenar en una contaminación del agua por demasiada presencia de nutrientes y derivar a la transformación del color verde del agua, lo que conocemos como eutrofización.

Por otra parte, en cuanto a los cationes y aniones vemos como sí que existe una notable presencia en el agua de origen natural. Ello puede ser resultado de la interacción con los medios que se encuentran a su paso, así como a vertidos recibidos por el río aguas arriba, procedentes de origen antrópico o aguas de riesgo.

Comparando los resultados con los obtenidos en un estudio en el que se trataban aguas que estaban en contacto con sedimentos arenosos [29]. Podemos ver como los resultados obtenidos en nuestra analítica en comparación con las analíticas que aparecen en la tabla 2 del artículo mencionado [29] son muy parecidas. Aunque en el estudio mencionado los valores son más grandes, pues en este artículo aparecen valores de fracción orgánica cercanos al 11,6% mientras que en nuestro estudio tenemos valores alrededor del 7%, esto se puede dar a que nuestra agua está en contacto con otro tipo de sedimento y presenta otras características. Nuestro sedimento además de contener arena también contiene otros elementos lo que puede afectar a la presencia de cationes y aniones y demás parámetros que en el caso de sedimentos arenosos son más bajos.

Además de esta comparación se ha encontrado un documento en el que aparecen algunos parámetros de análisis referentes al agua del río Serpis [30]. Los resultados obtenidos en este informe son similares a los obtenidos en nuestro estudio, ya que en este informe se tratan valores de conductividad eléctrica de uno 885 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y en nuestro caso tenemos valores muy cercanos a estos, así como los valores de amonio que fluctúan en décimas, siendo en el informe 0,38 mg/L y en nuestro estudio 0,45 mg N/L, como se puede observar en la tabla 10.

Sin embargo, aunque los valores de los parámetros son muy parecidos la concentración de fosfatos de nuestro estudio es algo más elevada. Estas pequeñas diferencias se pueden atribuir a la toma de muestra puntual y no integrada. Además, en las estaciones EDAR los efluentes no deben sobrepasar el valor de 2 ppm en puntos de descarga en zona LIC. Por lo que vemos en la tabla 10 nuestro valor está por debajo de los umbrales exigidos dentro de la zona con más restricciones.

4.1.2. Sedimento

En el caso de la caracterización del sedimento tenemos menos parámetros que en el caso del agua, pues como se ha descrito en el apartado 3.3.3. Caracterización del sedimento. Se realizaron una serie de determinaciones que se consideró que eran suficientes para determinar cómo era nuestro sedimento de estudio. En la tabla 11 aparecen los parámetros obtenidos de la determinación que se realizó respecto al sedimento natural del río Serpis, tanto natural como calcinado

Tabla 11. Caracterización del sedimento de origen natural y calcinado.

Parámetros	Unidades	Sedimento natural		Sedimento calcinado	
		Promedio	D.E.	Promedio	D.E.
Humedad	%	0,015	0,007	0,000	-
Materia orgánica	%	6,870	0,190	0,000	-
Fracción carbono orgánico	g/g	0,038	0,001	0,000	-
Materia inorgánica	%	93,130	0,190	100,000	-

Cabe mencionar que, para el sedimento calcinado, el porcentaje de materia orgánica es equivalente a 0 ya que cuando el sedimento se calcina se elimina la materia orgánica que contiene. Lo mismo ocurre con la humedad, ya que cuando un sedimento sufre el proceso que ha sufrido el sedimento para pasar a ser sedimento calcinado pierde todas las propiedades que tenía al principio de este proceso.

El sedimento utilizado presenta una fracción de carbono orgánico normal, aunque ligeramente menor, especialmente si lo comparamos con los resultados obtenidos en el artículo [29], donde vemos como el resultado de esta fracción se sitúa en el rango de $6,5 \pm 0,7\%$. Por ello, se podría indicar que se trata de un sedimento pobre en carbono orgánico.

Además de los parámetros que aparecen en la tabla 11 se estudiaron otros como el pH, la conductividad (EC) o el ORP (Redox), todos estos se midieron para cada tipo de agua, en la tabla 12 aparecen los parámetros con su promedio y la desviación estándar para cada tipo de agua y sedimento.

Tabla 12. Características principales de los tipos de sedimentos dependiendo del tipo de agua con los que se ha trabajado.

Sedimento		Natural		Calcinado	
Agua		Desionizada	Río	Desionizada	Río
pH	Media	8,48	8,43	8,59	8,80
	D.E.	0,51	0,19	0,11	0,18
ORP (mV)	Media	356	351	368	313
	D.E.	15	18	5	8
EC ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Media	366	542	92	527
	D.E.	157	26	3	4

Puede observarse que el sedimento calcinado presenta un pH ligeramente superior al sedimento natural, así como una menor conductividad eléctrica. En relación con el valor del potencial redox, éste aumenta en el agua desionizada y disminuye en el caso del agua del río.

4.2. Efecto de la concentración del fármaco.

Para estudiar el efecto de la concentración del fármaco se ha variado la concentración del medicamento en cada una de las muestras, conforme a las condiciones experimentales indicadas para los ensayos 1 y 2 (véase Tabla 5). Para ello, en los experimentos destinados a este estudio se

han realizado ensayos con agua desionizada para ver cómo afectaba la distinta presencia de fármaco en el sistema.

Para comparar dicha distribución se han comparado las diferentes fracciones del fármaco tanto la particulada (f_{part}) como la disuelta (f_{dis}), tras su contacto con el sedimento. En la figura 17 se presenta el efecto de la concentración de los fármacos estudiados.

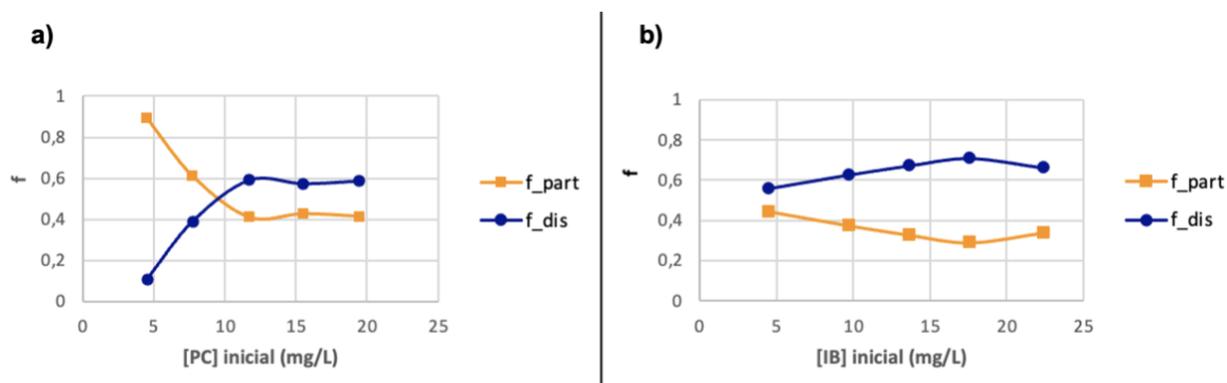


Figura 17. Efecto de la concentración de los fármacos: a) efecto del paracetamol y b) efecto del ibuprofeno.

El comportamiento en ambos fármacos es ligeramente diferente. En el caso del paracetamol se aprecia un descenso de la fracción particulada al aumentar la concentración de fármaco. No obstante, este descenso se estabiliza para concentraciones de fármaco superiores a 10 mg/L. En el caso del ibuprofeno, si bien existe una tendencia similar, los valores de la fracción particulada son ligeramente inferiores a los de paracetamol.

Dado que la fracción particulada hace referencia a la fracción que pasa a formar parte del sedimento, un aumento de ésta nos indica una mayor presencia del fármaco hacia el sedimento. Por tanto, esta presencia de contaminante en el sólido estará sujeta a la dinámica de transporte del sedimento, pudiendo ser acumulado en el mismo y generando posibles problemas futuros de toxicidad.

4.3. Efecto del tipo de agua

Una vez estudiado el efecto de la concentración en el agua desionizada, se ha realizado una serie de ensayos experimentales (números 3 y 4 de tabla 5), en los que se ha utilizado un agua de río de origen natural. Esta agua incorpora una matriz con presencia de múltiples componentes. De este modo, se pretende analizar el efecto que de la calidad del agua sobre su capacidad de distribución. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 18 y 19.

En el caso del estudio del efecto del agua se realizaron ensayos a distintas concentraciones de fármaco, pero cambiando el tipo de agua. Esto se hizo para conocer cómo se comportaba el fármaco en ambas aguas y estudiar así su comportamiento en cada una de ellas. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 18 y 19.

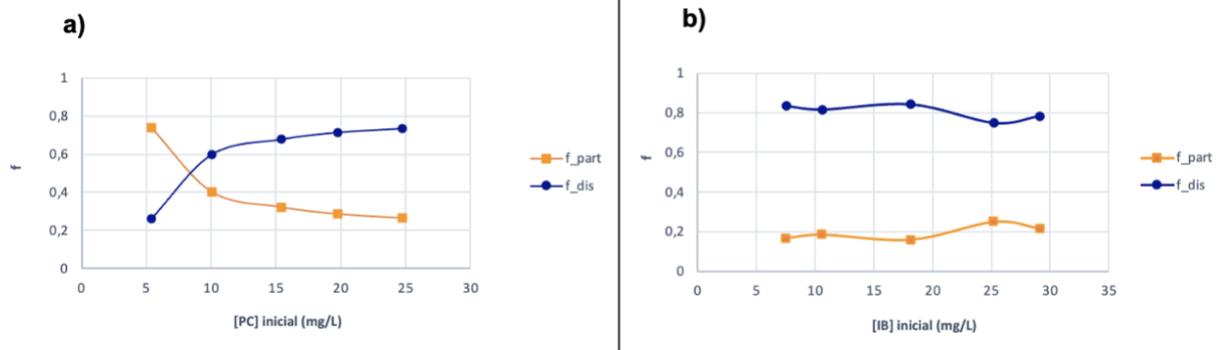


Figura 18. Efecto de la concentración del fármaco en agua de río; a) Paracetamol y b) Ibuprofeno.

El comportamiento de los fármacos es diferente pues como vemos en el caso del ibuprofeno los valores de la fracción disuelta y particulada se mantienen constantes.

Además, se aprecia que la fracción particulada en el caso del ibuprofeno presenta valores inferiores en comparación con el paracetamol. Ello indica una menor afinidad hacia el sedimento por parte del ibuprofeno en comparación con el paracetamol.

En la figura 19 se ha comparado el efecto del tipo de agua para cada uno de los fármacos.

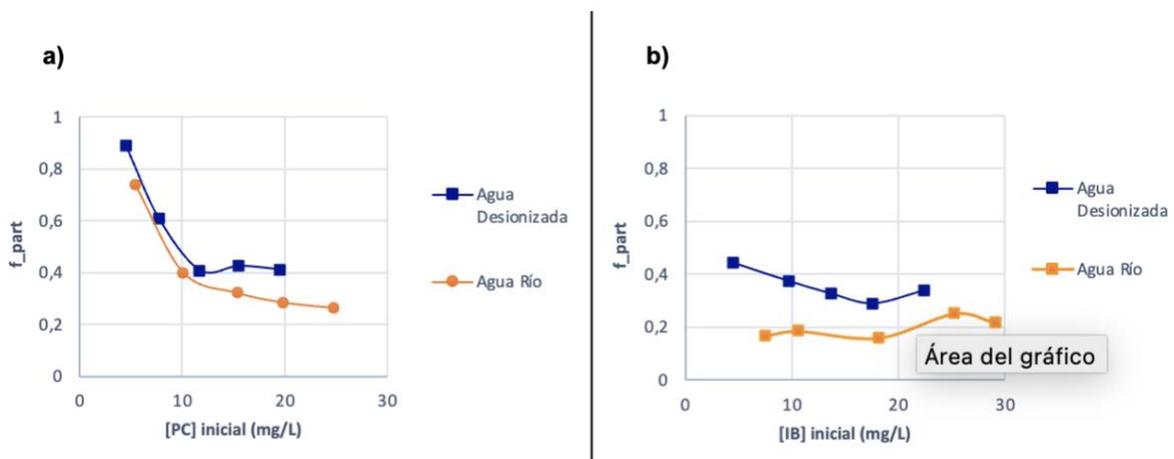


Figura 19. Comparativa del comportamiento de los fármacos en ambos tipos de agua.

El comportamiento en ambos fármacos es diferente pues el comportamiento del paracetamol en el agua de río es más parabólico que en el caso del Ibuprofeno, donde es más cambiante, pero con una fracción particulada más constante y/o equilibrada, esto se puede dar a la interacción de este con las partículas que estén el agua de río, el Ibuprofeno tiene una particularidad pues presenta un coeficiente de reparto entre el octanol y el agua bastante elevado.

En el caso del agua de río se observa que existe un descenso de la fracción particulada respecto con el agua desionizada. Ello se observa para ambos fármacos. Si bien en el caso del Paracetamol es con una tendencia más descendente y poco apreciable en concentraciones bajas, en el caso del ibuprofeno es apreciable en todo el rango de concentración estudiado.

Esto podría deberse a que el agua de río tiene presente una cantidad de componentes que permiten interferencias entre los diferentes contaminantes pues en el agua desionizada estas partículas no existen es por ello por lo que un indicador del comportamiento anteriormente descrito es la presencia de distintos componentes en el agua.

4.4. Efecto del tiempo de contacto.

Para estudiar el efecto del tiempo de contacto lo que se hizo fue dejar las muestras durante 8 días en agitación magnética, respetando las condiciones experimentales de los ensayos 5 y 6 (véase tabla 5) De este modo, se comparó la evolución en la distribución obtenida tras incrementar el tiempo de contacto, en función de la concentración de fármaco. Los resultados de este estudio se muestran en la figura 20.

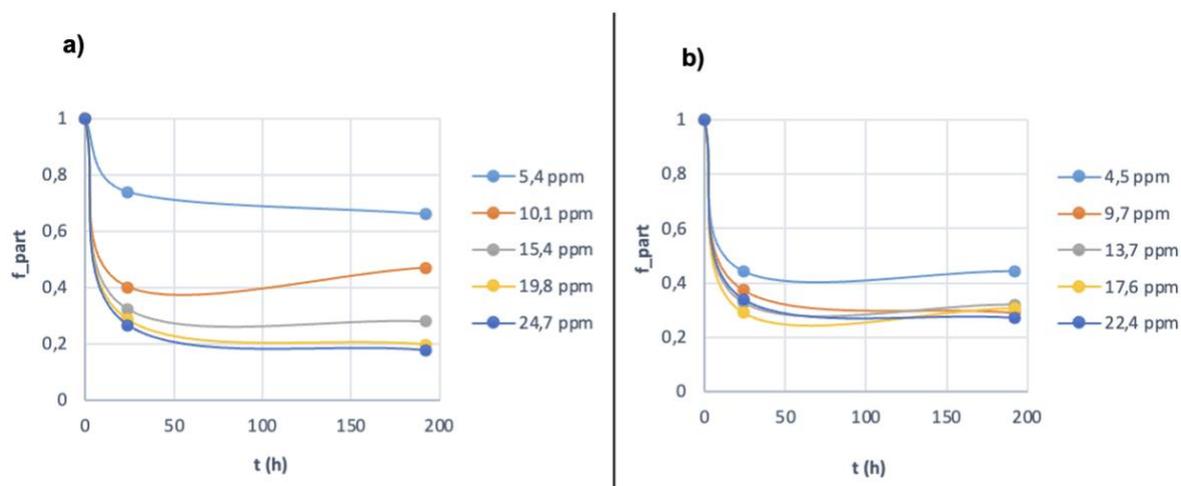


Figura 20. Comportamiento de los fármacos según el tiempo de contacto: a) Paracetamol y b) Ibuprofeno.

Como podemos observar, la diferencia de la fracción particulada no varía significativamente entre los tiempos de 24 y 192 h. Dado que el primer punto controlado corresponde al paso de 24 horas en agitación, mientras que el segundo corresponde a 192 horas. Sin embargo, los cambios entre los tiempos 0 y al cabo de 24 horas sí que son significativos. Es por ello por lo que podemos indicar que el tiempo de contacto en el que se estabilizaría el proceso de partición sería inferior a 24 horas, no incrementándose dicha retención en el sedimento para tiempo de contactos superiores.

Este estudio únicamente se realizó con un tipo de agua para cada fármaco. En el caso del Paracetamol se preparó con agua de río, mientras que el ensayo del Ibuprofeno se hizo con agua desionizada. No obstante, como vemos en la figura 20 la tendencia es similar en ambos casos, salvo ligeras desviaciones puntuales observadas en algunas de las muestras ensayadas.

4.5. Efecto de la concentración de sedimento.

Para estudiar el efecto de la concentración de sedimento se prepararon 5 muestras con la misma concentración de fármaco en las que se variaba la cantidad de sedimento añadida, como se indica estudio los ensayos 7 y 8 de la tabla 5. Este estudio se realizó únicamente con agua de río. Los resultados obtenidos se pueden observar en la figura 21.

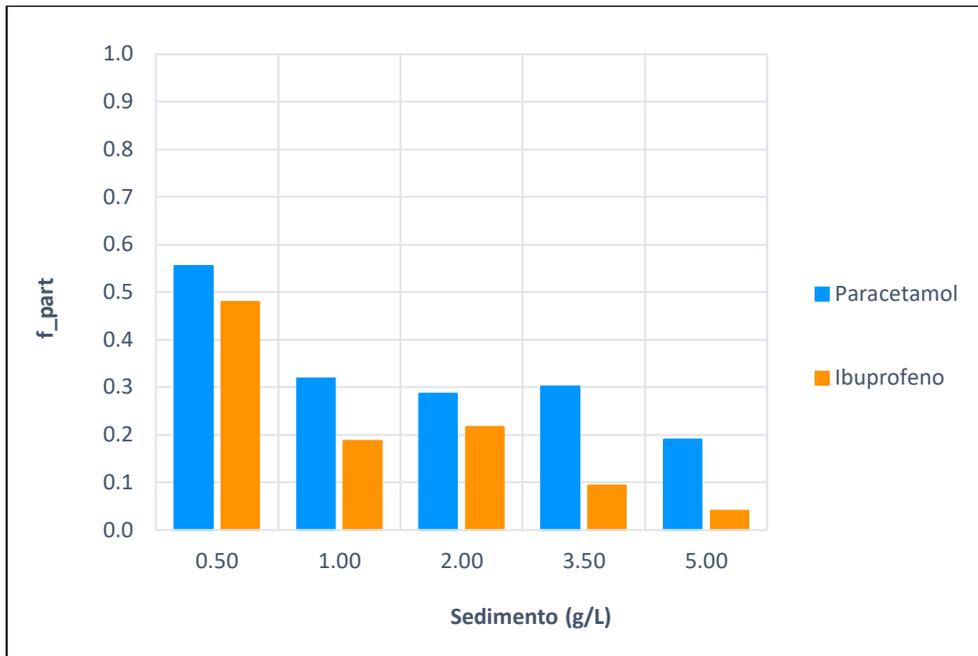


Figura 21. Comparativa de los fármacos a diferentes concentraciones de sedimento.

Como vemos en la figura 21 el comportamiento de los fármacos tiene una similitud en cuanto a la tendencia observada. En este sentido, la fracción particulada disminuye a medida que tenemos más cantidad de sedimento. Sin embargo, en el caso del paracetamol vemos como la fracción particulada se estabiliza en valores superiores a los correspondientes al ibuprofeno. En este sentido, debido al carácter más básico del paracetamol podría favorecer su iteración con el sedimento, dando lugar a retenciones superiores.

Esta tendencia, en la que la cantidad de fármaco asociado al sólido disminuye al aumentar la concentración de sedimento, también se ha observado en otros estudios [31], en los que la tendencia eran un menor coeficiente de distribución a medida que la concentración de sólidos era superior, es decir, se adsorbía menos cuando la cantidad de sedimento era superior.

4.6. Efecto de la materia orgánica del sedimento.

Para estudiar el efecto de la materia orgánica se prepararon muestras con el sedimento calcinado, dado que este sedimento no contiene materia orgánica, siguiendo las condiciones experimentales indicadas en los ensayos del 9 al 12 de la tabla 5. La comparación de los resultados de partición obtenidos, en comparación con los correspondientes al sedimento natural, puede observarse en los resultados mostrados en la figura 22.

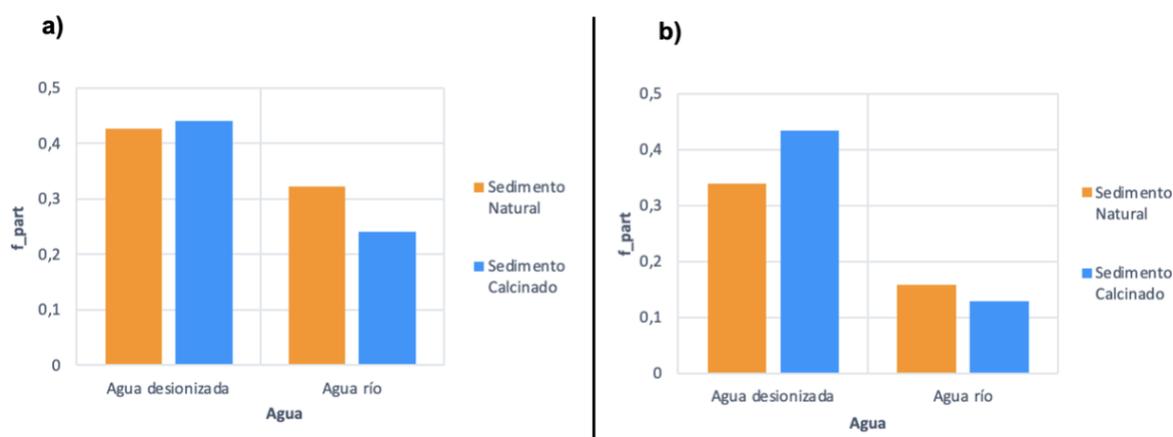


Figura 22. Comparativa del efecto de la materia orgánica en los diferentes tipos de sedimento, siendo a) paracetamol y b) ibuprofeno

Como podemos ver, en el caso del agua desionizada se produce un incremento en la retención del fármaco cuando se utiliza un sedimento exento de materia orgánica. Este efecto puede deberse a que la materia orgánica presente en el sedimento inhibe parcialmente la posible retención del fármaco por parte del sólido. En cambio, en el caso del agua natural, más rica en materia orgánica e inorgánica, se observa un efecto contrario. Ello puede deberse a que la materia orgánica e inorgánica presente en el agua actúa de un modo más competitivo en el sedimento calcinado, que presentaría más posiciones disponibles. No obstante, las diferencias observadas son bastantes pequeñas en algunos de los casos.

4.7. Determinación de los coeficientes de partición.

Por último, se ha determinado una serie de coeficientes de reparto para ayudarnos a caracterizar la distribución de estos fármacos. En este sentido se han determinado los coeficientes de partición y de fracción de carbono orgánico descritos en las ecuaciones 2 y 3.

En la figura 23 se muestra la variación del valor de los coeficientes de distribución (K_d), tanto para los ensayos realizados variando la concentración de fármaco (ensayos del 1 al 4 de la tabla 5) como en los ensayos en los que se varió la concentración de sedimento (ensayos 7 y 8 de la tabla 5).

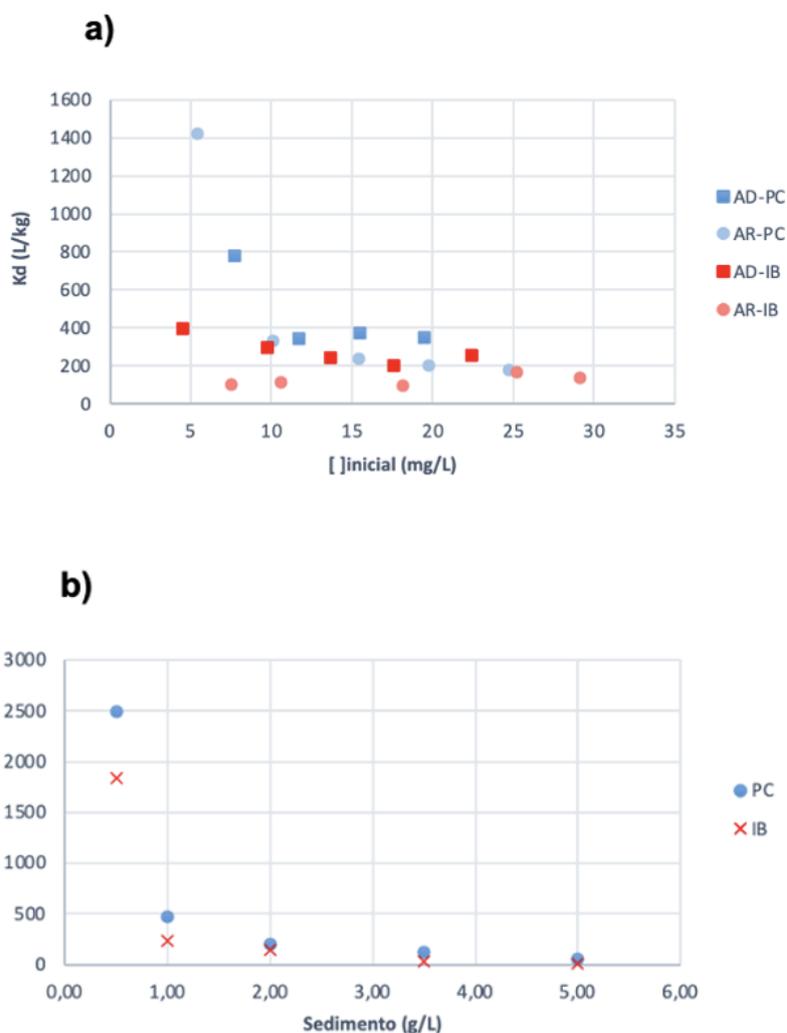


Figura 23. Coeficiente K_d determinados para los distintos ensayos, siendo a) ensayos variando concentración de fármaco y b) ensayos variando concentración de sedimento.

Como podemos ver en el agua de río existe una variación que en el agua desionizada no existe, la tendencia que se sigue es la misma que se ha explicado anteriormente.

Además del coeficiente K_d se ha determinado el coeficiente de partición en función del carbono orgánico (K_{oc}). Los valores de este coeficiente aparecen reflejados en la figura 24, donde se puede observar la variación del logaritmo coeficiente cuando se varía la concentración de fármaco y cuando se varia la concentración de sedimento.

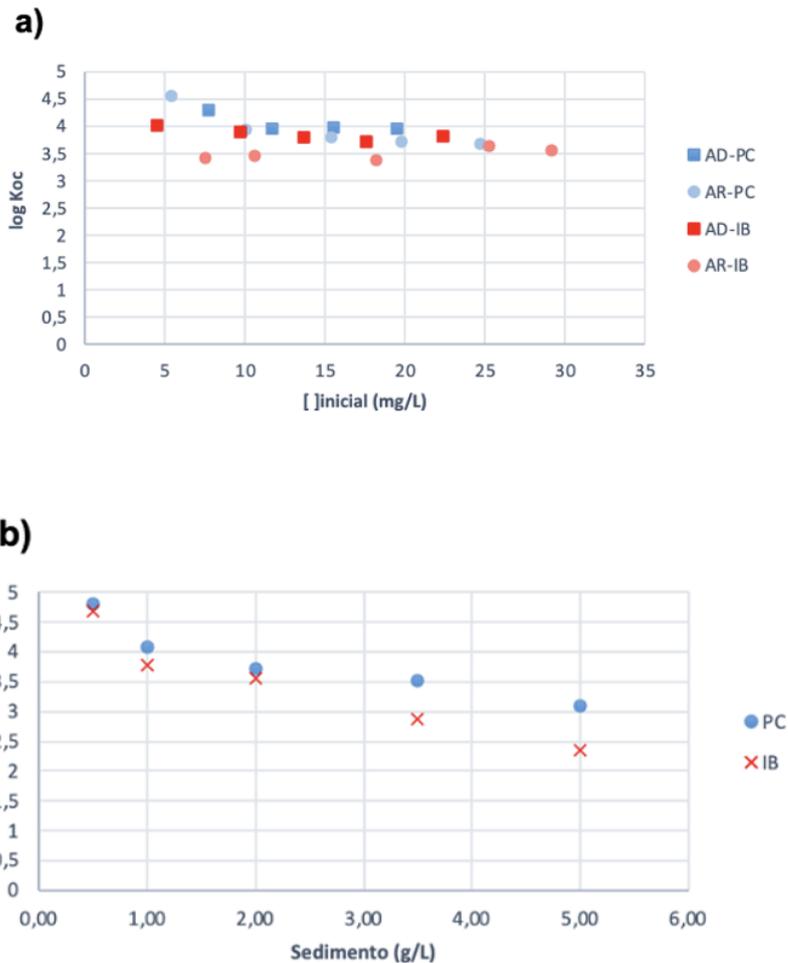


Figura 24. Variación del coeficiente de partición en función del carbono orgánico del sedimento natural, siendo a) ensayos variando concentración de fármaco y b) ensayos variando concentración de sedimento.

En el caso de la variación de la concentración de fármaco se aprecia una similitud de los distintos valores estimados. En el caso de la concentración de sedimento, se observa una disminución del valor del coeficiente al aumentar la concentración de sólidos, tal y como se ha discutido en el apartado 4.2.

Para poder realizar una valoración de estos resultados experimentales obtenidos, se han comparado con una serie de modelos empíricos que permiten estimar el valor de $\log K_{oc}$ a partir de las propiedades de los fármacos [31].

Los valores experimentales de este estudio de $\log K_{oc}$ se han comparado con los proporcionados por los modelos de Karickhoff [32] y Sontheimer [33]. En la tabla 13 vemos la comparativa de los diferentes valores de este coeficiente para los distintos fármacos. Estos modelos se basan en el valor del $\log K_{ow}$ para realizar la estimación del valor del coeficiente de partición en función de carbono orgánico ($\log K_{oc}$). A partir del valor del $\log K_{ow}$ mediante una serie de correlaciones lineales. En el caso del modelo de Karickhoff [32] se ha utilizado la ecuación 6, mientras que en el caso del modelo de Sontheimer [33] las ecuaciones 7 u 8 según el rango correspondiente.

$$\log K_{oc} = 1.0 \log K_{ow} - 0.21 \quad [6]$$

$$\log K_{oc} = 0.356 \log K_{ow} + 1.15 \text{ (for } \log K_{ow} \text{ between 1.0 and 2.4)} \quad [7]$$

$$\log K_{oc} = 0.807 \log K_{ow} + 0.068 \text{ (for } \log K_{ow} \text{ between 2.4 and 7.4)}$$

[8]

Tabla 13. Comparación de los valores de $\log K_{oc}$ con valores teóricos.

Compuesto	$\log K_{ow}$	$\log K_{oc}$		
		Este estudio	Karickhoff (32)	Sontheimer (33)
Paracetamol	0,5	3,1 – 4,8	0,3	1,3
Ibuprofeno	3,5	2,4 – 4,6	3,3	2,9

Como podemos ver en la tabla 13 los valores del Ibuprofeno obtenidos en nuestro estudio son similares a los estimados por los modelos ya que tenemos un rango entre 2,4 y 4.6 mientras que para Karickhoff se estima un valor de 3,3 mientras que para Sontheimer se estima el valor de 2,9; por lo que los valores estimados de ambos modelos se encuentran dentro del rango obtenido en nuestro estudio. Sin embargo, en el caso del paracetamol, los valores estimados por los modelos son inferiores a los obtenidos en este trabajo ya que en el presente se recogen valores en un rango de 3,1 hasta 4,8 mientras que en los modelos tenemos valores de 0,3 y 1,3, respectivamente.

Esto significa que el paracetamol sí que se retendría en el sedimento en mayor medida que lo estimado por estos modelos. De hecho, al contrario que la tendencia de los modelos considerados, los valores experimentales obtenidos para el paracetamol son ligeramente superiores a los del ibuprofeno.

5. Conclusiones.

Después de los ensayos realizados en este estudio se ha llegado a diferentes conclusiones, que reafirman los resultados comentados en el apartado anterior, a continuación, se exponen las diferentes conclusiones que extraemos de este estudio.

- En los estudios de adsorción se ha observado que tanto el paracetamol como el ibuprofeno tienen un comportamiento muy parecido pero el ibuprofeno siempre tiende a tener una menor fracción de particulado y por tanto se queda disuelto en el agua por lo que es más fácil que llegue a la cadena trófica.
- Se ha observado como en el agua de origen natural aparece una disminución de la fracción particulada. Probablemente, esto es debido a que el agua de río tiene una serie de componentes que permiten interferencias entre el reparto de los diferentes contaminantes.
- En cuanto al tiempo de contacto se han observado cambios durante las primeras 24 horas de contacto sin embargo a medida que se incrementa el tiempo de contacto los cambios son despreciables, por lo que el tiempo de contacto en el que se estabiliza el proceso de partición es inferior a 24 horas.
- Se ha observado que, a medida que la cantidad de sólidos aumentaba, se adsorbía menos contaminante. En consecuencia, se han deducido valores del coeficiente de distribución y la fracción particulada inferiores en estas condiciones.
- Se han observado diferencias pequeñas como consecuencia del efecto de la materia orgánica. No obstante, parece existir un incremento en la retención de fármaco cuando se utiliza el sedimento exento de materia orgánica. Sin embargo, este efecto deja de ser apreciable cuando se trata de agua de río, pasando a observarse un efecto contrario. Ello puede estar asociado a la mayor riqueza en materia orgánica e inorgánica que supondría una mayor competitividad en relación con los procesos de adsorción de los fármacos.
- Se han calculado los diferentes coeficientes para tratar de caracterizar el proceso de reparto de ambos fármacos, obteniéndose unos valores de los coeficientes superiores a los obtenidos en otros estudios, especialmente, en el caso del paracetamol.

6. Referencias.

1. Tejada, C., Quiñonez, E., & Peña, M. (2014). Contaminantes Emergentes en Aguas: Metabolitos de Fármacos. Una Revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, 10(1), 80.
2. Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., & Gutiérrez, O. D. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*, 7(2), 52–73.
3. Grobelak, A., & Kowalska, A. (2022). Emerging environmental contaminants—current status, challenges, and technological solutions. En *Emerging Contaminants in the Environment* (p. 39–53). Elsevier.
4. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Ley n.º 29/2006 (2006, 27 de julio) (España). *Boletín Oficial del Estado*, (178).
5. Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. (2009). *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 40(3).
6. González Naranjo, V. (2013). Efectos sinérgicos en el análisis ecotoxicológico del ibuprofeno. Aproximación cuantitativa del riesgo ambiental [Tesis doctoral]. Universidad de Alcalá.
7. González Calvo, T. (2017-2018). Intoxicación aguda por sobredosis de Paracetamol [Trabajo de grado]. Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria.
8. Medina López, J. R., García Lugo, C. A., Hurtado y de la Peña, M., & Domínguez-Ramírez, A. M. (2015). Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(2), 25.
9. *Informes publicados*. (2017-2021). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consulta 23-04-2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>
10. Wesolowski Valle, B. (2020). Innovación incremental de interés terapéutico: formas farmacéuticas con el activo ibuprofeno. [Trabajo de grado]. Universidad Complutense.
11. Bavumiragira, J. P., Ge, J., & Yin, H. (2022). Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review. *Science of The Total Environment*, 823, 153635.
12. Basile, P. A. (2018). Transporte de sedimentos y morfodinámica de ríos aluviales. UNR Editora. Editorial de la Universidad Nacional de Rosario. [Consulta: 18-05-2023] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/154323886.pdf>
13. Brooks, B. W., & Huggett, D. B. (2012). Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future Perspectives. Springer.

14. Sruthi, L., Janani, B., & Sudheer Khan, S. (2021). Ibuprofen removal from aqueous solution via light-harvesting photocatalysis by nano-heterojunctions: A review. *Separation and Purification Technology*, 119709.
15. de la Cruz González, N. (2013). Estudio de la eliminación de contaminantes emergentes en aguas mediante procesos de oxidación avanzados [Trabajo de grado]. Universitat de Barcelona.
16. *Turbidity, Total Suspended Solids & Water Clarity - Environmental Measurement Systems*. Environmental Measurement Systems. [Consulta 21-05-2023]. Disponible en: <https://www.fondriest.com/environmental-measurements/parameters/water-quality/turbidity-total-suspended-solids-water-clarity/>
17. Matongo, S., Birungi, G., Moodley, B., & Ndungu, P. (2015). Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, KwaZulu-Natal, South Africa. *Chemosphere*, 134, 133–140.
18. Quesada Peñate, I., Jáuregui Haza, U. J., Wilhelm, A.-M., & Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 40(3).
19. Wood, D.M., Monaghan, J., Streete, P. *et al.* Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report. *Crit Care* 10, R44 (2006).
20. Armijo, J. A. (1997). Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson SA.
21. Xu, Y., Yu, X., Xu, B., Peng, D., & Guo, X. (2021). Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. *Science of The Total Environment*, 753, 141891.
22. Nguyen, T. H., Goss, K.-U., & Ball, W. P. (2005). Polyparameter Linear Free Energy Relationships for Estimating the Equilibrium Partition of Organic Compounds between Water and the Natural Organic Matter in Soils and Sediments. *Environmental Science & Technology*, 39(4), 913–924.
23. Martínez, F., Rojas, J., Perilla, J., & Gómez, A. (2001). Efecto de la miscibilidad parcial entre octanol y agua sobre la solubilidad y el reparto de algunas sulfonamidas. *Revista Colombiana de Química*, 30(1), 59-71.
24. Zhou, J., & Broodbank, N. (2014). Sediment-water interactions of pharmaceutical residues in the river environment. *Water research*, 48, 61-70.
25. *International Chemical Safety Cards*. (s.f.). International Labour Organization. [Consulta 18-06-2023]. Disponible en: <https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listCards3>

26. Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädt, R., & Heberer, T. (2005). Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, 60(2), 245–253.
27. Chiou, C. T., Porter, P. E., & Schmedding, D. W. (1983). Partition equilibriums of nonionic organic compounds between soil organic matter and water. *Environmental Science & Technology*, 17(4), 227-231.
28. Pérez-Pena, J., Santana-Casiano, J. M., & Gonzalez-Davila, m. (1993). Efecto de parámetros fisicoquímicos en el mecanismo de adsorción de pesticidas organoclorados sobre material particulado en agua de mar. *Boletín del Instituto Español de Oceanografía*, 9(1), 171-183.
29. Costa Junior, I. L., Machado, C. S., Pletsch, A. L., & Torres, Y. R. (2022). Sorption and desorption behavior of residual antidepressants and caffeine in freshwater sediment and sewage sludge. *International Journal of Sediment Research*, 37(3), 346–354.
30. Equipo Red Natura 2000 (Ed.). (2013). *Evaluación de los Datos de Calidad de Aguas para el Seguimiento de Masas de Agua Fluvial en los Espacios Red Natura 2000* (Informe Técnico 04/2013).
31. Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädt, R., & Heberer, T. (2005). Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, 60(2), 245-253.
32. Karickhoff, S.W., Brown, D.S., Scott, T.A. (1979). Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water Res.* 13, 241–248.
33. Sontheimer, H., Cornel, P., Seym, M. (1983). Untersuchungen zur Sorption von aliphatischen Chlorkohlenwasserstoffen durch Böden aus Grundwasserleitern (Investigations on the sorption of aliphatic chlorinated organic compounds in soils from aquifers). Veröffentlichungen des Bereichs und des Lehrstuhls für Wasserchemie der Universität Karlsruhe, Heft 22.