



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN SISTEMAS DE GESTIÓN AMBIENTAL XV

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MAGÍSTER EN: SISTEMAS DE GESTIÓN AMBIENTAL

TEMA: “FOTOCATÁLISIS COMO ALTERNATIVA PARA LA REMOCIÓN
DE MEROPENEM EN AGUA”

AUTOR: ALTAMIRANO BRIONES, GUSTAVO ALEJANDRO

DIRECTOR: PhD. MUÑOZ BISESTI, FLORINELLA

CO DIRECTOR: PhD. VARGAS JENTZSCH, PAUL ERNESTO

SANGOLQUÍ

2019



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS

INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y TRANSFERENCIA DE

TECNOLOGÍA

CENTRO DE POSGRADOS

CERTIFICADO DEL DIRECTOR

Certificamos que el trabajo de titulación "**FOTOCATÁLISIS COMO ALTERNATIVA PARA LA REMOCIÓN DE MEROPENEM EN AGUA**" fue realizado por el señor **ALTAMIRANO BRIONES, GUSTAVO ALEJANDRO**, el mismo que ha sido revisado en su totalidad, analizado por la herramienta de verificación de similitud de contenido; por lo tanto cumple con los requisitos teóricos, científicos, técnicos, metodológicos y legales establecidos por la Universidad de Fuerzas Armadas ESPE, razón por la cual nos permitimos acreditar y autorizar para que se sustente públicamente.

Sangolquí, 5 de abril del 2019

Ing. Florinella Muñoz Bisesti Ph.D.

C.C.: 1704582020

Director

Ing. Paul Vargas Jentsch Ph.D.

C.C.: 1757079957

Co-director



ESPE
UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA**

CENTRO DE POSGRADOS

AUTORÍA DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Altamirano Briones Gustavo Alejandro**, con cédula de ciudadanía n° 1724735061, declaro que el contenido, ideas y criterios del trabajo de titulación: **“FOTOCATÁLISIS COMO ALTERNATIVA PARA LA REMOCIÓN DE MEROPENEM EN AGUA”** es de mi autoría y responsabilidad, cumpliendo con los requisitos teóricos, científicos, técnicos, metodológicos y legales establecidos por la Universidad de Fuerzas Armadas ESPE, respetando los derechos intelectuales de terceros y referenciando las citas bibliográficas. Consecuentemente el contenido de la investigación mencionada es veraz.

Sangolquí, 5 de abril del 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Altamirano Briones Gustavo Alejandro', written over a dotted line.

Altamirano Briones Gustavo Alejandro

C.C.: 1724735061



ESPE

UNIVERSIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
INNOVACIÓN PARA LA EXCELENCIA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y TRANSFERENCIA DE
TECNOLOGÍA
CENTRO DE POSGRADOS

AUTORIZACIÓN

Yo, **Altamirano Briones Gustavo Alejandro** autorizo a la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE publicar el trabajo de titulación: **“FOTOCATÁLISIS COMO ALTERNATIVA PARA LA REMOCIÓN DE MEROPENEM EN AGUA”** en el Repositorio Institucional, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi responsabilidad.

Sangolquí, 5 de abril del 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Altamirano Briones Gustavo Alejandro', written over a dotted line.

Altamirano Briones Gustavo Alejandro

C.C.: 1724735061

DEDICATORIA

A mis padres Katusca y Gustavo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la Dra. Florinella Muñoz por su tutoría y dirección, al Dr. Paul Vargas Jentsch por su apoyo incondicional durante el desarrollo de este proyecto de titulación, al Departamento de Ciencias Nucleares de la Escuela Politécnica Nacional, al Instituto Nacional de Patrimonio por su colaboración en los ensayos de microscopía, a mis compañeros tesisistas y amigos, Iván, Jefferson, Estuardo, Katy por su amistad.

Finalmente, agradezco a mis padres por su apoyo eterno, amor y sobre todo paciencia.

Altamirano Briones Gustavo Alejandro

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CERTIFICADO DEL DIRECTOR.....	i
AUTORÍA DE RESPONSABILIDAD	ii
AUTORIZACIÓN	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
RESUMEN	xix
ABSTRACT	xx
CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Planteamiento del problema	3
1.1.1. Nivel Macro.....	3
1.1.2. Nivel Meso	5
1.1.3. Nivel Micro	6
1.1.4. Justificación	7
1.3. Objetivos	9

1.1.5. General del proyecto.....	9
1.1.6. Objetivos específicos del proyecto	10
1.4. Alcance.....	10
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	12
2.1. Antibióticos	12
2.1.1. Clasificación de los antibióticos	12
2.1.2. Antibióticos carbapenémicos	14
2.1.3. Química del Meropenem	14
2.1.4. Bacterias resistentes a antibióticos e implicaciones ambientales	16
2.2. Contaminantes emergentes.....	18
2.3. Procesos de Oxidación Avanzada POAs	19
2.3.1. Fotocatálisis heterogénea	21
2.3.2. Propiedades del TiO ₂	23
2.3.3. Inmovilización de TiO ₂ inmovilizado sobre fibra de vidrio.....	24
2.4. Marco Legal.....	25
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....	27

3.1. Inmovilización del TiO ₂ sobre fibra de vidrio y su caracterización.....	27
3.1.1. Lavado.....	27
3.1.2. Impregnación.....	29
3.1.3. Determinación del Punto de Carga Cero (pH _{zc}).....	30
3.1.4. Caracterización microscópica del material.....	30
3.2. Metodología de análisis químico del meropenem.....	31
3.3. Determinación del límite de detección (LD) y cuantificación (LQ).....	32
3.3.1. Linealidad y determinación de pendiente, ordenada al origen y sus desviaciones estándar.....	33
3.3.2. Determinación de la sensibilidad analítica.....	34
3.3.3. Límite de detección y cuantificación.....	35
3.3.4. Linealidad del método y curva de calibración.....	36
3.4. Degradación del meropenem.....	36
3.4.1. Efecto del pH en la degradación del meropenem.....	36
3.4.2. Mineralización y biodegradabilidad del meropenem.....	38
3.5. Adsorción del meropenem sobre el fotocatalizador.....	39

3.6. Reutilización del fotocatalizador y regeneración	41
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS	43
4.1. Análisis de resultados de la producción de TiO ₂ soportado en fibra de vidrio	43
4.1.1. Determinación del Punto de Carga Cero (pH _{zc})	43
4.1.2. Morfología de la fibra de vidrio con TiO ₂ inmovilizado	44
4.2. Método cromatográfico para determinación de meropenem en soluciones acuosas	46
4.2.1. Linealidad y determinación de la pendiente, ordenada al origen y sus desviaciones estándar	46
4.2.2. Sensibilidad analítica	50
4.2.3. Límite de detección y cuantificación	51
4.2.4. Linealidad del método	51
4.3. Efecto del pH en la degradación del meropenem	53
4.4. Adsorción del meropenem sobre el fotocatalizador	63
4.5. Mineralización y biodegradabilidad	67
4.6. Viabilidad técnica del proceso de degradación de meropenem en presencia de luz visible	70

	x
4.7. Reutilización del fotocatalizador y regeneración	71
CAPÍTULO V CONCLUSIONES	76
5.1. Conclusiones	76
5.2. Recomendaciones.....	78
BIBLIOGRAFÍA	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	<i>Resumen de algunos estudios de aplicación del proceso de fotocatalisis heterogénea para la remoción de antibióticos.....</i>	3
Tabla 2	<i>Detector, condiciones y características del método cromatográfico para determinación de meropenem</i>	32
Tabla 3	<i>Valores de pH inicial y final de las soluciones empleadas para la determinación del punto de carga cero, pH_{zc} de la fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.....</i>	43
Tabla 4	<i>Datos de la calibración del método para la determinación de Q_{XY} y Q_{XX} del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem</i>	48
Tabla 5	<i>Datos de la calibración del método para la determinación de S_A, S_B, S_{Y/X} del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem</i>	49
Tabla 6	<i>Datos de la calibración del método para la determinación de γ del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem</i>	50
Tabla 7	<i>ANOVA para el porcentaje de degradación de meropenem debido al pH</i>	59
Tabla 8	<i>Resumen de los resultados de la prueba de DMS para el porcentaje de degradación de Meropenem por efecto del pH</i>	59
Tabla 9	<i>Resumen de resultados del estudio cinético de degradación del meropenem por fotocatalisis heterogénea con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a diferentes valores de pH.....</i>	61

Tabla 10 <i>Constantes y coeficientes de correlación de los modelos de isoterma de Langmuir y Freundlich para la adsorción de meropenem sobre discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.</i>	67
Tabla 11 <i>Resumen de los resultados de las mediciones de COT, DQO y DBO₅ antes y después del tratamiento fotocatalítico con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a pH 5,7.</i>	69
Tabla 12 <i>Degradación de meropenem por fotocatálisis con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado bajo acción de radiación UV y luz visible.</i>	70
Tabla 13 <i>Porcentajes de degradación y constantes de velocidad obtenidos con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado en los cinco ciclos de tratamiento y después de la regeneración.</i>	72
Tabla 14 <i>ANOVA para el porcentaje de degradación de meropenem en función a los ciclos de reutilización de discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.</i>	74
Tabla 15 <i>Resumen de los resultados de la prueba de DMS para el porcentaje de degradación de Meropenem por efecto de la reutilización de discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.</i>	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras base de antibióticos: (a) aminoglucósidos, (b) quinolonas, (c) sulfonamidas, (d) tetracilinas, (e) Eritromicina (Macrólidos).	13
Figura 2. Estructura base de antibióticos betalactámicos: (a) anillo betalactámico, (b) grupo penicilina, (c) grupo cefalosporina, (d) grupo clavulanato, (e) grupo carbapenem.....	14
Figura 3. Molécula de meropenem	15
Figura 4. Esquema del mecanismo de la fotocatalisis en semiconductor como el TiO_2	24
Figura 5. Dimensiones del disco de fibra de vidrio utilizado para inmovilizar el TiO_2 con silicona.....	27
Figura 6. Fotografía de discos de fibra de vidrio limpios y secos usados para inmovilizar TiO_2 con silicona.	28
Figura 7. Fotografía de discos de fibra de vidrio: (a) sin TiO_2 , y (b) después de la impregnación y el secado	29
Figura 8. Esquema del reactor de fotocatalisis: (1) cobertor, (2) Lámpara UV, (3) Disco de TiO_2 /fibra de vidrio, (4) barra magnética de agitación, (5) solución de meropenem, (6) agitador, (7) camisa de refrigeración y (8) cristalizador removible.....	37
Figura 9. Gráfica de pH final en función del pH inicial de las soluciones equilibradas con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, donde el valor de pH al que se intersectan las curvas es el punto de carga cero (pH _{Zc}).....	44

- Figura 10.** Imágenes SEM de TiO₂/fibra de vidrio inmovilizado con silicona, (a) 750x; (b) 1600x; (c) 2300x; (d) 8000x.....45
- Figura 11.** Imagen SEM de TiO₂/fibra de vidrio inmovilizado con silicona aumento 5500x.....46
- Figura 12.** Curva de calibración para la cuantificación de meropenem en el equipo HPLC acoplado a detector UV ($\lambda = 300$ nm). Columna C18, 150 mm; fase móvil: Solución HTBA pH 7,5:metanol:acetonitrilo 75:10:15; volumen de inyección 20 μ L47
- Figura 13.** Evaluación de la linealidad del método cromatográfico para la determinación de meropenem en el equipo de HPLC acoplado a detector UV ($\lambda = 300$ nm). Columna C18, 150 mm; fase móvil: Solución HTBA pH 7,5:metanol:acetonitrilo 75:10:15; volumen de inyección 20 μ L52
- Figura 14.** Comportamiento cinético de la degradación de meropenem para tres niveles de pH. [MER]₀ y [MER] son las concentraciones inicial y al tiempo de reacción evaluado, respectivamente.....53
- Figura 15.** Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocatalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a pH 4,0: a) degradación del meropenem en 40 min, y b) linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem55
- Figura 16.** Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocatalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a pH 5,7: a) degradación del meropenem en 40 min, y b)

linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem.....	56
Figura 17. Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocátalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a pH 7,9: a) degradación del meropenem en 40 min, y b) linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem	57
Figura 18. Degradación de meropenem a diferentes tiempos de tratamiento de fotocátalisis con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a tres niveles de pH.....	58
Figura 19. Diagrama de cajas y bigotes para la degradación de meropenem alcanzada con tratamientos a diferentes valores de pH.....	60
Figura 20. Degradación del meropenem debida a la fotólisis (UV) y a la fotocátalisis con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado (UV/ TiO_2). La concentración inicial de meropenem fue 100 mg/L y el pH 5,7.	62
Figura 21. Variación de la concentración de meropenem en la solución en función del tiempo de contacto con el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. ...	63
Figura 22. Isoterma de adsorción del meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. 20°C; 200 rpm.	64
Figura 23. Linealización según el modelo de isoterma de Langmuir de los resultados de adsorción de meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado.....	65

- Figura 24.** Linealización según el modelo de isoterma de Freundlich de los resultados de adsorción de meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.....66
- Figura 25.** Degradación de meropenem y remoción de COT debido al tratamiento fotocatalítico con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a pH 5,7.68
- Figura 26.** Variación de la concentración de meropenem en la solución en función del tiempo para los cinco ciclos de tratamiento con los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.....71
- Figura 27.** Diagrama de cajas y bigotes para los ciclos de uso del material y la degradación obtenida para cada ciclo.....73

ABREVIATURAS

BED: Detector de electrones retro dispersados

C_o: Concentración inicial en estudios de adsorción

C_e: Concentración de equilibrio en adsorción

DBO₅: Demanda Bioquímica de Oxígeno en cinco días

DCA: Diseño completamente al azar

DMS: Diferencia mínima significativa

DQO: Demanda Química de Oxígeno

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia

HTBA: Hidróxido de tetra butil amonio

IC: Carbono inorgánico

LD: Límite de detección

LVSED: Detector de electrones secundarios de bajo vacío

LQ: Límite de cuantificación

MER: Meropenem

[MER]: Concentración de meropenem mg/L

[MER]_o: Concentración inicial de meropenem en mg/L

POAs: Procesos de Oxidación Avanzada

q_e : Cantidad de meropenem adsorbido por unidad de masa del adsorbente

UA: Unidades de absorción

UV: Ultravioleta

TC: Carbono Total

COT: Carbono Orgánico Total

RESUMEN

El meropenem es un antibiótico de última línea, su descarga al ambiente tiene potenciales efectos negativos, en este trabajo, se estudió la degradación de meropenem por fotocatalisis heterogénea con el objetivo de brindar una alternativa a la gestión ambiental de estos contaminantes. Se trató agua sintética con concentración inicial de meropenem de 100 mg/L a tres niveles de pH, 4,0; 5,7 y 7,9. A condiciones de pH 5,7 se alcanzaron los mejores resultados de degradación del meropenem llegando a 81,51 % en 40 min. Se prepararon discos de fibra de vidrio con TiO₂ nanoparticulado (anatasa 99 %), inmovilizado con silicona. El potencial de reutilización de los discos se evaluó durante 5 ciclos de uso; se determinó que el material puede reutilizarse por 4 ciclos consecutivos sin perder su eficiencia, posterior al quinto ciclo, el disco fue regenerado sometiéndola a ultrasonido por 15 min sumergida en solución de H₂O₂ al 1 %; los discos regenerados recuperaron su actividad fotocatalítica. La degradación de meropenem por fotocatalisis heterogénea siguió una cinética de pseudo-primer orden ($k = 0,043 \text{ min}^{-1}$). Las mejores condiciones de tratamiento por fotocatalisis heterogénea permitieron una mineralización del contaminante (meropenem) de 29,63%, dichos resultados abren la posibilidad de aplicar estos procesos como complementos a los tratamientos convencionales.

PALABRAS CLAVE:

- **MEROPENEM**
- **FOTOCATÁLISIS HETEROGÉNEA**
- **DIÓXIDO DE TITANIO INMOVILIZADO**

ABSTRACT

Meropenem is a last line antibiotic, its discharge into the environment has negative effects, in this work, the degradation of meropenem by heterogeneous photocatalysis was studied with the purpose of providing an alternative to the environmental management of those pollutants. Synthetic water containing an initial concentration of 100 mg/L of meropenem was treated at three pH levels, 4.0; 5.7; 7.9. The pH 5.7 allowed the best degradation of meropenem, 81.51% in 40 minutes. For the photocatalytic process, fiberglass discs with nanoparticulate TiO₂ (anatase 99%) immobilized with silicone were prepared. The reusing potential of the discs was evaluated during 5 cycles of use; for the first cycle, it was determined that the material can be reused for 4 consecutive cycles without losing its efficiency. After the fifth cycle, the disc was regenerated with a 1% H₂O₂ solution and ultrasound treatment for 15 min; the regenerated discs recovered its photocatalytic activity. The degradation of meropenem by heterogeneous photocatalysis followed a pseudo-first order kinetics ($k = 0.043 \text{ min}^{-1}$). The best conditions for the heterogeneous photocatalytic treatment allowed mineralization of the pollutant (meropenem) of 29.63%; these results open the possibility of applying these processes as complements to conventional treatments.

KEY WORDS:

- **MEROPENEM**
- **HETEROGENEOUS PHOTOCATALYSIS**
- **IMMOBILIZED TITANIUM DIOXIDE**

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

La presencia de antibióticos en agua es una importante problemática actual, no solo por su persistencia en el ambiente sino también por implicaciones severas que pueden tener sobre la salud humana en el mediano y largo plazo. La penicilina fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming y este descubrimiento fue, probablemente, el cambio más importante en la medicina del que se tenga conocimiento, pues permitió el combate efectivo de infecciones. Varios antibióticos se produjeron y su aplicación en la mayoría de los casos tuvo éxito, sin embargo, en el uso masivo e irresponsable, desembocó en la aparición de cepas resistentes. En una entrevista al *The New York Times* en 1945, el mismo Alexander Fleming advirtió que el uso inapropiado de la penicilina podía derivar en la selección de "formas mutantes" resistentes de *Staphylococcus aureus* que podrían causar infecciones más serias en el hospedero u otra gente que estuviera en contacto con el hospedero y esto podría transmitir el microorganismo resistente. Dentro de los siguientes 10 años, tal predicción se cumplió (Rosenblatt-Farrell, 2009). Al uso de antibióticos para fines terapéuticos humanos, se sumó su uso para fines de producción animal al punto que, en algunos países como Chile, el uso de ciertos antibióticos en la acuicultura llegó a ser 10 veces superior que para uso humano (Cabello, 2006). Al entrar en contacto comunidades bacterianas con antibióticos, las bacterias susceptibles son eliminadas mientras que las resistentes sobreviven. Estas

bacterias poseen genes de resistencia que pueden ser transmitidos a nuevas generaciones de bacterias, lo que se conoce como una transferencia vertical. Sin embargo, también se puede producir una transferencia horizontal, cuando existe transferencia de genes entre bacterias con independencia de todo mecanismo de reproducción (Oromí-Durich, 2000). El agente crucial que permite el movimiento tanto de antibióticos como de bacterias con genes de resistencia de origen humano o animal es el agua, por tanto, es necesario disponer de métodos de tratamiento eficientes para eliminar antibióticos y/o bacterias resistentes. Obviamente, al ser antibióticos los contaminantes del agua, procesos biológicos son ineficientes para degradar estas sustancias y son necesarias otras alternativas. Los antibióticos son un tipo de los llamados contaminantes emergentes y todos los tratamientos que se consideran para degradar estos contaminantes están basados en los procesos de oxidación avanzada (POAs) (Salimi et al., 2017). Los POAs son sistemas en los cuales se generan radicales hidroxilos ($\bullet\text{OH}$), que son agentes con alta capacidad oxidante. Esta generación puede ser aprovechada para la remoción de contaminantes de difícil degradación que están presentes en aguas residuales. Estos radicales permiten oxidar, e incluso mineralizar, compuestos orgánicos persistentes, como compuestos farmacéuticos, pesticidas, solventes, colorantes textiles, entre otros. Si bien se conocen distintos tipos de POAs, algunos de los procesos que han sido motivo de especial atención en el último tiempo son aquellos que usan radiación ultravioleta y/o visible en combinación con fotocatalizadores sólidos insolubles (fotocatálisis heterogénea), pues requieren menos reactivos y es posible separar con relativa facilidad los fotocatalizadores. Existen estudios

previos en los que se ha aplicado exitosamente la fotocatalisis heterogénea para la remoción de antibióticos, algunos de los cuales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Resumen de algunos estudios de aplicación del proceso de fotocatalisis heterogénea para la remoción de antibióticos

Contaminante	Proceso de fotocatalisis	Resultados	Referencia
Ciprofloxacino	Nanopartículas de TiO ₂ (1g/L), UVA (1,6-1,7 mW/cm ²)	100 % remoción en 45 min de reacción	(Silva et al., 2016)
Sulfametoxazol	Nanopartículas de TiO ₂ (Degussa P25), UVC	100 % remoción	(Mahmoud, Rastogi & Kümmerer, 2017)
Sulfametoxazol	TiO ₂ sólido, UV (40W; 366 nm)	100 % remoción	(Mahmoud et al., 2017)
Amoxicilina, Ampicilina	TiO ₂ (1 g/L), UVA (365 nm), [H ₂ O ₂]=100 mg/L, pH 5	Completa remoción en 30 min	(Elmolla & Chaudhuri, 2010)

Los esfuerzos actuales están enfocados en hacer más eficientes los procesos fotocatalíticos heterogéneos y hacerlos aplicables en distintos escenarios.

1.2. Planteamiento del problema

1.1.1. Nivel Macro

Uno de los mayores descubrimientos del siglo XX corresponde al de los antibióticos, que permitieron el desarrollo de la medicina humana y veterinaria. Los antibióticos son usados para el control de infecciones bacterianas y permiten combatir muchas enfermedades para mejorar las condiciones de la vida humana y animal. Sin embargo, su uso masivo ha determinado que estos compuestos sean liberados al ambiente, de manera continua, a través de los efluentes hospitalarios y domésticos, como consecuencia de su presencia en las excreciones (orina y heces). Los antibióticos pueden

encontrarse en tales excreciones debido a que, en muchos casos, son parcialmente metabolizados. Efluentes que contienen antibióticos también pueden provenir de industrias farmacéuticas o actividades ganaderas. Si no se trata adecuadamente estos efluentes, los antibióticos pueden llegar a cuerpos de agua y provocar impactos ambientales asociados con la destrucción de microorganismos naturales y el desarrollo de bacterias con resistencia a estos compuestos. (Carvalho & Santos, 2016).

Los antibióticos han sido reconocidos recientemente como una clase de contaminantes emergentes. Las concentraciones de antibióticos, generalmente observadas en el ambiente, se encuentran en el rango de los nanogramos por litro de agua (ng/L) o kilogramos de suelo (ng/kg), con concentraciones mayores en efluentes provenientes de áreas con alta presión antropogénica como las de hospitales, de plantas de tratamiento de aguas municipales o haciendas ganaderas (Grenni, Ancona, & Barra Caracciolo, 2018).

Investigaciones recientes han reportado la presencia de este tipo de contaminantes en efluentes de plantas de tratamiento de aguas municipales, efluentes hospitalarios, agua subterránea, agua de ríos y lagos, en países como Alemania, Reino Unido, España y Francia (Carvalho & Santos, 2016), China, Canadá, Estados Unidos y Kenia (Yang et al., 2018), Irán (Mirzaei et al., 2018). También se ha reportado presencia de antibióticos en agua potable en Francia, Italia, Holanda, Portugal, Rumanía y España (Carvalho & Santos, 2016).

La presencia de antibióticos en los cuerpos de agua se debe a descargas de aguas residuales no tratadas o deficientemente tratadas (Rizzo et al., 2013). Generalmente, las

Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTAR) son diseñadas para eliminar sólidos suspendidos, contaminantes orgánicos biodegradables y nutrientes (Alexander, Karaolia, Fatta-Kassinos & Schwartz, 2015), y se subestiman otros contaminantes no biodegradables que están presentes en concentraciones menores o incluso traza. Además, es importante destacar que los antibióticos no se pueden degradar completamente por tecnologías como la de lodos activados u otros métodos biológicos, e incluso pueden afectar negativamente a los tratamientos precisamente por su carácter antibiótico. Por tanto, no es extraño que estos contaminantes sean encontrados después de tratamientos biológicos (Tran et al., 2016).

1.1.2. Nivel Meso

La presencia de antibióticos en el agua, especialmente del grupo de los betalactámicos, puede tener serias implicaciones ambientales, pues estos pueden producir una respuesta evolutiva por parte las bacterias presentes en el medio y se generaría un nivel de inmunidad a los antibióticos denominada resistencia bacteriana.

Cuando una bacteria desarrolla resistencia a los antibióticos de última generación, como el meropenem o imipenem, este organismo se vuelve inmune a antibióticos betalactámicos, y es considerada una “súper bacteria”. Un ejemplo reportado es la *Klebsiella pneumoniae*, que es una bacteria Gram negativa de la familia *Enterobacteriaceae*, capaz de producir KCP-2- β -lactamasa, enzima que desactiva los antibióticos β -lactámicos. Este es uno de varios mecanismos de resistencia a los antibióticos que las bacterias desarrollan y que se explican con mucho detalle en el trabajo de Peleg & Hooper, (2010). Las infecciones causadas por este tipo de bacterias

resistentes son la principal amenaza y desafío para la salud pública (Khan, Sharma, Faheem, Bisht, & Khan, 2017).

Se ha demostrado que los POAs son muy eficientes tanto para degradar antibióticos como para eliminar bacterias resistentes, razón por la cual son tratamientos apropiados para evitar la contaminación de cuerpos de agua (Alexander, Knopp, Dotsch, Wieland, & Schwartz, 2016). De hecho, recientemente se ha demostrado que POAs son efectivos para la eliminación tanto de bacterias susceptibles como de bacterias resistentes a los antibióticos sin que se observe una diferencia en el grado de inactivación de estos microorganismos (Giannakis, Le, Entenza & Pulgarin, 2018).

1.1.3. Nivel Micro

El meropenem forma parte del cuadro de medicamentos básicos del Ecuador y se supone que su uso se da solamente bajo prescripción y vigilancia médica en hospitales, en casos de infecciones graves.

En Ecuador, la contaminación del agua con antibióticos podría presentarse en sectores agrícolas, ganaderos, farmacéuticos y centros hospitalarios, pues condiciones de manejo de aguas residuales en estos sectores así lo sugieren. Las plantas de tratamiento existentes, tanto para aguas residuales domésticas como para efluentes industriales, son esencialmente de tipo biológico, con las limitaciones que ello implica para la remoción de contaminantes no biodegradables. La problemática de la liberación de antibióticos al ambiente no ha sido abordada apropiadamente y son escasos los estudios al respecto en Ecuador. La legislación ecuatoriana no contempla límites para la

descarga de antibióticos a cuerpos de agua, lo que ocasiona que la industria solo cumpla con la normativa nacional vigente en la tabla 8 del libro VI del Texto de legislación secundaria (Acuerdo Ministerial N°097, 2015).

Por otra parte, es necesario señalar que en el Ecuador existen muchos sectores en los cuales las descargas de efluentes industriales y domésticos no cuentan con plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR).

1.1.4. Justificación

El meropenem es un antibiótico de última generación, utilizado en el tratamiento de infecciones muy severas como casos de meningitis causada por bacterias e infecciones intra abdominales, entre otras. En el Ecuador, el meropenem pertenece al grupo de medicamentos esenciales anti infecciosos de uso sistémico (Acuerdo Ministerial N°152, 2011).

El avance de las tecnologías en química analítica ambiental ha permitido determinar la presencia de diversos compuestos químicos orgánicos en cuerpos de agua, muchos de los cuales se han asociado con efectos adversos sobre la salud y el medio ambiente. Otros compuestos aún son poco conocidos en lo referente a sus efectos en el ambiente y se caracterizan por su estabilidad. Este grupo de compuestos son denominados contaminantes emergentes (Gogoi et al., 2017). Los antibióticos pertenecen a esta grupo de contaminantes; su presencia ha sido reportada en agua potable, cuerpos de agua superficiales, subterráneas y efluentes de plantas de

tratamiento de agua municipal y hospitalaria en Europa, Asia y Norte América (Carvalho & Santos, 2016; Mirzaei et al., 2018; Yang et al., 2018).

La presencia de antibióticos en el agua y, por consiguiente, su llegada al suelo, es determinante para la selección de bacterias resistentes a los antibióticos, así como la transferencia horizontal y vertical de genes de resistencia (Oromí-Durich, 2000). Esto puede ocasionar serios problemas epidemiológicos en el corto plazo y se pronostica que para el 2050, infecciones debidas a bacterias resistentes serán la principal causa de muertes en el mundo (Rao et al., 2016). ¿Cómo evitar que las bacterias ganen resistencia a los antibióticos tan rápido? Es reconocido que el agua es el agente crucial para que las bacterias ganen resistencia (Baquero, Martínez, & Cantón, 2008), por tanto, cualquier estrategia para combatir esta problemática debería incluir un manejo apropiado de las aguas residuales domésticas e industriales que contengan antibióticos y/o bacterias con genes de resistencia. Los tratamientos convencionales de aguas residuales no son eficientes para remover antibióticos del agua, de hecho, se cree que facilitan el contacto de bacterias con antibióticos y pueden promover la aparición de bacterias resistentes (Rizzo et al., 2013). Por otro lado, existen investigaciones desarrolladas en las cuales se demuestra la eficiencia de los POAs en la remoción de diversos contaminantes resistentes a tratamientos convencionales como colorantes textiles (Jaime-Acuña, Villavicencio, Petranovskii, & Raymond-Herrera, 2016), pesticidas (Gomez, Leal-Marchena, Renzini, Pizzio, & Pierella, 2015), compuestos farmacéuticos (Olvera-Vargas, Oturan, Buisson & Oturan, 2016), antibióticos betalactámicos como amoxicilina (Kanakaraju, Kockler, Motti, Glass, & Oelgemöller, 2014). Referido al meropenem, son

escasos los trabajos científicos en el campo de tratamiento de aguas y no se encontraron trabajos de investigación que muestren la viabilidad y las condiciones de tratamiento de meropenem con un proceso de fotocátalisis con TiO_2 inmovilizado en fibra de vidrio con silicona.

En Ecuador, la problemática referida a la presencia de antibióticos en cuerpos de agua no parece ser menor; de los pocos estudios disponibles destaca el trabajo de Voloshenko-Rossin et al. (2015), quienes determinaron concentraciones de medicamentos en la cuenca del río Esmeraldas. Estos autores encontraron en el río Manchángara (parte de la cuenca del río Esmeraldas) altas concentraciones de algunos contaminantes emergentes: 830 $\mu\text{g/L}$ de carbamazepina, 124,5 $\mu\text{g/L}$ de metabolitos de carbamazepina, 5597 $\mu\text{g/L}$ de cafeína, 560,0 $\mu\text{g/L}$ de benzoilmetilecgonina, entre otros.

Finalmente, el desarrollo de estos estudios abre la posibilidad de combinar los POAs con los tratamientos convencionales, con la finalidad de realizar un desarrollo íntegro y presentar una mejora tecnológica de los procesos de depuración de aguas residuales, para contribuir así, a una gestión integral de los contaminantes emergentes dentro del país.

1.3. Objetivos

1.1.5. General del proyecto

Estudiar la degradación del meropenem en agua sintética al aplicar el proceso de fotocátalisis con TiO_2 inmovilizado en fibra de vidrio con silicona bajo irradiación UV a

escala de laboratorio, con la finalidad de determinar la posibilidad de aplicar procesos de oxidación avanzada en la gestión ambiental de antibióticos en agua.

1.1.6. Objetivos específicos del proyecto

- Determinar el valor de pH que permitan obtener la mayor degradación de meropenem al aplicar un proceso de fotocátalisis con TiO_2 inmovilizado en fibra de vidrio con silicona.
- Estudiar el proceso de adsorción de meropenem sobre el soporte desarrollado para TiO_2 .
- Determinar el grado de biodegradabilidad y mineralización alcanzados en la degradación del meropenem después de aplicar el mejor tratamiento de oxidación estudiado.
- Determinar la viabilidad técnica del proceso de degradación de meropenem en presencia de luz visible.
- Determinar el grado de reutilización del material producido y su factibilidad de regeneración

1.4. Alcance

El presente trabajo está enfocado en la aplicación de la fotocátalisis con TiO_2 inmovilizado en fibra de vidrio con silicona, con la finalidad de oxidar y mineralizar meropenem en el agua, como una alternativa tecnológica, aplicada a la gestión ambiental de los desechos líquidos. Este estudio fue desarrollado a escala de laboratorio en las instalaciones técnicas del Departamento de Ciencias Nucleares de la Facultad de

Ingeniería Química y Agroindustria de la Escuela Politécnica Nacional (EPN). Las variables a estudiar fueron la concentración del meropenem en las muestras de agua y el pH de tratamiento. Las reacciones de degradación de meropenem fueron promovidas por radiación UV en presencia del fotocatalizador con TiO_2 inmovilizado. Con las mejores condiciones de tratamiento se determinaron los efectos en la remoción de la carga contaminante como Demanda Química de Oxígeno (DQO) y Carbono Orgánico Total (COT).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antibióticos

En 1928, Alexander Fleming descubrió que las esporas del hongo *Penicillium notatum* tenían un efecto bactericida frente a cultivos de estreptococos. Se conoce como antibiótico a un principio activo capaz de combatir infecciones bacterianas, que elimina e/o impide el crecimiento de microorganismos. Los antibióticos pueden ser producidos por organismos vivos, como en el caso de la penicilina, u obtenidos sintéticamente como el levofloxacino (Scholar, 2007; Vardanyan & Hruby, 2016).

2.1.1. Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos pueden ser clasificados según su estructura molecular base en: aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas, tetracilinas, beta-lactámicos, entre otros (Vardanyan & Hruby., 2016). Los betalactámicos son los antibióticos de mayor espectro y los que han demostrado generar mayor resistencia bacteriana por su uso inadecuado.

En la Figura 1, se muestra la estructura base de los grupos de antibióticos más comunes (Scholar, 2007; Rodriguez-Herrera et al., 2019).

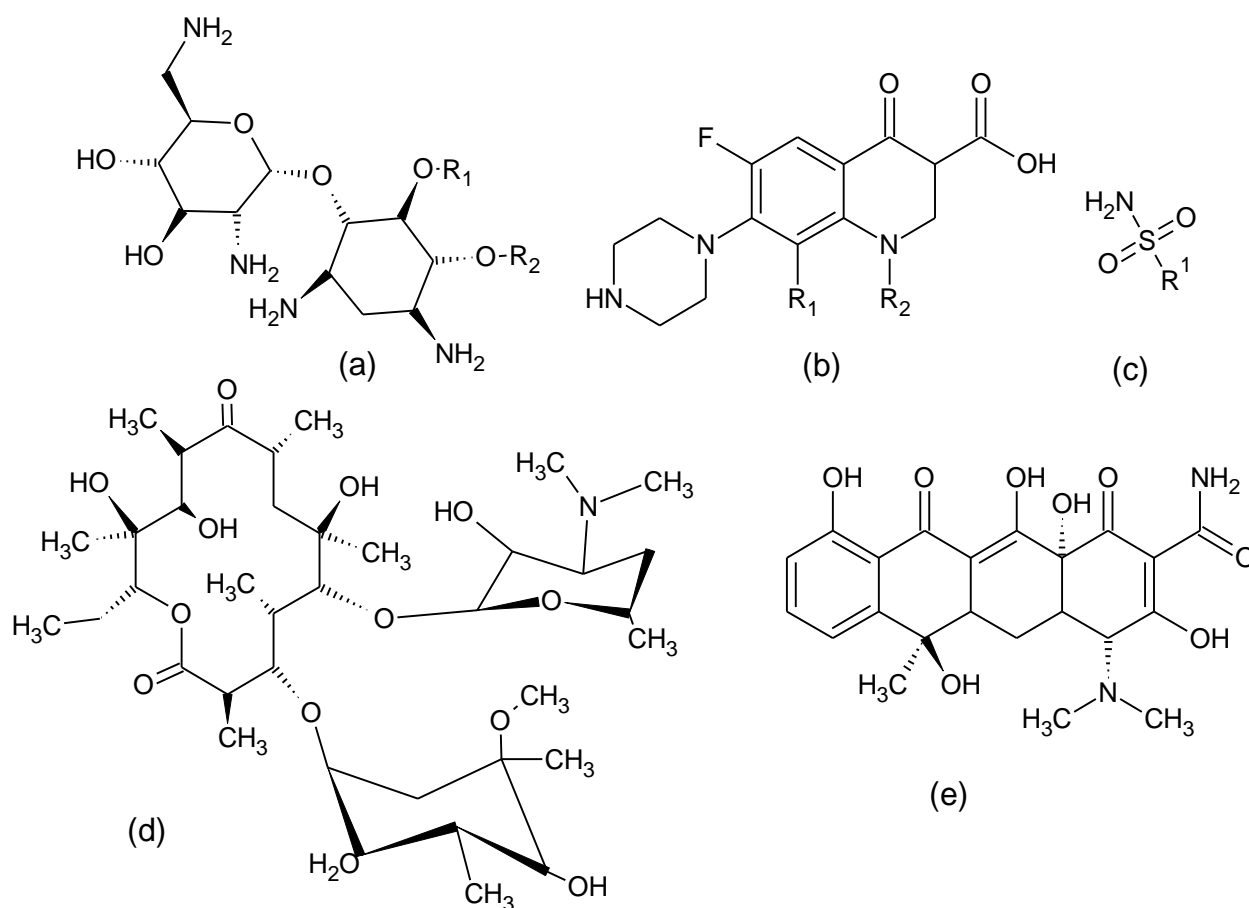


Figura 1. Estructuras base de antibióticos: (a) aminoglucósidos, (b) quinolonas, (c) sulfonamidas, (d) tetracilinas, (e) Eritromicina (Macrólidos).

Fuente: (Vardanyan & Hruby., 2016)

Un grupo especial de antibióticos son los betalactámicos, los cuales son derivados de la penicilina. Estos se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico y se subdividen, a su vez en: penicilinas, cefalosporinas, clavulanatos y carbapenémicos. En la Figura 2 se muestra el anillo betalactámico y la estructura base de los distintos grupos de antibióticos betalactámicos.

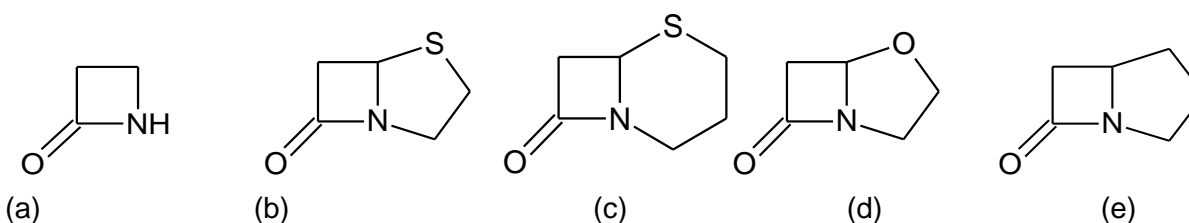


Figura 2. Estructura base de antibióticos betalactámicos: (a) anillo betalactámico, (b) grupo penicilina, (c) grupo cefalosporina, (d) grupo clavulanato, (e) grupo carbapenem
Fuente: (Vardanyan & Hruby., 2016)

2.1.2. Antibióticos carbapenémicos

Los carbapenémicos pertenecen a los antibióticos betalactámicos y poseen una estructura similar a la penicilina, pero en contraste con esta, poseen un átomo de carbono en lugar de un átomo de azufre en la posición 1 del compuesto cíclico, junto al anillo betalactámico, como se puede observar en la Figura 2. En la actualidad, estos antibióticos son utilizados para tratamientos de última línea y sus principales representantes son: imipenem, meropenem y ertopenem. La farmacocinética de los carbapenémicos, especialmente del imipenem, se complica por su rápida eliminación vía renal, por lo que es necesario combinarlos con otros fármacos como la cilastatina, con la finalidad de evitar su eliminación antes de ejercer su acción farmacológica. Esto no es requerido para el meropenem y ertopenem. El grupo carbapenem tiene un amplio espectro antibacteriano que cubre la mayoría de los cocos y bacilos Gram negativos y Gram positivos, aerobios y anaeróbicos (Scholar, 2007; Woerther et al., 2018; Zhu et al., 2018).

2.1.3. Química del Meropenem

El meropenem es un antibiótico carbapenémico, resistente a la dehidropeptinasa, generada por el sistema renal humano (Scholar, 2007). El meropenem es usado como antibiótico de última generación, cuando antibióticos de generaciones más bajas son

ineficientes. Su condición de resistencia a la β -lactamasa lo convierte en el antibiótico más eficiente contra bacterias resistentes cuyo mecanismo de resistencia se basa en estas enzimas (Kongthavonsakul et al., 2016). Adicionalmente, se caracteriza por poseer un amplio espectro de acción sobre bacterias Gram positivas, Gram negativas, *Pseudomona aeruginosa* y patógenos aerobios (Yokoyama et al., 2017). Respecto a su comportamiento ácido-base, los valores determinados de las constantes de acidez corresponden a pK_{a1} 2,9 - 3,1 y pK_{a2} 7,3 - 7,5, en los grupos funcionales indicados en la Figura 3 (Cubuk Demiralay, Koc, Daldal, Alsancak & Ozkan, 2014).

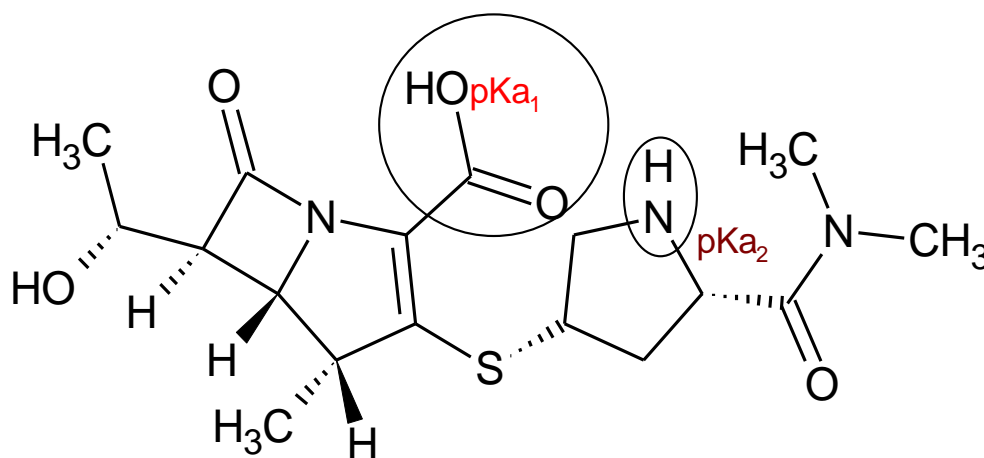


Figura 3. Molécula de meropenem

Fuente: (USP, 2016)

El meropenem posee un anillo β -lactama, el cual actúa por adhesión en la pared celular de las bacterias para interrumpir la producción de peptidoglicanos (componentes de la pared celular), lo cual provoca la destrucción de la estructura que protege al microorganismo. Sin embargo, a pesar de su amplio espectro de acción, se han encontrado bacterias resistentes a estos fármacos como *Klebsiella pneumoniae*, capaz

de generar la enzima carbapenemasa, que inactiva la acción terapéutica de antibióticos carbapenémicos (Munson, Huband, Castanheira, Fedler, & Flamm, 2017).

2.1.4. Bacterias resistentes a antibióticos e implicaciones ambientales

Un problema de salud pública de gran interés y preocupación es la generación de resistencia bacteriana. Esta es una respuesta evolutiva por parte de bacterias causada por el contacto de estas con antibióticos presentes en el agua. Existen diversos mecanismos mediante los cuales una bacteria puede manifestar la resistencia a antibióticos (Peleg & Hooper, 2010), mismos que son descritos con gran detalle en la literatura científica. Uno de los mecanismos de resistencia bacteriana es la producción de enzimas capaces de inactivar los antibióticos (Vassilara et al., 2017), como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bacteria es la causante de brotes epidemiológicos reportados en España y se ha encontrado que es capaz de generar enzimas como β -lactamasa y metalo- β -lactamasa (Jimeno, Alcalde, & Blazquez, 2011).

Al ser la resistencia bacteriana un problema reconocido a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el año 2017 un listado de bacterias resistentes. En dicho listado se especificaron tres “súper bacterias” (“superbugs” en inglés) contra las cuales no se tiene un antibiótico eficiente: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. Además, la OMS identificó bacterias de alta resistencia a antibióticos cefalosporínicos y fluoroquinonas: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp.*, *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae* (World Health Organization, 2017).

A nivel hospitalario se han observado tendencias que claramente demuestran el incremento en el número de casos en los que se detectaron bacterias resistentes y que, además, tuvieron implicaciones en la morbilidad y mortalidad en pacientes de hospitales en España. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEEIMC) en 2018 llevó a cabo un estudio sobre la incidencia de infecciones con bacterias resistentes en 82 hospitales en España, los resultados obtenidos fueron 903 pacientes infectados con este tipo de bacterias y 177 pacientes fallecieron por la infección en un lapso de 30 días (Pastor, 2018). En hospitales de Inglaterra y Gales, se observó un incremento en cultivos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (aislados de sangre) desde 2 % en 1992 hasta 43 % el 2001 (Johnson, 2015).

A nivel de Latinoamérica, se evidenció la presencia de bacterias resistentes en hospitales públicos y privados en las salas de cuidados intensivos; se encontraron cepas correspondientes a *Staphylococcus epidermidis* resistente a oxacilina, *S. aureus* resistente a oxacilina, *Enterobacter cloacae* resistente a cefotaxima, *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem, *K. pneumoniae* resistente a cefotaxima (Villalobos Rodríguez et al., 2011).

Se entiende que el incremento en el número de bacterias resistentes a antibióticos es inevitable, pero en la medida en que el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos sea un proceso más rápido que el desarrollo de nuevos antimicrobianos, este problema será más grave.

2.2. Contaminantes emergentes

Contaminantes emergentes son sustancias químicas de origen antropogénico o biológico, que son encontrados en el ambiente a nivel de trazas, y que pueden ser inorgánicos u orgánicos. Los efectos de estos contaminantes sobre la salud humana, ecosistemas acuáticos y la vida terrestre están siendo estudiados y en algunos casos ya se han demostrado efectos adversos. La gran mayoría de estos contaminantes no posee una regulación, lo cual dificulta su control. También es sabido que los tratamientos convencionales de aguas residuales no son capaces de removerlos eficientemente y las tecnologías para su análisis son complejas y costosas (Richardson, 2008).

Se han realizado diversas propuestas de clasificaciones de contaminantes emergentes. Según Thomaidis, Asimakopoulos & Bletsou, (2012), los contaminantes emergentes pueden clasificarse en:

- Productos farmacéuticos y de cuidado personal - drogas ilícitas.
- Esteroides.
- Compuestos perfluorados y sus derivados
- Siloxano y almizcles
- Éteres de difenilo polibromados - alcanos policlorados - naftalenos policlorados
- Compuestos derivados de amonio cuaternario
- Edulcorantes artificiales
- Benzotriazoles – benzotiazoles
- Nanomateriales

El meropenem es un compuesto farmacéutico cuya presencia puede generar “súper bacterias”. En las clasificaciones más recientes de contaminantes emergentes, por ejemplo, la planteada por Salimi et al. (2017), también se incluyen microorganismos. Por tanto, bacterias resistentes a los antibióticos podrían considerarse como un tipo de contaminante emergente.

En los últimos años se han estudiado intensamente los POAs como opciones para la remoción de los contaminantes emergentes y se ha sugerido que podrían combinarse con tratamientos convencionales (Gamal El-Din, Ikehata & Snyder, 2008; Rivera-Utrilla, Sánchez-Polo, Ferro-García, Prados-Joya, & Ocampo-Pérez 2013; Rodríguez-Narvaez, Peralta-Hernandez, Goonetilleke & Bandala, 2017; Gogoi et al., 2017).

2.3. Procesos de Oxidación Avanzada POAs

Como se mencionó antes, los procesos de oxidación avanzada (POAs) son sistemas en los cuales se generan radicales hidroxilos ($\bullet\text{OH}$) y han sido ampliamente investigados como alternativas eficientes para eliminar contaminantes emergentes. Los POAs aprovechan la generación de $\bullet\text{OH}$ para que estos radicales, en virtud de su alta reactividad y capacidad oxidante, degraden e incluso lleguen a mineralizar compuestos orgánicos persistentes como medicamentos, pesticidas, solventes y colorantes textiles, entre otros (Mirzaei, Chen, Haghghat, & Yerushalmi, 2017; Moreira, Boaventura, Brillas, & Vilar, 2017; Gałol, Przyjazny, & Boczkaj, 2018). Los POAs pueden llevarse a cabo en una sola fase (homogéneos) o con la participación de al menos dos fases (heterogéneos).

El proceso Fenton es el POA más conocido y la generación de $\bullet\text{OH}$ se da a partir de la descomposición de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) catalizada por iones Fe^{2+} en medio ácido (típicamente, pH 3,0) (García-Segura, Bellotindos, Huang, Brillas, & Lu, 2016). Mediante el uso de agentes ligantes como el ácido oxálico y el EDTA, entre otros, se puede modificar el proceso Fenton para llevarlo a cabo a valores de pH cercanos al neutro (Soares, Batalha, Souza, Boaventura, & Vilar, 2015). Tanto el proceso Fenton como el Fenton modificado con agente ligante, son homogéneos. También existen los procesos Fenton heterogéneos, en los que se utilizan minerales o sólidos insolubles que contienen hierro (Muruganandham, Yang & Wu, 2007), los POAs también incluyen (Ameta, 2018):

- Procesos basados en ozono
- Procesos con microondas/ H_2O_2
- Procesos con rayos gamma, rayos X y electrones acelerados
- Oxidación con agua supercrítica
- Oxidación electroquímica
- Procesos de oxidación catalítica seca

También se tienen POAs que están basados o son mejorados por el uso de radiación ultravioleta (Ameta, 2018):

- Procesos $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$
- Procesos $\text{UV}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_3$
- Procesos foto-Fenton
- Fotocatálisis heterogénea

En la siguiente subsección se desarrollarán algunos aspectos teóricos de la fotocatalisis heterogénea.

2.3.1. Fotocatálisis heterogénea

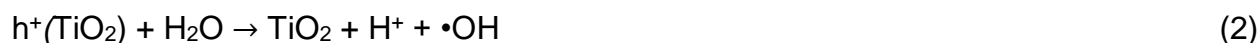
La fotocatalisis heterogénea es un tipo de POA que se fundamenta en la absorción de luz visible o radiación ultravioleta (UV) por un material semiconductor como ZnO o TiO₂ con la consiguiente promoción de electrones de la banda de valencia a la banda de conducción (Babić, Čurković, Ljubas, & Čizmić, 2017). En esencia, cuando los fotones que inciden en el semiconductor poseen una energía igual o mayor al ancho de banda prohibida del material, se logra la promoción de un electrón de la banda de valencia hacia la banda de conducción (e⁻) y se origina un “espacio vacío” que se denomina hueco (h⁺) y posee una carga positiva. Las moléculas de agua pueden adsorberse en la superficie del material y reaccionar con los “huecos” de la banda de valencia con la consiguiente generación de •OH. Los fotones absorbidos producen la activación superficial del semiconductor y esto permite la catálisis de reacciones de óxido-reducción involucradas en los procesos de remoción de compuestos orgánicos persistentes (Elmolla & Chaudhuri, 2010).

Las reacciones involucradas pueden resumirse de la siguiente manera:

Generación del par hueco-electrón (h⁺/ e⁻)



Generación de radicales •OH a partir del agua e iones hidroxilo





Oxidación del antibiótico por acción de los radicales $\bullet\text{OH}$



Generación de radicales superóxido $\text{O}_2^{\bullet-}$ a partir del oxígeno disuelto en el medio



Elmolla & Chaudhuri (2010) consideraron que el pH tiene un importante papel en la fotocatalisis, pues materiales como el TiO_2 tienden a cargarse positivamente en medios ácidos y esto permitiría la adsorción de contaminantes cargados negativamente como los ácidos carboxílicos. A un valor de pH de 6,4 se llega a un punto de carga cero en la superficie del catalizador de TiO_2 (anatasa 99,9%), y a valores de pH alcalinos, la superficie se carga negativamente, lo que facilitaría la adsorción de contaminantes cargados positivamente, como las aminas.

El proceso de fotocatalisis puede llevarse a cabo con el material semiconductor suspendido en el medio de reacción, pero este método requiere una separación posterior del material. Por otro lado, si el material es soportado sobre una superficie se evitan procesos de separación complicados posteriores al tratamiento, lo que facilitaría incluso la eventual reutilización del fotocatalizador. En la literatura científica se pueden encontrar múltiples reportes referidos a distintos materiales de soporte entre los que se cuentan vidrio, fibra de vidrio, polímeros, pinturas, entre otros (Huang et al., 2017; Moreira et al., 2016; Pinho et al., 2015). Es esencial que el material de soporte sea fácil de manejar y

que las partículas del fotocatalizador sean retenidas de tal manera que su desprendimiento sea mínimo.

2.3.2. Propiedades del TiO₂

Es un compuesto químico que puede presentarse en diferentes formas cristalinas como el rutilo, anatasa o brookita. Tanto la anatasa como la brookita son generalmente consideradas como las formas cristalinas más eficientes para llevar a cabo procesos de fotocátalisis por sus propiedades semiconductoras (Chenchana et al., 2019). La anatasa posee una red cristalina tetragonal, un punto de carga cero entre 5,5 y 6,5 (Kosmulski, 2017) y un ancho de banda prohibida de 3,2 eV (Byrne, Subramanian & Pillai, 2018).

La brookita, por otro lado, posee un sistema cristalino ortorrómbico, un ancho de banda prohibida de 3,4 eV. Entre los tres polimorfos del TiO₂ mencionados, la brookita tiene un rendimiento fotocatalítico superior debido a su mayor grado de apertura estructural y profundidad moderada de electrones, lo que promueve la separación del par (h⁺/ e⁻) (Park, Baek, Kim, & Lee, 2018); la brecha de 0,2 eV de la brookita le permite promover electrones con incidencia de luz visible (Qi, Cheng, Yu, & Ho, 2017). La actividad fotocatalítica de la brookita o rutilo se ve optimizada al mezclarse con anatasa. Una de las mezclas más utilizadas es P25 degussa el cual es una mezcla de 80 % anatasa y 20 % rutilo (Byrne, et al., 2018).

La longitud de onda necesaria para activar al TiO₂ debe ser menor a 390 nm, sin embargo, la luz solar posee un 4 % de radiación UV necesaria para activar este material, por lo tanto, el TiO₂ no tiene un buen desempeño al someterse a la acción de la luz del

sol. En la Figura 4 se muestra el proceso de promoción de electrones de la banda de valencia hacia la banda de conducción (Qi, et al., 2017).

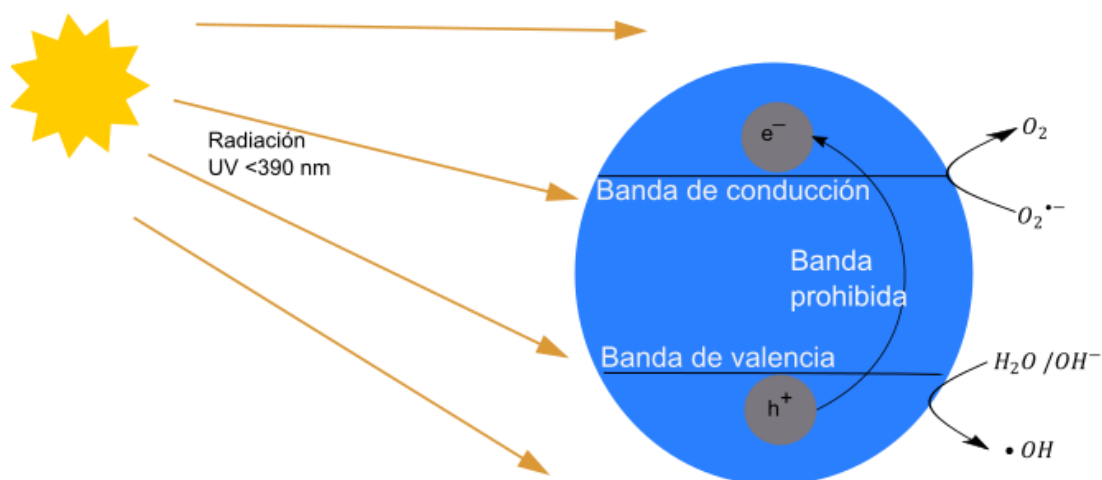


Figura 4. Esquema del mecanismo de la fotocatalisis en semiconductor como el TiO_2 . Fuente: (Bak, Li, Nowotny, Atanacio, & Davis 2015)

2.3.3. Inmovilización de TiO_2 inmovilizado sobre fibra de vidrio

La inmovilización de TiO_2 sobre fibra de vidrio fue lograda exitosamente en el pasado. Para tal fin se usó sílica y se realizaron pruebas de degradación catalítica con el colorante Naranja Reactivo 84 (Llatance Guevara, 2017). Los resultados reportados por Llatance Guevara (2017) demostraron que el TiO_2 nanoparticulado podía ser eficientemente inmovilizado, se tenían pérdidas mínimas por el lavado y se alcanzó un porcentaje de degradación del colorante de aprox. 97 % en 60 min de reacción. Además, también se verificó la posibilidad de reutilizar el fotocatalizador inmovilizado, aspecto que es muy conveniente dada la facilidad de separación del fotocatalizador al terminar el tratamiento. En este caso, la reutilización del fotocatalizador sin una disminución significativa en la degradación del colorante Naranja Reactivo 84 estaba limitada a la

utilización para dos ciclos de tratamiento. En un estudio posterior, Mena, Llatance, Sandoval, Muñoz Bisesti, Vargas Jentsch, (2018) propusieron la posibilidad de la regeneración de estos fotocatalizadores mediante exposición a luz solar.

2.4. Marco Legal

El estado ecuatoriano, establece que es un derecho vivir en un ambiente libre de contaminación, para dicho propósito los distintos organismos de control han establecido normas, leyes generales y lineamientos de protección especialmente del recurso hídrico. Sin embargo, en el Ecuador no existe una legislación específica para la descarga de antibióticos y otros compuestos farmacéuticos.

Entre las principales leyes y normas cabe destacar:

El Código Orgánico del Ambiente en el artículo 191 establece que la autoridad ambiental debe monitorear de manera continua el cumplimiento de las normas técnicas de calidad de agua aire y suelos. (Ley 0, 2017).

El Ministerio de Ambiente mediante el Acuerdo Ministerial 097 Anexo al libro VI (Norma de calidad ambiental y descarga de efluentes: recurso agua del TULMAS) establece criterios máximos de descarga de contaminantes a servicio de alcantarillado, a cuerpos de agua, estuarios o al mar, con la finalidad de proteger los ecosistemas e interacciones con las comunidades en relación con el agua como recurso. Además, determina obligaciones de los emisores (Acuerdo Ministerial N°097, 2015).

Ley Orgánica de recursos hídricos usos y aprovechamiento del agua en su artículo 79, busca controlar, sancionar y prevenir la contaminación del agua (Ley 650, 2015).

Ley Orgánica de Salud Registro Oficial 423, en su artículo 104, especifica que los establecimientos industriales deben tratar sus aguas contaminadas y residuos tóxicos producto de las actividades que llevan a cabo (Ley 67, 2006).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Inmovilización del TiO_2 sobre fibra de vidrio y su caracterización

Para los estudios de degradación, se prepararon discos de fibra de vidrio sobre los cuales se inmovilizó TiO_2 nanoparticulado (anatasa 99 %). La inmovilización del TiO_2 se realizó con silicona líquida, de acuerdo con la metodología descrita por Llatance Guevara (2017), la cual se divide en una fase de lavado y posteriormente en una fase de impregnación.

3.1.1. Lavado

Para la preparación del material de soporte se procedió a cortar discos de fibra de vidrio con diámetro exterior de 8 cm y diámetro interior de 2 cm, tal como se ilustra en la Figura 5.

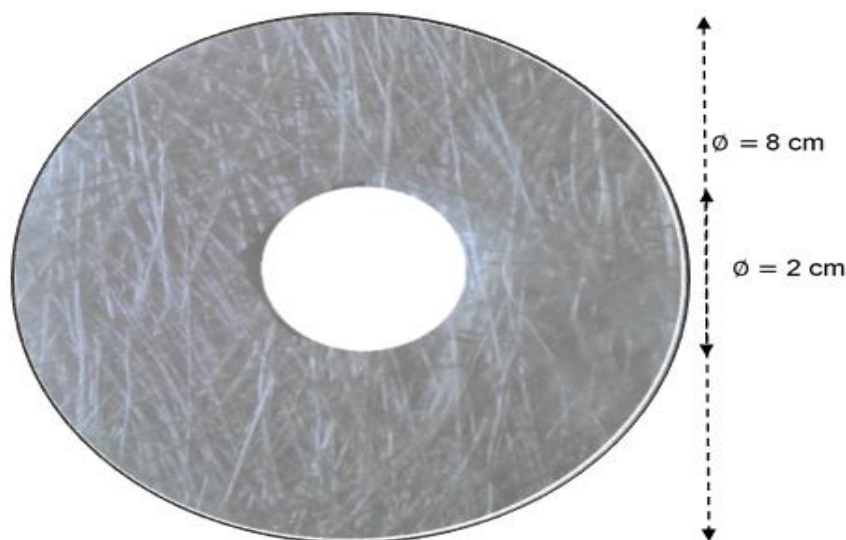


Figura 5. Dimensiones del disco de fibra de vidrio utilizado para inmovilizar el TiO_2 con silicona.

Los discos de fibra de vidrio fueron lavados con la finalidad de remover cualquier residuo de grasa u otras impurezas de su superficie y, de esta manera, facilitar la adherencia de la silicona.

En un vaso de precipitación de 500 mL se añadieron 30 mL del alcohol al 50 % v/v, se sumergió el disco de fibra de vidrio y se sometió a sonicación en un baño ultrasónico por 5 min. Posteriormente, se secó el disco limpio por 24 h a 100 °C en una estufa modelo 55-standard (Ecocell).

Una vez secos los discos, se procedió a realizar un control de los pesos en una balanza analítica CX220 (Citizen), con la finalidad de asegurar que los discos tuvieran un peso de $1,8 \pm 0,2$ g. En la Figura 6 se presenta una fotografía de los discos de fibra de vidrio lavados.



Figura 6. Fotografía de discos de fibra de vidrio limpios y secos usados para inmovilizar TiO_2 con silicona.

Realizado el control de pesos de los discos de fibra de vidrio, se procedió a identificarlos con su peso y guardarlos en sobres de aluminio para su posterior impregnación con TiO_2 .

3.1.2. Impregnación

En un vaso de precipitación de 500 mL, se pesaron 0,75 g de silicona líquida, se añadieron 15 mL de alcohol al 96 % v/v y se agitó hasta disolución total de la silicona. Luego se agregaron 0,25 g de TiO_2 nanoparticulado anatasa 99 % y se agitó la mezcla por 5 min.

Posteriormente, el total de la suspensión de silicona y TiO_2 fue esparcida sobre el disco limpio e identificado, de la manera más uniforme posible. Este procedimiento se aplicó para cada disco. Como paso final, los discos con TiO_2 fueron secados a 80 °C por 24 h. Después del secado, se procedió a controlar y registrar los pesos de los discos con TiO_2 inmovilizado. En la Figura 7 se presenta una fotografía del disco de fibra de vidrio sin el TiO_2 y el resultado luego de la impregnación.

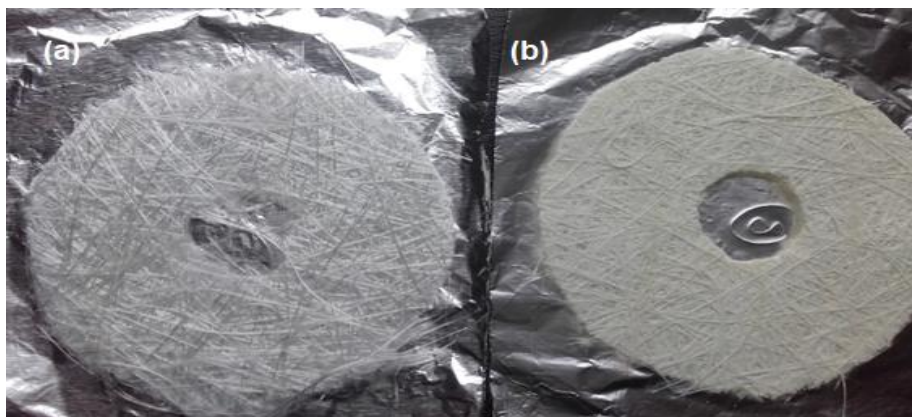


Figura 7. Fotografía de discos de fibra de vidrio: (a) sin TiO_2 , y (b) después de la impregnación y el secado

3.1.3. Determinación del Punto de Carga Cero (pH_{zc})

Para determinar el punto de carga cero de los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado, a 150 mL de agua destilada se agregó una solución 0,1 M de HCl hasta alcanzar un valor de pH de 1,5, mismo que fue medido con un pHmetro HI 2550 (Hanna®). A continuación, 50 mL de la solución a pH 1,5 fueron colocados en tres matraces Erlenmeyer y se colocó un disco con TiO₂ inmovilizado dentro de cada matraz. Se cubrieron los matraces con papel aluminio y fueron sometidos a agitación por 48 h. Finalizada la agitación, se procedió a medir el pH final del líquido al interior de cada matraz. Se repitió el procedimiento para soluciones acuosas cuyos valores de pH fueron ajustados a 2,5; 5,0; 7,0; 9,5; 10,5. Las soluciones acuosas con valores de pH alcalino fueron obtenidas por adición de una solución 0,1 M de NaOH.

Con los datos obtenidos, se graficó el pH final vs. pH inicial y se obtuvieron dos curvas: 1) de pH inicial, que simplemente corresponde a una recta, pues los valores de pH inicial y final son los mismos, y 2) de pH final, que resulta de graficar pH final vs. pH inicial. El punto de carga cero corresponde al valor de pH en el cual se corta la recta de pH inicial, con la curva de pH final (después de 48 h de agitación) (Cevallos Cueva, 2016).

3.1.4. Caracterización microscópica del material

El material resultante de la inmovilización del TiO₂ sobre fibra de vidrio fue sometido a mediciones por microscopía electrónica de barrido con un equipo IT300 (JEOL®). Se utilizó un detector LVSED (Low Vacuum Secondary Electron Detector), una corriente de aceleración de 15,0 Kv y una presión de 55 Pa. Se aplicaron aumentos de

750x, 1600x, 5500x, 6000x y 8000x. La distancia de trabajo para 750x, 5500x, 6000x, 8000x fue 10,3 mm, mientras que para 1600x fue 10,4 mm. Adicionalmente, para una medición adicional con aumento de 2300x, se probó un detector BED-S (Backscattered Electron Detector) con una corriente de aceleración de 10 kV, distancia de trabajo de 13,7 mm y una presión de 43 Pa.

Para todos los casos, con la finalidad de evitar la saturación de las imágenes, se colocó la muestra sobre una banda de grafito, lo que permitió obtener imágenes de buena calidad y con baja interferencia.

3.2. Metodología de análisis químico del meropenem

El análisis químico del meropenem fue realizado por HPLC. Se utilizó un equipo HPLC Agilent Technologies 1120 compact LC equipado con una columna Eclipse Plus (Zorbax ®) C-18 de 4.6 mm x 150 mm con tamaño de partícula 5 µm.

El método analítico aplicado fue el propuesto por *The United States Pharmacopeia 39 NF 34*. Para la preparación de la fase móvil del método cromatográfico, se tomaron 18,8 mL de hidróxido de tetrabutilamonio (HTBA)20 % (Merck®) lote S0783559 y se diluyeron con agua MilliQ® hasta 700 mL; posteriormente se procedió a ajustar el pH de la solución a $7,5 \pm 0,1$ con ácido fosfórico (85 %, Fisher®) diluido al 10 %. Una vez ajustado el pH de la solución, se completó el volumen hasta 750 mL con agua MilliQ®. A la solución anterior se añadieron 100 mL de metanol grado HPLC (LiChrosolv, Merck®) y 150 mL de acetonitrilo grado HPLC (LiChrosolv, Merck®), y se filtró a través de una membrana con tamaño de poro 0,45 µm. La fase móvil fue desgasificada antes de

utilizarla. El detector, las condiciones y características más importantes del método cromatográfico se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2

Detector, condiciones y características del método cromatográfico para determinación de meropenem

Detector UV	300 nm
Volumen de inyección	20 µL
Velocidad de flujo	1,5 mL/min
Columna	C18 de 15 cm
Tiempo de retención	3 min
Tiempo total de corrida	5 min

Para la preparación de la solución del patrón y de las aguas sintéticas, se utilizó un patrón de Meropenem adquirido de Chongqing Tlandi Pharmaceutical lote S0820170601 de 71,6 %. Se pesaron 34,9 mg de patrón de meropenem y se diluyeron con agua MilliQ® hasta 25 mL en un matraz aforado. A continuación, se tomaron 5 mL de esta solución y se diluyeron con agua MilliQ® hasta 50 mL, lo que permitió obtener una solución patrón de 100 mg de meropenem/L.

3.3. Determinación del límite de detección (LD) y cuantificación (LQ)

Para determinar de manera confiable la concentración de meropenem durante los estudios de degradación, se procedió a calcular los límites de detección (LD) y cuantificación (LQ) para conocer de manera precisa el rango de confiabilidad del método analítico.

3.3.1. Linealidad y determinación de pendiente, ordenada al origen y sus desviaciones estándar

Para la determinación del LD y LQ, se procedió a preparar una curva de calibración con las concentraciones de meropenem de 0,00; 0,10; 0,50; 1,00; 1,50; 1,75; 2,00 mg/L. Las mediciones en el equipo HPLC se realizaron por duplicado.

Con los resultados obtenidos, se procedió a realizar la regresión lineal, la cual debía tener al menos un coeficiente de correlación de 0,999 para asegurar una calidad analítica apropiada.

Para determinar los parámetros de la curva de calibración se utilizó la metodología propuesta por Skoog, West, Holler & Crouch, (2017). Para una ecuación $y = Ax + B$; la pendiente viene dada por la siguiente ecuación:

$$A = \frac{Q_{XY}}{Q_{XX}} = \frac{\sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})^2} \quad (EC.1)$$

Para determinar la ordenada al origen se utilizó la ecuación EC.2

$$B = \bar{Y} - A\bar{X} \quad (EC.2)$$

Donde:

X_i es la concentración de cada uno de los patrones de calibrado

\bar{X} es el promedio de las concentraciones de calibrado

Y_i es la respuesta experimental de cada patrón

\bar{Y} es el promedio de las respuestas experimentales

Para el cálculo de las desviaciones estándar de la pendiente (S_A) y la ordenada al origen (S_B) se utilizaron las ecuaciones EC.3 y EC.4.

$$S_A = \frac{S_{Y/X}}{\sqrt{Q_{XX}}} \quad (EC.3)$$

$$S_B = S_{Y/X} \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{XX}}} \quad (EC.4)$$

El parámetro $S_{Y/X}$ es la desviación estándar de los residuos en la regresión lineal y viene dado por la ecuación EC.5:

$$S_{Y/X} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (Y_i - \hat{Y})^2}{m - 2}} \quad (EC.5)$$

Donde:

\hat{Y} es la respuesta calculada mediante la ecuación de la recta obtenida, (m-2) son los grados de libertad, m son el número de datos disponibles y 2 corresponde al número de parámetros determinados en la regresión lineal (pendiente y ordenada al origen).

3.3.2. Determinación de la sensibilidad analítica.

La sensibilidad de la calibración (SEN) corresponde a la pendiente obtenida por el método de mínimos cuadrados, este parámetro muestra la variación que puede sufrir la variable de respuesta al variar la concentración del analito (Skoog, et al 2017).

$$SEN = A \quad (EC.6)$$

Por otro lado, la sensibilidad analítica (γ) es un parámetro que permite relacionar el ruido instrumental con la sensibilidad de calibración.

$$\gamma = \frac{SEN}{S_Y} \quad (EC.7)$$

$$S_Y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^r (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}{m - p}} \quad (EC.8)$$

Donde:

p es el número de niveles de concentración estudiados

r es el número de réplicas de cada punto

Y_{ij} es el valor de la respuesta correspondiente a cada nivel y réplicas

\bar{Y}_i es el promedio de las respuestas de las réplicas para cada nivel de concentración.

3.3.3. Límite de detección y cuantificación

El límite de detección (LD) es la concentración mínima que puede detectarse de manera segura por el método, esta se calculó mediante la ecuación EC.9.

$$LD = 3,3 \frac{S_{Y/X}}{A} \sqrt{\frac{1}{3} + \frac{1}{m} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{xx}}} \quad (EC.9)$$

El límite de cuantificación (LQ) es la concentración mínima que puede cuantificarse de manera confiable por el método, este parámetro se calculó mediante la ecuación EC.10.

$$LD = 10 \frac{S_{Y/X}}{A} \sqrt{\frac{1}{3} + \frac{1}{m} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{xx}}} \quad (EC. 10)$$

3.3.4. Linealidad del método y curva de calibración

El rango de linealidad del método analítico se verificó con la preparación de una serie de soluciones patrón de meropenem de 5, 10, 20, 40, 80, 100 mg/L y su posterior medición por duplicado en el equipo HPLC. Los resultados obtenidos fueron graficados con la finalidad de determinar la linealidad del método. La ecuación de la recta obtenida fue utilizada como curva de calibración para la cuantificación de muestras de concentración desconocida.

3.4. Degradación del meropenem

3.4.1. Efecto del pH en la degradación del meropenem

Para los estudios cinéticos, se prepararon soluciones de 100 mg/L de meropenem, según la recomendación para preparar estándares de análisis de meropenem (USP, 2015). En un cristizador de 5,5 cm de alto y 9 cm de diámetro, se colocó un disco de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado, se añadieron 25 mL de la solución de meropenem (100 mg/L) y se procedió a agitar a 200 rpm por 35 min mediante un agitador magnético en ausencia de luz (Llatance Guevara, 2017). En esta etapa experimental, se consideró, como una primera aproximación, 35 min para asegurar que se alcanzara el equilibrio de adsorción, sin embargo, el estudio de cinética de adsorción permitió determinar que ya a los 10 min se alcanzaba dicho equilibrio. Luego se procedió a someter la solución de meropenem con el disco sumergido a la radiación UV proveniente de una lámpara de 8

W de potencia colocada a 5 cm de distancia del cristizador, como se ilustra en el esquema de la Figura 8. Cada ensayo fue realizado con un disco con TiO_2 inmovilizado nuevo. Los tiempos de reacción ensayados fueron 0, 2, 5, 10, 20, 40 y 60 min, y cada ensayo se realizó por duplicado. Las concentraciones de meropenem en las soluciones, después de transcurridos los tiempos de reacción previstos, fueron determinadas por mediciones en el equipo HPLC. La degradación del meropenem fue evaluada a valores de pH de 4,0 (meropenem está ionizado), 5,7 (punto de carga cero de los discos con TiO_2 inmovilizado) y 7,9 (pH natural de la solución acuosa de meropenem). Para determinar el valor de pH que permitiera la mayor degradación del meropenem, se planteó un diseño experimental completamente al azar DCA.

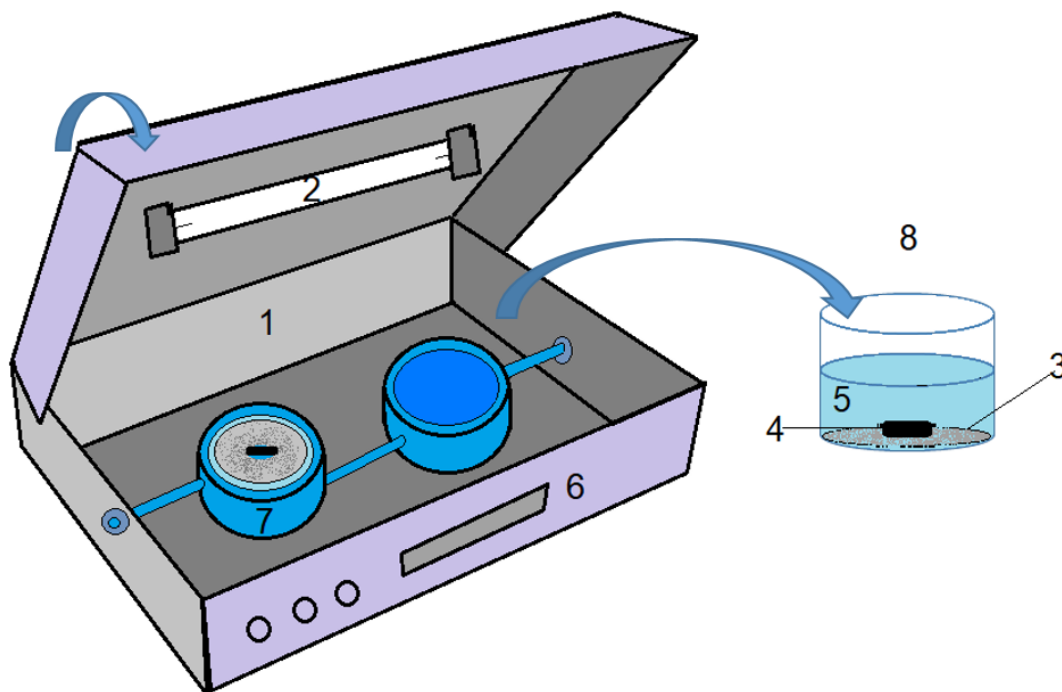


Figura 8. Esquema del reactor de fotocatalisis: (1) cobertor, (2) Lámpara UV, (3) Disco de TiO_2 /fibra de vidrio, (4) barra magnética de agitación, (5) solución de meropenem, (6) agitador, (7) camisa de refrigeración y (8) cristizador removible.

Para evaluar una posible fotólisis y su potencial influencia en la degradación del meropenem, se expuso a la radiación UV la solución de meropenem con el valor de pH que producía la mayor degradación y sin el fotocatalizador. Estos ensayos se hicieron para los mismos tiempos de reacción considerados en los ensayos con el fotocatalizador.

3.4.2. Mineralización y biodegradabilidad del meropenem

Una vez determinado el valor de pH que permitiera la mayor degradación de meropenem, se procedió a realizar el estudio cinético de la disminución del Carbono Orgánico Total (COT). Dado que este parámetro permite determinar la concentración de carbono presente en forma de compuestos orgánicos en la solución, se constituye en un buen parámetro para determinar la eficiencia de los tratamientos, no solo en la degradación del meropenem, sino también de los productos de degradación de este, pues es una medida indirecta de la mineralización producida. Para determinar el COT se utilizó el método estándar 5310: Total Organic Carbon (APHA, AWWA, & WEF. 2005), se utilizó un equipo analizador de carbono modelo 5000^a (SHIMADZU ®).

Complementario a las medidas de COT, se determinó la Demanda Química de Oxígeno (DQO) al inicio como al final del tratamiento; se aplicó el método estándar 5220: Chemical Oxygen Demand (APHA, AWWA, & WEF. 2005) con un equipo DR-2800 (HACH ®)

La biodegradabilidad tanto de la carga orgánica inicial como la remanente después del tratamiento que permitió la mayor degradación de meropenem, fue estimada mediante la Demanda Bioquímica de Oxígeno (DBO₅). Para la medición de la DBO₅ se

aplicó el método estándar 5210 D: Biochemical Oxygen Demand, y se utilizó un equipo EVO (VELP SCIENTIFICA ®)

El índice de biodegradabilidad es el cociente entre DBO_5/DQO ; cuando este valor es menor a 0,4, la muestra es poco biodegradable (Méndez Novelo, García Reyes, Castillo Borges & Sauri Riancho, 2010). El uso de este criterio permitió comparar la biodegradabilidad de las muestras antes y después de aplicarse el mejor tratamiento.

3.5. Adsorción del meropenem sobre el fotocatalizador

Para el estudio de adsorción, se procedió a preparar una solución de 20 mg/L de meropenem ajustada al pH que permitió la mejor degradación de meropenem en los ensayos de degradación. En un cristalizador de 5,5 cm de alto y 9 cm de diámetro, se colocó un disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, se añadieron 25 mL de la solución de meropenem (20 mg/L) y se procedió a agitar a 200 rpm por 5 min en ausencia de luz. Pasado este tiempo, se determinó la concentración de meropenem remanente en la solución mediante el equipo HPLC. Este mismo procedimiento se aplicó para otros tiempos de contacto de la solución con el disco con TiO_2 inmovilizado (10, 20, 30, 40 y 50 min) y se obtuvo una gráfica de concentración de meropenem en la solución en función del tiempo. De esta manera, se pudo establecer el tiempo de equilibrio de adsorción.

Una vez determinado el tiempo de equilibrio de adsorción, se procedió a realizar ensayos de equilibrio de adsorción con soluciones de meropenem con concentraciones de 40, 50, 60, 70, 80, 100 mg/L, todas ajustadas al pH que permitió la mayor degradación de meropenem en los ensayos de degradación. Se colocaron 25 mL de la solución de

meropenem y un disco de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado en un cristizador y se sometió a una agitación de 200 rpm, en ausencia de luz, por el tiempo de equilibrio de adsorción, previamente determinado. La concentración de meropenem en la solución resultante fue medida en el equipo HPLC. Para cada ensayo se usó un disco con TiO₂ inmovilizado nuevo, y los ensayos se hicieron por duplicado para cada concentración.

Para determinar la concentración de meropenem adsorbido en el sólido (disco con TiO₂ inmovilizado) se utilizó la ecuación EC.11 que se muestra a continuación:

$$q_e = \frac{C_o - C_e}{W_{adsorbente}} V \quad (EC.11)$$

Donde:

q_e : es la cantidad de meropenem adsorbido por unidad de masa del adsorbente (mg/g).

C_o : es la concentración inicial de la solución de meropenem (mg/L).

C_e : es la concentración de equilibrio de la solución de meropenem (mg/L).

$W_{adsorbente}$: es la masa del adsorbente (g).

V : volumen de la solución de meropenem (L).

Los datos de equilibrio de adsorción fueron ajustados a las ecuaciones lineales de los modelos de Langmuir y Freundlich (EC.12 y EC.13, respectivamente).

Modelo de Langmuir

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L(q_{max})} + \frac{C_e}{(q_{max})} \quad (EC.12)$$

Donde:

q_e : es la cantidad de meropenem adsorbido por unidad de masa del adsorbente (mg/g).

C_e : es la concentración de equilibrio de la solución de meropenem (mg/L).

K_L : constante de Langmuir.

q_{max} : cantidad máxima de meropenem adsorbido por el sustrato (mg/g).

Modelo de Freundlich

$$\ln q_e = \frac{\ln C_e}{n} + \ln K_f \quad (EC. 13)$$

Donde:

q_e : es la cantidad de meropenem adsorbido por unidad de masa del adsorbente (mg/g).

C_e : es la concentración de equilibrio de la solución de meropenem (mg/L).

$n; K_f$: son constantes propias del modelo de Freundlich.

3.6. Reutilización del fotocatalizador y regeneración

Una posibilidad atractiva es la reutilización de fotocatalizadores (discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado), razón por la cual se realizaron ensayos para verificar si existía variación en la degradación de meropenem debido a la reutilización. Se llevaron a cabo ensayos, por duplicado, de la degradación de meropenem en cinco alícuotas de 25 mL de solución con concentración inicial de 100 mg/L. Dichas soluciones fueron tratadas, de forma sucesiva, con el mismo disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. Se consideró cada tratamiento como un ciclo de reutilización. Para cada uno de los ciclos, se determinaron las concentraciones de meropenem a distintos tiempos de reacción: 0,

5, 10, 20, 40 y 60 min. Esto permitió obtener y comparar las constantes de velocidad correspondientes a la reacción de degradación del meropenem de los distintos ciclos. Se realizaron análisis estadísticos para comparar los porcentajes de degradación de los ciclos entre sí.

Los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado usados en cinco ciclos consecutivos fueron sometidos a un proceso de regeneración que consistió en sumergidos en una solución de peróxido de hidrógeno al 1 % y sonicarlos por 15 min. Posteriormente, se procedió a secarlos a 80 °C por 4 h. La verificación de la eficiencia del proceso de regeneración se realizó mediante el uso de los discos regenerados y secos para tratar una solución de meropenem (100 mg/L). El tiempo de reacción de referencia fue 60 min, al cabo de los cuales se determinaron los porcentajes de degradación de meropenem alcanzados y se compararon estos resultados con los obtenidos con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado nuevos.

Una vez determinadas las mejores condiciones de la fotocatalisis heterogénea, se procedió a realizar ensayos aplicando luz visible con la misma metodología que los ensayos en los que se aplicó radiación UV. Se determinó la variación de la concentración de meropenem después de 60 min de reacción y se utilizó una lámpara de xenón de luz visible con una potencia nominal de 35 W.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Análisis de resultados de la producción de TiO₂ soportado en fibra de vidrio

Se prepararon 115 discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado para todos los ensayos considerados en este trabajo. Cada disco, después de ser lavado y secado, fue pesado y, en ciertos casos, se removieron algunas fibras para asegurar que su peso se encontrara en el rango de $1,8 \pm 0,2$ g. Posteriormente, se realizó la impregnación con TiO₂ y los discos volvieron a ser secados y se volvieron a pesar. Los resultados de estas mediciones se presentan en el Anexo 1. Se obtuvo que los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado pesaron $2,0503 \pm 0,1661$ g.

4.1.1. Determinación del Punto de Carga Cero (pH_{zc})

De la aplicación de la metodología de Cevallos Cueva (2016), se determinó que el pH al cual los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado no poseen carga es 5,68. En la Tabla 3 se resumen los resultados experimentales:

Tabla 3

Valores de pH inicial y final de las soluciones empleadas para la determinación del punto de carga cero, pH_{zc} de la fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado

pH inicial	pH final			
	pH 1	pH 2	pH 3	Media
1,50	1,84	1,88	1,79	1,84
2,50	2,89	2,88	2,75	2,84
5,00	5,64	5,60	5,12	5,45
7,00	6,44	5,25	6,02	5,90
9,50	6,35	6,33	6,47	6,38
10,50	7,39	7,45	7,33	7,39

En la Figura 9 se muestra la curva de pH final en función del pH inicial de las soluciones acuosas equilibradas con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. El valor de pH en el cual se corta la recta de pH inicial con la curva de pH final es el punto de carga cero, en este caso, 5,68.

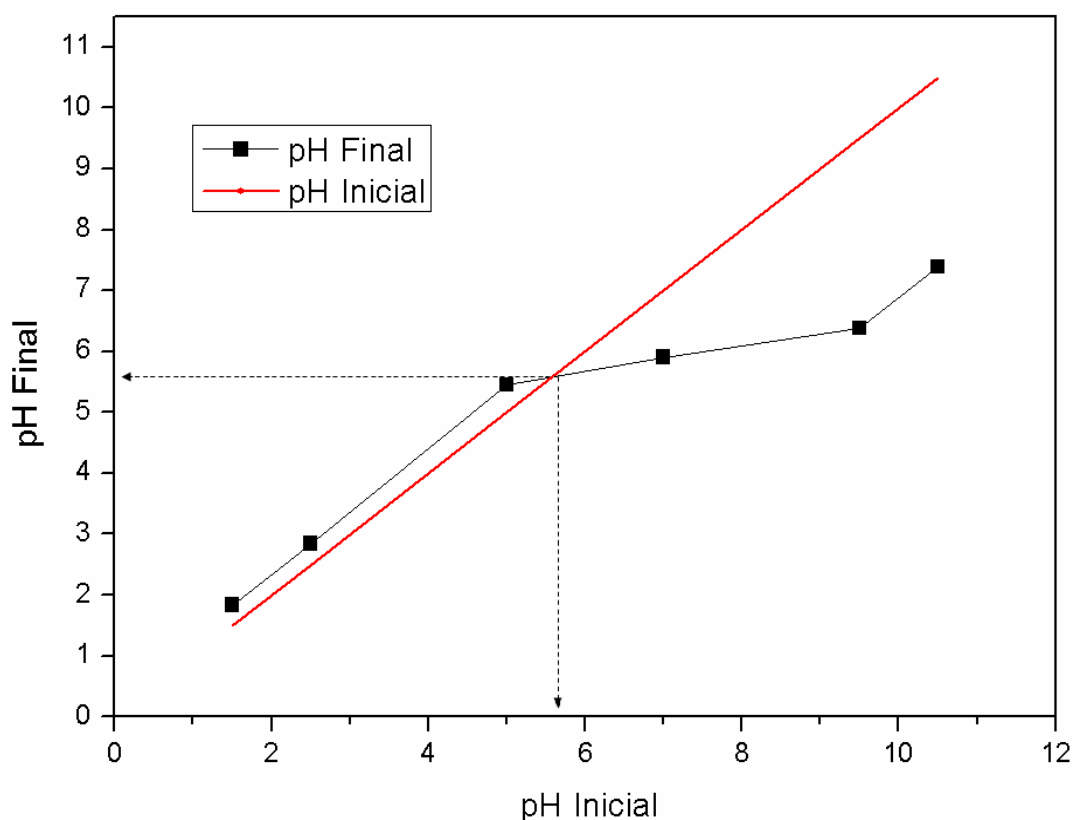


Figura 9. Gráfica de pH final en función del pH inicial de las soluciones equilibradas con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, donde el valor de pH al que se intersectan las curvas es el punto de carga cero (pH_{zc})

4.1.2. Morfología de la fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado

Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido, mostradas en la Figura 10, evidencian partículas y aglomeraciones de partículas de TiO_2 sobre las fibras de vidrio.

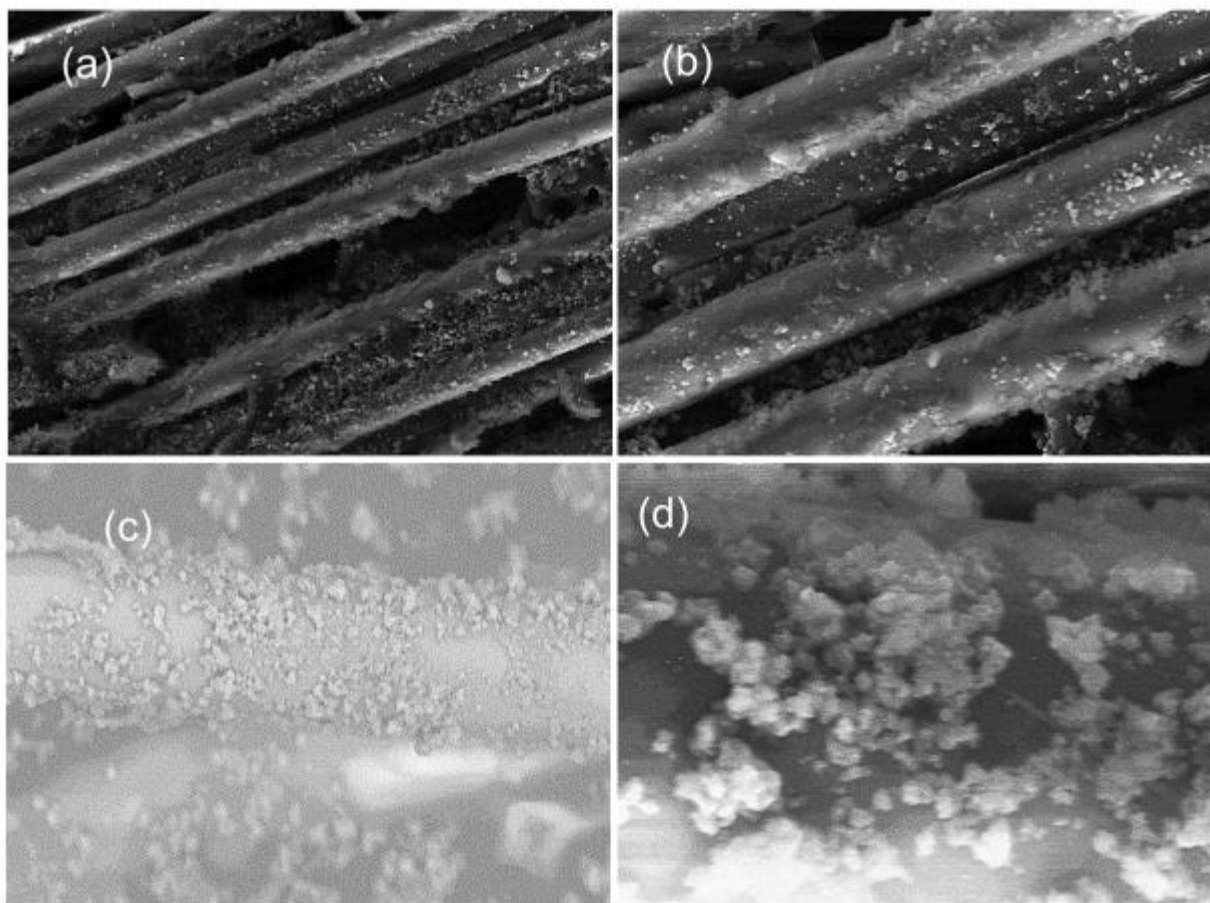


Figura 10. Imágenes SEM de TiO_2 /fibra de vidrio inmovilizado con sílica, (a) 750x; (b) 1600x; (c) 2300x; (d) 8000x

Las partículas de TiO_2 soportadas sobre las fibras de vidrio presentaron cierta aglomeración y presentaron estructuras rectangulares de entre 200 y 424 nm. En la imagen de la Figura 11 se muestran las mediciones de algunas de las partículas soportadas sobre la fibra de vidrio.

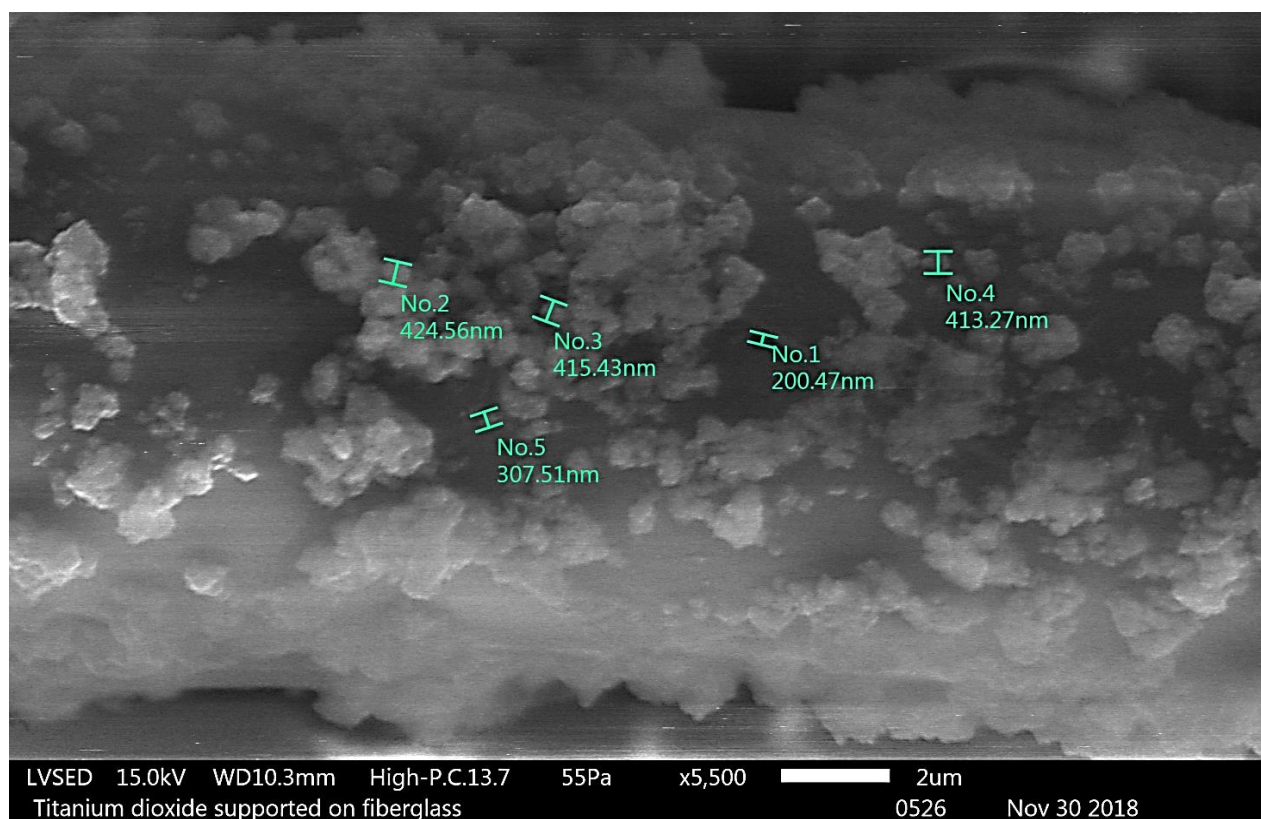


Figura 11. Imagen SEM de TiO₂/fibra de vidrio inmovilizado con silicona aumento 5500x

4.2. Método cromatográfico para determinación de meropenem en soluciones acuosas

4.2.1. Linealidad y determinación de la pendiente, ordenada al origen y sus desviaciones estándar

Se prepararon soluciones de meropenem en concentraciones de 0,00; 0,10; 0,52; 1,05; 1,57; 1,83; 2,10 mg/L, por duplicado. Estas soluciones fueron inyectadas al equipo HPLC y el pico atribuido al meropenem tuvo un tiempo de retención de 3 min. Las áreas de este pico para las concentraciones de meropenem antes mencionadas se presentan

en el Anexo 2. Estos resultados fueron usados para preparar la curva de calibración del método (Figura 12).

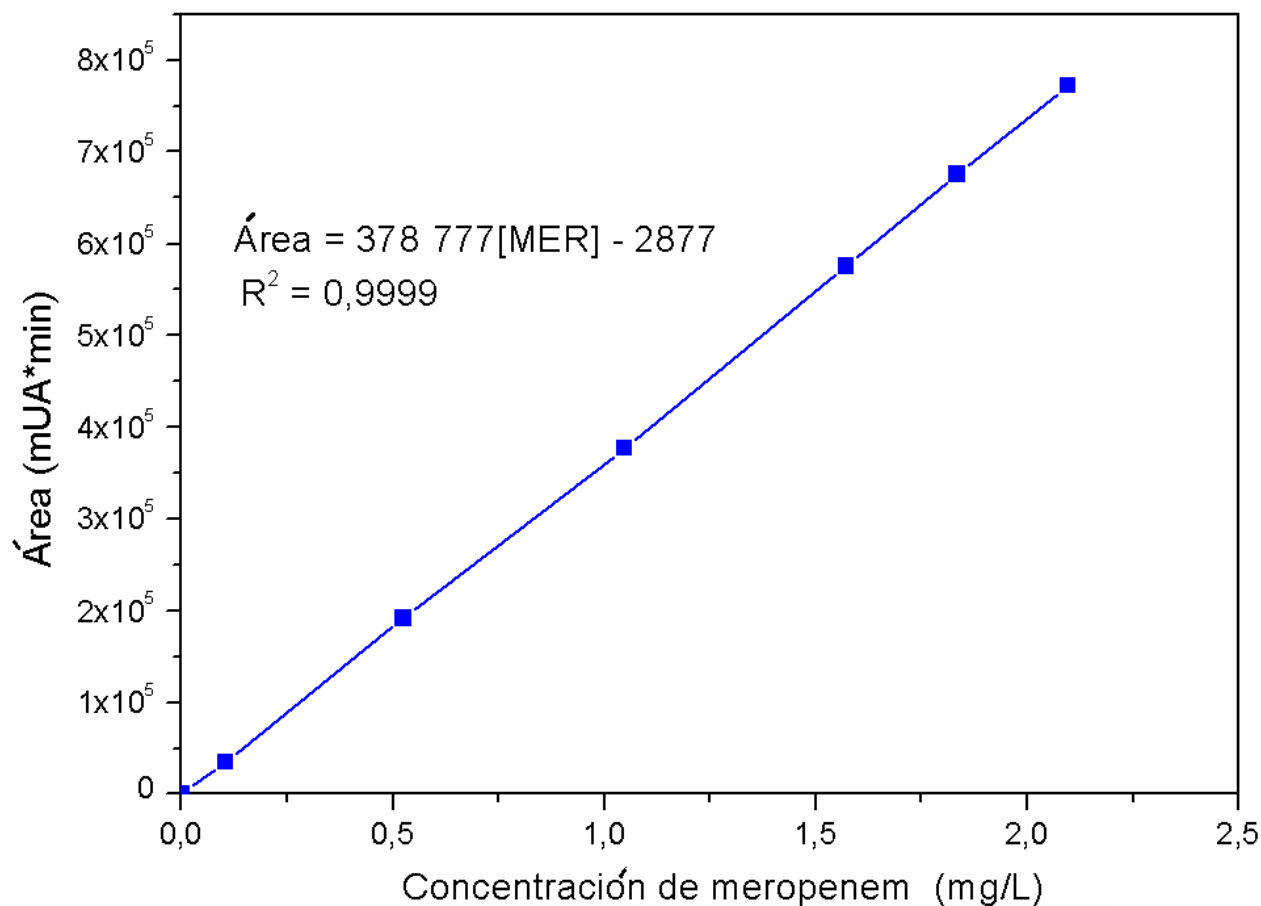


Figura 12. Curva de calibración para la cuantificación de meropenem en el equipo HPLC acoplado a detector UV ($\lambda = 300$ nm). Columna C18, 150 mm; fase móvil: Solución HTBA pH 7,5:metanol:acetonitrilo 75:10:15; volumen de inyección 20 μL

El coeficiente de correlación muestra que la señal debida al meropenem tuvo una adecuada proporcionalidad con la concentración. Para el cálculo de la ordenada al origen (A) y la pendiente de la recta (B), se utilizaron las EC. 1 y 2, respectivamente. La Tabla 4 presenta los datos de la calibración para obtener Q_{XY} y Q_{XX} del método cromatográfico, mismos que son necesarios para la determinación de A y B.

Tabla 4

Datos de la calibración del método para la determinación de Q_{XY} y Q_{XX} del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem

N°	X_i	$X_i - \bar{X}$	Y_i	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})$
1	0,00	-1,03	0,00	-375 400,57	1,05	385 071,66
2	0,10	-0,92	34 923,50	-340 477,07	0,85	313 558,84
3	0,52	-0,50	192 151,00	-183 249,57	0,25	91 927,16
4	1,05	0,02	376 932,00	1 531,43	0,00	34,40
5	1,57	0,55	575 743,50	200 342,93	0,30	109 502,22
6	1,83	0,81	676 052,50	300 651,93	0,65	243 116,15
7	2,10	1,07	772 001,50	396 600,93	1,15	424 635,04
\bar{X}	1,03	0,00	375 400,57	0,00	0,61	223 977,92
Σ	7,18	0,00	2 627 804,0	0,00	4,25	1 567 845,47

Mediante la EC. 1, se obtuvo A:

$$A = \frac{Q_{XY}}{Q_{XX}} = \frac{\sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})^2} = \frac{1567845,47}{4,25} = 368777$$

Mediante la EC. 2, se obtuvo B:

$$B = \bar{Y} - A\bar{X} = 375400,57 - 368777(1,03) = -2877,26$$

Las desviaciones estándar de la pendiente (S_A), la ordenada al origen (S_B), así como la desviación estándar de los residuos en la regresión lineal ($S_{Y/X}$), se calcularon con las ecuaciones EC.3, EC.4 y EC.5. La Tabla 5 presenta los datos de la calibración del método cromatográfico pertinentes para la determinación de S_A , S_B , $S_{Y/X}$.

La aplicación de la EC. 5 permitió obtener $S_{Y/X}$:

$$S_{Y/X} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (Y_i - \hat{Y})^2}{m - 2}} = \sqrt{\frac{6,82E + 07}{14 - 2}} = 2 384,32$$

Este parámetro estima los errores aleatorios en dirección de la variable respuesta.

Tabla 5

Datos de la calibración del método para la determinación de S_A , S_B , $S_{Y/X}$ del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem

N°	X_i	\hat{Y}_i	$(Y_i - \hat{Y}_i)$	$(Y_i - \hat{Y}_i)^2$
1	0,00	-2 877,26	2877,26	8 278 614,84
2	0,10	35 778,87	-855,37	731 658,46
3	0,52	190 403,38	1 747,62	3 054 159,35
4	1,05	383 684,03	-6 752,03	45 589 876,07
5	1,57	576 964,67	-1 221,17	1 491 257,23
6	1,83	673 604,99	2 447,51	5 990 296,01
7	2,10	770 245,31	1 756,19	3 084 191,66
\bar{X}	1,03	375 400,57	0,00	9 745 721,94
Σ	7,18E+00	2,63E+06	2,26E-10	6,82E+07

Después de calcular la desviación estándar de los residuos en la regresión lineal, se procedió a determinar la desviación estándar de la pendiente con la ecuación EC.3, tal como se indica a continuación:

$$S_A = \frac{S_{Y/X}}{\sqrt{Q_{XX}}} = \frac{2384,32}{\sqrt{4,25}} = 1 156,37$$

Como último paso, se calculó la desviación de la ordenada al origen con la aplicación de la EC.4:

$$S_B = S_{Y/X} \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{XX}}} = 2 384,32 \sqrt{\frac{1}{14} + \frac{1,03^2}{4,25}} = 1 346,49$$

4.2.2. Sensibilidad analítica

Para la determinación de la sensibilidad analítica (γ), se utilizaron las ecuaciones EC.6, EC.7 y EC.8. La Tabla 6 presenta los datos de la calibración del método cromatográfico pertinentes para la determinación de γ .

Tabla 6

Datos de la calibración del método para la determinación de γ del método cromatográfico para la cuantificación de meropenem

I	J	Y _{ij}	\bar{Y}_i	$(Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2$
1	1	0	0	0
	2	0		0
2	1	35 084	34 924	25 760
	2	34 763		25 760
3	1	192 701	192 151	302 500
	2	191 601		302 500
4	1	374 921	376 932	4 044 121
	2	378 943		4 044 121
5	1	574 638	575 744	1 222 130
	2	576 849		1 222 130
6	1	676 308	676 053	65 280
	2	675 797		65 280
7	1	772 509	772 002	257 556
	2	771 494		257 556
Suma				11 834 696

Con la ecuación EC.8 se procedió a calcular el parámetro S_Y como se muestra a continuación:

$$S_Y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^r (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}{m - p}} = \sqrt{\frac{11\,834\,696}{14 - 7}} = 1\,300,26$$

Una vez determinado el parámetro S_Y , y utilizando la ecuación EC.7. se determinó la sensibilidad analítica.

$$\gamma = \frac{SEN}{S_Y} = \frac{A}{S_Y} = \frac{368\,777}{1\,300,26} = 283,62$$

Este resultado indica que la pendiente de la regresión lineal es 283,62 veces mayor al ruido instrumental, en otras palabras, la menor diferencia de concentración que puede apreciarse en el método analítico es γ^{-1} correspondiente a 0,003 mg/L.

4.2.3. Límite de detección y cuantificación

Para determinar el límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LQ), se utilizaron las ecuaciones EC.9 y EC.10, respectivamente:

$$LQ = 3,3 \frac{S_{Y/X}}{A} \sqrt{\frac{1}{2} + \frac{1}{14} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{xx}}} = 3,3 \frac{2\,384,32}{3\,687,77} \sqrt{\frac{1}{3} + \frac{1}{14} + \frac{1,03^2}{4,25}} = 0,02 \text{ mg/L}$$

$$LD = 10 \frac{S_{Y/X}}{A} \sqrt{\frac{1}{2} + \frac{1}{m} + \frac{\bar{X}^2}{Q_{xx}}} = 10 \frac{2\,384,32}{3\,687,77} \sqrt{\frac{1}{3} + \frac{1}{14} + \frac{1,03^2}{4,25}} = 0,06 \text{ mg/L}$$

Estos resultados indican que la concentración mínima detectable de manera confiable es de 0,02 mg/L, y la concentración mínima cuantificable es 0,06 mg/L.

4.2.4. Linealidad del método

La linealidad del método fue probada desde concentraciones de 0,10 hasta 100 mg/L, por duplicado. Las áreas obtenidas para las concentraciones ensayadas se presentan en el Anexo 2. Al graficarse los valores de área vs. concentración (Figura 13),

se observó un comportamiento lineal en todo el rango estudiado, lo cual además se confirmó con un valor del coeficiente de correlación (R^2) de 0,9999. La ordenada al origen fue de -45 544,72567 y la pendiente fue de 38 5071,4051.

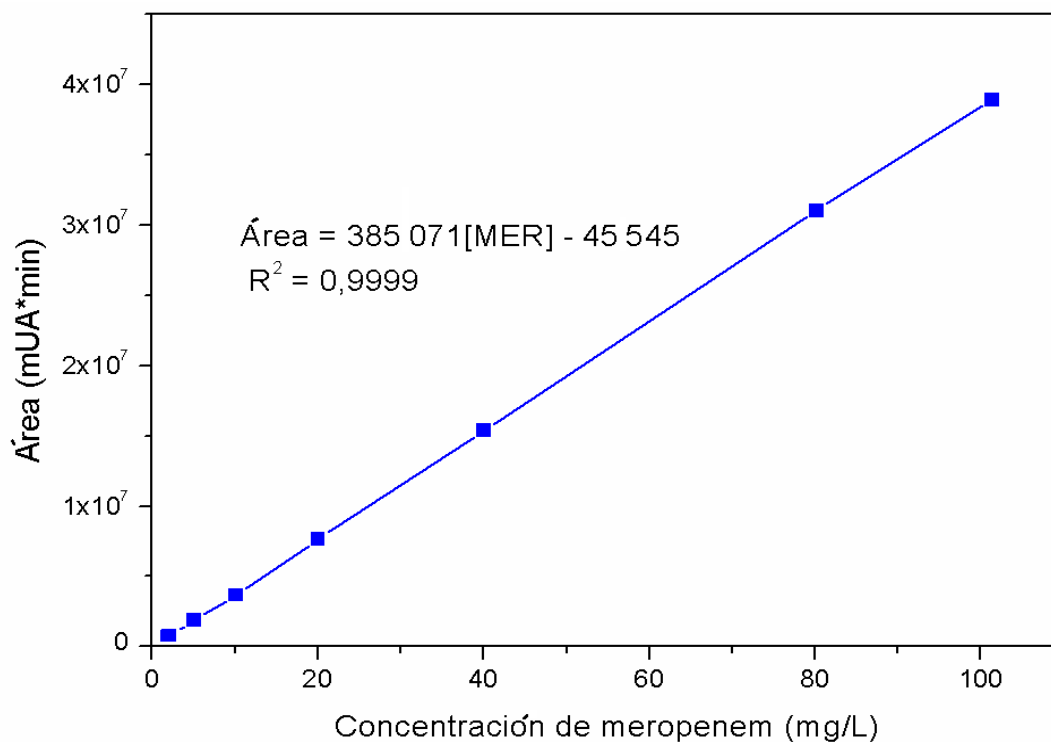


Figura 13. Evaluación de la linealidad del método cromatográfico para la determinación de meropenem en el equipo de HPLC acoplado a detector UV ($\lambda = 300$ nm). Columna C18, 150 mm; fase móvil: Solución HTBA pH 7,5:metanol:acetonitrilo 75:10:15; volumen de inyección 20 μ L

La ecuación de la recta obtenida fue reordenada (Ecuación EC.14) y luego utilizada para el cálculo de las concentraciones de las muestras.

$$[\text{Meropenem}] = \frac{\text{Área}_{\text{muestra}} + 45545}{385071} \quad (\text{EC.14})$$

4.3. Efecto del pH en la degradación del meropenem

Para el estudio de la degradación del meropenem, se propusieron tres niveles de pH: 4,0; 5,7; 7,9. Después de determinar el comportamiento cinético de la degradación de meropenem a los valores de pH mencionados, se procedió a determinar el mejor tratamiento.

Los experimentos tuvieron una duración de hasta 60 min y se demostró que la degradación presenta un comportamiento cinético de pseudo primer orden hasta los 40 min. Posteriormente, el comportamiento cinético se desvió debido, probablemente, a reacciones competitivas que involucran a los productos de degradación. Esto se observa para los tres niveles de pH estudiados, tal como es posible ver en el gráfico de la Figura 14.

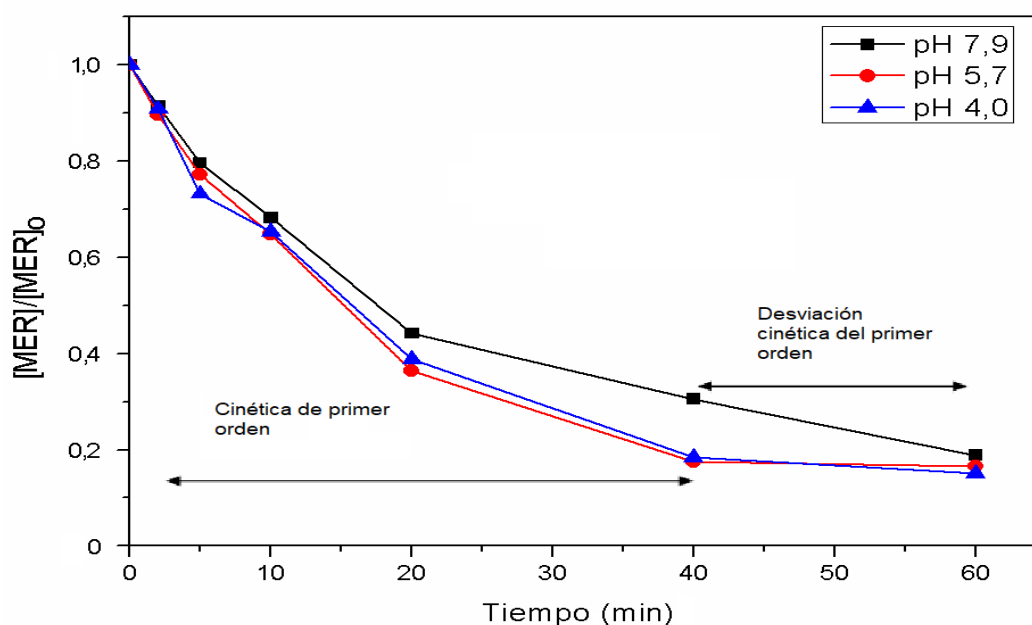


Figura 14. Comportamiento cinético de la degradación de meropenem para tres niveles de pH. $[MER]_0$ y $[MER]$ son las concentraciones inicial y al tiempo de reacción evaluado, respectivamente

La solución acuosa de 100 mg/L de meropenem tiene un pH de 7,9, razón por la cual este pH se consideró como el “pH natural” de tal solución. Además, este valor de pH es superior al punto de carga cero de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. La degradación de meropenem a pH 7,9 alcanzó un valor de 81,05 % en 60 min de reacción. Por otro lado, también se realizaron ensayos al pH correspondiente al punto de carga cero de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado (pH 5,7) y por debajo de este valor (pH 4,0). Para estos ensayos, después de 60 min de reacción, se alcanzaron degradaciones de 83,48 y 83,79 % para los valores de pH de 5,7 y 4,0, respectivamente.

Para los ensayos a los tres valores de pH considerados, se verificó orden de reacción con los resultados de concentración hasta 40 min de reacción, pues después de este tiempo de reacción se observó poca variación en la concentración de meropenem. Este fenómeno puede ser atribuido, probablemente, a reacciones de oxidación de productos de degradación que compiten con la degradación del meropenem.

Las concentraciones de meropenem a distintos tiempos de reacción para los ensayos de degradación fotocatalítica a los valores de pH de 4,0; 5,7 y 7,9 se presentan en las Tablas A3.1-A3.3 (Anexo 3). A partir de estos resultados experimentales (Anexo 3) se verificó que la reacción de degradación fotocatalítica de meropenem sigue una cinética de pseudo-primer orden y los valores de las constantes de velocidad fueron 0,042, 0,043 y 0,032 min^{-1} para los valores de pH de 4,0; 5,7 y 7,9 (pH natural), respectivamente.

Las Figuras 15, 16 y 17 muestran el comportamiento cinético de la degradación de meropenem y el ajuste de los datos a una cinética de pseudo-primer orden a pH 4,0; 5,7; y 7,9, respectivamente.

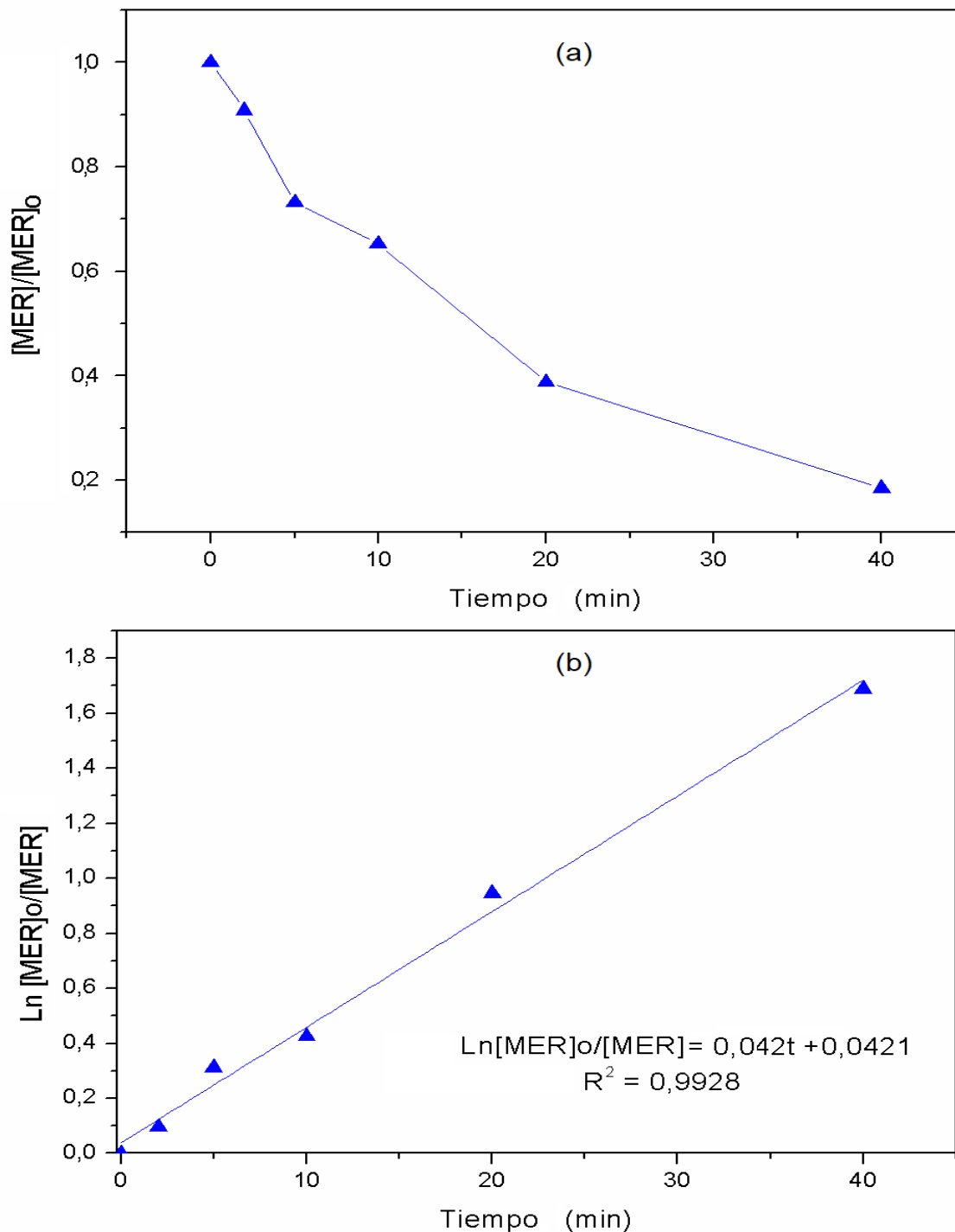


Figura 15. Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocatalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a pH 4,0: a) degradación del meropenem en 40 min, y b) linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem

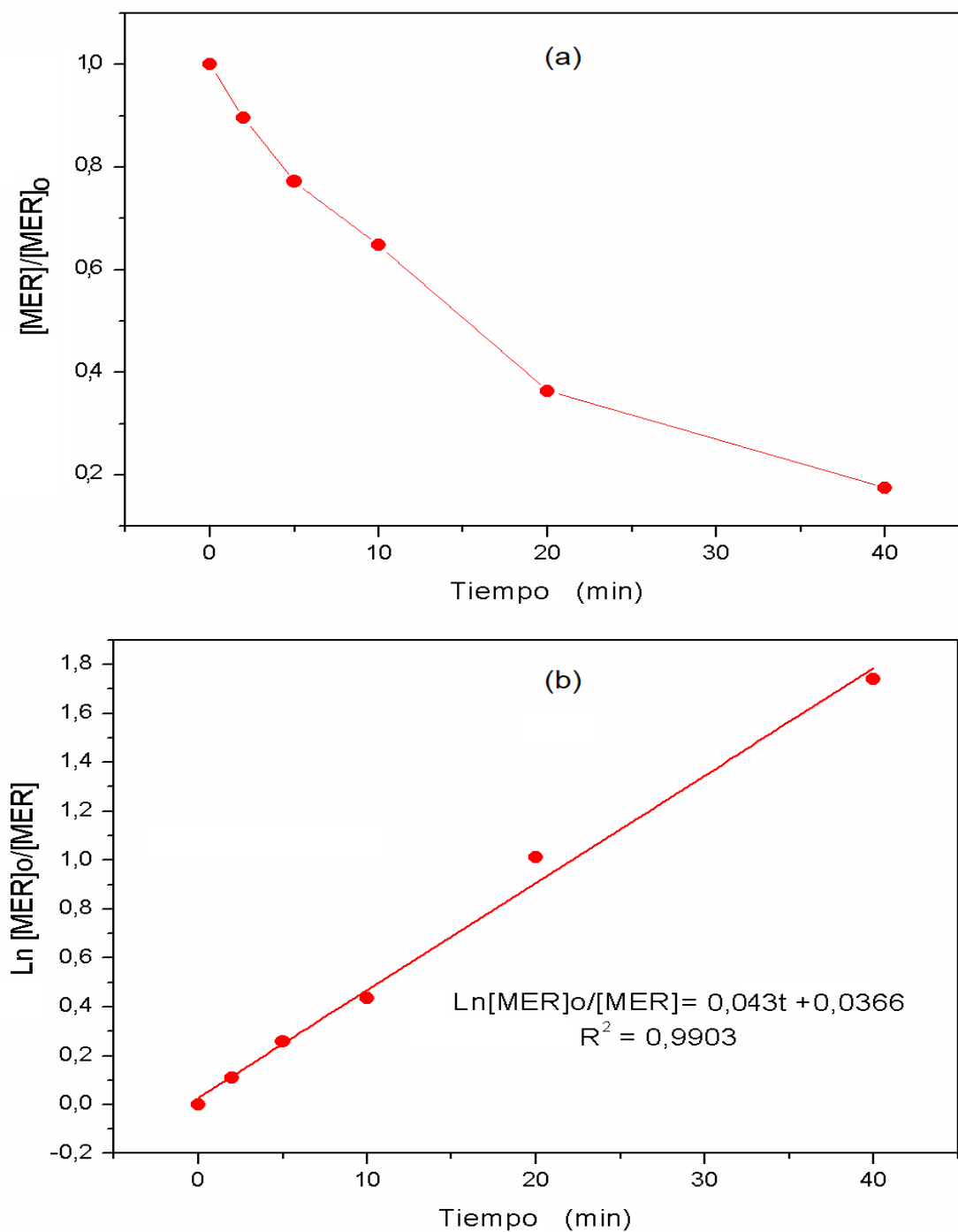


Figura 16. Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocatalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a pH 5,7: a) degradación del meropenem en 40 min, y b) linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem.

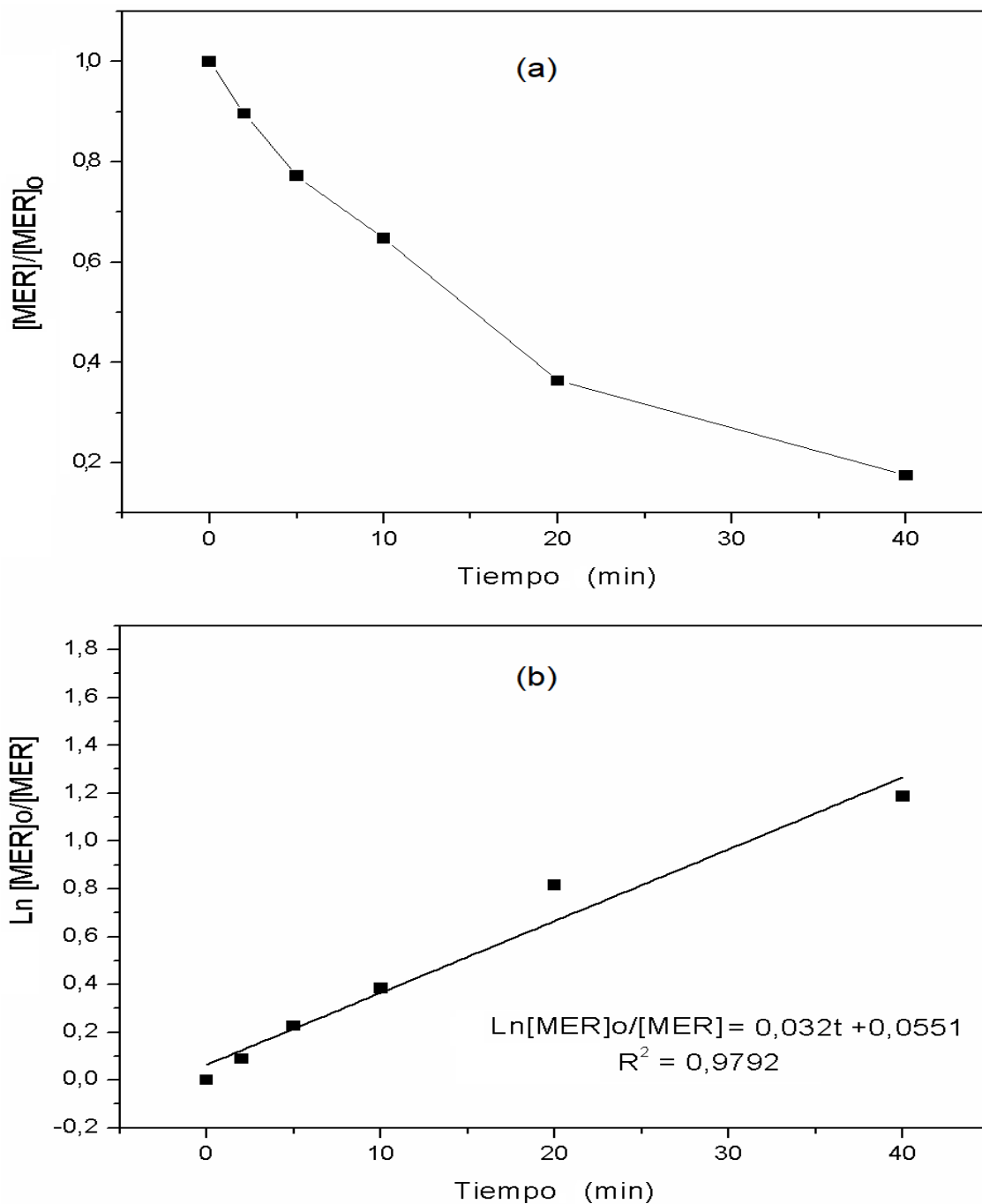


Figura 17. Comportamiento cinético de degradación del meropenem mediante fotocatalisis heterogénea con el uso de los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a pH 7,9: a) degradación del meropenem en 40 min, y b) linealización para la determinación de los parámetros cinéticos de la degradación fotocatalítica del meropenem

Los resultados de la degradación del meropenem bajo los tres niveles de pH se muestran en la Figura 18.

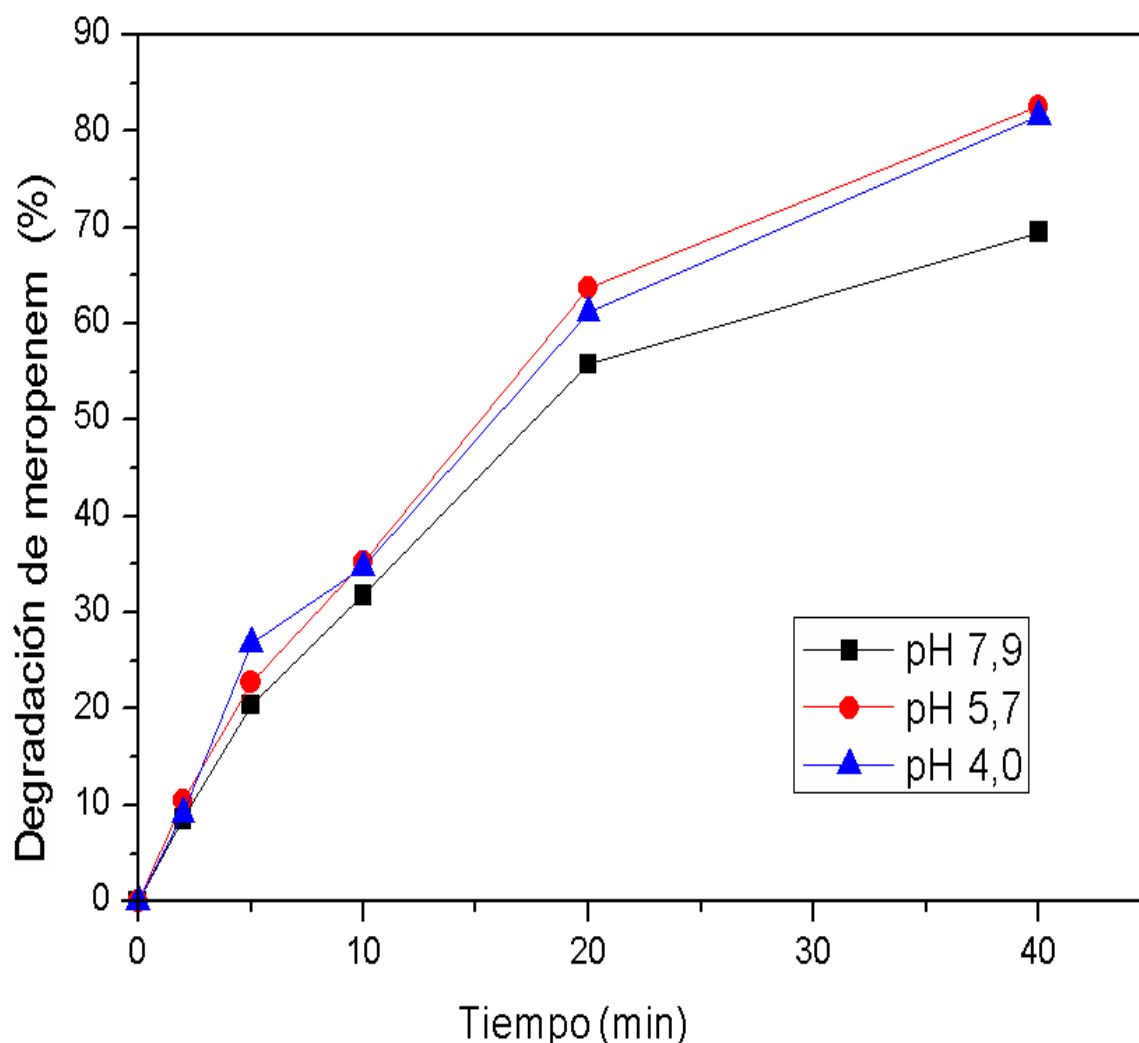


Figura 18. Degradación de meropenem a diferentes tiempos de tratamiento de fotocatalisis con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a tres niveles de pH.

Para identificar el mejor tratamiento, se procedió a realizar un análisis de varianza completamente al azar. Con el 95 % de certeza, se verificó que existieran diferencias significativas entre los tres niveles de pH. La Tabla 7 resume los resultados del ANOVA.

Tabla 7

ANOVA para el porcentaje de degradación de meropenem debido al pH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Estadístico -F	Estadístico-P
Entre grupos	125,363	2	62,6815	17,13	0,0228
Intra grupos	10,9753	3	3,65843		
Total	136,338	5			

Los resultados estadísticos muestran que existe una diferencia significativa entre los tratamientos, esto debido a que el estadístico F es mayor al estadístico P.

Para determinar la diferencia entre cada tratamiento se procedió a realizar una prueba DMS (Diferencia Mínima Significativa) al 95 %. La prueba de DMS compara las medias entre los distintos tratamientos para determinar diferencias significativas entre sí. En la Tabla 8 se muestra un resumen de resultados de la prueba DMS.

Tabla 8

Resumen de los resultados de la prueba de DMS para el porcentaje de degradación de Meropenem por efecto del pH

pH	Casos	Media	Grupos Homogéneos
7,9	2	71,62	X
4,0	2	81,10	X
5,7	2	81,51	X
Contraste	Significativo	Diferencia	+/- Límites
4 - 5,7		-0,41	6,08708
4 - 7,9	*	9,485	6,08708
5,7 - 7,9	*	9,895	6,08708

Los resultados muestran que los tratamientos a pH 4,0 y 5,7 permitieron alcanzar la mayor degradación del meropenem, son estadísticamente iguales entre sí y, a su vez, son diferentes al tratamiento a pH 7,9. Con el tratamiento a pH 7,9 se alcanzó un menor porcentaje de degradación que con los tratamientos a pH 4,0 y 5,7. Esto puede deberse

a la repulsión entre el meropenem y la superficie del catalizador, ambos cargados negativamente a este valor de pH (Giraldo-Aguirre, Erazo-Erazo, Flórez-Acosta, Serna-Galvis, Torres-Palma, 2015).

Los resultados del análisis de varianza se ilustran en el diagrama de cajas y bigotes de la Figura 19. Se tomó como mejor tratamiento al llevado a cabo a pH 5,7, pues este requiere menor cantidad de ácido para el ajuste al pH de tratamiento que el correspondiente a pH 4,0. Además, también sería necesario menor cantidad de base para la neutralización antes de la descarga al alcantarillado público, pues la normativa vigente en el TULSMA establece un rango de pH para la descarga entre 6 y 9 (Acuerdo Ministerial N° 097).

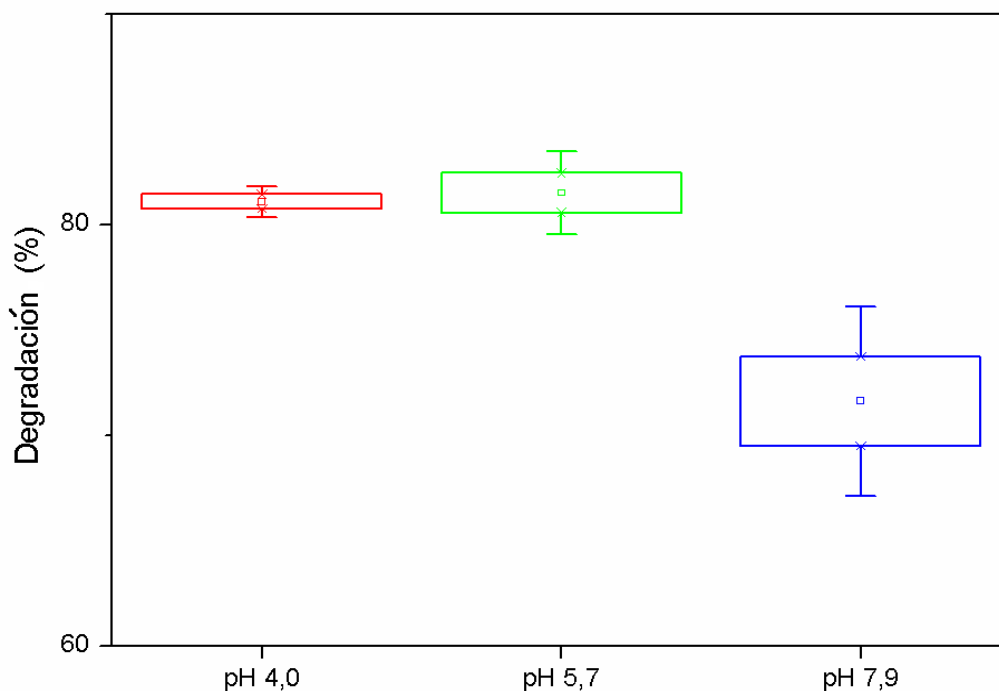


Figura 19. Diagrama de cajas y bigotes para la degradación de meropenem alcanzada con tratamientos a diferentes valores de pH

En la Tabla 9 se resumen los resultados de los estudios cinéticos para los tratamientos con los distintos niveles de pH. Para los tratamientos a pH 5,7 y 4,0 se observan valores similares de la constante de velocidad y el porcentaje de degradación alcanzado después de 40 min de reacción.

Tabla 9

Resumen de resultados del estudio cinético de degradación del meropenem por fotocatalisis heterogénea con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a diferentes valores de pH.

pH	R ²	Constante de velocidad, k (min ⁻¹)	Porcentaje de degradación a 40 min
7,9	0,9792	0,032	71,62
5,7	0,9903	0,043	81,51
4,0	0,9928	0,042	81,10

Debido a que la radiación UV podría ocasionar la fotólisis del meropenem, se verificó el grado de afectación que la radiación UV sola podía tener sobre la concentración de meropenem. Para esto, se usó una solución con concentración inicial de 100 mg/L de meropenem a pH 5,7 y se la expuso a la incidencia de radiación UV. Resultados de la degradación de meropenem por fotólisis y el proceso fotocatalítico con los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado, ambos a pH 5,7, son presentados en la Tabla A4.1 (Anexo 4). Se encontró que la constante de velocidad para la fotólisis del meropenem es 0,019 min⁻¹ y se alcanzó una degradación del 66,44 % en 60 min, mientras que la fotocatalisis con los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado tiene una constante de velocidad de 0,032 min⁻¹ y se logra una degradación de 83,48 % para el mismo tiempo de reacción. En la Figura 20 se presenta un gráfico que muestra la degradación de

meropenem lograda en función del tiempo para la fotólisis y el proceso fotocatalítico, ambos a pH 5,7.

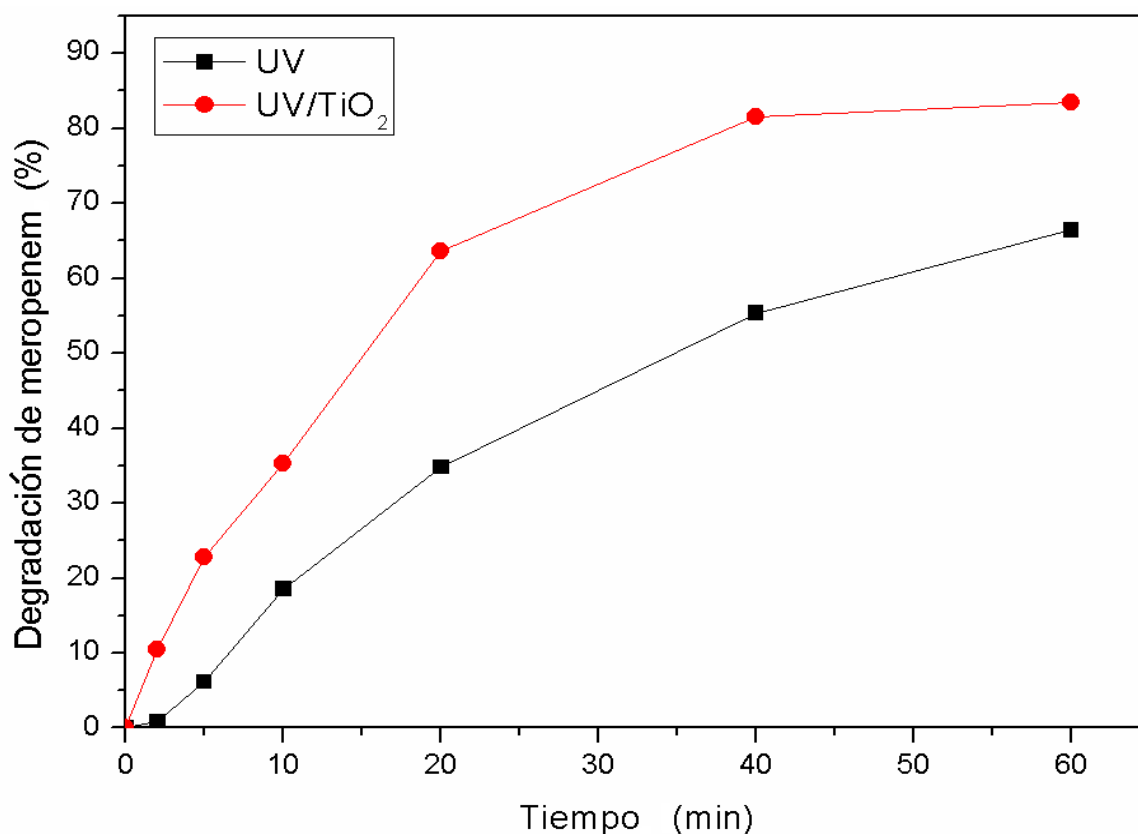


Figura 20. Degradación del meropenem debida a la fotólisis (UV) y a la fotocatalisis con los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado (UV/TiO₂). La concentración inicial de meropenem fue 100 mg/L y el pH 5,7.

Al ser el tratamiento llevado a cabo a pH 5,7, se consideró necesario verificar el efecto de la adsorción como factor que influye en la degradación del meropenem, razón por la cual se obtuvo la isoterma de adsorción del meropenem sobre los discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado. Asimismo, para este mejor tratamiento, se determinó el grado de mineralización del meropenem que puede ser alcanzado en 60 min y la biodegradabilidad de la carga orgánica remanente después del tratamiento.

4.4. Adsorción del meropenem sobre el fotocatalizador

Para el estudio de la adsorción del meropenem sobre los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, se procedió a determinar el tiempo de equilibrio con soluciones de 20 mg/L de meropenem a pH 5,7. Se determinó la concentración de meropenem en la solución para distintos tiempos de contacto con el disco: 0, 5, 10, 20, 30, 40 y 50 min. Los resultados obtenidos (Tabla A5.1, Anexo 5) permitieron construir el gráfico de concentración de meropenem en función del tiempo, que se muestra en la Figura 21. Se puede observar cierta fluctuación en los valores de concentración de la solución que son atribuibles a variaciones no controladas entre discos, pues para cada tiempo de contacto se utilizó un disco nuevo.

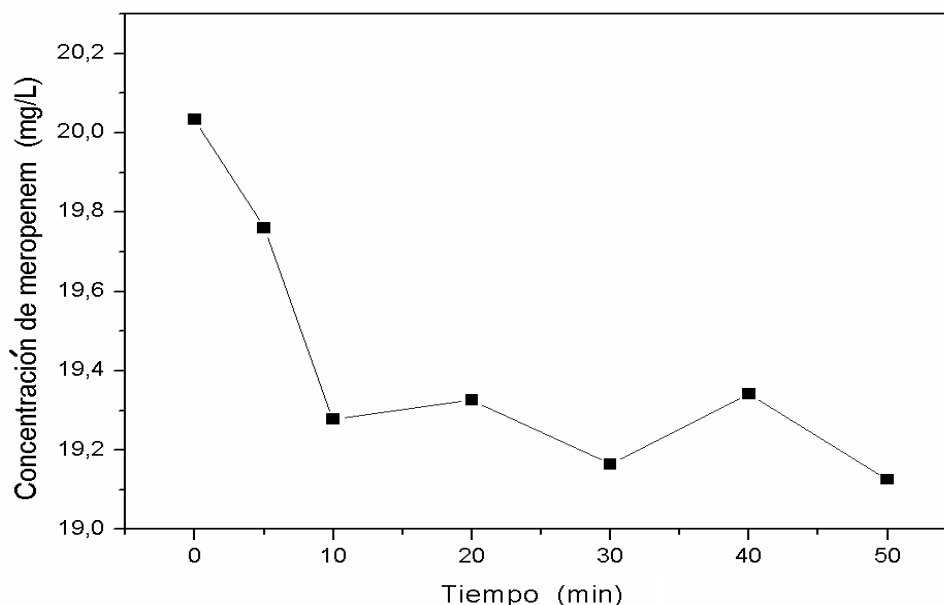


Figura 21. Variación de la concentración de meropenem en la solución en función del tiempo de contacto con el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado.

Los resultados indican que la concentración de meropenem en la solución en contacto con el disco es constante después de aproximadamente 10 min. La

concentración de la solución se estabiliza a un valor promedio de 19,25 mg/L, por lo que puede indicarse que el tiempo de equilibrio es de aproximadamente 10 min. Este tiempo es menor al tiempo empleado para asegurar la adsorción meropenem en los ensayos de degradación (35 min), lo que aseguró que efectivamente se pudo separar ambos procesos en los mencionados ensayos de degradación.

Una vez determinado el tiempo de equilibrio del meropenem en el catalizador se procedió a determinar su modelo de adsorción, para lo cual se equilibraron soluciones con concentraciones iniciales de 40, 50, 60, 70, 80, 100 mg/L de meropenem con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. Cada ensayo se realizó con un disco nuevo y por duplicado. En la Tabla A5.2 (Anexo 5) se resumen los resultados obtenidos.

En la Figura 22 se representa la cantidad de meropenem adsorbido respecto de la concentración de la solución en equilibrio.

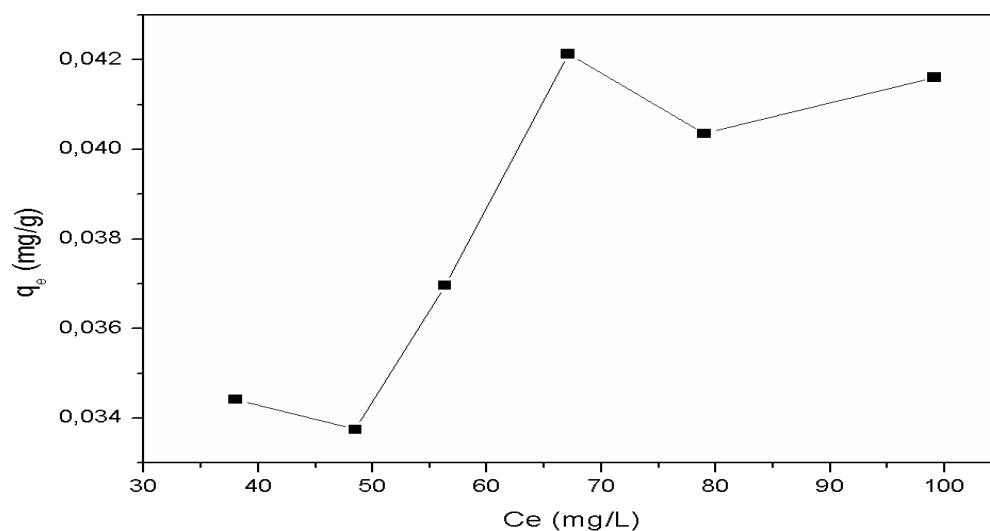


Figura 22. Isoterma de adsorción del meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. 20°C; 200 rpm.

Los resultados de los ensayos de adsorción fueron ajustados a los modelos de isoterma de Langmuir y Freundlich, para lo cual se utilizaron las ecuaciones EC.12 y EC.13. Se observó el mejor ajuste con el modelo de isoterma de Langmuir, con un coeficiente de correlación de 0,9744. Por otro lado, para la isoterma de Freundlich se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,7825. Las linealizaciones según los modelos de Langmuir y Freundlich de los resultados de adsorción del meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, se muestran en forma gráfica en las Figuras 23 y 24.

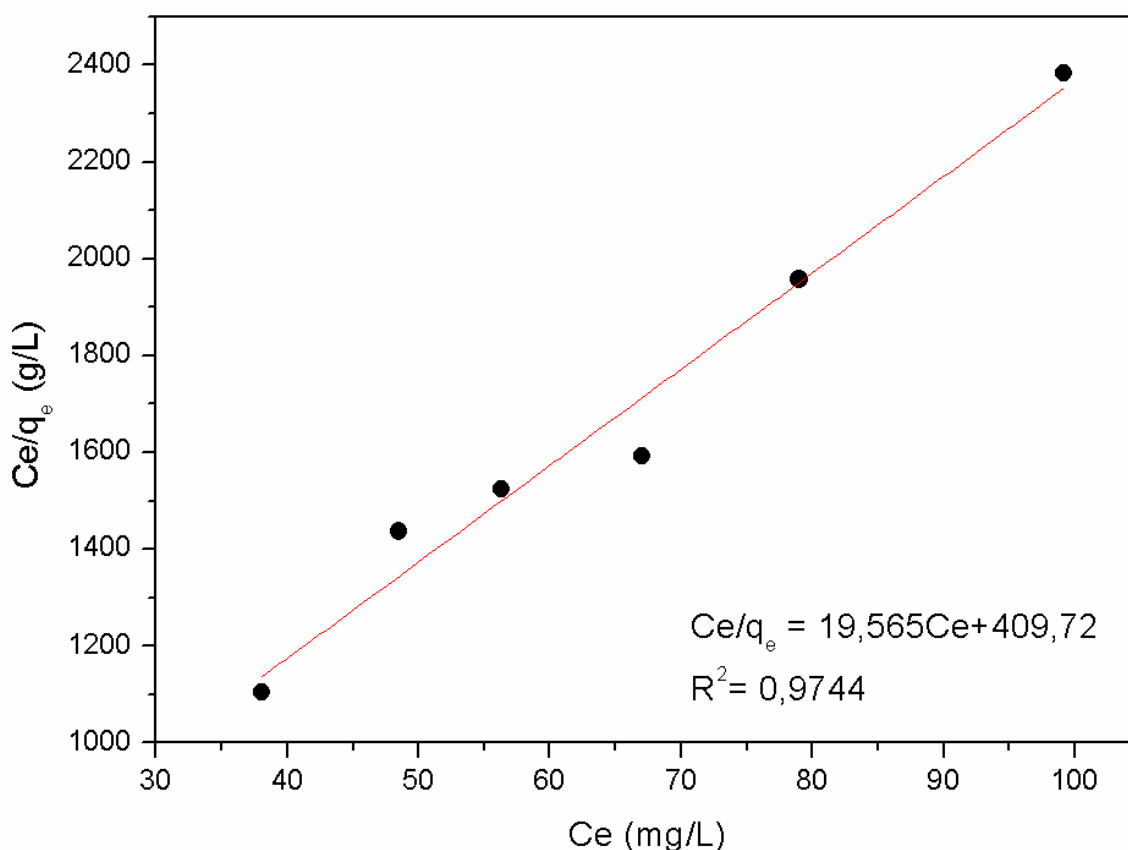


Figura 23. Linealización según el modelo de isoterma de Langmuir de los resultados de adsorción de meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado.

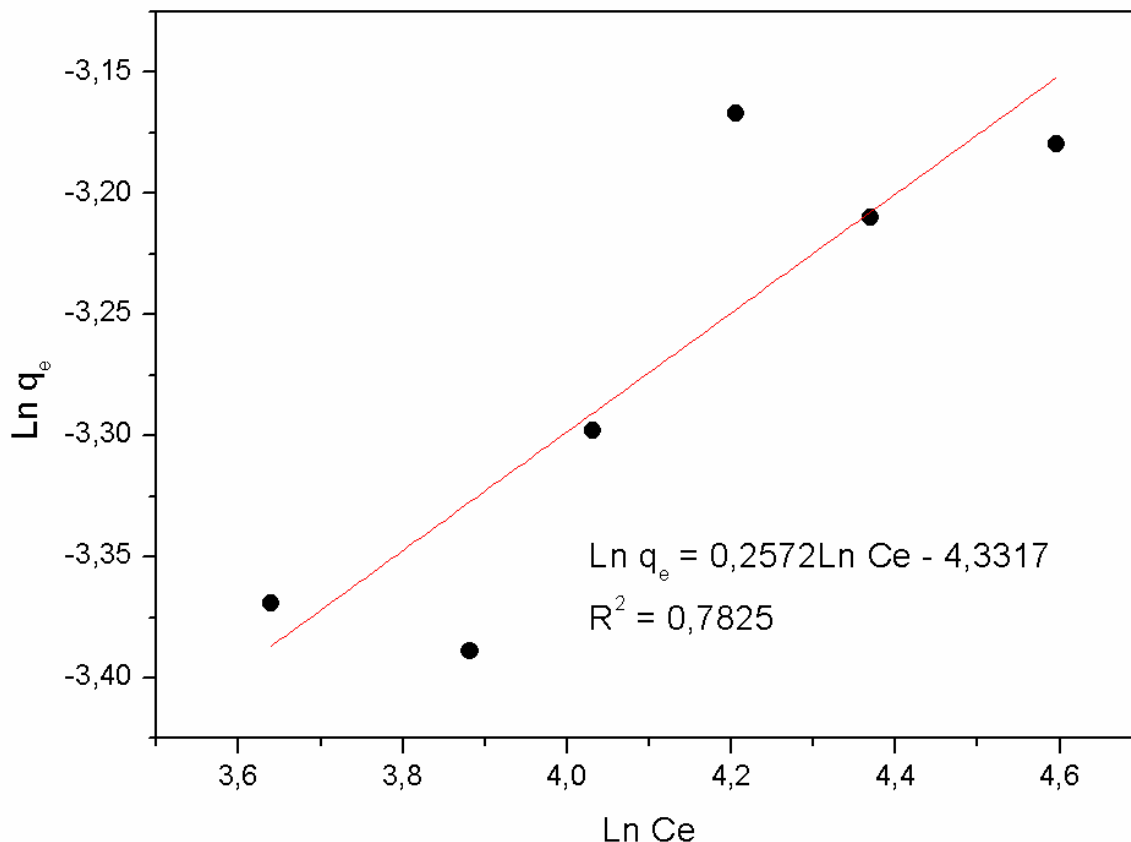


Figura 24. Linealización según el modelo de isoterma de Freundlich de los resultados de adsorción de meropenem sobre el disco de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.

Para obtener las constantes de los modelos de Langmuir y Freundlich, se consideraron las ecuaciones EC.12 y EC.13 y los resultados de las linealizaciones. De esta manera se obtuvieron las ecuaciones EC.15 y EC.16, que incluyen los valores numéricos de las constantes antes mencionadas y que son presentadas en la Tabla 10.

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{0,0478(0,0511)} + \frac{C_e}{(0,0511)} \quad (EC.15)$$

$$\ln q_e = \frac{\ln C_e}{3,8880} + \ln 0,0131 \quad (EC.16)$$

Tabla 10

Constantes y coeficientes de correlación de los modelos de isoterma de Langmuir y Freundlich para la adsorción de meropenem sobre discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado.

Material	Modelo de Langmuir			Modelo de Freundlich		
	R ²	K _L (L/mg)	q _{max} (mg/g)	R ²	K _f (L/mg)	N
Disco con TiO ₂	0,9744	0,0478	0,0511	0,7825	0,0131	3,8880

4.5. Mineralización y biodegradabilidad

Se determinó la variación del COT con el tiempo para el tratamiento fotocatalítico a pH 5,7, mismo que fue seleccionado como el mejor tratamiento. Los tiempos considerados fueron 0, 2, 5, 10, 20, 40 y 60 min y los resultados se presentan en el Anexo 6.

La Figura 25 muestra un gráfico en el que se compara la degradación de meropenem y la remoción de COT. El COT indica el contenido de carbono presente en moléculas orgánicas en la muestra de agua, en ese sentido, permite conocer la cantidad de carbono que ha sido transformada a la forma inorgánica más estable (CO₂), es decir, mineralizada. En el gráfico de la Figura 25, es posible observar que, si bien la degradación del meropenem después de 60 min de reacción supera el 80 %, la mineralización llega a 29,63 % en ese mismo tiempo de reacción. Esto significa que el meropenem se ha transformado en productos de degradación que siguen aportando al contenido de carbono orgánico y solo una pequeña proporción del meropenem degradado ha llegado efectivamente a mineralizarse. Quedan productos de degradación en solución y, junto al meropenem que no reaccionó, forman parte de la materia orgánica remanente después del tratamiento.

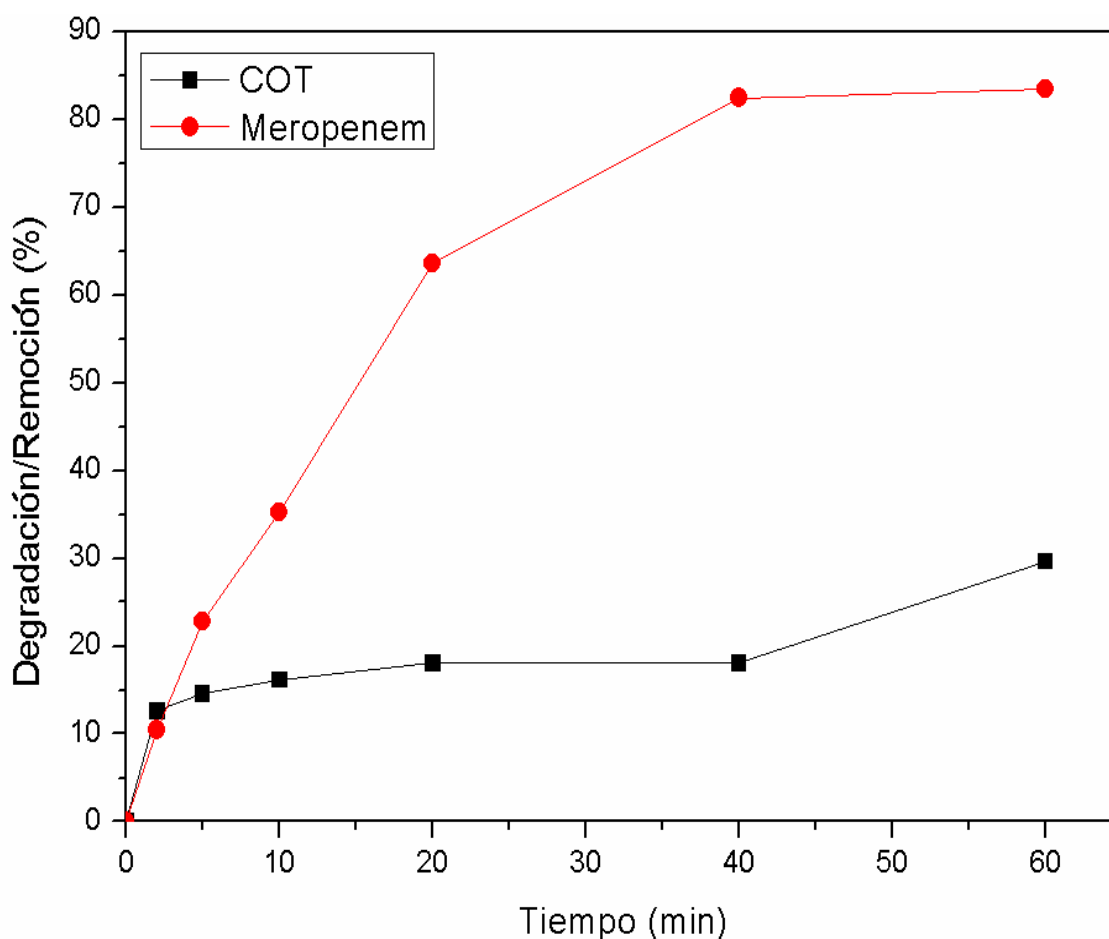


Figura 25. Degradación de meropenem y remoción de COT debido al tratamiento fotocatalítico con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado a pH 5,7.

Se hicieron mediciones de DQO de la solución de meropenem (100 mg/L) antes y después del tratamiento fotocatalítico a pH 5,7. Se observó una disminución desde 216 mg/L hasta 160 mg/L en 60 min de reacción, lo que equivale a una disminución del 25,75 % con respecto al valor inicial. También se realizaron ensayos de DBO_5 ; como era predecible, el DBO_5 antes y después del tratamiento fotocatalítico fue 0 mg/L. Esto se explica por el hecho de que el meropenem es un potente antibiótico y, obviamente, elimina a las bacterias responsables de la biodegradación. Si bien el tratamiento

fotocatalítico fue muy eficiente en la degradación del meropenem, la cantidad de meropenem remanente fue suficiente para eliminar las bacterias en el ensayo después del tratamiento. La concentración mínima inhibitoria (concentración más baja a la cual un antibiótico inhibe el crecimiento bacteriano) del meropenem varía entre 0,008 mg/L para *E. coli* hasta 2,0 mg/L para *P. aeruginosa* (Andrews, 2001), misma que obviamente está muy por debajo de la concentración lograda después del tratamiento fotocatalítico (aprox. 15 mg/L). Por tanto, se entiende que el antibiótico meropenem eliminó las bacterias del inóculo utilizado en los ensayos de DBO₅. La Tabla 11 presenta un resumen de las mediciones de DQO, DBO₅ y COT y la variación observada de estos parámetros debido al tratamiento fotocatalítico.

Tabla 11

Resumen de los resultados de las mediciones de COT, DQO y DBO₅ antes y después del tratamiento fotocatalítico con discos de fibra de vidrio con TiO₂ inmovilizado a pH 5,7.

Muestra	DQO 1 (mg/L)	DQO 2 (mg/L)	DQO ‡ (mg/L)	% Disminución
Antes del tratamiento	217	214	216	
Después del tratamiento	163	157	160	25,75
Muestra	DBO ₅ 1 (mg/L)	DBO ₅ 2 (mg/L)	DBO ₅ ‡ (mg/L)	% Incremento
Antes del tratamiento	0	0	0	
Final	0	0	0	0
Muestra	COT 1 (mg/L)	COT 2 (mg/L)	COT ‡ (mg/L)	% Disminución
Antes del tratamiento	54,42	52,89	53,66	
Después del tratamiento	37,86	37,65	37,76	29,63

‡ Valores promedio de las mediciones individuales de DQO (DQO 1 y DQO 2), DBO₅ (DBO₅ 1 y DBO₅ 2) y COT (COT 1 y COT 2).

4.6. Viabilidad técnica del proceso de degradación de meropenem en presencia de luz visible

Se realizaron ensayos, por duplicado, con la finalidad determinar la viabilidad técnica de degradar meropenem con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado y la aplicación de luz visible en lugar de radiación ultravioleta. Para estos ensayos se utilizó una solución de meropenem con concentración inicial de 107,46 mg/L, misma que también fue utilizada para evaluar la fotólisis del meropenem debida a la luz visible. El tiempo de reacción en todos los casos fue 60 min. Los resultados de los ensayos mencionados se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12

Degradación de meropenem por fotocátalisis con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado bajo acción de radiación UV y luz visible.

Ensayo ¹	[MER] 1 (mg/L)	[MER] 2 (mg/L)	Media (mg/L)
Fotocátalisis con Radiación UV	18,08	20,31	19,19
Fotocátalisis con LUZ visible	64,35	65,72	65,03
Fotólisis de meropenem		88,80	

¹ La concentración inicial de meropenem fue 107,46 mg/L y el tiempo de reacción fue 60 min para todos los casos.

El meropenem pudo ser degradado por fotocátalisis con aplicación de luz visible y se obtuvo una degradación del 39,48 % en 60 min. La fotólisis de meropenem con luz visible permitió una disminución de la concentración de 17,36 % en el mismo tiempo de reacción. Estos resultados permiten concluir que la degradación fotocatalítica del meropenem con luz visible es posible, pero con una eficiencia considerablemente menor que cuando radiación UV es aplicada.

4.7. Reutilización del fotocatalizador y regeneración

Para determinar la posibilidad de reutilizar los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado, se llevaron a cabo ensayos, por duplicado, de la degradación de meropenem en cinco alícuotas de 25 mL de solución con concentración inicial de 100 mg/L y pH 5,7. Estos cinco ciclos de tratamientos tuvieron lugar de forma consecutiva y con la utilización del mismo disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. Para cada ciclo se procedió a medir las concentraciones de meropenem a diferentes tiempos de reacción (ver resultados en la Tabla A7.1, Anexo 7). De esta manera se elaboró el gráfico de la Figura 26, donde se muestra la variación de la concentración de meropenem con el tiempo de reacción para cada ciclo.

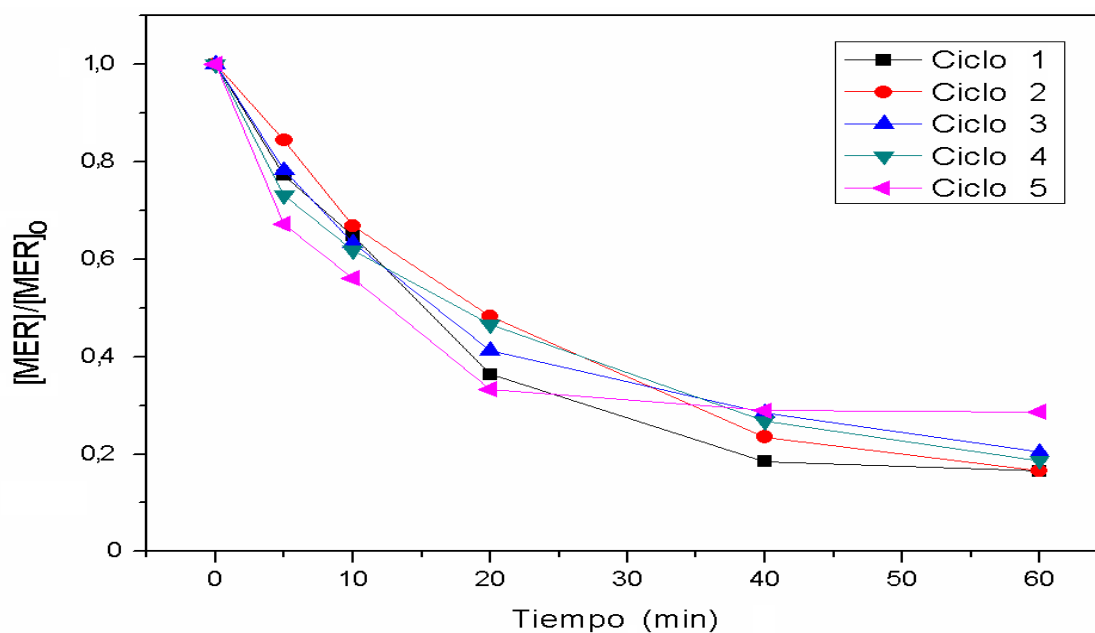


Figura 26. Variación de la concentración de meropenem en la solución en función del tiempo para los cinco ciclos de tratamiento con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado

Los resultados de degradación de meropenem sugieren que los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado podrían utilizarse para cuatro ciclos consecutivos sin afectar la eficiencia del proceso y recién a partir del ciclo 5 se tendría una caída importante en degradación de meropenem. Se observó que el porcentaje de degradación de meropenem en el ciclo 5 fue aproximadamente 12 % menor que cuando un disco nuevo fue utilizado.

Cuando los discos utilizados en el ciclo 5 fueron sometidos a regeneración con una solución de peróxido de hidrógeno al 1% y sonicación por 15 min, fue posible alcanzar porcentajes de degradación similares a los correspondientes de los discos nuevos. La Tabla 13 presenta porcentajes de degradación de meropenem alcanzados con los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado en cada ciclo y después de la regeneración. También se presentan las constantes de velocidad para cada ciclo. Se puede notar que el coeficiente de correlación para el ciclo 5 es mucho menor al de los cuatro ciclos anteriores, lo que sugiere una desviación en la cinética de degradación del meropenem debido a una pérdida de eficiencia del fotocatalizador.

Tabla 13

Porcentajes de degradación y constantes de velocidad obtenidos con discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado en los cinco ciclos de tratamiento y después de la regeneración.

Ciclo	Degradación (%)	k (min^{-1})	R ²
1	83,48	0,031	0,9255
2	83,36	0,036	0,9821
3	79,62	0,031	0,9520
4	81,32	0,031	0,9756
5	71,39	0,030	0,7478
Regeneración	84,59	-	-

Para determinar si existieron diferencias en la degradación entre los ciclos de tratamiento, se procedió a comparar el porcentaje de degradación alcanzado en cada ciclo mediante un diagrama de cajas y bigotes (Figura 27).

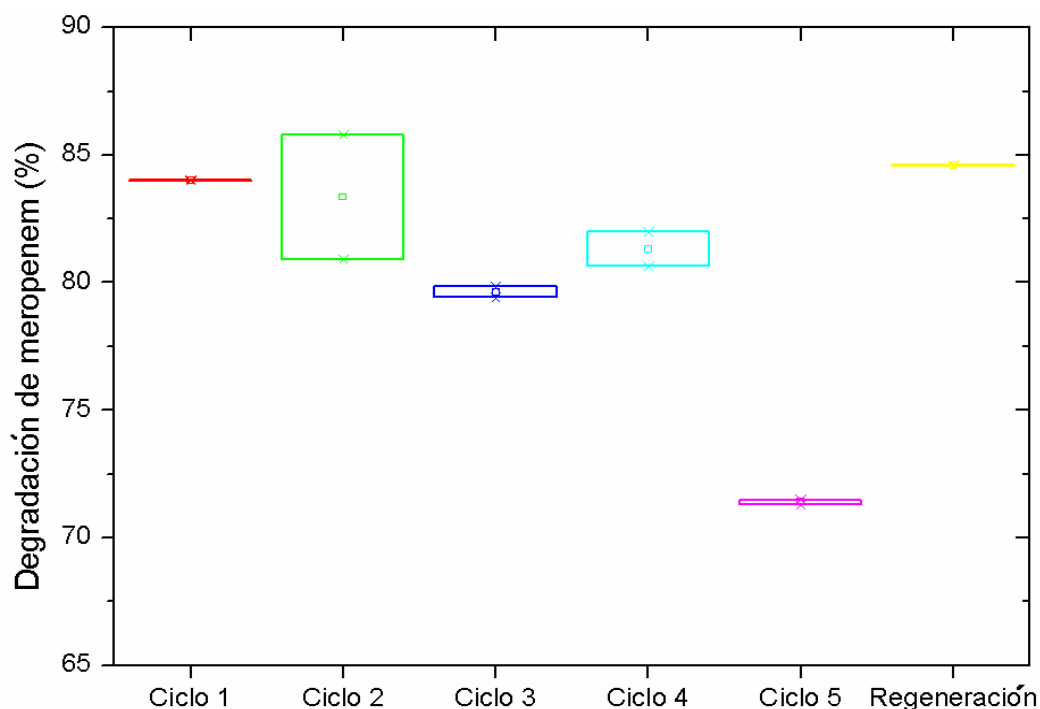


Figura 27. Diagrama de cajas y bigotes para los ciclos de uso del material y la degradación obtenida para cada ciclo.

Los resultados muestran que el ciclo 5 de tratamiento es claramente diferente e inferior al resto de ciclos incluyendo la regeneración. La disminución en la degradación de meropenem en el ciclo 5 puede atribuirse a la adsorción de productos de degradación del meropenem sobre la superficie del fotocatalizador y la consiguiente interferencia en la degradación del meropenem. Por otro lado, en el ciclo 3 se logró un porcentaje de degradación ligeramente inferior a los ciclos 1, 2 y 4, lo cual podría atribuirse a variaciones de peso entre discos.

Para comprobar los resultados evidenciados en el diagrama de cajas y bigotes, se procedió a realizar un análisis de varianza completamente al azar. Con el 95 % de confianza, se verificó que existieran diferencias significativas entre los ciclos de tratamiento. La Tabla 14 resumen los resultados del ANOVA.

Tabla 14

ANOVA para el porcentaje de degradación de meropenem en función a los ciclos de reutilización de discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Estadístico F	Estadístico P
Entre grupos	242,44	5	48,4879	22,41	0,0008
Intra grupos	12,9798	6	2,16331		
Total	255,419	11			

Se observa que el estadístico F es mayor al estadístico P, por tanto, se entendería que, por lo menos, la degradación de uno de los ciclos es diferente a la de los otros. Para determinar el ciclo o los ciclos diferentes, se realizó la prueba DMS al 95 %. En la Tabla 15 se muestra un resumen de resultados de la prueba DMS.

Los resultados de la prueba de DMS muestra que el ciclo 5 es estadísticamente diferente al resto de ciclos al 95% de confianza y esto corrobora lo observado en el diagrama de cajas y bigotes. Respecto a la comparación entre los restantes cuatro ciclos, los resultados estadísticos sugerirían que existe diferencia en la degradación entre el ciclo 3 y los ciclos 1 y 2. Sin embargo, debe tomarse con precaución estos resultados pues, como se indicó con anterioridad, el peso de los discos mostró cierta variabilidad y, por tanto, esas diferencias estadísticas podrían deberse a variaciones en la cantidad de TiO_2 en los discos. Con esa consideración, se confirmaría que la reutilización de discos hasta el ciclo 4 no tendría efecto sobre la eficiencia del proceso. Adicionalmente, los

resultados estadísticos confirmaron que es posible regenerar los discos y restaurar las condiciones iniciales con el procedimiento propuesto.

Tabla 15

Resumen de los resultados de la prueba de DMS para el porcentaje de degradación de Meropenem por efecto de la reutilización de discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado.

Ciclo	Casos	Media	Grupos Homogéneos
5	2	71,39	X
3	2	79,62	X
4	2	81,32	XX
2	2	83,36	X
1	2	83,48	X
Regeneración	2	84,59	X
Contraste	Significativo	Diferencia	+/- Límites
1-2		0,65	3,59897
1-3	*	4,38	3,59897
1-4		2,69	3,59897
1-5	*	12,61	3,59897
1-Regeneración		-0,58	3,59897
2-3	*	3,73	3,59897
2-4		2,04	3,59897
2-5	*	11,96	3,59897
2-Regeneración		-1,24	3,59897
3-4		-1,69	3,59897
3-5	*	8,23	3,59897
3-Regeneración	*	-4,96	3,59897
4-5	*	9,92	3,59897
4-Regeneración		-3,28	3,59897
5-Regeneración	*	-13,20	3,59897

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones

Se estudió la aplicación de un proceso fotocatalítico heterogéneo para la degradación del antibiótico meropenem en agua. Para esto se inmovilizó TiO_2 sobre fibra de vidrio con ayuda de silicona líquida. La aplicación de radiación UV en presencia del fotocatalizador inmovilizado (TiO_2) fue efectiva en la degradación de meropenem y puede ser un complemento en la gestión ambiental de meropenem en agua.

La degradación del meropenem en agua mediante un proceso fotocatalítico con TiO_2 inmovilizado sobre fibra de vidrio y con aplicación de radiación UV siguió una cinética de pseudo-primer orden. Se determinó que la mayor degradación de meropenem tuvo lugar a valores de pH de 4,0 y 5,7, este último corresponde al punto de carga cero de la fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado. Dado que no se presentaron diferencias significativas en la degradación a los dos valores de pH mencionados, se seleccionó el pH 5,7 como el mejor tratamiento, pues menores cantidades de reactivos (ácido y base) serían requeridos para llevarlo a cabo en una eventual aplicación práctica. El proceso fotocatalítico con TiO_2 inmovilizado en fibra de vidrio a pH 5,7 permitió alcanzar una degradación de meropenem de 81,51 % en 40 min de reacción.

El meropenem puede degradarse por sufrir fotólisis por acción de la radiación UV. Se observó que la aplicación de radiación UV permitió alcanzar una degradación del 66,43% del meropenem en 60 min, mientras que la degradación debida al proceso

fotoquímico con TiO_2 inmovilizado sobre fibra de vidrio permitió alcanzar una degradación de 83,48 % para el mismo tiempo de reacción y al mismo valor de pH (5,7).

La degradación del meropenem también se puede llevar a cabo por aplicación de luz visible. La degradación de meropenem alcanzada en 60 min de reacción con el TiO_2 inmovilizado sobre fibra de vidrio y aplicación de luz visible fue del 39,48 %, mientras que la fotólisis (solo aplicación radiación visible, sin fotocatalizador) permitió alcanzar una degradación del 17,36 % en el mismo tiempo de reacción. Evidentemente, es posible degradar el meropenem con el fotocatalizador de TiO_2 y aplicación de luz visible, pero la velocidad de reacción es notablemente más lenta que cuando se aplica radiación UV.

A partir de los ensayos de adsorción del meropenem sobre los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado que fueron utilizados en este trabajo, se determinó que el tiempo de equilibrio de adsorción fue aproximadamente 10 min. Además, se encontró que la adsorción del meropenem sobre los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado mostraron un mejor ajuste al modelo de Langmuir que al de Freundlich.

El tratamiento fotocatalítico con el TiO_2 inmovilizado sobre fibra de vidrio a pH 5,7 (el mejor tratamiento) permitió una remoción de 29,63% de COT en 60 min de reacción. Esta remoción de COT se puede asociar a la mineralización de meropenem lograda con el tratamiento. Además, se observó una reducción de la DQO de 25,75 %, también después de 60 min de reacción. La biodegradabilidad, medida mediante el ensayo de DBO_5 , no mostró mejoras. La DBO_5 se mantuvo en 0 mg/L después del tratamiento debido a que la actividad antibiótica del meropenem remanente fue suficiente para eliminar los microorganismos del inóculo utilizado en esta medición. Por tanto, futuros

trabajos tendrían que enfocarse en estrategias para degradar/remover el meropenem remanente en solución.

Los discos de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado pueden ser reutilizados. Se evaluó la reutilización de los discos con tratamientos de 60 min y se observó una caída notable en la degradación del meropenem (aprox. 12%) recién en el ciclo 5 de tratamiento, es decir, en la cuarta reutilización del disco. Sin embargo, el disco de fibra de vidrio con TiO_2 inmovilizado después del ciclo 5 de tratamiento, pudo ser regenerado mediante un proceso de limpieza que implicó el uso combinado de una solución de H_2O_2 al 1% y sonicación por 15 min. Este disco regenerado permitió alcanzar un porcentaje de degradación similar al de un disco nuevo.

5.2. Recomendaciones

Estudiar el uso de filtros de carbón activado como complemento al proceso de fotocatalisis heterogénea con la finalidad de remover el remanente de meropenem en el agua tratada, debido a que la concentración residual de este contaminante aún tiene actividad antibiótica.

Estudiar el uso de H_2O_2 , combinados con la fotocatalisis heterogénea como mejora al proceso, o el estudio de otros métodos de oxidación avanzada como oxidación con ozono y sus combinaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuerdo Ministerial N°097 Ministerio del Ambiente. Registro Oficial Edición Especial N° 387, Quito, Ecuador, 4 de noviembre de 2015
- Acuerdo Ministerial N°152 Ministerio de Salud Pública. Registro Oficial Edición Especial N° 133, Quito, Ecuador, 24 de febrero de 2011
- Alexander, J., Karaolia, P., Fatta-Kassinos, D., & Schwartz, T. (2015). Impacts of Advanced Oxidation Processes on Microbiomes During Wastewater Treatment. In D. Fatta-Kassinos, D. D. Dionysiou & K. Kümmerer (Eds.), *Advanced Treatment Technologies for Urban Wastewater Reuse* (pp. 129-144). Cham: Springer International Publishing.
- Alexander, J., Knopp, G., Dötsch, A., Wieland, A., & Schwartz, T. (2016). Ozone treatment of conditioned wastewater selects antibiotic resistance genes, opportunistic bacteria, and induce strong population shifts. *Science of the Total Environment*, 559, 103-112. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.03.154
- Ameta, S. C. (2018). Chapter 1 - Introduction. In S. C. Ameta & R. Ameta (Eds.), *Advanced Oxidation Processes for Waste Water Treatment* (pp. 1-12): Academic Press.
- Andrews, J. M. (2001). Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(1), 5-16. doi: 10.1093/jac/48.suppl_1.5
- APHA, AWWA, y WEF. (2005). *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. Washington D. C., Estados Unidos de América: American Public Health Association.

- Babić, S., Ćurković, L., Ljubas, D., & Čizmić, M. (2017). TiO₂ assisted photocatalytic degradation of macrolide antibiotics. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 6, 34-41. doi: 10.1016/j.cogsc.2017.05.004
- Bak, T., Li, W., Nowotny, J., Atanacio, A. J., & Davis, J. (2015). Photocatalytic Properties of TiO₂: Evidence of the Key Role of Surface Active Sites in Water Oxidation. *The Journal of Physical Chemistry*, 119 (36), 9465–9473. doi: 10.1021/acs.jpca.5b05031
- Baquero, F., Martínez, J.-L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(3), 260-265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Byrne, C., Subramanian, G., & Pillai, S. C. (2018). Recent advances in photocatalysis for environmental applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(3), 3531-3555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.07.080>
- Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology*, 8, 1137-1144. doi:10.1111/j.1462-2920.2006.01054.x
- Carvalho, I. T., & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, 94, 736-757. doi: 10.1016/j.envint.2016.06.025
- Cevallos Cueva, N. (2016). Estudio de la incorporación de TiO₂ sobre un soporte modificado químicamente de carbón activado comercial para su uso en la degradación fotocatalítica de fenol. (Proyecto de titulación previo a la obtención

- del título de Ingeniero Químico), Escuela Politécnica Nacional, Quito. URL: <https://biblioteca.epn.edu.ec/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=45245>
- Chenchana, A., Nemamcha, A., Moumeni, H., Doña Rodríguez, J. M., Araña, J., Navío, J. A., Gonzales Días, O. & Pulido Melián, E. (2019). Photodegradation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid over TiO₂(B)/anatase nanobelts and Au-TiO₂(B)/anatase nanobelts. *Applied Surface Science*, 467-468, 1076-1087. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.10.175>
- Cubuk Demiralay, E., Koc, D., Daldal, Y. D., Alsancak, G., & Ozkan, S. A. (2014). Determination of chromatographic dissociation constants of some carbapenem group antibiotics and quantification of these compounds in human urine. *Biomedical Chromatography*, 28(5), 660-666. doi: 10.1002/bmc.3085
- Elmolla, E. S., & Chaudhuri, M. (2010). Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO₂ and UV/H₂O₂/TiO₂ photocatalysis. *Desalination*, 252(1-3), 46-52. doi: 10.1016/j.desal.2009.11.003
- Gągol, M., Przyjazny, A., & Boczkaj, G. (2018). Wastewater treatment by means of advanced oxidation processes based on cavitation – A review. *Chemical Engineering Journal*, 338, 599-627. doi: 10.1016/j.cej.2018.01.049
- Gamal El-Din, M., Ikehata, K. & Snyder, S. A. (2008). Ozonation and Advanced Oxidation Treatment of Emerging Organic Pollutants in Water and Wastewater. *Ozone: Science & Engineering*, 30(1), 21-26. doi: 10.1080/01919510701728970
- García-Segura, S., Bellotindos, L. M., Huang, Y.-H., Brillas, E., & Lu, M.-C. (2016). Fluidized-bed Fenton process as alternative wastewater treatment technology—A

review. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 67, 211-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.07.021>

Giannakis, S., Le, T.-T. M., Entenza, J. M., & Pulgarin, C. (2018). Solar photo-Fenton disinfection of 11 antibiotic-resistant bacteria (ARB) and elimination of representative AR genes. Evidence that antibiotic resistance does not imply resistance to oxidative treatment. *Water Research*, 143, 334-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.06.062>

Giraldo-Aguirre, A. L., Erazo-Erazo, E. D., Flórez-Acosta, O. A., Serna-Galvis, E. A., & Torres-Palma, R. A. (2015). TiO₂ photocatalysis applied to the degradation and antimicrobial activity removal of oxacillin: Evaluation of matrix components, experimental parameters, degradation pathways and identification of organics by-products. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 311, 95-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2015.06.021>

Gogoi, A., Mazumder, P., Kumar Tyagi, V., Tushara C., Kyoungjin A. & Kumar, M. (2017) Occurrence and Fate of Emerging Contaminants in Water Environment: A Review, *Groundwater for Sustainable Development*, 6, 169-180 <https://doi.org/10.1016/j.gsd.2017.12.009>

Gomez, S., Leal Marchena, C., Renzini, M. S., Pizzio, L., & Pierella, L. (2015). In situ generated TiO₂ over zeolitic supports as reusable photocatalysts for the degradation of dichlorvos. *Applied Catalysis B: Environmental*, 162, 167-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2014.06.047>

- Grenni, P., Ancona, V., & Barra Caracciolo, A. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchemical Journal*, 136, 25-39. doi: 10.1016/j.microc.2017.02.006
- Huang, C., Ding, Y., Chen, Y., Li, P., Zhu, S., & Shen, S. (2017). Highly efficient Zr doped-TiO₂/glass fiber photocatalyst and its performance in formaldehyde removal under visible light. *Journal of Environmental Sciences*, 60, 61-69. doi: 10.1016/j.jes.2017.06.041
- Jaime-Acuña, O. E., Villavicencio, H., Petranovskii, V., & Raymond-Herrera, O. (2016). Disperse orange 30 dye degradation by assisted plasmonic photocatalysis using Ag-CdZnSO/zeolitic matrix nanocomposites. *Catalysis Communications*, 75, 103-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2015.11.009>
- Jimeno, A., Alcalde, M. M., & Blazquez, A. (2011). Epidemic outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem-resistant producing metallo-beta-lactamase. *Revista Clínica Española*, 211(4), 187-191. doi: 10.1016/j.rce.2010.12.006
- Johnson, A. P. (2015). Surveillance of antibiotic resistance. *Philosophical transactions of the Royal Society of London B*, 370(1670), 20140080-20140080. doi: 10.1098/rstb.2014.0080
- Kanakaraju, D., Kockler, J., Motti, C. A., Glass, B. D., & Oelgemöller, M. (2015). Titanium dioxide/zeolite integrated photocatalytic adsorbents for the degradation of amoxicillin. *Applied Catalysis B: Environmental*, 166-167, 45-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2014.11.001>
- Khan, A., Sharma, D., Faheem, M., Bisht, D., & Khan, A. U. (2017). Proteomic analysis of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in response to meropenem

stress. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 8, 172-178. doi: 10.1016/j.jgar.2016.12.010

Kongthavonsakul, K., Lucksiri, A., Eakanunkul, S., Roongjang, S., Issarangoon Na Ayuthaya, S., & Oberdorfer, P. (2016). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(2), 151-157. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.025

Kosmulski, M. (2018). The pH dependent surface charging and points of zero charge. VII. Update. *Advances in Colloid and Interface Science*, 251, 115-138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.10.005>

Ley N°0. Código Orgánico del Ambiente Registro Oficial Edición Especial N° 983, Quito, Ecuador, 12 de abril de 2017

Ley N°67. Ley Orgánica del Salud Registro Oficial Edición Especial N° 423, Quito, Ecuador, 22 de diciembre de 2006

Ley N°650. Reglamento Ley Recursos Hidricos Usos y Aprovechamiento del Agua Registro Oficial Edición Especial N° 483, Quito, Ecuador, 20 de agosto de 2015

Llatance Guevara, M. L. (2017). Degradación del colorante naranja reactivo 84 en aguas sintéticas mediante fotocátalisis heterogénea con TiO₂ inmovilizado con silicona en fibra de vidrio. (Proyecto de titulación previo a la obtención del título de Ingeniero Químico), Escuela Politécnica Nacional, Quito. URL: https://biblioteca.epn.edu.ec/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=57574&shelfbrowse_itemnumber=76707

Mahmoud, W. M. M., Rastogi, T., & Kümmerer, K. (2017). Application of titanium dioxide nanoparticles as a photocatalyst for the removal of micropollutants such as

pharmaceuticals from water. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 6, 1-10. doi: 10.1016/j.cogsc.2017.04.001

Mena, A., Llatance, L., Sandoval, C., Muñoz Bisesti, F. & Vargas Jentzsch, P. (2018). Recovery of TiO₂ substrates using solar-like radiation for photocatalytic applications. 1st International Conference on Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis. Budapest, Hungary. URL: https://www.researchgate.net/publication/325858336_Recovery_of_TiO2_substrates_using_solar-like_radiation_for_photocatalytic_applications

Méndez Novelo, R. I., García Reyes, R. B., Castillo Borges, E. R., & Sauri Riancho, M. R. (2010). Tratamiento de lixiviados por oxidación Fenton. *Ingeniería e Investigación*, 30 (1), 80-85. doi: <http://www.scielo.org.co/pdf/iei/v30n1/v30n1a14.pdf>

Mirzaei, A., Chen, Z., Haghghat, F., & Yerushalmi, L. (2017). Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogenous Fenton-type processes - A review. *Chemosphere*, 174, 665-688. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.02.019

Mirzaei, R., Yunesian, M., Nasser, S., Gholami, M., Jalilzadeh, E., Shoeibi, S., & Mesdaghinia, A. (2018). Occurrence and fate of most prescribed antibiotics in different water environments of Tehran, Iran. *Science of the Total Environment*, 619-620, 446-459. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.272

Moreira, N. F. F., Sousa, J. M., Macedo, G., Ribeiro, A. R., Barreiros, L., Pedrosa, M., Faria, J. L., Pereira, M. F. R., Castro-Silva, S., Segundo, M. A., Manaia, C. M., Nunes, O. C. & Silva, A. M. T. (2016). Photocatalytic ozonation of urban wastewater and surface water using immobilized TiO₂ with LEDs: Micropollutants, antibiotic

resistance genes and estrogenic activity. *Water Research*, 94, 10-22. doi: 10.1016/j.watres.2016.02.003

Moreira, F. C., Boaventura, R. A. R., Brillas, E., & Vilar, V. J. P. (2017). Electrochemical advanced oxidation processes: A review on their application to synthetic and real wastewaters. *Applied Catalysis B: Environmental*, 202, 217-261. doi: 10.1016/j.apcatb.2016.08.037

Munson, E., Huband, M. D., Castanheira, M., Fedler, K. A., & Flamm, R. K. (2017). Determination of MIC and disk diffusion quality control guidelines for meropenem-vaborbactam, a novel carbapenem/boronic acid beta-lactamase inhibitor combination. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 90, 324-328. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.019

Muruganandham, M., Yang, J.-S., & Wu, J. J. (2007). Effect of Ultrasonic Irradiation on the Catalytic Activity and Stability of Goethite Catalyst in the Presence of H₂O₂ at Acidic Medium. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46(3), 691-698. doi: 10.1021/ie060752n

Olvera-Vargas, H., Oturan, N., Buisson, D., & Oturan, M. A. (2016). A coupled Bio-EF process for mineralization of the pharmaceuticals furosemide and ranitidine: Feasibility assessment. *Chemosphere*, 155, 606-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.04.091>.

Oromí Durich, J. (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral*, 36(10), 367-370. doi: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-10022180>

- Park, S., Baek, S., Kim, D.-W., & Lee, S. (2018). Oxygen-vacancy-modified brookite TiO₂ nanorods as visible-light-responsive photocatalysts. *Materials Letters*, 232, 146-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.08.086>
- Pastor, H. (2018, 17 de mayo). Más de 35.000 personas mueren cada año con infecciones causadas por bacterias multirresistentes. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 17(5), 1–4. Recuperado de https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-Presentacion_del_registro_de_pacientes_BMR_SEIMC.pdf
- Peleg, A. Y., & Hooper, D. C. (2010). Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine*, 362(19), 1804-1813. doi: 10.1056/NEJMra0904124
- Pinho, L. X., Azevedo, J., Miranda, S. M., Ângelo, J., Mendes, A., Vilar, V. J. P., Vasconcelos, V. & Boaventura, R. A. R. (2015). Oxidation of microcystin-LR and cylindrospermopsin by heterogeneous photocatalysis using a tubular photoreactor packed with different TiO₂ coated supports. *Chemical Engineering Journal*, 266, 100-111. doi: 10.1016/j.cej.2014.12.023
- Qi, K., Cheng, B., Yu, J., & Ho, W. (2017). A review on TiO₂-based Z-scheme photocatalysts. *Chinese Journal of Catalysis*, 38(12), 1936-1955. doi: [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(17\)62962-0](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(17)62962-0)
- Rao, S., Prestidge, C. A., Miesel, L., Sweeney, D., Shinabarger, D. L., & Boulos, R. A. (2016). Preclinical development of Ramizol, an antibiotic belonging to a new class, for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *The Journal of Antibiotics*, 69(12), 879-884. doi: 10.1038/ja.2016.45

- Richardson, S. D. (2008). Environmental Mass Spectrometry: Emerging Contaminants and Current Issues. *Analytical Chemistry*, 80(12), 4373-4402. doi: 10.1021/ac800660d
- 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.059>
- Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M. C., Michael, I. & Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Science of the Total Environment*, 447, 345-360. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032
- Rodriguez-Herrera, R., Puc, L. E. C., Sobrevilla, J. M. V., Luque, D., Cardona-Felix, C. S., Aguilar-González, C. N., & Flores-Gallegos, A. C. (2019). Chapter 36 - Enzymes in the Pharmaceutical Industry for β -Lactam Antibiotic Production. In M. Kuddus (Ed.), *Enzymes in Food Biotechnology* (pp. 627-643): Academic Press.
- 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.04.106>
- Rosenblatt-Farrell N. (2009). The landscape of antibiotic resistance. *Environmental health perspectives*, 117(6), A244-50. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702430/?report=reader>

- Salimi, M., Esrafil, A., Gholami, M., Jonidi Jafari, A., Rezaei Kalantary, R., Farzadkia, M., Kermani, M. & Sobhi, H. R. (2017). Contaminants of emerging concern: a review of new approach in AOP technologies. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(8), 414. doi: 10.1007/s10661-017-6097-x
- Scholar, E. (2007). Meropenem. In S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1-5). New York: Elsevier.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J. & Crouch, S. R. (2015). Chapter 8-Muestreo, estandarización y calibración In A. Vega Orozco (Ed), *Fundamentos de Química Analítica* (9 ed., pp. 153-195). México: Cengage Learnig.
- Silva, A. R., Martins, P. M., Teixeira, S., Carabineiro, S. A. C., Kuehn, K., Cuniberti, G., Alves, M. M., Lanceros-Mendez, S. & Pereira, L. (2016). Ciprofloxacin wastewater treated by UVA photocatalysis: contribution of irradiated TiO₂ and ZnO nanoparticles on the final toxicity as assessed by *Vibrio fischeri*. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6(98), 95494-95503. doi: 10.1039/c6ra19202e
- Soares, P. A., Batalha, M., Souza, S. M. A. G. U., Boaventura, R. A. R., & Vilar, V. J. P. (2015). Enhancement of a solar photo-Fenton reaction with ferric-organic ligands for the treatment of acrylic-textile dyeing wastewater. *Journal of Environmental Management*, 152, 120-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.01.032>
- Thomaidis, N., Bletsou, A., & Asimakopoulos, A. (2012). Emerging contaminants: A tutorial mini-review. *Global NEST Journal*, 14(1), 72-79 . doi: https://www.researchgate.net/publication/234168573_Emerging_contaminants_A_tutorial_mini-review

- Tran, N. H., Chen, H., Van Do, T., Reinhard, M., Ngo, H. H., He, Y., & Yew-Hoong Gin, K. (2016). Simultaneous analysis of multiple classes of antimicrobials in environmental water samples using SPE coupled with UHPLC-ESI-MS/MS and isotope dilution. *Talanta*, 159, 163-173. doi: 10.1016/j.talanta.2016.06.006
- USP. (2016). Meropenem para inyección. In T. U. S. P. Convention (Ed.), *United States Pharmacopeia-N39* (39 ed., Vol. III, pp. 51998-55119). Rockville: USA.
- Vardanyan, R., & Hruby, V. (2016). Chapter 30 - Antibiotics. In R. Vardanyan & V. Hruby (Eds.), *Synthesis of Best-Seller Drugs* (pp. 573-643). Boston: Academic Press.
- Vassilara, F., Galani, I., Souli, M., Papanikolaou, K., Giamarellou, H., & Papadopoulos, A. (2017). Mechanisms responsible for imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates exposed to imipenem concentrations within the mutant selection window. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(3), 276-281. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.04.005
- Villalobos Rodríguez, A. P., Díaz Ortega, M. H., Barrero Garzón, L. I., Rivera Vargas, S. M., Henríquez Iguarán, D. E., Villegas Botero, M. V., Robledo Restrepo, C. G. & Leal Castro, A. L. (2011). Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 30(6), 627-633. doi: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2011.v30n6/627-633/>
- Voloshenko-Rossin, A., Gasser, G., Cohen, K., Gun, J., Cumbal-Flores, L., Parra-Morales, W., Saravia, F., Ojeda, F. & Lev, O. (2015). Emerging pollutants in the Esmeraldas watershed in Ecuador: discharge and attenuation of emerging organic

pollutants along the San Pedro-Guayllabamba-Esmeraldas rivers. *Environmental Science Process Impacts*, 17(1), 41-53. doi: 10.1039/c4em00394b

World Health Organization. (2017, 27 febrero). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Recuperado 15 enero, 2019, de https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

Woerther, P.-L., Lepeule, R., Burdet, C., Decousser, J.-W., Ruppé, É., & Barbier, F. (2018). Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(6), 762-770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.026>

Yang, Y., Song, W., Lin, H., Wang, W., Du, L., & Xing, W. (2018). Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and meta-analysis. *Environment International*, 116, 60-73. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.011

Yokoyama, Y., Nishino, K., Matsumoto, K., Inomoto, Y., Matsuda, K., Nakamura, R. N., Yasuno, N. & Kizu, J. (2017). Dosing optimization of meropenem based on a pharmacokinetic analysis in patients receiving hemodiafiltration and an in vitro model. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 24(2), 1-7. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.005

Zhu, Y., Huo, X., Wang, C., Meng, Q., Liu, Z., Sun, H., Tan, A., Ma, X., Peng, J. & Liu, K. (2018). Organic anion transporters also mediate the drug-drug interaction between

imipenem and cilastatin. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.006>