



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

RESUMEN

El agotamiento de las fuentes de agua dulce naturales obliga a plantear soluciones como la reutilización y regeneración de estos recursos. No obstante, la reutilización del agua requiere de tratamientos específicos con el fin de purificarla y descontaminarla.

La industria juega una parte importante en la contaminación del agua, tanto o más que el sector doméstico. Los COPs comprenden varios tipos de productos, como compuestos farmacéuticos. Aunque las concentraciones de vertido son pequeñas, en bajas concentraciones los fármacos ya causan daños ambientales. Los antibióticos son los fármacos que más preocupación suscitan, por lo que los efectos sobre la población y la fauna de la constante ingestión de trazas de antibióticos han cobrado interés. Por ejemplo, la continua exposición de la población bacteriana a los antibióticos, incluso en concentraciones pequeñas, conlleva la aparición y subsistencia de bacterias resistentes.

En este trabajo se ha realizado el estudio del comportamiento de tres antibióticos (sulfametoxazol, triclosan y trimetoprima), y mediante la aplicación de un diseño de experimentos se ha buscado obtener las condiciones óptimas de operación para la eliminación mediante un proceso de ultrafiltración. Posteriormente se ha realizado el diseño de una instalación de ultrafiltración para recuperar medicamentos de una corriente de agua de proceso, con vistas a ser tanto reutilizada en el contexto de la industria farmacéutica como minimizar el impacto ambiental del proceso.

Palabras clave

Industria farmacéutica, compuestos orgánicos persistentes, contaminantes emergentes, productos farmacéuticos, antibióticos, ultrafiltración, membrana.

RESUM

L'exhauriment de les fonts d'aigua dolça naturals obliga a plantejar solucions com la reutilització i regeneració d'aquests recursos. No obstant, la reutilització de l'aigua requereix de tractaments específics amb la fi de purificar-la i descontaminar-la.

L'indústria té un paper important en la contaminació de l'aigua, tant o més que el sector domèstic. Els COPS comprenen nombrosos tipus de productes, com els compostos farmacèutics. Encara que les concentracions d'abocament són reduïdes, en baixes concentracions els fàrmacs ja causen danys ambientals. Els antibiòtics són els fàrmacs que més preocupació susciten, motiu pel qual els efectes sobre la població i la fauna de la constant ingestió de traces d'antibiòtics han cobrat interès. Per exemple, la continua exposició de la població bacteriana als antibiòtics, fins i tot en concentracions menudes, comporta l'aparició i subsistència de bacteries resistents.

En aquest treball s'ha realitzat l'estudi del comportament de tres antibiòtics (sulfametoxazol, triclosan i trimetoprima), i mitjançant l'aplicació d'un disseny d'experiments s'ha buscat obtenir les condicions òptimes d'operació per a l'eliminació mitjançant un procés d'ultrafiltració. Posteriorment s'ha realitzat el disseny d'una instal·lació d'ultrafiltració per a recuperar medicaments d'un corrent d'aigua de procés, en vista a ser tant reutilitzada en el context de l'indústria farmacèutica com minimitzar l'impacte ambiental del procés.

Paraules clau

Indústria farmacèutica, compostos orgànics persistents, contaminants emergents, productes farmacèutics, antibiòtics, ultrafiltració, membrana.

ABSTRACT

Depletion of world's natural sources of fresh water forces us to adopt solutions such as reuse and regeneration of these resources. However, water reuse requires specific treatments in order to purify and decontaminate it.

Industry plays a major role in water polluting, equal or bigger than that of the domestic sector. POPs comprehend several types of products, in which pharmaceutical products are included. Even at lower concentrations, pharmaceuticals still cause environmental damages. Antibiotics are the compounds that cause more concern, which is the reason for the study of the effects of their continual ingestion on both the population and wildlife. For instance, continual exposition of bacteria to antibiotics, even at reduced concentrations, leads to the occurrence and endurance of antibiotic-resistant bacteria.

In the present essay it has been performed the behaviour study of three antibiotics (sulfamethoxazole, triclosan and trimethoprim), looking for their optimal removal conditions on an ultrafiltration process using experiment design methodology. Afterwards, with the data obtained from the previous study, the design of an ultrafiltration installation has been executed in order to recover drugs from a process water stream with both the intention of reusing it and minimizing the environmental impact of the process.

Key words

Pharmaceutical industry, persistent organic pollutants, emerging pollutants, pharmaceutical products, antibiotics, ultrafiltration, membrane.

MEMORIA TÉCNICA

1. OBJETIVOS	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	2
3. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	5
3.1. El mercado farmacéutico en cifras.....	5
3.2. Contaminantes emergentes.....	8
3.3. Los productos farmacéuticos como contaminantes	9
3.4. Antibióticos	12
3.5. Técnicas de tratamiento y eliminación	14
3.6. Tecnología de membranas	15
3.6.1. Clasificación membranas.....	16
3.6.2. Ensuciamiento y polarización por concentración	17
3.6.3. Protocolos de limpieza	18
3.7. Fundamentos de ultrafiltración	19
3.7.1. Parámetros de caracterización y transporte.....	19
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
4.1. Antibióticos	22
4.2. Planta piloto de ultrafiltración	24
4.3. Otros equipos, materiales y reactivos utilizados	26
4.4. Membrana.....	28
4.5. Parámetros de operación.....	28
4.5.1. Temperatura.....	28
4.5.2. Flux de permeado.....	29
4.5.3. PH	29
4.5.4. Índice de rechazo	29
4.6. Diseño de experimentos	30
4.7. Procedimiento experimental	32
4.7.1. Permeabilidad	32
4.7.2. Ensayos a presión constante.....	33
4.7.3. Análisis para la determinación del rechazo	34
5. RESULTADOS	35
5.1. Ensayos de ultrafiltración.....	35
5.2. Análisis estadístico	40
5.3. Optimización de resultados.....	45
6. DISEÑO DE LA INSTALACIÓN	49

6.1. Sistema de circulación primario	49
6.2. Sistema de circulación secundario	50
6.3. Sistema de circulación de limpieza	51
6.4. Cuadro de control.....	51
6.5. Leyenda de la instalación	52
7. CONCLUSIONES	55
8. BIBLIOGRAFIA	57

PRESUPUESTO

1. PRESUPUESTOS PARCIALES	63
1.1. Presupuesto de la mano de obra	63
1.2. Presupuesto de la instrumentación y equipos.....	63
2. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN MATERIAL.....	67
3. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	67
4. PRESUPUESTO BASE DE LICITACIÓN	68

ANEXOS

ANEXO I. COMPONENTES DE LA PLANTA DE ULTRAFILTRACIÓN Y OTROS ELEMENTOS EMPLEADOS	71
ANEXO II. FICHAS DE SEGURIDAD DE LOS REACTIVOS: PICTOGRAMAS Y FRASES H/P.....	76
ANEXO III. TABLA DE COEFICIENTES PARA CORRECCIÓN DEL FLUX DE PERMEADO EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA.....	78
ANEXO IV. CÁLCULOS	79

MEMORIA TÉCNICA

1. OBJETIVOS

El principal objeto del presente Trabajo Final de Grado es el diseño de una instalación de ultrafiltración para recuperar medicamentos de una corriente de agua de proceso, con vistas a ser reutilizada en el contexto de la industria farmacéutica.

Otras competencias que se persiguen en este Trabajo Final de Grado son:

- Realizar un proyecto individual, dentro del ámbito de la Ingeniería Química. En él se busca integrar las competencias adquiridas durante el período de aprendizaje tales como la toma de decisiones o la capacidad resolutoria, y será defendido ante un tribunal universitario.
- Extraer y gestionar información de múltiples fuentes.
- Aplicar los conocimientos relacionados con operaciones de separación, transferencia de materia y metodología estadística para analizar los resultados obtenidos de los ensayos.
- Analizar y valorar el impacto económico, medioambiental y social de las soluciones ante el problema planteado.
- Evaluar, a escala de laboratorio, un proceso de ultrafiltración en el cual se modifican unos determinados parámetros.

2. JUSTIFICACIÓN

Los recursos hídricos mundiales deben responder a múltiples demandas: agua potable, higiene, producción de alimentos, energía y bienes industriales, y mantenimiento de los ecosistemas naturales. Sin embargo, los recursos hídricos globales son limitados y están mal distribuidos. Esto complica la gestión del agua y, sobre todo, las labores de los responsables de la toma de decisiones, que han de afrontar el desafío de gestionar y desarrollar de forma sostenible unos recursos hídricos sometidos a las presiones del crecimiento económico, el gran aumento de la población y el cambio climático. (ONU, 2006)

El constante agotamiento de las fuentes de agua dulce naturales supera a su capacidad de autoregeneración, lo que obliga a plantear posibles soluciones como la reutilización y regeneración de estos recursos. No obstante, la reutilización del agua requiere de diversos tratamientos específicos con el fin de purificar y descontaminar la misma.

La industria, en general, juega una parte importante en la contaminación del agua, tanto o más que el sector doméstico.

La legislación establece unos límites de vertido a la red de aguas residuales para todo compuesto, de forma que tras el paso de los efluentes por las depuradoras de aguas residuales (EDAR) se reduzca lo máximo posible la concentración de contaminantes o se eliminen enteramente. Sin embargo, las tecnologías convencionales no resultan suficientes para eliminar ciertos compuestos orgánicos persistentes (COPs). Son compuestos sintéticos y muy persistentes en el medio ambiente, hasta el punto de tardar decenas o cientos de años para degradarse. Suelen ser compuestos lipofílicos, con tendencia a permanecer en tejidos grasos, lo cual conduce a su acumulación y bioconcentración en seres vivos principalmente a través de la cadena trófica.

Los COPs comprenden varios tipos de productos. Están por un lado los plaguicidas y los residuos de productos químicos industriales, englobados como “contaminantes convencionales”. Y, por otro lado, se encuentran los “contaminantes emergentes”, compuestos de origen y naturaleza diversos que por su baja concentración y/o distribución han pasado inadvertidos, pero que ahora están siendo detectados y que podrían acarrear efectos tanto sobre la salud como sobre el medio ambiente. De estos contaminantes, los que mayor preocupación suscitan actualmente son los productos farmacéuticos, ya que su uso se encuentra en constante aumento.

Aunque las concentraciones de vertido suelen ser pequeñas, en tan bajas concentraciones los fármacos ya provocan daños ambientales ya que tienen un grado de biodegradabilidad muy bajo. A día de hoy, su presencia en la legislación está considerada aunque de forma bastante escueta, pero es de esperar que conforme avancen las

investigaciones sobre ellos sean tenidos en cuenta en próximas normativas sobre calidad del agua.

Un hecho que evidencia la persistencia de los fármacos en los efluentes y su acumulación es la diferencia de concentraciones entre las entradas y salidas de las corrientes de agua residual en las depuradoras convencionales:

TABLA 1. Concentraciones de fármacos detectadas en aguas residuales y efluentes de depuradoras (Fuente: Petrovic, 2005)

Grupo terapéutico	Compuesto	Entrada EDAR (ng/l)	Salida EDAR (ng/l)
Antiinflamatorios y analgésicos	Ketoprofeno	451	318
	Naproxeno	99	108
	Ibuprofeno	516	266
	Diclofenac	250	215
	Acetaminofen	10194	2102
Antilipemiantes	Ácido clorifíbrico	72	28
	Gemfibrozil	155	120
	Bezafibrato	23	10
Antiepilépticos	Carbamacepina	420	410
Antiulcerosos	Ranitidina	188	135
Antibióticos	Azitromicina	152	96
	Sulfametoxazol	590	390
	Trimetropina	1172	290
Beta bloqueantes	Atenolol	400	395
	Sotalol	185	167
	Propranolol	290	168

Se observa que, aunque en algunos fármacos sí hay un descenso de concentración, la tónica general es que apenas hay variación entre la entrada y la salida, por lo que el agua abandona la planta de tratamiento todavía contaminada.

El desarrollo experimental del presente Trabajo Fin de Grado se incluye como parte de un proyecto de investigación del Ministerio de Economía y Competitividad. Más concretamente, pertenece al Programa Estatal de Fomento de la Investigación Científica y Técnica de Excelencia, en el cual participa el Instituto de Seguridad Industrial, Radiofísica y Medioambiental de la Universitat Politècnica de València. El título del proyecto es "Evaluación de la viabilidad técnica y económica para la eliminación de compuestos farmacológicos persistentes presentes en aguas residuales. EVITECFA"

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado, se ha planteado como posible solución la detección, separación/concentración (para su posible inertización) de algunos de los compuestos presentes en una corriente de agua residual procedente de una industria

farmacéutica. Para el proceso de separación/concentración se ha estudiado uno de los procesos de membranas que emplean la presión como fuerza impulsora como es la ultrafiltración (UF), la cual permite eliminar compuestos micro-contaminantes, sólidos en suspensión y materia orgánica.

En nuestro caso se estudiarán tres antibióticos de peso molecular semejante (entre 250 y 290 g/mol) pero que presentan tres tipos de carga global diferentes: (-1) negativa, (0) neutra y (+1) positiva. De esta forma se estudiarán las posibles interacciones entre la carga de las membranas y las del compuesto, además del grado de rechazo de las mismas al compuesto en sí.

Por otro lado, el presente Trabajo de Fin de Grado se ha realizado con el fin de valorar la aplicación transversal de los conocimientos adquiridos durante el Grado en Ingeniería Química y así completar y finalizar la titulación. Algunas de las disciplinas que se han empleado serían la Química Orgánica, Tecnología Medioambiental, Tecnología de membranas, Operaciones de Separación, Diseño de equipos y Procesos Industriales.

3. INTRODUCCIÓN TEÓRICA

3.1. El mercado farmacéutico en cifras

En el informe de 2010 de la Agencia Europea del Medio Ambiente (European Environmental Agency, EEA) se afirma que el mercado farmacéutico mundial estaba todavía en crecimiento, aunque la tasa de crecimiento se hubiera reducido durante algunos años (Ronnlund, 2010).

Por otro lado, en el informe-resumen de 2014 de la Asociación Alemana de Compañías Farmacéuticas Basadas en Investigación (Verband Forschender Arzneimittelhersteller, VFA) también se habla del crecimiento del mercado farmacéutico mundial, estimando un valor total de mercado de 1 billón de dólares americanos. Este incremento se debe a un mayor acceso de la población mundial a una variedad de fármacos que también aumenta, además de a una población cada vez más envejecida (Tauxe, 2005)

La tendencia que se espera para los próximos años es que el mayor crecimiento se produzca en las industrias de los países en vías de desarrollo, mientras que en los países industrializados tradicionales el crecimiento será muy modesto o prácticamente inexistente.

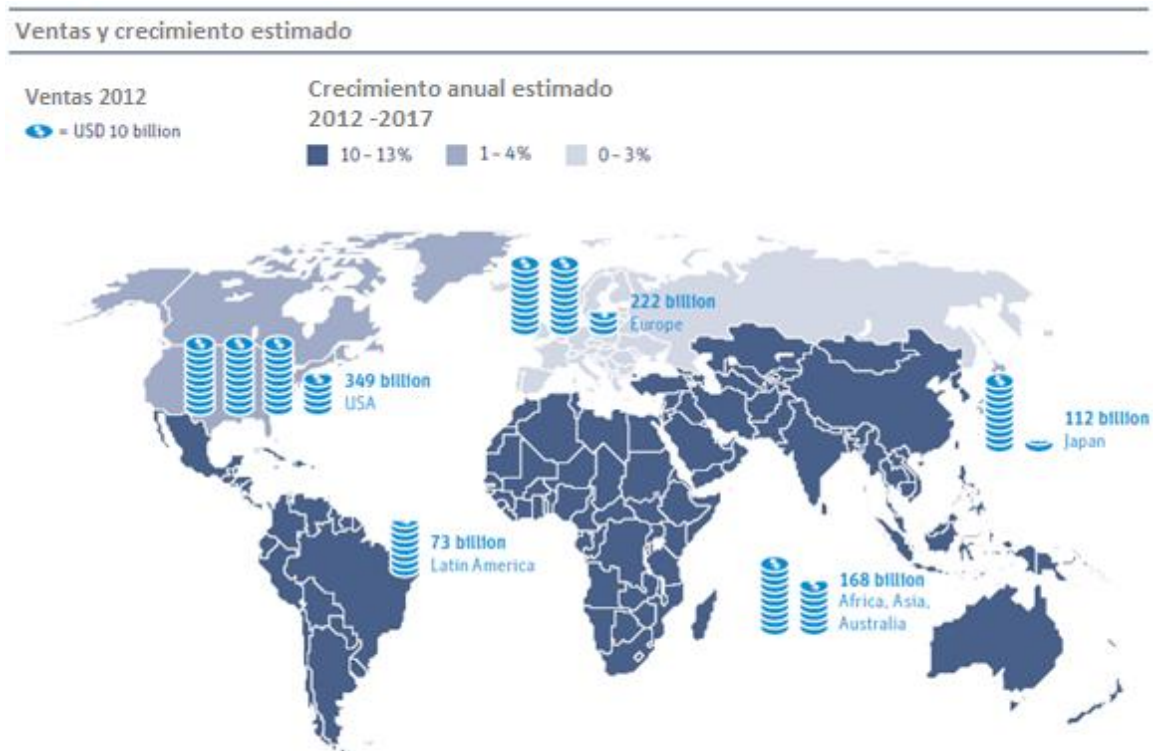


FIGURA 1. Volumen de negocio (2012) y crecimiento estimado de la industria farmacéutica (Fuente: IMS Health, VFA)

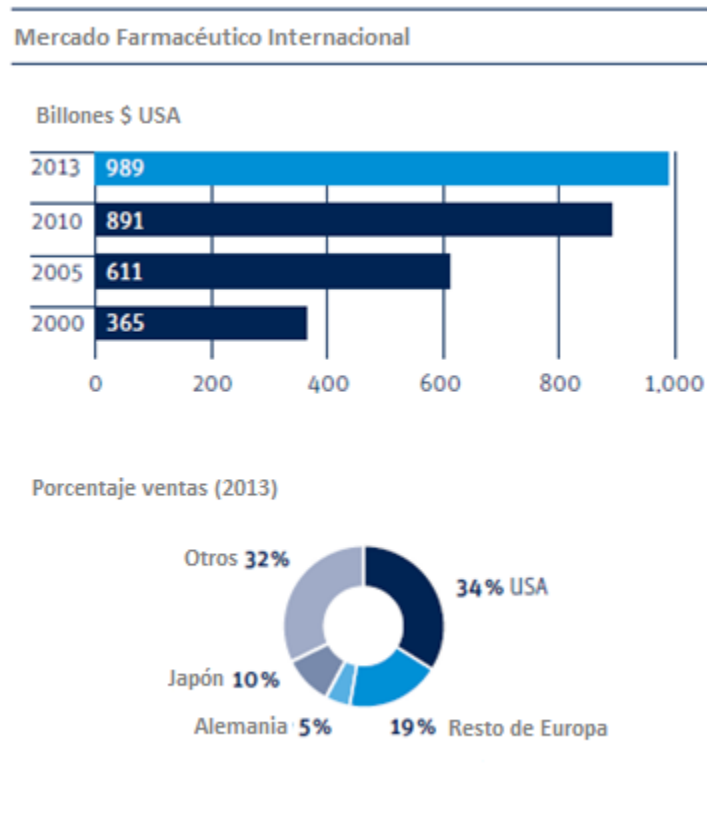


FIGURA 2. Volumen del mercado farmacéutico internacional (Fuente: IMS Health, VFA)

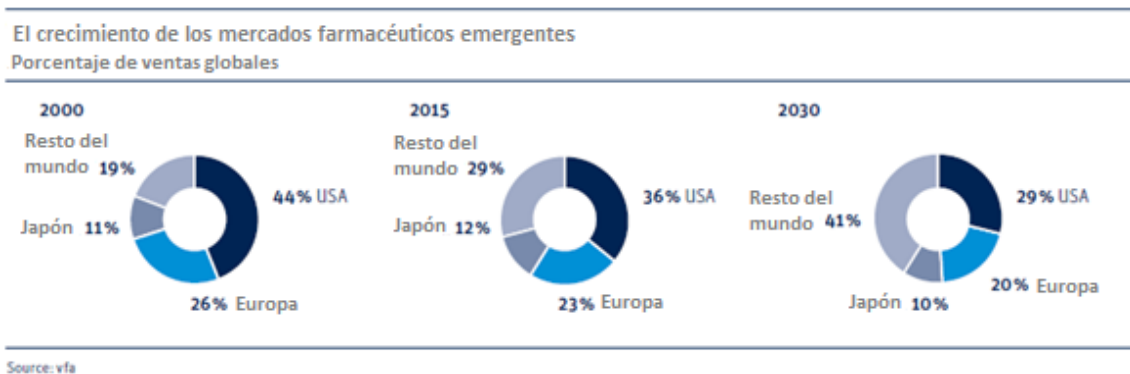


FIGURA 3. Industrias farmacéuticas emergentes, datos de mercado y previsiones (Fuente: IMS Health, VFA)

De las figuras 2 y 3, una lectura que se puede hacer es que para el año 2030 la industria farmacéutica seguirá creciendo con toda probabilidad, y que casi el 50% del volumen de negocio se repartirá entre los EEUU y Europa, frente al 70% del año 2000.

En España, la producción de medicamentos está en la primera posición en el ranking de producción de bienes de alta tecnología (Farmaindustria, 2015, p.3). Representan casi el

27 % del total de la producción industrial de bienes de alta tecnología en España y el 2 % de toda la producción industrial del país.

Los medicamentos fueron el quinto producto más exportado desde España en 2014. Evaluando los datos de exportaciones en el período entre 2000 y 2014, el conjunto de las exportaciones multiplicó su valor por 1'9 (no llegaron a duplicarse), pero el valor de las exportaciones de productos farmacéuticos desde España se multiplicó por cinco en el mismo intervalo de tiempo.



FIGURA 4. Valor de las exportaciones de España (2000) (Fuente: Farmaindustria a partir de datos de Secretaría de Estado de Comercio)



FIGURA 5. Valor de las exportaciones de España (2014) (Fuente: Farmaindustria a partir de datos de Secretaría de Estado de Comercio)

3.2. Contaminantes emergentes

Durante décadas, la comunidad científica se ha centrado en estudiar los contaminantes químicos cuya presencia en el medio ambiente está o ha estado regulada en distintas legislaciones. En los últimos años, sin embargo, el desarrollo de nuevos métodos de análisis ha permitido detectar la presencia de otros contaminantes, potencialmente peligrosos, denominados como emergentes.

Se definen como contaminantes desconocidos hasta el momento o que no eran reconocidos como tales, cuya presencia en el medio ambiente no tiene por qué ser nueva pero sí la preocupación ante las posibles consecuencias de ésta. Son compuestos de los que se sabe poco sobre su presencia e impacto en el medio debido a una disponibilidad nula o limitada de métodos para su análisis, por lo que no han sido incluidos en regulaciones y normativas. El desarrollo de diferentes técnicas, como por ejemplo la cromatografía líquida junto con espectrometría de masas (LC-MS), permite hoy en día la detección de concentraciones muy bajas, en el rango de partes por billón o incluso partes por trillón.

Otra característica de estos compuestos es que por su elevada producción y consumo además de su continua introducción en el ambiente, no necesitan ser persistentes para provocar efectos negativos. La principal vía de entrada de estos contaminantes al medio ambiente se produce a través de aguas residuales de tipo doméstico e industrial, residuos de plantas de tratamiento, efluentes hospitalarios, actividades agrícolas y ganaderas y tanques sépticos.

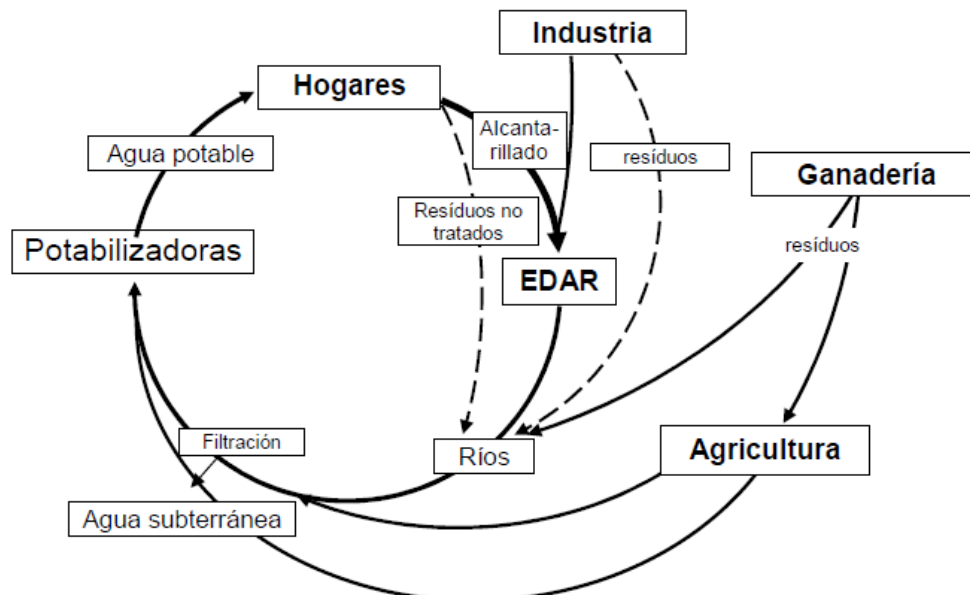


FIGURA 6. Ciclo del agua (Fuente: Damià y López)

Dentro de los contaminantes emergentes se encuentran multitud de productos de uso diario con aplicaciones tanto domésticas como industriales. A raíz de las investigaciones realizadas en años recientes, algunos de estos contaminantes ya se han incluido en la lista de sustancias prioritarias en el agua, como es el caso de algunos retardantes de llama o de un tipo de detergentes. Compuestos como los pesticidas ya se contemplaban en las legislaciones sobre el agua, pero han cobrado mayor atención al descubrirse productos de degradación tóxicos. En el caso de los detergentes perfluorados o los fármacos, la concepción del riesgo que supone su presencia para el medio ambiente es reciente, y los datos para valorar su impacto aún son escasos.

Entre los contaminantes emergentes que mayor atención precisan (debido a la falta de datos ambientales y ecotoxicológicos, de métodos para su análisis y a las posibles consecuencias de su presencia en el medio ambiente) se pueden enumerar los siguientes tipos:

- Retardantes de llama bromados
- Cloroalcanos
- Pesticidas polares
- Compuestos perfluorados
- Fármacos
- Drogas de abuso
- Metabolitos y/o productos de degradación de productos de las otras clases

3.3. Los productos farmacéuticos como contaminantes

En las últimas dos décadas, múltiples informes han señalado a los fármacos como un nuevo tipo de contaminantes del medio ambiente. Son los contaminantes emergentes cuyo uso está más extendido y que más aumenta.

Las características que presentan los distinguen de los contaminantes químicos industriales convencionales (Cortacans, Hernández, Del Castillo, Montes y Hernández, 2006):

- Son compuestos con moléculas grandes y químicamente complejas, pero que varían enormemente en cuanto a peso molecular, funcionalidad, estructura y forma, entre otras características.

- Son moléculas polares con más de un grupo ionizable, donde el grado de ionización y sus propiedades dependerán del pH de la solución.

- Se diseñan para ser persistentes, que puedan mantener su estructura química el tiempo suficiente para ejercer su efecto terapéutico. Por ejemplo, Cortacans y otros (2006) hablan de tiempos de permanencia de 1 año para fármacos como ciclofosfamida, sulfametoxazol o naproxeno y de varios años para el ácido clofibrico. Por tanto, se pueden acumular hasta llegar a alcanzar niveles biológicamente activos.

- Una parte considerable, en torno al 30% son lipofílicos, se disuelven en grasas pero no en agua. Esto les permite pasar a través de las membranas de las células y actuar en su interior. Una vez entran en los cuerpos de agua, pasan a la cadena alimenticia.

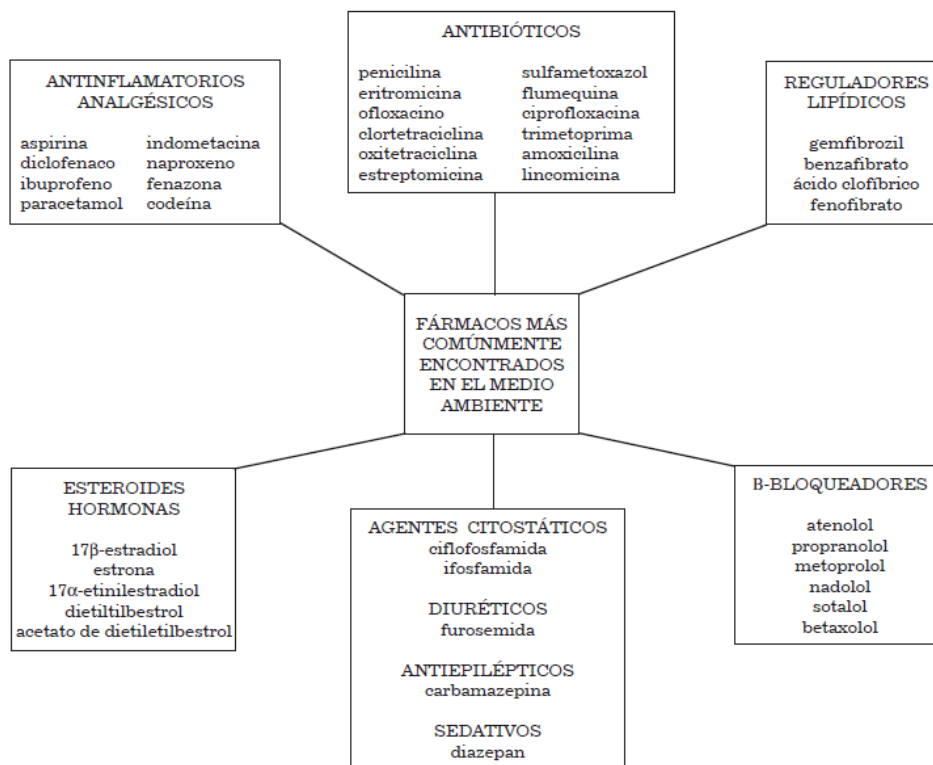


FIGURA 7. Productos farmacéuticos más habituales en el medio ambiente (Fuente: Quesada, Jáuregui, Wilhelm y Delmas, 2009)

Los fármacos entran al medio ambiente a través de distintas vías. Puede ser a través de la excreción y metabolización por parte de los pacientes en hospitales, centros médicos u hogares, o por la incorrecta gestión de los medicamentos caducados. También pueden introducirse a través de efluentes residuales de procesos de manufactura o por derrames accidentales durante la fabricación o distribución.

Las disposiciones legales acerca de las buenas prácticas en la fabricación, junto al hecho de las mejoras en tratamiento de efluentes residuales y el alto coste de los principios activos (que implica que incluso las pérdidas pequeñas son costosas) hacen que las emisiones de fármacos al ambiente se consideren despreciables, salvo caso de accidente, al menos en industrias totalmente establecidas en países desarrollados. A lo largo de los últimos años, grandes compañías del sector han incluido el tratamiento de residuos como parte de su sistema de gestión, para mejorar su rendimiento en los campos de la salud, seguridad y sostenibilidad.

Nguluka, Ocheke y Odumosu (2011) sostienen que las industrias farmacéuticas en países en vías de desarrollo suponen una fuente importante de vertido de fármacos al medio

ambiente. Otros autores (Hirsch, Ternes, Haberer y Kratz, 1999) también señalan a las compañías como responsables de la presencia de fármacos en el medio, pero puntualizan que son casos más reducidos frente a la entrada masiva producida por el consumo humano y animal.

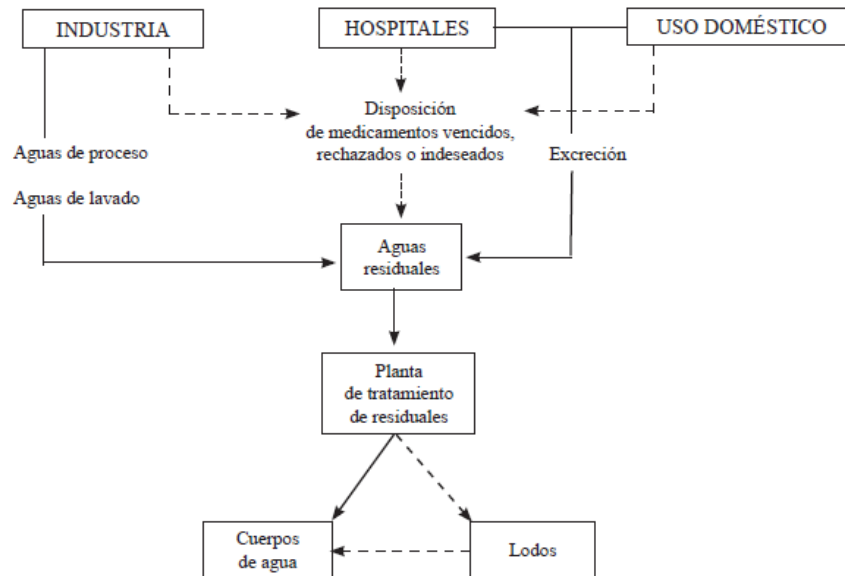


FIGURA 8. Vías de entrada de medicamentos al medio ambiente (Fuente: Quesada y otros, 2009)

Se conoce poco en general acerca de los efectos ecotoxicológicos de los fármacos sobre los distintos organismos tanto acuáticos como terrestres. Los primeros son objetivos particularmente importantes, ya que se encuentran expuestos a los fármacos a través de las aguas residuales durante toda su vida. Sí que se conocen datos de ecotoxicidad aguda para un gran número de medicamentos, pero dichos datos resultan insuficientes a la hora de abordar la cuestión de los efectos medioambientales, y por consiguiente, la evaluación de riesgos y peligros.

Los principales problemas que plantean los fármacos se pueden resumir en:

- Son compuestos bioactivos, por lo que tienen posibilidades de provocar efectos potenciales en los seres vivos.
- Su uso global es cada vez mayor, y en consecuencia, también su entrada al medio ambiente.
- Actualmente se usan cientos de medicamentos de forma regular y simultánea, por lo que podrían darse efectos desconocidos hasta el momento de interacción y sinergia entre ellos.
- No existen datos acerca de los efectos de la exposición constante de pequeñas dosis a largo plazo sobre los ecosistemas acuáticos.

3.4. Antibióticos

Según numerosos autores y estudiosos, los antibióticos son de los fármacos que más preocupación suscitan y los que mayor estudio precisan. El consumo de fármacos en países de la Unión Europea se cifra en toneladas anuales, y los más usados (entre ellos los antibióticos) se emplean en cantidades parecidas a las de los pesticidas. Wise (2002) estima el consumo mundial de antibióticos anual entre 100 y 200 toneladas.

En un sentido amplio, un antibiótico es un agente quimioterapéutico que inhibe o impide el crecimiento de microorganismos, como bacterias, hongos o protozoos (Kümmerer, 2009). Los primeros que se obtuvieron eran de origen natural, como las penicilinas a partir del hongo *Penicillium* o la estreptomicina. Actualmente se obtienen a partir de síntesis químicas o por modificación química de compuestos de origen natural.

Muchos antibióticos son moléculas relativamente pequeñas, con pesos moleculares menores de 1000 Da. Se pueden agrupar en función de su estructura química o de su mecanismo de acción. Los diferentes sub-grupos que se pueden encontrar son β -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos o sulfonamidas, entre otros.

Suelen ser moléculas complejas, que poseen distintos grupos funcionales dentro de la misma molécula. En consecuencia, bajo diferentes condiciones de pH los antibióticos pueden ser neutros, catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos. Sus propiedades físico-químicas y biológicas, tales como $\log P_{OW}$, comportamiento de absorción, fotoreactividad y actividad antibiótica pueden cambiar con el pH.

Según Kümmerer (2009), las emisiones de fármacos de las plantas de producción no resultan tan de menor importancia como se piensa. Se menciona que en algunos países de Asia, las concentraciones de algunos compuestos muy específicos en efluentes llegan al nivel de varios mg/L (Larsson, de Pedro y Paxeus, 2007). Kümmerer (2009) también afirma que en países desarrollados se dan casos de plantas de fabricación que influyen en la concentración de antibióticos en aguas residuales, poniendo como ejemplo el caso visto en una planta de tratamiento de aguas residuales de Oslo.

De todos los fármacos estudiados, el motivo por el que los antibióticos tienen mayor prioridad es su impacto en el desarrollo de bacterias resistentes, junto con la toxicidad en ecosistemas y la salud pública.

Actualmente, el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos supone un importante reto para el control de infecciones a nivel global (Wang, He y Hu, 2015).

En un artículo de La Vanguardia del 17 de noviembre de 2015 se afirma que unas 25000 personas mueren al año en Europa debido a infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos (unas 700000 en todo el mundo, según otro artículo de El País

del 23 de octubre de 2015), y se estima que para 2050 las muertes al año por el mismo problema podrían situarse en torno a 10 millones de personas.

La continua exposición de la población bacteriana a los antibióticos, incluso en concentraciones pequeñas, conlleva la aparición y subsistencia de bacterias resistentes. Dicha resistencia debería remitir una vez las bacterias dejen de estar expuestas al agente antibacteriano en cuestión.

Aunque los efectos terapéuticos de los antibióticos cuando se usan como medicina son conocidos, los efectos sobre la población y la fauna de la continua ingestión en agua y comida de trazas de antibióticos se han empezado a estudiar recientemente. No hay duda que concentraciones superiores resultado de la acumulación poseen un impacto sustancial sobre la salud humana y en el medio, a través de una exposición constante.

Los niveles reportados de antibióticos pueden frenar la capacidad de descomposición del suelo, ejercer sus posibles efectos genotóxicos, causar daño ecológico a los organismos y afectar al medio local y ecosistemas (Chen y Zhou, 2014), indicando la importancia de considerar efectos inesperados más allá de la resistencia antibacteriana.

La mayor parte de las medidas actuales para controlar el problema de la resistencia antibacteriana se basan en una mayor farmacovigilancia y en la reducción del consumo de antibióticos.

Desde la década de los noventa, la EEA ha considerado este asunto como un problema de importancia emergente. Cada vez más investigaciones y consejos de expertos han recalcado la necesidad de tratar el tema de los vertidos de sustancias farmacéuticas al medio ambiente, en especial a través de las aguas residuales.

El Consejo de Estocolmo en 2003 realizó una clasificación en base a la potencialidad del peligro ambiental, y una evaluación del riesgo ambiental de numerosas sustancias farmacéuticas basándose en los datos que aportaron los propios fabricantes. Se estableció priorizar los productos farmacéuticos no perjudiciales para el medio ambiente, y también tratar de influir en la industria para impulsar el desarrollo de productos farmacéuticos más ecológicos, ya sea prolongando la vida media de las patentes o incorporando una “evaluación de riesgo ambiental” como parte del proceso de aprobación de los fármacos.

En 2003 entra en vigor el Protocolo específico para COP, dentro del ámbito de la Comisión Económica de Naciones Unidas para Europa. La Unión Europea establece por su parte un marco jurídico común sobre COP en el Reglamento (CE) n° 850/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo para llevar a la práctica las disposiciones del Convenio de Estocolmo y del Protocolo de COP del Convenio de Ginebra de contaminación atmosférica transfronteriza.

España inicia en enero de 2005 la elaboración de su Plan Nacional de Aplicación del Convenio de Estocolmo y del Reglamento (CE) n° 850/2004 (PNA). Recientemente, en abril de 2013 se publica una actualización del PNA.

3.5. Técnicas de tratamiento y eliminación

El control de los fármacos desde la fuente, la segregación de aguas contaminadas sospechosas de llevar estos productos, el desarrollo de nuevos tratamientos de eliminación y la mejora de los sistemas de tratamiento existentes son algunos de los caminos a seguir para disminuir la presencia de productos farmacéuticos en el medio (Quesada y otros, 2009).

A continuación se enumeran algunos de los posibles tratamientos aplicables a la eliminación de fármacos en aguas residuales (García-Gómez, Górtares-Moroyoqui y Droguí, 2011):

Tratamientos fisicoquímicos

Dentro de los tratamientos fisicoquímicos para eliminar contaminantes emergentes se tienen procesos tradicionales de tratamiento de aguas, como la coagulación, floculación, cloración u oxidación. Sin embargo, por sí solos resultan insuficientes para eliminar compuestos farmacéuticos (Gil, Soto, Usma y Gutiérrez, 2012). Los procesos de oxidación por ozono y cloración se plantean como una posibilidad, pero al reaccionar con diferentes productos químicos se pueden generar subproductos de efectos desconocidos (García-Gómez y otros, 2011). La adsorción por carbón activo, aunque eficaz, tiene el problema de que el adsorbente se agota rápidamente en este caso, y el proceso de regeneración es demasiado costoso.

Tratamientos biológicos

Tratamientos convencionales tales como filtros biológicos o sistemas de lodos activados pueden convertir diversos compuestos orgánicos en biomasa que luego se separan con clarificadores, pero no sucede lo mismo con moléculas como los contaminantes emergentes. En general, los tratamientos biológicos sólo eliminan una pequeña parte del rango de contaminantes emergentes, en particular los polares (Gil y otros, 2012).

Tratamientos avanzados

Dentro de esta categoría entran diversos procesos. Por un lado están los procesos con membranas que emplean gradientes de presión como fuerza impulsora: microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración y osmosis inversa.

Por otro lado hay procesos combinados, como los biorreactores con membrana, que emplean un proceso de degradación biológico con una separación a través de ultrafiltración. Sin embargo, existen pocos artículos en que se describe el comportamiento de contaminantes emergentes durante este tratamiento.

También se encuentran los procesos de oxidación avanzada, donde se generan radicales hidroxilo en suficiente cantidad para oxidar gran parte de los químicos complejos presentes en aguas residuales.

3.6. Tecnología de membranas

Un proceso de membranas se trata de un proceso de separación en el que la membrana, una barrera selectiva que se interpone entre dos medios fluidos, permite que unos determinados componentes pasen de un medio a otro y que otras especies queden retenidas, debido a las diferencias en las propiedades físicas y químicas entre la membrana y los componentes que la atraviesan. Los componentes que pasan a través de la membrana constituyen la corriente de permeado, y los que no pasan, la corriente de rechazo.

El transporte a través de la membrana ocurre como resultado de una fuerza impulsora que actúa sobre los componentes en el alimento. Puede estar provocada por gradientes de presión, concentración, potencial eléctrico o temperatura.

La eficiencia de una membrana viene determinada por dos parámetros, su **selectividad** y el **flujo** a través de la membrana, denominado comúnmente como **flux** de permeado. La selectividad se refiere a las especies que la membrana permite pasar, y el flux es el volumen que atraviesa la membrana por unidad de área y tiempo.

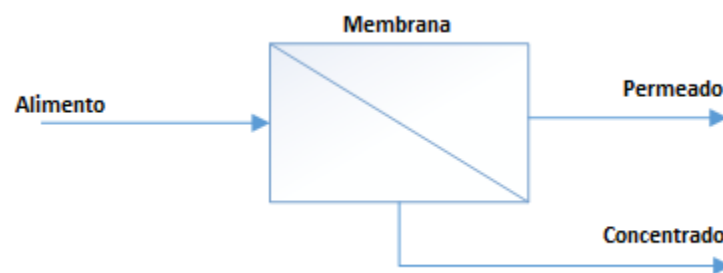


FIGURA 9. Esquema del proceso de membrana

Según el objetivo deseado en la separación con membranas, la corriente de interés puede ser el concentrado, el permeado o ambas. Los tres principales objetivos al separar con membranas son:

- **Concentrar:** El concentrado es la corriente de interés. Se quiere aumentar la concentración de una especie poco concentrada en el alimento retirando el disolvente, que formará el permeado.
- **Purificar:** Depende de que corriente contenga las impurezas a eliminar interesará una u otra.
- **Fraccionar:** Separar una mezcla con dos o más especies deseadas, por lo que tanto concentrado como permeado son de interés.

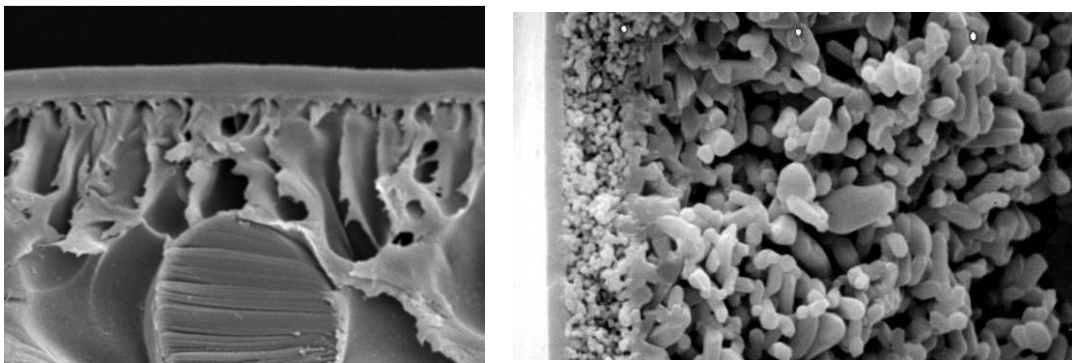
3.6.1. Clasificación membranas

Las membranas pueden clasificarse de acuerdo a diferentes criterios:

Naturaleza. Según su origen, una membrana puede ser **sintética** o **biológica**.

Material. En función del tipo de material, las membranas serán **orgánicas** o **inorgánicas**. Las orgánicas se fabrican con polímeros o mezclas de éstos, mientras que las inorgánicas (también denominadas cerámicas o minerales) se elaboran principalmente con óxidos de circonio y aluminio. La gran mayoría de las membranas comerciales son de material polimérico, pero en los últimos años ha aumentado el uso de membranas cerámicas especialmente en procesos de microfiltración y ultrafiltración donde se requiere estabilidad térmica y resistencia al solvente (Baker, 2004).

Estructura. La estructura de una membrana puede ser **simétrica/isotrópica** o **asimétrica/anisotrópica**. Si es simétrica, la estructura es muy similar a lo ancho de la membrana, mientras que las asimétricas poseen dos capas: Una fina capa superficial que prácticamente determina el comportamiento de la membrana, y una capa porosa interior mucho más gruesa, que sirve como soporte mecánico.



**FIGURA 10. Microfotografías de estructuras de membranas.
A. Membrana orgánica asimétrica. B. Membrana inorgánica.**

Porosidad. Otro criterio de clasificación según Raventós y Duarte sería la porosidad de la membrana. De acuerdo a dicho criterio la clasificación sería:

- Porosas. Poros de tamaño entre 5 nm a varias micras. Las membranas de microfiltración y ultrafiltración entran en este rango.
- Microporosas. Tamaño de poros entre 1 y 5 nm de diámetro. Los efectos de carga de las partículas influyen más en la separación que los efectos de tamaño de las partículas.
- No porosas. Tamaño de poros inferior a 1 nm de diámetro

Proceso de aplicación. Depende del proceso requerido, también será conveniente usar un determinado tipo de membrana. La fuerza impulsora, el estado físico de las distintas fases que intervienen y el tamaño de las especies a separar determinan el proceso y la membrana adecuada.

Las membranas pueden ser para microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, ósmosis inversa, diálisis, electrodiálisis, pervaporación y separación de gases.

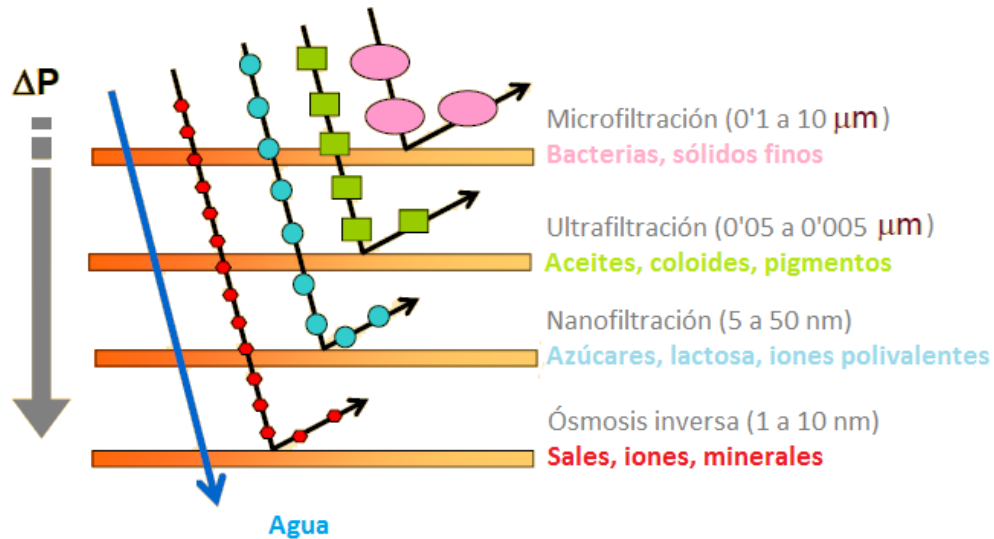


FIGURA 11. Clasificación de los procesos de membranas que emplean gradientes de presión como fuerza impulsora (Fuente: Iborra, 2010)

3.6.2. Ensuciamiento y polarización por concentración

La principal desventaja de los procesos de membrana son los fenómenos de ensuciamiento. Afectan al comportamiento de las membranas, disminuyendo el flujo de permeado según avanza el tiempo en condiciones de trabajo de ΔP constante, y suponen otra resistencia al transporte transmembranal al obstruir los poros e impedir el paso de partículas que podrían hacerlo.

El grado en que ocurran dichos fenómenos dependerá de la disolución alimento y del proceso que se emplee. Para procesos de membranas donde la fuerza impulsora es un gradiente de presión, el flujo convectivo que atraviesa la membrana se expresa como:

$$J_V = \frac{\Delta P}{\mu \cdot R_T} \quad (1)$$

Donde ΔP es la diferencia de presión existente entre ambos lados de la membrana, R_T la resistencia total del proceso y μ la viscosidad del fluido. En una situación ideal sólo se tendría resistencia hidrodinámica debido a la membrana (R_M), pero las moléculas se acumulan cerca de la superficie de la membrana, generando una zona de concentración

de solutos y ejerciendo resistencia (R_{pc}). Si la concentración de solutos es suficientemente elevada puede llegar a formarse una capa gel, a la cual se asocia otra resistencia (R_g). La adsorción (R_{ads}) y la obstrucción de poros (R_{bp}) también generan resistencia, de forma que la ecuación (1) quedaría de la siguiente manera:

$$J_V = \frac{\Delta P}{\mu \cdot (R_M + R_{pc} + R_g + R_{bp} + R_{ads})} \quad (2)$$

La polarización por concentración es otro fenómeno de ensuciamiento, basado en la formación de gradientes de concentración en los fluidos que están a ambos lados de la membrana. Se debe a diferentes velocidades de permeado de los componentes del alimento. En la parte del permeado, la concentración de soluto que permea crece, al tiempo que en la capa contigua de la superficie de la membrana la concentración disminuye progresivamente. Esto se traduce en una reducción del flux de permeado y de la selectividad de la membrana.

En UF, los coeficientes de difusión para los solutos (macromoléculas) tienen valores reducidos, por lo que las concentraciones de sólidos rechazados son grandes y se forma una capa gel sobre la superficie de la membrana de forma que se reduce el flux de permeado.

El ensuciamiento provoca una disminución constante del flux de permeado, y se manifiesta como una acumulación de componentes del alimento en la membrana. Este fenómeno se da más frecuentemente en membranas porosas, como las de microfiltración y ultrafiltración (Mulder, 1996). Hay varios factores que influyen en el ensuciamiento de la membrana. Las propiedades de ésta, como su tamaño de poro, tipo de superficie e hidrofiliidad, la concentración del soluto o los parámetros de operación.

3.6.3. Protocolos de limpieza

Se aplican protocolos de limpieza con el propósito de eliminar la materia depositada tanto en la superficie como en el interior de la membrana, de forma que la vida útil de la membrana se vea lo menos alterada posible.

En función del módulo con el que se cuenta, la membrana y el tipo de contaminante, se recomendará un método de limpieza u otro. Cómo métodos más destacables están:

- Limpieza hidráulica. Cambios de presión y variaciones en la dirección del flujo.
- Limpieza química. El tipo de limpieza más habitual, usando los productos químicos más adecuados.

3.7. Fundamentos de ultrafiltración

La ultrafiltración (UF) es un proceso de membrana que permite separar macromoléculas y partículas pequeñas de tamaño comprendido entre 0'05 a 0'005 μm , operando con diferencias de presiones comprendidas entre 0'5 y 5 bar (Iborra, 2010).

Se emplea un proceso de UF cuando se requiere concentrar y separar macromoléculas, filtrar y clarificar disoluciones sin añadir coagulantes ni floculantes o desinfectar sin necesidad de añadir desinfectantes.

La variación de los parámetros del proceso afecta al flux de una determinada manera. Dicha influencia se resume en la siguiente tabla:

TABLA 2. Influencia de parámetros de proceso sobre flux y otras consideraciones (Fuente: Iborra, 2010)

Parámetro	Influencia sobre flux al aumentar	Otras consideraciones sobre el parámetro
Viscosidad	Disminuye	Dependiente de otros parámetros: pH, factor de concentración (FC), temperatura, velocidad de operación.
Concentración de alimento	Disminuye	Cuando aumenta la concentración de alimento, el FC es mayor y el flux de permeado decrece.
Turbulencia	Aumenta	Influencia de la relación entre el n° de Reynolds (Re) y el coeficiente de transferencia de masa es mayor en régimen turbulento.
Temperatura	Aumenta	Suele trabajarse a la máxima temperatura soportada por la membrana y la alimentación.
Presión	Aumenta	Si aumenta la presión en exceso, el flux ya no depende de ésta.

3.7.1. Parámetros de caracterización y transporte

Como se ha dicho anteriormente, la membrana se caracteriza por dos parámetros principalmente: El flux de permeado (J_p) y su selectividad, expresada bien por su índice de rechazo (R) o el factor de separación (α). Para diluciones consistentes de un solvente (agua generalmente) con un soluto, es más conveniente expresar la selectividad en términos de rechazo o retención respecto al soluto (Mulder, 1996).

$$J_p = \frac{\text{Volumen recogido}}{\text{tiempo} \cdot \text{área}_{\text{memb}}} = \frac{Q_p}{A_m} \quad (3)$$

$$R(\%) = \frac{(C_{alimento} - C_{permeado})}{C_{permeado}} \cdot 100 \quad (4)$$

Donde Q_p es el caudal de permeado y A_m el área de la membrana.

Otros parámetros característicos serían el índice de recuperación (η), el factor de concentración (FC) y el factor de reducción de volumen (FRV):

$$\eta = \frac{Q_{permeado}}{Q_{alimento}} \quad (5)$$

$$FC = \frac{C_{rechazo}}{C_{alimento}} \quad (6)$$

$$FRV = \frac{Q_{alimento}}{Q_{rechazo}} \quad (7)$$

Siendo C la concentración del fármaco en la corriente correspondiente y Q el caudal.

Katchalsky y Kedem desarrollaron un modelo matemático para determinar parámetros de transporte de las membranas y describir su comportamiento selectivo. De su teoría se obtiene que para una membrana compuesta semipermeable hay un flux de permeado total (J_p) debido a la fuerza impulsora, y un flux de soluto que atraviesa la membrana (J_s) atribuido a las posibles imperfecciones y al fenómeno de difusión. Las expresiones son:

$$J_p = K \cdot (\Delta P - \Delta \pi) \quad (8)$$

$$J_s = B \cdot \Delta C = B \cdot (C_{alimento} - C_{permeado}) \quad (9)$$

El parámetro **K** es la permeabilidad de la membrana al disolvente, en $L/(m^2 \cdot atm \cdot h)$, y el parámetro **B**, permeabilidad del soluto, en $L/(m^2 \cdot h)$.

($\Delta P - \Delta \pi$) es la diferencia de presión existente entre ambos extremos de la membrana, expresada en atm, y **ΔC** es el gradiente de concentración de soluto entre el alimento y el permeado. En el caso de la UF, se puede considerar despreciable el aumento de presión osmótica de la disolución al estar trabajando con macromoléculas.

$$J_p = K \cdot \Delta P$$

El flux total y el flux de soluto se relacionan mediante la siguiente ecuación:

$$J_s = J_p \cdot C_{permeado} \quad (10)$$

El rechazo también puede expresarse de la siguiente manera

$$R = 1 - \frac{C_{permeado}}{C_{alimento}} \quad (11)$$

Igualando las ecuaciones 9 y 10, operando y sustituyendo en 11 se obtiene:

$$R = 1 - \frac{B}{(J_p + B)} = \frac{J_p}{(J_p + B)} \quad (12)$$

La ecuación 12 se puede expresar como:

$$\frac{1}{R} = 1 + B \cdot \frac{1}{J_p} \quad (13)$$

Se obtiene una expresión a partir de la cual se obtiene el parámetro B si se representa la inversa del índice de rechazo (R^{-1}) en función de la inversa del flux ($1/J_p$). A partir de la ecuación 8 se puede obtener el parámetro de transporte K, representando flux (J_p) frente a la diferencia de presión ($\Delta P - \Delta \pi$).

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental en planta piloto de ultrafiltración seguido posteriormente por un análisis estadístico para determinar el óptimo de pH y la concentración inicial de medicamento en el agua residual, con el fin de diseñar una instalación que permita recuperar medicamentos de una corriente residual de una industria farmacéutica con un caudal estimado de 100 m³/día, puesto que este tipo de industria trabaja con procesos discontinuos en los que intervienen productos de alto valor añadido.

4.1. Antibióticos

TABLA 3. Propiedades de los fármacos escogidos para el estudio

Compuesto	Sulfametoxazol	Triclosan	Trimetoprima
Fórmula	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	C ₁₂ H ₇ O ₂ Cl ₃	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃
Peso molecular (g/mol)	253,28	289,54	290,32
Densidad (g/cm³)	1,462	1,490	1,252
Punto de fusión (°C)	166-169	55	199-203
pKa	1,6 - 5,6	7,9	7,2
Log K_{ow}	0,89	4,76	0,91
Carga (pH=7)	-1	0	+1
Solubilidad (mg/mL)	Agua = <1 Etanol = 23 DMSO = 51	Agua = 12 Altamente soluble en metanol, cloroformo, DMSO y acetona	Agua = 0,4 Etanol = 2,6 Metanol = 12,1 Cloroformo = 22,2 DMSO = 50
Propiedades	Antibiótico bacteriostático	Antibacteriano, conservante, fungicida y biocida	Antibiótico bacteriostático

Sulfametoxazol

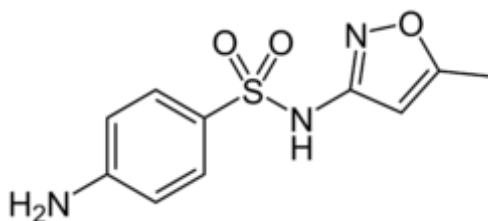


FIGURA 12. Molécula de sulfametoxazol

Es un antibiótico bacteriostático tipo sulfonamida. Además de su uso principal contra cepas bacterianas, también se emplea en el tratamiento de infecciones urinarias, de la

toxoplasmosis y la sinusitis. Es uno de los antibióticos más empleados, por detrás de las penicilinas.

Se utiliza habitualmente en una combinación con trimetoprima en una relación 5:1, conocida como cotrimoxazol.

Trimetoprima

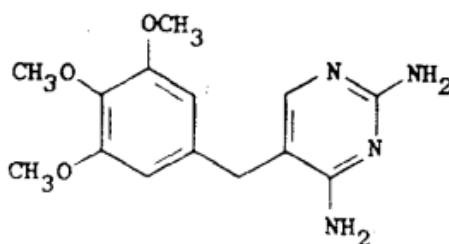


FIGURA 13. Molécula de trimetoprima

Antibiótico bacteriostático de uso casi exclusivo para el tratamiento de infecciones urinarias. Es más liposoluble que el sulfametoxazol, tiene un mayor volumen de distribución, por lo que se utiliza en menor proporción junto a este en el cotrimoxazol.

Forma parte de la Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS, y también su combinación el sulfametoxazol.

Triclosan

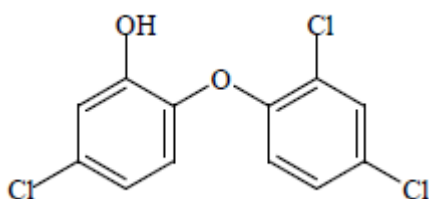


FIGURA 14. Molécula de triclosan

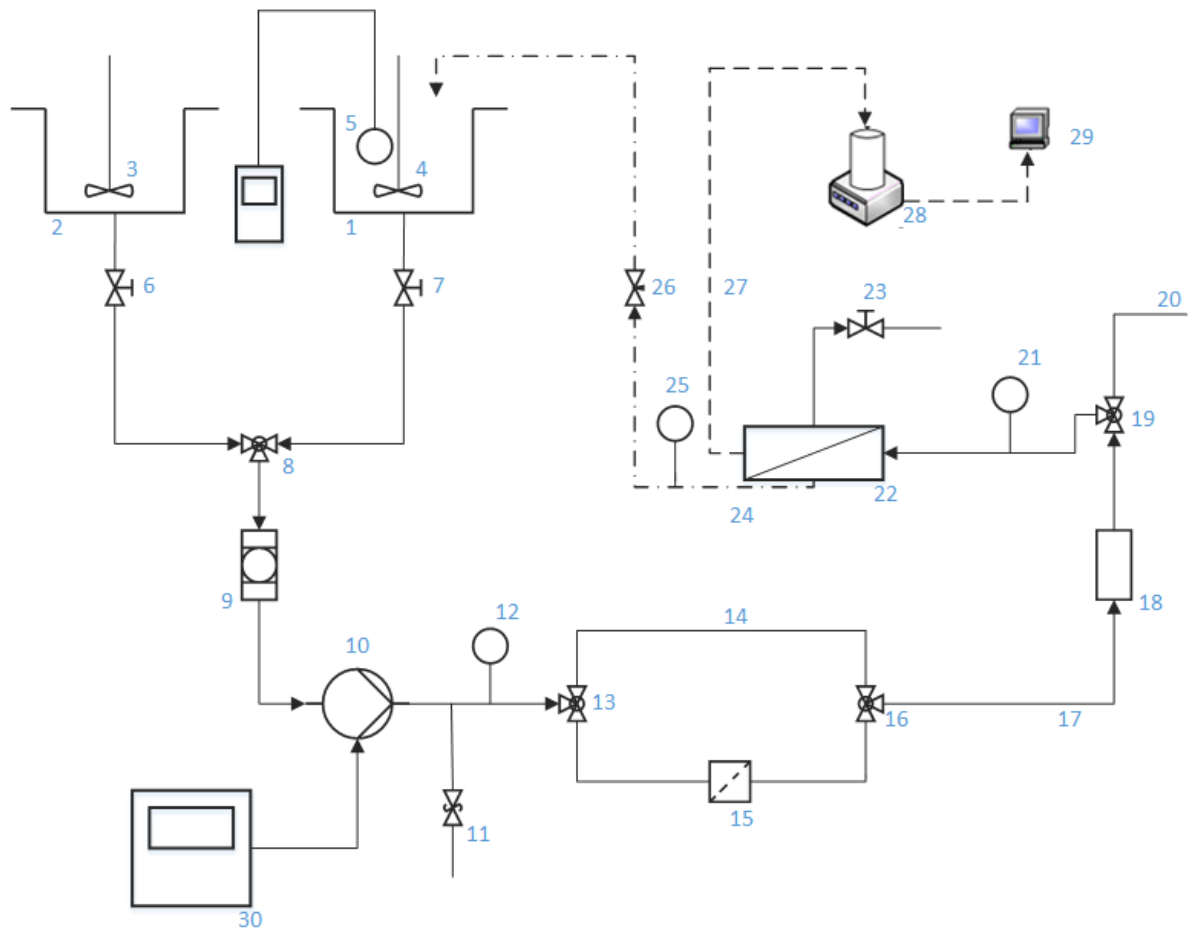
El triclosan se usa como agente antibacteriano y bactericida en un amplio número de artículos de consumo en todo el mundo. Se emplea en productos de higiene personal como pastas de dientes, enjuagues bucales, jabones antibacterianos, cosméticos, desodorantes, cremas y productos de primeros auxilios. También se aplica sobre objetos domésticos como utensilios de cocina, equipo informático, vestimenta, ropa de cama, pavimento, pintura, filtros de aire y juguetes.

4.2. Planta piloto de ultrafiltración

Para el estudio del comportamiento de membranas inorgánicas cerámicas se emplea la planta piloto de la figura adjunta (Figura 15), correspondiente al diagrama de la figura 16.



FIGURA 15. Planta piloto de ultrafiltración para ensayos con membranas inorgánicas (Departamento de Ingeniería Química y Nuclear, UPV)



- | | | |
|----------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| 1. Tanque de alimento | 11. Válvula de alivio | 24. Corriente rechazo |
| 2. Tanque de limpieza | 12, 21, 25. Manómetro | 26. Válvula de rosca |
| 3,4. Agitador | 14. Bypass (limpieza) | 27. Corriente permeado |
| 5. Termómetro | 17. Corriente alimento | 28. Balanza y bote recolector |
| 6,7. Válvula | 18. Caudalímetro | 29. Adquisición de datos |
| 8, 13, 16, 19. Válvula de 3 vías | 20. Salida a desagüe | 30. Cuadro de control |
| 9, 15. Filtro | 22. Módulo membrana | |
| 10. Bomba de pistones | 23. Pinza Hoffmann | |

FIGURA 16. Diagrama de la planta piloto de UF.

La planta, diseñada en el DIQN, se compone de los siguientes elementos (Anexo I):

- Grupo motor bomba de pistones modelo 3CP1140 de Cat Pumps.
- Tubo de Tami Industries, de acero inoxidable con capacidad para membranas cerámicas tubulares de 25mm de diámetro exterior y 600 mm de longitud Inside-Céram™.
- Caudalímetro Tecfluid Serie SC-250 de caudal máximo de 600 l/h.
- Filtro de tela modelo NW 18 de 25µm de Cintropur.
- Filtro de 100µm.
- Tanque de alimentación y tanque de limpieza
- Cuadro de control (Schneider)
- Agitador modelo RZR-1 de Heidolph Instruments, con varilla de pala plana.
- Manómetros de escala entre 0 y 6 bar con DN 63 y 1/4*Gas de Nuova Fima (2 de conexión inferior y 1 de conexión trasera).
- Válvula de rosca.
- Válvula de alivio.
- Válvulas de tres vías.

Además de estos elementos, la planta también presenta:

- Ordenador con software Balance Connection 4.0, de Kern.
- Balanza analítica de Kern modelo KB2400-2N.
- Termómetro HD 2307.0 RTD de Delta Ohm.
- PH-metro PH25+ de Crison Instruments S.A con S/N 323127.
- Cronómetro.

Todos los componentes de la planta piloto se sitúan sobre una estructura móvil de acero inoxidable, que soporta la instalación.

4.3. Otros equipos, materiales y reactivos utilizados

Además de la planta de ultrafiltración descrita en el apartado anterior, también se emplearon los equipos y materiales aquí referenciados:

Equipos:

- Nevera y congelador
- Balanza analítica con cubierta
- Planta de agua osmotizada
- Placa de agitación calefactora
- HPLC y espectrómetro de masas

Materiales:

- 54 Frascos con tapa graduados de 500 ml de polipropileno
- 2 Vasos de precipitado de 50 ml, para NaOH y HCl (Labbox)
- 2 Cuentagotas (Labbox)
- Jarra de plástico de 5 L (Kartell)
- Probeta de plástico de 250ml con tapón (Vitlab) para limpieza y almacenamiento de membrana
- 3 Matraces aforados de tipo A de 500 ml (Vidra Foc)
- Llave inglesa 702 (Acesa)
- Destornillador de punta de estrella
- Micropipeta variable entre 100-1000 μ L y 3 boquillas (Hirschmann)
- Pipeta de 10 ml (Prolab, México)
- Propipeta de goma con 3 válvulas (Brand)
- 4 Nueces dobles y 3 pinzas de 4 dedos (JP Selecta)
- Soporte de pie metálico
- Cucharilla – espátula metálica
- Vaso de precipitados de 25 ml
- Rotulador para vidrio
- Papel de aluminio
- Imán y varilla recoge-imanés
- Cartuchos Oasis HLB (Oasis)
- Filtros de jeringa de politetrafluoroetileno de 0,22 μ m (Análisis Vinicos)

Reactivos:

- Triclosan (Sigma-Aldrich / Fluka)
- Sulfametoxazol (Sigma – Aldrich / Fluka)
- Trimetoprim (Sigma – Aldrich / Fluka)
- HCl 37 % (Panreac)
- NaOH en lentejas (Panreac)

Aquí se muestran los tres medicamentos empleados en los ensayos para preparar las disoluciones alimento. También se han incluido otros dos reactivos, el ácido clorhídrico y el hidróxido sódico, con los que se ajustó el pH en las disoluciones alimento.

La información de seguridad pertinente referente a estos reactivos se puede encontrar en el Anexo II.

4.4. Membrana

Para los ensayos realizados se ha usado una membrana tubular para ultrafiltración de INSIDE CÉRAM™ (Tami Industries, Francia) cuyas especificaciones, proporcionadas por el fabricante, son las siguientes:

TABLA 4. Especificaciones de las membranas (Fuente: Tami Industries)

Soporte	TiO ₂
Diámetro exterior/interior	Ø 10 mm con 7 canales de 2 mm de diámetro hidráulico
Membrana	ZrO ₂ – TiO ₂
Cut-off	1 KDa
Longitud	254 mm
Área de membrana	0,0132 m ²
Presión de ruptura	> 80 bares
Presión de operación	10 bares máximo
Rango pH	2 – 14
Temperatura de proceso	< 250 °C
Esterilización por vapor	121 °C – 30'
Esterilización por oxidante	Si
Resistencia solvente	Insensible en MF-UF



Como protocolo de limpieza de la membrana se decidió mantenerla en la planta, haciendo circular agua osmotizada desde el tanque de limpieza durante 15 minutos en las mismas condiciones de operación de los ensayos (a TMP = 2 bar), antes de pasar a un nuevo ensayo.

4.5. Parámetros de operación

Para estudiar como de eficaz es el proceso de ultrafiltración en la eliminación de los tres fármacos propuestos se considerarán cuatro parámetros de operación en los ensayos.

4.5.1. Temperatura

Parámetro que afecta a la determinación del flux de permeado, ya que ésta se hace considerando para todos los parámetros (densidad y viscosidad) que la planta piloto se encuentra a una temperatura ambiente de 25 °C. También cabe considerar que a medida que avance el ensayo, la temperatura se incrementará ligeramente por el efecto del rozamiento. Según aumenta la temperatura, la densidad del agua es menor, por lo que se obtiene más permeado.

Se toman valores de temperatura para distintos tiempos de los ensayos mediante un termómetro (Delta Ohm), tanto en los de permeabilidad como en los ensayos con

medicamentos. De esta forma se han podido corregir los valores de flux obtenidos en los ensayos, a través de la tabla de coeficientes de temperatura (Anexo III).

4.5.2. Flux de permeado

Parámetro empleado para realizar el seguimiento del permeado. Se mide automáticamente cada minuto mediante la balanza analítica, la cual está conectada a un ordenador con el software Balance Connection 4.0. Dicho software da la posibilidad de anotar automáticamente en un documento de Excel la masa en gramos de la corriente permeado que se va acumulando a cada minuto. Para obtener la masa real de permeado en el intervalo de un minuto se toma la diferencia de masa de ese minuto con la del anterior. A partir de dicha masa real, y conociendo la densidad del agua líquida a 25 °C (997'05 g/L), se calcula el volumen recogido. Luego, con ese volumen y la diferencia de tiempos correspondiente se calcula el caudal de permeado. Para tener el flux de permeado se divide el caudal obtenido entre el área efectiva de la membrana (Tabla _). Por último se realizan las correcciones necesarias en función de la variación de temperatura, como se ha mencionado en el anterior apartado.

4.5.3. PH

El pH se emplea como medida de la acidez o alcalinidad en una disolución. Una de las razones para escoger este parámetro es que se ha demostrado en numerosas experiencias la influencia que tiene sobre el comportamiento de varios procesos. Francisco Javier Rodríguez Vidal, en su libro "Procesos de potabilización del agua e influencia del tratamiento de ozonización" menciona que la ultrafiltración es dependiente del pH.

De cara a realizar el posterior estudio, era necesario mantener el parámetro de pH constante en las disoluciones alimento preparadas en el experimento, por lo que se empleó un pH-metro (Crison Instruments) en los ensayos para saber cuándo convenía ajustarlo.

4.5.4. Índice de rechazo

Para detectar este parámetro se usa un equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography, HPLC). La técnica de la HPLC consiste en la separación de los componentes de una mezcla en función de las interacciones entre las sustancias analizadas (analitos) y la columna cromatográfica. Un líquido, la fase móvil, circula en contacto con un sólido o líquido o inmiscible, la fase estacionaria. Al introducir la mezcla de analitos en la corriente de fase móvil, cada uno avanzará a lo largo de la columna con una velocidad variable en función de su afinidad con las fases. Esto se

traduce a que cada sustancia recorrerá la columna en un tiempo diferente, produciéndose de esta forma la separación.

El equipo de cromatografía precisa de un detector acoplado, a escoger en función de las sustancias a determinar. Es preferible elegir un detector con una alta sensibilidad frente a todos los compuestos.

Para el análisis de las muestras obtenidas del presente experimento se empleó un equipo de cromatografía con un detector de espectrometría de masas, perteneciente al Laboratorio de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València.

4.6. Diseño de experimentos

Los modelos de diseño de experimentos son modelos estadísticos clásicos cuya finalidad es averiguar si unos determinados factores influyen en una variable de interés, y en caso de existir influencia, cuantificarla. La metodología se basa en la experimentación, de forma que según las condiciones en que se lleven a cabo los ensayos en laboratorio y de la precisión que se tenga, mayor o menor variabilidad habrá en los resultados.

Se plantea el diseño de experimentos para encontrar las condiciones experimentales óptimas (de pH y concentración inicial) y así maximizar las variables de interés (índice de rechazo y flux de permeado).

El programa estadístico escogido es el Statgraphics Centurion XV. Para el presente estudio se tienen 2 variables respuesta (índice de rechazo y permeado), y 3 factores experimentales (pH, compuesto y concentración inicial de compuesto).

Primero se especifica un rango de cobertura para cada factor (pH [4, 10], carga [-1, 1] y concentración [1, 1000],) y el número de niveles en los cuales se realiza el estudio, 3. El programa construye entonces una base de datos con las combinaciones de los diferentes niveles de las variables. No se aleatoriza el diseño, de modo que proporcione los valores ordenados.

	BLOQUE	[] inicial microgramos/L	pH	Compuesto	Flux permeado L/(m ² * h)	Índice rechazo %
1	1	1,0	4,0	-1,0		
2	1	500	4,0	-1,0		
3	1	1000,0	4,0	-1,0		
4	1	1,0	7,0	-1,0		
5	1	500	7,0	-1,0		
6	1	1000,0	7,0	-1,0		
7	1	1,0	10,0	-1,0		
8	1	500	10,0	-1,0		
9	1	1000,0	10,0	-1,0		
10	1	1,0	4,0	0,0		
11	1	500	4,0	0,0		
12	1	1000,0	4,0	0,0		
13	1	1,0	7,0	0,0		
14	1	500	7,0	0,0		
15	1	1000,0	7,0	0,0		
16	1	1,0	10,0	0,0		
17	1	500	10,0	0,0		
18	1	1000,0	10,0	0,0		
19	1	1,0	4,0	1,0		
20	1	500	4,0	1,0		
21	1	1000,0	4,0	1,0		
22	1	1,0	7,0	1,0		
23	1	500	7,0	1,0		
24	1	1000,0	7,0	1,0		
25	1	1,0	10,0	1,0		
26	1	500	10,0	1,0		
27	1	1000,0	10,0	1,0		

FIGURA 17. Diseño de experimentos.

La figura 17 muestra el diseño de experimentos con los ensayos a realizar: 27 ejecuciones en total, o 9 por medicamento. Para la columna de “Compuesto” se interpreta que -1 corresponde a sulfametoxazol, 0 a triclosan y 1 a trimetoprim, coincidiendo con la carga resultante para cada uno de ellos.

Una vez se hayan realizado los ensayos, con los valores de índice de rechazo y de flux de permeado determinados, se introducen en el programa manualmente. Con todos los datos ya obtenidos da comienzo el análisis del diseño. Se quiere obtener una optimización para cada compuesto, por lo que se deben realizar 6 análisis del diseño en total, o 2 por medicamento (índice de rechazo y flux de permeado).

En cada análisis interesa ver tanto el Gráfico de Superficie de Respuesta como el Diagrama de Pareto, los cuales se pueden mostrar desde Opciones Gráficas. También se quiere tener la ecuación de ajuste del modelo, dada en la opción de “coeficientes de regresión” en Opciones Tabulares.

El diagrama de Pareto es una herramienta de análisis gráfico para organizar datos en barras descendientes, estableciendo un orden de prioridades. El diagrama se basa en el principio de Pareto: “El 80% de los problemas pueden solucionarse eliminando el 20% de las causas que los provocan”, o de otra forma, se tienen muchos problemas poco o nada importantes frente a unos pocos de gran importancia. Los “pocos efectos pero importantes” se colocan a la izquierda en la gráfica, y a la derecha los “muchos pero

triviales”. En Statgraphics el gráfico se muestra con las barras en horizontal, por lo que arriba se sitúan los “pocos pero importantes” y abajo los “muchos pero poco influyentes”.

La función de la Gráfica de Superficie de Respuesta es optimizar la variable (o variables) de interés determinando cuáles son las condiciones óptimas de operación del sistema. Se representa a partir de la función del modelo, proporcionada mediante estimaciones, y puede ser sólida, con contorno o con una estructura de líneas.

Con los dos análisis de un mismo medicamento se pasa entonces a la Optimización de respuesta múltiple de los dos factores. El programa obtiene el óptimo maximizando ambos factores respuesta. El proceso es análogo para los otros dos medicamentos.

Así, se obtienen tres condiciones óptimas de concentración inicial y de pH, de forma que comparándolos se pueda estimar un óptimo global de la experiencia.

4.7. Procedimiento experimental

La parte experimental se realizará en la instalación piloto de ultrafiltración descrita en el apartado 4.2. Previo a realizar los ensayos cabe revisar las conexiones y componentes de la planta, y asegurarse de que todo funcione correctamente. El procedimiento experimental se ha dividido en tres partes, detalladas a continuación.

4.7.1. Permeabilidad

Se mide la permeabilidad de la membrana de 1 kDa para determinar el coeficiente de permeabilidad al agua (K) de dicha membrana. Posteriormente, este coeficiente se tomará como referencia frente a posteriores medidas de permeabilidad y evaluar así el ensuciamiento producido en la membrana.

El procedimiento supone aumentar progresivamente la fuerza impulsora del proceso de forma que al representar el flux de permeado frente a la presión transmembranal (TMP) se tenga una relación lineal, pasando por el origen de coordenadas. En caso de haber sólidos en suspensión, la relación podría no ser lineal.

Se toman valores de flux para cuatro TMP: 0,5, 1, 2 y 3 bares, teniendo así cuatro puntos para representar la recta mencionada.

Se opera de la siguiente forma: Un tanque de 25 L de agua osmotizada a la que recirculará la corriente de rechazo (como ya se ha mencionado, hay que comprobar previamente las conexiones), se conecta la planta piloto y se seleccionan las condiciones de caudal y velocidad de la bomba. A continuación se ajusta la válvula de rosca, observando los manómetros de entrada y salida del módulo de la membrana, de forma que la presión transmembranal sea de 0,5 bar. Se pone en funcionamiento el software Balance Connection 4.0 (Kern), de modo que automáticamente se obtienen valores de la masa de

permeado a cada minuto y se calcula de forma simultánea el flux (como se ha descrito en el apartado 4.5.2).

El flux de permeado irá estabilizándose a los pocos minutos, por lo que una vez han pasado 15 minutos se incrementa la TMP al siguiente valor. Se repite el proceso hasta haber transcurrido una hora tomando valores y por último se para la planta piloto.

Una vez se tienen todos los datos, se toma como valor de flux de permeado para cada TMP una media de los últimos 5 datos de flux. La pendiente de la recta de flux frente a TMP es el valor de permeabilidad inicial ($L/m^2 \cdot h \cdot bar$).

Multiplicando la permeabilidad por la TMP a la que se realizan los ensayos (2 bar en nuestro caso), se tiene el flux de agua (J_{water}) en ($L/m^2 \cdot h$), que es el mayor flux teórico que se puede alcanzar con esa membrana para esa presión de trabajo, ya que la presencia de sustancias ensuciará y obstruirá la membrana, obteniéndose un menor flux de permeado. Este flux de agua se considera por tanto el punto de referencia para ver el rendimiento que se puede obtener del proceso.

4.7.2. Ensayos a presión constante

Se realizan nueve ensayos para cada medicamento (siguiendo el diseño de experimentos realizado). Dentro de cada tanda se empieza por los ensayos de menor concentración, aumentando esta para cada una de las tandas. Dado que se trabaja con varias concentraciones iniciales de medicamento, las cantidades empleadas y los cálculos pertinentes se especifican en el Anexo IV.

Para garantizar la homogeneidad en las disoluciones matriz, a la hora de prepararlas se mantenían un tiempo prudencial en agitación (al principio casi 24 horas y luego intervalos mucho menores, en función del grado de solubilidad de cada uno de los compuestos). También se aplicaba una temperatura de 35 °C durante las primeras horas, manteniendo el matraz tapado con papel de aluminio de forma que la luz no incida sobre la disolución y evitar posibles efectos adversos. Una vez preparadas las disoluciones matriz se mantenían refrigeradas en nevera para evitar que sufrieran cambios.

El tanque alimento se llena con 25 litros de agua desionizada y se regula el pH a los valores deseados con las disoluciones de NaOH y HCl 0'1 N. Aun despreciando el volumen muerto en la planta piloto, la regulación del pH se hace con la planta en funcionamiento para que el agua esté en circulación y se homogenicen las condiciones, ya que de lo contrario el pH podría variar significativamente y se tendría que ajustar nuevamente con el ensayo puesto en marcha, lo que introduciría más error. Sin embargo, en el momento de introducir el medicamento en el tanque alimento la planta se mantiene parada.

Para las analíticas en que se determina el rechazo son necesarios 250 ml de muestra, por lo que se ha decidido recoger en torno a 400 ml de muestra de alimento y permeado en

los frascos graduados. Éstos se etiquetan y se mantienen en el congelador hasta el momento en que sean necesarios para realizar las analíticas.

Una vez extraída la muestra de alimento correspondiente, se revisa que el tubo de permeado esté vacío, y da comienzo el ensayo. Se anotan las condiciones iniciales de temperatura y pH, procurando mantenerlas constantes a lo largo de la experiencia.

Las condiciones de operación son TMP = 2 bar y Caudal = 300 L/h. Se recogen datos con el mismo software usado en la determinación de la permeabilidad durante un intervalo de tiempo cercano a 1 hora, considerando que para ese tiempo el flux de permeado se encuentra lo bastante estable.

Tras cada ensayo, se limpia la membrana tal y como se ha descrito previamente en el apartado 4.4, tomando también medidas de permeabilidad para comprobar cuanto se ha ensuciado la membrana y si queda limpia.

4.7.3. Analíticas para la determinación del rechazo

Las analíticas para determinar el rechazo se realizan en el Laboratorio de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Los fármacos se aíslan de los 250 ml de muestra mediante un cartucho Oasis HLB preacondicionado con 5 ml de agua ultrapura (Milli-Q) y 5 ml de metanol. Las muestras pasan a una velocidad de flujo de 10 ml/min a través de los cartuchos, los cuales luego se enjuagan con 5 ml de agua ultrapura y se secan al vacío durante 15 minutos. Los analitos retenidos se eluyen con 6 ml de metanol. El extracto se evapora con una corriente ligera de nitrógeno, y se reconstituye con 1 ml de mezcla de metanol y agua (25 % de metanol), filtrando con filtros de jeringa de politetrafluoroetileno para inyectarlo en el HPLC-MS/MS.

Para separar las muestras y determinar la concentración de principio activo en ellas se usa un equipo de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UHPLC) 1260 Infinity, junto a un espectrofotómetro de masas (MS/MS) Triple Quad 6410, ambos de Agilent Technologies. Las columnas analíticas del equipo de cromatografía son Kinetex 1.7 mXB-C18 de 60 x 2'10 mm de Phenomenex. Tras las analíticas se obtiene para cada una de las muestras de alimento y permeado la concentración de fármacos presentes (C_{alimento} y C_{permeado}), con lo que aplicando la ecuación _ se determinan los índices de rechazo de cada uno de los 27 ensayos.

5. RESULTADOS

En esta sección se muestran los resultados de los ensayos efectuados en el laboratorio con la planta piloto de UF.

5.1. Ensayos de ultrafiltración

TABLA 5. Índice de rechazo y flux de permeado de los ensayos con sulfametoxazol

Sulfametoxazol			
pH	Concentración inicial de fármaco ($\mu\text{g/L}$)	Flux de permeado $\text{L}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$	Índice de rechazo (%)
4	1	41'347	29'0
	500	42'656	25'7
	1000	44'649	23'8
7	1	44'496	29'8
	500	45'159	65'1
	1000	45'614	59'3
10	1	40'258	78'0
	500	47'066	89'5
	1000	43'811	88'5

TABLA 6. Índice de rechazo y flux de permeado de los ensayos con trimetoprima

Trimetoprima			
pH	Concentración inicial de fármaco ($\mu\text{g/L}$)	Flux de permeado $\text{L}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$	Índice de rechazo (%)
4	1	52'931	78'4
	500	74'321	81'7
	1000	54'998	82'2
7	1	53'334	24'0
	500	53'805	1'2
	1000	61'011	0'6
10	1	49'211	33'8
	500	47'700	9'5
	1000	51'679	8'3

TABLA 7. Índice de rechazo y flux de permeado de los ensayos con triclosan

Triclosan			
pH	Concentración inicial de fármaco ($\mu\text{g/L}$)	Flux de permeado $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$	Índice de rechazo (%)
4	1	65'914	0'6
	500	71'978	75'3
	1000	65'719	5'3
7	1	65'358	0'9
	500	79'038	73'9
	1000	60'793	1'2
10	1	56'021	46'0
	500	66'589	52'1
	1000	56'226	74'2

Las tablas 5, 6 y 7 resumen los valores de índice de rechazo y flux de permeado que resultan de cada ensayo realizado en la planta piloto. Estos resultados se obtienen tal y como se explica previamente en el apartado 4.7.

Por sí solos, estos resultados se muestran insuficientes para desarrollar una explicación satisfactoria.

Las siguientes gráficas que se presentan corresponden a la evolución del flux de permeado con el tiempo para cada experimento, según el medicamento y la concentración inicial con la que se introdujo en el proceso.

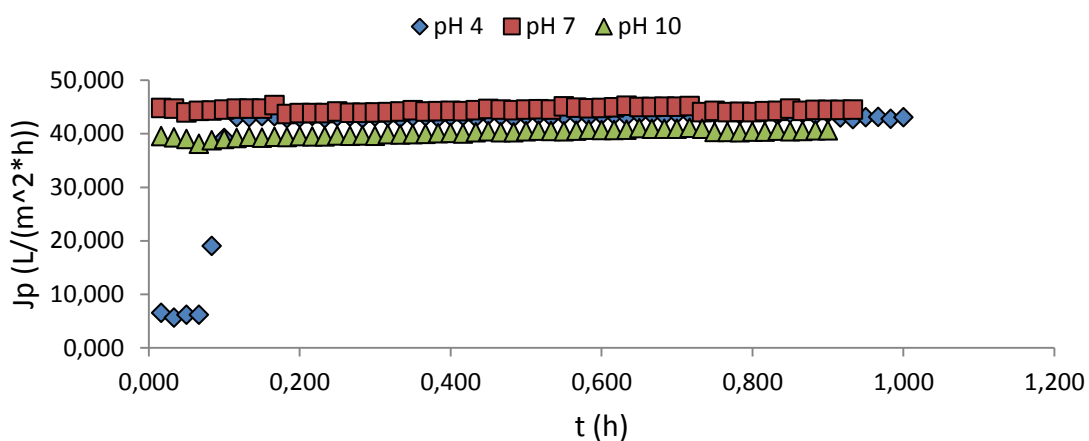


Gráfico 1. Flux de permeado frente a tiempo para sulfametoxazol con concentración inicial de $1 \mu\text{g/L}$

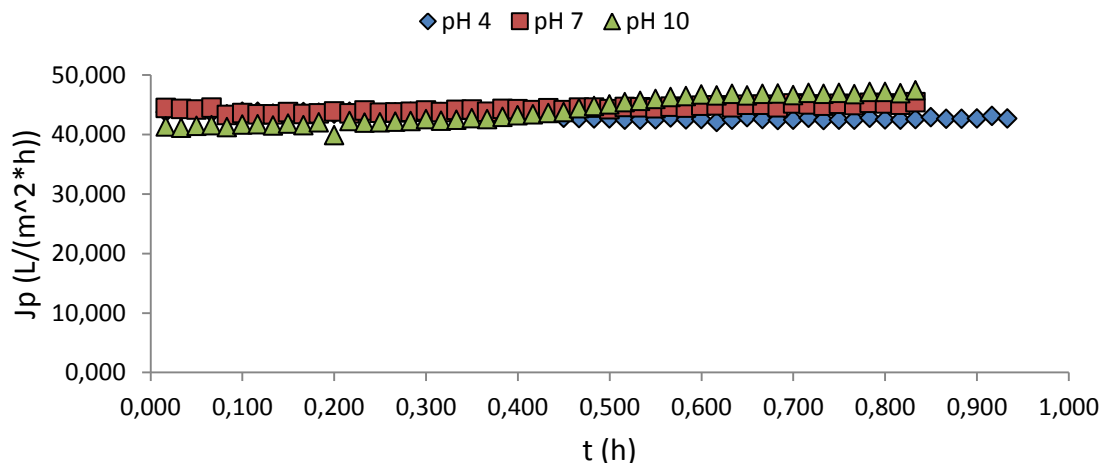


Gráfico 2. Flux de permeado frente a tiempo para sulfametoxazol con concentración inicial de 500 µg/L

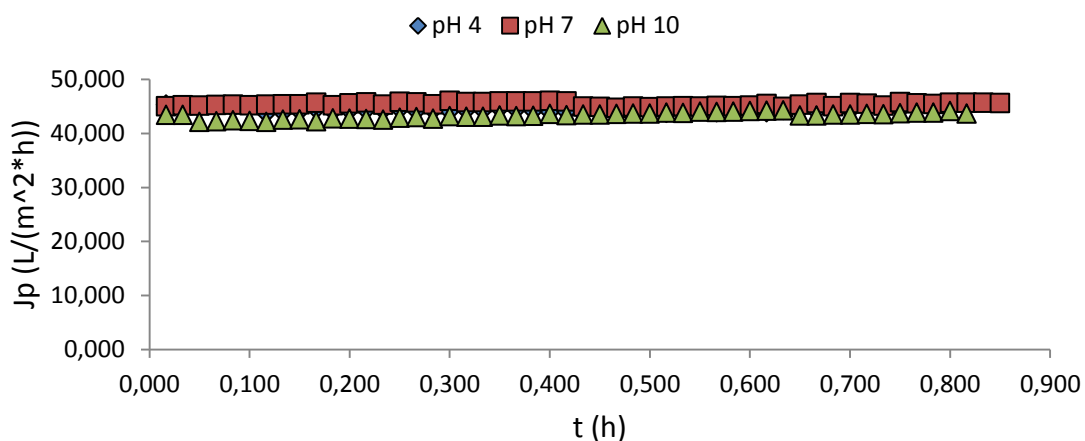


Gráfico 3. Flux de permeado frente a tiempo para sulfametoxazol con concentración inicial de 1000 µg/L

Para los gráficos 1, 2 y 3 se observa que el flux de permeado se mantiene prácticamente similar a lo largo de las experiencias para las tres concentraciones. La diferencia de presión es la misma en todas las experiencias, al igual que el tamaño de poro y la superficie de la membrana. La temperatura varía muy poco y además su efecto en el flux se ha minimizado mediante un factor de corrección. Por otro lado, el efecto de la viscosidad, en unas disoluciones en las que las concentraciones de alimento con las que se trabajan son muy bajas, puede considerarse despreciable.

A efectos prácticos se puede considerar que toda variación que pueda producirse en el flux de permeado vendrá dada por el ensuciamiento de la membrana al quedar retenidos en ella parte de los compuestos farmacéuticos.

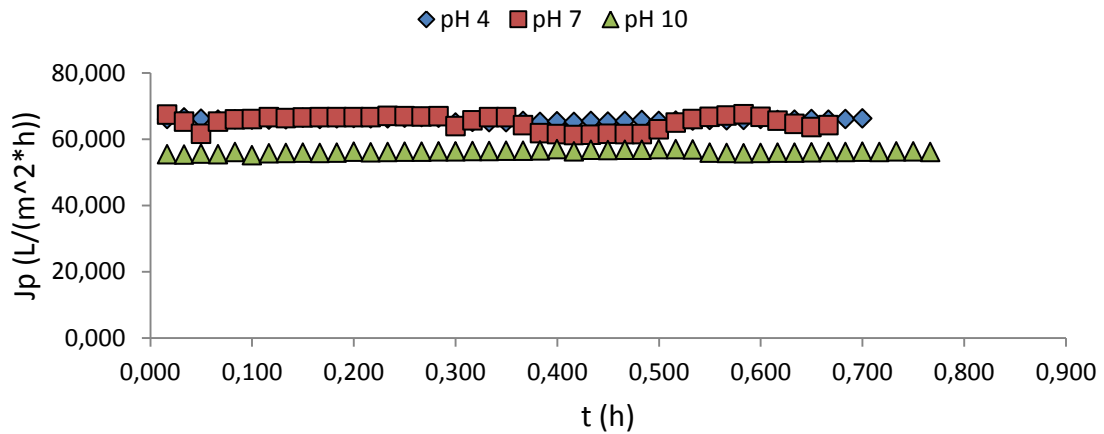


Gráfico 4. Flux de permeado frente a tiempo para triclosan con concentración inicial de $1 \mu g/L$

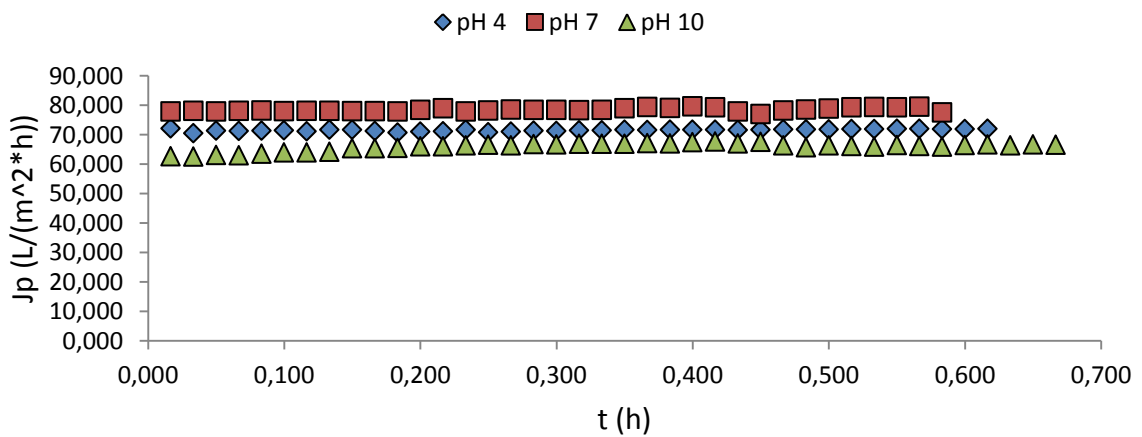


Gráfico 5. Flux de permeado frente a tiempo para triclosan con concentración inicial de $500 \mu g/L$

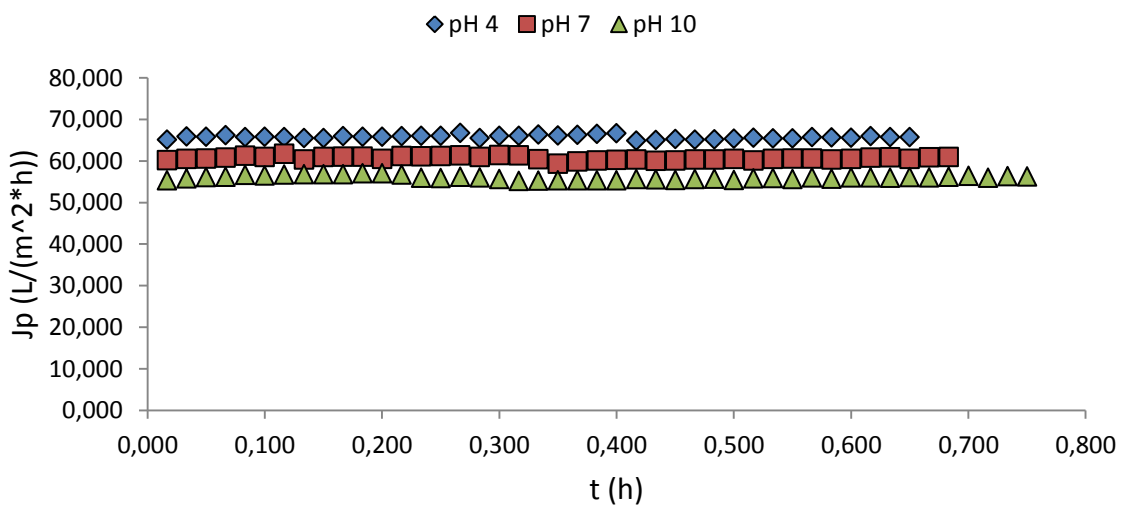


Gráfico 6. Flux de permeado frente a tiempo para triclosan con concentración inicial de $1000 \mu g/L$

En el caso del triclosan, se repiten las tendencias para el flux de permeado ya observadas en el caso del sulfametoxazol. El flux varía muy poco a lo largo de las experiencias, y se observa que el flux de permeado a pH 10 siempre es el que más bajo se mantiene.

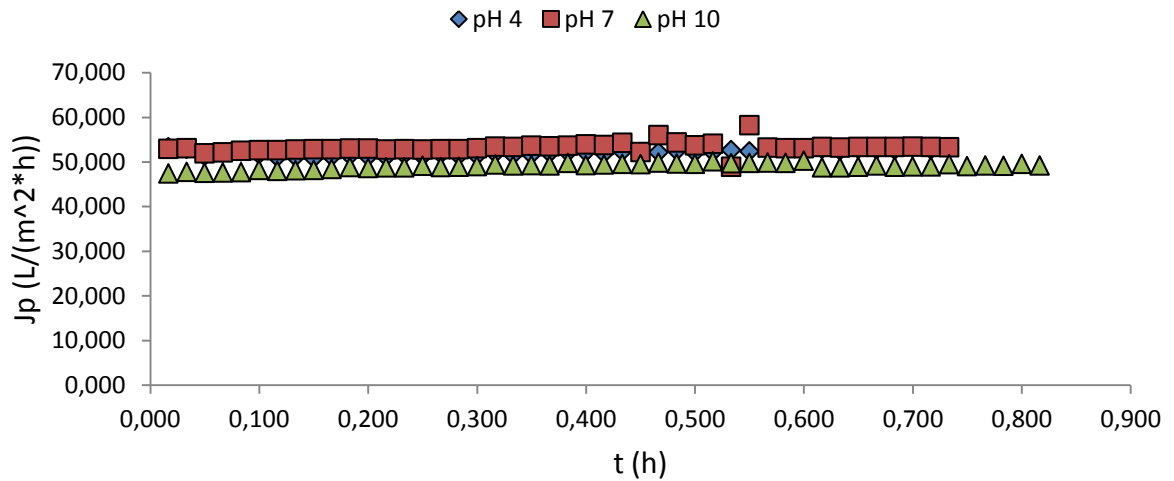


Gráfico 7. Flux de permeado frente a tiempo para trimetoprima con concentración inicial de 1 µg/L

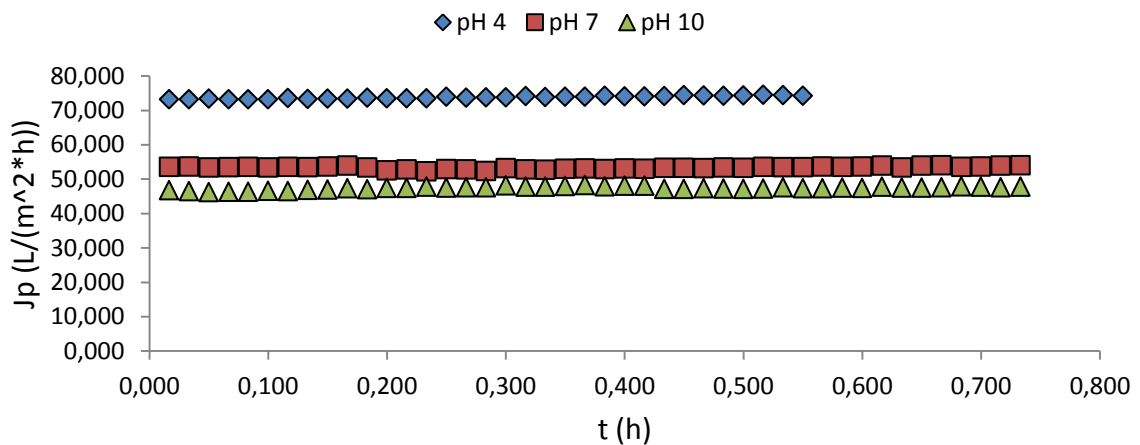


Gráfico 8. Flux de permeado frente a tiempo para trimetoprima con concentración inicial de 500 µg/L

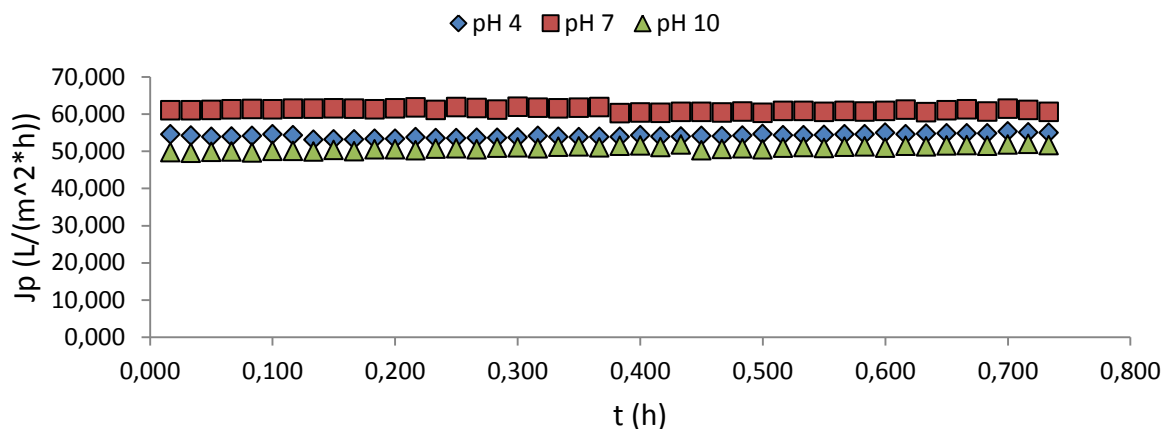


Gráfico 9. Flux de permeado frente a tiempo para trimetoprima con concentración inicial de 1000 µg/L

Para la trimetoprima nuevamente se observan variaciones muy leves del flux de permeado, obteniendo el flux correspondiente a pH 10 los valores más bajos para las tres concentraciones distintas.

5.2. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realiza para cada compuesto por separado. Mediante el programa Statgraphics se calculan los efectos de cada factor y las interacciones entre estos sobre cada variable respuesta.

Para evaluar la magnitud de la influencia de los efectos de los factores estudiados (concentración inicial de fármaco y pH) se analiza el diagrama de Pareto. Los efectos, situados en el eje de ordenadas, se ordenan de mayor a menor influencia, representada por una barra en valor absoluto sobre el eje de abscisas. La línea vertical en el diagrama, o límite de significación estadística, implica que todo efecto que la sobrepase es significativamente estadístico con un 95 % de probabilidad.

El signo del efecto (“+” o “-”) indica de qué forma afecta a la variable respuesta. Un signo positivo significa que la variable respuesta aumenta si lo hace el factor.

Las interacciones de los factores consigo mismos o con otros no se han considerado en el análisis.

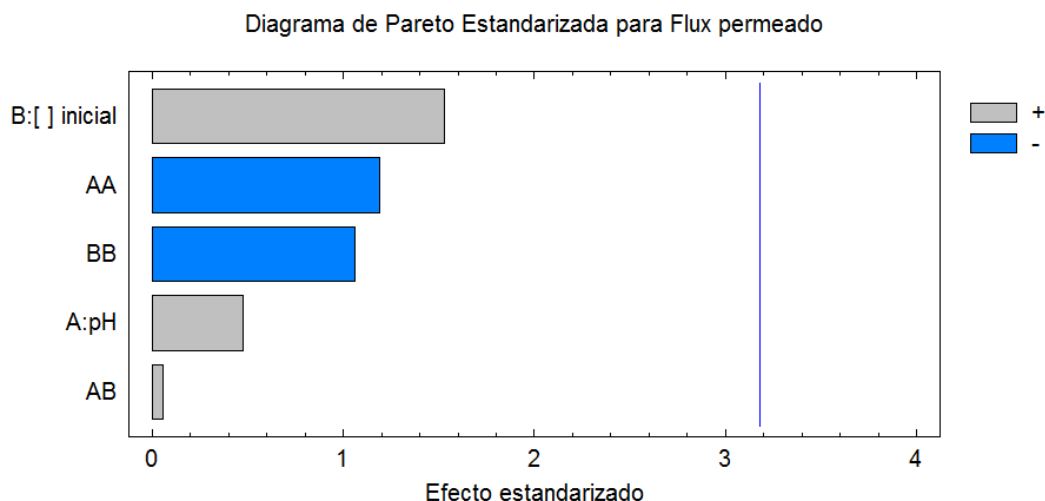


Gráfico 10. Diagrama de Pareto para flux de permeado de ensayos con sulfametoxazol

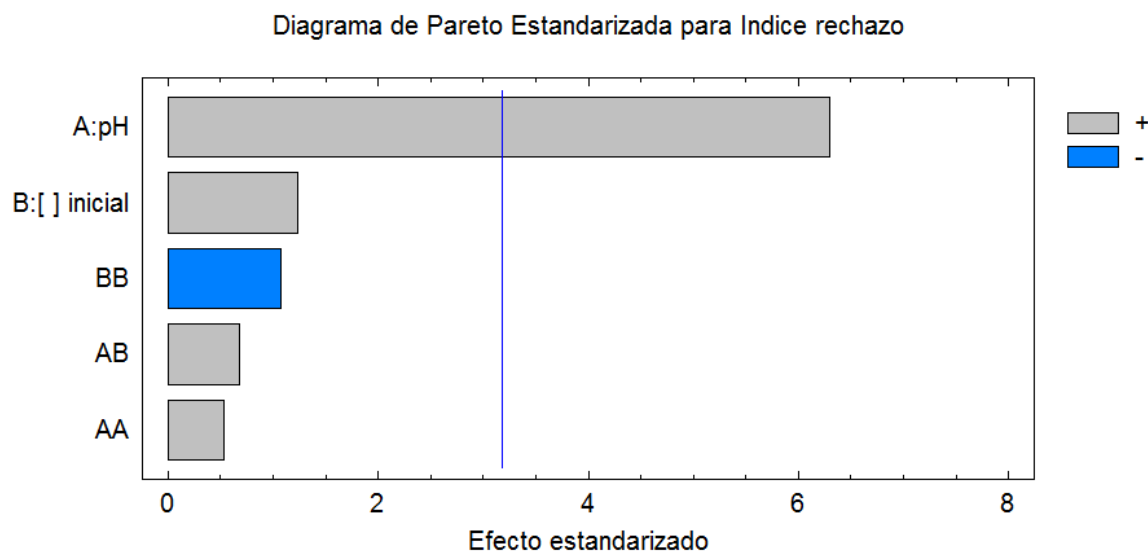


Gráfico 11. Diagrama de Pareto para índice de rechazo de ensayos con sulfametoxazol

El gráfico 10 muestra que ninguno de los efectos estudiados afecta de manera significativa al flux de permeado. Como se ha mencionado previamente, los parámetros que más afectan al flux de permeado (temperatura, presión, tamaño de poro de la membrana, viscosidad...) apenas han variado, o su efecto es prácticamente despreciable a este nivel. La concentración inicial es el parámetro de mayor peso en este caso, ya que a mayor cantidad de soluto, mayor probabilidad de saturar la membrana y reducir el flux de permeado. Sin embargo, para los pesos moleculares y el rango de concentraciones con los que se trabaja no se trata de un factor determinante.

Para el índice de rechazo, el gráfico 11 muestra al pH como efecto estadísticamente significativo de forma positiva, por lo que cuanto más básico sea el pH, mayor el índice de rechazo. Observando los resultados de la Tabla 5 se verifica que los resultados de índice de rechazo son los más altos a pH 10.

En el caso que nos ocupa de ultrafiltración con membranas cerámicas, el peso molecular del cut-off es considerablemente mayor que el peso molecular de los compuestos a retirar. Es decir, que el rechazo en función del tamaño no es el principal mecanismo de exclusión a considerar y que por tanto, las interacciones electrostáticas entre las cargas de la superficie de la membrana y los fármacos juegan un papel activo en el rechazo.

Los fármacos son compuestos cuyas propiedades fisicoquímicas dependen fuertemente de las condiciones de pH del entorno, lo cual afecta de forma significativa a sus interacciones con las membranas. Esta dependencia está relacionada con su valor de constante de disociación (pKa), la cual determina su estado iónico. Para valores de pH superiores al valor de pKa del compuesto éste se encontrará negativamente cargado, de lo contrario estará positivamente cargado, en estado neutro o en una mezcla de ambos.

El punto isoeléctrico de la membrana cerámica empleada se encuentra en torno a 6, resultando en una membrana que se encuentra cargada positivamente a pH 4 y negativamente cargada tanto a pH 7 como a pH 10.

El sulfametoxazol cuenta con un logaritmo de coeficiente de reparto octanol-agua ($\log K_{ow}$) de 0,89, lo que indica que es un compuesto hidrófilo, y un pKa de 5,6. A medida que aumente el pH, tanto la membrana como el sulfametoxazol se encontrarán más negativamente cargados, y el índice de rechazo del fármaco será mayor por las repulsiones electrostáticas entre fármaco y membrana. Además, al tratarse de un compuesto muy hidrofílico, un amplio número de moléculas de sulfametoxazol se encontrarán hidratadas. Los compuestos hidrofóbicos, por el contrario, no se encuentran hidratados, y son por tanto de menor tamaño que compuestos hidrófilos del mismo peso molecular (Van de Bruggen y otros, 2006).

Las ecuaciones correspondientes al modelo ajustado para el sulfametoxazol son:

$$Fl_{perm} = 46,156 + 0,828 \cdot pH + 2,658 \cdot []_o - 3,584 \cdot pH^2 + 0,124 \cdot pH \cdot []_o - 3,198 \cdot []_o^2$$

El estadístico R^2 indica que el modelo así ajustado explica 62,95 % de la variabilidad en Flux de Permeado.

$$Rec. = 57,206 + 59,170 \cdot pH + 11,6 \cdot []_o + 8,7 \cdot pH^2 + 7,848 \cdot pH \cdot []_o - 17,412 \cdot []_o^2$$

El estadístico R^2 indica que el modelo así ajustado explica 93,50 % de la variabilidad en Índice de Rechazo.

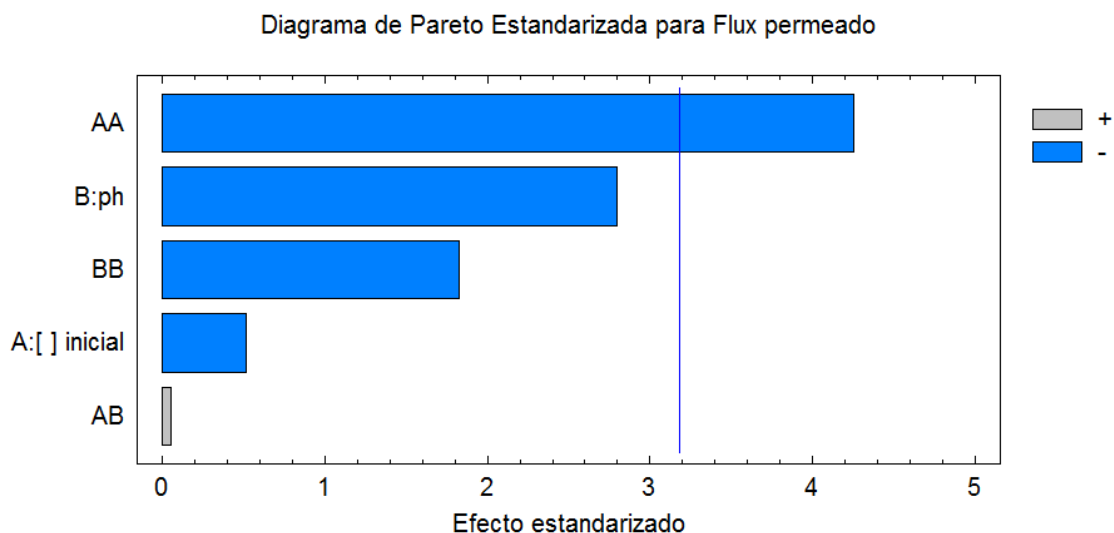


Gráfico 12. Diagrama de Pareto para flux de permeado de ensayos con triclosan

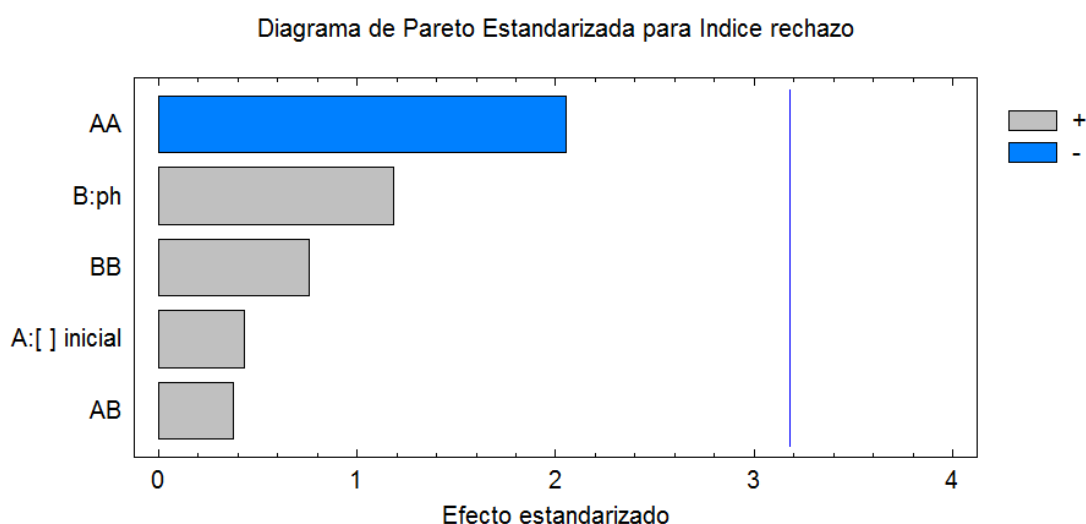


Gráfico 13. Diagrama de Pareto para índice de rechazo de ensayos con triclosan

Para el flux de permeado en el caso del triclosan, el único efecto significativo resulta ser un efecto de interacción de la concentración inicial consigo misma, lo cual no se considera para el presente análisis. El pH es el siguiente efecto de importancia, sin llegar al límite, y de forma negativa.

Para el índice de rechazo, ninguno de los efectos considerados resulta ser significativo. El triclosan cuenta con un $\log K_{ow}$ de 4,76, por lo que a diferencia del sulfametoxazol y la trimetoprima es un compuesto altamente hidrofóbico, y un pK_a de 7,9, superior a dos de los pHs a los que se efectuaban las pruebas. En el caso de un compuesto hidrofobo cuyo peso molecular es inferior al de la membrana y en situación de pH inferior a pK_a , Van de Bruggen y otros afirman que el rechazo observado se produce en parte por mecanismos de adsorción, y que se reduce al cabo del tiempo.

Las ecuaciones correspondientes al modelo ajustado para el triclosan son:

$$Fl_{perm} = 75,638 - 8,258 \cdot pH - 1,518 \cdot []_o - 9,310 \cdot pH^2 + 0,199 \cdot pH \cdot []_o - 21,725 \cdot []_o^2$$

El estadístico R^2 indica que el modelo, así ajustado, explica 90,7753% de la variabilidad en Flux de Permeado.

$$Rec. = 55,828 + 30,371 \cdot pH + 11,067 \cdot []_o + 33,833 \cdot pH^2 + 11,777 \cdot pH \cdot []_o - 91,478 \cdot []_o^2$$

El estadístico R^2 indica que el modelo, así ajustado, explica 68,4816% de la variabilidad en Índice de Rechazo.

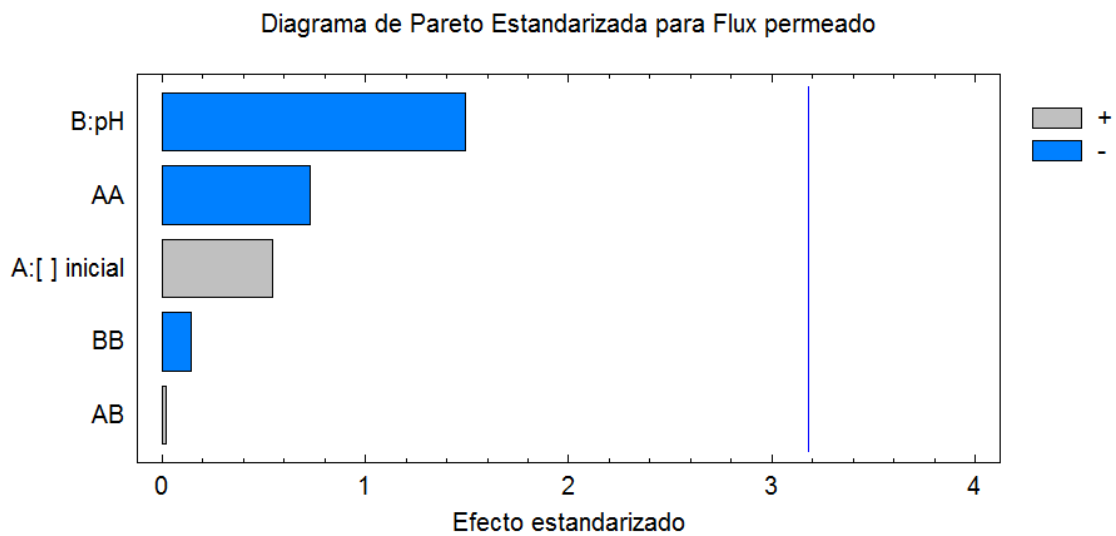


Gráfico 14. Diagrama de Pareto para flux de permeado de ensayos con trimetoprima

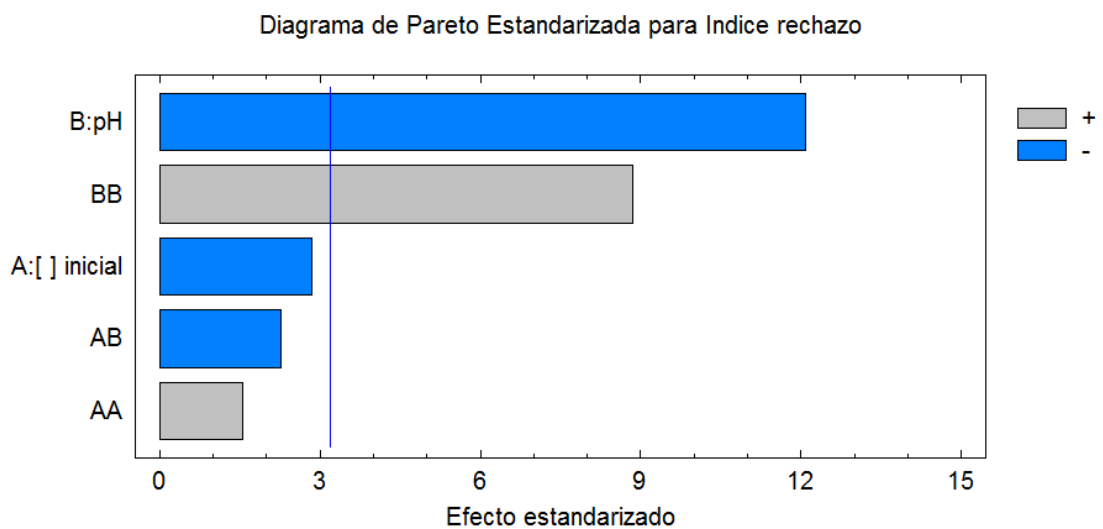


Gráfico 15. Diagrama de Pareto para índice de rechazo de ensayos con trimetoprima

El gráfico 14 muestra una vez más como ninguno de los factores estudiados resulta significativamente influyente sobre el flux de permeado.

El análisis del diagrama para el índice de rechazo muestra al pH como efecto estadísticamente significativo, de forma negativa. A pH 4, el más bajo de los estudiados, la trimetoprima se encuentra positivamente cargado en lugar de neutro, similar a la carga de la membrana en tales condiciones. Esto resulta en valores más altos de índice de rechazo debido a la repulsión electrostática. El cambio de carga de la membrana de positiva a negativa al tener valores de pH cada vez más en la región alcalina conduce a atracciones electrostáticas, es decir, un descenso del índice de rechazo y un ligero incremento del ensuciamiento de la membrana. Con un pKa de 7,2, para valores alcalinos de pH se producirá una situación en la que tanto la membrana como la trimetoprima se encontrarán negativamente cargadas, produciéndose repulsiones electrostáticas entre ambas y aumentando ligeramente el valor del índice de rechazo.

Las ecuaciones correspondientes al modelo ajustado para la trimetoprima son:

$$Fl_{perm} = 59,217 - 11,220 \cdot pH + 4,071 \cdot []_o - 1,82 \cdot pH^2 + 0,208 \cdot pH \cdot []_o - 9,50 \cdot []_o^2$$

El estadístico R² indica que el modelo, así ajustado, explica 50,678% de la variabilidad en Flux de Permeado.

$$Rec. = 3,870 - 63,571 \cdot pH - 15,033 \cdot []_o + 80,767 \cdot pH^2 - 14,646 \cdot pH \cdot []_o + 14,181 \cdot []_o^2$$

El estadístico R² indica que el modelo, así ajustado, explica 98,7659% de la variabilidad en Índice de Rechazo.

5.3. Optimización de resultados

Con la optimización de resultados se pretende buscar las condiciones de trabajo en las que se obtenga el máximo tanto para el flux de permeado como para el índice de rechazo, de forma que se obtenga el mayor caudal con la menor cantidad de fármacos presentes en la corriente.

A continuación se muestran los diagramas de superficie de respuesta estimada junto a una tabla que muestra las condiciones de trabajo más óptimas para cada compuesto.

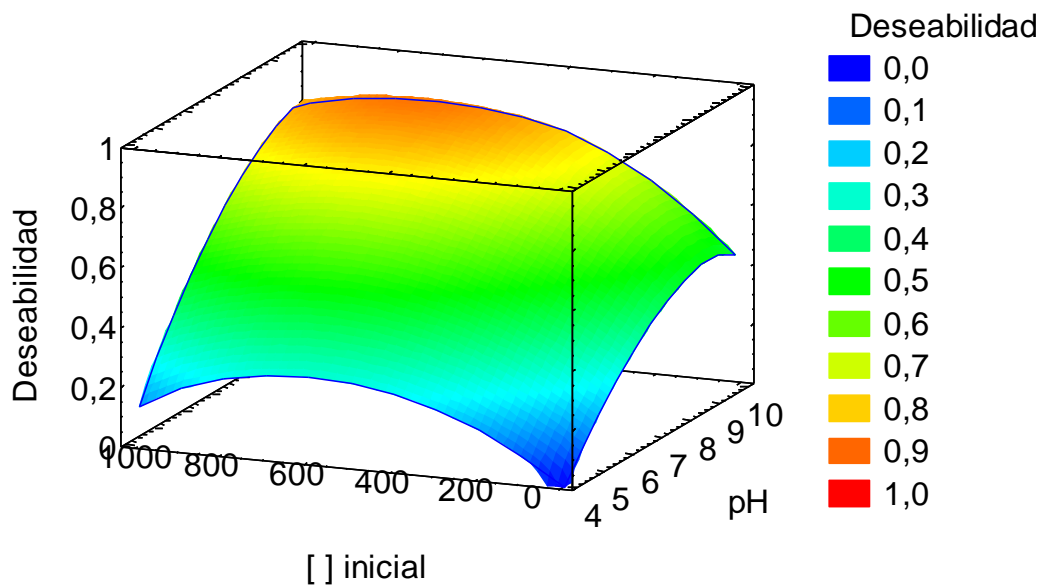


Gráfico 16. Diagrama de superficie de respuesta estimada, optimización de resultados para sulfametoxazol

Optimizar Deseabilidad

Valor óptimo = 0,880936

<i>Factor</i>	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Óptimo</i>
pH	4,0	10,0	9,63825
[] inicial	1,0	1000,0	730,096

<i>Respuesta</i>	<i>Óptimo</i>
Flux permeado	45,4323
Índice rechazo	89,0

Figura 18. Tabla de optimización de resultados para sulfametoxazol

La distribución de conveniencia, la función que combina las funciones obtenidas al estudiar la superficie de respuesta para las variables de flux de permeado e índice de rechazo por separado, aumenta considerablemente en el gráfico 16 al incrementar el pH, mientras que el incremento debido a la concentración inicial es leve hasta cierto punto, a partir del cual desciende la conveniencia de la respuesta.

La figura 18 señala como valores óptimos un pH de 9,638, que se podría aproximar sin problema a 10, y una concentración inicial de 730,096 µg/L, más cercana a la situación de 500 µg/L que a los 1000 µg/L.

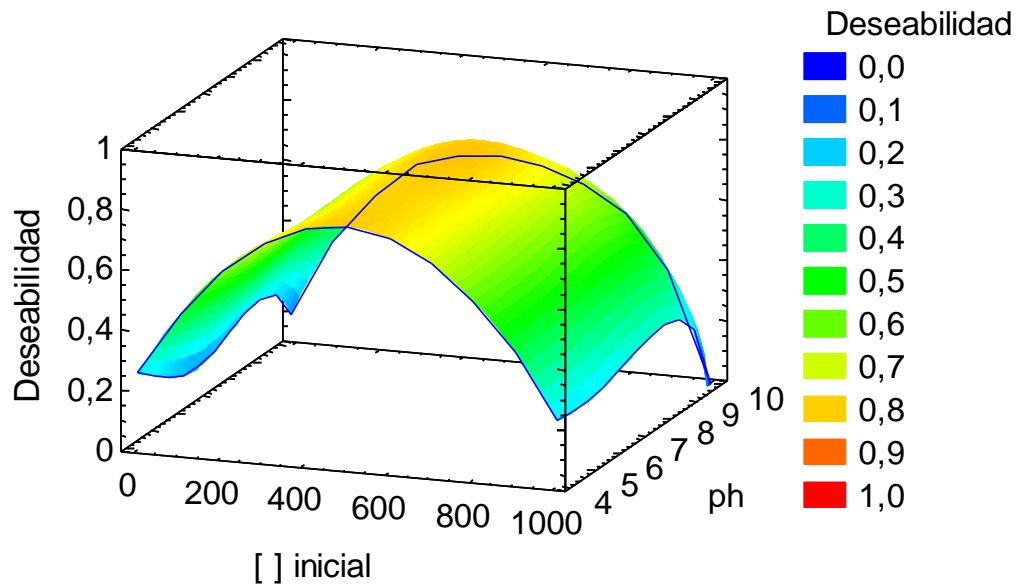


Gráfico 17. Diagrama de superficie de respuesta estimada, optimización de resultados para triclosan

Optimizar Deseabilidad
 Valor óptimo = 0,804124

<i>Factor</i>	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Óptimo</i>
[] inicial	1,0	1000,0	515,336
ph	4,0	10,0	8,12425

<i>Respuesta</i>	<i>Óptimo</i>
Flux permeado	73,4055
Indice rechazo	64,0838

Figura 19. Tabla de optimización de resultados para triclosan

El gráfico 17 muestra como la optimización de la respuesta para el triclosan es en gran medida independiente del pH, mientras que hay un claro valor óptimo para la concentración en 500 µg/L. La figura 19 muestra un valor óptimo de pH de 8,124, que podría aproximarse sin inconveniente a pH 7.

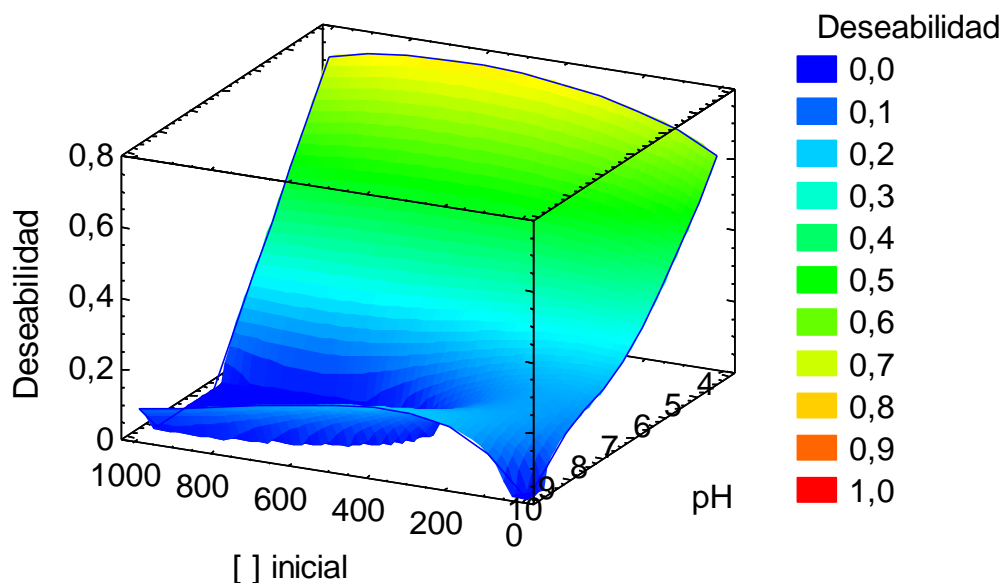


Gráfico 18. Diagrama de superficie de respuesta estimada, optimización de resultados para trimetoprima

Optimizar Deseabilidad
 Valor óptimo = 0,768577

Factor	Bajo	Alto	Óptimo
[] inicial	1,0	1000,0	649,269
pH	4,0	10,0	4,0

Respuesta	Óptimo
Flux permeado	64,0712
Indice rechazo	76,6106

Figura 20. Tabla de optimización de resultados para trimetoprima

Para la trimetoprima, el proceso de ultrafiltración será más óptimo cuanto más ácido el pH, con valores de concentración inicial óptimos a partir de 400 µg/L, como muestra el gráfico 18.

La tabla de optimización de resultados de la figura 20 muestra como valor óptimo para el pH 4, y de concentración inicial 649,269 µg/L, cercano a los 500 µg/L.

Teniendo en cuenta los resultados que se han obtenido, no es posible establecer una solución óptima global para los tres antibióticos. Lo más recomendable es que la instalación que se diseñe se emplee para la recuperación de un único antibiótico por vez, de forma que se pueda trabajar en las condiciones que garantizan la recuperación más efectiva del fármaco.

6. DISEÑO DE LA INSTALACIÓN

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se procede a diseñar una instalación que permita recuperar antibióticos de una corriente de proceso en una industria farmacéutica, cumpliendo con los requerimientos establecidos en la normativa vigente sobre diagramas de proceso en la industria química y petroquímica, la UNE-EN ISO 10628-1:2015.

La instalación cuenta con tres circuitos: El circuito primario que contiene el proceso de ultrafiltración, el circuito secundario que sirve para regular el pH en el tanque de alimento y así poder trabajar en condiciones de pH óptimo y el circuito terciario o de limpieza del módulo de membranas.

6.1. Sistema de circulación primario

El sistema de circulación primario planteado cuenta con dos vías idénticas de forma que la planta se encuentre en funcionamiento durante el máximo tiempo posible. Cada una de las vías cuenta con los siguientes elementos:

- Depósito vertical de base plana de 100 m³ en poliéster reforzado con fibra de vidrio (PRFV) de TADIPOL, en la que se instala un intercambiador de calor modelo PHARMAFLO de MBS; un medidor de pH M200 de Mettler-Toledo con sensores InPro 3100 de la misma marca; una sonda de temperatura de la serie 3-A Approved TCS-S-NB9W de Omega; dos agitadores verticales de tipo VPD/VTA con hélices de palas de perfil delgado de G&G Ingenieros y dos sensores de nivel (superior e inferior) OsiSense XM – ex Nautilus de Telemecanique Sensors.
- Dos válvulas de mariposa modelo Desponia D1 de AVK, una para vaciar el tanque en caso preciso y otra para acceder al sistema de circulación
- Bomba de la serie SV modelo 125SV de Salvador Escoda con caudal máximo de 160 m³/h, con válvula de alivio modelo Desponia de AVK para evitar sobrepresión, recirculando flujo nuevamente al tanque de alimento.
- Manómetro digital DPGM8001-10 de Omega para conocer la presión existente a la salida de la bomba.
- Dos válvulas de tres vías de KFM-BVALVE para poder controlar el flujo en una u otra dirección.
- Tres filtros de tela de 25 micras modelo Cintropur NW800, dos colocados previos a la bomba y el otro posterior a ella.

El agua procedente de proceso se almacena en uno de los dos depósitos de la instalación, donde se controla de manera continua la temperatura y el pH gracias al intercambiador

de calor y al medidor de pH. El contenido del depósito se homogeniza mediante los agitadores.

Un sistema de control automático ajusta el pH en el depósito adicionando hidróxido sódico (NaOH) o ácido clorhídrico (HCl) desde el sistema secundario, según las características del agua.

Una válvula de mariposa da paso al filtro previo a la bomba, que previene posibles obturaciones en la misma. Se han planteado dos vías paralelas con un filtro en cada una y una válvula de tres vías que da paso a una vía u otra, de forma que si uno de los filtros no se encuentra disponible en el momento (ya sea por obturaciones o paradas para limpiar) se pueda redirigir el flujo y no sea necesario parar la instalación. El filtro posterior a la bomba se coloca con tal de retener cualquier posible desperfecto generado en la bomba, como por ejemplo, desprendimientos de la goma con el paso del tiempo. Como caudalímetro se emplea un sensor de caudal digital PFMV5 de SMC.

El caudal de agua es impulsado por la bomba a través de sucesivas tuberías y válvulas hasta los módulos de membranas. Para la instalación se han escogido tres módulos de membranas, paralelos entre sí y con 17 membranas cada uno. Los equipos escogidos han sido:

- Las membranas se han escogido del rango industrial del mismo fabricante que la membrana de laboratorio de la planta piloto (Tami Industries). Tras el dimensionamiento de la instalación, el modelo seleccionado ha sido el INSIDE CéRAM™ de 93 canales, cuyas especificaciones pueden encontrarse en el Anexo IV.
- El fabricante de las membranas ofrece carters con diferentes capacidades. Siendo que el proceso requiere 51 membranas (Anexo IV), tres carters de 17 membranas suplirán las necesidades del proceso.

Tras los módulos de membranas se obtienen dos corrientes, una de permeado y otra de rechazo. La corriente rechazo se recircula al tanque alimento y será la corriente revalorizable, mientras que el permeado, tras el proceso de control para detectar posibles anomalías o fallos en los módulos de membranas, será empleada como agua de proceso.

6.2. Sistema de circulación secundario

El sistema de circulación secundario se compone de dos tanques con capacidad de 100 litros donde uno contiene ácido clorhídrico y el otro hidróxido sódico. Cada tanque cuenta con dos válvulas, una para dirigir el contenido al sistema primario y otra que permite vaciar el tanque en caso de necesidad. Los tanques escogidos son del fabricante Poliéster Álvarez Pino, y se escogen depósitos con tapa.

En la conexión entre cada tanque del sistema secundario y los del sistema primario se instalan válvulas de paso con el fin de tener un control más preciso de la cantidad que se vierte al tanque.

Este sistema de circulación se encuentra totalmente automatizado de forma que se pueda regular el pH en el tanque de alimento gracias a un sistema de control que modifica la apertura de las válvulas según las mediciones de pH en el tanque. El vertido al tanque se efectúa por gravedad de forma que no sea necesario instalar bombas adicionales.

6.3. Sistema de circulación de limpieza

El sistema de limpieza consta de dos tanques, de 300 litros cada uno y tapados, de Poliéster Álvarez Pino:

- **Primer tanque.** Contendrá agua osmotizada. Cuenta con dos medidores de nivel, uno superior y otro inferior, y dos válvulas, una de vaciado y otra de apertura.
- **Segundo tanque.** Contendrá hidróxido sódico de concentración entre 15 y 20 g/L o ácido nítrico de concentración entre 5 y 10 mL/L, según el tipo de limpieza a realizar. Adicionalmente, el tanque cuenta con un intercambiador de calor, medidores de nivel superior e inferior, agitador para homogeneizar la temperatura del contenido y dos válvulas para vaciado y apertura.

6.4. Cuadro de control

El cuadro de control controlará las válvulas automáticas, los niveles de los tanques y las bombas. La mayor parte de los productos que lo componen han sido seleccionados del fabricante Schneider Electric:

- Una caja de pulsadores con función arranque-parada modelo XALD144E en policarbonato para encendido de la planta.
- Tres cajas de pulsadores modelo XALD213 en policarbonato para encendido de las bombas.
- Tres variadores de frecuencia y reguladores de velocidad modelo Altivar ATV21.
- Carcasa para el cuadro de control modelo Pragma PRA35318.
- Dos controladores para pH y temperatura PID modelo RSPro 48x48 mm.
- Tres controladores de solenoides para válvulas del proceso modelo 060621 de Burkert.

Dado que la instalación no ha sido diseñada con una empresa concreta en mente, las longitudes de tuberías, soportes, elementos de unión y auxiliares se dejan a criterio de la empresa según la ubicación donde desee implantarla.

Algunos proveedores sugeridos para adquirir las tuberías son Fundición Dúctil Molina S.L. para los sistemas de circulación primario y de limpieza, y Poolaria para el sistema de regulación de pH. Los cálculos efectuados para el dimensionamiento de tuberías pueden comprobarse en el Anexo I.

6.5. Leyenda de la instalación

TABLA 8. Leyenda de instalación diseñada para recuperación de antibióticos por ultrafiltración.

	Tanque con medidores de nivel, intercambiador de calor y toma de tierra		Tanque con medidores de nivel y toma de tierra
	Bomba		Agitador
	PHmetro, manómetro y termómetro		Filtro
	Control de calidad		Módulo de membranas
	Válvula de mariposa		Válvula de alivio
	Válvula de tres vías		Caudalímetro

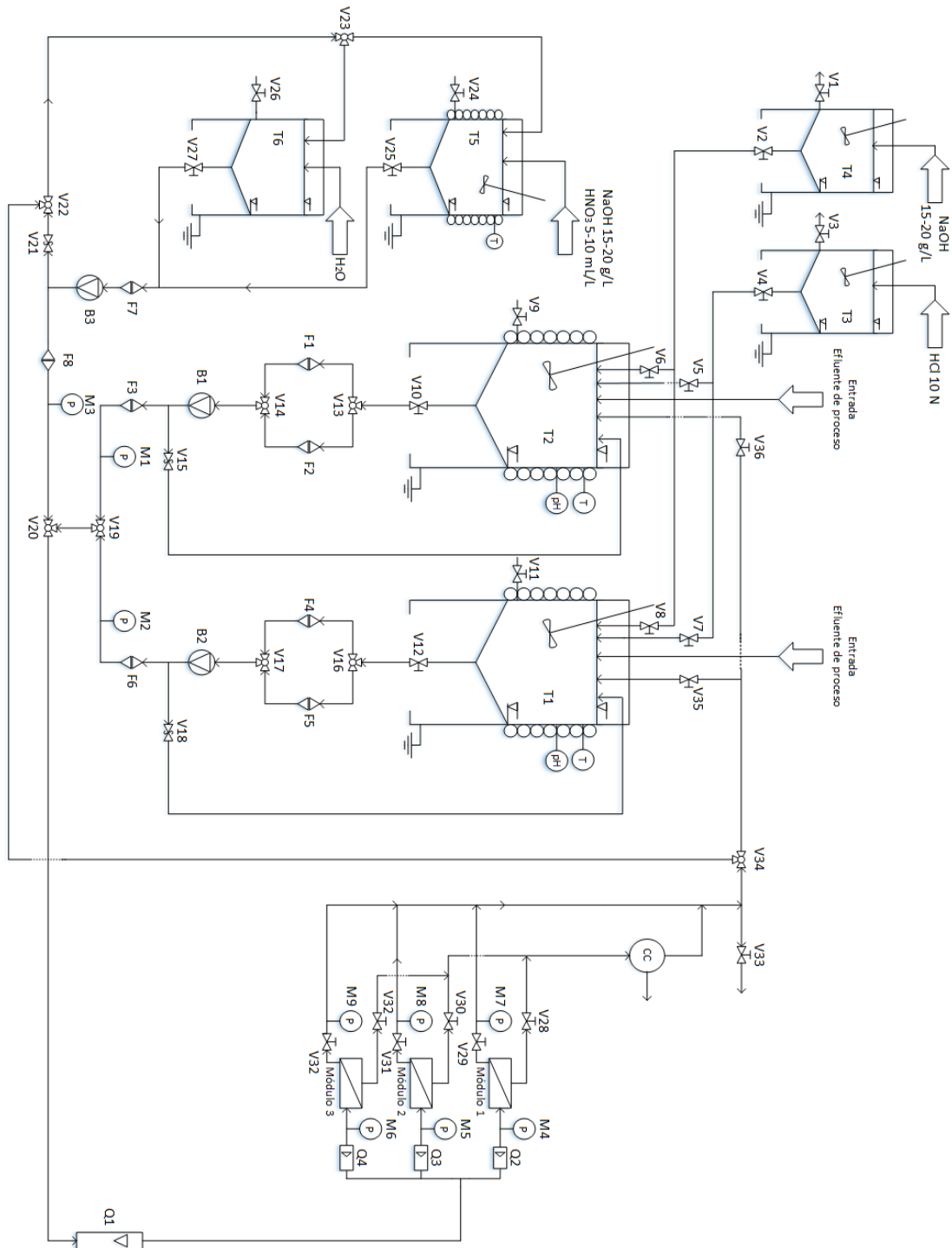


Figura 21. Diagrama de la instalación diseñada.

7. CONCLUSIONES

Una vez finalizada la memoria del presente trabajo, como conclusión del mismo se ha conseguido, por un lado, el estudio del comportamiento de los tres fármacos seleccionados (sulfametoxazol, triclosan y trimetoprima), y mediante la aplicación de un diseño de experimentos se han obtenido las condiciones óptimas de operación para la eliminación mediante un proceso de ultrafiltración de cada uno de ellos de manera individual.

Teniendo en cuenta estas condiciones, se ha realizado el diseño de una instalación industrial para tratar un caudal supuesto de 100 m³ al día procedente de un proceso de fabricación de una industria farmacéutica, dado que estas aguas de proceso pueden contener una cantidad indeterminada de un compuesto persistente (un antibiótico en este caso), de forma que a la vez que se minimiza el impacto ambiental del proceso, se plantea la recuperación del compuesto y su posterior reutilización.

Gracias a la realización tanto experimental como de diseño en este trabajo se ha conseguido demostrar la adquisición de las diversas competencias transversales adquiridas en la realización del período formativo.

8. BIBLIOGRAFIA

Baker, R. W. (2004). *Membrane technology and applications* (2ª ed.). West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd.

Chen, K. y Zhou, J. L. (2014). Occurrence and behavior of antibiotics in water and sediments from the Huangpu River, Shanghai, China. *Chemosphere* 95, 604-612.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Cromatografía líquida de alta eficacia. Disponible en:

www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/cromatografia_liquida_de_alta_eficacia.pdf

Cortacans Torre, J. A., Hernández Lehmann, A., Del Castillo González, I., Montes Carmona, E. y Hernández Muñoz, A. Presencia de fármacos en aguas residuales y eficacia de los procesos convencionales en su eliminación.

Damià Barceló, L. y López de Alda, M. J. (2007). Contaminación y calidad química del agua: El problema de los contaminantes emergentes. *Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales – CSIC (Barcelona)*.

Duarte, S. y Raventós, M. (2016). Tecnología de membranas. Universitat Politècnica de Catalunya.

Farmaindustria. El mercado del medicamento en España. *Boletín de Coyuntura, Número 119, Marzo 2015*.

Fent, K., Weston, A. A. y Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76, 122-159.

Fernández López, J. A. Ponencia “Fundamentos del análisis cromatográfico. Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Introducción a la HPLC”. Departamento de Ingeniería Química, Universidad Politécnica de Cartagena.

García-Gómez, C., Gortáres-Moroyoqui, P. y Drogui, P. (2011). Contaminantes emergentes: Efectos y tratamientos de remoción. *Revista Química Viva, Número 2, año 10*.

García-Ivars, J., Iborra-Clar, M. I., Massella, M., Carbonell-Alcaina, C. y Alcaina-Miranda, M. I. (2016). *Removal of pharmaceutically active compounds using low-pressure membrane processes*. (Artículo inédito). Universitat Politècnica de València.

Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I. y Gutiérrez, O. D. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia Vol. 7, 2*, 52-73.

Ginebrada, A., Muñoz, I., López de Alda, M., Brix, R., López-Doval, J. y Barceló, D. (2010). Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers. Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat river (NE Spain). *Environment International 36*, 153-162.

Gobierno de España (2013). Boletín Oficial del Estado. Núm. 103, Martes 30 de abril, Sec. III, p. 33385-33386.

Gobierno de España, Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. (2013). Borrador Final del Plan Nacional de Aplicación del Convenio de Estocolmo y del Reglamento (CE) nº 850/2004 sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes.

Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhof, H. C. y Jorgensen, S. E. (1997). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – A review. *Chemosphere, Vol. 36, No. 2*, pp. 357-393.

Hernández Gallego, A. (1991). *Cotrimazol en un sistema terapéutico rectal*. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K. y Kratz, K. L. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment 225*, 109-118.

Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere 75*, 417-434.

Larsson, J., de Pedro, C. y Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials 148*, 751-755.

Mendoza Roca, J. A., Montañés Sanjuan, M. T. y Palomares Gimeno, A. E. (2009). *Ciencia y tecnología del medio ambiente*. Editorial UPV. Ref: 2009.292.

Mulder, M. (1996). *Basic principles of membrane technology* (2ª ed.). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

Nguluka, N. C., Ocheke, N. A. y Odumosu, P. O. (2011). An assessment of pharmaceutical waste management in some Nigerian pharmaceutical industries. *African Journal of Biotechnology Vol. 10 (54)*, pp. 11259-11264.

O'Neill, J. (23 de octubre de 2015). El uso sabio de los antibióticos. *El País*. Recuperado de: http://elpais.com/elpais/2015/10/22/planeta_futuro/1445514598_264882.html

Organización de las Naciones Unidas. (2006). El agua, una responsabilidad compartida. 2º *informe de las Naciones Unidas sobre el desarrollo de los Recursos Hídricos en el Mundo*.

Quesada Peñate, I., Jáuregui Haza, U. J., Wilhelm, A. M. y Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, vol.40, núm. 3, pp. 173-179.

Ramos Alvariño, C. (2006). Los residuos en la industria farmacéutica. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, vol. 37, núm. 1, pp. 25-31.

Reporte técnico EEA | Nº 1/2010. Productos farmacéuticos en el medio ambiente. Resultados de un taller de la EEA. ISSN 1725-2237.

Rodríguez Vidal, F. J. (2003). Influencia del tratamiento con ozono en los procesos de potabilización del agua. *I Jornadas Técnicas de Ciencias Ambientales. Madrid. 3 a 14 de Noviembre*.

Sáez, C. (17 de noviembre de 2015). La OMS lanza una alerta global por las bacterias resistentes a antibióticos. *La Vanguardia*. Recuperado de: <http://www.lavanguardia.com/ciencia/20151116/30199373540/bacterias-resistentes-antibioticos-oms.html>

SRU, German Advisory Council on the Environment. (2007). Pharmaceuticals on the environment. Statement. *Nr. 12, ISSN 1612-2968*.

Tauxe Würsch, A. (2005). *Wastewaters: Occurrence of pharmaceutical substances and genotoxicity*. Faculté Environnement Naturel, Architectural et Construit. École Polytechnique Fédérale de Lausanne.

US Food & Drug Administration (2008). Nomination Profile. Triclosan [CAS 3380-34-5]. Supporting Information for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program. Department of Health and Human Services.

Van der Bruggen, B., Verliefde, A., Braeken, L., Cornelissen, E. R., Moons, K., Verberk, J. QJC, van Dijk, H. JC y Amy, G. (2006) Assessment of a semi-quantitative method for estimation of the rejection of organic compounds in aqueous solution in nanofiltration. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 81, 1166-1176.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies). (2015). Statistics 2015. The Pharmaceutical Industry in Germany.

Wang, J., He, B. y Hu, X. (2015) Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: Implication for ecopharmavigilance. *Environ Monit Assess* 187: 331.

Wise, R. (2002). Antimicrobial resistance: Priorities for action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49, 585-586.

World Health Organization. (2008). Persistent Organic Pollutants (POPs).

Zapata Montoya, J. E. (2006). *Efecto de la limpieza química en la permeabilidad de membranas cerámicas de ultrafiltración*. Instituto de Biotecnología. Universidad de Granada.

PRESUPUESTO

El presupuesto es el documento donde se muestra el coste del proyecto, la inversión necesaria para llevarlo a cabo. Para desarrollarlo deben realizarse las mediciones necesarias de las múltiples unidades de obra que lo componen y determinar el precio unitario de cada una, de forma que se pueda obtener el coste total del proyecto. (González Cruz, Sánchez Romero y Gómez-Senent Martínez, 2015)

1. PRESUPUESTOS PARCIALES

1.1. Presupuesto de la mano de obra

La tabla 9 recoge los operarios requeridos para la realización de la instalación, considerando que se tardaría 2 meses en estar finalizada y que los operarios trabajan jornadas completas de 8 horas al día.

TABLA 9. Resumen de la mano de obra.

Operario	Unidad	Cantidad	Precio unitario (€/hora)	Precio total (€)
Peón Ordinario	Hora	320	12,77	4086,70
Peón Especializado	Hora	320	12,91	4131,20
Oficial 1 ^a	Hora	320	13,42	4294,40
Ingeniero Químico	Hora	320	15,00	4800,00
Total				17312,30

El coste total de la mano de obra necesaria para construir la instalación asciende a **diecisiete mil trescientos doce con treinta euros**.

1.2. Presupuesto de la instrumentación y equipos

Los datos empleados para realizar el presupuesto de la instrumentación y los equipos se han obtenido de los catálogos comerciales de cada fabricante.

TABLA 10. Resumen del cuadro de control de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Caja encendido planta	1	52,75	52,75
Caja encendido bomba	3	53,00	159,00
Variador de frecuencia y activador de velocidad variable bomba	3	1964,39	5893,17
Controlador temperatura y pH	5	125,45	627,25
Sensor controlador de nivel	6	95,72	574,32
Controlador de solenoides para válvulas	3	94,52	283,56
pH-metro	2	420,00	840,00
Sonda temperatura	3	121,00	363,00
Cofre	1	127,94	127,94
Total			8920,99

TABLA 11. Resumen de los tanques de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Depósito de 100 m³ (alimento)	2	7800,00	15600,00
Depósito con tapa 100 L (NaOH y HCl)	2	45,00	90,00
Depósito con tapa 300 L	2	64,00	128,00
Total			15818,00

TABLA 12. Resumen de equipos auxiliares e instrumentación de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Agitador tanque regulación pH	2	570,00	1140,00
Agitador tanque alimento y limpieza	3	821,57	2464,71
Intercambiador de calor alimento y limpieza	3	6050,00	18150,00
Manómetro	9	325,00	2925,00
Filtro 25 micras	8	630,05	5040,40
Caudalímetro	4	252,03	1008,12
Ácido nítrico (53%) 5L PANREAC	60	35,47	2128,20
Hidróxido sódico (15% p/p) 10L PANREAC	30	124,01	3720,30
Total			36576,33

TABLA 13. Resumen de válvulas de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Válvula de mariposa DN 32	8	124,50	996,00
Válvula de mariposa DN 125	16	253,40	4054,40
Válvula de alivio bomba DN 125	3	253,40	760,20
Válvula tres vías DN 125	9	605,40	5448,60
Total			11259,20

TABLA 14. Resumen de bombas de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Bombas limpieza y alimento	3	4150,00	12450,00
Total			12450,00

TABLA 15. Resumen del módulo de membranas de la instalación.

Equipo	Cantidad	Precio unitario (€/unidad)	Precio total (€)
Membrana Ø25 cerámica 93 canales	51	450,00	22950,00
Carter 17 membranas	3	2160,50	6481,50
Juntas EDPM adaptadoras membranas	102	7,50	765,00
Total			30196,50

TABLA 16. Resumen global de los equipos de la instalación.

Equipo	Precio total (€)
Cuadro de control	8920,99
Tanques	15818,00
Equipo auxiliar e instrumentación	36576,33
Válvulas	11259,20
Bombas	12450,00
Módulos de membranas	30196,50
Total	115221,02

El coste total de equipos necesarios para la instalación asciende a **ciento quince mil doscientos veintiuno con dos** euros.

2. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN MATERIAL

El presupuesto total de ejecución material es la suma de todos los presupuestos parciales.

TABLA 17. Resumen del presupuesto total de ejecución material.

Presupuesto parcial	Precio total (€)
Mano de obra	17312,30
Instrumentación y equipo	115221,02
Total	132533,32

El resultado asciende a **ciento treinta y dos mil quinientos treinta y tres con treinta y dos euros.**

3. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

El presupuesto total de ejecución por contrata se obtiene a partir del presupuesto total de ejecución material, añadiendo el porcentaje de gastos generales y el porcentaje de beneficio industrial.

El porcentaje de gastos generales se establece en un 13% del presupuesto total de ejecución material, y el beneficio industrial en un 6% del presupuesto total de ejecución material también.

TABLA 18. Resumen del presupuesto total de ejecución por contrata.

Presupuesto parcial	Precio total (€)
Presupuesto total de ejecución material	132533,32
Gastos Generales (13 %)	17229,33
Beneficio Industrial (6%)	7952,00
Total	157714,65

El presupuesto total de ejecución por contrata asciende a la cantidad de **ciento cincuenta y siete mil setecientos catorce con sesenta y cinco euros.**

4. PRESUPUESTO BASE DE LICITACIÓN

El presupuesto base de licitación se obtiene al añadir el IVA (21 %) al presupuesto total de ejecución por contrata.

TABLA 19. Resumen del presupuesto base de licitación

Presupuesto parcial	Precio total (€)
Presupuesto total de ejecución por contrata	157714,65
IVA (21 %)	33120,08
Total	190834,73

El coste total del proyecto asciende a **ciento noventa mil ochocientos treinta y cuatro con setenta y tres euros**.

ANEXOS

ANEXO I. COMPONENTES DE LA PLANTA DE ULTRAFILTRACIÓN Y OTROS ELEMENTOS EMPLEADOS

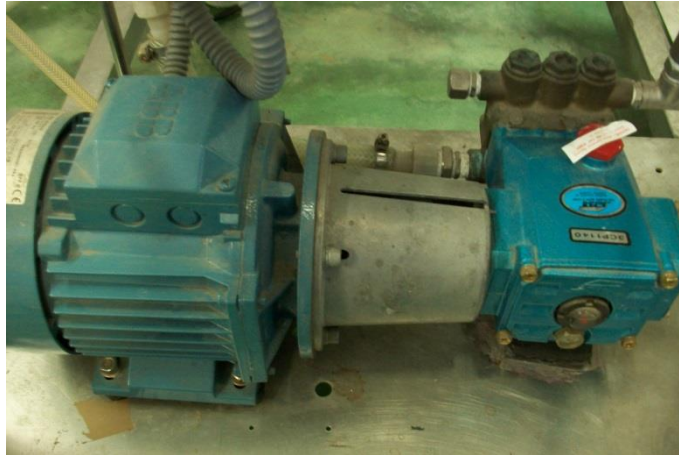


Figura 22. Bomba de pistones (Cat Pumps).



Figura 23. Caudalímetro (Tecfluid).



Figura 24. Manómetro (Nuova Fima).



Figura 25. Agitador eléctrico (Heidolph).



Figura 26. Cuadro de control.

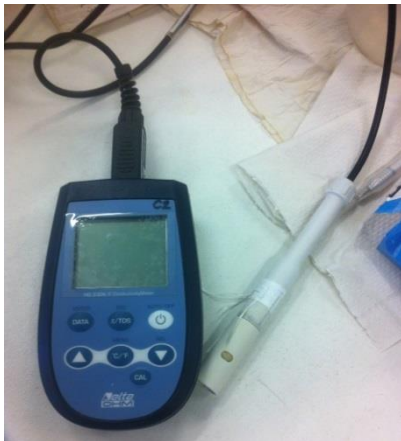


Figura 27. pHmetro (Crison).

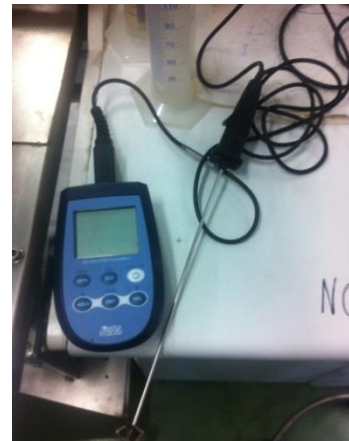


Figura 28. Termómetro (Delta Ohm).



Figura 29. Tubo del módulo de membrana (Tami Industries).

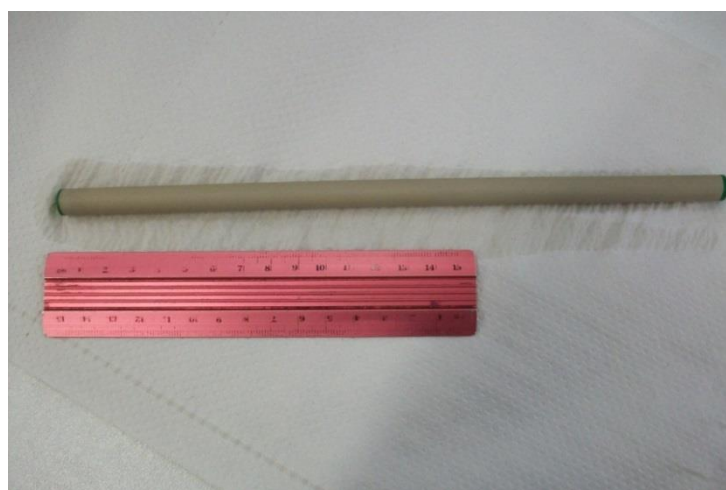


Figura 30. Membrana cerámica (Tami Industries).

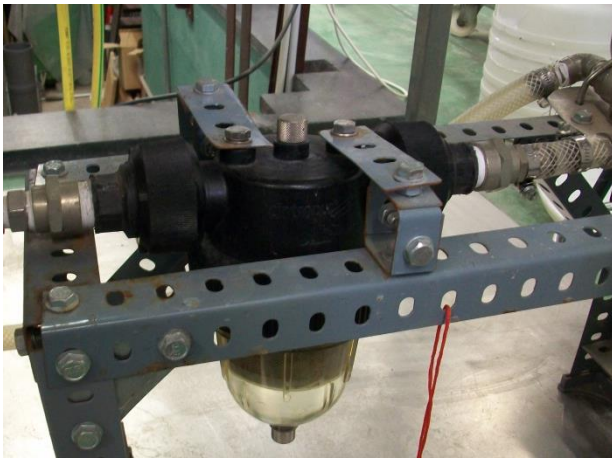


Figura 31. Filtro de tela (Cintropur).



Figura 32. Filtro de 100 µm.



Figura 33. Válvula de alivio.



Figura 34. Válvula de rosca.



Figura 35. Válvula de 3 vías.



Figura 36. Garrafa de 25 l (Tovsi).



Figura 37: Botes de 500 ml para muestras.



Figura 38. Pinza Hoffman.



Figura 39. Balanza analítica (Kern).

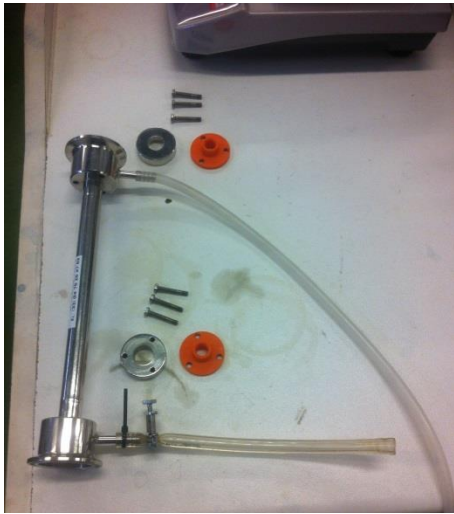


Figura 40. Juntas del módulo de membranas.



Figura 41. Planta de agua osmotizada (DIQN-UPV).

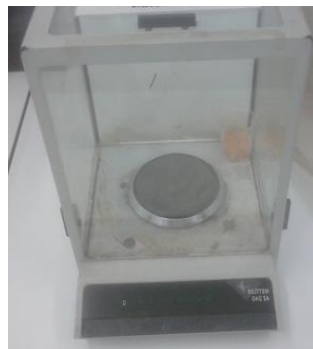







Figura 42. Balanza analítica cubierta.

ANEXO II. FICHAS DE SEGURIDAD DE LOS REACTIVOS: PICTOGRAMAS Y FRASES H/P.

Compuesto	CAS	Pictogramas	Frases H	Frases P
<p>Ácido Clorhídrico</p> <p>(37% - PANREAC)</p>	7647-01-0		<p>H290 Puede ser corrosivo para los metales.</p> <p>H335 Puede irritar las vías respiratorias.</p> <p>H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.</p>	<p>P234 Conservar únicamente en el recipiente original.</p> <p>P390 Absorber el vertido para que no dañe otros materiales.</p> <p>P406 Almacenar en un recipiente resistente a la corrosión / con revestimiento interior resistente.</p> <p>P264 Lavarse...concienzudamente tras la manipulación.</p> <p>P280 Llevar guantes, prendas, gafas o máscara de protección.</p> <p>P302+P352 En caso de contacto con la piel: Lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>Otras frases de precaución</p> <p>P321 Se necesita un tratamiento específico (ver en esta etiqueta).</p> <p>P332+P313 En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P362 Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.</p> <p>P305+P351+P338 En caso de contacto con los ojos: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.</p> <p>P337+P313 Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.</p> <p>P261 Evitar respirar el polvo, humo, gas, la niebla, los vapores o el aerosol.</p> <p>P271 Utilizar únicamente en exteriores o en un lugar bien ventilado.</p> <p>P304+P340 En caso de inhalación: Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar.</p> <p>P403+P233 Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el recipiente cerrado herméticamente.</p> <p>P312 Llamar a un Centro de información toxicológica o a un médico en caso de malestar.</p> <p>P405 Guardar bajo llave.</p> <p>501 Eliminar el contenido/el recipiente según Directive 94/62/CE o 2008/98/CE.</p>

Compuesto	CAS	Pictogramas	Frases H	Frases P
Hidróxido Sódico (M = 40,0 g/mol PANREAC)	1310-73-2		H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. H290 Puede ser corrosivo para los metales.	P260 No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes, prendas, gafas o máscara de protección. P303+P361+P353 En caso de contacto con la piel (o el pelo): Quitarse inmediatamente las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua o ducharse. P305+P351+P338 En caso de contacto con los ojos: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P310 Llamar inmediatamente a un centro de información toxicológica o a un médico. P501 Eliminar el contenido/el recipiente según Directiva 94/62/CE o 2008/98/CE.
Sulfametoxazol Ph. Eur. (FLUKA)	723-46-6		H315 Provoca irritación cutánea. H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel. H319 Provoca irritación ocular grave. H335 Puede irritar las vías respiratorias.	P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara protectora. P305 + P351 + P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P337 + P313 Si persiste irritación ocular: Consultar a un médico.
Triclosan (Fluka)	3380-34-5	 	H315 Provoca irritación cutánea. H319 Provoca irritación ocular grave. H410 Muy tóxico para organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.	P273 Evitar su liberación al medio ambiente. P305 + P351 + P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P501 Eliminar el contenido/recipiente en una planta de eliminación de residuos autorizada.
Trimetoprima (FLUKA)	738-70-5	No posee pictogramas.	No posee frases H.	No posee frases P.

ANEXO III. TABLA DE COEFICIENTES PARA CORRECCIÓN DEL FLUX DE PERMEADO EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA

Temperature coefficient table "Kt"

C°	Coef. Kt	C°	Coef. Kt	C°	Coef. Kt
0	2,003	25	1,000	50	0,612
1	1,934	26	0,977	51	0,603
2	1,870	27	0,955	52	0,594
3	1,808	28	0,934	53	0,585
4	1,751	29	0,913	54	0,575
5	1,696	30	0,893	55	0,566
6	1,645	31	0,875	56	0,557
7	1,596	32	0,860	57	0,549
8	1,549	33	0,839	58	0,541
9	1,505	34	0,822	59	0,533
10	1,463	35	0,816	60	0,525
11	1,422	36	0,788	61	0,517
12	1,383	37	0,773	62	0,509
13	1,346	38	0,759	63	0,502
14	1,311	39	0,744	64	0,495
15	1,278	40	0,730	65	0,488
16	1,245	41	0,717	66	0,482
17	1,214	42	0,703	67	0,471
18	1,184	43	0,691	68	0,468
19	1,153	44	0,678	69	0,461
20	1,127	45	0,667	70	0,454
21	1,099	46	0,656	71	0,449
22	1,073	47	0,644	72	0,442
23	1,048	48	0,634	73	0,436
24	1,022	49	0,624	74	0,431

ANEXO IV. CÁLCULOS

Preparación de disoluciones NaOH y HCl (0,1 N)

- Disolución de NaOH

$$PM = 40 \frac{g}{mol}; M = N = 0,1 \frac{mol}{L}; V_{disolución} = 500 \text{ mL} = 0,5 \text{ L}$$

La masa que se ha de introducir en el matraz será por tanto:

$$m_{NaOH} = V_{disolución} \cdot PM \cdot M = 0,5 \text{ L} \cdot 40 \frac{g}{mol} \cdot 0,1 \frac{mol}{L} = 2 \text{ g NaOH}$$

- Disolución de HCl

$$PM = 36 \frac{g}{mol}; M = N = 0,1 \frac{mol}{L}; R = 37 \%$$

$$\rho = 1,185 \frac{kg}{L}; V_{disolución} = 500 \text{ mL} = 0,5 \text{ L}$$

Se calcula en primer lugar la concentración existente en la botella de ácido de forma que se pueda obtener el volumen exacto a emplear directamente de ésta.

$$C_{HCl \text{ botella}} = \frac{\rho}{PM} \cdot R = \frac{1185 \frac{g}{L}}{36 \frac{g}{mol}} \cdot 0,37 = 12,18 \frac{mol \text{ HCl}}{L} = 12,18 \text{ M}$$

$$V_{HCl \text{ botella}} \cdot C_{HCl \text{ botella}} = V_{HCl} \cdot C_{HCl}$$

$$V_{HCl \text{ botella}} = \frac{0,1 \text{ M} \cdot 0,5 \text{ L}}{12,18 \text{ M}} = 0,004105 \text{ L} = 4,105 \text{ mL HCl}$$

Preparación de disoluciones matriz

- Disolución de 1 µg/L

En un volumen de 25 L debe haber una concentración de 1000 ng/L:

$$25 \text{ L} \cdot 1000 \frac{ng}{L} = 25000 \text{ ng} = 25 \mu\text{g} = 0,025 \text{ mg}$$

Se toma un matraz de matraz de 500 mL y se pesan 12,5 mg de fármaco de forma que:

$$C_{dis} = \frac{12,5 \text{ mg}}{0,5 \text{ L}} = 25 \frac{mg}{L}$$

$$25 \frac{mg}{L} \cdot V_{dis} = 0,001 \frac{mg}{L} \cdot 25 \text{ L} \rightarrow V_{dis} = \frac{0,001 \frac{mg}{L} \cdot 25 \text{ L}}{25 \frac{mg}{L}} = 0,001 \text{ L} = 1 \text{ mL}$$

- **Disolución de 500 µg/L**

$$500 \frac{\mu g}{L} \equiv 0,5 \frac{mg}{L}$$

En un volumen de 25 L, una concentración de 0,5 mg/L equivale a introducir 12,5 mg de fármaco. En este caso se optó por diluir 12,5 mg del antibiótico en cuestión en un matraz de 500 mL según el procedimiento ya explicado, e introducir el contenido completo en el tanque de alimento.

- **Disolución de 1000 µg/L**

$$1000 \frac{\mu g}{L} \equiv 1 \frac{mg}{L}$$

En un volumen de 25 L, una concentración de 1 mg/L equivale a introducir 25 mg de fármaco. En este caso se optó por diluir 25 mg del antibiótico en cuestión en un matraz de 500 mL según el procedimiento ya explicado, e introducir el contenido completo en el tanque de alimento.

Dimensionamiento de la instalación

Se ha establecido un caudal de alimento de 100 m³/día:

$$Q_{alimento\ ins} = 100 \frac{m^3}{día} = 100 \frac{m^3}{día} \cdot \frac{1000\ L}{1\ m^3} \cdot \frac{1\ día}{6\ h} = 16666,67 \frac{l}{h}$$

Se ha considerado el tiempo de operación de una jornada de trabajo de 8 horas, 2 de las cuales se dedican a limpieza, acondicionamiento y puesta en marcha.

Conocidos tanto el caudal de alimento como las condiciones de trabajo óptimas de la planta piloto:

$$\rightarrow J_p = 45,43 \frac{L}{m^2 \cdot h} \quad ; \quad Ae_{membrana\ pp} = 0,0132\ m^2$$

$$Q_{alimento\ pp} = 300 \frac{L}{h} \quad ; \quad Q_{permeado} = J_p \cdot Ae_{membrana} = 0,5997 \frac{L}{h}$$

$$\eta_{pp} = \frac{Q_{permeado\ planta\ piloto}}{Q_{alimento\ planta\ piloto}} = \frac{0,5997 \frac{L}{h}}{300 \frac{L}{h}} = 0,002 \equiv 0,20\ \%$$



Este factor de conversión es reducido, debido al bajo tiempo de operación (<1h) y la reducida área de la membrana.

Para la instalación industrial se fija un factor de conversión (η) del 50 %, típico de una instalación de ultrafiltración. Partiendo de este valor, y conociendo el caudal a tratar, se obtiene el caudal de permeado a obtener en una jornada:

$$Q_{perm\ ins} = Q_{alimento\ ins} \cdot \eta = 16666,67 \frac{L}{h} \cdot 0,5 = 8333,33 \frac{L}{h}$$

Será necesario mantener la hidrodinámica de la membrana de la planta piloto se escoge una membrana que ofrezca un área específica grande y cuyo diámetro hidráulico sea muy parecido al de la membrana de la planta piloto. En la tabla siguiente se comparan las características de ambas membranas, la empleada en la planta piloto y la seleccionada para la instalación.

TABLA 20. Características de membrana de planta piloto y de instalación planteada

	Corte transversal	Nº canales	Longitud (mm)	D. Hidráulico (mm/canal)	Área específica (m ²)
Membrana laboratorio		7	250	2	0,0132
Membrana instalación		93	1178	1,6	0,6

Para calcular el área de membrana necesaria para obtener el flujo de permeado requerido, considerando el flux de permeado más reducido entre los tres antibióticos trabajados (condiciones más críticas) sería necesaria la siguiente superficie de membranas:

$$\frac{Q_{permeado\ ins}}{J_p \cdot t_{trabajo}} = \frac{8333,33 \frac{L}{h}}{45,43 \frac{L}{m^2 \cdot h} \cdot 6 h} = 30,572 m^2$$

Dada la superficie de la membrana escogida, el número de membranas necesarias sería:

$$n^{\circ} membranas = \frac{A_{total\ membranas}}{A_{membrana}} = \frac{30,572}{0,6} = 50,95 \approx 51\ membranas$$

Dado que el fabricante ofrece carter de 17 membranas, tres son suficientes para albergar el número de membranas obtenido.

Para la selección de las bombas de la instalación, es necesario el cálculo del caudal que circula por la planta, manteniendo la velocidad transversal:

$$\frac{\frac{Q_{planta}}{93}}{\pi \cdot \left(\frac{0,0035}{2}\right)^2} = 3,789 \frac{m}{s} \rightarrow Q_{planta} = 7,085 \cdot 10^{-4} \frac{m^3}{s} = 2,55 \frac{m^3}{h \cdot membrana}$$

Como cada carter alberga 17 membranas, sería necesario bombear un caudal tal que:

$$2,55 \frac{m^3}{h \cdot membrana} \cdot 17 \frac{membranas}{carter} = 43,35 \frac{m^3}{h \cdot carter}$$

Considerando los tres carter, el caudal total impulsado por el sistema será:

$$Q_{planta\ total} = 3 \cdot 43,35 = 130,05 \frac{m^3}{h}$$

Diámetros nominales de las tuberías en el diseño de la instalación

El diámetro de las tuberías que conformarán la instalación dependerá del caudal de alimento que se vaya a tratar. El sistema primario y el de limpieza, al pasar el mismo caudal por ambos tendrán igual diámetro nominal de tuberías, mientras que para el sistema secundario el diámetro nominal será más reducido en comparación a los otros circuitos ya que los caudales de ácido y base son mucho menores que el de agua a tratar.

$$v_{tubería} = \frac{Q_{tubería}}{A_{tubería}} = \frac{Q_{tubería}}{\pi \cdot \left(\frac{\varnothing_{nominal}}{2}\right)^2}$$

Conocidas tanto la velocidad en la tubería como el caudal se puede obtener el área de la tubería y a partir de ella, el diámetro nominal. Con el caudal de alimento de la instalación y la velocidad transversal como velocidad de la tubería se obtiene un diámetro de 0,11 metros (110 mm) para los sistemas primario y de limpieza. Se escogen tuberías comerciales cuyo diámetro resulte más cercano, que en este caso resulta ser las de DN 125 mm (110,2 mm de diámetro interior). Dado que este nuevo diámetro no se aleja demasiado del original, se puede considerar la variación de la velocidad en la tubería despreciable.

Para el sistema secundario se elige un diámetro de 32 mm, puesto que se tratará de un caudal variable regulado de forma automática y mucho menor que el caudal de alimento.