

## Extracción de Naproxeno Mediante Sistemas Bifásicos Acuoso Basados en PEG-400 g·mol<sup>-1</sup>/Citrato de sodio y PEG-1000 g·mol<sup>-1</sup>/Citrato de sodio

Frida Mariana González Rodríguez<sup>1</sup>, Diana Esmeralda Martínez Rodríguez<sup>1</sup>, Mario Ávila Rodríguez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

<sup>2</sup>Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.  
fm.gonzalez.rodriguez@ugto.mx<sup>1</sup>; avilam@ugto.mx<sup>2</sup>

### Resumen

El Naproxeno (NPX) es un contaminante emergente presente en compartimentos ambientales del cual aún se desconoce por completo las diversas afectaciones que puede tener en el medio ambiente. Hoy en día se aplican diversos métodos para su eliminación de medios acuoso, sin embargo, no en todos los casos se presentan buenos rendimientos de eliminación y muchos de estos métodos suelen ser costosos, es por ello por lo que se ha continuado con estudios de eliminación, recuperación y detección de este y otros fármacos. En este proyecto se realizó la extracción de NPX utilizando sistemas bifásicos acuoso basados en PEG-400 g·mol<sup>-1</sup>/Citrato de sodio y PEG-1000 g·mol<sup>-1</sup>/Citrato de sodio. El estudio se realizó modificando las concentraciones de NPX de 10 ppm a 100 ppm para observar el comportamiento de su extracción. Los resultados obtenidos mediante la caracterización por espectroscopia UV-Vis mostraron que una gran cantidad de fármaco se extrae en la fase polimérica y, conforme aumenta la concentración comienza a observarse cierta porción del fármaco que queda remanente en la fase salina. Con el sistema PEG-400/Citrato de sodio se obtuvo un porcentaje de extracción del 100 % para una concentración de 10 ppm. Por otro lado, con el sistema PEG-1000/Citrato de sodio se obtuvo un porcentaje de extracción del 92.8 % para la concentración de 10 ppm. Aunado a esto, la isoterma de extracción permitió observar que el balance de masa NPX es acorde en la cantidad de masa que se introduce al inicio y al final de la extracción. También se observa que hay una disminución en el porcentaje de extracción conforme aumenta la concentración del fármaco y hasta este punto aún no se encuentra saturada la fase polímero. El mecanismo de extracción propuesto, hasta el momento, indica la influencia de la hidrofobicidad del NPX, así como del efecto *salting-out* debido a la concentración de sal, para que exista una transferencia de masa eficiente del NPX hacia la fase polimérica. Ambos sistemas resultaron idóneos para la recuperación del NPX en soluciones acuoso.

**Palabras clave:** Contaminante Emergente, Naproxeno, Sistemas Bifásicos Acuoso, Extracción.

### Introducción

Los contaminantes emergentes (CE) son compuestos que se caracterizan por no estar regulados o no ser reconocidos, su presencia en el medio ambiente es reciente y preocupante debido a las consecuencias posibles de estos. Aún se desconoce por completo el impacto ambiental que pueden provocar y existe escasa o nula disponibilidad de métodos para su análisis o tratamiento [1]. Los CE se han detectado en distintos compartimentos ambientales (aguas superficiales, aguas subterráneas, suelo, etc.), a pesar de que su presencia no parece ser significativa en términos de concentración, representa un riesgo potencial por los efectos adversos que pueden generar en la salud de los organismos [2].

Comúnmente se pueden encontrar una gran variedad de CE entre ellos surfactantes, productos de uso personal o doméstico, aditivos de gasolina o industriales, antisépticos, esteroides, hormonas, subproductos de la desinfección del agua, así como productos farmacéuticos [3]. Entre los fármacos destacados comúnmente en el medio ambiente, se encuentran bezafrato, metoprolol, ciclofosfamida, diazepam, estrona, eritromicina, amoxicilina, penicilina, aspirina, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno [4].

El naproxeno (NPX) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido 2-arilpropiónico, su estructura química puede observarse en la Figura 1, tiene un pKa de  $4.84 \pm 0.30$  y su diagrama de predominio de especies se muestra en la Figura 1 [5]. Fue aprobado inicialmente para uso con receta en 1976 y luego para uso de venta libre en 1994 [6]. Este fármaco muestra una eficacia analgésica,

antiinflamatoria y antipirética, se utiliza principalmente para tratar la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, la artritis idiopática juvenil poliarticular, la tendinitis, la bursitis, la gota aguda, la dismenorrea primaria y el dolor leve a moderado [5]. El NPX está disponible dentro de las formas farmacéuticas como ácido libre o sal de sodio. Ambos son farmacológica y terapéuticamente equivalentes en dosis comparables (NPX 500 mg es igual a NPX sódico 550 mg) [7]. La absorción de naproxeno es rápida y completa cuando se administra por vía oral y rectal [8].

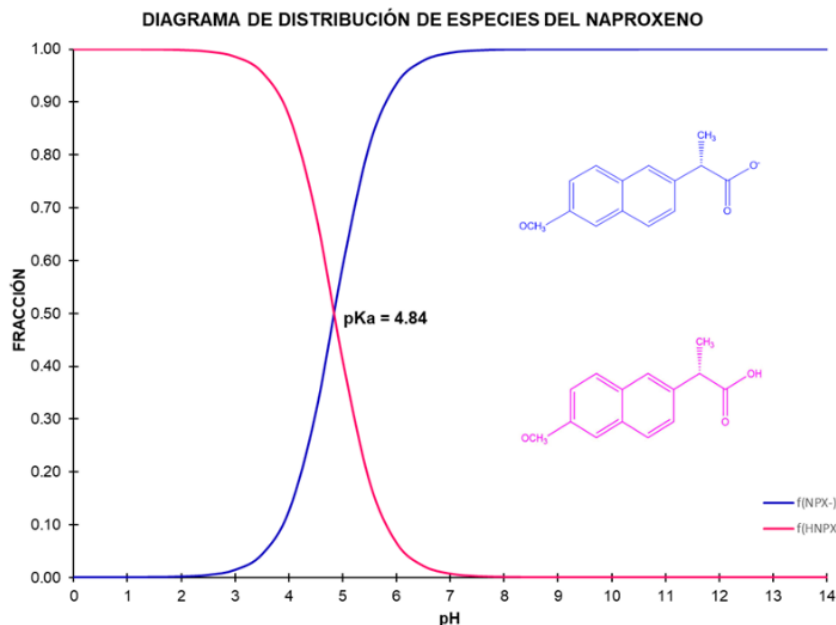


Figura 1. Diagrama de predominio de especies del naproxeno.

Debido a su popularidad y fácil adquisición se ha convertido en un CE, dado que se han encontrado residuos en aguas subterráneas, aguas superficiales, así como en el agua potable [9]. Se han reportado concentraciones de  $0.59 - 2.3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y de  $0.2 - 9.2 \mu\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  en ríos sudafricanos [10]. En México también se ha detectado la presencia de este fármaco en efluentes de hospitales ( $123.5 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ) [11].

Entre los efectos adversos del NPX, a nivel ambiental, se ha encontrado un impacto negativo en invertebrados y vertebrados acuáticos. El pez cebra ha sido una de las especies más afectadas, la exposición de este al NPX ( $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  por 14 días) afectó la expresión genética del ARNm, modificando la estructura de los orgánulos. Esto se observó en una alteración de la tiroides, la longitud y peso del pez y afectaciones gastrointestinales y renales [12]. Por otro lado, tras 7 días de exposición baja, el NPX inhibió el crecimiento de crustáceos (*Ceriodaphnia dubia*) [13]. Los estudios toxicológicos indican que la exposición a largo plazo a dosis ambientales puede afectar negativamente a los organismos que viven en un hábitat, especialmente si el NPX coexiste con otros fármacos [13].

Dentro de las técnicas que se aplican en las aguas residuales para la eliminación de AINE se encuentran: la fotocatalisis UV/TiO<sub>2</sub> [14], reactor de fotocatalisis de membrana [15], nanofiltración y ultrafiltración en membranas [16], membranas de ósmosis directa (TFC y CTA) [17], membrana de ósmosis inversa acoplada a microfiltración [18], sistema integrado de ultrafiltración, ósmosis inversa y electro oxidación [19], adsorción con corcho granulado [20], reactor biológico de membrana [21], filtro de población vegetal [22], entre otros. El intervalo de eliminación de NPX utilizando estas técnicas es del 82% al 99% y cada técnica se diferencia por los costos, amabilidad con el medio ambiente y efectividad, es por ello por lo que hoy en día se siguen estudiando nuevos métodos de remoción de contaminantes [14-22].

En este trabajo, se propone el uso de sistemas acuosos de dos fases (ATPS, por sus siglas en inglés, Aqueous Two-Phase System) para la recuperación de NPX proveniente de medios acuosos. Los ATPS se caracterizan por ser una técnica de fraccionamiento líquido-líquido que ha ganado interés debido al gran potencial para la extracción, separación, purificación y eliminación de distintas moléculas de interés. Estos sistemas son capaces de dar un alto rendimiento de recuperación, son fácilmente escalables y, dependiendo

de su composición, puede ser una técnica muy económica y respetuosa con el medio ambiente. La conformación de los ATPS presenta una gran variabilidad, entre las conformaciones más populares se encuentran los compuestos por polímero/polímero, polímero/sal, líquido iónico/sal, alcohol/sal, entre otros [23].

En la Tabla 1 se muestran algunos fármacos que se han logrado extraer con esta técnica a partir de distintas conformaciones de ATPS [23], como puede observarse, los porcentajes de recuperación son muy altos en todos los casos, es por ello por lo que su aplicación en la extracción de fármacos sigue siendo de gran interés, tanto para su recuperación como un método coadyuvante en técnicas de detección.

*Tabla 1. Ejemplos de fármacos extraídos de distintas muestras con la técnica de ATPS y su porcentaje de recuperación [18].*

Fármaco	Muestra	ATPS	Recuperación
Roxitromicina	Agua	Líquido iónico/sal: 1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato/ $\text{Na}_2\text{CO}_3$	90.0 – 90.8 %
Sulfametoxazol	Agua	Polímero/sal: Poli (propilenglicol)400/ $\text{NaH}_2\text{PO}_4$	96.0 – 100.6%
Cloranfenicol	Agua del lago	Líquido iónico/sal: Cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio/ $\text{K}_2\text{HPO}_4$	97.1 – 101.9%
Ciprofloxacina	Huevo y camarón	Polímero/sal: Poli (etilenglicol-ran-propilenglicol) EOPOL31/ $\text{K}_2\text{HPO}_4$	83.8 – 86.8%
Sulfonamidas	Leche	Líquido iónico/sal: 1-butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato/ $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	72.3 – 108.9%

En este trabajo de investigación, se estudió la capacidad de 2 ATPS de conformación polímero/sal (PEG-400  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ /Citrato de sodio y PEG-1000  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ /Citrato de sodio), como propuesta de una técnica amigable con el medio ambiente, para llevar a cabo la extracción de NPX. En ciertas condiciones, se logró extraer al fármaco en la fase polimérica y se discutieron algunos factores que influyeron en la extracción.

## Sección experimental

### Materiales.

El naproxeno fue adquirido en Sigma Aldrich (grado reactivo). La sal citrato de sodio se utilizó con 99 % de pureza (Marca: Karal). Se utilizó polietilenglicol (PEG) de dos pesos moleculares: 400  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$  y 1000  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$  (Marcas: Polioles y Karal, respectivamente; grado reactivo). Agua desionizada (Marca: Karal) fue utilizada para las disoluciones.

### Metodología experimental.

#### Preparación de los ATPS.

En la Figura 2, se muestra un esquema general para la preparación de los sistemas polímero/sal trabajados en este proyecto. Se llevó a cabo una mezcla ternaria de los reactivos: PEG-400  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$  o PEG-1000  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ , citrato de sodio y agua desionizada, agregando los porcentajes en peso (% (p·p<sup>-1</sup>)) correspondientes según el sistema deseado. La mezcla se somete a agitación hasta la completa disolución de los reactivos, posteriormente se dejó en reposo durante 24 horas para asegurar el equilibrio completo en la separación de las fases. Una vez obtenidas las fases, se separaron para su posterior tratamiento antes de llevar a cabo la extracción del NPX.



Figura 2. Esquema general de preparación de ATPS conformados por PEG/Citrato de sodio.

### Evaluación de la solubilidad de NPX en fase salina y fase polímero.

Para poder llevar a cabo el estudio de extracción de NPX, primero fue necesario evaluar la solubilidad del fármaco en la fase salina y fase polímero, dependiendo del ATPS. En un vial se colocó una fracción del fármaco y se adicionó cierto volumen de fase polímero, se agitó por unos minutos y se observó su comportamiento con respecto a la solubilidad. Se repitió el proceso para la fase salina.

### Obtención del espectro de absorción del NPX en fase polímero y fase salina mediante espectroscopía UV-Visible.

Antes de realizar el proceso de extracción, es necesario conocer el comportamiento del espectro de absorción del NPX disuelto en un medio de fase polímero y fase salina, dependiendo del ATPS. Para la fase polímero, se sometió a análisis una muestra de 25 ppm ( $\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ) del fármaco disuelto en la fase (utilizando como blanco la fase polímero) en un espectrofotómetro UV-Visible (Marca: Varían; Modelo: Cary 5 probe), en un intervalo de longitudes de onda de 200 - 400 nm, utilizando una celda de cuarzo de 10 mm (Marca: Perkin-Elmer). A partir de lo anterior se determinaron las longitudes de onda de máxima absorción del NPX y se eligió la más adecuada, según su comportamiento, para la posterior cuantificación. De la misma forma se repitió el proceso para la fase salina utilizando como blanco esta fase.

### Proceso de extracción modificando la concentración de NPX.

A partir de la metodología de preparación de ATPS, en la Figura 3, se muestra el proceso de extracción de NPX una vez preparadas las ATPS, para ello se realizaron triplicados de cada extracción. El fármaco se solubilizó en la fase salina a distintas concentraciones (10 ppm, 15 ppm, 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm y 100 ppm), y se puso en contacto con la fase polímero con una relación de fases (R) igual a 1 ( $R=(V_{FP}/V_{FS})$ ), las fases se agitaron durante 1 hora a 180 rpm utilizando una incubadora con agitación orbital a 25 °C (Marca: Prendo; Modelo: INO 650V-7), posteriormente los sistemas se dejaron en un reposo de 24 horas para asegurar el equilibrio de las fases. Por último, se separaron las fases y se llevó a cabo la cuantificación y caracterización del fármaco en fase polímero y fase salina mediante espectroscopía UV-Visible para llevar a cabo el cálculo de porcentaje de extracción.

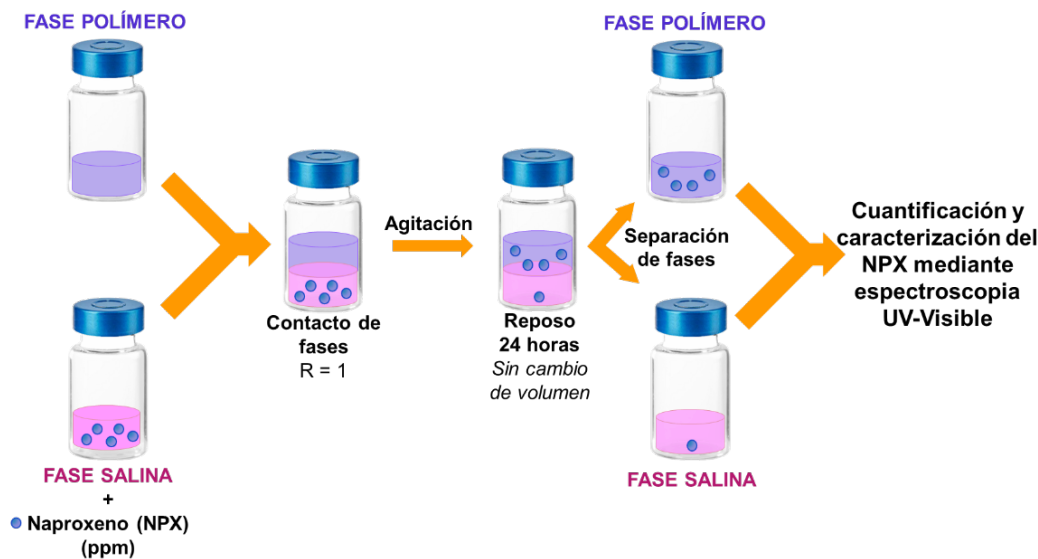


Figura 3. Proceso de extracción de NPX en los ATPS estudiados.

Determinación cuantitativa y caracterización de NPX en fase polímero y fase salina de cada ATPS para el proceso de extracción, mediante espectroscopia UV-Visible.

La determinación cuantitativa del fármaco en la fase polímero y fase salina, antes y después de la extracción, se realizó construyendo una curva de calibración preparando 6 soluciones, en donde se disolvió el fármaco en la fase salina y fase polímero (dependiendo del sistema), en concentraciones ascendentes de 0 a 50 ppm ( $\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$ ) usando como blanco la fase correspondiente a la curva. Se midieron las absorbancias de cada solución a la longitud de onda máxima elegida del NPX (273 nm) en un espectrofotómetro UV-Visible (Marca: Varían; Modelo: Cary 5 probe), utilizando una celda de cuarzo de 10 mm (Marca: Perkin-Elmer).

A partir de la curva de calibración, se determinaron las concentraciones del fármaco en la fase salina antes de la extracción, y en la fase salina y fase polímero, después de la extracción. El porcentaje de extracción del fármaco puede calcularse de la siguiente manera:

$$\% \text{ Extracción} = \left( \frac{[NPX]_{FP}}{[NPX]_{FS \text{ inicial}}} \right) * 100$$

Donde  $[NPX]_{FS \text{ inicial}}$  representa la concentración inicial de NPX en fase salina, antes de la extracción y  $[NPX]_{FP}$  la concentración final del NPX en la fase polímero, después de la extracción. Esto sólo es aplicable cuando ambos volúmenes de fase son iguales.

Para la caracterización de los espectros UV del fármaco en fase polímero y fase salina, después de la extracción, se sometieron a análisis las muestras (utilizando como blanco la fase correspondiente) en un espectrofotómetro UV-Visible (Marca: Varían; Modelo: Cary 5 probe), en un intervalo de longitudes de onda de 200 - 400 nm, utilizando una celda de cuarzo de 10 mm (Marca: Perkin-Elmer).

Determinación del pH de las fases de cada ATPS, antes y después de la extracción de NPX.

Se analizó el pH de las fases antes y después de la extracción del fármaco. La determinación se realizó con un pH metro (Marca: Metrohm; Modelo: 913).

## Resultados

Caracterización del NPX en fase polímero y fase salina de cada ATPS después del proceso de extracción, mediante espectroscopía UV-Visible.

En la Figura 4 se muestran los espectros UV del NPX obtenidos de la extracción con los sistemas PEG-400/Citrato de sodio y PEG-1000/Citrato de sodio, en un rango de concentraciones de 10 ppm a 100 ppm, utilizando como blanco la fase salina y fase polimérica del sistema correspondiente. En el sistema PEG-400/Citrato de sodio se puede observar que en concentraciones menores a 25 ppm el espectro de absorción en la fase salina después de la extracción es igual al espectro que genera el blanco, es decir, no se observan los picos característicos del NPX (263, 273 y 333 nm) esto demuestra que efectivamente no existe presencia del fármaco en fase salina y que, por lo tanto, se extrajo completamente. Aunado a esto también se observa que en la fase polimérica están presentes los tres picos característicos del fármaco, los cuales presentan absorbancias acorde a las concentraciones iniciales de NPX antes de la extracción. Se observa el mismo comportamiento para las concentraciones de 15 ppm y 25 ppm, posteriormente, en los espectros de la fase salina en la extracción a 50 ppm se observan ligeros picos por encima del blanco de fase salina, esto demuestra que una pequeña fracción del fármaco no fue extraída. En el rango de 75 ppm a 100 ppm en la fase salina, se observan picos de absorbancia un poco más pronunciados, lo que indica una presencia mayor del NPX en esta fase.

Continuando con la descripción de la Figura 4, para el sistema PEG-1000/Citrato de sodio, se observa que en concentraciones menores a 10 ppm los espectros en fase salina reflejan ligeros picos característicos del fármaco, lo que indica la presencia de este y que, por ende, no se extrae por completo el NPX en concentraciones mínimas. A partir de 15 ppm hasta 100 ppm, se puede apreciar que los picos característicos del NPX comienzan a aumentar de intensidad en la fase salina, esto va indicando que el fármaco está presente en esta fase en mayores concentraciones y que, por lo tanto, la extracción del fármaco ha disminuido en este rango de concentraciones. Aunado a esto, en todas concentraciones se observa que en la fase polimérica están presentes los tres picos característicos del fármaco, los cuales presentan absorbancias acorde a las concentraciones iniciales de NPX antes de la extracción.

Es importante mencionar que, en ambos sistemas, los estudios a 100 ppm muestran que la fase polimérica ya se encuentra muy saturada de fármaco y por ello se puede observar que el espectro ya no presenta una curva consistente, esto no sería una limitante para estudios futuros a mayores concentraciones.

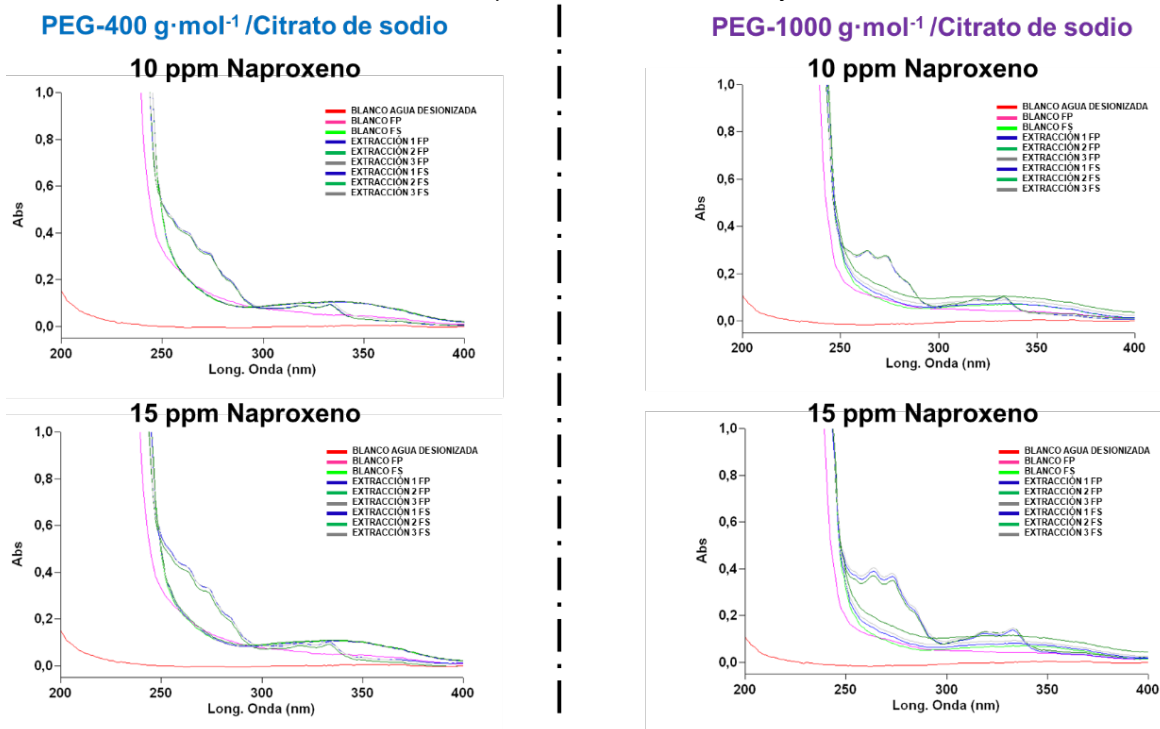


Figura 4 (Parte 1). Espectros UV del NPX en función de su concentración, en fase polímero y fase salina después del proceso de extracción.

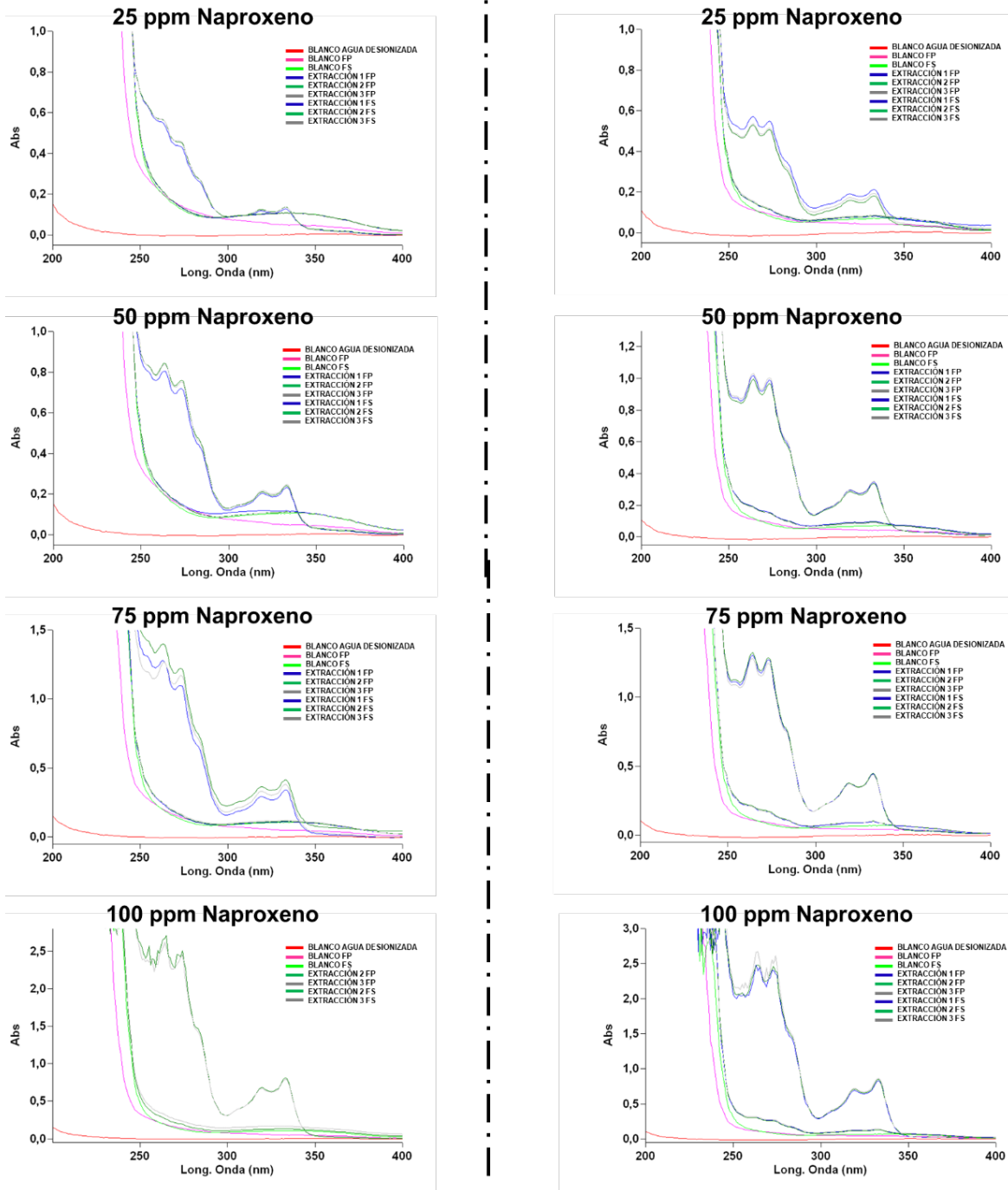


Figura 4 (Parte 2). Espectros UV del NPX en función de su concentración, en fase polimero y fase salina después del proceso de extracción.

### Proceso de extracción de NPX mediante ATPS.

En la Figura 5 se muestra el porcentaje de extracción de NPX en la fase polímero cuando ambos ATPS son cargados con una concentración inicial en fase salina de aproximadamente (~) 10 ppm del fármaco, tal como puede observarse, la extracción para el sistema PEG-400/Citrato de sodio fue del 100 %, mientras que para el sistema PEG-1000/Citrato de sodio fue del 92.8 %. Ambos valores de extracción son bastante eficientes para la recuperación del NPX en concentraciones mínimas. Por lo tanto, los dos ATPS propuestos en este trabajo, podrían aplicarse de manera eficiente para la recuperación de NPX en concentraciones ambientales. Por otro lado, el motivo por el cual se presenta una mayor extracción en el sistema PEG-400/Citrato de sodio es porque este está conformado por una mayor concentración de sal y, por lo tanto, puede ocurrir un efecto *salting-out* más eficiente, este efecto provoca la expulsión del fármaco desde la fase salina hasta la fase polímero debido a una combinación de repulsión electrónica y potenciación del efecto hidrofóbico [24] por lo que se ve favorecida la transferencia de masa en este sistema en comparación de PEG-1000/Citrato de sodio, donde se tiene una menor concentración de sal. Aunado a esto, el NPX presenta un valor de coeficiente de partición octanol/agua ( $K_{OW}$ ) de 3.2, lo que indica que es una molécula de carácter hidrofóbico [25] esto da un indicio de que en ambos sistemas se puede observar una buena extracción del fármaco debido a que la molécula de NPX será afín a la fase polimérica, ya que esta es la fase con mayor carácter hidrofóbico. Por lo tanto, se propone que estos dos factores mencionados son aquellos los cuales provocan una transferencia de masa eficiente del NPX hacia la fase polímero.

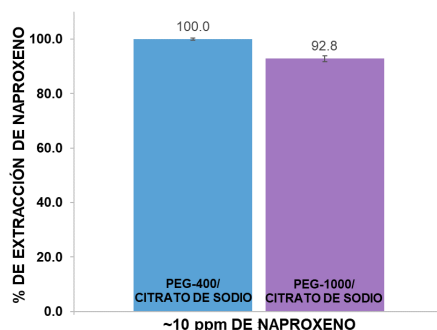


Figura 5. Extracción de 10 ppm de NPX utilizando los ATPS PEG-400/Citrato de sodio y PEG-1000/Citrato de sodio.

En la Figura 6 se presenta la isoterma de extracción del NPX en la fase polímero contra la fase salina para los sistemas PEG-400/Citrato de sodio (Circulo azul) y PEG-1000/Citrato de sodio (Triangulo morado), en el equilibrio. Se puede observar que conforme se incrementa la concentración en fase salina, existe un aumento del NPX en fase polímero. Esto se puede correlacionar con las concentraciones iniciales, por ejemplo, en el sistema PEG-400/Citrato de sodio, para una concentración inicial de ~116 ppm de NPX, se logra realizar una extracción del orden de 104 ppm, y el resto del fármaco (7 ppm) queda remanente en la fase salina. Siguiendo con el análisis de la figura, se puede decir que la fase polímero no se encuentra saturada del fármaco. Por otro lado, se puede corroborar el balance de masa de la cantidad de NPX que se introduce al sistema, teniendo entonces, valores acordes en la cantidad de masa que se introduce al inicio y al final de la extracción.

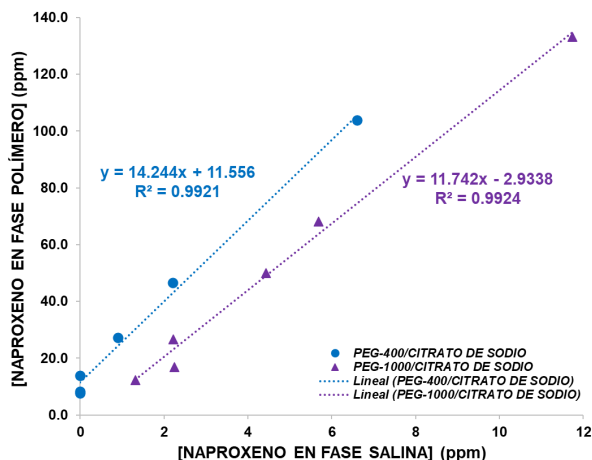


Figura 6. Isotherma de extracción de NPX utilizando los ATPS PEG-400/Citrato de sodio y PEG-1000/Citrato de sodio.



Análisis del pH de las fases de cada ATPS, antes y después de la extracción de NPX.

En la Tabla 2 se muestra que no existe un cambio de pH significativo antes y después de la extracción en la fase polímero, por lo tanto, analizando la especie del NPX en esta fase, una vez llevado a cabo el proceso de extracción, se tiene un intervalo de pH del sistema PEG-400/Citrato de sodio de 7.7 - 7.8 y para PEG-1000/Citrato de sodio tiende a ser aproximadamente de 7.6 - 7.8, por lo que puede inferirse que en la fase polímero de ambos sistemas se encuentra presente la forma desprotonada de NPX (Ver Figura 1). Si bien, se conoce que la forma desprotonada del NPX presenta un menor carácter hidrofóbico que la especie neutra [25], con esto se puede confirmar que el mecanismo de extracción del fármaco en estos ATPS fue dirigido por la hidrofobicidad del NPX y por el efecto *salting-out* debido a la concentración de la sal, ambos factores representan un papel muy importante en la transferencia de masa de este fármaco en estos ATPS.

**Tabla 2.** Análisis del pH de los ATPS estudiados, antes y después del proceso de extracción a diferentes concentraciones de NPX (FP: Fase polímero/FS: Fase salina).

		PEG-400/CITRATO DE SODIO				
	CONCENTRACION (ppm)	1	2	3	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
FP	100	7.96	7.61	7.86	7.81	± 0.1803
FS	100	7.54	7.36	7.35	7.42	± 0.1069
FP	75	7.8	7.64	7.88	7.77	± 0.1222
FS	75	7.35	7.32	7.44	7.37	± 0.0624
FP	50	7.75	7.76	7.78	7.76	± 0.0153
FS	50	7.4	7.42	7.41	7.41	± 0.0100
FP	25	7.82	7.84	7.83	7.83	± 0.0100
FS	25	7.45	7.45	7.3	7.40	± 0.0866
FP	15	7.83	7.85	7.82	7.83	± 0.0153
FS	15	7.43	7.35	7.45	7.41	± 0.0529
FP	10	7.68	7.8	7.75	7.74	± 0.0603
FS	10	7.42	7.43	7.45	7.43	± 0.0153
FP	ANTES DE LA EXTRACCIÓN (SIN NPX)	7.71	7.70	7.69	7.70	± 0.0100
FS	ANTES DE LA EXTRACCIÓN (SIN NPX)	7.7	7.69	7.69	7.69	± 0.0057
		PEG-1000/CITRATO DE SODIO				
	CONCENTRACION (ppm)	1	2	3	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
FP	100	7.86	7.86	7.87	7.86	± 0.0058
FS	100	7.54	7.55	7.56	7.55	± 0.0100
FP	75	7.85	7.87	7.87	7.86	± 0.0115
FS	75	7.56	7.57	7.56	7.56	± 0.0058
FP	50	7.81	7.74	7.71	7.75	± 0.0513
FS	50	7.56	7.46	7.59	7.54	± 0.0681
FP	25	7.91	7.86	7.86	7.88	± 0.0289
FS	25	7.55	7.57	7.55	7.56	± 0.0115
FP	15	7.92	7.64	7.64	7.73	± 0.1617
FS	15	7.6	7.42	7.54	7.52	± 0.0917
FP	10	7.85	8.03	7.03	7.64	± 0.5330
FS	10	7.43	7.55	7.51	7.50	± 0.0611
FP	ANTES DE LA EXTRACCIÓN (SIN NPX)	7.81	7.81	7.80	7.80	± 0.0057
FS	ANTES DE LA EXTRACCIÓN (SIN NPX)	7.78	7.80	7.81	7.80	± 0.0152

## Conclusión

Derivado del análisis de los resultados, se puede concluir que, los ATPS PEG-400/Citrato de sodio y PEG-1000/Citrato de sodio son sistemas convenientes para la extracción de NPX en concentraciones de 10 ppm hasta 100 ppm, debido a que en ambos sistemas se obtienen porcentajes de extracción altos, lo cual se ve reflejado en la caracterización por espectroscopía UV-Vis. El sistema PEG-400/Citrato de sodio resultó ser el más idóneo para extraer concentraciones mínimas de 10 ppm, comparado con el de PEG-1000/Citrato de sodio, ya que se extrae hasta un 100 % del NPX en este sistema, el cual se ve favorecido por contener una mayor concentración de sal. La isoterma de extracción permitió verificar el balance de masa de NPX, el cual coincidió con la cantidad de masa introducida al inicio y al final de la extracción, una vez que el sistema se encuentra en equilibrio. También se observa que hay una disminución en el porcentaje de extracción conforme aumenta la concentración del fármaco, ya que se representa una mayor concentración de NPX en la fase salina. Hasta estos valores de concentración, aún no se satura por completo la fase polimérica. De igual forma se observó, que los sistemas no sufren una modificación importante de pH durante los procedimientos de extracción y, por lo tanto, la especie presente en ambos sistemas sería el NPX desprotonado. Con esta información se propone que el mecanismo de extracción del NPX está mayormente dirigido por la hidrofobicidad de este fármaco y el efecto *salting-out* causado por la alta concentración de sal, lo que provoca una mayor transferencia de masa del NPX hacia la fase polímero. Finalmente, con la información presentada se tienen dos ATPS desarrollados que son altamente efectivos para recuperar NPX presente en soluciones acuosas.

## Referencias

- Petrovic, M. (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 22(10), 685–696. [https://doi.org/10.1016/s0165-9936\(03\)01105-1](https://doi.org/10.1016/s0165-9936(03)01105-1)
- De Jesús Murillo, C. A. R. L. O. S., & Silva Leal, J. (2020). Tratamiento de aguas residuales para la eliminación de contaminantes emergentes. *Control de la Contaminación Ambiental*, 1(1), 1–16. <https://repository.usc.edu.co/bitstream/handle/20.500.12421/4947/TRATAMIENTO%20DE%20AGUAS.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- BECERRIL, Bravo José Elías "Contaminantes emergentes en el agua". *Revista Digital Universitaria* [en línea]. 10 de agosto de 2009, Vol. 10, No. 8 [Consultada: 11 de agosto de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.revista.unam.mx/vol.10/num8/art54/int54.htm> ISSN: 1607-6079.
- MORENO-ORTIZ, Victor Cesar et al. Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Rev. mex. cienc. farm* [online]. 2013, vol.44, n.4, pp.20. ISSN 1870-0195.
- Naproxeno. Drugbank, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00788>
- Brutzkus JC, Varacallo M: Naproxen.
- Todd, P.A., Clissold, S.P. Naproxeno. *Drogas* 40, 91–137 (1990). <https://doi.org/10.2165/00003495-199040010-00006>
- Davies, N.M., Anderson, K.E. Farmacocinética clínica del naproxeno. *Clin-Pharmacokinet* 32, 268–293 (1997). <https://doi.org/10.2165/00003088-199732040-00002>
- Wojcieszynska, D., Guzik, U. Naproxeno en el medio ambiente: su aparición, toxicidad para organismos no objetivo y biodegradación. *Appl Microbiol Biotechnol* 104, 1849-1857 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>
- Pheko Amos Sibeko, Devrani Naicker, Phumlane Selby Mdluli & Lawrence Mzukisi Madikizela (2019) Residuos de naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco en el agua del río, sedimentos y crassipes de Eichhornia del río Mbokodweni en Sudáfrica: una evaluación inicial, *Environmental Forensics*, 20: 2, 129-138, DOI: 10.1080 / 15275922.2019.1597780
- Castro-Pastrana, L., Cerro-López, M., Toledo-Wall, M., Gómez-Oliván, L., & Saldívar-Santiago, M. (2021). Análisis de fármacos en aguas residuales de tres hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Ingeniería del agua*, 25(1), 59. <https://doi.org/10.4995/ia.2021.13660>
- Xu, C., Niu, L., Guo, H., Sun, X., Chen, L., Tu, W., Dai, Q., Ye, J., Liu, W., & Liu, J. (2019). Long-term exposure to the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) naproxen causes thyroid disruption in zebrafish at environmentally relevant concentrations. *Science of The Total Environment*, 676, 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.323>

- Wojcieszńska, D., Guzik, U. Naproxeno en el medio ambiente: su aparición, toxicidad para organismos no objetivo y biodegradación. *Appl Microbiol Biotechnol* 104, 1849-1857 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>
- Benotti, M. J., Stanford, B. D., Wert, E. C., & Snyder, S. A. (2009). Evaluation of a photocatalytic reactor membrane pilot system for the removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds from water. *Water Research*, 43(6), 1513–1522. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.12.049>
- Fernández, R. L., McDonald, J. A., Khan, S. J., & Le-Clech, P. (2014). Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting chemicals by a submerged membrane photocatalysis reactor (MPR). *Separation and Purification Technology*, 127, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2014.02.031>
- Yoon, Y., Westerhoff, P., Snyder, S. A., Wert, E. C., & Yoon, J. (2007). Removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals by nanofiltration and ultrafiltration membranes. *Desalination*, 202(1–3), 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2005.12.033>
- Jin, X., Shan, J., Wang, C., Wei, J., & Tang, C. Y. (2012). Rejection of pharmaceuticals by forward osmosis membranes. *Journal of Hazardous Materials*, 227–228, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.04.077>
- Al-Rifai, J. H., Khabbaz, H., & Schäfer, A. I. (2011). Removal of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in a water recycling process using reverse osmosis systems. *Separation and Purification Technology*, 77(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2010.11.020>
- Urtiaga, A. M., Pérez, G., Ibáñez, R., & Ortiz, I. (2013). Removal of pharmaceuticals from a WWTP secondary effluent by ultrafiltration/reverse osmosis followed by electrochemical oxidation of the RO concentrate. *Desalination*, 331, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2013.10.010>
- Mallek, M., Chtourou, M., Portillo, M., Monclús, H., Walha, K., Salah, A. ben, & Salvadó, V. (2018). Granulated cork as biosorbent for the removal of phenol derivatives and emerging contaminants. *Journal of Environmental Management*, 223(December 2017), 576–585. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.06.069>
- Kumar, R., Sarmah, A. K., & Padhye, L. P. (2019). Fate of pharmaceuticals and personal care products in a wastewater treatment plant with parallel secondary wastewater treatment train. *Journal of Environmental Management*, 233(December 2018), 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.12.062>
- Martínez-Hernández, V., Leal, M., Meffe, R., de Miguel, A., Alonso-Alonso, C., de Bustamante, I., ... Salas, J. J. (2018). Removal of emerging organic contaminants in a poplar vegetation filter. *Journal of Hazardous Materials*, 342, 482–491. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.08.035>
- Iqbal, M., Tao, Y., Xie, S. et al. Sistema acuoso bifásico (ATPS): una visión general y avances en sus aplicaciones. *Biol Proced Online* 18, 18 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12575-016-0048-8>
- Hyde, A. M., Zultanski, S. L., Waldman, J. H., Zhong, Y. L., Shevlin, M., & Peng, F. (2017). General Principles and Strategies for Salting-Out Informed by the Hofmeister Series. *Organic Process Research & Development*, 21(9), 1355–1370. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00197>
- Vulava VM, Cory WC, Murphey VL, Ulmer CZ (2016) Sorption, photodegradation and chemical transformation of naproxen and ibuprofen in soils and water. *Sci Total Environ* 565:1063–1070. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.132>