

## **Capítulo 1 Biosorción de Ibuprofeno en Solución Acuosa Usando Carbón Activado: Estudio Teórico**

### **Chapter 1 Ibuprofen Biosorption into Aqueous Solution Using Activated Carbon: Theoretical Study**

ESCOBAR-MORALES, Norberto†\*, CRUZ-HERNÁNDEZ, Norge y ABATAL, Mohamed

*Universidad Autónoma del Carmen, Campus III, Facultad de Ingeniería, Avenida Central S/N, Esq. Con Fracc. Mundo Maya, C.P. 24115, Ciudad del Carmen, Campeche, México.*

ID 1<sup>er</sup> Autor: *Norberto, Escobar-Morales* / **ORC ID:** 0000-0003-1256-4252, **CVU CONACYT ID:** 1088501

ID 1<sup>er</sup> Coautor: *Norge, Cruz Hernández* / **ORC ID:** 0000-0002-5057-8738

ID 2<sup>do</sup> Coautor: *Mohamed, Abatal* / **ORC ID:** 0000-0003-2479-8769, **CVU CONACYT ID:** 202636

**DOI:** 10.35429/H.2022.9.1.27

N. Escobar, N. Cruz y M. Abatal

\*120487@mail.unacar.mx

S. Figueroa & J. Sierra (VV. AA.). Ingeniería y Materiales Aplicados al Medio Ambiente. Handbooks-TI - ©ECORFAN-Mexico, 2022.

## Resumen

En los últimos años, la contaminación del agua y el suelo por productos farmacéuticos ha atraído más atención en todo el mundo debido a sus efectos ecológicos y toxicológicos para los humanos, los animales y el medio ambiente por la exposición prolongada de bacterias y virus que con el tiempo generan inmunidad a los medicamentos, haciéndolos resistentes a futuros tratamientos. Por lo tanto, la necesidad de realizar un tratamiento adecuado del agua contaminada con productos farmacéuticos antes de su descarga al medio ambiente con el fin de evitar efectos graves para la salud humana y animal, así como en los organismos vivos a través de su posible acumulación dentro de la cadena alimentaria. La adsorción es una técnica alternativa para la eliminación de residuos farmacéuticos de las aguas residuales industriales por sus importantes ventajas, como la viabilidad económica, la facilidad de operación y la simplicidad de diseño en comparación con otras técnicas. El uso de carbón activado es un adsorbente efectivo predominante debido a su combinación única de una red porosa altamente desarrollada junto con su capacidad para reaccionar con otros heteroátomos. En este trabajo, presentamos un resultado preliminar del mecanismo de sorción de ibuprofeno sobre carbón activado utilizando cálculos teóricos por el método teoría funcional de la densidad (DFT).

## Toxicológico, Teórico, Farmacéutico, Ecológico, Acumulación, Eliminación

### Abstract

In the few later years, the pollution of water and soil by pharmaceutical products has attracted more attention all over the world due to their ecological and toxicological effects to humans, animals and environment due to prolonged exposure of bacteria and viruses that over time generate immunity to drugs, making them resistant to future treatments. Therefore, the need to make an adequate treatment of water polluted with pharmaceutical products prior to its discharge to the environment in order to avoid serious effects for human and animal's health, such as in living organisms through their possible accumulation inside the food chain. Adsorption is an alternative technique for the removal of heavy metals from industrial wastewater because of its significant advantages such as economic feasibility, ease of operation and simplicity of design compared with other techniques. The use of activated carbon being a predominant effective adsorbent due to its unique combination of a highly developed porous network along with its ability to react with other heteroatoms. In this work, we present a preliminary result of the mechanism sorption of Ibuprofen on activated carbon using theoretical calculations by the density functional theory (DFT) method.

## Toxicological, Theoretical, Pharmaceutical, Ecological, Accumulation, Removal

### 1.1. Introducción

El agua potable es cada vez más un recurso limitado debido a que el crecimiento poblacional genera contaminación, con ello aumenta el consumo de sustancias químicas consideradas potencialmente peligrosas para el medio ambiente y la salud humana (Patiño *et al.*, 2014), el desarrollo industrial también ha propiciado la generación de una amplia variedad de nuevas sustancias químicas y biológicas (Peña-Guzmán *et al.*, 2019), usadas en las prácticas antropogénicas cotidianas (Martín-Pozo *et al.*, 2019). La aparición de contaminantes emergentes, como compuestos farmacéuticamente activos, ha recibido cada vez más atención por su presencia ubicua en el medio ambiente y su potencial para causar efectos indeseables conocidos o sospechados en los seres humanos y el ecosistema (Ahmed & Hameed, 2019; Tran *et al.*, 2018).

Los medicamentos farmacéuticos desempeñan un papel fundamental en la mejora de la esperanza de vida y la calidad de vida de las personas. Grandes cantidades de productos farmacéuticos se utilizan cada año para medicamentos humanos y veterinarios para el tratamiento de enfermedades (Ahmed & Hameed, 2019; Dogan *et al.*, 2020), infecciones, estrés físico y mental, prevención de embarazos y también para estimular el crecimiento agrícola (Zaied *et al.*, 2020), este consumo de productos farmacéuticos está asociado con una fuerte contaminación del medio ambiente y graves efectos sobre la salud (Kümmerer, 2011). Después de décadas de uso excesivo de antibióticos en la medicina humana y animal, así como en la cría de animales y la agricultura, la propagación mundial de la resistencia a los antibióticos se ha convertido en una gran amenaza para la salud pública, porque compromete nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas (Almakki *et al.*, 2019).

Los productos farmacéuticos son todos los compuestos químicos sintetizados o naturales diseñados para curar y prevenir la propagación de enfermedades (Tijani *et al.*, 2016), son moléculas diseñadas para producir un efecto terapéutico en el cuerpo, generalmente activas a concentraciones muy bajas, pueden atravesar membranas biológicas y persistir en el cuerpo el tiempo suficiente para evitar ser inactivado antes de tener un efecto (Bottoni *et al.*, 2010). Una fuente importante de inmisión de productos farmacéuticos en el ciclo del agua es a través del metabolismo humano, de hecho, una vez administrados, estos compuestos solo son metabolizados parcialmente por el cuerpo humano y, por lo tanto, ingresan al ciclo del agua como compuestos originales (sin cambios), que se excretan en gran medida a través de la orina (generalmente del 55 al 80% del total, con pocas excepciones) y parcialmente en las heces, o como una mezcla de metabolitos y compuestos conjugados (Al Aukidy *et al.*, 2012; Almakki *et al.*, 2019; Dogan *et al.*, 2020; Putra *et al.*, 2009; Tijani *et al.*, 2016; Tiwari *et al.*, 2017; Tran *et al.*, 2018). Cada ser humano representa una fuente de contaminación con el uso de productos farmacéuticos (Wilkinson *et al.*, 2017).

Los avances en la ciencia médica han aumentado dramáticamente el consumo de productos farmacéuticos, debido a su importancia en el tratamiento médico (Mohapatra *et al.*, 2016; Putra *et al.*, 2009), y los números continúan aumentando debido a su creciente demanda (Tiwari *et al.*, 2017). El aumento de la producción y el uso de productos químicos sintéticos, la contaminación de los sistemas de agua con estos productos químicos representa un riesgo significativo para la humanidad y los organismos acuáticos (Ravi *et al.*, 2020), tienen un impacto potencialmente dañino en el medio ambiente y la salud humana (Ali *et al.*, 2018). Algunos de estos contaminantes, a menudo denominados microcontaminantes, plantean preocupaciones toxicológicas incluso a nivel de trazas (Ravi *et al.*, 2020). Solo un pequeño subconjunto de estos contaminantes se ha investigado en estudios ambientales (Al Aukidy *et al.*, 2012; Richardson & Kimura, 2017; Rodriguez-Narvaez *et al.*, 2017).

Los antibióticos tienen una naturaleza tóxica para las algas y otros organismos que pueden producir efectos indirectos a largo plazo hacia la sostenibilidad ecológica (Putra *et al.*, 2009). La mayor preocupación de la liberación de antibióticos al medio acuático probablemente esté relacionada con la evolución de bacterias resistentes a los antibióticos (Lu *et al.*, 2019) y sus genes resistentes a los antibióticos, que reducen el potencial terapéutico contra patógenos humanos y animales (Almakki *et al.*, 2019; Tran *et al.*, 2018).

El desarrollo de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos podría provocar que los metabolitos del fármaco actúen como catalizadores de procesos ambientales indeseables (Anastopoulos *et al.*, 2020), esto ha llevado a una reducción en el número de antibióticos efectivos disponibles para tratar las enfermedades infecciosas de los seres humanos y, en consecuencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado la resistencia a los antibióticos como una amenaza global para la humanidad (Anastopoulos *et al.*, 2020), y se tiene la hipótesis de que la resistencia a los antibióticos podría matar a 10 millones de personas anualmente para el año 2050 y empujar a 28 millones de personas a la pobreza (Almakki *et al.*, 2019; Taheran *et al.*, 2018).

El cambio climático es otro factor muy importante que ha provocado un aumento de las sequías en todo el mundo y es probable que afecte significativamente las concentraciones de contaminantes emergentes en ríos y puede aumentar los efectos adversos en la vida acuática y humana (Richardson & Kimura, 2017), y a pesar del Convenio de Estocolmo conocido como Tratado de Contaminantes Orgánicos Persistentes de 2001, los diferentes programas de monitoreo en la mayoría de los países avanzados y la Declaración de Berlaymont de 2013 para proteger a los seres humanos y las especies acuáticas de los riesgos asociados con la exposición a estos contaminantes, el número de sustancias químicas exógenas en el ambiental está en aumento (Tijani *et al.*, 2016).

Los expertos en aguas residuales y los responsables de la formulación de políticas están discutiendo actualmente si los microcontaminantes generan suficiente preocupación para justificar las medidas de eliminación de las corrientes de aguas residuales (Escher *et al.*, 2011). Por estas razones, la existencia de contaminantes farmacéuticos ha generado una gran conciencia, provocando una gran preocupación sobre su transformación, riesgo y destino en el medio ambiente (Zaied *et al.*, 2020).

El presente capítulo hace un análisis teórico con simulación de dinámica molecular usando la teoría funcional de densidad (DFT, por sus siglas en inglés) con ayuda del software Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2009), para determinar la adsorción del Ibuprofeno (IBU) en Carbón Activado (CA), y si es posible que suceda entre estos dos compuestos, la selección del IBU se debió a que es uno de los fármacos de venta libre con mayor consumo para tratar la inflamación, dolor y fiebre, el CA será representado por una molécula de Grafeno (GRA), si la energía de adsorción que existe entre una molécula de IBU y GRA resulta en atracción, dará la pauta para realizar un análisis experimental en base a que se sabe que existe atracción desde un análisis teórico.

## 1.2. Contaminación de medios acuáticos

Se ha demostrado que los productos farmacéuticos no utilizados, son desechados en inodoros o desagües (Ali *et al.*, 2018), así como la excreción de medicamentos parcial o no metabolizada por parte de los seres humanos (Tiwari *et al.*, 2017), son una fuente importante de contaminación por medicamentos recetados y no recetados (Wilkinson *et al.*, 2017), el lavado de la piel con cremas también es una fuente de contaminación del agua sin metabolismo en el cuerpo humano (Escher *et al.*, 2011). La principal fuente de liberación de productos farmacéuticos en el medio acuático está representada por la eliminación de aguas residuales domésticas, hospitalarias, desechos de las fábricas de medicamentos, los centros de salud y las farmacias (Ahmed & Hameed, 2019; Ceconet *et al.*, 2017; Tiwari *et al.*, 2017), debido al uso generalizado de medicamentos para el tratamiento de enfermedades humanas (Bottoni *et al.*, 2010), otra fuente de productos farmacéuticos, que es igualmente importante pero restringida a áreas específicas de los países, es la eliminación de aguas residuales de sitios de ganadería intensiva y efluentes de sistemas de acuicultura intensiva, donde el uso de medicamentos veterinarios es común y necesario (Bottoni *et al.*, 2010). Mohapatra (2016) determinó que las concentraciones de productos farmacéuticos estaban interconectadas con varios factores, como la incidencia de enfermedades estacionales, el patrón de consumo de medicamentos, las enfermedades asociadas al estilo de vida de la población local, la intensidad de las precipitaciones y la planificación zonal, donde el agua consumida por labores domésticas, ganadería, acuicultura, plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) e industriales así como las lluvias estacionales comparten el mismo destino, las aguas receptoras como ríos, lagos, manto freático, etc. En la Tabla 1.1, se describen los factores de origen, rutas, destino así como causas industriales, sociales y características propias de los contaminantes farmacéuticos.

**Tabla 1. 1** Tipología de productos farmacéuticos en el medio ambiente

<b>Fuentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plantas de fabricación de productos farmacéuticos.</li> <li>- PTAR: Municipal, Industrial, Hospitales</li> <li>- Agricultura (especialmente ganadería intensiva).</li> <li>- Acuicultura.</li> </ul>
<b>Rutas</b>	<p>Fuente puntual (vertido de PTAR).</p> <p>Fuente difusa (es decir, escorrentía agrícola, lixiviación de tanques sépticos a aguas subterráneas)</p>
<b>Patrones de concentración</b>	<p>Continuo (por ejemplo, PTAR)</p> <p>Estacional (vinculado con las prácticas agrícolas y con la influenza y las alergias estacionales, el flujo y la temperatura del agua)</p> <p>Intermitente (vinculado con eventos de lluvia, desbordamiento de aguas pluviales, patrones de riego y pandemias)</p>
<b>Propiedades farmacéuticas</b>	<p>Persistencia: Vida media, solubilidad, metabolitos, productos de transformación</p> <p>Bioacumulación</p> <p>Toxicidad: Efectos individuales, efectos poblacionales, efectos aditivos, efectos de mezcla</p> <p>Movilidad</p>
<b>Tipo de entorno receptor</b>	Ríos, Lagos, Agua subterránea, Sedimento, Zonas costeras, Océanos, Suelo
<b>Factores dependientes del contexto</b>	Prácticas médicas, Agrícolas y veterinarias, Uso de drogas ilícitas, Tasas de consumo, Propiedades farmacéuticas, Prácticas de eliminación y gestión de residuos, Eficiencia de operación y remoción, Tipo de entorno receptor, Clima, Luz solar, Características de drenaje, Variaciones de caudal de agua, Temperatura, Presencia de otros contaminantes, Historial de exposición, Régimen de perturbaciones.

Fuente de Consulta: (OECD, 2019)

Los productos farmacéuticos ingresan a las PTAR a través de múltiples rutas, como aguas residuales domésticas, fosas sépticas, vertederos, efluentes industriales, aguas residuales urbanas, prácticas agrícolas, duchas y baños (Mohapatra *et al.*, 2016; Tijani *et al.*, 2016), y el tipo de contaminante varía de una ubicación geográfica a otra, dependiendo de las actividades antropogénicas relevantes (Onaga Medina *et al.*, 2021), además, la reutilización de estiércol de ganado sólido y/o líquido y lodos de aguas residuales en la agricultura, con el fin de reciclar compuestos nitrogenados como fertilizantes, puede contribuir a la dispersión de fármacos en el suelo y, en determinadas condiciones, en cuerpos de agua (Bottoni *et al.*, 2010). Su liberación al medio ambiente generalmente no es un subproducto de la fabricación, sino más bien debido a su uso y eliminación por parte de las industrias y el público en general (Poynton & Robinson, 2018). Los fármacos ingresan al medio ambiente, específicamente en las aguas receptoras, a través de una variedad de vías que pueden clasificarse como fuente puntual (como aguas residuales municipales, aguas residuales industriales, vertederos) y fuente difusa (como escorrentía agrícola, fosas sépticas, acuicultura, ganadería intensiva) (Bolong *et al.*, 2009; Bottoni *et al.*, 2010).

Entre las fuentes mencionadas, los hospitales son los principales contribuyentes de la liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente. El efluente procedente del hospital contiene patógenos, residuos farmacéuticos y sus metabolitos, conjugados de fármacos, elementos radiactivos y otros productos químicos (Tiwari *et al.*, 2017). Según el estudio de Zhang en 2016, las aguas residuales hospitalarias contienen una mayor concentración de fármacos del sistema nervioso central como la sulpirida y la clozapina. Prácticamente todos los productos farmacéuticos para uso humano y veterinario, ya sea con receta o sin receta, se han detectado en los efluentes de las PTAR y en el medio acuático (Wilkinson *et al.*, 2017), muchas de estas sustancias, se encuentran a menudo en matrices acuosas en concentraciones en el rango de  $\mu\text{g L}^{-1}$  y  $\text{ng L}^{-1}$  (Costa & Féris, 2020). En las PTAR, los productos farmacéuticos experimenta una serie de reacciones que dan como resultado una mezcla compleja de compuestos resultantes que pueden producir efectos sinérgicos y volverse más bioactivos que los compuestos originales, algunos de estos productos farmacéuticos pueden afectar adversamente el fitoplancton y el crecimiento de algas, causar defectos reproductivos en la vida silvestre acuática, incluyendo reversiones sexuales (Mohapatra *et al.*, 2016), producción de individuos intersexuales (Bolong *et al.*, 2009), alteraciones en el apareamiento e interrupción de la maduración gonadal (Mohapatra *et al.*, 2016).

### 1.3. Regulación ambiental de la contaminación farmacéutica

En la actualidad, uno de los problemas adicionales asociados con la liberación de compuestos farmacéuticos a las corrientes de agua es que no están regulados en todo el mundo, de hecho no existen concentraciones máximas permitidas de fármacos en el medio ambiente legalmente reguladas (Quintelas *et al.*, 2020; Rivera-Utrilla *et al.*, 2013). La falta de una estricta regulación de compuestos con potencial tóxico para el medio ambiente y las especies habitantes es un problema generalizado a nivel global ya que, de las más de 100 millones de sustancias químicas registradas actualmente en las bases de datos mundiales, sólo un 0.03% están reguladas a pesar del potencial de causar daños a la salud o al ambiente aún en muy bajas concentraciones (Castro *et al.*, 2015). La ecofarmacovigilancia es una rama de la farmacovigilancia que se define como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de los productos farmacéuticos en el medio ambiente, que afectan a humanos y a otras especies animales, a pesar de su sólida definición, la ecofarmacovigilancia todavía no está formalmente desarrollada y se encuentra pobremente regulada en la mayor parte del mundo (Castro *et al.*, 2015).

#### 1.3.1. Regulación internacional

La Unión Europea, los Estados Unidos y recientemente China, han liderado el tema principalmente porque su marco regulatorio ya contempla el monitoreo y evaluación de los efectos de los productos farmacéuticos sobre el medio ambiente y sobre la salud pública (Castro *et al.*, 2015). Hay algunos intentos en la Unión Europea (UE) y América del Norte para hacer una lista de prioridades y reducir su liberación al medio ambiente (Taheran *et al.*, 2018), donde existe un debate en curso dentro de la comunidad científica sobre qué CFs incluir entre las sustancias prioritarias (Verlicchi *et al.*, 2013).

Esta estrategia implica la identificación de sustancias prioritarias entre aquellas que suponen un riesgo significativo en la UE para el medio acuático o a través de este (European Commission, 2013), para el establecimiento de dichas listas de prioridades se debe establecer una lista de observación de sustancias respecto de las que deben recabarse datos de seguimiento a nivel de la UE con miras que sirvan de base para futuros ejercicios de asignación de prioridad. Las sustancias de la lista de observación han de seleccionarse de entre aquellas respecto de las que la información disponible indique que pueden suponer un riesgo significativo en la UE para el medio acuático o a través de este, pero para las que los datos de seguimiento sean insuficientes a efectos de determinar el riesgo real (European Commission, 2020).

El 6 de agosto de 2020 se publicó la Decisión de Ejecución (UE) 2020/1161 de la Comisión por la que se establece una lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento a nivel de la Unión en el ámbito de la política de aguas, de conformidad con la Directiva 2008/105/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, donde las sustancias seleccionadas representan un riesgo para el medio ambiente acuático, con una actualización cada 2 años. En la Tabla 1.2 se presenta la lista actual de medicamentos recetados a humanos incluidos en la lista de observación (European Commission, 2020). Los enfoques de políticas actuales para la protección de la calidad del agua adoptan medidas solo cuando existe un monitoreo de rutina y se pueden probar los riesgos (OECD, 2019).

**Tabla 1.2** Lista de observación de sustancias a efectos de seguimiento

Nombre de la sustancia	Detección máxima (ng L <sup>-1</sup> )
Amoxicilina	78
Ciprofloxacina	89
Sulfametoxazol	100
Trimetoprima	100
Venlafaxina	6
Clotrimazol	20
Fluconazol	250
Miconazol	200

*Fuente de Consulta: Fuente: European Commission, 2020*

No existe una directiva o directriz específica para la gestión de efluentes de aguas residuales hospitalarias en Europa, por lo que los estados miembros aplican su propia legislación, evaluación y criterios de selección para la calidad de las aguas residuales hospitalarias y su gestión. Sin embargo, las normativas legales nacionales, en muy raras ocasiones, definen cómo gestionar y tratar las aguas residuales hospitalarias antes de su eliminación; vertido en aguas residuales públicas para su tratamiento en una PTAR municipal o vertido en una masa de agua superficial (Rodríguez-Mozaz *et al.*, 2018). Existe una acumulación creciente de contaminación por la ausencia de un marco regulatorio estricto o por el incumplimiento de las leyes de protección ambiental. A pesar del Convenio de Estocolmo conocido como Tratado de Contaminantes Orgánicos Persistentes de 2001 y la Declaración de Berlaymont de 2013 para proteger a los seres humanos y las especies acuáticas de los riesgos asociados con la exposición a estos contaminantes y a pesar de los diferentes programas de monitoreo en la mayoría de los países avanzados, el número de sustancias químicas exógenas en el ambiental está en aumento (Tijani *et al.*, 2016).

Hoy en día no se monitorean de manera rutinaria en el ambiente, debido al costo relativamente alto del análisis y al grupo limitado de instalaciones analíticas bien capacitadas (Poynton & Robinson, 2018). Esto viene a representar un gran problema debido a que ciudades como San Diego (EE. UU.), Singapur y, sobre todo, Windhoek (Namibia) están optando por tratar el agua de las PTAR para darles uso doméstico y consumo humano, debido a esto se requieren normas más estrictas para el control de la calidad del agua (Dogan *et al.*, 2020).

La OECD en 2019 propuso una serie de medidas políticas para disminuir la emisión de contaminantes farmacéuticos al medio ambiente en la Tabla 1.3 resume varios instrumentos normativos, económicos y voluntarios dirigidos a sectores como la salud, el agua, la agricultura, la industria y la protección del medio ambiente.

**Tabla 1. 3** Instrumentos de política dirigidos a la fuente para prevenir la liberación de residuos farmacéuticos a los cuerpos de agua

Tipo de instrumento	Instrumento político	Descripción
Económico	Subvenciones para acciones “verdes”	Apoyo financiero de los gobiernos a cambio de compromisos ambientales por parte del sector privado, como la reducción de la contaminación de las instalaciones de fabricación farmacéutica.
	Subvenciones para la innovación en farmacia verde	Subvenciones o incentivos fiscales para innovaciones en farmacia verde, terapias biológicas, medicamentos personalizados o de precisión para mejorar el caso de negocio para la industria
	Cargos por contaminación	Cargos a plantas de fabricación de productos farmacéuticos por descargar efluentes tóxicos a cuerpos de agua
Voluntario	Campañas de información	Transferencia de conocimiento o razonamiento persuasivo a la industria sobre cómo evitar la contaminación del agua
	Acuerdos voluntarios entre los sectores público y privado	Acuerdos jurídicamente no vinculantes negociados caso por caso entre la industria y las autoridades públicas que fijan objetivos medioambientales o medidas específicas de mitigación (por ejemplo, cambios en la cadena de producción)
	Prohibiciones de sustancias	Prohibición total del uso no esencial de productos farmacéuticos problemáticos
	Autorización de comercialización	Autorización de productos farmacéuticos dependiente de la evaluación basada en sus riesgos previstos para la salud humana y el medio ambiente. Se pueden utilizar incentivos para los productos farmacéuticos ecológicos, el reembolso por ingredientes farmacéuticos activos más ecológicos o una exclusividad más prolongada.
	Normas de calidad ambiental y estándares de calidad del agua	Estándares de calidad ambientales y estándares de calidad del agua para sustancias nocivas en cuerpos de agua.
Regulatorio	Buenas prácticas de fabricación y auditorías	Códigos de conducta obligatorios para reducir las emisiones de las plantas de fabricación de productos farmacéuticos, como parte de las auditorías de buenas prácticas de fabricación.
	Permisos de descarga de efluentes	Permisos de descarga de efluentes emitidos a plantas de fabricación de productos farmacéuticos con condiciones para la protección de fuentes de agua potable y ecosistemas de agua dulce. El incumplimiento puede dar lugar a multas o retirada de permisos de funcionamiento.
	Las mejores técnicas disponibles	Documentos de orientación que ayudan a los operadores industriales con el diseño, operación, mantenimiento y desmantelamiento de plantas de fabricación de conformidad con los estándares de calidad ambiental y las condiciones del permiso de descarga.

*Fuente de Consulta: (OECD, 2019)*

### 1.3.2. Regulación Nacional

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA), define como residuo cualquier material generado en los procesos de extracción, beneficio, transformación, producción, consumo, utilización, control o tratamiento cuya calidad no permita usarlo nuevamente en el proceso que lo generó, así mismo define residuos peligrosos como aquellos que posean alguna de las características de corrosividad, reactividad, explosividad, toxicidad, inflamabilidad o que contengan agentes infecciosos que le confieran peligrosidad, así como envases, recipientes, embalajes y suelos que hayan sido contaminados cuando se transfieran a otro sitio y por tanto, representan un peligro al equilibrio ecológico o el ambiente (LGEEPA, 2022).

Por otro lado la NOM-052-SEMARNAT-2005 define como constituyente tóxico; cualquier sustancia química contenida en un residuo y que hace que éste sea peligroso por su toxicidad, ya sea ambiental, aguda o crónica, también define los residuos peligrosos como resultado del desecho de productos fuera de especificaciones o caducos que hace referencia a las sustancias químicas que han perdido, carecen o presentan variación en las características necesarias para ser utilizados, transformados o comercializados respecto a los estándares de diseño o producción originales, pero en ningún caso menciona los límites máximos permisibles de contaminantes farmacéuticos, solo se describen cantidades máximas permitidas (LMP) para constituyentes metálicos, como para constituyentes orgánicos volátiles y no volátiles, así como se puede observar en la Tabla 1.4.

**Tabla 1. 4** Límites máximos permisibles para los constituyentes tóxicos

No. Cas	Contaminante	LMP (mg/L)	No. Cas	Contaminante	LMP (mg/L)
<b>Constituyentes Inorganicos (Metales)</b>					
7440-38-2	Arsénico	5	7439-97-6	Mercurio	0.2
7440-39-3	Bario	100	7440-22-4	Plata	5
7440-43-9	Cadmio	1	7439-92-1	Plomo	5
7440-47-3	Cromo	5	7782-49-2	Selenio	1
<b>Constituyentes Organicos Semivolatiles</b>					
94-75-7	Acido 2,4-Diclorofenoxiacético	10	67-72-1	Hexacloroetano	3
57-74-9	Clordano	0.03	74-43-5	Metoxicloro	10
93-72-1	Acido 2,4,5-Triclorofenoxipropiónico	1	58-89-9	Lindano	0.4
95-48-7	o-Cresol	200	98-95-3	Nitrobenceno	2
108-39-4	m-Cresol	200	87-86-5	Pentaclorofenol	100
106-44-5	p-Cresol	200	8001-35-2	Toxafeno	0.5
1319-77-3	Cresol	200	87-86-5	Pentaclorofenol	100
121-14-2	2,4-Dinitrotolueno	0.13	8001-35-2	Toxafeno	0.5
72-20-8	Endrin	0.02	95-95-4	2,4,5-Triclorofenol	400
76-44-8	Heptacloro	0.008	88-06-2	2,4,6-Triclorofenol	2
<b>Constituyentes Organicos Volatiles</b>					
71-43-2	Benceno	0.5	118-74-1	Hexaclorobenceno	0.13
108-90-7	Clorobenceno	100	87-68-3	Hexaclorobutadieno	0.5
67-66-3	Cloroformo	6	78-93-3	Metil etil cetona	200
75-01-4	Cloruro de Vinilo	0.2	110-86-1	Piridina	5
106-46-7	1,4-Diclorobenceno	7.5	127-18-4	Tetracloroetileno	0.7
107-06-2	1,2-Dicloroetano	0.5	56-23-5	Tetracloruro de Carbono	0.5
75-35-4	1,1-Dicloroetileno	0.7	79-01-6	Tricloroetileno	0.5

*Fuente de Consulta: (NOM-052-SEMARNAT,2005)*

De acuerdo a El reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos, Capítulo III, Art. 41; establece que cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise fecha de caducidad, no sean sometidos a procesos de rehabilitación o generación una vez que hubieren caducado serán considerados residuos peligrosos, en cuyo caso los fabricantes y distribuidores de dichos productos serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento y en las normas técnicas ecológicas correspondientes (REG-LGEEPA-MRP, 1988).

La ley no estipula un catálogo de medicamentos que incluyan las cantidades permisibles de liberación al medioambiente a través de la plantas de tratamientos de aguas residuales tal como se indicó en la Tabla 1.4, debido a esto no se cuenta con un control de emisiones a los entornos acuáticos. Futuros lineamientos de ley tienen la necesidad de incorporar control de emisiones de estas sustancias toxicas al medioambiente. México debe sumarse a la discusión mundial, primeramente popularizando el concepto y concientizando sobre la eco-farmacovigilancia, para después ir construyendo una plataforma de despegue de la disciplina a partir de iniciativas técnico-científicas, regulatorias y de gestión de riesgos ambientales (Castro *et al.*, 2015). Debido a que por el momento no existe ninguna normatividad mexicana que se ocupe específicamente de la ocurrencia de fármacos en cuerpos de agua. La Norma Oficial Mexicana (NOM-087-SEMARNAT-SSA1, 2002), regula la protección ambiental y el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos por parte de los hospitales, tanto públicos como privados, sin embargo, ésta no es clara sobre el requisito de que estos establecimientos cuenten o no con una PTAR en óptimo funcionamiento (Castro-Pastrana *et al.*, 2021).

#### 1.4. Residuos farmacéuticos

Se han encontrado muchos ingredientes farmacéuticos activos en todo el mundo en suelos, biota, sedimentos, aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable. En la Tabla 1.5 se observa las concentraciones máximas y promedio por regiones en el mundo para los medicamentos más usados Diclofenaco (DCF), Carbamazepina (CBZ), Ibuprofeno (IBU), Sulfametoxazol (SMZ), Naproxeno (NPX), Trimetoprima (TMP) y Paracetamol (PCT).

**Tabla 1. 5** Concentraciones medias y máximas de productos farmacéuticos encontradas en cada región de las Naciones Unidas para todos los compartimentos de aguas superficiales ( $\mu\text{g/L}$ )

Región		DCF	CBZ	IBU	SMZ	NPX	TMP	PCT
África	Promedio	0.273	0.868	3.181	2.53	0.012	0.985	5.667
		(14)	(14)	(13)	(58)	(12)	(12)	(6)
	Máximo	1.52	4.5	21	21	0.07	5.5	16
Asia - Pacífico	Promedio	0.090	0.026	0.059	0.258	0.008	0.128	0.023
		(152)	(18)	(23)	(518)	(139)	(333)	(132)
	Máximo	4.4	0.04	20.5	14.3	32	13.6	9.17
EEG	Promedio	0.111	0.131	0.183	0.033	0.023	0.012	0.028
		(420)	(302)	(529)	(139)	(403)	(22)	(68)
	Máximo	4.2	7.6	11.7	0.3	0.85	0.174	0.61
GRULAC	Promedio	0.239	0.0	0.0	0.001	0.017	0.005	0.74
		(130)	(10)	(121)	(95)	(9)	(95)	(112)
	Máximo	6	0.0	36.8	0.11	0.19	0.48	37
WEOG	Promedio	0.020	0.188	0.097	0.068	0.057	0.022	0.046
		(6031)	(24776)	(6264)	(7789)	(2666)	(2598)	(629)
	Máximo	18.74	8.05	303	29	12.3	10	230
Mundial	Promedio	0.032	0.187	0.108	0.095	0.050	0.037	0.161
		(7017)	(25115)	(6950)	(8599)	(3229)	(3060)	(937)
	Máximo	18.74	8.05	303	29	32	13.6	230

Fuente de Consulta: (aus der Beek et al., 2016)

El uso de medicamentos recetados o de venta libre se estima en miles de toneladas métricas por año en todo el mundo (Wahab & Mohammed, 2020), aproximadamente 3000 sustancias diferentes se utilizan como ingredientes farmacéuticos, incluidos analgésicos, antibióticos, antidiabéticos, betabloqueantes, anticonceptivos, reguladores de lípidos, antidepresivos y medicamentos para la impotencia (Fent et al., 2006; Rodríguez-Narvaez et al., 2017), estas sustancias químicas, incluidos tranquilizantes y agentes de quimioterapia se pueden administrar por vía oral o por inyección, pero debido a su metabolismo incompleto en humanos y animales, parte de los medicamentos pueden excretarse en la orina o las heces y eventualmente terminar en plantas de tratamiento de aguas residuales (Baccar et al., 2012; Tijani et al., 2016), de hecho, el 90% de los antibióticos consumidos por los seres humanos para tratar enfermedades infecciosas se excretan en la orina y las heces como compuestos originales o como subproductos (Almakki et al., 2019; Tiwari et al., 2017). Por otro lado, la agricultura, ganadería y acuicultura consumen el 70% de los antibióticos que se producen en el mundo, y al igual que en los humanos solo se absorbe una pequeña parte por los organismos desechando así entre el 25 y 75% (Palacio et al., 2020).

Los grupos terapéuticos de los fármacos detectados con mayor frecuencia en las PTAR son los antiepilépticos, antidiabéticos, diuréticos, antibióticos, reguladores de lípidos, psiquiátricos, antidepresivos, beta-agonistas, antihipertensivos, betabloqueadores, antihistamínicos, antiinflamatorios y analgésicos (Al Aukidy et al., 2012; Baccar et al., 2012; Cabrita et al., 2010; Ravi et al., 2020; Rivera-Utrilla et al., 2013; Tiwari et al., 2017), estos productos farmacéuticos comprenden un gran grupo de contaminantes emergentes (CE), de estructuras y características químicas bastante diferentes (Martín-Pozo et al., 2019; Poynton & Robinson, 2018).

Se han encontrado más de 80 compuestos y varios metabolitos en los medios acuáticos y algunos en el agua potable, lo que indica que no todos los contaminantes se eliminan durante el tratamiento del agua (Wilkinson et al., 2017). Benotti (2009) analizó el agua potable entre 2006 y 2007 busca de un grupo diverso de productos farmacéuticos, posibles compuestos disruptores endocrinos (EDC) y otros contaminantes orgánicos no regulados, donde encontraron que los compuestos detectados con mayor frecuencia fueron atenolol, atrazina, carbamazepina, estrona, gemfibrozilo, meprobamato, naproxeno, fenitoína, sulfametoxazol, y trimetoprima.

Al Aukidy en 2012 realizó investigaciones sobre la frecuencia en la que se encuentran los fármacos después de tratamientos secundarios en PTAR encontró que los betabloqueadores fue el grupo con mayor presencia seguido por los antibióticos y los analgésicos.

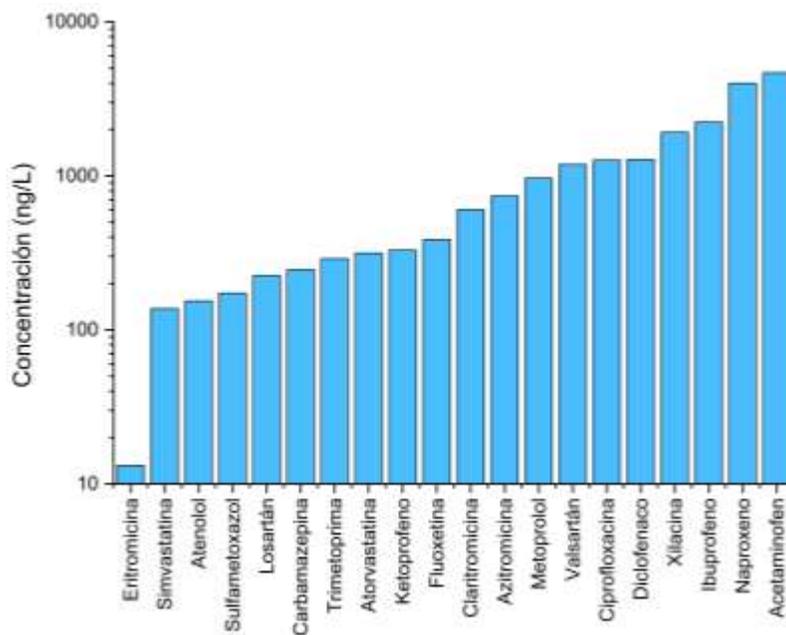
Los analgésicos son los fármacos más utilizados para aliviar el dolor y tratar la inflamación. Los fármacos pertenecientes a la clase de analgésicos como el naproxeno, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, meprobamato se consideran contaminantes ambientales importantes debido a su persistencia en el medio acuático (Tiwari et al., 2017). El ibuprofeno, diclofenaco y la carbamazepina se encuentran entre los medicamentos detectados con mayor frecuencia en los ecosistemas acuáticos (Stancova et al., 2017).

El paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco se utilizan con frecuencia porque son de fácil acceso, por ejemplo, el ibuprofeno se ha encontrado concentraciones originales a niveles de hasta  $24,600 \text{ ng L}^{-1}$  en efluentes de PTAR y a niveles de  $700 \text{ ng L}^{-1}$  en agua de mar. El paracetamol se ha identificado a niveles del compuesto original  $110 \text{ ng L}^{-1}$  en el 24% de los arroyos y ríos de EE. UU, y en canales de España se detectó naproxeno en concentraciones de  $81 \text{ ng L}^{-1}$  (Wilkinson et al., 2017). Muter (2017) investigó la presencia de contaminantes farmacéuticos (CFs) en aguas de la importante PTAR “Daugavgriva” cerca de Riga en Letonia, y sus resultados revelaron la presencia de 20 CFs con concentraciones que van desde  $13.2 \text{ ng L}^{-1}$  a  $7000 \text{ ng L}^{-1}$  cómo se observa en la gráfica de la Figura 1.1. Entre los CFs con concentraciones superiores a  $1000 \text{ ng L}^{-1}$ , estaban los siguientes: acetaminofén, naproxeno, ibuprofeno, xilacina, diclofenaco, ciprofloxacino, valsartán. La mayoría de estos compuestos pertenecen al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), excepto el agonista alfa-adrenérgico veterinario xilacina, el antibiótico ciprofloxacino y el bloqueador del receptor de angiotensina valsartán.

### 1.5. Contaminación por Ibuprofeno

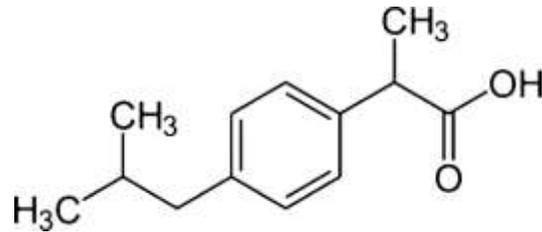
El Ibuprofeno (IBP) se usa comúnmente como un medicamento antiinflamatorio y antipirético especialmente recetado para el tratamiento de la fiebre, migraña, dolores musculares, artritis y dolores de dientes. El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (Alonso & Merino, 2015; Wahab & Mohammed, 2020), es de naturaleza ácida y tiene un grupo libre de ácido carboxílico ( $-\text{COOH}$ ) como se observa en Figura 1.2.

**Figura 1. 1** Concentración de CF's en aguas residuales sin tratar en Riga, Letonia



Fuente de Consulta: (Muter et al., 2017)

Las técnicas convencionales de tratamiento de aguas residuales no eliminan de manera eficiente el ibuprofeno y, por lo tanto permanece en los efluentes municipales (Wahab & Mohammed, 2020).

**Figura 1. 2** Estructura química del Ibuprofeno

*Fuente de Consulta: Propia*

En la actualidad, el ibuprofeno se encuentra en los influentes de las PTAR en concentraciones elevadas y alcanza hasta  $3 \mu\text{g L}^{-1}$  (Zhou et al., 2018), y en las PTAR se observan concentraciones de 23, 46 y 15% para hidroxil-ibuprofeno, carboxil-ibuprofeno y compuesto original de IBP, respectivamente (Tiwari et al., 2017). Se encuentra con mayor frecuencia en el agua, donde se habla de la existencia de concentraciones de 0,05 a  $0,28 \mu\text{g L}^{-1}$  en aguas superficiales (Alonso & Merino, 2015), su concentración varía en agua dulce y marina. En agua dulce, el hidroxil-ibuprofeno es el compuesto dominante, mientras que en el agua de mar la concentración de carboxil-ibuprofeno es mayor, lo que implica que su destino varía con las condiciones ambientales (Tiwari et al., 2017), por ejemplo, las concentraciones promedio de ibuprofeno son 100 veces más altas en los ríos que en el agua subterránea (Stuart et al., 2012).

En 2005 se investigó la eliminación del ibuprofeno en dos tratamientos de aguas residuales diferentes, tratamiento convencional con lodos activados en comparación con biorreactores de membrana (BRM), se observó que las muestras tomadas en mayo, julio y diciembre con valores medios de concentración de afluencia  $1480 \text{ ng L}^{-1}$ ,  $1480 \text{ ng L}^{-1}$   $2448 \text{ ng L}^{-1}$  disminuyeron en el afluente del BRM a 22, 22,  $69 \text{ ng L}^{-1}$  respectivamente y en el lodo activado no se detectó en las dos primeras muestras y en la tercera solo se detectó  $20 \text{ ng L}^{-1}$  (Clara et al., 2005). Los BRM fueron muy eficaces para la eliminación del ibuprofeno alcanzándose porcentajes de eliminación en la fracción acuosa superiores al 99%, siendo la biodegradación el mecanismo principal de eliminación (Bernal et al., 2018).

El ibuprofeno no se absorbe eficazmente con la luz solar, por lo tanto, se descarta el uso de fotooxidación directa para su eliminación de los influentes de aguas residuales (Rivera-Utrilla et al., 2013), podría eliminarse moderadamente mediante ozonización y adsorción con carbón activado (Couto et al., 2019). El ozono es uno de los tratamientos considerados para la eliminación de contaminantes farmacéuticos, en pruebas experimentales realizadas en 2015 se evaluó la eficiencia de remoción del ibuprofeno con ozono, para ello se realizaron dos experimentos, en el Experimento I la mezcla de fármacos se sometió a un proceso de oxidación usando un generador de ozono aire ambiental dicho experimento arrojó resultados favorables de eliminación (100%) del ibuprofeno donde se observó mayor remoción con mayor tiempo de contacto, en el Experimento II la mezcla se sometió a un tratamiento oxidativo usando oxígeno concentrado como alimento a un generador de ozono, los resultados se obtienen de manera inmediata al primer minuto de contacto, se observa una eliminación superior al 90% y a medida que aumentaba el tiempo de contacto la eliminación llegó al 100% (Alonso & Merino, 2015).

El uso de membranas en volumen líquido (MVL) fue estudiado para eliminar el ibuprofeno (IBP) de las aguas residuales, se evaluó la influencia de parámetros tales como la concentración de alimentación inicial, la velocidad de agitación de la alimentación, la velocidad de agitación de la membrana, la concentración de la fase de extracción, la relación de alimentación de la membrana, la concentración del portador, la temperatura, el tipo de disolvente de la membrana y el pH de la fase de alimentación para la eliminación de IBP, en todos los parámetros analizados, después de 10 minutos, se alcanzó una transferencia de IBP de casi (95%) a la fase de separación (Wahab & Mohammed, 2020).

## 1.6. Consecuencias a la salud por el consumo de productos farmacéuticos

Los contaminantes pueden ingresar a las aguas subterráneas desde suelos contaminados; luego pueden acumularse en los tejidos vegetales y luego transferirse a diferentes animales (incluidas las aves) y, finalmente, a los humanos (Danner et al., 2019). Aunque los productos farmacéuticos se encuentran ampliamente en entornos acuáticos, existe un conocimiento limitado de sus efectos ecológicos (Quintelas et al., 2020).

Algunos de estos contaminantes pueden causar una variedad de enfermedades en los humanos incluso a nivel de trazas, por ejemplo; varios tipos de intoxicaciones, diarrea, enfermedades crónicas, incluido el cáncer (Anastopoulos et al., 2020; Ravi et al., 2020), así como neurotoxicidad, toxicidad crónica, alteración del funcionamiento normal del sistema endocrino, interferencia con la función hormonal del cuerpo (de Franco et al., 2017; Martín-Pozo et al., 2019; Tijani et al., 2016), daño reproductivo e inhibición de la proliferación celular (Alam et al., 2021). La aparición de bacterias multiresistentes es quizás el mayor desafío, porque hace que los tratamientos sean especialmente difíciles, costosos y, al final, incluso imposible (de Franco et al., 2017; Petrović et al., 2003; Pouretedal & Sadegh, 2014).

El desarrollo de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos podría provocar que los metabolitos del fármaco actúen como catalizadores de procesos ambientales indeseables. El desarrollo de resistencia a los antibióticos ha llevado a una reducción en el número de antibióticos efectivos disponibles para tratar las enfermedades infecciosas de los seres humanos (Anastopoulos et al., 2020; Tijani et al., 2016; Wilkinson et al., 2017), esto se ha convertido en una gran amenaza para la salud pública, porque compromete nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas debido a que el potencial terapéutico se vuelve limitado (Almakki et al., 2019; Tran et al., 2018). Según la predicción del Banco Mundial, estas bacterias resistentes pueden matar a 10 millones de personas por año para 2050 y empujar a 28 millones de personas a la pobreza. La sociedad en general puede asumir que no hay necesidad de preocuparse por los efectos adversos de los contaminantes farmacéuticos, sin embargo no son conscientes de los riesgos para la salud asociados a la exposición continua o el consumo de algunos de estos productos químicos, sus concentraciones son muy bajas, pero aun así traen consigo una toxicidad crónica (Almakki et al., 2019; Taheran et al., 2018; Tijani et al., 2016).

En humanos el diclofenaco podría resultar en citotoxicidad del hígado y riñón, daño gastrointestinal, disfunción plaquetaria y convulsión en humanos (Fei et al., 2006; Tiwari et al., 2017), debido a que desestabiliza las bicapas de dimidristoil-fosfatidilserina (DMPS) afectando sus propiedades termodinámicas (Manrique-Moreno et al., 2016). La tetraciclina y la oxitetraciclina, pueden acumularse en el cuerpo humano y pueden afectar los órganos y dañar la audición (Liu et al., 2018). El sulfametoxazol y la sulfametazina son sulfonamidas que pueden causar cáncer por exposición frecuente (Peiris et al., 2017). El paracetamol en dosis altas puede causar insuficiencia hepática e incluso la muerte (Kaur et al., 2016). Desafortunadamente, hay una escasez de informes que demuestren la toxicidad de la exposición a largo plazo de productos farmacéuticos y sus metabolitos (Ali et al., 2018). Esto se debe al alto costo de realizar la evaluación de riesgos de estos contaminantes en humanos (Tijani et al., 2016).

### **1.7. Problemas de la eliminación de productos farmacéuticos**

En general, las PTAR comprenden un sistema primario de tratamientos fisicoquímicos y un sistema secundario que consiste en un reactor biológico formado por lodos activados (Ceconet et al., 2017), están diseñadas para la purificación parcial de aguas residuales y, por lo tanto, no son capaces de tratar dichas sustancias en concentraciones muy bajas en partes por millón (ppm) o partes por trillón (Ali et al., 2018; Nam et al., 2014; Taheran et al., 2018; Tijani et al., 2016), las plantas actuales para el tratamiento de aguas residuales se encuentran diseñadas para eliminar materia orgánica y nutrientes en mayores concentraciones ( $g/L$ ) (Patiño et al., 2014), tampoco pueden eliminar de manera efectiva las formas inalteradas o metabolizadas de compuestos farmacéuticos de las aguas residuales (Al Aukidy et al., 2012), por baja biodegradabilidad, alta persistencia y facilidad de bioacumulación (Costa & Féris, 2020), no pueden ser metabolizados por los microorganismos como fuente de carbono e incluso pueden inhibir la actividad de los microorganismos o producir su bioacumulación en la cadena alimentaria (Rivera-Utrilla et al., 2013), ya que la mayoría de estas plantas fueron construidas con el objetivo principal de eliminar compuestos biodegradables de carbono, nitrógeno y fósforo (Flores Velázquez & Mijaylova Nacheva, 2017).

La descarga de efluentes hospitalarios en las PTAR municipal disminuye el proceso de biodegradación de los contaminante orgánicos en las PTAR (Tiwari et al., 2017), debido a que las aguas residuales farmacéuticas incluyen diferentes compuestos químicos y grupos funcionales que inhiben la actividad microbiana (Alam et al., 2021), lo que conlleva a una descarga considerable de productos farmacéuticos en los ambientes acuáticos (Hou-Qi et al., 2017), y a la detección de numerosas clases de productos farmacéuticos en aguas residuales y sistemas de recepción de efluentes (Roberts et al., 2016).

También muchos de estos productos farmacéuticos parecen tener una vida relativamente larga y suelen estar presentes en el agua en grupos, lo que prolonga su tiempo de permanencia y aumenta su riesgo de migración (Ahmed & Hameed, 2019); por lo tanto, es probable que las concentraciones de estas sustancias químicas y sus metabolitos aumenten en los sedimentos con el tiempo esto también puede ser un factor que afecte a su eliminación (Ceconet et al., 2017).

Un tratamiento de aguas residuales que involucre una matriz muy compleja que contenga materia orgánica natural, metales, microorganismos, compuestos orgánicos, fármacos, monómeros, etc., una sola tecnología no será capaz de alcanzar la calidad requerida para la gestión del agua. Por lo tanto, se necesita una investigación racionalizada para encontrar métodos más ecológicos y económicos (Taheran et al., 2018), por eso varios investigadores están investigando formas novedosas, como el uso de reactores de óxido de manganeso, biorreactores de membrana y ozonización, para eliminar productos farmacéuticos del efluente de aguas residuales y el agua potable (Almakki et al., 2019; Poynton & Robinson, 2018). Se requieren tratamientos más efectivos y específicos para reducir el impacto ambiental y potencial de los efluentes y cumplir con una legislación cada vez más estricta (Rivera-Utrilla et al., 2013).

La enorme diversidad de composición química de estos contaminantes en las aguas requiere tecnologías especiales de tratamiento para la descontaminación del agua, con el fin de mejorar la calidad del agua y de las aguas residuales tratadas antes de promover su reutilización (Cabrita et al., 2010), tecnologías como la separación por membrana líquida, extracción en fase sólida, bioaumentación, oxidación por electrofenton, nanofiltración, degradación sonoquímica, complejación enzimática (Ahmed & Theydan, 2012), electrocoagulación, volatilización, irradiación UV, sedimentación, filtración (Wahab & Mohammed, 2020), procesos biológicos, procesos de oxidación avanzados y adsorción con carbón activado granular o carbón activado en polvo (Onaga Medina et al., 2021; Richardson & Kimura, 2017) para la eliminación de fármacos en soluciones acuosas (Ahmed & Theydan, 2012), estos tratamientos se denominan terciarios que incluyen: sistemas biológicos para eliminar nitrógeno; intercambio iónico para eliminar iones; precipitación química para eliminar el fósforo; destilación para eliminar compuestos orgánicos volátiles; extracción líquido-líquido; adsorción sobre carbón activado para eliminar contaminantes orgánicos e inorgánicos (Rivera-Utrilla et al., 2013).

### **1.8. Carbón activado como biosorbente de productos farmacéuticos**

Entre las tecnologías avanzadas de tratamiento de agua, las basadas en adsorción han demostrado ser capaces de eliminar contaminantes, siendo el carbón activado el adsorbente predominante para la depuración de aguas con concentración de contaminantes presentes en partículas muy pequeñas (Mestre et al., 2011). En este sentido, la adsorción es una técnica bien establecida para eliminar contaminantes, siendo el carbón activado (AC) el adsorbente preferido para la remediación de aguas con baja concentración de contaminantes. Se sabe que los carbones activados son adsorbentes muy eficaces debido a su combinación única de una red porosa altamente desarrollada junto con su capacidad para reaccionar con otros heteroátomos creando una variedad de funcionalidades superficiales (Cabrita et al., 2010), además, el método de sorción se considera superior con respecto a otros procesos por su facilidad de aplicación, facilidad de operación y simplicidad de diseño y uso universal (Ali et al., 2018).

El carbón activado granular (GAC) se ha utilizado ampliamente para eliminar contaminantes orgánicos del agua y las aguas residuales. Tiene una alta capacidad de adsorción y una eficacia de eliminación de determinadas sustancias orgánicas. En algunas aplicaciones, la eficiencia de eliminación puede alcanzar el 100% (de Franco et al., 2017); por ejemplo los productos farmacéuticos como sulfametazina, trimetoprima y carbatox se eliminaron eficazmente (81–98%) del agua utilizando carbón activado en polvo (CAP) (Nam et al., 2014).

Se han utilizado ampliamente en estudios de adsorción de contaminantes de aguas residuales, conocidos como adsorbentes "universales" que presentan ventajas únicas debido a su alta capacidad de adsorción y fácil eliminación (Carabineiro et al., 2012). La alta porosidad, alta capacidad de adsorción y alta área específica son las principales características que definen al carbón activado, que lo promueven como un buen adsorbente para la remoción de diversos compuestos (Pouretedal & Sadegh, 2014). La adsorción ha despertado gran interés en la eliminación de productos farmacéuticos debido a su facilidad de operación y simplicidad en el diseño del proceso (Baccar et al., 2012; Ravi et al., 2020), se considera muy eficaz para eliminar los contaminantes del agua o las aguas residuales incluso en concentraciones muy bajas (menos de  $1 \mu\text{g L}^{-1}$ ) (Putra et al., 2009).

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) ha designado a GAC como la mejor tecnología disponible para el tratamiento de muchos contaminantes orgánicos regulados (de Franco et al., 2017). El principal inconveniente de la utilización en el tratamiento de aguas residuales proviene de la consideración económica; los carbones activados disponibles comercialmente son caros, lo que hace que sea inviable para operaciones a gran escala.

Por lo tanto, es de interés un adsorbente alternativo que sea económico y se presente en cantidades abundantes de forma natural (Ali et al., 2018; Putra et al., 2009). Alternativamente, el carbón activado se puede producir a partir de materiales baratos disponibles en grandes cantidades. El biocarbón es un sólido estable rico en carbono, como la mayoría del carbón vegetal, el biocarbón se obtiene a partir de biomasa mediante pirólisis (Krstić et al., 2018). El uso de residuos ampliamente disponibles como precursores de adsorbentes de carbono de bajo costo, es una estrategia interesante que además permite abordar el problema de la disposición y reciclaje de residuos (Mestre et al., 2011).

La tecnología de adsorción que utiliza desechos agroindustriales como adsorbente en forma de carbón activado es una nueva opción emergente en el tratamiento de efluentes que contienen productos farmacéuticos debido a su eficiencia, facilidad de operación y rentabilidad, a diferencia de los adsorbentes disponibles comercialmente que son costosos, los carbones activados elaborados a partir de desechos agrícolas son baratos, renovables y abundantes (De Luna et al., 2017).

Investigaciones recientes han demostrado que, además de los métodos y materiales convencionales, se pueden utilizar muchos otros materiales para la preparación de carbón activado, como madera de vid (Pouretedal & Sadegh, 2014), semillas de vainas de *albizia lebbek* (Ahmed & Theydan, 2012), cascara de coco, casuarina (Choi et al., 2008; Quesada-Peñate et al., 2009), tallo de loto (Liu et al., 2012), residuos de aceitunas (Baccar et al., 2012), residuos de Sisalana (Mestre et al., 2011), residuos de plástico, polvo de corcho, hueso de melocotón (Cabrita et al., 2010).

## 1.9. Propiedades del carbón activado

La adsorción es un proceso mediante el cual un contaminante se adhiere a la superficie de un adsorbente, como el carbón activado, debido a interacciones hidrófobas y electrostáticas entre el adsorbato (fármaco) y el adsorbente. Recientemente, se ha informado que la adsorción con carbón activado es un método eficaz para eliminar microcontaminantes (Nam et al., 2014). El desafío es tener un adsorbente con alta afinidad por los fármacos y con la capacidad de adsorber varias sustancias simultáneamente.

El carbón activado es el adsorbente utilizado con más frecuencia debido a su alta porosidad, alta área de superficie específica y presencia de una variedad de grupos de superficie con alta afinidad por diversas sustancias químicas (Onaga Medina et al., 2021). El carbón activado, debido a su estructura porosa, gran superficie específica y termoestabilidad, es muy eficiente para eliminar los contaminantes del aire, purificar los solventes usados y purificar las aguas residuales (Krstić et al., 2018).

Nam (2014) determinó que el aumento de la dosis y el tiempo de contacto brinda a los contaminantes más oportunidades de adherirse a la superficie del carbón activado. Una dosis más alta de carbón activado puede aumentar el área adsorbible y el aumento del tiempo de contacto puede resultar en un equilibrio de adsorción más completo. Sin embargo, esto puede incrementar los costes y la energía necesarios innecesariamente. Es necesario determinar la dosis óptima de carbón activado y el tiempo de contacto para garantizar la rentabilidad.

## 1.10. Metodología

El advenimiento de los métodos computacionales, como los métodos orbitales moleculares y de mecánica molecular, han hecho que los intereses teóricos ahora se estén desplazando hacia modelos cada vez más realistas y sistemas moleculares cada vez más grandes (Humbel et al., 1996). Se han utilizado una variedad de enfoques para predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos utilizando la fisicoquímica, la física molecular y la física cuántica, y emplea una gran variedad de técnicas teóricas en constante desarrollo (Valles-sánchez et al., 2014).

### 1.10.1. Detalles computacionales

La dinámica molecular se realizó con el software Gaussian (Frisch et al., 2009), donde se aplicó la Teoría funcional de la Densidad (DFT) para realizar cálculos de Mecánica Molecular (MM) mediante el funcional B3LYP y usando el funcional de base gaussiana 6-311G\*, para describir la densidad electrónica de las moléculas aisladas y del sistema de adsorción. Los resultados se analizaron con los softwares libres de visualización molecular Visual Molecular Dynamic (Humphrey et al., 1996) y Avogadro (Hanwell et al., 2012).

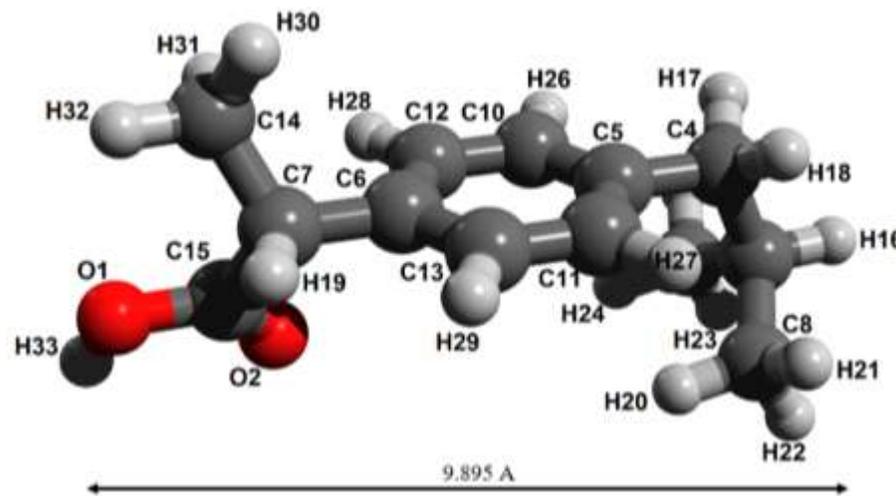
Se realizaron cálculos para la optimización de las geometrías con su respectivo mínimo de energía, la energía de adsorción se determinó con la siguiente fórmula (Hadad et al., 2011):

$$E_A = E(IBM + CA) - E(CA) - E(IBM) \quad (1)$$

Donde; E: es la energía en unidades atómicas de cada uno de los componentes del sistema. Para la realización de los cálculos el carbón es interpretado como una lámina de grafeno aislada como menciona Chand Bansal & Goyal (2005) y en el estudio de adsorción de moléculas sobre láminas de grafeno realizado por Bahamon (2017) donde se usa el método Gran canónico Monte Carlo (GCMC) para obtener información física sobre cómo la interacción entre el Ibuprofeno y el CA.

Primero se obtiene la estructura del Ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) de la base de estructuras moleculares PubChem (Kim et al., 2021) con el ID 3672 como la que se muestra en la Figura 1.3, esto con el propósito de obtener las mejores posiciones de los átomos, que se encuentran más cerca de la estructura química real.

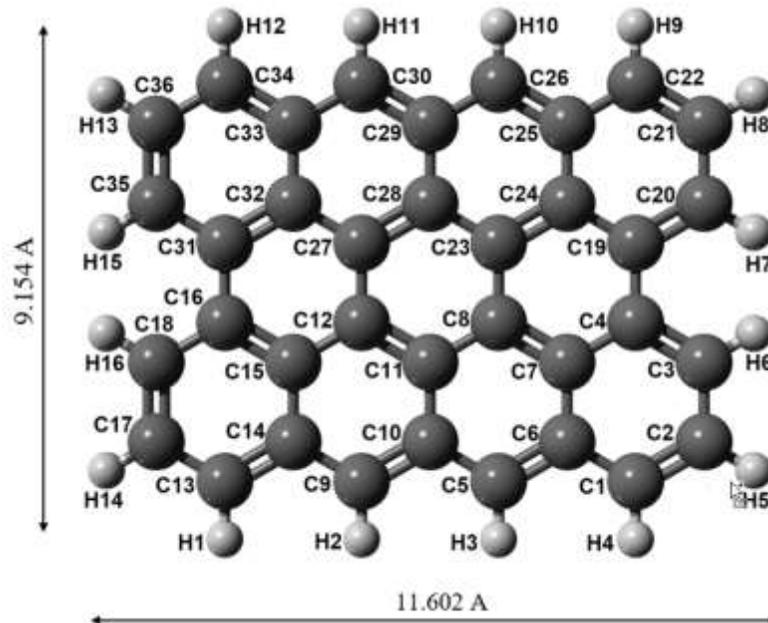
**Figura 1. 3** Molécula de Ibuprofeno



*Fuente de Consulta: Propia*

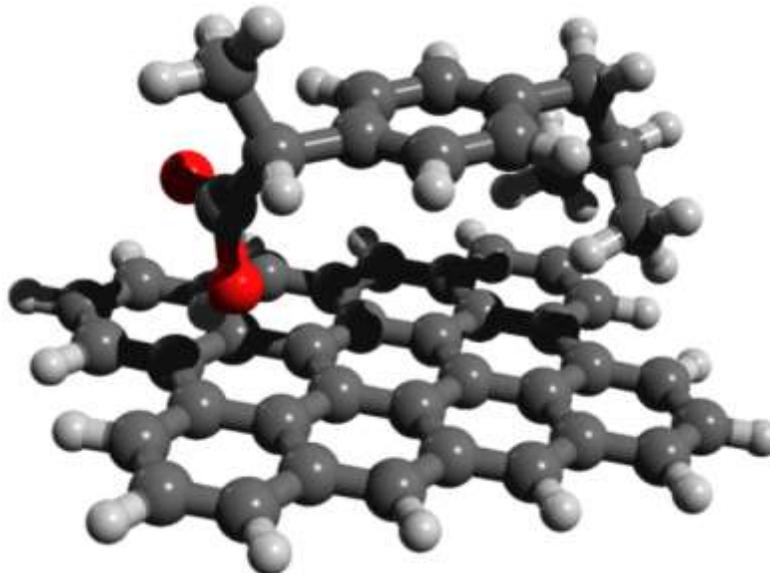
La geometría inicial de la molécula fue obtenida de la base de datos PubChem, donde se obtuvieron las coordenadas de las posiciones de cada átomo de la molécula del Ibuprofeno ( $C_{13}H_{18}O_2$ ) se observa en la Figura 1.3 (Kim et al., 2021).

Por otro lado las posiciones de los átomos del grafeno se obtienen generando la estructura de grafeno con el software VMD (Humphrey et al., 1996), como se observa en la Figura 1.4.

**Figura 1. 4** Lámina de grafeno

*Fuente de Consulta: Propia*

Para la realización de los cálculos se utilizaron las palabras clave OPT para la optimización de la geometría, FREQ para realizar verificar si en la optimización se obtuvo un mínimo de energía y no un punto de ensilladura de las moléculas que puede ser identificado con las frecuencias imaginarias. El cálculo de optimización de la molécula del IBU y el GRA se realizó de manera aislada para cada molécula con la geometría inicial usando el funcional B3LYP en conjunto con la base 6-311G\*. Ambas moléculas optimizadas fueron integradas en un mismo sistema para calcular la energía de interacción entre ambas y determinar la posición donde ambas estructuras se adsorben, también para observar de manera teórica si es posible una interacción de adsorción del Ibuprofeno al Grafeno, el arreglo molecular estructurado se observa en la Figura 1.5.

**Figura 1. 5** Sistemas iniciales de interacción del IBU-Grafeno

*Fuente de Consulta: Propia*

### 1.11. Resultados

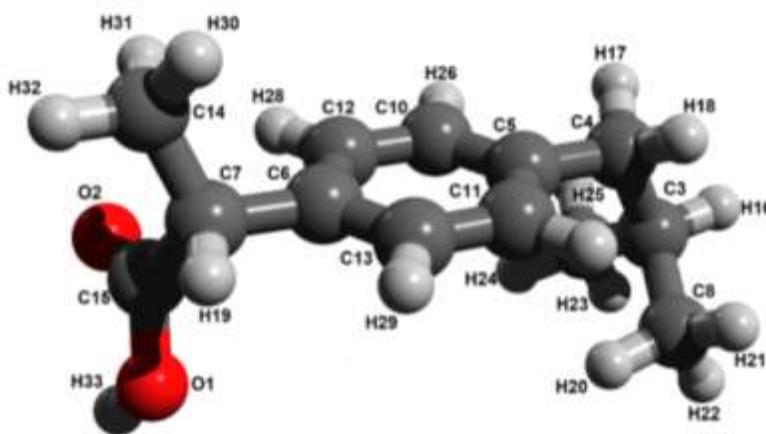
El cálculo de la geometría optimizada y el mínimo de energía a partir de la geometría inicial propuesta se obtuvo usando de la teoría funcional de la densidad, las estructuras optimizadas para el Ibuprofeno y el Grafeno obtuvieron el mínimo de energía de manera aislada. En la Tabla 1.6 se presenta una comparación de las distancias de enlaces entre los átomos del ibuprofeno obtenidos por Vueba (2008) y los calculados en este estudio con el funcional y base seleccionados.

**Tabla 1. 6** Comparación de la distancia de enlace experimental y teórica

Geometría	Experimental	B3LYP 6-311G*	Geometría	Experimental	B3LYP 6-311G*
C15-O1	1.306	1.353	C14-H30	1.081	1.092
C15-O2	1.204	1.206	C14-H32	1.053	1.093
C15-C7	1.503	1.521	C14-H31	1.073	1.090
C7-C14	1.500	1.536	C13-H29	1.103	1.086
C7-C6	1.525	1.526	C11-H27	1.041	1.086
C6-C13	1.374	1.396	C10-H26	1.065	1.086
C13-C11	1.376	1.393	C12-H28	1.077	1.085
C-C5	1.392	1.399	C4-H18	1.101	1.096
C5-C10	1.380	1.400	C4-H17	1.102	1.096
C10-C12	1.396	1.391	C3-H16	1.085	1.098
C12-C6	1.380	1.399	C9-H25	1.061	1.095
C5-C4	1.493	1.514	C9-H24	1.062	1.094
C4-C3	1.529	1.554	C9-H23	1.097	1.094
C3-C9	1.508	1.533	C8-H21	1.067	1.095
C3-C8	1.519	1.533	C8-H22	1.099	1.094
O1-H33	0.963	0.970	C8-H20	1.044	1.094
C7-H19	1.091	1.093	DMA	0.173	0.180

*Fuente de Consulta: Propia*

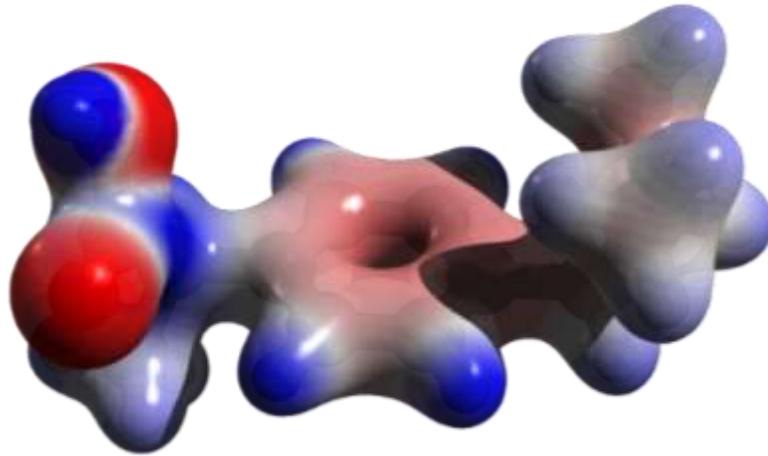
Se puede observar que la desviación media absoluta (DMA) entre ambos tiene tan solo una diferencia de 0.007, la DMA obtenida es similar a la obtenida en el estudio de Liu & Gao (2012), quien usó otros funcionales y bases de cálculos más complejas, entonces podemos asumir que el resultado obtenido de manera teórica es cercano al experimental y con la misma calidad que bases más costosas, en la Figura 1.6 se puede observar la molécula optimizada, donde el grupo carboxilo está rotado para que la molécula sea más estable y logre la mínima energía.

**Figura 1. 6** Molécula del ibuprofeno optimizada

*Fuente de Consulta: Propia*

La molécula de IBU se optimizó con un mínimo de energía de  $-656.852$  unidades atómicas (*u.a.*), para el caso del grafeno la molécula optimizada alcanzó un mínimo de energía de  $-1381.855$  *u.a.*, también se generaron las superficies de potencial electrostático de ambos casos que se observan en las Figuras 1.7 y 1.8, donde se pueden apreciar los sitios activos de la molécula, en este caso el color rojo representa el sitio con mayor densidad electrónica, y el color azul representa los sitios con menor densidad de electrones, donde los electrones son atraídos de las regiones con más densidad electrónica hacia los sitios activos con menor densidad electrónica para la interacción con otras moléculas.

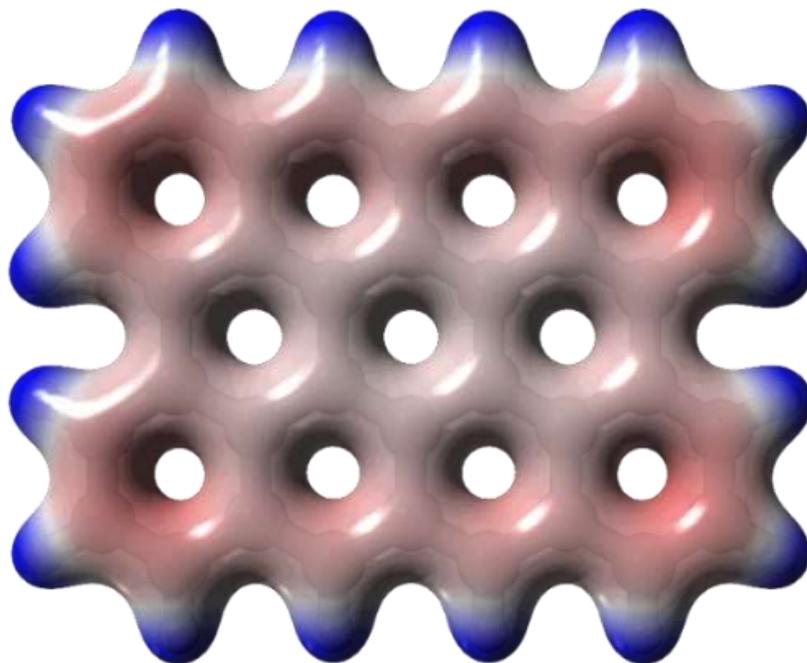
**Figura 1. 7** Potencial electrostático superficial del ibuprofeno



Fuente de Consulta: Propia

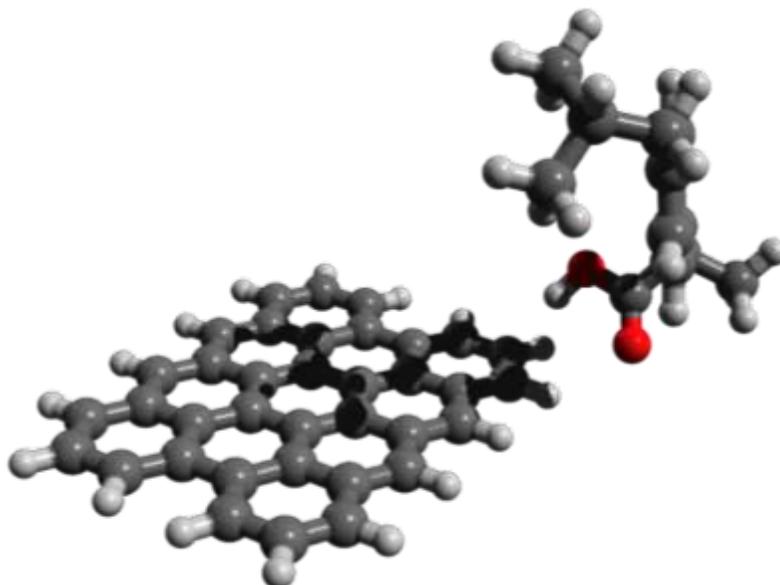
En la Figura 1.7 se observa que el grupo carboxilo es uno de los sitios activos de la molécula de IBU debido a que presenta la mayor densidad electrónica, los otros sitios activos de la molécula son los de baja densidad electrónica como los que se observan alrededor del anillo de benceno debido a que estos sitios pueden aceptar electrones.

**Figura 1. 8** Potencial electrostático de la molécula del grafeno optimizado



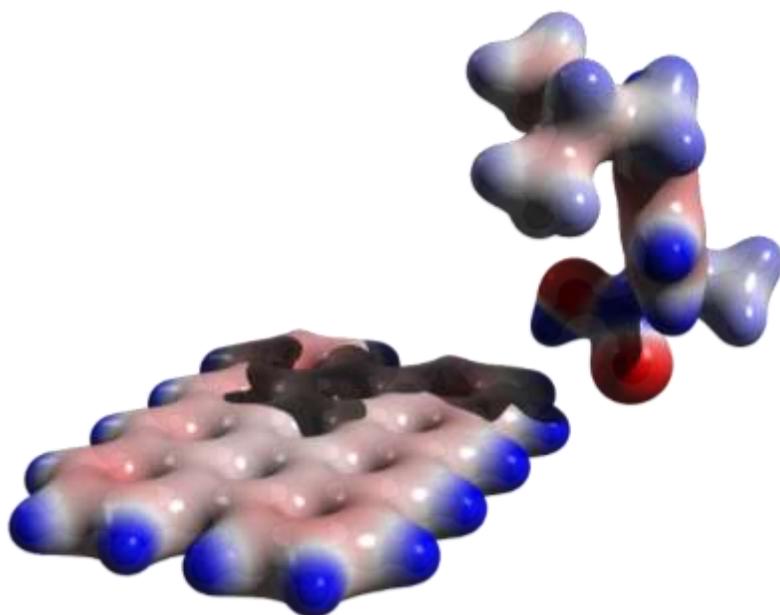
Fuente de Consulta: Propia

La Figura 1.8 muestra que la mayor densidad electrónica se encuentra distribuida en la parte intermedia centro-exterior de la lámina de grafeno mientras que las regiones de baja densidad electrónica se encuentran a los alrededores de la molécula. Al conocer las geometrías optimizadas y la distribución electrónica en ambas moléculas aisladas, se determinó con Gaussian usando el mismo funcional y base la interacción molecular entre el IBU y el Grafeno para observar el comportamiento dinámico de las moléculas dentro del mismo sistema. La interacción de ambas moléculas en el mismo sistema se optimizó y logró una mínima energía de  $-2038.714 u. a.$ , la estructura generada después de la interacción de ambas moléculas puede ser observada en la Figura 1.9

**Figura 1. 9** Sistema optimizado de ibuprofeno y grafeno

*Fuente de Consulta: Propia*

Se puede observar en la Figura 1.9 que la molécula del IBU se desplazó una gran distancia donde el grupo carboxilo con mayor densidad electrónica busco una región de baja densidad electrónica, esto se puede confirmar con las superficies de potencial electrostático mostrado en la Figura 1.10.

**Figura 1. 10** Superficie de potencial electrostático del sistema ibuprofeno y grafeno

*Fuente de Consulta: Propia*

La energía de optimización tanto de las moléculas aisladas de IBU y Grafeno, así como el sistema en interacción es resumida en la Tabla 1.7.

**Tabla 1. 7** Energías de optimización obtenidas mediante DFT

Moléculas	Energía (u. a.)	Energía Kcal/mol
IBU	-656.852	-412,177.012
Grafeno	-1381.855	-867,118.7148
Sistema IBU-Grafeno	-2038.714	-1,279,299.277

*Fuente de Consulta: Propia*

Aplicando la Ecuación (1) usando los datos de la Tabla 1.7 se obtiene una energía de adsorción de  $-3.5502 \text{ Kcal/mol}$ , donde se observa que es una reacción exotérmica donde desprende energía para su interacción, esto significa que la reacción sucede sin la necesidad de aplicar energía externa, y de acuerdo estudios realizados por autores como Singh (2016) y Valenzuela-Hermocillo (2019), este valor de energía obtenido de adsorción representa fisorción, siendo  $20 \text{ KJ/mol}$  ( $4.78002 \text{ Kcal/mol}$ ) valores normales de fisorción. Esto significa que la adsorción no es por enlaces químicos sino más bien por la interacción de los campos de electrones entre ambas moléculas es decir fuerzas de Van der Waals. La adsorción física ocurre principalmente sobre la superficie y dentro de los poros que tienen un radio solo unas pocas veces mayor que el diámetro molecular de la molécula adsorbida.

## 1.12. Conclusiones

El ibuprofeno es un compuesto tóxico para el medio ambiente y la vida humana, desarrollar estrategias y técnicas de eliminación del ibuprofeno en entornos acuáticos ayudará a minimizar el impacto de su presencia en estos entornos, debido a que es cuestión de tiempo antes de que los niveles de toxicidad se acumulen en conjunto con otros fármacos hasta el punto donde muchas especies marinas mueran y la toxicidad humana se haga evidente.

La contaminación por productos farmacéuticos es inevitable mientras su uso siga siendo un componente indispensable de una sociedad moderna y saludable. Las personas no son conscientes de los riesgos para la salud por la exposición continua o el consumo de algunos de estos productos químicos. Las técnicas desarrolladas para el tratamiento de las aguas residuales y potables, no son barreras completas para estos contaminantes. El uso de carbón activado se considera una buena alternativa siempre y cuando se obtenga de un medio natural de gran producción, ya que el carbón activado ha demostrado en estudios previos que es un buen adsorbente, así mismo en este artículo se demostró a través de Dinámica Molecular que el Grafeno e Ibuprofeno son capaces de adsorberse con una energía de  $-3.5502 \text{ Kcal/mol}$ .

El uso de la dinámica molecular nos permitió simular la interacción que muchas veces no podrían realizarse de manera experimental o que tomaría tiempo por las disponibilidad de material y equipos de trabajo, con este resultado ya se tiene una base para realizar una fase experimental y conociendo que habrá un resultado bueno debido a que se comprobó de manera teórica que si existe una interacción entre los átomos estudiados en este artículo.

## Referencias

- Ahmed, M. J., & Hameed, B. H. (2019). Insights into the isotherm and kinetic models for the coadsorption of pharmaceuticals in the absence and presence of metal ions: A review. *Journal of Environmental Management*, 252(July), 109617. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109617>
- Ahmed, Muthanna J., & Theydan, S. K. (2012). Adsorption of cephalexin onto activated carbons from Albizia lebeck seed pods by microwave-induced KOH and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> activations. *Chemical Engineering Journal*, 211–212, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.09.089>
- Al Aukidy, M., Verlicchi, P., Jelic, A., Petrovic, M., & Barcelò, D. (2012). Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. *Science of the Total Environment*, 438, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.061>
- Alam, R., Sheob, M., Saeed, B., Ullah Khan, S., Shirinkar, M., Frontistis, Z., Basheer, F., & Farooqi, I. H. (2021). *Use of Electrocoagulation for Treatment of Pharmaceutical Compounds in Water/Wastewater: A Review Exploring Opportunities and Challenges*. 13, 2105. <https://doi.org/10.3390/w13152105>
- Ali, M. E. M., Abd El-Aty, A. M., Badawy, M. I., & Ali, R. K. (2018). Removal of pharmaceutical pollutants from synthetic wastewater using chemically modified biomass of green alga *Scenedesmus obliquus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 151(June 2017), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.01.012>

- Almakki, A., Jumas-Bilak, E., Marchandin, H., & Licznar-Fajardo, P. (2019). Antibiotic resistance in urban runoff. *Science of the Total Environment*, 667, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.183>
- Alonso, J. M. Q., & Merino, A. A. (2015). Tratamientos avanzados para la eliminación de fármacos en aguas superficiales. *Revista de Salud Ambiental*, 15, 18–21. <https://www.semanticscholar.org/paper/Tratamientos-avanzados-para-la-eliminaci%C3%B3n-de-en-Alonso-Quero-Pastor/82810e82cb5afeceb243736b7749faf2c85005dd>
- Anastopoulos, I., Pashalidis, I., Orfanos, A. G., Manariotis, I. D., Tatarchuk, T., Sellaoui, L., Bonilla-Petriciolet, A., Mittal, A., & Núñez-Delgado, A. (2020). Removal of caffeine, nicotine and amoxicillin from (waste)waters by various adsorbents. A review. *Journal of Environmental Management*, 261(January). <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110236>
- aus der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
- Baccar, R., Sarrà, M., Bouzid, J., Feki, M., & Blánquez, P. (2012). Removal of pharmaceutical compounds by activated carbon prepared from agricultural by-product. *Chemical Engineering Journal*, 211–212(2012), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.09.099>
- Bahamon, D., Carro, L., Guri, S., & Vega, L. F. (2017). Computational study of ibuprofen removal from water by adsorption in realistic activated carbons. *Journal of Colloid and Interface Science*, 498, 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.03.068>
- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology*, 43(3), 597–603. <https://doi.org/10.1021/es801845a>
- Bernal, M. A., Moya, M. J., López, C., Vásquez, E., Trapote, A., Boluda, N., Sentana, I., Varó, P., Cases, V., & Prats, D. (2018). Eliminación de fármacos, hormonas y productos de higiene y cuidado personal mediante el uso de membranas (BRM, BRM+NF, BRM+OI). In *Aguas Residuales*. <https://www.aguasresiduales.info/revista/articulos/eliminacion-de-farmacos-hormonas-y-productos-de-higiene-y-cuidado-personal-mediante-el-uso-de-membranas-brm-brmnf-brmoi>
- Bolong, N., Ismail, A. F., Salim, M. R., & Matsuura, T. (2009). A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239(1–3), 229–246. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2008.03.020>
- Bottoni, P., Caroli, S., & Caracciolo, A. B. (2010). Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 92(3), 549–565. <https://doi.org/10.1080/02772241003614320>
- Cabrita, I., Ruiz, B., Mestre, A. S., Fonseca, I. M., Carvalho, A. P., & Ania, C. O. (2010). Removal of an analgesic using activated carbons prepared from urban and industrial residues. *Chemical Engineering Journal*, 163(3), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.058>
- Carabineiro, S. A. C., Thavorn-Amornsri, T., Pereira, M. F. R., Serp, P., & Figueiredo, J. L. (2012). Comparison between activated carbon, carbon xerogel and carbon nanotubes for the adsorption of the antibiotic ciprofloxacin. *Catalysis Today*, 186(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2011.08.020>
- Castro-Pastrana, L. I., Cerro-López, M., Toledo-Wall, M. L., Gómez-Oliván, L. M., & Saldívar-Santiago, M. D. (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>

- Castro, L., Baños, M., López, M., & Torres, B. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(3), 16–40. [https://www.researchgate.net/publication/303408300\\_Ecofarmacovigilancia\\_en\\_Mexico\\_perspectivas\\_para\\_su\\_implementacion](https://www.researchgate.net/publication/303408300_Ecofarmacovigilancia_en_Mexico_perspectivas_para_su_implementacion)
- Cecconet, D., Molognoni, D., Callegari, A., & Capodaglio, A. G. (2017). Biological combination processes for efficient removal of pharmaceutically active compounds from wastewater: A review and future perspectives. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5(4), 3590–3603. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.07.020>
- Chand Bansal, R., & Goyal, M. (2005). Activated carbon adsorption. In *Taylor & Francis Group* (1ra ed.). CR Press. <https://doi.org/10.1201/9781420028812>
- Choi, K. J., Kim, S. G., & Kim, S. H. (2008). Removal of tetracycline and sulfonamide classes of antibiotic compound by powdered activated carbon. *Environmental Technology*, 29(3), 333–342. <https://doi.org/10.1080/09593330802102223>
- Clara, M., Strenn, B., Gans, O., Martinez, E., Kreuzinger, N., & Kroiss, H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Research*, 39(19), 4797–4807. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.09.015>
- Costa, L. R. de C., & Féris, L. A. (2020). Use of functionalized adsorbents for tetracycline removal in wastewater: adsorption mechanism and comparison with activated carbon. *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 55(14), 1604–1614. <https://doi.org/10.1080/10934529.2020.1827654>
- Couto, C. F., Lange, L. C., & Amaral, M. C. S. (2019). Occurrence, fate and removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) in water and wastewater treatment plants—A review. *Journal of Water Process Engineering*, 32(August), 100927. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100927>
- Danner, M. C., Robertson, A., Behrends, V., & Reiss, J. (2019). Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of the Total Environment*, 664, 793–804. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>
- de Franco, M. A. E., de Carvalho, C. B., Bonetto, M. M., Soares, R. de P., & Féris, L. A. (2017). Removal of amoxicillin from water by adsorption onto activated carbon in batch process and fixed bed column: Kinetics, isotherms, experimental design and breakthrough curves modelling. *Journal of Cleaner Production*, 161, 947–956. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2017.05.197>
- De Luna, M. D. G., Murniati, Budianta, W., Rivera, K. K. P., & Arazo, R. O. (2017). Removal of sodium diclofenac from aqueous solution by adsorbents derived from cocoa pod husks. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5(2), 1465–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.02.018>
- Dogan, A., Płotka-Wasyłka, J., Kempieńska-Kupczyk, D., Namieśnik, J., & Kot-Wasik, A. (2020). Detection, identification and determination of chiral pharmaceutical residues in wastewater: Problems and challenges. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 122, 115710. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115710>
- Escher, B. I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lienert, J., & McArdeell, C. S. (2011). Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Research*, 45(1), 75–92. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.019>
- European Commission. (2013). Guidance on chemical monitoring of sediment and biota under the Water Framework Directive. *Guidance Document*, 25, 74. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2013-81677>

- European Commission. (2020). Establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union*, L 257(March 2015), 32–35. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L\\_.2020.257.01.0032.01.ENG&toc=OJ:L:2020:257:TOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.257.01.0032.01.ENG&toc=OJ:L:2020:257:TOC)
- Fei, X. W., Liu, L. Y., Xu, J. G., Zhang, Z. H., & Mei, Y. A. (2006). The non-steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, inhibits Na<sup>+</sup> current in rat myoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 346(4), 1275–1283. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.034>
- Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2), 122–159. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.09.009>
- Flores Velázquez, Y., & Mijaylova Nacheva, P. (2017). Removal of pharmaceuticals from municipal wastewater by aerated submerged attached growth reactors. *Journal of Environmental Management*, 192, 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.01.065>
- Frisch, M. J., Clemente, F. R., & Trucks, G. W. (2009). Gaussian 09. In *Gaussian, Inc.* (A.02). <https://gaussian.com/g09citation/>
- Hadad, A., Azevedo, D. L., Caetano, E. W. S., Freire, V. N., Mendonça, G. L. F., Neto, P. L., Albuquerque, E. L., Margis, R., & Gottfried, C. (2011). Two-level adsorption of ibuprofen on C 60 fullerene for transdermal delivery: Classical molecular dynamics and density functional theory computations. *Journal of Physical Chemistry C*, 115(50), 24501–24511. <https://doi.org/10.1021/jp2066277>
- Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4(8). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
- Hou-Qi, L., Lam, J. C. W., Li, W. W., Yu, H. Q., & Lam, P. K. S. (2017). Spatial distribution and removal performance of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment plants in China. *Science of the Total Environment*, 586, 1162–1169. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.107>
- Humbel, S., Sieber, S., & Morokuma, K. (1996). The IMOMO method: Integration of different levels of molecular orbital approximations for geometry optimization of large systems: Test for n-butane conformation and SN2 reaction: RCl+Cl<sup>-</sup>. In *Journal of Chemical Physics* (Vol. 105, Issue 5, pp. 1959–1967). <https://doi.org/10.1063/1.472065>
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD - Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 14(1), 33–38. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- Kaur, A., Umar, A., & Kansal, S. K. (2016). Heterogeneous photocatalytic studies of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Applied Catalysis A: General*, 510, 134–155. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2015.11.008>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Krstić, V., Urošević, T., & Pešovski, B. (2018). A review on adsorbents for treatment of water and wastewaters containing copper ions. *Chemical Engineering Science*, 192, 273–287. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2018.07.022>
- Kümmerer, K. (2011). Emerging Contaminants versus Micro-pollutants. *Clean - Soil, Air, Water*, 39(10), 889–890. <https://doi.org/10.1002/clen.201110002>
- LGEEPA. (2022). Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Medio Ambiente. *Diario Oficial de La Federación*, 1–268. <https://www.gob.mx/profepa/documentos/ley-general-del-equilibrio-ecologico-y-la-proteccion-al-ambiente-63043>

- Liu, H., Zhang, J., Bao, N., Cheng, C., Ren, L., & Zhang, C. (2012). Textural properties and surface chemistry of lotus stalk-derived activated carbons prepared using different phosphorus oxyacids: Adsorption of trimethoprim. *Journal of Hazardous Materials*, 235–236, 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.08.015>
- Liu, L., & Gao, H. (2012). Molecular structure and vibrational spectra of ibuprofen using density function theory calculations. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 89, 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.12.068>
- Liu, X., Huang, D., Lai, C., Zeng, G., Qin, L., Zhang, C., Yi, H., Li, B., Deng, R., Liu, S., & Zhang, Y. (2018). Recent advances in sensors for tetracycline antibiotics and their applications. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 109, 260–274. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.10.011>
- Lu, Z., Peng, J., Song, M., Liu, Y., Liu, X., Huo, P., Dong, H., Yuan, S., Ma, Z., & Han, S. (2019). Improved recyclability and selectivity of environment-friendly MFA-based heterojunction imprinted photocatalyst for secondary pollution free tetracycline orientation degradation. *Chemical Engineering Journal*, 360(August), 1262–1276. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.10.200>
- Manrique-Moreno, M., Heinbockel, L., Suwalsky, M., Garidel, P., & Brandenburg, K. (2016). Biophysical study of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) ibuprofen, naproxen and diclofenac with phosphatidylserine bilayer membranes. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1858(9), 2123–2131. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.06.009>
- Martín-Pozo, L., de Alarcón-Gómez, B., Rodríguez-Gómez, R., García-Córcoles, M. T., Çipa, M., & Zafra-Gómez, A. (2019). Analytical methods for the determination of emerging contaminants in sewage sludge samples. A review. *Talanta*, 192, 508–533. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.09.056>
- Mestre, A. S., Bexiga, A. S., Proença, M., Andrade, M., Pinto, M. L., Matos, I., Fonseca, I. M., & Carvalho, A. P. (2011). Activated carbons from sisal waste by chemical activation with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Kinetics of paracetamol and ibuprofen removal from aqueous solution. *Bioresource Technology*, 102(17), 8253–8260. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2011.06.024>
- Mohapatra, S., Huang, C.-H., Mukherji, S., & Padhye, L. P. (2016). Occurrence and fate of pharmaceuticals in WWTPs in India and comparison with a similar study in the United States. *Chemosphere*, 159, 526–535. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.06.047>
- Muter, O., Perkons, I., Selga, T., Berzins, A., Gudra, D., Radovica-Spalvina, I., Fridmanis, D., & Bartkevics, V. (2017). Removal of pharmaceuticals from municipal wastewaters at laboratory scale by treatment with activated sludge and biostimulation. *Science of the Total Environment*, 584–585, 402–413. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.023>
- Nam, S. W., Choi, D. J., Kim, S. K., Her, N., & Zoh, K. D. (2014). Adsorption characteristics of selected hydrophilic and hydrophobic micropollutants in water using activated carbon. *Journal of Hazardous Materials*, 270, 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.01.037>
- NOM-052-SEMARNAT. (2005). Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. *Diario Oficial de La Federación*, Junio, 1–6. <https://dof.gob.mx/normasOficiales/1055/SEMARNAT/SEMARNAT.htm>
- NOM-087-SEMARNAT-SSA1. (2002). Protección ambiental-salud, ambiental-residuos peligrosos biológico-infecciosos-clasificación y especificaciones de manejo. *Diario Oficial de La Federación*, 1–20. <https://www.cndh.org.mx/documento/nom-087-semarnat-ssa1-2002-proteccion-ambiental-salud-ambiental-residuos-peligrosos>
- OECD. (2019). Pharmaceutical Residues in Freshwater HAZARDS AND POLICY RESPONSES. In *OECD Studies on Water*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/c936f42d-en>

- Onaga Medina, F. M., Aguiar, M. B., Parolo, M. E., & Avena, M. J. (2021). Insights of competitive adsorption on activated carbon of binary caffeine and diclofenac solutions. *Journal of Environmental Management*, 278(P2), 111523. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111523>
- Palacio, D. A., Becerra, Y., Urbano, B. F., & Rivas, B. L. (2020). Antibiotics removal using a chitosan-based polyelectrolyte in conjunction with ultrafiltration membranes. *Chemosphere*, 258, 127416. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127416>
- Patiño, Y., Díaz, E., Ordóñez, S., Oviedo, U. De, Ingeniería, D. De, & Ambiente, M. (2014). Microcontaminantes Emergentes En Aguas Tipos Y Sistemas De Tratamiento. *Avances En Ciencias e Ingeniería*, 5(2), 1–20. <https://www.semanticscholar.org/paper/Microcontaminantes-emergentes-en-aguas%3A-tipos-y-de-Pati%C3%B1o-D%C3%ADaz/f9544130b46808e33eb384da659661e767945fe8>
- Peiris, C., Gunatilake, S. R., Mlsna, T. E., Mohan, D., & Vithanage, M. (2017). Biochar based removal of antibiotic sulfonamides and tetracyclines in aquatic environments: A critical review. *Bioresource Technology*, 246, 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.07.150>
- Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodriguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management*, 237(February), 408–423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Petrović, M., Gonzalez, S., & Barceló, D. (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)
- Pouretedal, H. R., & Sadegh, N. (2014). Effective removal of Amoxicillin, Cephalexin, Tetracycline and Penicillin G from aqueous solutions using activated carbon nanoparticles prepared from vine wood. *Journal of Water Process Engineering*, 1, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2014.03.006>
- Poynton, H. C., & Robinson, W. E. (2018). Contaminants of Emerging Concern, With an Emphasis on Nanomaterials and Pharmaceuticals. In *Green Chemistry: An Inclusive Approach*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00012-1>
- Putra, E. K., Pranowo, R., Sunarso, J., Indraswati, N., & Ismadji, S. (2009). Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: Mechanisms, isotherms and kinetics. *Water Research*, 43(9), 2419–2430. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.02.039>
- Quesada-Peñate, I., Julcour-Lebigue, C., Jáuregui-Haza, U. J., Wilhelm, A. M., & Delmas, H. (2009). Comparative adsorption of levodopa from aqueous solution on different activated carbons. *Chemical Engineering Journal*, 152(1), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.04.039>
- Quintelas, C., Mesquita, D. P., Torres, A. M., Costa, I., & Ferreira, E. C. (2020). Degradation of widespread pharmaceuticals by activated sludge: Kinetic study, toxicity assessment, and comparison with adsorption processes. *Journal of Water Process Engineering*, 33(November 2019), 101061. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.101061>
- Ravi, S., Choi, Y., & Choe, J. K. (2020). Novel phenyl-phosphate-based porous organic polymers for removal of pharmaceutical contaminants in water. *Chemical Engineering Journal*, 379(July 2019). <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122290>
- REG-LGEEPA-MRP. (1988). Reglamento de la Ley General del equilibrio ecológico y la protección al ambiente en materia de residuos peligrosos. *Diario Oficial de La Federación*, 1–15. [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGEEPA\\_MRP.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGEEPA_MRP.pdf)
- Richardson, S. D., & Kimura, S. Y. (2017). Emerging environmental contaminants: Challenges facing our next generation and potential engineering solutions. *Environmental Technology and Innovation*, 8, 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2017.04.002>

- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., & Ocampo-Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268–1287. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.059>
- Roberts, J., Kumar, A., Du, J., Hepplewhite, C., Ellis, D. J., Christy, A. G., & Beavis, S. G. (2016). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Australia's largest inland sewage treatment plant, and its contribution to a major Australian river during high and low flow. *Science of the Total Environment*, 541, 1625–1637. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.145>
- Rodriguez-Mozaz, S., Lucas, D., & Barceló, D. (2018). Full-scale plants for dedicated treatment of hospital effluents. *Handbook of Environmental Chemistry*, 60, 189–208. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-698-2\\_13](https://doi.org/10.1007/978-94-007-698-2_13)
- Rodriguez-Narvaez, O. M., Peralta-Hernandez, J. M., Goonetilleke, A., & Bandala, E. R. (2017). Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. *Chemical Engineering Journal*, 323, 361–380. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.04.106>
- Singh, A. K. (2016). Nanoparticle Ecotoxicology. In *Engineered Nanoparticles*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801406-6.00008-x>
- Stancova, V., Plhalova, L., Blahova, J., Zivna, D., Bartoskova, M., Siroka, Z., Marsalek, P., & Svobodova, Z. (2017). Effects of the pharmaceutical contaminants ibuprofen, diclofenac, and carbamazepine alone, and in combination, on oxidative stress parameters in early life stages of tench (*Tinca tinca*). *Veterinarni Medicina*, 62(2), 90–97. <https://doi.org/10.17221/125/2016-VETMED>
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., & Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of the Total Environment*, 416, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>
- Taheran, M., Naghdi, M., Brar, S. K., Verma, M., & Surampalli, R. Y. (2018). Emerging contaminants: Here today, there tomorrow! *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management*, 10(February), 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2018.05.010>
- Tijani, J. O., Fatoba, O. O., Babajide, O. O., & Petrik, L. F. (2016). Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 14(1), 27–49. <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0537-z>
- Tiwari, B., Sellamuthu, B., Ouarda, Y., Drogui, P., Tyagi, R. D., & Buelna, G. (2017). Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology*, 224, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>
- Tran, N. H., Reinhard, M., & Gin, K. Y. H. (2018). Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. *Water Research*, 133, 182–207. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.029>
- Valenzuela-Hermocillo, E., Pacheco-Sanchez, J., & Rivas-Castro, S. (2019). Modelado molecular de un ánodo de carbón activado como soporte de platino por medio de cálculos DFT. *Revista de Energía Química y Física*, 6(19), 31–38. <https://doi.org/10.35429/jcpe.2019.19.6.31.38>
- Valles-sánchez, A., Rosales-marines, L., Eugenia, L., & Lorena, S. (2014). Computational Chemistry Methods and its Applications. *Revista Científica de La Universidad Autónoma de Coahuila Métodos*, 6(11), 16–21. <http://www.actaquimicamexicana.uadec.mx/articulos/AQM11/11-3QuimicaComputacional.pdf>
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., Al Aukidy, M., & Zambello, E. (2013). Removal of selected pharmaceuticals from domestic wastewater in an activated sludge system followed by a horizontal subsurface flow bed - Analysis of their respective contributions. *Science of the Total Environment*, 454–455, 411–425. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.03.044>

- Vueba, M. L., Pina, M. E., & Batista de Carvalho, L. A. E. (2008). Conformational Stability of Ibuprofen: Assessed by DFT Calculations and Optical Vibrational Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 845–859. <https://doi.org/DOI 10.1002/jps.21007>
- Wahab, H. S., & Mohammed, S. A. M. (2020). Removal of ibuprofen residues from acidic aqueous solution by bulk liquid membrane. *AIP Conference Proceedings*, 2213(March). <https://doi.org/10.1063/5.0000178>
- Wilkinson, J., Hooda, P. S., Barker, J., Barton, S., & Swinden, J. (2017). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.032>
- Zaied, B. K., Rashid, M., Nasrullah, M., Zularisam, A. W., Pant, D., & Singh, L. (2020). A comprehensive review on contaminants removal from pharmaceutical wastewater by electrocoagulation process. *Science of the Total Environment*, 726. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138095>
- Zhang, Z., Wang, B., Yuan, H., Ma, R., Huang, J., Deng, S., Wang, Y., & Yu, G. (2016). Discharge inventory of pharmaceuticals and personal care products in Beijing, China. *Emerging Contaminants*, 2(3), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.07.001>
- Zhou, Y., Wu, S., Zhou, H., Huang, H., Zhao, J., Deng, Y., Wang, H., Yang, Y., Yang, J., & Luo, L. (2018). Chiral pharmaceuticals: Environment sources, potential human health impacts, remediation technologies and future perspective. *Environment International*, 121(June), 523–537. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.041>