Sistema de Monitoreo para Compuestos Farmaceuticos en el Agua Residual de Puerto Rico.

Autor: Javen Soto Colón

Consejero: Rafael Nieves Pharm D.

Escuela Graduada

Trasfondo

Un amplio conjunto de diferentes contaminantes orgánicos de aguas residuales, incluidos muchos compuestos de preocupación ambiental emergen en las corrientes de este país (Puerto Rico). Estos contaminantes están potencialmente asociados con aguas residuales humanas, industriales y agrícolas e incluyen antibióticos, otros medicamentos recetados, medicamentos sin receta, esteroides, hormonas reproductivas y otros productos ampliamente utilizados. Los productos químicos, los productos farmacéuticos y otros consumibles del hogar, así como las hormonas, se liberan directamente al medio ambiente después de pasar por los procesos de tratamiento de aguas residuales (a través de plantas de tratamiento de aguas residuales o sistemas sépticos domésticos),

que a menudo no están diseñados para eliminarlos del efluente.

Introducción

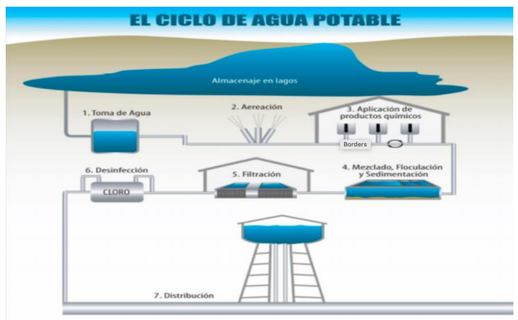
Los Compuestos a seleccionar se seleccionarán porque se espera que ingresen al medio ambiente a través de una vía común de aguas residuales ya que se usan en cantidades significativas, pueden tener implicaciones para la salud humana o ambiental. Esto quiere decir que son indicadores representativos o potenciales de ciertas clases de compuestos que la sociedad utiliza por ende representan un punto de partida bastante sustentable para esta investigación.

Problema

Una vez el agua pasa por el proceso de tratamiento en sus respectivas plantas los metabolitos de estos compuestos son alterados reaccionando en cadena especialmente con el cloro (Cl) utilizado en las plantas de (AAA) o bien permanecen en el agua en pequeñas cantidades . Las plantas de tratamiento de la Autoridad de Acueducto y Alcantarillado (AAA) no posee la maquinaria y el equipo adecuado para llevar acabo el debido proceso de tratamiento y análisis del agua en elpais.

Objetivos

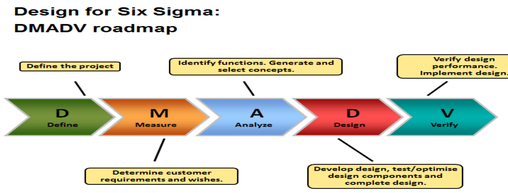
- Informar sobre el daño detrimental de los metabolitos activos derivados de los fármacos en el ecosistema.
- Conocer como funciona el Sistema de tratamiento para aguas residuales, superficiales y de uso doméstico utilizado por la Autoridad de Acueducto y Alcantarillado en Puerto Rico.
- Proponer modelo que sea capaz de manejar la recolección, almacenaje, procesamiento, análisis y divulgación de resultados de muestras de agua para presencia de residuos de componentes activos farmacéuticos.
- Conocer las diferentes técnicas utilizadas para medir estos parámetros y llevar acabo cada estudio.



Metodología

(Ciclo del Agua en las plantas de tratamiento).

Utilizando la metodología Define, Measure, Analyze, Design and Verify (DMADV) se crea un método analítico de alta calidad teniendo en cuenta los requisitos del sistema. La aplicación de DMADV se utiliza cuando se requiere mejoras o ajustes en la creación de un método con el fin de mejorar un servicio o establecer uno completamente nuevo.



Definir y medir fases.

La identificación de la necesidad desde la perspectiva de las personas es la clave del éxito de un proyecto. Realizando una revisión de literatura sobre los distintos compuestos que deberían permanecer en las aguas residuales de Puerto Rico y utilizando la metodología DMADV se elaborará un sistema metodológico de alta eficiencia. La "definición" y la "medida" de DMADV son similares a las de DMAIC. Para transformar la voz de las personas, existe una herramienta de uso común conocida como implementación de funciones de calidad (QFD). Este método tiene una, es conocido como un medio de incorporar sistemáticamente los requisitos de la investigación en el diseño de la metodología y sus diferentes sistemas. QFD es una matriz avanzada de clasificación de criterios utilizada en el enfoque DMADV

Fase de análisis

Esta fase es el comienzo del intento de cerrar la brecha entre el nivel deseado de rendimiento del sistema y el nivel existente. El objetivo en esta fase es tener una mejor comprensión del sistema para que se puedan abordar sus requisitos y las expectativas.

Fase de diseño

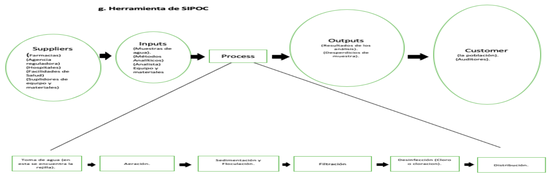
Con base en el análisis anterior, se propone un sistema para abordar las oportunidades identificadas para mejorar la investigación. En este estudio, se propone que el personal esté equipado y debidamente orientado para minimizar las perdidas y aprovechar el rendimiento.

Fase de verificación

El sistema propuesto permite mejorar un conjunto de situaciones ambientales relacionadas con la contaminación a nivel global y esta dedicado a restaurar y facilitar la operación de trabajo aumentando su eficacia para un bien común, así como lo propone la ley. Esto mejora el nivel de disponibilidad en la parte investigativa y permite una mejor línea de cotejo.

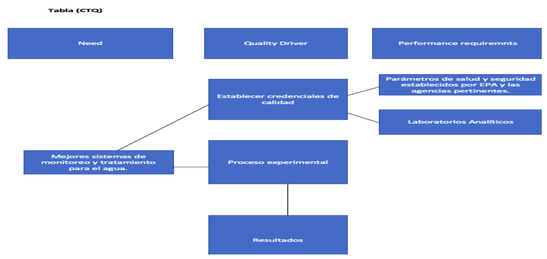
Resultados y Discusión

Los estudios metabólicos de los compuestos aquí mencionado han demostrado que no todos los ingredientes activos se metabolizan, e incluso cuando se metabolizan, se forman productos secundarios con actividad biológica. Estos son excretados por el cuerpo y terminan en las aguas residuales. No se eliminan de manera efectiva durante el tratamiento y finalmente terminan en ríos y lagos de donde se toma agua para producir agua potable. Los compuestos a su vez terminan en suministros de agua potable. Los estudios de investigación en Estados Unidos han demostrado su presencia en el agua potable en niveles que van de ppt a ppb.

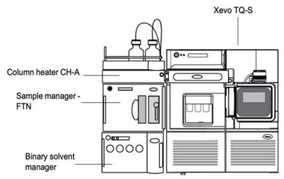


Control de Calidad

La necesidad será medida por el servicio ofrecido y brindado, midiendo la calidad del método y siguiendo los estándares de calidad para de esta manera establecer guías claras para el cliente (población) y de esta manera se logrará cumplir con las expectativas tanto del meto como de la población.



Diseño



ACQUITY HPLC, UPLC System:

Esta tecnología se compone de un equipo capaz de identificar compuestos en cantidades muy pequeñas de estructura previamente conocida mediante una técnica de separación cromatografía que se realiza previamente. Sirve para detectar compuestos en cantidades muy pequeñas ya sea por que son residuos contaminantes o bien compuestos que se encuentran presentes en la muestra que se desea analizar en cantidades muy relucidas.

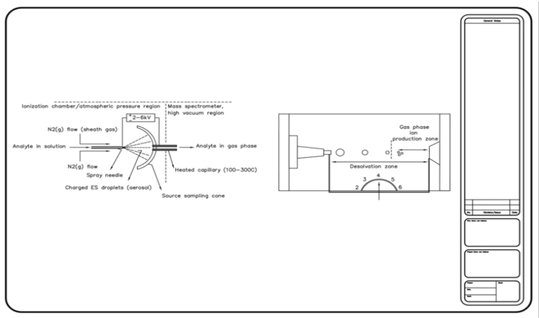


TABLE 1. Summary of Analytical Results of Streams Sampled for 95 Organic Wastewater Contaminants[a]

chemical (method)	CASRN	N	RL (µg/L)	freq (%)	max (µg/L)	med (µg/L)	use	MRL or LOQ (µg/L)	lowest LC_{50} for the most sensitive indicator species: Ceriodaphnia dubia (24)	Pimephales promelas (24)
Veterinary and Human Antibiotics										
carbadox (1)	6804-07-5	84	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
chlortetracycline (1)	57-62-5	115	0.08	0	ND	ND	antibiotic	—	88000/3	
chlortetracycline (2)	57-62-5	84	0.10	2.4	0.69	0.42	antibiotic	—	88000/3	
clinafloxacin (1)	105485-26-1	115	0.05	0.9	0.05	0.05	antibiotic	—	–/–	
doxycycline (1)	564-25-0	115	0.1	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
enrofloxacin (1)	93106-60-6	115	0.02	0	ND	ND	antibiotic	—	40/29	
erythromycin-H2O (1)	114-07-8	115	0.05	0.9	0.05	0.05	antibiotic; metabolite	—	68000/35	
isoamycin (1)	154-21-2	104	0.06	19.2	0.73	0.16	antibiotic	—	–/–	
norfloxacin (1)	70458-96-7	115	0.09	0.9	0.12	0.12	antibiotic	—	–/–	
oxytetracycline (1)	79-57-2	84	0.10	1.2	0.24	0.24	antibiotic	—	19000/46	
oxytetracycline (2)	79-57-2	84	0.10	1.2	0.24	0.24	antibiotic	—	19000/46	
roxithromycin (1)	80214-83-1	104	0.03	4.8	0.18	0.05	antibiotic	—	–/–	
sarafloxacin (1)	98105-99-8	115	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfachlorpyridazine (2)	80-32-0	84	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfadimethoxine (1)	122-11-2	104	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfadimethoxine (2)	122-11-2	104	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfamerazine (1)	127-79-7	104	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	10000/17	
sulfamerazine (2)	127-79-7	84	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	10000/17	
sulfamethazine (1)	57-68-1	104	0.05	1.9	0.22	0.22	antibiotic	—	10000/17	
sulfamethazine (2)	57-68-1	84	0.05	1.2	0.22	0.22	antibiotic	—	10000/17	
sulfamethizole (1)	144-82-1	104	0.05	1.9	0.13	0.13	antibiotic	—	–/–	
sulfamethoxazole (1)	723-46-6	104	0.05	0.9	0.08	0.08	antibiotic	—	–/–	
sulfamethoxazole (2)	723-46-6	84	0.023	19.0	0.32	0.086	antibiotic	—	–/–	
sulfanilamide (1)	63-74-1	104	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfathiazole (2)	72-14-0	84	0.05	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
sulfathiazole (1)	72-14-0	104	0.05	0.9	ND	ND	antibiotic	—	–/–	
tetracycline (2)	60-54-8	84	0.10	1.2	0.11	0.11	antibiotic	—	53000/3	
trimethoprim (1)	738-70-5	104	0.03	12.5	0.21	0.15	antibiotic	—	3000/4	
trimethoprim (2)	738-70-5	84	0.03	7.1	0.21	0.15	antibiotic	—	3000/4	
tylosin (1)	1401-69-0	104	0.05	15.4	0.28	0.04	antibiotic	—	–/–	
virginiamycin (1)	21411-3-0	104	0.10	0	ND	ND	antibiotic	—	–/–	

Table 2: Results of the Berlin surface water monitoring for some pharmaceutical contaminants and *N*-(phenylsulfonyl)-saccosine. Ergebnisse des Berliner Oberflächenwassermonitorings auf pharmazeutische Kontaminanten und *N*-(Phenylsulfonyl)-saccosin.

no.	sampling location	waters	date	diclofenac in ng/L	ibuprofen in ng/L	naproxen in ng/L	propyphenazone in ng/L	N-(phenylsulfonyl)-saccosine in ng/L
1	Schmöckwitz	sewer	16. Sep. 96	450	740	n.d.	1 900	200
2	Brandenweg	Nordgraben	16. Sep. 96	155	60	n.d.	120	n.d.
3	Am Alten Wasserwerk	Teltowkanal	16. Sep. 96	135	40	n.d.	110	n.d.
4	An der Wuhlemündung	Wuhle	16. Sep. 96	n.d.	n.d.	15	50	n.d.
5	Eisenacher Str.	Wuhle	16. Sep. 96	—	—	not evaluable	—	—
6	Marienfelde	sewer	16. Sep. 96	n.d.	n.d.	10	200	n.d.
7	Mönchsdeich	sewer	16. Sep. 96	400	40	15	300	15
8	Mühlenbecker Landstraße	Panke	16. Sep. 96	15	15	5	20	15
10	Müggelsee	Müggelsee	16. Sep. 96	15	15	5	5	15
11	Teufelsbruch	Havel	16. Sep. 96	110	50	5	110	15
12	Grünau	Dahme	16. Sep. 96	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15
13	Kaulsdorf	Teltowkanal	24. Sep. 96	460	960	3	135	1 630
14	Buckower Damm	Teltowkanal	24. Sep. 96	150	45	n.d.	40	1 030
15	Lankwitz	Teltowkanal	24. Sep. 96	150	45	5	40	1 030
17	Lichterfelde	Teltowkanal	24. Sep. 96	190	310	10	80	1 030
18	Teltowkanal/Griebnitzsee	Teltowkanal	24. Sep. 96	190	150	5	40	1 030
19	Dreilinden	Teltowkanal	24. Sep. 96	160	60	5	40	1 030
20	Wannsee	Wannsee/Havel	24. Sep. 96	145	120	40	155	190
21	Wannsee	Havel	24. Sep. 96	140	45	5	40	190
22	Tegelsee	Spree	24. Sep. 96	180	40	5	40	190
23	Tiergarten	Spree	24. Sep. 96	110	30	10	25	105
24	Charlottenburg	Spree	24. Sep. 96	110	30	10	25	105
25	Tegeler See	Tegeler See/Havel	24. Sep. 96	180	40	5	40	190
26	Weißensee	Panke	24. Sep. 96	15	15	5	5	n.d.
27	Malchow	Panke	24. Sep. 96	n.d.	20	15	5	n.d.
30	Wedding	Panke	24. Sep. 96	15	20	15	5	n.d.

n.d.: not detected.

Compound	Recoveries* (% R)		LOQs (ng/L)		Linear range (ng/L)
	Influent	Effluent	Influent	Effluent	Effluent
Acetaminophen	85	49	5	2	5–500
Caffeine	55	80	8	3	5–1,000
Metoprolol	75	75	8	3	5–400
Propanolol	50	85	8	3	5–1,000
Carbamazepine	35	65	5	2	5–1,000
Salicylic acid	–	40	5	2	5–400
Benzoflavone	–	67	1	1	5–2,000
Naproxen	50	57	15	5	5–2,000
Clofibric acid	37	37	5	2	5–2,000
Diclofenac	38	32	8	2	5–2,000
Ibuprofen	32	89	15	7	10–2,000
Ranitidine	65	68	8	3	5–2,000
Dehydronifedipin	62	72	15	10	25–2,000
Sulfamethoxazole	62	72	15	10	25–2,000
Sulfathiazole	51	38	15	10	25–2,000
Sulfapyridine	57	62	15	10	25–1,000
Sulfadiazine	45	47	15	5	10–2,000
Erythromycin	43	44	25	15	25–2,000
Roxithromycin	42	44	25	15	25–2,000
Roxithromycin	52	48	10	2	5–2,000
Omeprazole	20	22	10	2	5–1,000
Sulfamethoxazole	25	29	20	10	25–2,000
E1	35	41	100	70	100–1,500
E2	33	61	100	70	100–1,500
EE2	37	52	100	70	100–1,500
a.E2	30	49	100	70	100–1,500
E3	56	59	50	25	100–1,500
DSB	58	76	50	25	100–1,500

Estado Financiero

Estado Financiero:

Equipo y Personal	Costo (en valor USD)	Descripción del equipo
Columna Nova-Pak C8, 60Å, 4 µm, 3.9 mm X 75 mm, 1 / paquete	**$500.00**	Las columnas Nova-Pak C8 son columnas C8 de fase inversa de 60 Å de poro. Son de uso general, basadas en tecnología de partículas de 4 µm. En comparación con una columna de 5 µm, las columnas Nova-Pak ofrecen una resolución más alta, separaciones más eficientes y una cromatografía más rápida.
ACQUITY UPLC M-Class Simetría C18 Trap Column, 100Å, 5 µm, 180 µm x 20 mm, 2G, V / M, 1 / pk	**$510.00**	Las columnas de trampa ACQUITY UPLC M-Class están diseñadas para un rendimiento óptimo para la separación cromatográfica líquida. Como a menudo es necesaria para el procedimiento de preparación de muestras de identificación y caracterización de proteínas y péptidos. Todas las columnas de clase M están diseñadas para una presión operativa de 15 kpsi (1,000 bar) y manejan las presiones de operación durante la inyección extremadamente bajas que le ha sido, proporcionan una longevidad superior. Las columnas de trampa 2G están diseñadas para minimizar la ampliación de picos y maximizar la eficiencia cromatográfica. Se pueden usar en una variedad de aplicaciones de trampa 2D. Es ideal para aplicaciones 2D donde la primera dimensión utiliza pH alto. Waters recomienda el uso de columnas trampa 2D. Esta oferta específica contiene Waters Symmetry 100 Å poro, C18, partículas de 5 µm. Las partículas de sílice de simetría ofrecen en promedio la mayor estabilidad mecánica y son la opción más adecuada para aplicaciones de captura. Las columnas de trampa 2G V / M se conectan con un detalle en V a la válvula principal y un accesorio de detalle M más pequeño a una pieza en T u otro punto de conexión adecuado en el sistema LC. Debido a su diseño, las columnas de trampa 2G son

Glycoworks Sample Collection Module-Automation	**$455.00**	
Kairos Amino Acid 100 + Manual First Time	**$4,610.00**	
Módulo de limpieza GlycoWorks RFMS	**$1,635.00**	
Automatización del kit de química de alimentos y piensos AceQ-Tag	**$498.00**	
Automatización del kit de química de alimentos y piensos AceQ-Tag	**$4,455.00**	
Kit de química de cultivo celular AceQ-Tag- Automatización	**$4,565.00**	
AceQ-Tag Cell Culture TECAN Script Starter Kit- CD	**$5,720.00**	
AceQ-Tag Cell Culture TECAN Script Starter Kit- USB	**$5,720.00**	
GlycoWorks RapiFluor-MS Labeling Module-Automation	**$2,550.00**	
Supervisor de laboratorio	**$2,587.00 (quincenal)**	
Scientists and Systems laboratory	**$3,485.00 (quincenal)**	
Total	**$85,930.00**	**(Envío, Instalación, Equipo y Persona) 1**

Conclusión

Nuevos estudios deben surgir con el fin de responder a la necesidad global emergente por causa de la contaminación a nivel mundial la cual requiere un desarrollo gradual a partir de iniciativas técnico-científicas, regulatorias y de gestión de riesgos ambientales. Los datos presentados a lo largo de esta investigación para identificar, muestrear y tratar los diferentes fármacos en las aguas de Puerto Rico demuestran la importancia de cuantificar la presencia de estos en el medio ambiente y de caracterizar sus efectos tóxicos en organismos vivos para correlacionarlos con los patrones de consumo y establecer con ello estándares medioambientales, normas y políticas que apoyen la toma de decisiones con base a la evidencia científica. Las investigaciones realizadas en Puerto Rico son escasas y el marco regulatorio requiere refuerzo para empatar con los avances que se tienen en otros países de referencia. El desarrollo de proyectos y estrategias establecidos en esta investigación es un gran adelanto para resolver el problema ya que una población educada es una población con oportunidades de desarrollo y crecimiento social.

Referencias

- *Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: A National Reconnaissance. Environmental Science & Technology, 36(6), 1202–1211.doi:10.1021/es011055j*
- *Chiarini, A., & Vagnoni, E. (2014). A proposed audit pattern for the shop-floor processes in TQM, Lean Six Sigma and ISO 9001 environments. International Journal of Services and Operations Management, 18(2), 159. doi:10.1504/ijsom.2014.061999*
- *Guideline for Drinking-Water Quality.*
- *Taheran, M., Brar, S. K., Verma, M., Surampalli, R. Y., Zhang, T. C., & Valero, J. R. (2016). Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters. Science of The Total Environment, 547, 60–77. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.12.139*