

**REMOCIÓN DE COMPUESTOS FARMACÉUTICOS ACTIVOS
EN AGUAS RESIDUALES INDUSTRIALES, MEDIANTE UN
REACTOR ELECTROQUÍMICO DE COMPARTIMENTOS
SEPARADOS.**

***REMOVAL OF ACTIVE PHARMACEUTICAL COMPOUNDS IN
INDUSTRIAL WASTEWATER, THROUGH AN
ELECTROCHEMICAL REACTOR OF SEPARATE
COMPARTMENTS.***

***REMOÇÃO DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS ATIVOS EM
ÁGUAS RESIDUAIS INDUSTRIAIS, ATRAVÉS DE UM REATOR
ELETROQUÍMICO DE COMPARTIMENTOS SEPARADOS.***

Mario Fernando Medina Sandoval¹, Henry Reyes Pineda²

¹ Ingeniero Ambiental. Universidad del Cauca. Candidato a Magister en Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente. Universidad de Manizales. Correo: mariomedina9090@gmail.com

² PhD Ingeniería Química. Docente investigador Maestría en Desarrollo Sostenible y Medio Ambiente. Universidad de Manizales. Correo: hreyes@umanizales.eu.co

RESUMEN.

Los contaminantes emergentes de la industria farmacéutica, principalmente los antibióticos, a pesar de que llevan décadas ingresando al ambiente, no se tiene un amplio conocimiento sobre las consecuencias y cantidad de ellos que permanecen en los diferentes ecosistemas. De igual manera, este tipo de contaminantes no se encuentran regulados ni son considerados para su eliminación en los sistemas de tratamiento de aguas residuales convencionales.

El principal impacto ambiental de los antibióticos, consiste en la generación de resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA), por lo cual, es de gran interés por parte de la comunidad científica la eliminación de estos contaminantes que aún se encuentran invisibles ante las autoridades ambientales. La RBA podría ocasionar que los antibióticos que se usan actualmente no sean efectivos para el tratamiento de enfermedades ocasionadas por microorganismos que hayan adquirido dicha resistencia.

Por lo tanto, en este proyecto de investigación se planteó el diseño e implementación de un reactor electroquímico de dos compartimentos a escala experimental, como alternativa para el tratamiento de las aguas residuales y la remoción de contaminantes emergentes, como la Azitromicina, buscando evaluar la viabilidad de su remoción de dichas aguas provenientes del proceso de fabricación del medicamento en su presentación de 500 mg tabletas recubiertas, con el objetivo de contribuir al desarrollo sostenible, aportando a los objetivos tres “Salud y bienestar” y seis “Agua Limpia y Saneamiento Básico”.

ABSTRACT.

The Emergent Contaminants from the Pharmaceutical Industry, mainly antibiotics, have been entering into the environment, however, the knowledge about their consequences and quantities of them that remain in the diverse ecosystems. In the same way, this type of pollutants are not being regulated or even considered their removal in the conventional wastewater treatment systems.

The main environmental impact of the antibiotics consists in the increasing the Bacterial Resistance to Antibiotics (BRA), whereby, is of great interest by the scientific community the elimination of this pollutants that are still invisible to environmental authorities. The BRA could make the antibiotics used now not effective in treating diseases caused by microorganisms that already have resistance to antibiotics.

Thus, in this project has been planned the design and implementation of an Electrochemical Reactor with separated compartments, as an alternative for the waste water treatment of emergent contaminants, like the azithromycin, to assess the feasibility of removal from the effluent of the waste water of the manufacturing process of this antibiotic in their presentation of 500 mg coated tablet. With the aim to contribute to the Sustainable Development, in their objectives three “Good Health and Well-being” and six “Clean Water and Sanitation”.

RESUMO.

Os contaminantes emergentes da indústria farmacêutica, principalmente os antibióticos, mesmo que estejam ingressando há décadas no meio ambiente, ainda não existe um conhecimento amplo sobre a quantidade já inserida e as consequências nos diferentes ecossistemas. De igual maneira, esse tipo de contaminantes não estão regulamentados e sua eliminação nas águas residuais convencionais é, muitas vezes, desconsiderada.

Considerando que o impacto principal dos antibióticos se descreve como a geração da resistência bacteriana de antibióticos (RBA), é de grande interesse para a comunidade científica e de saúde encaminhar processos de remoção desses contaminantes, ainda invisíveis, para as autoridades ambientais.

Assim, neste projeto foi planejada a concepção e implantação de um Reator Eletroquímico com compartimentos separados, como alternativa para o tratamento de águas residuais de contaminantes emergentes, como a azitromicina, para avaliar a viabilidade de remoção do efluente das águas residuais de o processo de fabricação desse antibiótico em sua apresentação de comprimido revestido de 500 mg. Com o intuito de contribuir para o Desenvolvimento Sustentável, nos seus objetivos três “Boa Saúde e Bem-estar” e seis “Água Limpa e Saneamento”.

PALABRAS CLAVE.

Contaminantes emergentes, antibióticos, reactor electroquímico, remoción contaminantes, ultravioleta visible, desarrollo sostenible.

KEYWORDS.

Emergent contaminants, antibiotics, electrochemical reactor, pollutants removal, visible ultraviolet, sustainable development.

PALAVRAS-CHAVE

Contaminantes emergentes, antibióticos, reator eletroquímico, remoção de poluentes, ultravioleta visível, desenvolvimento sustentável.

INTRODUCCIÓN.

Los Contaminantes Emergentes (CE), son aquellos que se originan a partir del uso de una gran variedad de productos de uso diario tanto por los seres humanos como por animales, tales como medicamentos y productos de cuidado personal. En las últimas décadas ha aumentado la preocupación de ambientalistas y la comunidad científica debido al riesgo que éstos contaminantes representan para el ambiente. (Boxal et al, 2003)

Los contaminantes emergentes corresponden en la mayoría de los casos a los contaminantes no regulados, que pueden ser candidatos para la futura regulación en función de la investigación sobre sus efectos potenciales para la salud y el monitoreo de datos en cuanto a su presencia. (Barceló, 2003). Una de las principales fuentes de contaminantes emergentes son las aguas residuales que no reciben ningún tratamiento y los efluentes de plantas de tratamiento que no fueron diseñados para tratar este tipo de contaminantes; por lo que una alta

proporción de estos compuestos y sus metabolitos no sufren ningún cambio y entran con una gran toxicidad al medio acuático, como acuíferos y sistemas marinos entre otros (Dougherty et al, 2010). A nivel general y a escala global, los sistemas de tratamiento de aguas residuales convencionales están diseñados principalmente para la remoción de patógenos, materia orgánica e inorgánica, mas no para la remoción de los diferentes y modernos compuestos químicos. (Melvin and Leusch, 2016)

Los antibióticos, como CE de la industria farmacéutica, son introducidos al ambiente, específicamente a ecosistemas acuáticos, por diferentes vías, tales como: descargas de aguas residuales municipales e industriales, criaderos de animales, lixiviados de rellenos sanitarios, por la disposición directa inadecuada de compuestos farmacéuticos, entre ellos de antibióticos, así como también desde los drenajes de campos de agricultura que contienen heces de ganado, lagunas de acuicultura y de centros urbanos, entre otros (Figura 1). (Ben et al, 2019)

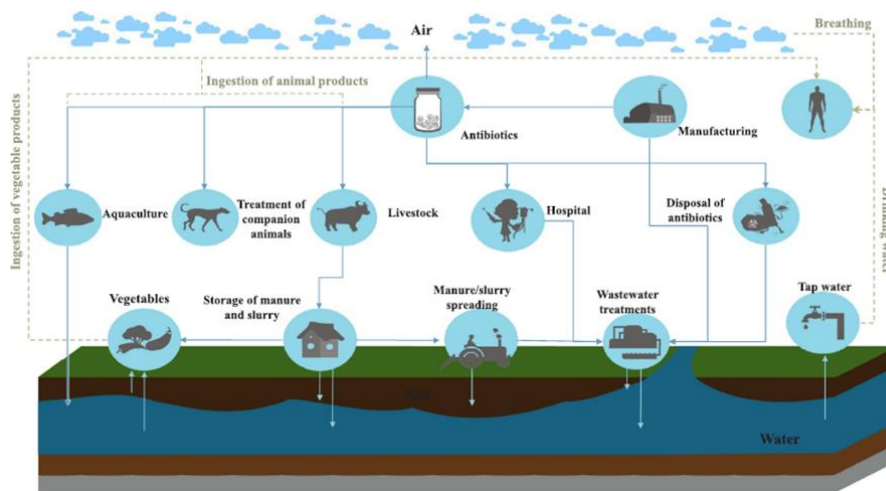


Figura 1 Exposición humana a la resistencia de los antibióticos asociada con los residuos de antibióticos en el ambiente. (Ben et al, 2019)

Los CE generan de momento grandes incógnitas sobre sus impactos ambientales a corto, mediano o largo plazo, sin embargo, existen muchas hipótesis que los antibióticos son los que mayor preocupación generan (Barceló, 2003).

Los antibióticos en el ambiente, impactan negativamente los cuerpos de agua superficiales y son principales generadores de la Resistencia Bacteriana a los Antibióticos (RBA) la cual se constituye en el principal impacto ambiental de los contaminantes emergentes de la industria farmacéutica. (Quijano, 2016). De hecho, existen estudios demuestran que hay una clara asociación entre el número de farmacéuticos usados en el ambiente y los niveles de API en los cuerpos de agua receptores, en el rango de concentración de API de 100 ng/L en aguas superficiales y subterráneas de 50 ng/L en agua potable. (World Health Organization (WHO), 2011)

Los antibióticos son contaminantes ambientales emergentes, y debido al uso excesivo e inadecuado, la prevalencia y persistencia de los antibióticos ha sido un problema de preocupación global. Sin embargo, el 70% - 90% de los antibióticos son excretados sin tratamiento alguno o en metabolitos activos. (Masse et al., 2014)

Los residuos de antibióticos en el ambiente fueron potencialmente serias amenazas para la salud humana y para los ecosistemas. (Fedaku et al., 2019) y llevaron a la generación y propagación de genes y bacterias resistentes a los antibióticos, los cuales podrían transferirse a patógenos y transmitirse del ambiente natural a cuerpos humanos (Perry and Wright, 2013), causando amenazas más graves

El presente proyecto de investigación se llevó a cabo en las instalaciones de una planta de

fabricación de fármacos, en donde se produjeron en el año 2019 alrededor de 79 millones de unidades de fármacos. Este sitio de producción, principalmente de medicamentos genéricos, cuenta con un portafolio de más de 200 productos farmacéuticos en sus diferentes formas y concentraciones, entre ellos antibióticos, analgésicos, antipiréticos, vitaminas, entre otros.

Teniendo en cuenta el impacto ambiental negativo que ocasionan los antibióticos, se seleccionó la Azitromicina como contaminante emergente a estudiar, dado que este compuesto farmacéutico fue el antibiótico que en mayor proporción se produjo en el año 2019 en este lugar; tan solo de Azitromicina, en todas sus presentaciones farmacéuticas, se produjeron 2.205.614 unidades, lo que corresponde al 2,78% de toda la producción, lo cual es un indicativo del consumo elevado por parte de la población colombiana.

Además, La azitromicina es un antimicrobiano de la familia de los macrólidos cuya actividad bacteriostática consiste en inhibir la síntesis proteica de las bacterias, al unirse al ribosoma de las mismas. Es eficaz frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp*, y patógenos responsables de la neumonía atípica como *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Presenta buena actividad in vitro frente a *Haemophilus influenzae*, pero aplicando criterios de farmacocinética y farmacodinámica la sensibilidad es muy baja, por lo que no es un fármaco de primera elección en infecciones causadas por este microorganismo. (Zuckerman, 2004). Este antibiótico, debido a su forma de administración de 3 a 5 días con dosis únicas, además de ser mejor tolerada que otros macrólidos como la eritromicina o

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

claritromicina, se ha convertido en el macrólido más usado en nuestro medio en el momento actual. (Suárez, s.f.)

Sin embargo, los macrólidos son el tipo de antibióticos a los cuales se les considera que cuentan con una gran capacidad para inducir el desarrollo de la resistencia adquirida en patógenos Gram positivos y Gram negativos. Las tasas de resistencia están en relación con el alto consumo de estos antibióticos. (Tramper-Stranders et al, 2007).

Debido al alto consumo de antibióticos en Colombia y a nivel mundial, la remoción de ingredientes farmacéuticos activos, de las aguas residuales de la industria farmacéutica, tiene como objetivo contribuir al desarrollo sostenible, buscando garantizar unos adecuados procesos de saneamiento de las aguas residuales de esta industria, que generan contaminantes emergentes y alcanzan cuerpos de agua superficiales a través de las descargas de sus efluentes. Por lo anterior este proyecto se encuentra dentro del objetivo del desarrollo sostenible número seis "Agua Limpia y Saneamiento Básico"

De igual manera, el hecho de remover la presencia de antibióticos en las aguas residuales efluentes, garantizará que los microorganismos presentes en las fuentes de agua receptora no desarrollen la resistencia bacteriana a los antibióticos RBA y de esta manera no se afecte la salud de las personas que hacen uso de este recurso hídrico para su consumo o para la agricultura, ganadería o acuicultura, entre otros. Por lo tanto, también este proyecto se encuentra dentro del objetivo de desarrollo sostenible número tres "Salud y bienestar".

"La Salud está en la base del desarrollo sostenible. La salud está en la base del bienestar y es vital para todas las demás cosas que nos importan. La salud no solamente

significa que los niños sobrevivan a las enfermedades, sino también que se desarrollen, aprendan, salgan adelante en la escuela y entren en la población activa. También hace que esta mano de obra sea más productiva. En este sentido, la salud potencia la capacidad de una comunidad para desarrollar capital humano, realizar actividades económicas y atraer inversiones." (Sachs, 2014)

Por lo tanto, este trabajo de investigación, se realizó dentro del marco del desarrollo sostenible y tuvo como objetivo determinar la viabilidad de la remoción del compuesto farmacéutico Azitromicina, de las aguas residuales del proceso de lavado de los equipos de manufactura del antibiótico Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas, utilizando un reactor electroquímico de compartimentos separados.

MÉTODO.

Para el desarrollo de la investigación, se realizó una toma de muestra puntual, de las aguas residuales efluentes del proceso de lavado de los equipos de manufactura del producto Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas, se analizaron parámetros fisicoquímicos a la muestra, se utilizó la técnica instrumental Espectroscopia ultravioleta-visible para analizar el comportamiento de la Azitromicina antes y después de ser llevados para su tratamiento al reactor electroquímico de dos compartimentos.

Para determinar la viabilidad de la remoción o recuperación de estos contaminantes emergentes, particularmente para este proyecto, Azitromicina, se empleará un reactor electroquímico de dos compartimentos, en el cual se utilizan membranas o separadores cerámicos, como medio de separación para una gran variedad

de procesos. El inconveniente principal de este tipo de membranas es su elevado costo y su inestabilidad en medios fuertemente ácidos o básicos, así como ante la radiación y frente a la presencia de agentes oxidantes (ElSourougy et al., 1997)

Para realizar el tratamiento de las aguas residuales efluentes del proceso de lavado de los equipos de producción de la Azitromicina, se realizaron pruebas a escala piloto utilizando un reactor electroquímico de compartimentos separados, inyectando una solución trazadora de NaCl en el compartimento catódico, determinándose la conductividad a la entrada y a la salida del reactor, describiendo con ello un modelo matemático del comportamiento hidrodinámico, para determinar parámetros característicos de diseño, mediante la distribución de tiempos de residencia (DTR) y así aplicarlo para la recuperación de dichos compuestos farmacéuticos, operando el equipo a intensidad constante (modo galvanostático) y a potencial constante (modo potencioestático), con el objetivo de determinar la viabilidad de remoción de estos CE de las aguas residuales generadas en los núcleos de producción de esta planta de la industria farmacéutica.

Diseño del reactor Electroquímico.

Se estudió el comportamiento de un reactor electroquímico de dos compartimentos, separados por un separador cerámico, se determinó el régimen del fluido que lo caracteriza, mediante la obtención de la distribución de tiempos de residencia (DTR), el cual es fundamental para seleccionar las mejores condiciones hidrodinámicas cuando se desee realizar un escalado a nivel piloto e industrial.

Conocer la distribución del electrolito en un reactor electroquímico es de gran

importancia, ya que puede influir en la distribución de corriente, la cual es uno de los parámetros que más influye en el escalado de los reactores electroquímicos, que deben ser lo más uniforme posible (Pérez-Herranz V., 1997).

Los métodos para determinar la DTR son el método de flujo y el método de muestras múltiples. En el primer método se mide la conductividad a su paso a través del punto de medida, en el segundo método se recoge la conductividad en una serie de pequeños vasos y se determina la cantidad existente en cada uno de ellos. (Doherty T., 1996.) (Scott-Fogler, 1999), (Hasson D., 2007). En la Figura 2 se observa el esquema general del montaje experimental.

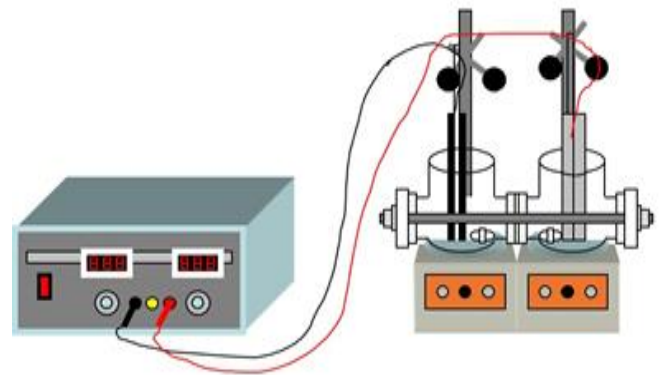


Figura 2 Esquema montaje experimental

Montaje Experimental

El montaje experimental posee dos tanques de almacenamiento de las soluciones de trabajo, una de las cuales corresponde a una solución de NaCl 0.1 M para las experiencias de determinación de la distribución de tiempos de residencia, la otra solución corresponde a la muestra procedente de aguas residuales del proceso de lavado de los equipos de manufactura el sitio de fabricación de la industria farmacéutica (solución problema), que se alimenta en el compartimento de oxidación del reactor, y de

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

una solución de H_2SO_4 0,1 M que se alimenta en el compartimento catódico.

El reactor electroquímico de compartimentos separados a nivel experimental, consistió en dos vasos de vidrio con capacidad de 250 ml, los cuales se utilizan como compartimento catódico y compartimento anódico. En el compartimento anódico, se introduce la solución que contiene el agua residual con Azitromicina y en el compartimento catódico, una solución de H_2SO_4 0.1 M.

Como ánodo se utilizó un electrodo de Plomo-estaño, y como cátodo un electrodo de grafito; además se introdujo un separador cerámico para evitar que se mezclaran las sustancias, logrando así, que dicho separador que actúe como barrera y exista una difusión de iones entre los compartimentos y posteriormente se conectó este montaje a un potencióstato Gamry (Figura 3).



Figura 3 Esquema general Reactor Electroquímico de compartimentos separados

Toma de muestras de aguas residuales.

La toma de las muestras se llevó a cabo en las instalaciones de una planta de fabricación de

medicamentos, durante el proceso de lavado del equipo Mezclador en V de 600 Kg, posterior a la etapa de lubricación, la cual es el número 17 en el diagrama de flujo del proceso productivo, del antibiótico Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas.

Se realizó la toma de la muestra de tipo puntual (Figura 4), en donde se obtuvieron 2 litros de la solución problema en recipientes plásticos de 1 litro cada una, las cuales posteriormente se almacenaron en un lugar oscuro, para que la muestra no fueran alcanzadas por la luz solar y pudiese alterar las condiciones de la misma.



Figura 4 Toma de muestra de las aguas residuales del proceso de fabricación de la Azitromicina 500 mg Tab.

De acuerdo con el diagrama del proceso de manufactura de la azitromicina (figura 5), la muestra de aguas residuales se llevó a cabo en la etapa de lubricación (17) de este mismo diagrama de flujo, en donde la mezcla ya contenía los componentes, mostrados en el cuadro 1.

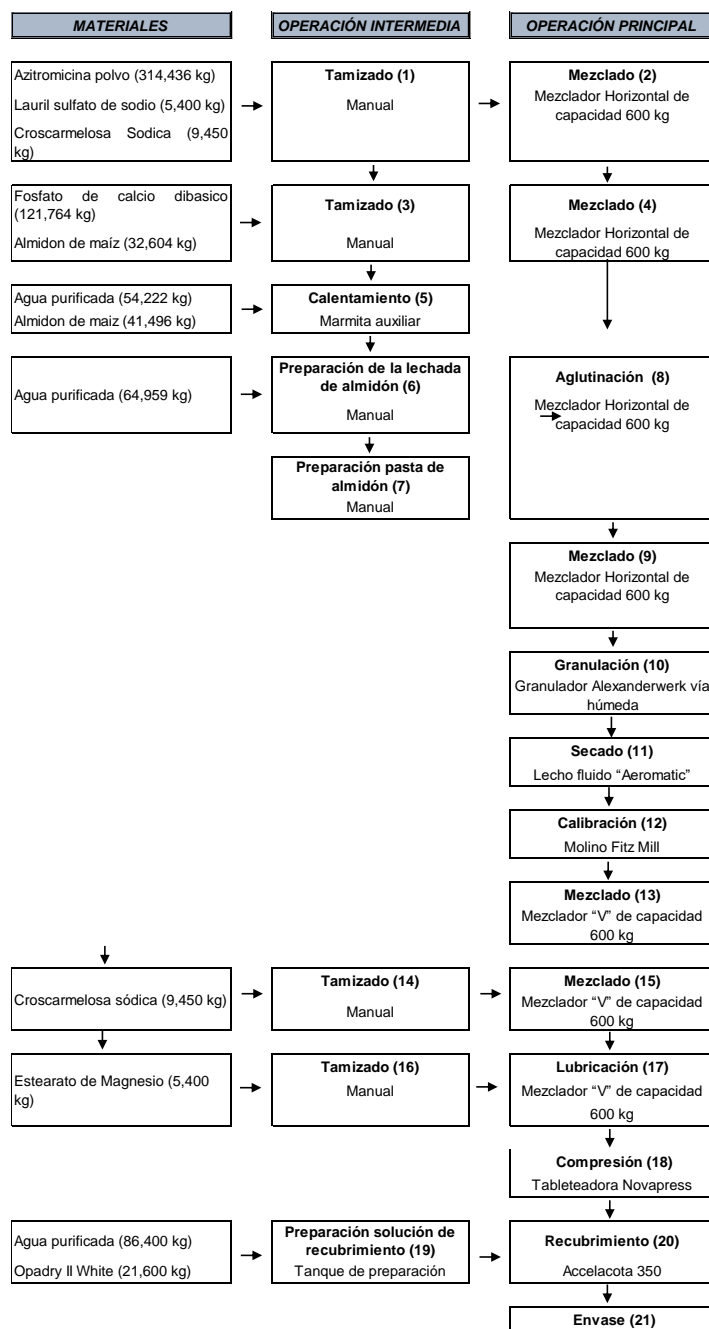


Figura 5 Diagrama producción de Azitromicina

INGREDIENTE O EXCIPIENTE	CANTIDAD (Kg)
* AZITROMICINA POLVO	314,436
LAURIL SULFATO DE SODIO	5,4
CROSCARMELOSA SÓDICA	9,45
FOSFATO DE CALCIO DIBASICO	121,764
ALMIDON DE MAIZ	32,604
AGUA PURIFICADA	54,222
ALMIDON DE MAIZ	41,496

AGUA PURIFICADA	64,959
CROSCARMELOSA SÓDICA	9,45
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,4

Cuadro 1 Componentes presentes en la etapa de lubricación, donde se tomó la muestra

Análisis y cuantificación de la muestra

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

A la muestra de aguas residuales tomada del efluente del proceso de lavado se le realizó el análisis fisicoquímico parámetros como pH, conductividad, sólidos totales, alcalinidad total, cloruros, dureza total, nitritos, nitratos, hierro total, sulfatos, carbón orgánico total, antes y después de su tratamiento en el reactor electroquímico.

De igual manera, se utilizó la espectrofotometría por Ultravioleta Visible para realizar la muestra problema del proceso de lavado de la Azitromicina, antes y después de su paso por el reactor electroquímico para evaluar la viabilidad de la remoción de los contaminantes emergentes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Diseño del reactor Electroquímico

En este proyecto se planteó diseñar un reactor electroquímico de dos compartimentos de a nivel experimental, que funcione como un sistema de tratamiento para la remoción o recuperación de compuestos farmacéuticos residuales que son descargados al ambiente por medio de las aguas residuales efluentes la planta industrial del sector farmacéutico de la cual se tomaron las muestras objeto de estudio.

Determinación de la Distribución de Tiempos de Residencia, DTR.

En la Figura 6, se representa la evolución de la conductividad a la entrada y a la salida del reactor frente al tiempo para un caudal de 20 L/h cuando se utilizan como promotores de turbulencia bolas de vidrio de 5 mm de diámetro. Puede comprobarse que tanto la curva a la entrada como a la salida tienen una forma Gaussiana y que las curvas no son simétricas. Además la curva correspondiente a la salida es menos simétrica que la de la entrada y presenta una ligera cola indicativa de que dentro del reactor se produce un cierto grado de dispersión.

Además, como puede comprobarse el área que hay debajo de cada una de las curvas es la misma, por lo que puede concluirse que toda la solución trazadora introducida sale en el tiempo que dura la experiencia y no existen fenómenos de recirculación interna, al obtenerse un único pico a la salida.

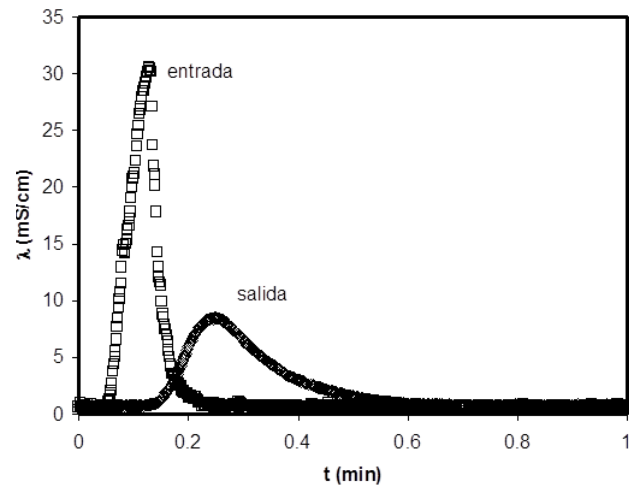


Figura 6 Variación de la conductividad con el tiempo a la entrada y a la salida del reactor. $Q = 20$ L/h

Con el fin de desarrollar un modelo para el comportamiento del reactor y estimar los parámetros característicos del mismo, se trabajó con la conductividad normalizada tanto a la entrada como a la salida, que se calculó de la siguiente forma:

$$\lambda_{norm} = \frac{\lambda - \lambda_0}{\int_0^t (\lambda - \lambda_0) dt} \quad (1)$$

Donde λ es el valor de la conductividad a la entrada o a la salida en cualquier instante y λ_0 es el valor de la conductividad inicial de la solución. Operando de esta forma, la curva de salida se corresponderá con la curva E , o curva de distribución de tiempos de residencia y se cumple que:

$$\int_0^t E dt = 1 \quad (2)$$

En estas condiciones la ecuación característica del comportamiento hidrodinámico del reactor, se resuelve mediante la siguiente expresión:

$$E_{\theta} = \frac{1}{\sqrt{4\pi(D/vL)}} \exp\left[-\frac{(1-\theta)^2}{4(D/vL)}\right] \quad (3)$$

Esta ecuación representa una familia de curvas de distribución normal de error de Gauss que se representan en la figura 7. Aquí se observa que el único parámetro de esta curva es D/vL . El modo de evaluar este parámetro es a partir de una curva experimental de los siguientes modos: calculando la varianza, midiendo la altura máxima, midiendo el ancho entre los puntos de inflexión, o determinando el ancho que le corresponde al 68% del área.

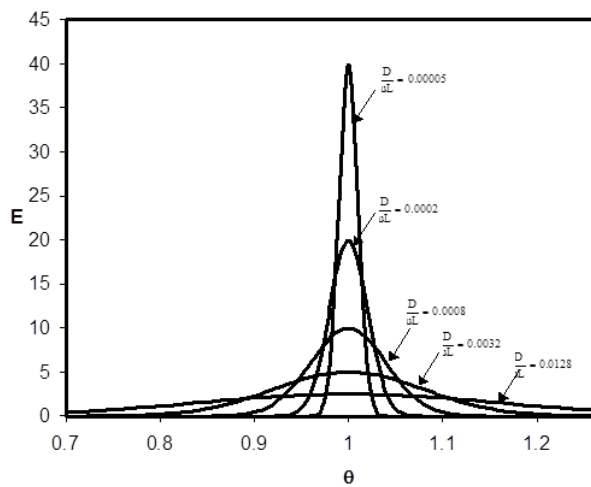


Figura 7 Desviaciones dispersión pequeña $D/vL > 0.01$.

Para encontrar un modelo matemático sobre el comportamiento del reactor se partió considerando que la entrada provocada es un impulso ideal y se ha intentado ajustar la salida a la ecuación (3) en el caso de que la dispersión fuera pequeña. Es necesario determinar primero el tiempo medio de residencia, (t_m), y la varianza, (σ^2), según las ecuaciones:

$$t_m = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot (\lambda - \lambda_0) dt}{\int_0^{\infty} (\lambda - \lambda_0) dt} \quad (4)$$

$$\sigma^2 = \frac{\int_0^{\infty} t^2 (\lambda - \lambda_0) dt}{\int_0^{\infty} (\lambda - \lambda_0) dt} - t_m^2 \quad (5)$$

Donde las integrales se evaluaron de forma numérica.

Los valores obtenidos para ambos parámetros y para los datos presentados en la figura 6 y 7 fueron los siguientes:

$$t_m = 0.3046 \text{ min}$$

$$\sigma^2 = 0.013$$

En la figura 8 se representan los datos experimentales junto con los resultados obtenidos al aplicar la ecuación (3). Puede comprobarse que en este caso los valores de la curva E obtenidos por aplicación del modelo teórico se aproxima más a los datos experimentales, pero las diferencias todavía son importantes.

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

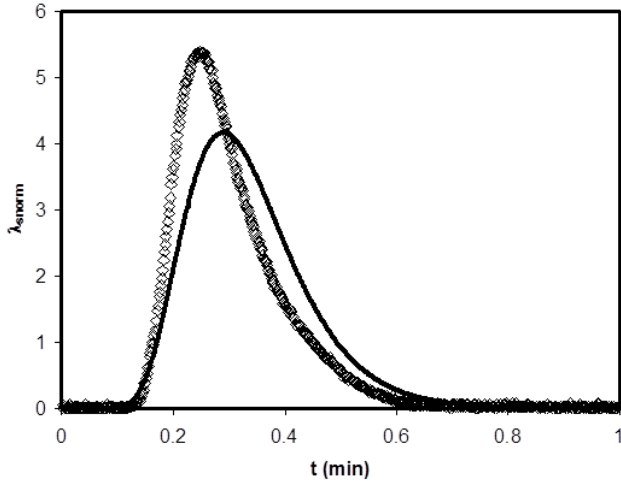


Figura 8 Variación de la conductividad normalizada con el tiempo a la salida del reactor. Curva E. Q = 20 L/h

Así, para encontrar los parámetros característicos del comportamiento del reactor se resolvió de forma numérica la ecuación diferencial (6) sometida a las condiciones de contorno que corresponden a un reactor cerrado. Para resolver dichas ecuaciones se discretizan de la siguiente forma:

$$t_m \frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{Pe} \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \frac{\partial C}{\partial x} \quad (6)$$

Donde $t_m = L/V$ y $Pe = LV/D$

Donde se asume que trabajar con concentraciones es equivalente a trabajar con conductividad normalizada, ya que en las condiciones de trabajo, la conductividad de la solución es directamente proporcional a la concentración.

La solución numérica de estas ecuaciones se resuelve por el método de diferencias finitas. Las derivadas parciales en el espacio y en el tiempo son discretizadas siguiendo el método de diferencias centrales:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} \quad (7)$$

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{2\Delta x} \quad (8)$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta x^2} \quad (9)$$

En donde i es el índice de la posición en el reactor, j es el índice de la evolución del tiempo, C_i es la concentración que corresponde a la posición i , Δx es el incremento en la distancia lineal, y Δt es el incremento del tiempo.

Por lo tanto:

$$\frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta t} = \frac{1}{Pe} \frac{C_{i+1}^{j+1} - 2C_i^{j+1} + C_{i-1}^{j+1}}{\Delta x^2} - \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{2\Delta x} \quad (10)$$

Para resolver la ecuación diferencial se ha utilizado un Δt que coincide con el tiempo de muestreo de cada experiencia y que es del orden de 0.002 minutos, mientras que el valor de Δx es de 0.01, ya que se ha comprobado que utilizar valores más pequeños no mejora el resultado, y alarga excesivamente el proceso de cálculo.

Para determinar los parámetros característicos de la DTR del reactor, t_m y D/VL se realizó un ajuste de regresión no lineal mediante el método de Levenberg-Marquardt, entre los datos experimentales y los calculados mediante la solución de la ecuación diferencial (11) sometida a las condiciones de contorno y teniendo en cuenta los datos de la conductividad de entrada en cada caso. Para ello se operó de la siguiente forma:

1. Suponer unos valores iniciales de t_m y D/VL

2. Resolver la ecuación diferencial para obtener la conductividad normalizada a la salida.
3. Comparar los valores obtenidos, con los experimentales.
4. Repetir todo el proceso hasta conseguir el mejor ajuste de regresión no lineal siguiendo el método de Levenberg-Marquardt.

$$C_0^{j+1} = C_2^{j+1} - 2\Delta x Pe C_1^{j+1} + 2\Delta x Pe C_{in}^{j+1} \quad (11)$$

Procediendo de esta forma y a un caudal de 20 L/h se obtienen los siguientes valores de t_m y $D/\gamma L$:

$$t_m = 0.1426$$

$$D/\gamma L = 0.1137$$

Con estos valores y resolviendo la ecuación diferencial (6) se obtienen los resultados que se presentan en la figura 9 donde se compara la solución obtenida con los datos experimentales para un caudal de 20 L.h⁻¹ y utilizando promotores de vidrio de 5 mm de diámetro medio puede comprobarse que ahora el modelo se ajusta perfectamente a los datos experimentales.

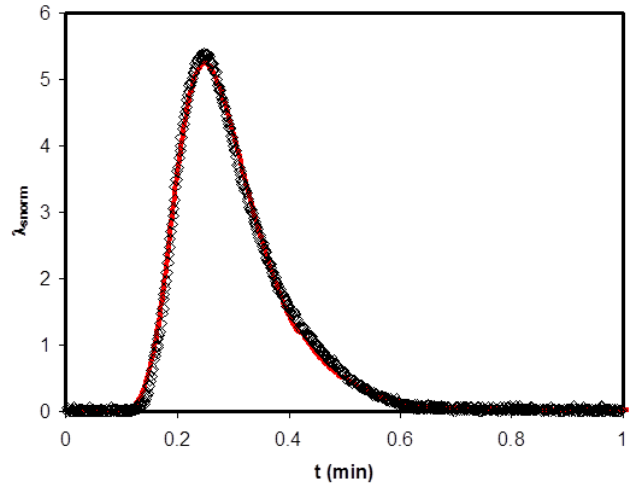


Figura 9 Variación de la conductividad normalizada con el tiempo a la salida del reactor. Curva E. Q = 20 L/h

Al conocer el comportamiento hidrodinámico del reactor electroquímico de dos compartimentos, se procedió a pasar por el reactor electroquímico de compartimentos separados, las muestras de aguas residuales provenientes del lavado del equipo Mezclador en V600, durante la fabricación del antibiótico de la azitromicina.

Caracterización de las aguas residuales

A la muestra de aguas residuales tomada del efluente del proceso de lavado se realizó un análisis fisicoquímico. (Cuadro 2).

Parámetro	Resultado	Método
pH	8,6	Potenciómetro
Conductividad	343 $\mu\text{s}/\text{cm}$	Electrométrico
Sólidos totales	3,773 mg/L	Gravimétrico
Alcalinidad Total	287 mg CaCO_3/L	Volumétrico

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

Cloruros	60 mg Cl/L	Volumétrico
Dureza total	203 mg CaCO ₃ /L	Volumétrico
Nitritos	1,752 mg NO ₂ /L	Espectrofotométrico
Nitratos	77,273 mg NO ₃ /L	Espectrofotométrico
Hierro total	2,754 mg Fe/L	Espectrofotométrico
Sulfatos	99,5 mg SO ₄ /L	Espectrofotométrico
Carbono Orgánico Total	1030 mg/L	TOC

Cuadro 2. Parámetros fisicoquímicos a la muestra inicial.

El valor del pH obtenido en la muestra tomada, no indica que ésta posee características de alcalinidad leve, por lo tanto en este rango de pH, según la literatura, no existe riesgo alguno para el crecimiento microbiológico. El valor obtenido se encuentra demasiado próximo al rango de pH entre 6,5 y 8,5 en donde es adecuado para el desarrollo de la mayoría de la vida biológica (Romero, 1999). Este resultado de pH alcalino está en línea con el valor obtenido de alcalinidad, el cual se encuentra en un valor superior a los valores característicos de las aguas residuales domésticas (50 – 200 mg/L CaCO₃)

El valor del carbono orgánico total encontrado en la muestra sin tratamiento, nos indica una cantidad importante carbono en esta, lo cual representa una gran presencia de materia orgánica en el agua, que a la larga se convierte en sustrato para los microorganismos. Las aguas residuales domésticas generalmente arrojan valores de COT entre 80 – 290 mg/L. (Romero, 1999)

La conductividad de la muestra se puede considerar como baja, en comparación a las aguas residuales comunes o urbanas, sin embargo la conductividad presente en la

muestra determina su viabilidad para que ésta fuera tratada en el reactor electroquímico y se genere el rompimiento de los enlaces de carbono presentes en la muestra.

La presencia de nitritos y nitratos en la muestra también nos indica los microorganismos tienen ahí un sustrato importante para su desarrollo.

Los resultados obtenidos de estos parámetros fisicoquímicos demuestran la importancia de la remoción de los ingredientes activos de las aguas residuales de la industria farmacéutica, puesto que de lo contrario, los microorganismos que puedan subsistir a este medio lograrán adquirir RBA y el tratamiento de enfermedades e infecciones que contengan este tipo de microorganismos resistentes a los antibióticos será un reto para la comunidad médica, además de generar sobrecostos en los tratamientos médicos, ya que debido a los limitados índices de remoción de las plantas de tratamiento de aguas residuales, grandes cantidades de antibióticos han sido transferidos desde los efluentes hacia las aguas superficiales, aguas subterráneas, e incluso el agua potable. (Jurado et al., 2019)

Comportamiento de la muestra en el reactor.

Se tomaron 200 ml de la muestra, que contiene principalmente el compuesto emergente Azitromicina. Para el análisis y cuantificación en el reactor electroquímico, se tomó 50 ml de muestra problema, la cual se introdujo en el compartimento anódico y en el compartimento catódico, se tomaron 50 ml de H₂SO₄ 0.1 M. Inicialmente, se observó la presencia de sólidos suspendidos, debido principalmente a sales formadas durante el proceso.

Posteriormente el reactor electroquímico, se conectó al potencióstato, operando a una intensidad constante de 1.5 y 2.5 A (Amperios), garantizando la cinética del proceso, que obedece a una de primer orden. La duración de cada ensayo fue de cuatro horas.

En la figura 10, a medida que transcurre el tiempo, puede observarse, que el potencial va disminuyendo de forma gradual, hasta alcanzar un potencial constante, observando que el compartimento anódico, se va decolorando de forma gradual y precipitándose una sustancia sólida, formada principalmente por sales.

La disminución del potencial, es debido principalmente a la reducción de las sustancias emergentes que contienen metales.

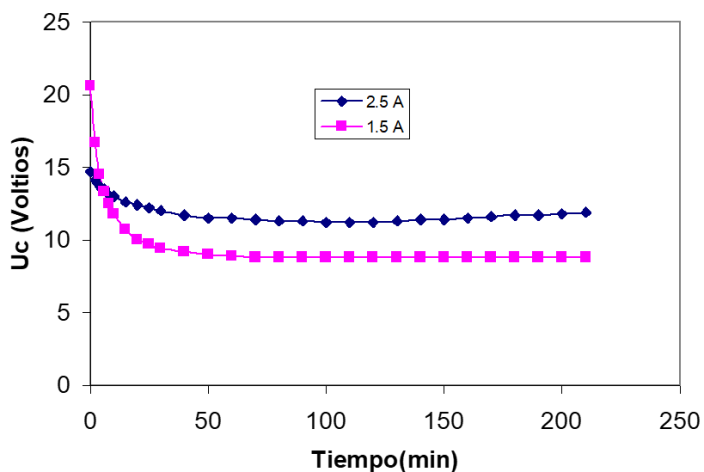


Figura 10 Comportamiento del potencial electroquímico con respecto al tiempo a 1.5 A y 2.5 A

Para calcular la cantidad de compuesto emergente que se puede recuperar (Azitromicina), se determina el grado de conversión, se utiliza la siguiente ecuación:

$$X(t) = \frac{C_0 - C(t)}{C_0} * 100 \quad (12)$$

En donde X, es el grado de conversión, medido en porcentaje, Co la concentración inicial de la muestra con Azitromicina en ppm,

Co = 34 ppm, y C(t) es la variación de la concentración en un tiempo t.

En la Figura 11, se muestra la variación del grado de conversión frente al tiempo.

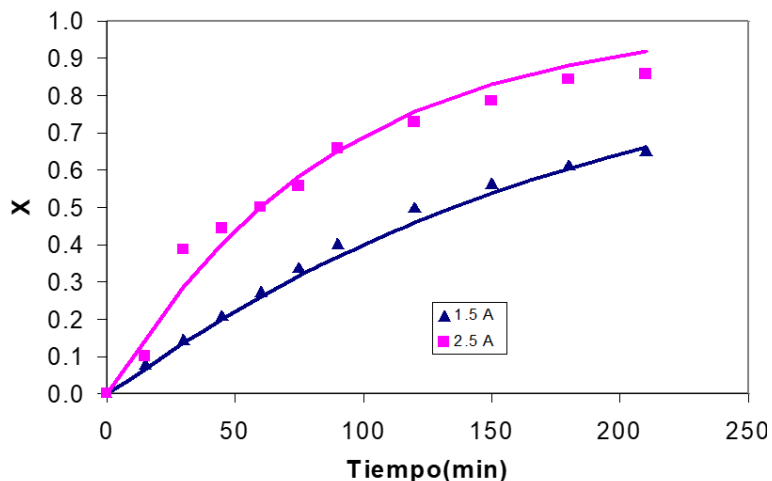


Figura 11 Evolución del grado de conversión frente al tiempo

Tal como se observa, el comportamiento es exponencial, lográndose un grado de conversión mayor, cuando se trabaja el reactor electroquímico a una intensidad de 2.5 A, siendo cercano al 90 %, lo cual es un indicativo de la remoción que se puede tener de la Azitromicina, a medida que aumenta la intensidad de trabajo.

De igual forma, otra muestra de la misma agua residual, fue analizada por Ultravioleta Violeta visible. Dada la falta de color en la sustancia, se realiza la medición en la región ultravioleta, se tiene como referencia la parte de la molécula correspondiente al doble enlace carbono oxígeno y el par electrónico correspondiente al oxígeno que permite ampliar la conjugación, tal como se muestra en la Figura 12.

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

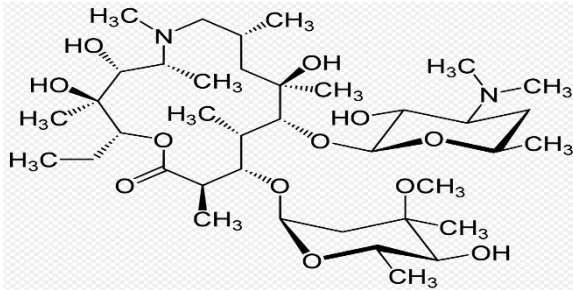


Figura 12 Fórmula estructural de la azitromicina.

De la literatura, se tiene que para las sustancias cromóforas, como lo es la Azitromicina que contiene el grupo funcional RCOOR+, con: una longitud de onda máxima de 205 nm.

Mientras tanto, en la Figura 13, se muestra Espectro de la Azitromicina, observándose el pico representativo a una longitud de onda cercana a los 2000 nm.

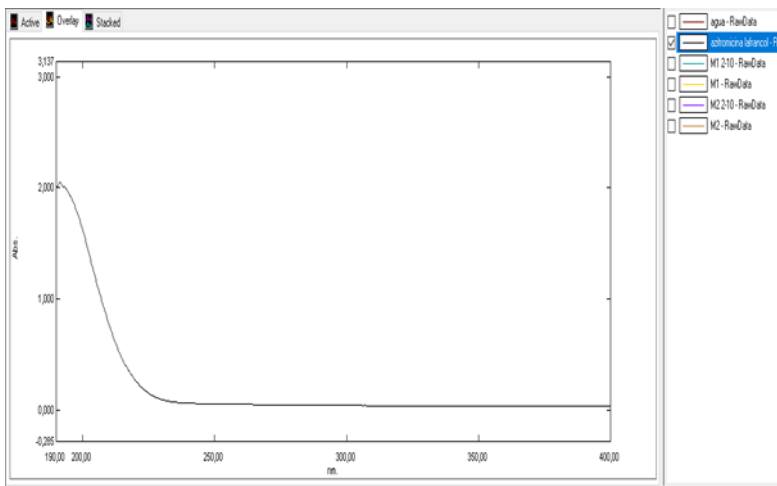


Figura 13 Espectro de la azitromicina

Al analizar el espectro de la Azitromicina de la muestra de aguas residuales, mostrado en la Figura 14, se observa que presenta un comportamiento similar, con una longitud de onda cercana a los 1900 nm,

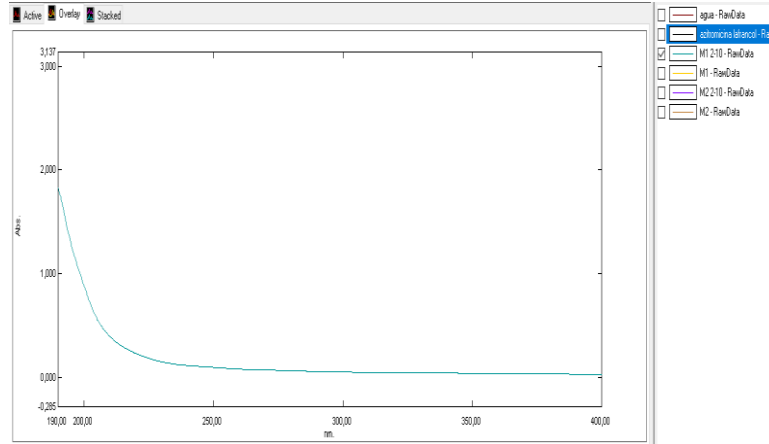


Figura 14 Espectro Azitromicina de la muestra

Con la muestra proveniente del proceso productivo de antibiótico, se tomó la muestra uno de agua con Azitromicina, diluida cinco veces, obteniéndose el espectro mostrado en la Figura 15, la cual presenta un comportamiento intermedio entre el agua pura y la Azitromicina, reflejando posibles trazas de antibiótico.

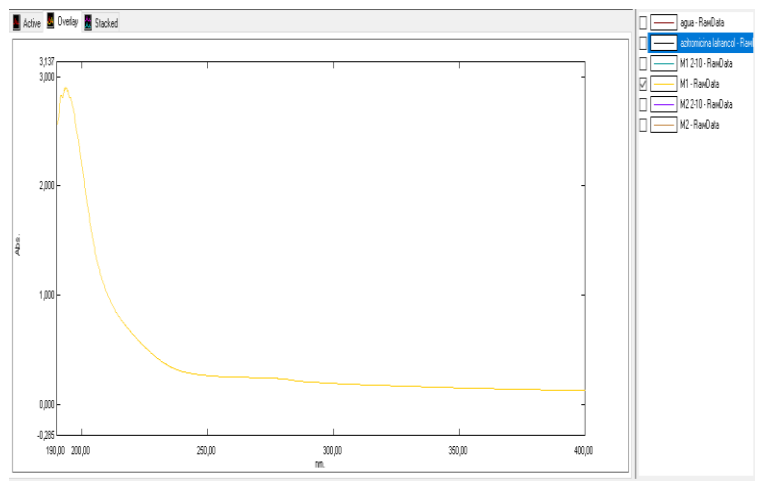


Figura 15 Muestra uno de Azitromicina con dilución

Para tener un análisis comparativo de los espectros UVvis, se utilizó el agua residual con Azitromicina, denominado muestra uno sin dilución, obteniéndose el espectro mostrado en la Figura 16.

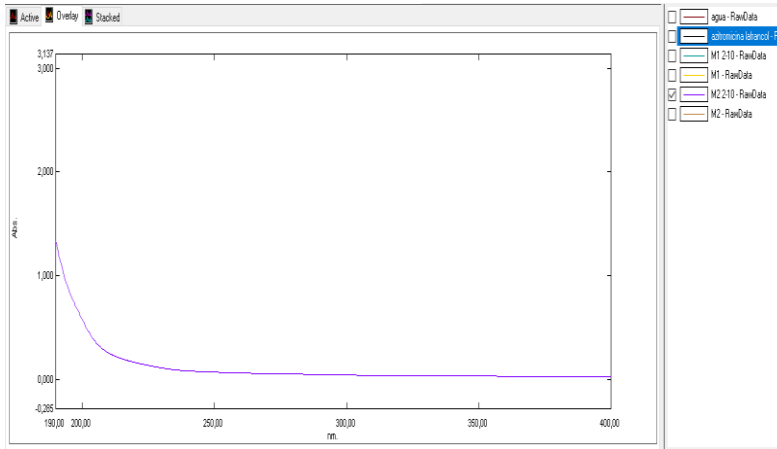


Figura 16 Espectro muestra uno sin dilución

Al comparar los espectros del agua, con la muestra problema, tomada del proceso productivo de la azitromicina y las dos muestras que contienen el antibiótico sin dilución, obteniéndose el espectro de la Figura 17, lo cual refleja que las con dilución y sin dilución del agua residual presentan trazas, que en un futuro cercano, si no existe la normatividad ambiental correspondiente, se convertirán en una amenaza seria para el ecosistema hídrico.

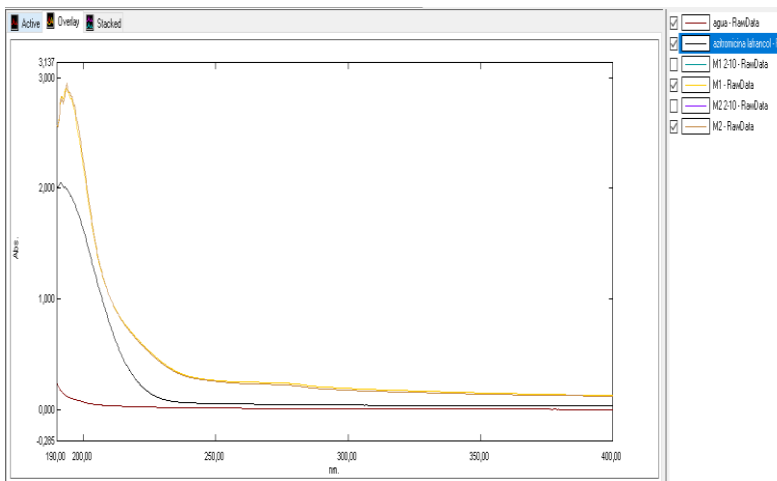


Figura 17 Comparación de espectros

CONCLUSIONES

Se diseñó satisfactoriamente un reactor electroquímico de compartimentos separados a nivel experimental, de acuerdo a los compuestos emergentes que se pretenden remover de la muestra problema que cumple con las especificaciones de diseño electroquímico. Además el reactor demostró un óptimo comportamiento hidrodinámico con respecto a la literatura existente.

Las características de las aguas residuales efluentes del proceso de lavado del antibiótico Azitromicina 500 mg tabletas recubiertas, dada su alta conductividad son ideales para su tratamiento y remoción en un reactor electroquímico de compartimentos separados, que tiene como principio realizar un rompimiento de los enlaces de carbono oxígeno de la estructura molecular de la Azitromicina.

Se evidenció que el grado de conversión de las aguas residuales de la muestra problema aumentó después de su tratamiento en el reactor electroquímico de compartimentos separados, por lo cual se concluye que este tipo de tecnología es eficiente para el tratamiento y remoción de los contaminantes emergentes de la industria farmacéutica, ya que el grado de conversión aumenta hasta un 93%.

Sin duda alguna, este trabajo de investigación pretende contribuir a la sostenibilidad de la sociedad y a garantizar un ambiente sano, en el momento en que se logre evitar un problema de salud pública asociado a microorganismos resistentes a los antibióticos presentes en los diferentes cuerpos de agua y que pueden llegar a abastecer a las comunidades para su desarrollo. Por esto, es que esta tecnología propuesta se podría aplicar ampliamente a la remoción de CE asociados a la industria

Remoción de compuestos farmacéuticos activos en aguas residuales industriales, mediante un reactor electroquímico de compartimentos separados.

farmacéutica y así disminuir la cantidad de antibióticos en fuentes hídricas.

RECOMENDACIONES

A medida que se realizaba el tratamiento de la muestra de aguas residuales del proceso de lavado de los equipos de producción de la Azitromicina en el reactor electroquímico, se evidenció una decoloración de la muestra problema, así como una sedimentación de los contaminantes que se removían en el compartimento anódico del reactor. Estos sedimentos son sales subproductos de la oxidación de la muestra y de los cuales requieren estudiarse a profundidad para determinar sus características particulares.

Los contaminantes emergentes de la industria farmacéutica deben incluirse dentro de la legislación ambiental de cada país, donde se comprometa a cada sector a monitorear sus contaminantes emergentes e iniciar un plan de reducción de dichos contaminantes, así como, de un plan de mitigación de los diferentes bienes o servicios ambientales que fueron afectados.

Para futuras investigaciones se recomienda utilizar otras técnicas analíticas que permitan determinar los porcentajes de remoción de contaminantes conseguidos en este tipo de reactores y de igual manera conocer la cantidad de estos CE remanentes en los efluentes de este sistema que aun permanecerían en los cuerpos receptores.

Para conocer la eficiencia y efectividad de la remoción de contaminantes a escala real, se debe diseñar e implementar el reactor electroquímico de compartimentos separados a nivel piloto e industrial como un sistema de tratamiento preliminar, previo a que las aguas residuales ingresen a las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales de la industria farmacéutica y así remover dichos

contaminantes emergentes antes de que se diluyan o reaccionen dentro de la PTAR.

El estudio de los contaminantes emergentes se debe continuar realizando en cuerpos de aguas superficiales para identificar y cuantificar la presencia de los mismos en ecosistemas acuáticos, y por qué no en otros ecosistemas, y así evaluar sus impactos ambientales en dichos entornos.

BIBLIOGRAFÍA

- Barceló, D. (2003). Emerging pollutants in water analysis. *Trends in Analytical Chemistry*.
- Boxal ABA, K. D.-S. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ Sci Technol* , 286 - 294.
- Doherty T., S. J. (1996.). An improved model of potential and current distribution within a flow-through porous electrode. *Electrochimica Acta.*, 519-526.
- Dougherty J, P. S. (2010). Occurrence of Herbicides and Pharmaceutical and Personal Care Products in Surface Water and Groundwater around Liberty Bay, Puget Sound, Washington. *Journal of Environmental Quality*, 1172-1180.
- ElSourougy M. R., Z. E. (1997). Transport characteristics of ceramic supported zirconium phosphate membrane.

- Journal of Membrane Science.* , 107-113.
- Gerdien A Tramper-Stranders, T. F. (2007). Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 8-12.
- Hasson D., D. A. (2007). Detection of fouling on RO modules by residence time distribution analyses. *Desalination*, 132-144.
- Julie Perry, G. W. (2013). The antibiotic resistance "mobilome": searching for the link between environment and clinic. *Front. Microbiol*, 4:138.
- Masse, D. S. (2014). Potential of biological processes to eliminate antibiotics in livestock manure: an overview. *Animals : Open Access*, 146-163.
- Pérez-Herranz V., G. J.-A. (1997). *Ingeniería Electroquímica*. Universidad Politécnica de Valencia: UPV.
- Quijano, D. (2016). *Impacto ambiental de los medicamentos. Una aproximación desde el pensamiento ambiental*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Romero, J. A. (1999). *Tratamiento de Aguas Residuales. Teoría y principios de diseño*. Bogotá: Escuela Colombiana de Ingeniería.
- Sachs, J. (2014). *La era del desarrollo sostenible*. New York: Columbia University Press.
- Samuel Fedaku, E. A. (2019). Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Science of the total Environment*, 324-337.
- Scott-Fogler, H. (1999). *Elements of Chemical Reaction Engineering*. New Jersey: Prentice Hall Inc.
- Steven Melvin, F. L. (2016). Removal of trace organic contaminants from domestic wastewater: a meta-analysis comparison of sewage treatment technologies. *Environment International.*, 183-188.
- Suárez Rodríguez MA, M. H. (s.f.). *Azitromicina: antimicrobiano y antiinflamatorio. Conocerla para usarla*. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.
- World Health Organization (WHO). (2011). *Pharmaceuticals in Drinking-water*. Geneva.
- Yujie Ben, C. F. (2019). Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research*, 483-493.
- Zuckerman, J. (2004). Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infectious Disease Clinics of North America*, 621-649.