



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA
DE SULFAMETOXAZOL.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:

ALEJANDRA ISABEL GUERRERO VARA

DIRIGIDO POR

DR. JORGE JAVIER RAMÍREZ GARCÍA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

"Debemos convertirnos en el cambio que buscamos en el mundo."

Mahatma Gandhi (1869-1948)

DEDICATORIA

A mi madre

Por tu amor y paciencia, por darme siempre tu apoyo en los momentos en los que más lo necesito y enseñarme que con esfuerzo todo es posible; te amo. Eres mi ejemplo de lucha y perseverancia.

A mi padre

Ya que donde estés, tú siempre guías mis pasos, deseo que estés orgulloso.

A mis hermanos

Por ser mis amigos, mis consejeros, mi fuente de inspiración y superación, por corregir mis errores y siempre creer en mí.

A Max y a Cuco

Por recibirme día a día colmados de dicha aún en los peores momentos, son los mejores hijos que puedo tener.

A mis sobrinos

Ya que gracias a ustedes aprendí a ser más paciente.

A mis amigos

Por siempre brindarme su calidez, motivarme y compartir su camino conmigo.

Al Dr. Jorge Ramírez

Por permitirme trabajar en este proyecto, su paciencia y su apoyo. Sus enseñanzas siempre trascenderán en nosotros sus alumnos.

A mí

Porque este sea el primero de muchos éxitos.

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Unidades de temperatura, grados Celsius.
°K	Unidades de temperatura, grados Kelvin.
CE	Contaminantes emergentes.
CE ₅₀	Concentración efectiva media.
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.
g	Unidades de masa, gramos.
h	Unidades de tiempo, horas.
IR	Infrarrojo.
L	Unidades de volumen, litros.
mg	Unidades de masa, miligramos.
min	Unidades de tiempo, minutos.
mL	Unidades de volumen, mililitros.
No.	Número.
nm	Unidades de dimensión, nanómetros.
PTARs	Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales.
SMX	Sulfametoxazol.
t	Tiempo.
T	Temperatura.
UV	Luz ultravioleta.
µL	Unidades de volumen, microlitros.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
RESUMEN.....	11
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO	12
1.1 ANTECEDENTES.....	13
1.2 FÁRMACOS	14
1.3 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MEDIO AMBIENTE.....	14
1.4 SULFAMETOXAZOL	19
1.4.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS	20
1.4.2 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	21
1.4.3 EFECTOS SECUNDARIOS	22
1.5 ECOTOXICOLOGÍA	23
1.6 MÉTODOS DE ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS	24
1.6.1 FOTÓLISIS.....	27
1.6.2 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN	29
JUSTIFICACIÓN	31
HIPÓTESIS.....	33
OBJETIVOS	35
OBJETIVO GENERAL	36
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
CAPÍTULO II METODOLOGÍA.....	37
2.1 METODOLOGÍA GENERAL.....	38
2.2 CARACTERIZACIÓN	39
2.3 ESTÁNDAR	40

2.4 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA	40
2.5 DEGRADACIÓN CON LÁMPARA UV	41
2.6 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).....	43
<i>CAPÍTULO III RESULTADOS</i>	<i>44</i>
3.1 CARACTERIZACIÓN	45
3.1.1 IDENTIDAD POR INFRARROJO (IR)	45
3.1.2 IDENTIDAD POR ULTRAVIOLETA (UV)	47
3.2 DEGRADACIÓN POR LUZ UV	48
3.2.1 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS.....	48
3.2.2 DETERMINACIÓN DE LOS TIEMPOS	49
3.2.3 DEGRADACIÓN A 20, 15 Y 10°C	51
3.2.3.1 DEGRADACIÓN A 20°C.....	51
3.2.3.2 DEGRADACIÓN A 15°C.....	53
3.2.3.3 DEGRADACIÓN A 10°C.....	54
3.3 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN	57
3.3.1 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 20°C	58
3.3.2 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 15°C	62
3.3.3 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 10°C	65
3.4 ENERGÍA DE ACTIVACIÓN.....	69
3.5 PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	73
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>83</i>
<i>RECOMENDACIONES.....</i>	<i>86</i>
<i>REFERENCIAS</i>	<i>88</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. INCIDENCIA GLOBAL DE LOS FÁRMACOS: SE HAN DETECTADO FÁRMACOS EN TODOS LOS GRUPOS REGIONALES DE NACIONES UNIDAS (GERMAN ENVIROMENT AGENCY, 2014).	17
FIGURA 2. ORIGEN Y VÍAS DE ENTRADA DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS AL AMBIENTE (YANG, FAN, & ZHANG, 2014)	18
FIGURA 3. ESTRUCTURA DEL SULFAMETOXAZOL	20
FIGURA 4. METODOLOGÍA GENERAL	38
FIGURA 5. CÁMARA DE DEGRADACIÓN POR LUZ UV: (A.) BAÑO DE AGUA PARA CONTROL DE TEMPERATURA. (B.) LÁMPARA. (C.) CÁMARA DE OSCURIDAD. (D.) PARRILLA PARA AGITACIÓN MAGNÉTICA. (E. Y F.) SALIDA Y ENTRADA DE AGUA PARA CONTROL DE TEMPERATURA DE REACTOR. (G.) MUESTRA SMX	42
FIGURA 6. ESPECTRO IR SULFAMETOXAZOL	45
FIGURA 7. ANÁLISIS DEL ESPECTRO IR DE SULFAMETOXAZOL	46
FIGURA 8. ESPECTRO DE UV-VIS DE SULFAMETOXAZOL A 10 MG L-1	47
FIGURA 9 CROMATOGRAMA DE SMX A UN TIEMPO INICIAL CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1 PARA LA DETERMINACIÓN DE TIEMPOS.	49
FIGURA 10 CROMATOGRAMA DE SMX CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1, TRAS 72 H DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV PARA LA DETERMINACIÓN DE TIEMPOS.	50
FIGURA 11 CROMATOGRAMA DE SMX CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1, TRAS 4 H DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV PARA LA DETERMINACIÓN DE TIEMPOS.	50
FIGURA 12 CROMATOGRAMA DE SMX A) A UN TIEMPO INICIAL B) TRAS 4 HORAS DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV, CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1 A 20°C	52
FIGURA 13 COMPORTAMIENTO DE LA DEGRADACIÓN POR LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN A 20°C	52
FIGURA 14 CROMATOGRAMA DE SMX A) A UN TIEMPO INICIAL B) TRAS 4 HORAS DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV, CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1 A 15°C	53
FIGURA 15 COMPORTAMIENTO DE LA DEGRADACIÓN POR LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN A 15°C	54

FIGURA 16 CROMATOGRAMA DE SMX A) A UN TIEMPO INICIAL B) TRAS 4 HORAS DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV, CON UNA CONCENTRACIÓN DE 20 MG L-1 A 10°C	55
FIGURA 17 COMPORTAMIENTO DE LA DEGRADACIÓN POR LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV A 10°C	56
FIGURA 18 COMPORTAMIENTO DE LA DEGRADACIÓN POR LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN CON LUZ UV A 20°,15° Y 10°C	57
FIGURA 19 GRÁFICO DE AJUSTE DE LOS DATOS EXPERIMENTALES POR EL MÉTODO INTEGRAL DE ORDEN 1 PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 20°C.	60
FIGURA 20 GRÁFICO DE VIDA MEDIA DE SMX A 20°C.	61
FIGURA 21 GRÁFICO DE AJUSTE DE LOS DATOS EXPERIMENTALES POR EL MÉTODO INTEGRAL DE ORDEN 1 PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 15°C.	63
FIGURA 22 GRÁFICO DE VIDA MEDIA DE SMX A 15°C.	64
FIGURA 23 GRÁFICO DE AJUSTE DE LOS DATOS EXPERIMENTALES POR EL MÉTODO INTEGRAL DE ORDEN 1 PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 10°C.	67
FIGURA 24 GRÁFICO DE VIDA MEDIA DE SMX A 10°C.	68
FIGURA 25 ORDEN DE REACCIÓN 1 PARA SMX.	69
FIGURA 26 ENERGÍA DE ACTIVACIÓN POR LA ECUACIÓN DE ARRHENIUS.	71
FIGURA 27 COMPORTAMIENTO IDEAL DEL ORDEN DE REACCIÓN DE SMX A PARTIR DE LA ECUACIÓN DE ARRHENIUS A DIFERENTES TEMPERATURAS.	72
FIGURA 28 APARICIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE SMX A 20°C POR LUZ UV MEDIANTE CLAR.	75
FIGURA 29 APARICIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE SMX A 15°C POR LUZ UV MEDIANTE CLAR.	77
FIGURA 30 APARICIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE SMX A 10°C POR LUZ UV MEDIANTE CLAR.	78
FIGURA 31 SMX Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE SMX A 20, 15 Y 10°C	79

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. LOS 20 FÁRMACOS MÁS VENDIDOS EN AMÉRICA LATINA SEGÚN LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN 2005.	15
TABLA 2. PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS DEL SULFAMETOXAZOL (SIGMA ALDRICH, 2018) (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2018).	20
TABLA 3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE ALGUNAS SULFONAMIDAS (KATZUNG, 1996).	22
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN EL AMBIENTE ACUÁTICO (VALDÉS, 2009).	23
TABLA 5 TOXICIDAD DEL SULFAMETOXAZOL	24
TABLA 6 MÉTODOS PARA LA ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS EN FASE ACUOSA (JONES & VOULVOULIS, 2002) (GURR, 2006) (MARQUES, 2008) (ELMOLLA & CHAUDHURI, 2008) (HERRERA, 2013).	25
TABLA 7. CONDICIONES ÓPTIMAS PARA EL ANÁLISIS POR CLAR DE SULFAMETOXAZOL	43
TABLA 8. INTERPRETACIÓN DE ESPECTRO INFRARROJO DE SULFAMETOXAZOL	46
TABLA 9 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	48
TABLA 10 DATOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN A LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 A 20°C	58
TABLA 11 TABLA DE RESULTADOS PARA ORDENES DE REACCIÓN POR MÉTODO INTEGRAL DE SMX A 20°C	59
TABLA 12 TABLA DE RESULTADOS PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 20°C	61
TABLA 13 DATOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN A LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 A 15°C	62
TABLA 14 TABLA DE RESULTADOS PARA ORDENES DE REACCIÓN POR MÉTODO INTEGRAL DE SMX A 15°C	63
TABLA 15 TABLA DE RESULTADOS PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 15°C	65
TABLA 16 DATOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE TRAS 26 MINUTOS DE EXPOSICIÓN A LUZ UV DE SMX A 20 MG L-1 A 15°C	65

TABLA 17 TABLA DE RESULTADOS PARA ORDENES DE REACCIÓN POR MÉTODO INTEGRAL DE SMX A 10°C	66
TABLA 18 TABLA DE RESULTADOS PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 10°C	68
TABLA 19 TABLA DE RESULTADOS PARA LA DEGRADACIÓN DE SMX A 20°, 15° Y 10°C.	69
TABLA 20 VARIABLES DE LA ECUACIÓN DE ARRHENIUS A PARTIR DE LA CINÉTICA DE REACCIÓN	70
TABLA 21 COMPORTAMIENTO DE SMX A DIFERENTES TEMPERATURAS	72
TABLA 22 CONCENTRACIÓN DE SMX Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN A 20° C	73
TABLA 23 CONCENTRACIÓN DE SMX Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN A 15°C	75
TABLA 24 CONCENTRACIÓN DE SMX Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN A 10°C	77
TABLA 25 ESTRUCTURAS PROPUESTAS PARA LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE SMX REPORTADAS EN LA LITERATURA. (ÖZKAL, FRONTISTIS, & ANTONOPOULOU, 2016), (HU, FLANDERS, & MILLER, 2006), (ABELLÁN, BAYARRI, & GIMÉNEZ, 2006) (TROVO, NOGUEIRÁ , & AMADEO, 2009).	80

RESUMEN

Una inmensidad de compuestos químicos, están presentes en el agua sin importar la pureza de ésta, este tipo de contaminantes han sido empleados desde hace mucho tiempo y su descubrimiento en las aguas tratadas se debe gracias a los avances en los métodos de detección que han hecho posible medir estos productos químicos en concentraciones muy pequeñas. La aparición de los denominados Contaminantes Emergentes (CE), caracterizados por ser compuestos de estructuras químicas complejas, generan un problema ya que estos compuestos xenobióticos de entrada continua en el medio que pueden causar alteraciones en la vida acuática e incluso humana, además de la poca información disponible acerca de su impacto en el medio ambiente o sus interferencias en los procesos de tratamiento biológico.

Los productos farmacéuticos se caracterizan por poseer sustancias farmacológicamente activas, hidrófilas, de baja biodegradabilidad y persistentes. Por lo que son difíciles de tratar con las técnicas convencionales de procesamiento de aguas residuales. Motivo por el que en las últimas décadas se ha estudiado la degradación de los compuestos farmacéuticos, empleando diversos métodos como la fotólisis directa e indirecta, procesos de oxidación avanzada, la sonólisis, entre otras.

El sulfametoxazol es un antibiótico bacteriostático tipo sulfonamida, usado frecuentemente para el tratamiento de infecciones urinarias, cabe destacar que es uno de los antibióticos más vendidos en nuestro país y del cual casi no hay estudios previos.

Con base en lo anterior en este estudio se determinó la degradación de sulfametoxazol por irradiación con luz UV a 20, 15 y 10°C.

CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO



1.1 ANTECEDENTES

A lo largo de la historia, el ser humano ha tenido acceso ilimitado al agua potable aprovechando su potencial como recurso productivo. Aunque el acceso al agua es una necesidad y un derecho indispensable y fundamental, hoy día más de 1.000 millones de habitantes de países en desarrollo no disponen de acceso a la cantidad mínima de agua limpia, 2.600 millones de personas no tienen acceso a una red de saneamiento y otras tantas mueren a causa de enfermedades causadas por el consumo de agua contaminada (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, 2006).

Las aguas residuales pueden estar contaminadas con diferentes componentes como: agentes patógenos, compuestos orgánicos e inorgánicos, materia orgánica y metales pesados. Se estima que al año se vierten 500 millones de toneladas de aguas residuales en ríos, mares y océanos (Maldonado & Suárez, 2015).

Actualmente además de estos contaminantes se ha detectado la presencia de contaminantes persistentes denominados Contaminantes Emergentes (CE), provenientes de la actividad industrial y doméstica, entre estos encontramos fármacos, hormonas, productos de higiene personal, etc. (Richardson, 2009).

Los productos farmacéuticos tanto en su forma original como en metabolitos se liberan continuamente al medio ambiente a niveles de trazas (de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$). Se han detectado en ríos y lagos lo cual muestra cierta persistencia en las aguas superficiales. Los antibióticos se encuentran entre los productos farmacéuticos más comúnmente detectados en el medio acuático, ya que, debido a su naturaleza antibacteriana, no son tratables en el paso biológico de Las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTARs) (Trovo, Nogueira, & Amadeo, 2009).

1.2 FÁRMACOS

Los fármacos están diseñados para ser activos e interaccionar con receptores específicos en los humanos y animales, o bien para resultar tóxicos en organismos infecciosos como las bacterias, hongos, parásitos, etc. Después de su administración, estos medicamentos son absorbidos y metabolizados por el organismo y luego son excretados terminando así en las aguas residuales, por lo tanto, aunque a corto plazo parece que no se pueden detectar efectos graves sobre la salud o sobre el medio ambiente, sí resultan probables efectos potencialmente acumulativos a mediano o largo plazo lo cual ocasiona cambios en el medio ambiente o daños a la salud y proliferación de microorganismos resistentes a los antibióticos (Rehman, Rashid, Ashfaq, Saif, & Ahmad, 2014). Una vez que estos productos llegan al medio ambiente pudieran afectar a los animales con similares órganos, tejidos, células o biomoléculas (Quesada, Jauregui, Wilhelm, & Delmas, 2009).

1.3 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y MEDIO AMBIENTE

Los productos farmacéuticos han representado un problema ambiental en creciente, los primeros informes sobre éstos en efluentes de aguas residuales y aguas superficiales se publicaron en Estados Unidos en la década de 1970 por Tabak y Bunch en 1970; Garrison en 1975; y Hignite y Azarnoff en 1977 (Kim & Cho, 2007). Sus propiedades fisicoquímicas y su persistencia en el ambiente han permitido la distribución de muchos fármacos y metabolitos parentales en el agua, en el suelo, en el aire y en los alimentos. Su amplio uso hospitalario, doméstico, agrícola e industrial ha aumentado las descargas en los cuerpos de agua y su impacto ambiental y toxicidad han empezado a manifestarse en los diferentes componentes biológicos de los ecosistemas.

Factores como la demanda del mercado, la frecuencia de la administración, la automedicación y el uso de drogas ilegales determinan la velocidad en que los

ingredientes activos entran en los ecosistemas acuáticos, así como la cantidad presente (Narvaez & Jiménez, 2012).

En los últimos años se han detectado más de 600 sustancias farmacéuticas activas (o sus metabolitos y productos de transformación) en el medio ambiente que pertenecen a distintos grupos terapéuticos:

- Antibióticos
- Analgésicos
- Medicamentos para la reducción de lípidos
- Beta-bloqueadores
- Medios de contraste de rayos X
- Estrógenos sintéticos

En el 2005 la federación latinoamericana de la industria farmacéutica publicó un listado de los 20 fármacos más vendidos en América Latina siendo el Bactrim (Sulfametoxazol-trimetoprima) el segundo más vendido (González, 2005).

Tabla 1. Los 20 fármacos más vendidos en América Latina según la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica en 2005.

Producto	Padecimiento
Aspirina	Artritis, infarto (analgésico)
Bactrim	Infecciones (antibiótico)
BiEuglucon	Diabetes (hipoglucemiante)
Buscapina	Dolor abdominal (analgésico)
Cataflam	Antinflamatorio
Celebrex	Dolor (antinflamatorio)
Clarytine	Gripe, resfriado (antihistamínico)
Diovan	Hipertensión

Lexotan	Alergia
Lipitor	Colesterol
Nan	Alimento (leche)
Pentrexyl	Infecciones (antibiótico)
Pharmaton	Vitamínico
Rivotril	Depresión, ansiedad
Tempra	Fiebre, dolor (analgésico)
Tylenol	Depresión
Viagra	Impotencia sexual
Vioxx	Artritis, dolores intensos (analgésico)
Voltaren	Dolor muscular (antiinflamatorio)
Xenical	Obesidad

Un estudio reciente de la revisión de más de 1000 publicaciones internacionales, arrojó que se han detectado residuos farmacéuticos en 71 países de todo el mundo, cabe destacar que el sulfametoxazol ha sido el antibiótico más encontrado en el medio acuático, siendo reportado en 47 países (German Environment Agency, 2014). Lo que podría derivarse de la baja absorción en el organismo receptor que tienen los antibióticos, eliminándose entre el 25 y el 75% de forma inalterada, su alta demanda y su bajo costo (Santos, 2006).

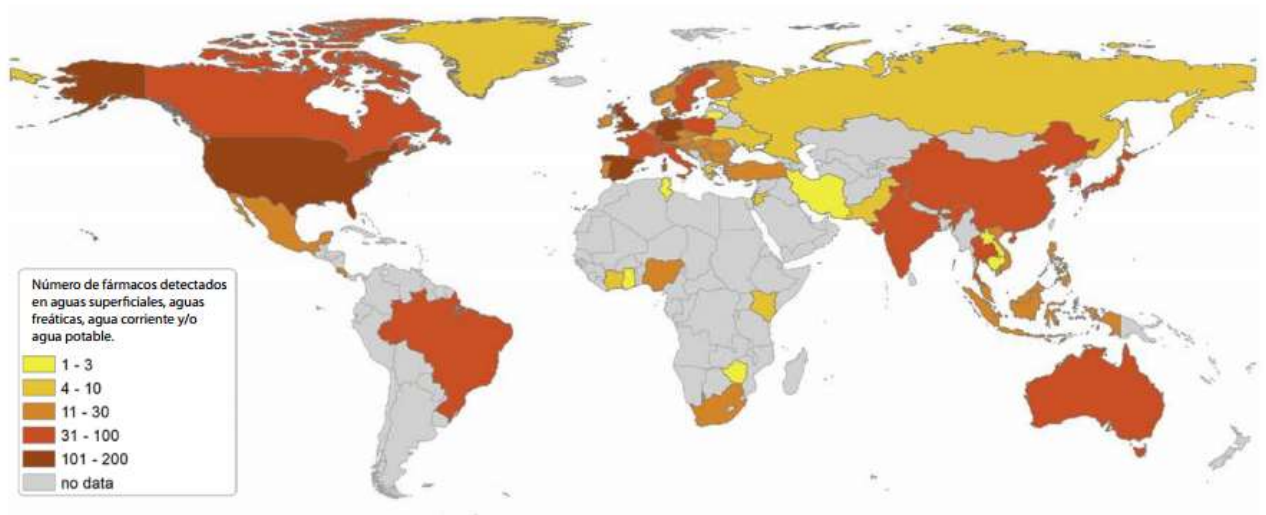


Figura 1. Incidencia global de los fármacos: se han detectado fármacos en todos los grupos regionales de Naciones Unidas (German Environment Agency, 2014).

Una de las principales vías de entrada de los fármacos al medio ambiente es como tal la industria farmacéutica, que utiliza diferentes tipos de materias primas y produce numerosas formulaciones. El agua altamente contaminada utilizada en diferentes procesos de manufactura y lavado es descargada en cuerpos de agua naturales (ríos, arroyos, etc.) o en redes domésticas de alcantarillado, con tratamientos insuficientes o sin que cumplan las regulaciones ambientales locales. Estas aguas residuales transportan diferentes tipos de materias primas orgánicas e inorgánicas, compuestos intermedios y productos terminados (Hashim, 2005).

Otra vía de entrada común al medio ambiente son los efluentes de hospitales, los cuales han sido conocidos generalmente por la contaminación microbiológica que provocan, pero recientemente se han considerado una importante fuente de contaminación acuática debido a la presencia de fármacos, sus metabolitos o productos transformados en dichos efluentes (Lopes de Souza, Carvalho de Vasconcelos, Dziejczak, & Rivas, 2009).

Los fármacos también pueden llegar al medio ambiente cuando son excretados por los humanos y animales (siendo empleados como promotores de crecimiento en

animales de granja y piscifactorías) en su forma activa o como sustancia metabolizada, para Santos constituyen la principal fuente de aporte de este tipo de contaminantes al medio ambiente (Santos, 2006). No obstante, en muchos países principalmente en los subdesarrollados no hay información oficial sobre el consumo anual de fármacos en unidades de salud pública y privada (Rehman, Rashid, Ashfaq, Saif, & Ahmad, 2014).

Otra fuente es la inadecuada disposición final de los sobrantes que fueron prescritos y que el paciente no aprovechó totalmente en el cuidado de su salud. En México se tiran aproximadamente 10% de residuos de fármacos al ambiente (Ayala & Fernández, 2011).

En la Figura 2. *Vías de productos farmacéuticos que llegan al medio ambiente*. Se puede apreciar con mayor claridad las principales fuentes de contaminación por fármacos en aguas superficiales.



Figura 2. Origen y vías de entrada de los productos farmacéuticos al ambiente
(Yang, Fan, & Zhang, 2014)

1.4 SULFAMETOXAZOL

En 1932, Klarer y Mietzsch sintetizaron en Alemania un colorante rojo, el prontosil y lo sometieron a pruebas ordinarias con métodos rutinarios de detección para cultivos bacterianos. Se encontró que fue ineficaz en esas pruebas. Sin embargo, Domagk informó en 1935 que fue extremadamente eficaz *in vivo* contra el estreptococo hemolítico y otras infecciones. Esto se debió a la conversión del prontosil a sulfanilamida, el fármaco activo.

Desde entonces, la molécula de sulfonamida se ha alterado químicamente mediante la fijación de muchos radicales diferentes y por ello han proliferado los compuestos activos. Quizá son 150 sulfonamidas diferentes las que se han comercializado en un momento u otro; las modificaciones se han diseñado de modo principal para lograr la mayor actividad antibacteriana, amplio espectro antibacteriano, mayor solubilidad o acción más prolongada. A pesar del advenimiento de los antibióticos, en la actualidad las sulfonamidas se encuentran entre los antibacterianos más ampliamente utilizados en el mundo, en especial debido a su bajo costo y eficiencia relativa en algunas enfermedades bacterianas frecuentes (Katzung, 1996).

El sulfametoxazol es un agente antibacteriano bacteriostático que interfiere con la síntesis de ácido fólico que se requiere para el crecimiento bacteriano, es utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas que causan bronquitis, prostatitis e infecciones del tracto urinario. Su amplio espectro de actividad ha sido limitado por el desarrollo de resistencia de algunos microorganismos. Es más comúnmente usado en combinación con trimetoprim, como es el bactrim (National Cancer Institute, 2017).

1.4.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

En la figura 3 se muestra la estructura del antibiótico Sulfametoxazol y se resumen sus propiedades físicas en la tabla 2. Se observa que es poco soluble en agua.

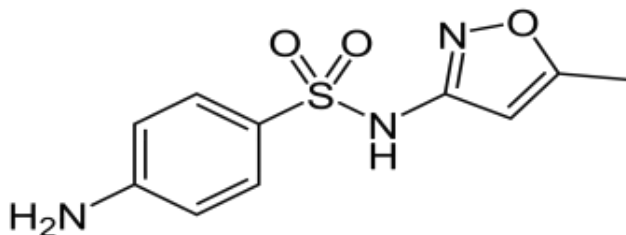


Figura 3. Estructura del Sulfametoxazol

Tabla 2. Propiedades físicas, químicas y farmacológicas del Sulfametoxazol (Sigma Aldrich, 2018) (National Center for Biotechnology Information. , 2018).

SULFAMETOXAZOL	
Uso	Antibiótico bacteriostático
Nombre IUPAC	4-amino-N-(5-metilisoxazol-3-il)-bencenosulfonamida
Formula molecular	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Peso molecular	253.279 g/mol
Número CAS	723-46-6
Pka	1.6
Solubilidad en agua	610 mg/L a 37°C, muy ligeramente soluble
Solubilidad	Soluble en N,N-dimetilformamida, metanol y acetona; ligeramente soluble en etanol y dietil éter.
Punto de fusión	169°C
Cinética de reacción	Primer orden
Tiempo de vida media renal	10 a 12 horas
Absorción oral	Lenta
Propiedades físicas	Polvo cristalino, blanco, incoloro y de sabor agrio. Solubles en pH alcalino

1.4.2 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Las sulfonamidas se pueden dividir en tres grupos con base en sus vidas medias. La mayor parte de las sulfonamidas se administran por vía oral. Se absorbe rápido por el estómago y el intestino delgado, y se distribuye en gran medida en los tejidos y líquidos corporales (incluyendo sistema nervioso central y cefalorraquídeo), placenta y feto. Las sulfonamidas absorbidas se fijan a las proteínas séricas en un grado variable desde 20 hasta más de 90%. Una proporción variable también se acetila o inactiva por medio de otras vías metabólicas.

El sulfametoxazol se distribuye por todos los tejidos corporales, así como también en el esputo, el fluido vaginal y el líquido del oído medio, también cruza la placenta, cerca del 70% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, el tiempo máximo para alcanzar su máxima concentración en el plasma es de 1 a 4 horas después de la administración oral. La vida media en suero para el sulfametoxazol es de 10 horas. Sin embargo, la vida media del medicamento aumenta notablemente en personas con tasas de aclaramiento de creatinina iguales o menores a 30 mLmin^{-1} . Se informó una vida media de 22-50 horas para las personas con aclaramiento de creatinina de menos de 10 mLmin^{-1} (Mutual Pharmaceutical Company, Inc., 2013).

Con el fin de que sea eficaz una sulfonamida casi siempre debe alcanzar una concentración de 8 a 12 mg de fármaco libre por decilitro de sangre. Las concentraciones sanguíneas máximas suelen presentarse de 2 a 6 horas después de la ingestión oral.

El sulfametoxazol se metaboliza en el hígado humano en al menos 5 metabolitos. Estos metabolitos son los metabolitos N4-acetil-, N4-hidroxi-, 5-metilhidroxi-, N4-acetil-5-metilhidroxi-sulfametoxazol y un conjugado N-glucurónido. La enzima CYP2C9 es responsable de la formación del metabolito N4-hidroxi. Los estudios in vitro sugieren que el sulfametoxazol no es un sustrato del transportador de glicoproteína P.

Las sulfonamidas solubles se excretan principalmente por filtración glomerular en la orina. Diversos compuestos muestran diferentes grados de resorción en los túbulos,

pero la mayor resorción fisiológica de agua resulta en una concentración notable del fármaco en la orina. Una porción del fármaco en la orina es el metabolito acetilado, pero se conserva suficiente sustancia activa para el tratamiento eficaz de las infecciones en las vías urinarias (por lo general, 10 a 20 veces la concentración presente en la sangre). En caso de insuficiencia renal importante, la dosis de sulfonamida debe reducirse. (Katzung, 1996). El sulfametoxazol se excreta principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% del sulfametoxazol en la orina es el fármaco inalterado, aproximadamente el 15-20% es el conjugado N-glucurónico y aproximadamente el 50-70% es el metabolito acetilado. El sulfametoxazol también se excreta en la leche materna.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de algunas sulfonamidas (Katzung, 1996).

FÁRMACO	VIDA MEDIA	ABSORCIÓN ORAL
Sulfactina	No hay datos	Rápida (valores máximos en 1 a 4 horas)
Sulfisoxazol	Breve (6 horas)	Rápida
Sulfametizol	Breve (9 horas)	Rápida
Sulfadiacina	Intermedia (10 a 17 horas)	Lenta (valores máximos de 4 a 8 horas)
Sulfametoxazol	Intermedia (10 a 12 horas)	Lenta
Sulfapiridina	No hay datos	Lenta
Sulfadoxina	Larga (7 a 9 días)	Intermedia

1.4.3 EFECTOS SECUNDARIOS

Las sulfonamidas pueden originar gran diversidad de efectos indeseables que se deben en parte a la alergia y a la toxicidad directa. Hasta 5% de los enfermos puede manifestar estas reacciones. Todas las sulfonamidas presentan alergenidad

cruzada, incluyendo inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiacidas, furosemida, bumetadina, e hipoglucémicos de sulfonilurea. (Katzung, 1996).

Los efectos secundarios más frecuentes son fiebre, exantemas cutáneos, fotosensibilidad, urticaria, náusea, vómito o diarrea y dificultades referentes a las vías urinarias. Otras incluyen estomatitis, conjuntivitis, artritis, trastornos hematopoyéticos, hepatitis, dermatitis, exfoliativa, poliarteritis nudosa, síndrome de Stevens-Johnson, psicosis y muchas más. (Bello, 1991) (Katzung, 1996).

1.5 ECOTOXICOLOGÍA

A pesar de la relativamente baja concentración en cuerpos de agua, estudios recientes han demostrado la presencia de los residuos de fármacos, y contacto con especies acuáticas pueden causar toxicidad como podemos observar en la tabla 4 y 5.

Tabla 4. Clasificación de la toxicidad de productos farmacéuticos en el ambiente acuático (Valdés, 2009).

Sustancia	Extremadamente tóxico $CE_{50} < 0.1 \text{ mgL}^{-1}$	Muy tóxico $CE_{50} 0.1-1.0 \text{ mgL}^{-1}$	Tóxico $CE_{50} 1-10 \text{ mgL}^{-1}$	Dañino $CE_{50} 10-100 \text{ mgL}^{-1}$	No tóxico $CE_{50} > 100 \text{ mgL}^{-1}$
Analgésicos			D	D, E	
Antibióticos	A	B			
Antidepresivos		D			
Antiepilépticos			C		D, E
Cardio-vasculares		D			
Citostáticos		A	D, E		

Dónde: A-microrganismo; B-alga; C-Cnidarias; D-crustáceos; E-peces

En el caso específico del sulfametoxazol podemos ver en la tabla 4. Los estudios de toxicidad reportados en la literatura.

Tabla 5 Toxicidad del sulfametoxazol

Organismo	Prueba	Referencia
<i>C. Vulgaris</i>	CE ₅₀ (5h): 1.57 mgL ⁻¹	(Baran & Sochacka, 2006).
<i>V. fischeri</i>	CE ₅₀ (1h): 240 mgL ⁻¹	(Dirany & Efremova, 2011).
<i>D. Magna</i>	CE ₅₀ (48h): 1.72 mgL ⁻¹	(Beltrán & Aguinaco, 2008).
<i>Escherichia coli</i>	CE ₅₀ (24h): 3.11 mgL ⁻¹	(Wammer & Slattery, 2011).
<i>Desmodemus subspicatus</i>	CE ₅₀ (10h): 210 mgL ⁻¹	(Escher, Bramaz, & Eggen, 2005).

Como podemos observar en la tabla anterior el sulfametoxazol resultó ser un fármaco tóxico o dañino para la mayoría de los organismos que fueron expuestos. Sin embargo, cabe destacar que los contaminantes emergentes pueden actuar como disruptores endocrinos y provocar ciertos efectos biológicos, reproductivos, neurológicos e inmunológicos en ciertas concentraciones; lo que hace aún más importante su remoción y estudio. (Spellman, 2016).

1.6 MÉTODOS DE ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

Se pueden emplear una amplia gama de productos químicos y físicos para la eliminación de compuestos orgánicos, por ejemplo, oxidación química y la biodegradación (métodos destructivos), la adsorción, dispersión y dilución, la extracción de líquido

y técnicas de membrana (procesos no destructivos). Los diferentes métodos pueden ser elegidos dependiendo de los contaminantes en el efluente y el costo del proceso (Herrera, 2013).

A continuación, en la tabla 6 se presentan algunos de los métodos más comunes para la eliminación de fármacos y sus características.

Tabla 6 Métodos para la eliminación de fármacos en fase acuosa (Jones & Voulvoulis, 2002) (Gurr, 2006) (Marques, 2008) (Elmolla & Chaudhuri, 2008) (Herrera, 2013).

MÉTODOS DE ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS	
Biodegradación y biotransformación.	Se lleva a cabo a través de enzimas producidas por las bacterias presentes en el ambiente para su utilización como fuente de energía. La biodegradación puede ser la principal ruta de eliminación de algunos componentes en los medicamentos. Cabe destacar que este proceso depende de muchas variantes, no depende únicamente del tiempo de vida media, inherente a las características fisicoquímicas de éstos, sino también de las condiciones ambientales, el flujo del cuerpo de agua, las características bióticas y abióticas, etc. Aunado a esto, ciertos fármacos como los anticancerígenos y algunos antibióticos han mostrado que no son degradables. En el caso concreto de sulfametoxazol es poco biodegradable.
Dispersión y dilución.	Aunque estos procesos no transforman químicamente una molécula, la dispersión y la dilución pueden disminuir de forma efectiva la concentración máxima y media de un compuesto. Como consecuencia, la concentración en el ambiente puede no ser lo suficientemente grande como para provocar una respuesta enzimática o biológica en organismos acuáticos.

Volatilización.	La mayoría de las hormonas y productos farmacéuticos son moléculas grandes, hidrofílicas y con una constante de Henry baja. Por lo tanto, la volatilización es probablemente insignificante como un mecanismo de atenuación.
La sorción.	Incluye el proceso tanto de adsorción como de absorción. La captación de los contaminantes por los sedimentos y por los sólidos suspendidos es una forma importante de mitigación, pero este material puede volver a la columna de agua cuando exista turbulencia en el medio.
Fotólisis.	Es el proceso de disociación de las moléculas por efecto de la luz y se divide en directa (cuando el fármaco absorbe la luz y como resultado directo se transforma) e indirecta (cuando otras especies excitadas transfieren energía, electrones o átomos de hidrógeno provocando una transformación).
Ozonación.	Esta técnica puede aplicarse cuando el grado de flujo y/o composición de los efluentes son fluctuantes, sin embargo; tiene como desventaja que la eficiencia del proceso depende de la transferencia de masa lo que puede elevar sus costos, esto aunado al elevado costo del equipo y su mantenimiento.
Foto-Fenton	Puede ocurrir en sistemas homogéneos y heterogéneos siendo el primero el más utilizado y consiste en una solución de peróxido de hidrógeno y un catalizador de sal de hierro en medio ácido, dando pie a la formación de radicales hidroxilo. El rendimiento de estos procesos se ve afectado por el pH, temperatura y la concentración.
Membrana	Los procesos de membrana se utilizan frecuentemente como procesos de separación, sin embargo; esta tecnología no permite la eliminación de fármacos sino sólo su transferencia a una nueva fase, donde está presente en una forma más concentrada. Las membranas pueden ser fácilmente ensuciadas o dañadas y son susceptibles a ser atacadas por agentes oxidantes

1.6.1 FOTÓLISIS

La fotólisis es la descomposición o disociación de los compuestos químicos causados por la luz natural o artificial. Los dos procesos foto-inducidos más comúnmente aplicados son: fotólisis indirecta y directa.

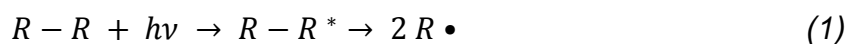
En el primer caso la fotólisis indirecta consiste en la fotodegradación por fotosensibilizantes como el oxígeno o los radicales hidroxilo o peroxilo, ya que el contaminante no necesita o es incapaz de absorber luz, y gracias a otro grupo cromóforo, como la materia orgánica disuelta que actúa como una especie sensibilizante, es capaz de absorber luz. Después de absorber la luz, la materia orgánica disuelta puede producir un alto número de productos intermedios reactivos tales como especies reactivas del oxígeno en estados excitados, radicales y electrones hidratados, principalmente el radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$); que luego son responsables de promover la fotodegradación indirecta, sin embargo, la materia orgánica puede inhibir o mejorar la fotodegradación de los compuestos orgánicos (Giokas & Vlessidis, 2006). (Calisto & Domingues, 2011)

Aunque ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente, la fotólisis indirecta juega un papel importante en el comportamiento y la vida media ambiental de los contaminantes orgánicos. Esto se debe a que las aguas naturales contienen una variedad de sustancias (materia orgánica disuelta, bicarbonatos, nitratos, cloruro). Por lo tanto, independientemente del efecto de la fotólisis directa, las vías indirectas están presentes (Giokas & Vlessidis, 2006).

En el caso de la fotólisis directa, los compuestos orgánicos absorben la luz UV y puede reaccionar con los componentes de la matriz de agua o sufren auto-descomposición (Boreen, Arnold, & McNeill, 2004).

La fotólisis directa lleva a la promoción de una molécula en el estado fundamental a un estado excitado singlete, que luego puede sufrir un cruce Intersistemático para producir tripletes. Tales estados excitados pueden sufrir, entre otros procesos,

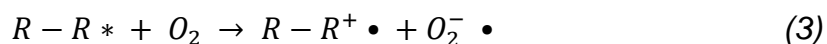
homólisis, heterólisis o fotoionización. En la mayoría de los casos, la ruptura homolítica produce radicales (Legrini, Oliveros, & Braun, 1993):



Estos radicales inician reacciones en cadena y producen productos finales de más bajo peso molecular o bien, puede someterse a una ruptura homolítica, para formar radicales que eventualmente reaccionarán para dar los productos finales, con o sin la participación de oxígeno molecular (Legrini, Oliveros, & Braun, 1993):



En presencia de oxígeno, son posibles reacciones adicionales de generación de radical superóxido (Legrini, Oliveros, & Braun, 1993):



Aunque su poder oxidante no es muy alto, el radical superóxido puede degradar compuestos aromáticos sustituidos con alta absorción en el rango UV (Burrows, Canle, & Santaballa, 2002).

Cabe destacar que el radical hidroxilo (OH•) puede ser generado por medios fotoquímicos (lámpara UV y la luz solar) o por otras formas de energía, este radical posee alta efectividad para la oxidación de materia orgánica. Dando la oportunidad de brindar gran cantidad de compuestos refractarios. La excitación con estas longitudes de onda conduce, en la mayoría de los casos, a la ruptura homolítica de uniones químicas, y puede producir la degradación de materia orgánica. (Litter, 2005)

Muchos estudios han demostrado la posibilidad de degradar contaminantes empleando fotólisis directa con UV, lo cual permitiría el tratamiento de aguas sin necesidad de añadir reactivos químicos. El fin de este estudio es analizar si el sulfametoxazol puede ser degradado mediante fotólisis directa con una lámpara UV de baja presión.

1.6.2 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN

La base del análisis cinético de una reacción química, se encuentra en el hecho experimental de que la evolución entre el estado de reactivos y de los productos tienen lugar en un periodo durante el que se aprecie un cambio en los valores de las concentraciones. Sobre la base de este cambio, la cinética química introduce el concepto de velocidad de reacción y trata de encontrar la ecuación de velocidad del proceso como una función matemática que posibilita predecir la evolución de las concentraciones. El fundamento teórico de la cinética está en la “Ley de acción de masas” que establece que (Fonseca & Berrocal, 2004):

La velocidad a la cual sucede una reacción es directamente proporcional al producto de las concentraciones de reacciones que intervienen en el paso determinante de la reacción, elevadas cada una de ellas a una potencia igual al número de moléculas que intervienen en dicha reacción.

O sea que:

$$r = k[C]^n \quad (4)$$

Donde:

r= Velocidad de la reacción

k= Constante de velocidad

[C]= Concentración de reaccionantes

n= No. De moléculas que intervienen en dicha reacción

La velocidad de reacción depende de factores tales como: temperatura, presión, disolvente, fuerza iónica, etc., así como de la concentración de las especies que existen en un sistema. (Fonseca & Berrocal, 2004)

Al conocer los valores de la cinética de degradación de los fármacos de interés en condiciones específicas se logra predecir en qué momento se degrada el fármaco,

en qué tiempo se forman los productos y a su vez conocer si son persistentes o inestables (Ancira, 2016).

JUSTIFICACIÓN



En las últimas dos décadas se han encontrado fármacos de uso común dispersos en cuerpos de agua que se han vuelto dañinos para los diferentes ecosistemas. Varios trabajos de investigación han demostrado que muchos productos farmacéuticos no se eliminan por completo durante el tratamiento de aguas residuales y como resultado, están presentes en los efluentes de plantas de tratamiento de aguas, ríos, lagos y más raramente en aguas subterráneas. Estas sustancias no se han considerado como un peligro para el ambiente, por lo que no han sido legislados. Las PTARs no han sido diseñadas para tratar esta clase de contaminantes, por lo que su eficiencia es baja.

Los fármacos de uso humano o veterinario se liberan al medio ambiente por varias vías. Los productos farmacéuticos, una vez ingeridos por los individuos, se metabolizan y los residuos se excretan, para ser vertidos en los drenajes que llegan a plantas de tratamiento de aguas residuales o a otros cuerpos receptores de agua directa o indirectamente (Santos, 2006). Esto es debido a la amplia descarga de residuos, las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTARs), constituyen la principal fuente de aporte de este tipo de contaminantes al medio ambiente.

El constante uso de SMX y sus vertimientos a cuerpos de agua, ha condicionado que este fármaco y subproductos lleguen a las PTARs convencionales; las cuales no están diseñadas para eliminarlos, lo que provoca que su concentración aumente en el ecosistema (Henríquez, 2012). Los estudios en agua para consumo humano, son menos numerosos, pero no por ello deja la posibilidad de la presencia de fármacos.

Diferentes procesos y técnicas de tratamiento se han utilizado para eliminar este tipo de contaminantes del agua como tratamientos fisicoquímicos, de oxidación avanzada y biológicos demostrando eficiencias de remoción altas (Dávila , 2016). Sin embargo, no se ha determinado si este tipo de técnicas están removiendo al fármaco o a sus productos de degradación. El análisis del comportamiento cinético, determinación de la vida media y estabilidad de productos de degradación de los fármacos evaluados representan factores importantes para complementar el estudio de remoción de estos a diversas temperaturas.

HIPÓTESIS



La degradación fotoquímica de sulfametoxazol en solución acuosa permite la remoción de éste y evidenciar la formación de sus productos de degradación.

OBJETIVOS



OBJETIVO GENERAL

Determinar la cinética de degradación del Sulfametoxazol a 10, 15 y 20 °C, vida media y determinar el tiempo de inicio de la formación de los productos de degradación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar el estándar a utilizar mediante las técnicas analíticas que se mencionan a continuación:
 - Espectrofotometría por UV Visible
 - Infrarrojo
 - Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

- Evaluar la degradación del fármaco mediante la exposición de radiación de luz ultravioleta en disoluciones acuosas a diferentes temperaturas.

- Determinar la cinética de degradación y vida media del Sulfametoxazol. Así como evidenciar sus productos de degradación en medio acuoso por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR).

CAPÍTULO II METODOLOGÍA



2.1 METODOLOGÍA GENERAL

En la figura 4 se muestra la metodología que se llevó a cabo para realizar el presente trabajo

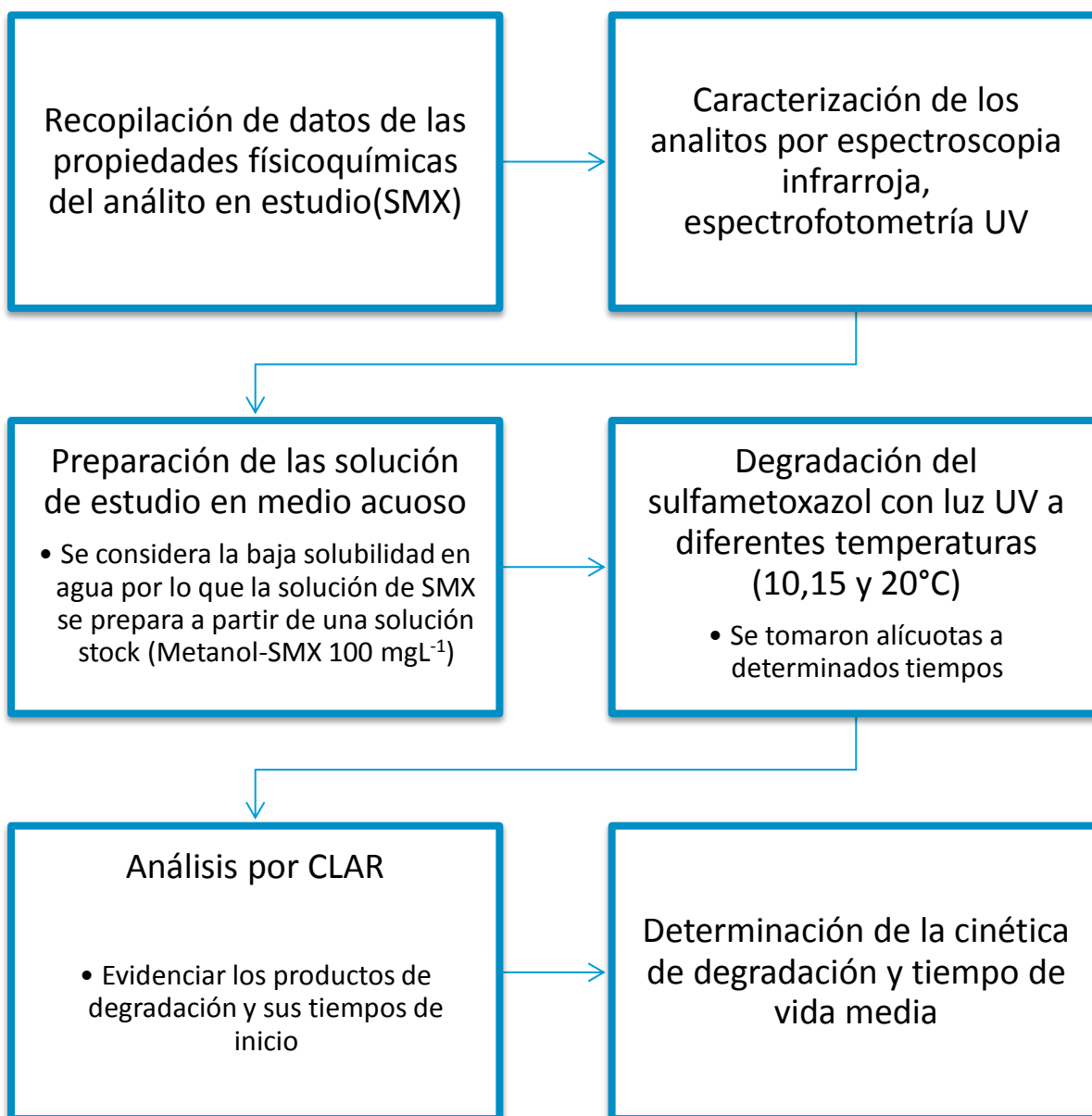


Figura 4. Metodología general

2.2 CARACTERIZACIÓN

IDENTIDAD POR RADIACIÓN INFRARROJA (IR)

Se realizó la caracterización del estándar de Sulfametoxazol, mediante un espectrofotómetro de luz infrarroja Avatar 360 y el software OMINIC para comprobar la presencia de grupos funcionales en el estándar.

Para realizar esta prueba del principio activo fue necesario elaborar una tableta, moliendo un equivalente a 5% en peso del estándar de sulfametoxazol en una matriz con 95% en peso de KBr en polvo (el cual se considera ópticamente transparente a la radiación IR de 40000-385 cm^{-1} . Es más higroscópico que el NaCl y tiene buena resistencia mecánica a los golpes). Se realizó una mezcla homogénea con ayuda de un mortero de ágata para evitar deformaciones en la pastilla que desviarán la luz; posteriormente la mezcla se colocó en una matriz cilíndrica de acero inoxidable que fue sometida a 5 ton de presión en una prensa hidráulica durante 10 minutos, subsiguientemente la pastilla fue retirada con ayuda de unas pinzas y colocada en una celda que finalmente se colocaría en el equipo para ser analizada.

IDENTIDAD POR ULTRAVIOLETA (UV)

También se analizó por espectrofotometría UV-Visible una solución con una concentración de 10 mgL^{-1} en el cual se realizó un barrido de 200 a 400 nm para encontrar la longitud de onda a la cual hay una mayor absorción, esto mediante un espectrofotómetro Optizen POP de la marca Mecasys.

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

Así mismo con ayuda del equipo Waters 1515 con detector UV, se verificaron las condiciones del método analítico, en el que se utilizaron la columna Xterra MS C18 $5\mu\text{m}$ 4.6x250 mm y la Eclipse XDB-C18 $5\mu\text{m}$ 4.6x250 mm , así como diferentes fases móviles utilizando agua, metanol y acetonitrilo de grado HPLC a diferentes

porcentajes con base a lo reportado en la literatura, misma que fue filtrada con una membrana de 0.45µm y sonicada.

2.3 ESTÁNDAR

El estándar de sulfametoxazol (≥98% de pureza) fue suministrado por Sigma-Aldrich. Se utilizó agua desionizada obtenida de un equipo Milli Q.

2.4 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Solución Stock: Se prepararon 100 mL de una solución stock con una concentración de 100 mgL⁻¹ de sulfametoxazol (SMX) para lo que se utilizaron 10 mg del estándar de sulfametoxazol y se aforó a 100 mL con metanol.

$$100 \frac{\text{mg SMX}}{\cancel{L}} \cdot 0.1\cancel{L} = 10\text{mg SMX}$$

Solución de sulfametoxazol (SMX) para la degradación: Se tomaron 20 mL de la solución stock para aforar con 100 mL de agua desionizada y obtener una solución de sulfametoxazol a 20 mgL⁻¹.

$$100 \frac{\text{mg SMX}}{\cancel{L_m}} \cdot \frac{0.02\cancel{L_m}}{0.1L} = 20 \frac{\text{mg SMX}}{L}$$

2.5 DEGRADACIÓN CON LÁMPARA UV

Determinación de los tiempos:

Para determinar el tiempo aproximado de degradación se sometió una muestra de la solución de sulfametoxazol por 72 horas a la temperatura de 20 °C.

La solución de sulfametoxazol con una concentración de 20 mgL^{-1} fue irradiada por una lámpara de baja presión con una potencia nominal de 15 W, con una longitud de onda de 254 nm por 72 horas o hasta la degradación total del sulfametoxazol, tomándose 12 muestras de 1 mL a diferentes tiempos

Tabla 7 Tiempos de muestreo para la determinación de tiempos de la degradación fotolítica de sulfametoxazol.

Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tiempo(h)	0	1/6	1/3	2/3	1	2	4	8	12	24	48	72

La solución se introdujo en una cámara oscura y se mantuvo a una temperatura constante de 20 °C (293 °K) haciendo recircular agua a través del reactor de cuarzo, así mismo se mantuvo con una agitación constante siendo ésta situada en una parrilla de agitación en la que se colocó un agitador magnético. Para posteriormente analizarse por CLAR (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución). Como se muestra en la figura 5.

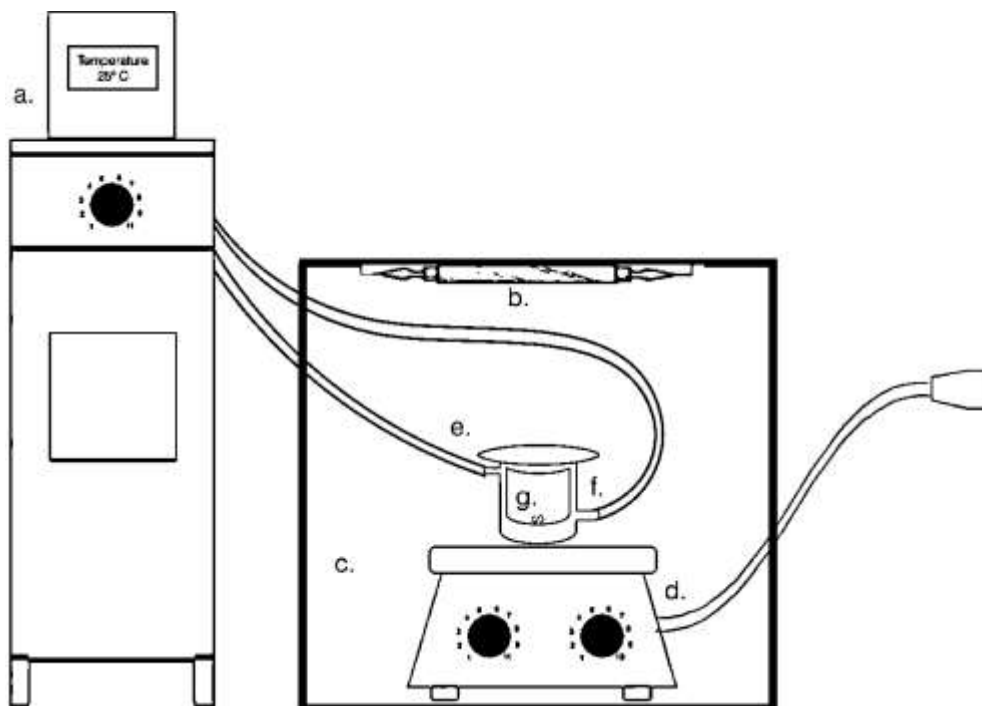


Figura 5. Cámara de degradación por luz UV: (a.) Baño de agua para control de temperatura. (b.) Lámpara. (c.) Cámara de oscuridad. (d.) Parrilla para agitación magnética. (e. y f.) Salida y entrada de agua para control de temperatura de reactor. (g.) Muestra SMX

Degradación a 20, 15 y 10°C:

Con los resultados de la primera prueba se determinó que la degradación ocurría antes de las primeras 2 horas por lo que las soluciones de sulfametoxazol con una concentración de 20 mgL^{-1} fueron irradiadas por una lámpara de baja presión con una potencia nominal de 15 W , con una longitud de onda de 254 nm durante 4 horas, tomándose 26 muestras de 1 mL para diferentes tiempos.

Tabla 8 Tiempos de muestreo para la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 20, 15 y 10°C

Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Tiempo(min)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Muestra	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Tiempo(min)	26	28	30	35	40	45	50	55	60	80	100	120	240

De manera similar se introdujo una solución de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} en una cámara oscura, donde se mantuvo a temperatura y agitación constante. Para posteriormente analizarse por CLAR (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución), este estudio se realizó a 20, 15 y 10°C .

2.6 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

Para encontrar las condiciones cromatográficas empleadas en el presente estudio se probaron la columna Xterra MS C18 $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250 \text{ mm}$ y la Eclipse XDB-C18 $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250 \text{ mm}$, así como diferentes fases móviles utilizando agua, metanol y acetonitrilo a diferentes porcentajes, la longitud de onda utilizada fue el resultado de la máxima banda de absorción encontrada por espectrofotometría UV.

Tabla 9. Condiciones óptimas para el análisis por CLAR de sulfametoxazol

CONDICIONES ÓPTIMAS PARA EL ANÁLISIS POR CLAR DE SMX		
COLUMNA	Xterra MS C18 $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250 \text{ mm}$	Eclipse XDB-C18 $5\mu\text{m}$ $4.6 \times 250 \text{ mm}$
FASE MOVIL	Metanol-Ácido fórmico acuoso 0.1% (50:50) (v/v)	Acetonitrilo-Ácido fórmico acuoso 0.1% (70:30) (v/v)
FLUJO	1 mLmin^{-1}	1 mLmin^{-1}
VOLUMEN DE INYECCIÓN	$20 \mu\text{L}$	$20 \mu\text{L}$
TIEMPO DE CORRIDA	7 min	6 min

CAPÍTULO III

RESULTADOS



3.1 CARACTERIZACIÓN

3.1.1 IDENTIDAD POR INFRARROJO (IR)

En la figura 6 se muestra el espectro infrarrojo característico del estándar de sulfametoxazol, donde se pueden apreciar sus grupos funcionales y la huella dactilar.

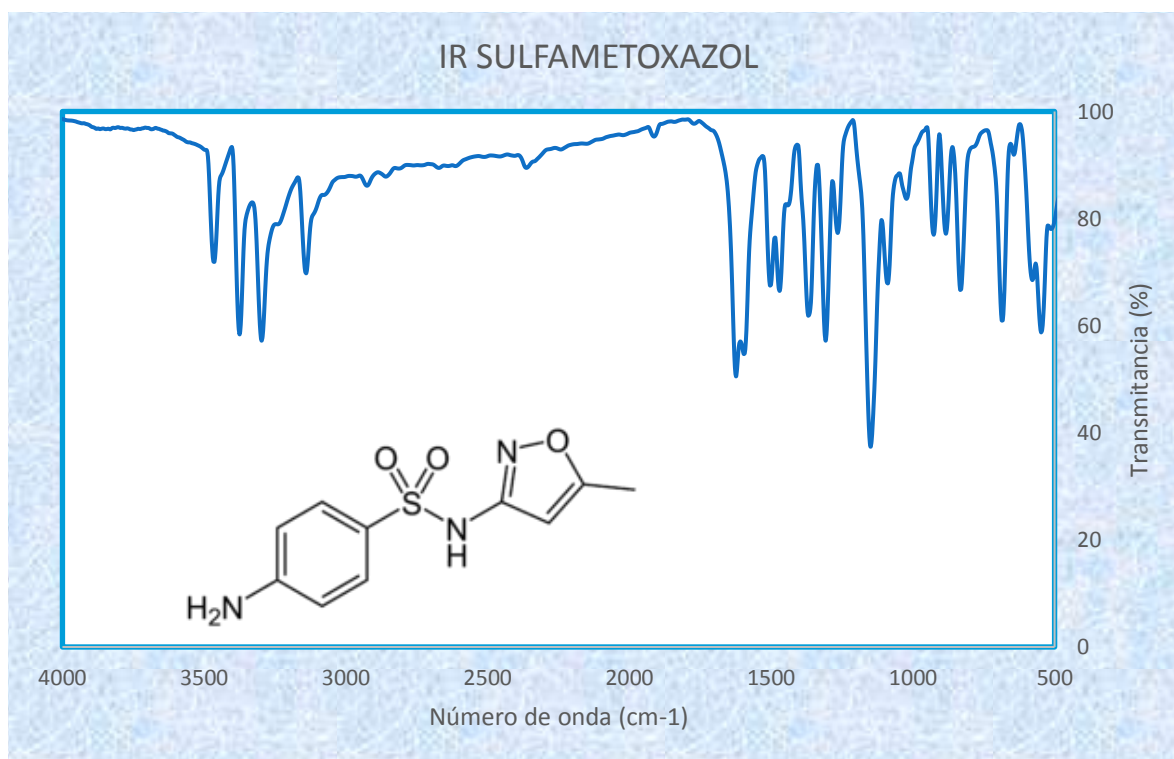


Figura 6. Espectro IR Sulfametoxazol

En la Figura 7 y en la tabla 10 se presenta el análisis y la interpretación de las bandas de absorción del espectro IR de sulfametoxazol, de la región de sus grupos funcionales característicos y la región de la huella dactilar del estándar.

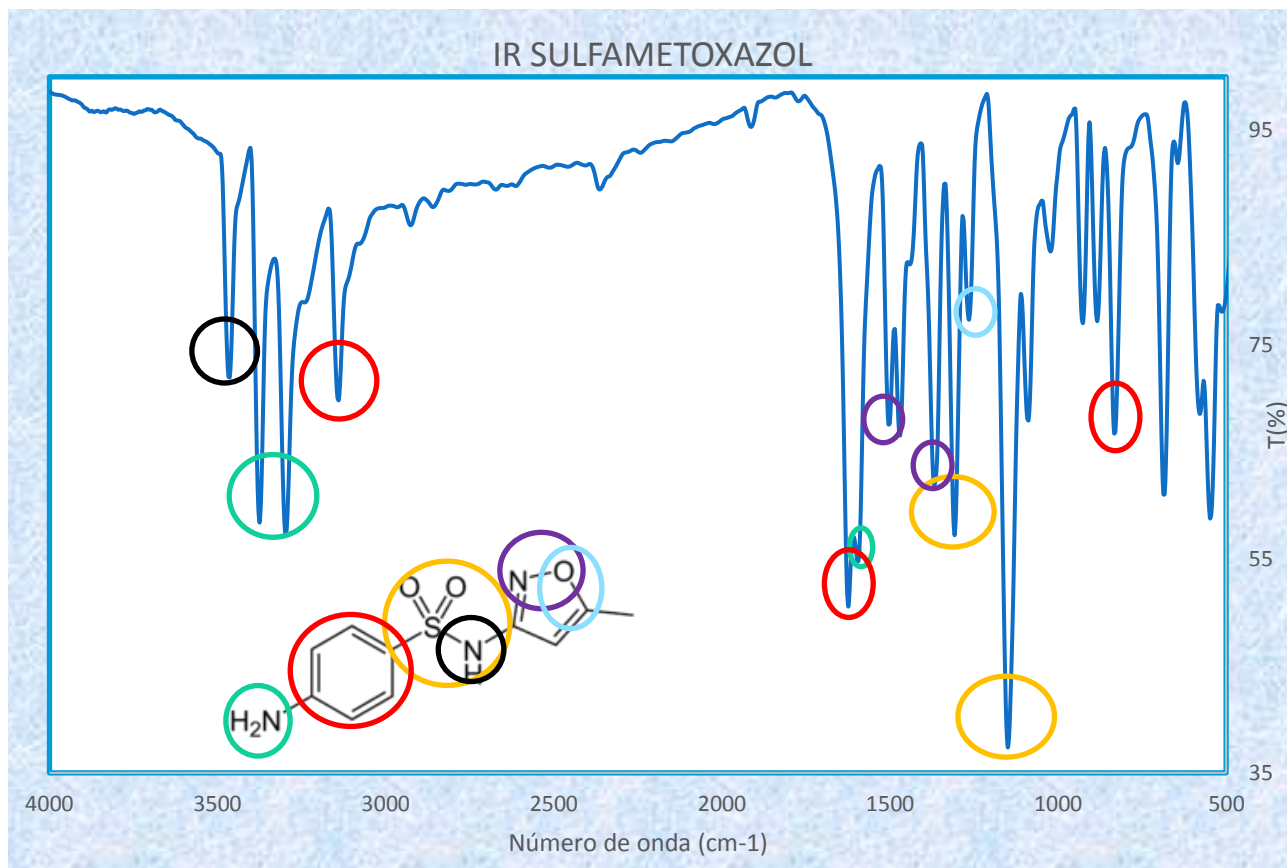


Figura 7. Análisis del espectro IR de sulfametoxazol

Tabla 10. Interpretación de espectro infrarrojo de Sulfametoxazol

Número de onda(cm^{-1})	Grupo funcional
3500-3400	Amina primaria (Ar-NH_2)
3450	Amina secundaria (Ar-NH-R)
3300-2900	Aromático (Ar-H)
1640-1560	Amina primaria (Ar-NH_2)
1600-1580	Aromático (Ar-H)
1370-1330	Sulfamida(SO_2NR_2)
1180-1160	Sulfamida(SO_2NR_2)
840-810	Aromático (Ar-H)

1550-1500	Nitro (N-O)
1372-1290	
1300-1200	Éter (C-O-R)

(Pasto & Johnson, 2003) y (Smith, 1999)

Se observa que el infrarrojo presenta los grupos funcionales correspondientes al sulfametoxazol, demostrando su identidad.

3.1.2 IDENTIDAD POR ULTRAVIOLETA (UV)

La identidad por espectrofotometría UV-Vis dio como resultado una banda de absorción a 265 nm, que se observa en la figura 8. Para esta prueba se preparó una solución de 10 mgL⁻¹ del estándar de sulfametoxazol y se leyó en el espectrofotómetro Optizen POP de la marca Mecasys. Esta es la longitud de onda se utiliza en el detector UV para el análisis cuantitativo por CLAR.

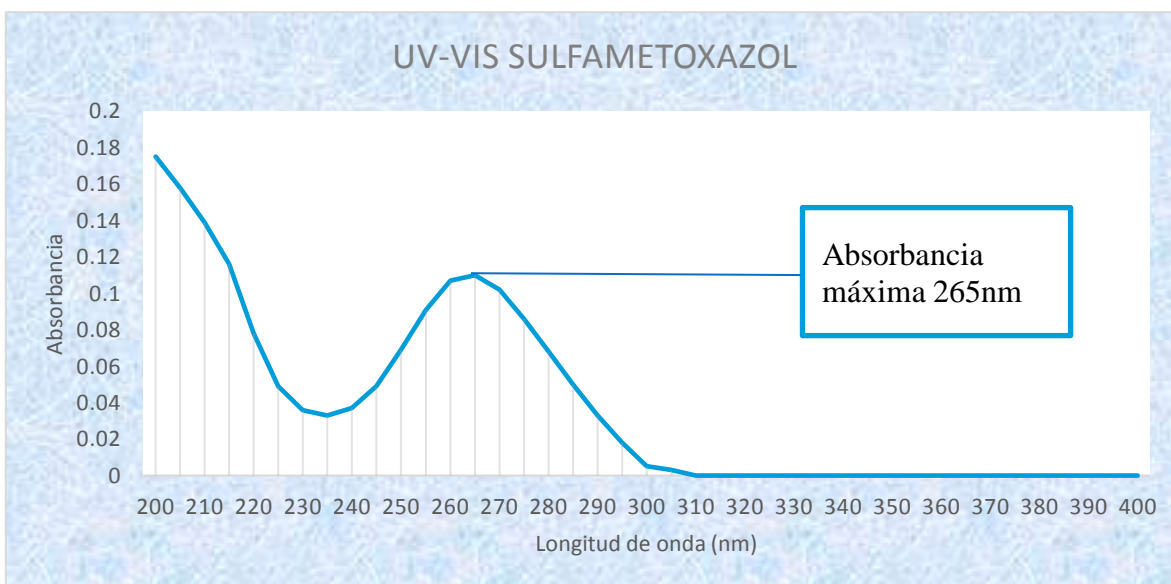


Figura 8. Espectro de UV-Vis de sulfametoxazol a 10 mgL⁻¹

3.2 DEGRADACIÓN POR LUZ UV

La degradación con luz UV se realizó por 72 horas a 20°C conforme a la metodología planteada, en este análisis se encontró que el sulfametoxazol se degrada antes de las primeras 2 horas por lo cual se acoto el tiempo de degradación a 4 horas para las temperaturas de 20°, 15° y 10°C.

3.2.1 CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Las condiciones cromatográficas a las cuales fueron empleadas en este estudio se muestran en la tabla 11, ambas condiciones muestran una buena resolución, sin embargo, para el análisis cuantitativo de la cinética de degradación y la identificación de los subproductos de degradación se optó por la columna Eclipse XDB-C18 5 μ m 4.6x250 mm ya que permitía una mejor separación entre picos, mientras que la determinación de los tiempos se realizó en la columna Xterra MS C18 5 μ m 4.6x250 mm al ser un análisis únicamente cualitativo.

Todas las muestras se examinaron por triplicado y se obtuvo un promedio.

Tabla 11 Condiciones cromatográficas

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS		
EQUIPO	CLAR WATERS 1515	
COLUMNA	Xterra MS C18 5 μ m 4.6x250 mm	Eclipse XDB-C18 5 μ m 4.6x250 mm
FASE MOVIL	Metanol-Ácido fórmico acuoso 0.1% (50:50) (v/v)	Acetonitrilo-Ácido fórmico acuoso 0.1% (70:30) (v/v)
FLUJO	1 mLmin ⁻¹	1 mLmin ⁻¹
VOLUMEN DE INYECCIÓN	20 μ L	20 μ L

TIEMPO DE CORRIDA	10 <i>min</i>	6 <i>min</i>
TIEMPO DE RETENCIÓN DE SMX	4.6 <i>min</i>	2.8 <i>min</i>
LONGITUD DE ONDA	265 <i>nm</i>	
TEMPERATURA	25 °C	

3.2.2 DETERMINACIÓN DE LOS TIEMPOS

Se obtuvo un cromatograma en tiempo de reacción cero del sulfametoxazol con una pureza $\geq 98\%$ a una concentración de 20 mgL^{-1} , que se presenta en la figura 9.

Se puede apreciar que la metodología usada fue adecuada ya que se distingue el pico de SMX a un tiempo de retención de 4.48 minutos.

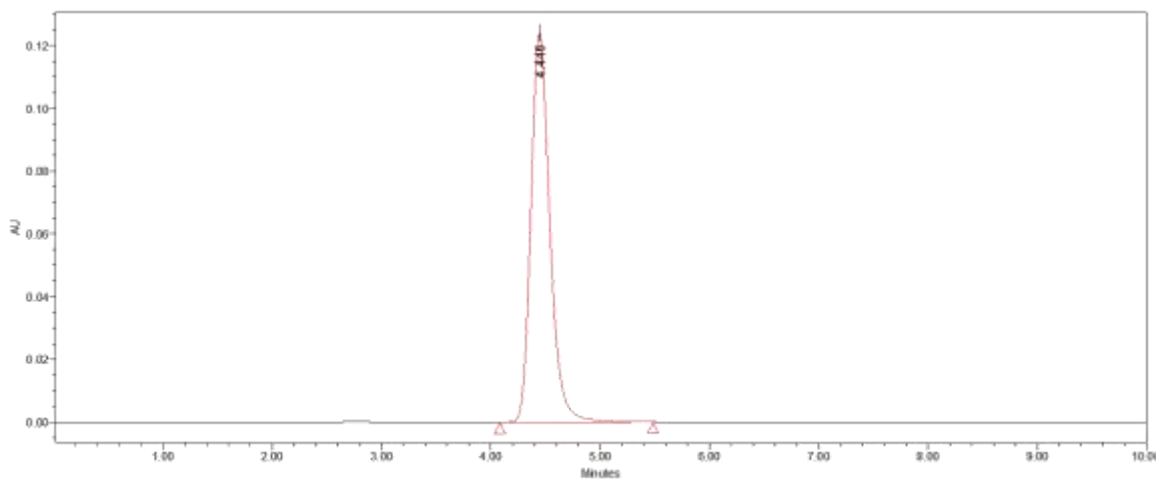


Figura 9 Cromatograma de SMX a un tiempo inicial con una concentración de 20 mgL^{-1} para la determinación de tiempos.

Una vez expuesta a radiación UV la solución de sulfametoxazol de 20 mgL^{-1} se analizó por CLAR en un tiempo comprendido de 0 a 72 horas, en la figura 10 se puede constatar que a tiempo de 72 horas de exposición no hay presencia de sulfametoxazol en la muestra y se corrobora la formación 3 picos correspondientes

a los subproductos de degradación más persistentes. Mientras que en la figura 11 se observa que a un tiempo 4 horas de exposición con luz UV el sulfametoxazol ha sido completamente degradado y se distingue formación de 4 subproductos de degradación para este tiempo. Cabe destacar que el tamaño del pico abre posibilidad a la presencia de otros productos de degradación, por lo que para el análisis cuantitativo se considera que la columna Xterra MS C18 $5\mu\text{m}$ $4.6\times 250\text{ mm}$ no es apta para este análisis.

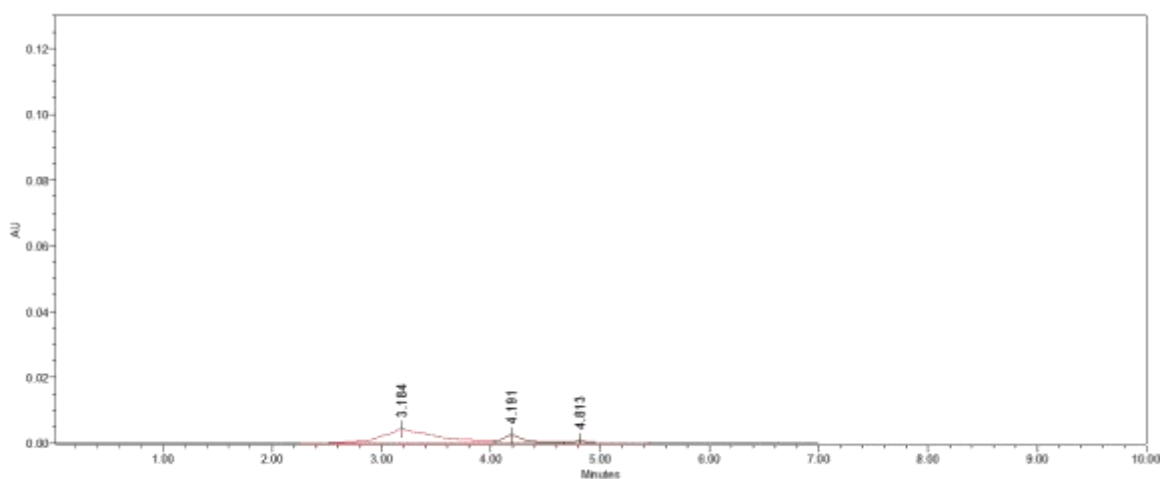


Figura 10 Cromatograma de SMX con una concentración de 20 mgL^{-1} , tras 72 h de exposición con luz UV para la determinación de tiempos.

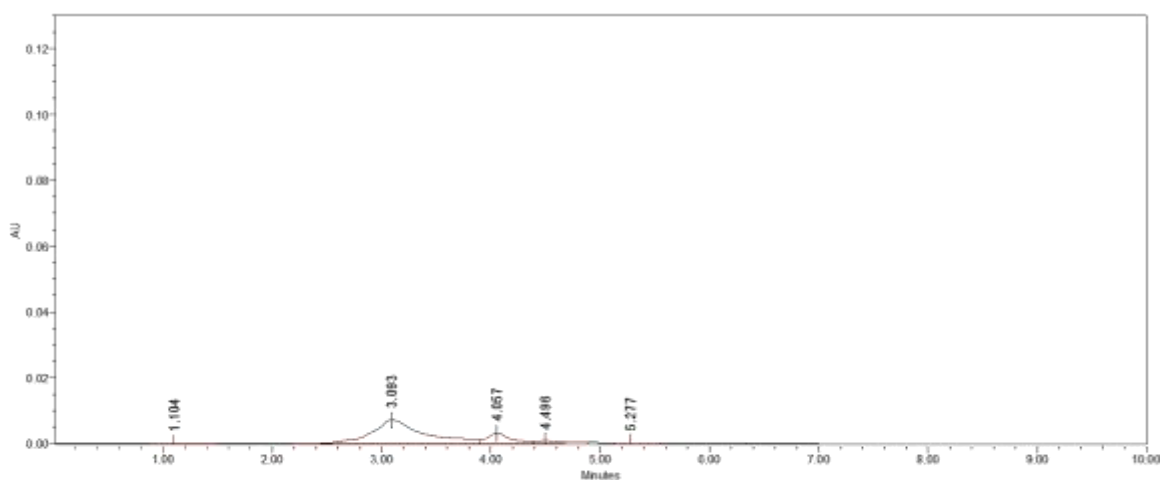


Figura 11 Cromatograma de SMX con una concentración de 20 mgL^{-1} , tras 4 h de exposición con luz UV para la determinación de tiempos.

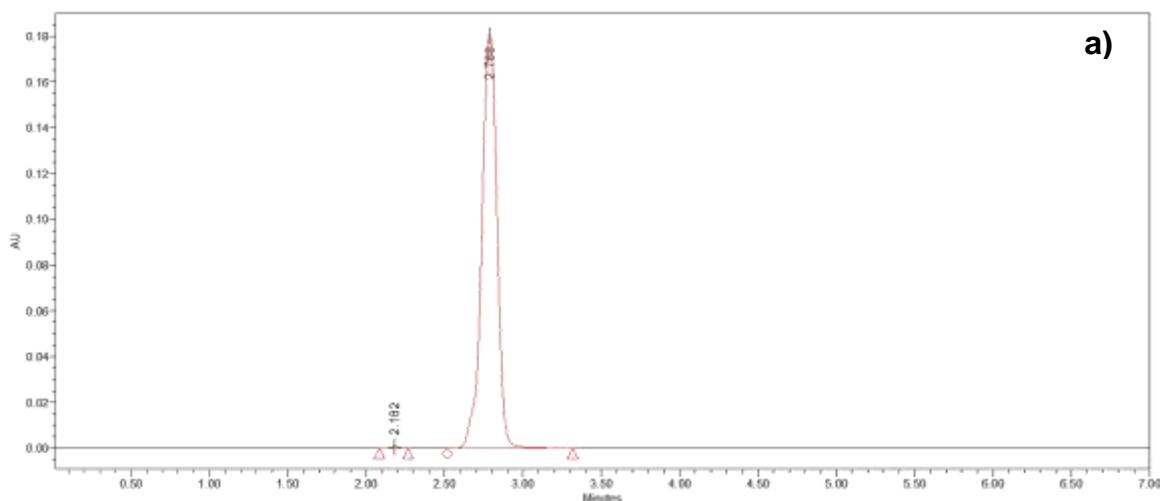
De acuerdo con los resultados obtenidos para la determinación de los tiempos de la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} , sometida a radiación ultravioleta con una lámpara de 254 nm , se encuentra que la degradación se efectúa en la primera hora de exposición, demostrando así la degradación fotoquímica de la misma por este método, lo cual indica que el sulfametoxazol es un compuesto fotosensible a la luz UV.

3.2.3 DEGRADACIÓN A 20, 15 Y 10 °C

La degradación con luz UV se realizó conforme a la metodología planteada a las distintas temperaturas propuestas y con las condiciones cromatográficas descritas en la tabla 9. Obteniéndose los siguientes resultados:

3.2.3.1 DEGRADACIÓN A 20 °C

Se obtuvo un cromatograma en tiempo cero del sulfametoxazol con una pureza $\geq 98\%$ a una concentración de 20 mgL^{-1} a 20°C , que se presenta en la figura 12 a, donde podemos apreciar el pico de SMX con un tiempo de retención de 2.788 min y al termino de las cuatro horas en la figura 12 b donde se pueden visualizar los productos de degradación resultantes con un tiempo de retención de 2.105, 2.334, 2.547, 2.694, 3.118, 3.620 y 4.135 minutos y con el cual podemos corroborar que ya no hay presencia de SMX en la muestra.



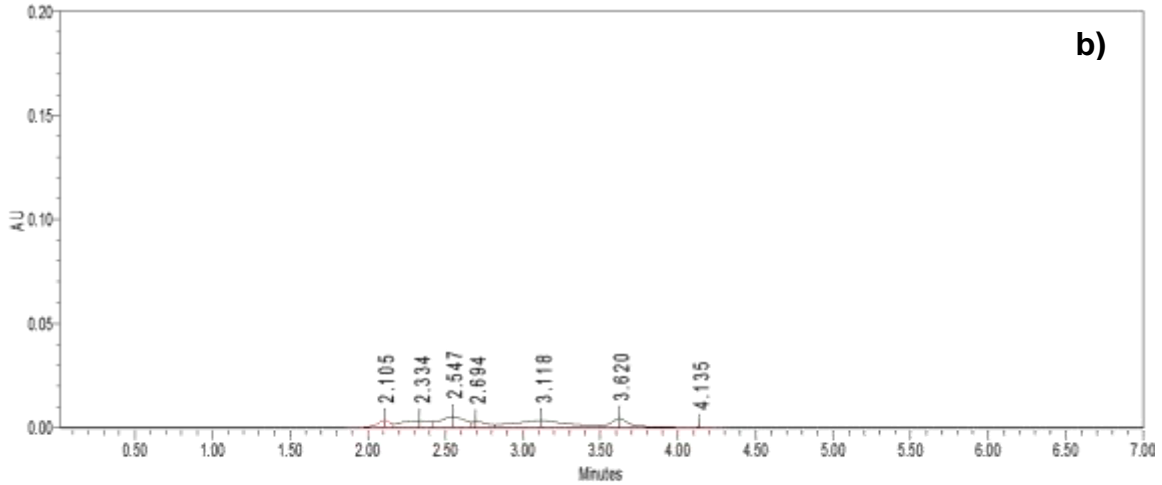


Figura 12 Cromatograma de SMX a) a un tiempo inicial b) tras 4 horas de exposición con luz UV, con una concentración de 20 mgL^{-1} a 20°C

En la figura 13, se muestra el comportamiento de la concentración del SMX durante su degradación a 20°C sometido a radiación ultravioleta por 4 horas; donde se aprecia que la degradación se lleva a cabo a los 26 minutos de exposición.

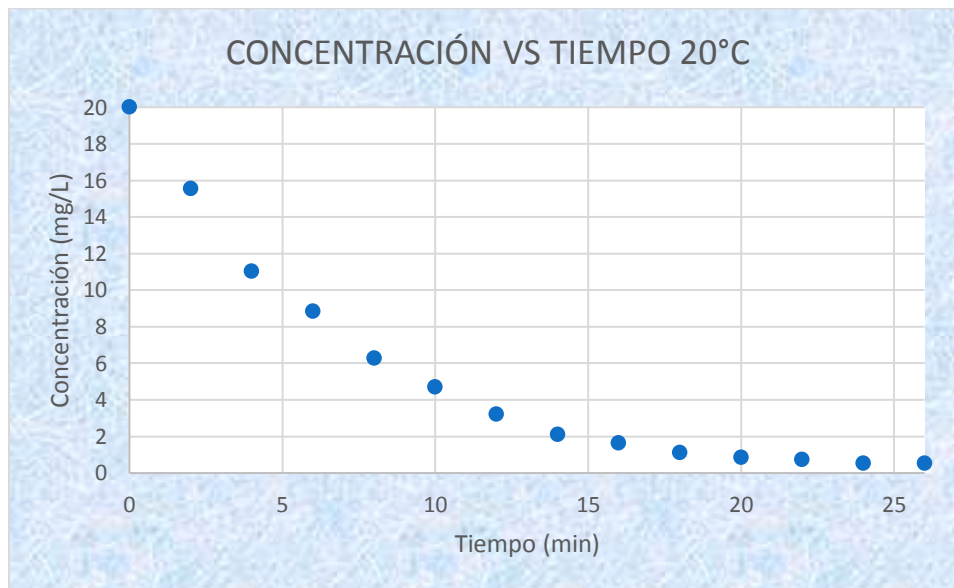


Figura 13 Comportamiento de la degradación por luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} tras 26 minutos de exposición a 20°C

3.2.3.2 DEGRADACIÓN A 15°C

En la figura 14 a), se muestra el cromatograma del sulfametoxazol con una pureza $\geq 98\%$ a una concentración de 20 mgL^{-1} para la degradación fotolítica a 15°C en un tiempo de reacción cero, donde podemos apreciar el pico de SMX con un tiempo de retención de 2.815 min y al término de las cuatro horas en la figura 14 b) donde se pueden visualizar los productos de degradación resultantes con un tiempo de retención de 2.141, 2.313, 2.587, 2.261, 3.139, 3.648, 3.833 y 4.198 minutos y con el cual podemos corroborar que ya no hay presencia de SMX en la muestra.

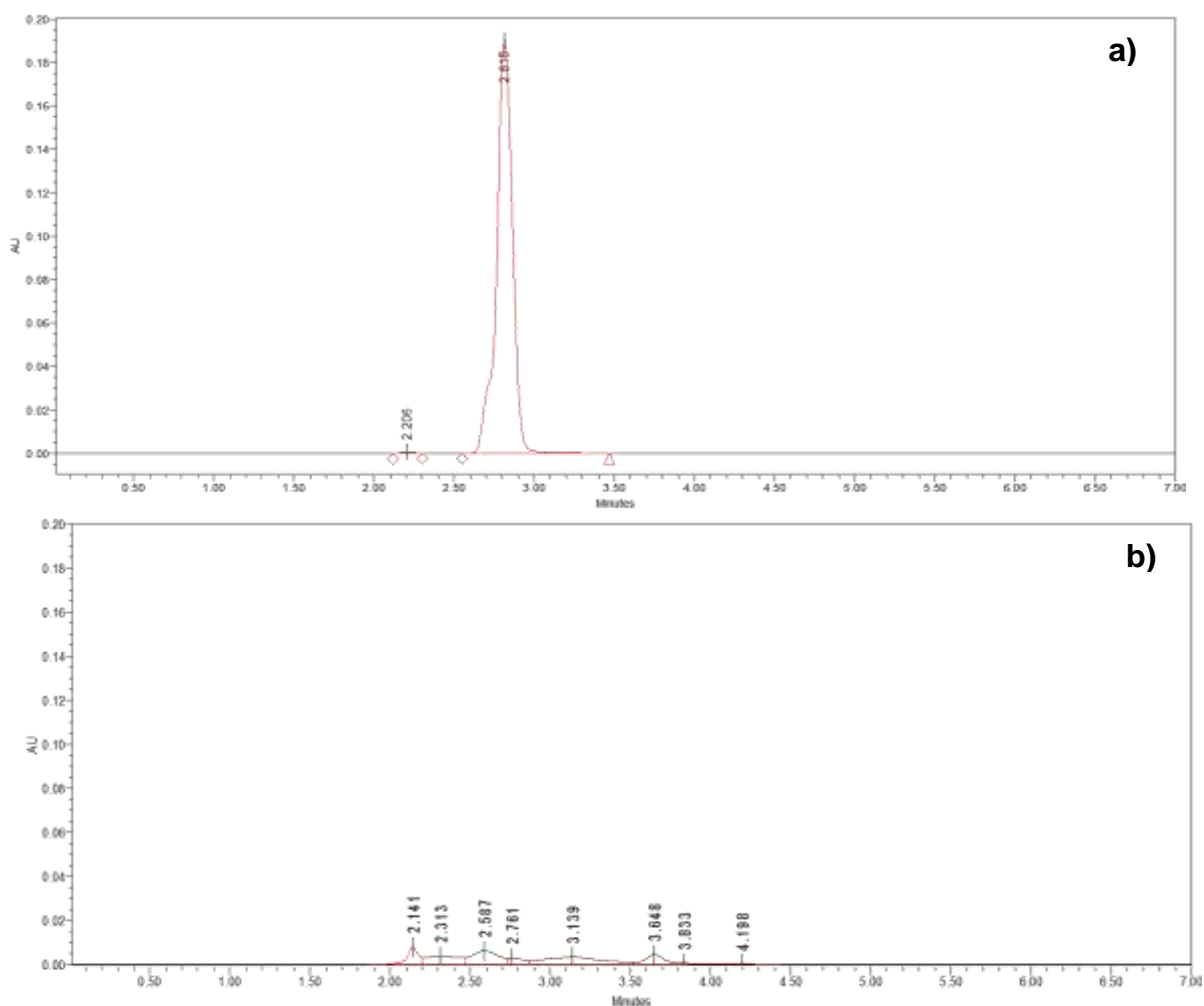


Figura 14 Cromatograma de SMX a) a un tiempo inicial b) tras 4 horas de exposición con luz UV, con una concentración de 20 mgL^{-1} a 15°C

En la figura 15, se muestra el comportamiento de la concentración de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} durante de la degradación fotolítica a 15°C , sometida a radiación ultravioleta por 4 horas; donde se aprecia que la degradación se lleva a cabo en los 26 minutos de exposición.

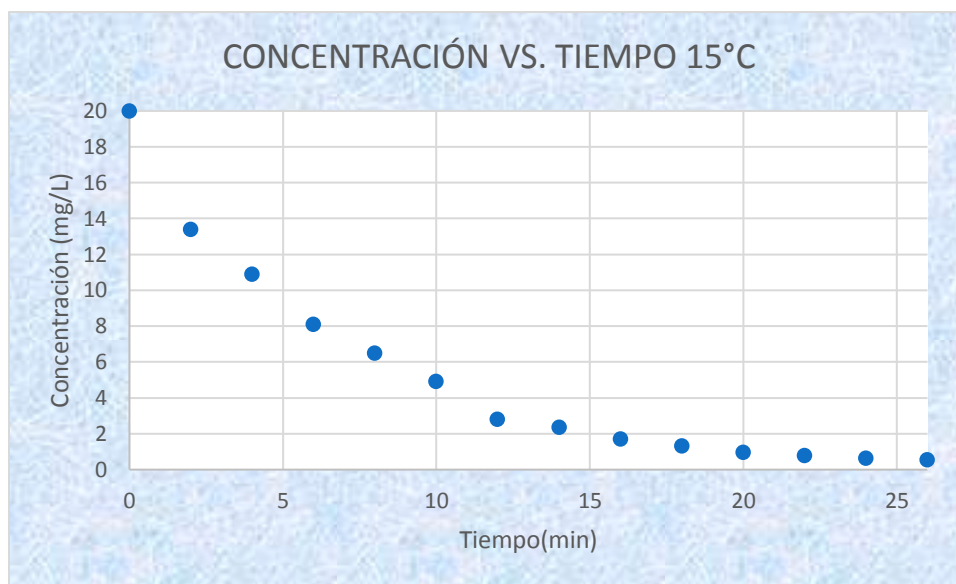


Figura 15 Comportamiento de la degradación por luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} tras 26 minutos de exposición a 15°C

3.2.3.3 DEGRADACIÓN A 10°C

En la figura 16 a), se muestra el cromatograma del sulfametoxazol con una pureza $\geq 98\%$ a una concentración de 20 mgL^{-1} para la degradación fotolítica a 10°C en un tiempo de reacción cero, donde podemos apreciar el pico de SMX con un tiempo de retención de 2.78 min y al término de las cuatro horas en la figura 16 b donde se pueden visualizar los productos de degradación resultantes con un tiempo de retención de 2.116, 2.335, 2.557, 2.716, 3.111, 3.597, 3.809 y 4.115 minutos con el cual podemos corroborar que ya no hay presencia de SMX en la muestra.

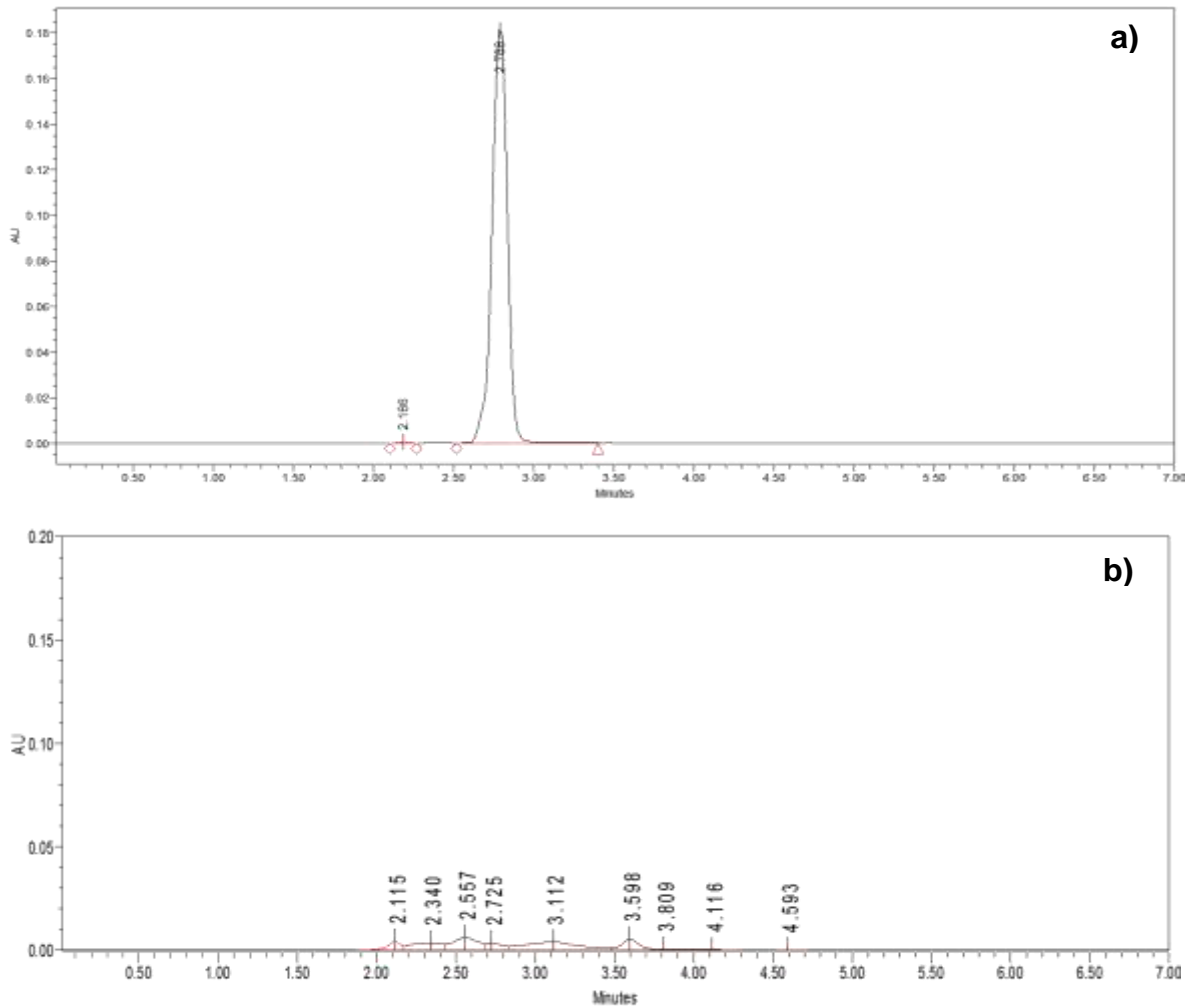


Figura 16 Cromatograma de SMX a) a un tiempo inicial b) tras 4 horas de exposición con luz UV, con una concentración de 20 mgL^{-1} a 10°C

De acuerdo con la metodología empleada, podemos observar en la figura 17 el comportamiento de la concentración de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} durante la degradación fotolítica a 10°C ; donde se aprecia que la degradación se lleva a cabo en los 26 minutos de exposición.

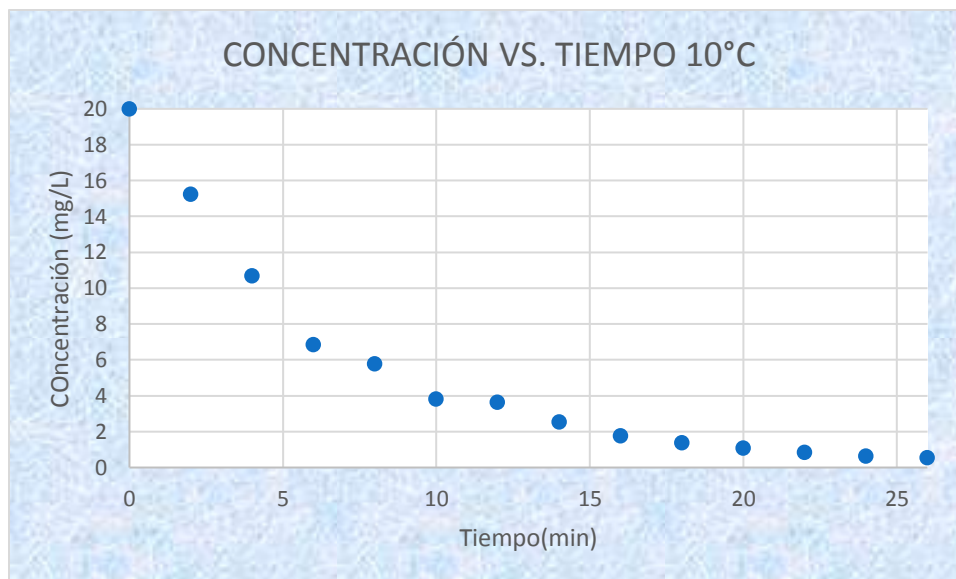


Figura 17 Comportamiento de la degradación por luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} tras 26 minutos de exposición con luz UV a 10°C

Con base a lo anterior, se puede asegurar que el SMX es un compuesto fotosensible a la radiación UV que genera una lámpara de 254 nm , debido a que hay evidencia de su degradación fotoquímica. Así mismo, la concentración del contaminante tiende a cero después de 26 min de reacción, y esta se ve afectada por la temperatura siendo sutilmente favorecida con forme la temperatura aumenta. En la figura 18 se puede apreciar el comportamiento de la concentración en relación al tiempo para las 3 temperaturas:

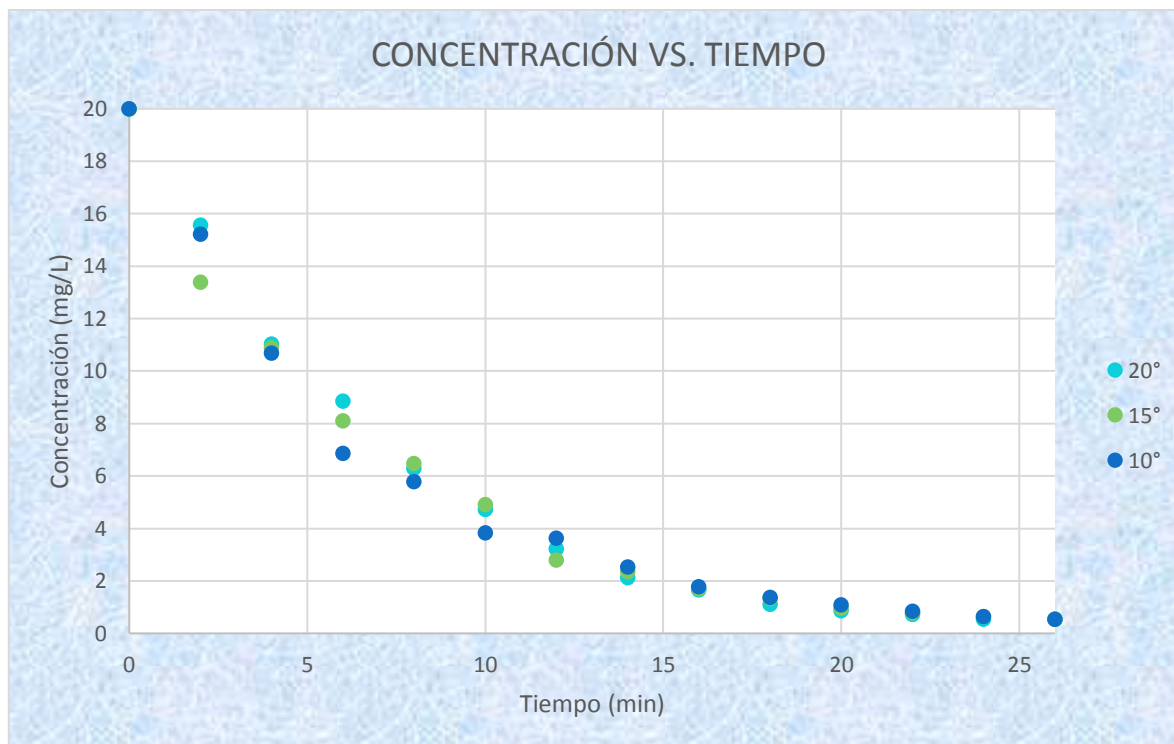


Figura 18 Comportamiento de la degradación por luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} tras 26 minutos de exposición con luz UV a 20° , 15° y 10°C

3.3 CINÉTICA DE DEGRADACIÓN

Con los datos obtenidos experimentalmente es posible estudiar el comportamiento del sulfametoxazol tras su exposición por radiación de luz UV, y determinar la cinética de la reacción, la constante de velocidad de reacción específica y el tiempo de vida media de la misma, para lo cual se utilizó el método integral (Fogler, 2001), que permitió un buen ajuste a nuestros datos experimentales.

La reacción fotoquímica del sulfametoxazol se puede expresar de la siguiente forma:



Donde se entiende como A al sulfametoxazol y se considera que es una reacción irreversible.

Considerando la ecuación 5 podemos determinar el orden de reacción α y la constante de velocidad específica de la reacción diferenciando numéricamente los datos de la concentración contra el tiempo

$$-r_A = k_A C_A^\alpha \quad (6)$$

Para delimitar la ecuación se considera que la reacción ocurre isotérmicamente a un volumen constante y obtenemos:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_A C_A^\alpha \quad (7)$$

Para obtener el orden de reacción por el método integral, se conjetura el orden de reacción y se integra la ecuación, si el orden es correcto, la gráfica apropiada de los datos concentración-tiempo será lineal. Partiendo de la ecuación 7, podemos suponer un orden de reacción (α) e integrar con $C_A=C_{A0}$ en $t=0$, para un orden de reacción 0, 1 y 2, obteniendo la ecuación de la recta y un coeficiente de relación (R^2) que ajustara a los datos experimentales.

3.3.1 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 20 °C

En la tabla 12 se resumen los datos obtenidos tras 26 minutos de exposición a la luz UV de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} , a una temperatura constante de 20 °C

Tabla 12 Datos obtenidos experimentalmente tras 26 minutos de exposición a luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} a 20 °C

t (min)	Área de pico($\mu V s$)	CA(mgL^{-1})	CA($mol dm^{-3}$)
0	1170404	20	7.89643E-05
2	910233	15.55417205	6.14112E-05
4	645571	13.03159031	4.35551E-05

6	518153	8.854261393	3.49585E-05
8	367745	6.284065526	2.48108E-05
10	275896	4.714544355	1.8614E-05
12	188395	3.219322336	1.27106E-05
14	123549	2.111220317	8.33555E-06
16	96736	1.65303082	6.52652E-06
18	64493	1.102064217	4.35119E-06
20	50179	0.85745915	3.38543E-06
22	42475	0.725817959	2.86569E-06
24	31604	0.540058686	2.13227E-06
26	31056	0.5306887	2.09527E-06

Tabla 13 Tabla de resultados para ordenes de reacción por método integral de SMX a 20°C

Orden de reacción	R ²	Ecuación
0	0.8014	$C_A = C_{A0} - kt$ (8)
1	0.9914	$\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) = kt$ (9)
2	0.8776	$\frac{1}{C_A} = kt + \frac{1}{C_{A0}}$ (10)

De acuerdo al ajuste de los datos experimentales (figura 19), la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 20 °C tiene una constante específica de reacción de 0.1508 min⁻¹ y se considera de primer orden.

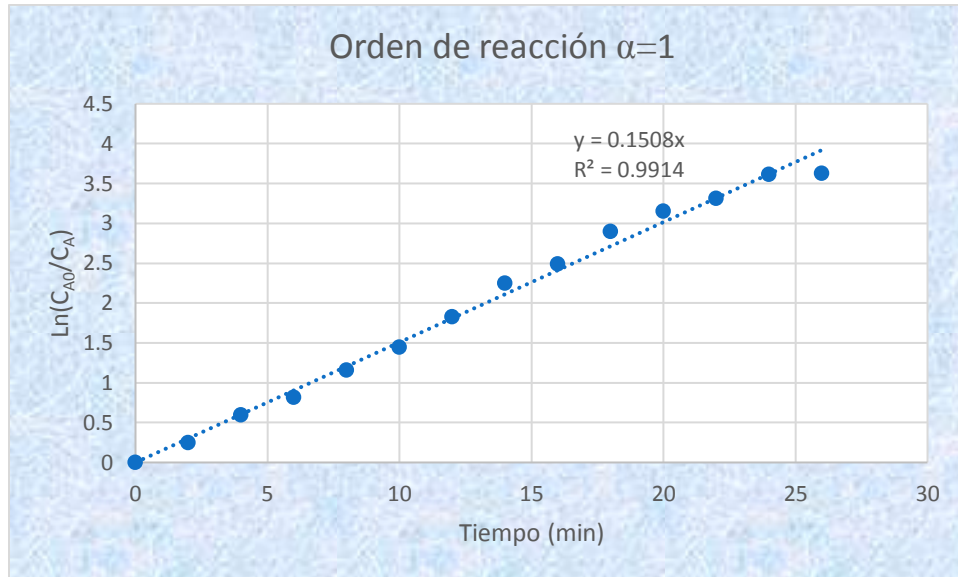


Figura 19 Gráfico de ajuste de los datos experimentales por el método integral de orden 1 para la degradación de SMX a 20°C.

TIEMPO DE VIDA MEDIA

La vida media se define como el tiempo necesario para que la concentración disminuya a la mitad de su valor inicial. De la ecuación 9 se consideran los siguientes límites de integración: $t=0$, $C_A=C_{A0}$ y $t= t_{1/2}$, $C_A= \frac{1}{2} C_{A0}$.

$$\ln\left(\frac{C_{A0}}{\frac{C_{A0}}{2}}\right) = k_A t_{\frac{1}{2}} \quad (11)$$

Al despejar el tiempo de vida media obtenemos

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\text{Ln}(2)}{k_A} = \frac{\ln(2)}{0.1508}$$

Obteniéndose que el tiempo de vida media de la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 20°C es de $t_{\frac{1}{2}} = 4.59$ min.

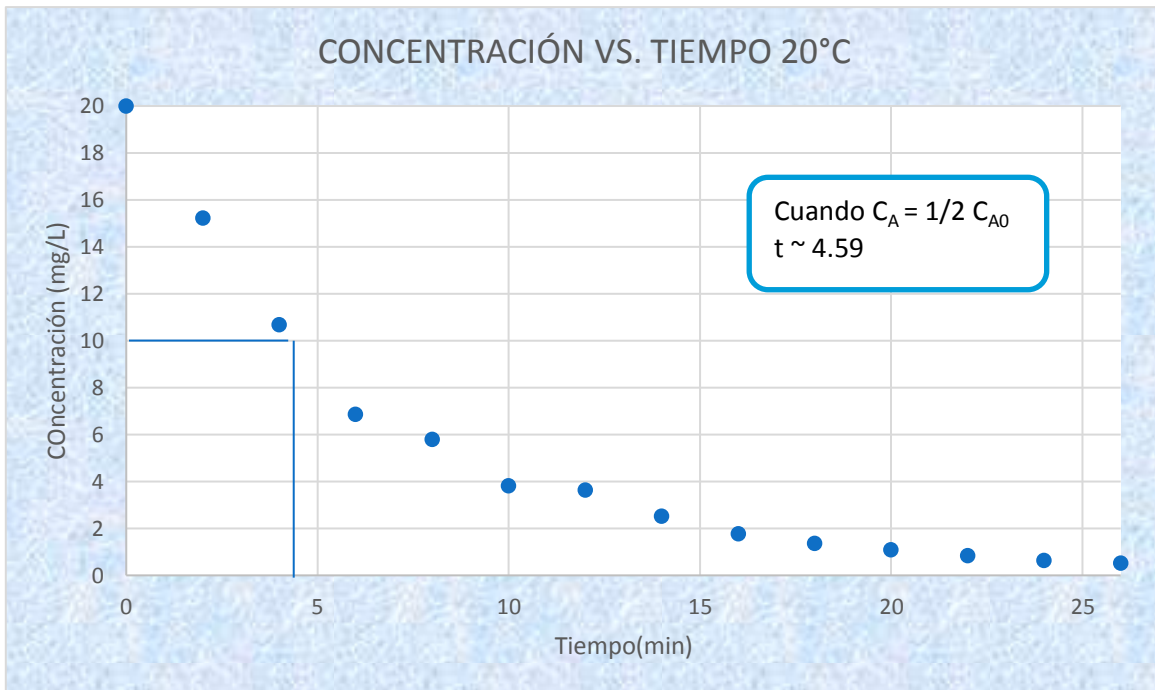


Figura 20 Gráfico de vida media de SMX a 20°C.

Tabla 14 Tabla de resultados para la degradación de SMX a 20°C

Método	Orden de reacción(α)	$k_A(\text{min}^{-1})$	R^2	Tiempo de vida media (min)
Integral	1	0.1508	0.9914	4.59

3.3.2 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 15 °C

En la tabla 15 se resumen los datos obtenidos tras 26 minutos de exposición a la luz UV de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} , a una temperatura constante de 15°C .

Tabla 15 Datos obtenidos experimentalmente tras 26 minutos de exposición a luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} a 15°C

tiempo (min)	Área de pico	CA(mgL^{-1})	CA(mol dm^{-3})
0	1247730	20	7.89643E-05
2	834467	13.37576596	5.28104E-05
4	679353	10.8894261	4.29938E-05
6	505295	8.099430726	3.19783E-05
8	404226	6.479378947	2.5582E-05
10	306601	4.914542119	1.94037E-05
12	174502	2.797106959	1.10436E-05
14	146036	2.340822224	9.24207E-06
16	105206	1.686358877	6.65811E-06
18	82473	1.321974391	5.21944E-06
20	60355	0.967437124	3.81965E-06
22	48841	0.782872572	3.09095E-06
24	40118	0.643061304	2.53894E-06
26	33397	0.535324292	2.11358E-06

Tabla 16 Tabla de resultados para ordenes de reacción por método integral de SMX a 15°C

Orden de reacción	R ²	Ecuación
0	0.7943	$C_A = C_{A0} - kt$ (8)
1	0.9923	$\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) = kt$ (9)
2	0.8764	$\frac{1}{C_A} = kt + \frac{1}{C_{A0}}$ (10)

En la figura 21 se observan que los resultados experimentales para la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 15°C, la cual tiene una constante específica de reacción k de 0.1472 min^{-1} y se considera de primer orden

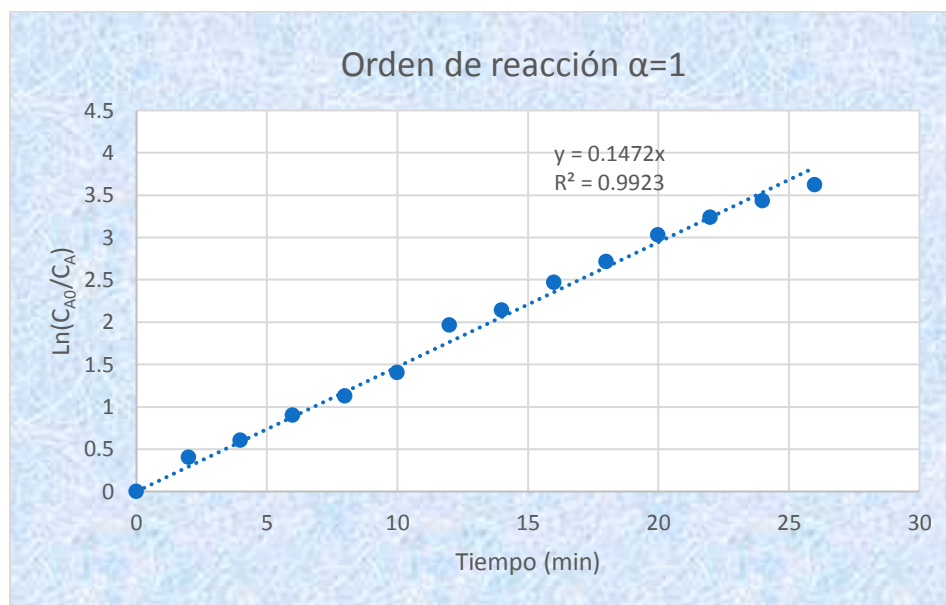


Figura 21 Gráfico de ajuste de los datos experimentales por el método integral de orden 1 para la degradación de SMX a 15°C.

TIEMPO DE VIDA MEDIA

De la ecuación 9 se consideran los siguientes límites de integración: $t=0$, $C_A=C_{A0}$ y $t= t_{1/2}$, $C_A= \frac{1}{2} C_{A0}$ para calcular el tiempo de vida media.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{Ln(2)}{k} = \frac{\ln(2)}{0.1472}$$

Obteniéndose que el tiempo de vida media de la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 15°C es de $t_{\frac{1}{2}} = 4.7088$ min.

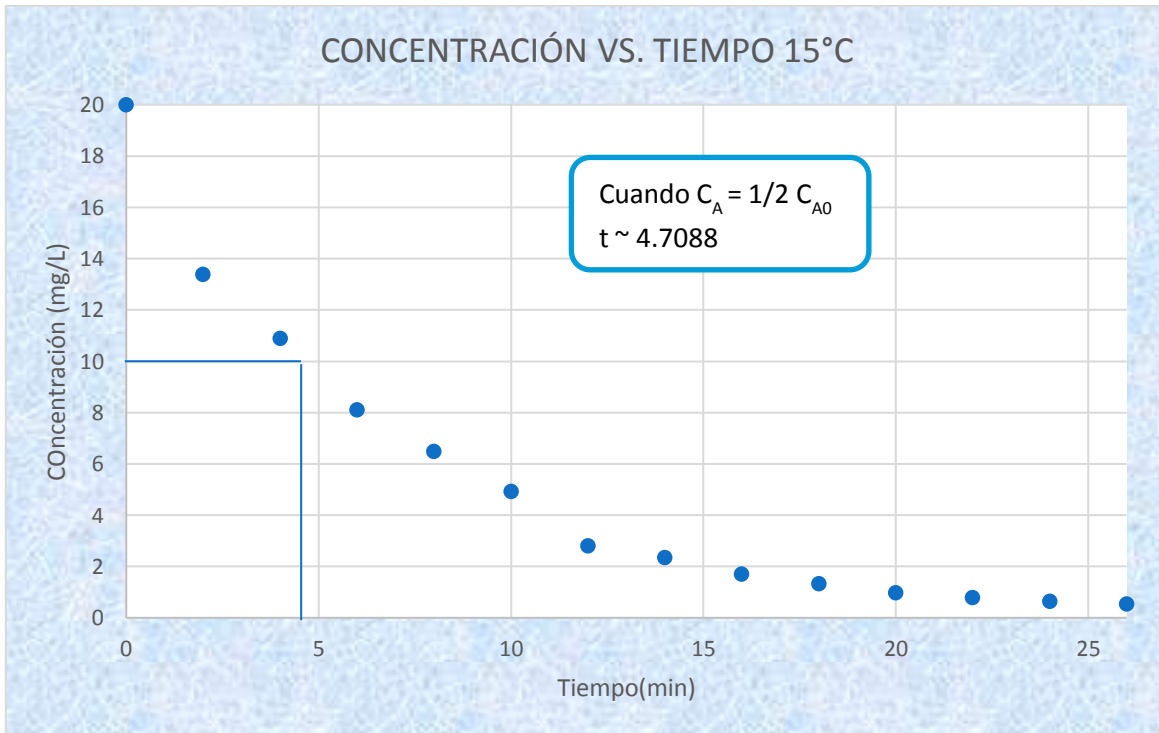


Figura 22 Gráfico de vida media de SMX a 15°C.

Tabla 17 Tabla de resultados para la degradación de SMX a 15°C

Método	Orden de reacción(α)	$k_A(\text{min}^{-1})$	R^2	Tiempo de vida media (min)
Integral	1	0.1472	0.9923	4.7088

3.3.3 CINÉTICA DE LA DEGRADACIÓN A 10°C

En la tabla 18 se resumen los datos obtenidos tras 26 minutos de exposición a la luz UV de sulfametoxazol a 20 mgL^{-1} , a una temperatura constante de 10 °C.

Tabla 18 Datos obtenidos experimentalmente tras 26 minutos de exposición a luz UV de SMX a 20 mgL^{-1} a 10°C

tiempo (min)	Área de pico	CA(mgL^{-1})	CA(mol dm^{-3})
0	1008142	20	7.89643E-05
2	767313	15.2223235	6.0101E-05
4	538080	10.67468362	4.21459E-05
6	345365	6.851523843	2.70513E-05
8	291494	5.78279177	2.28317E-05
10	192823	3.825322169	1.51032E-05
12	182863	3.627717665	1.4323E-05
14	127399	2.527402729	9.97873E-06
16	89367	1.772912206	6.99984E-06
18	68693	1.362764823	5.38049E-06

20	54941	1.08993941	4.30332E-06
22	41854	0.830326426	3.27831E-06
24	32003	0.63489093	2.50669E-06
26	26628	0.528259091	2.08568E-06

Tabla 19 Tabla de resultados para ordenes de reacción por método integral de SMX a 10°C

Orden de reacción	R ²	Ecuación
0	0.7665	$C_A = C_{A0} - kt$ (8)
1	0.993	$\ln\left(\frac{C_{A0}}{C_A}\right) = kt$ (9)
2	0.8536	$\frac{1}{C_A} = kt + \frac{1}{C_{A0}}$ (10)

En la figura 23 se observa que los datos experimentales para la degradación fotolítica a de 10°C se ajustan a una reacción de primer orden 1 y tiene una constante específica de reacción k de 0.1459 min⁻¹.

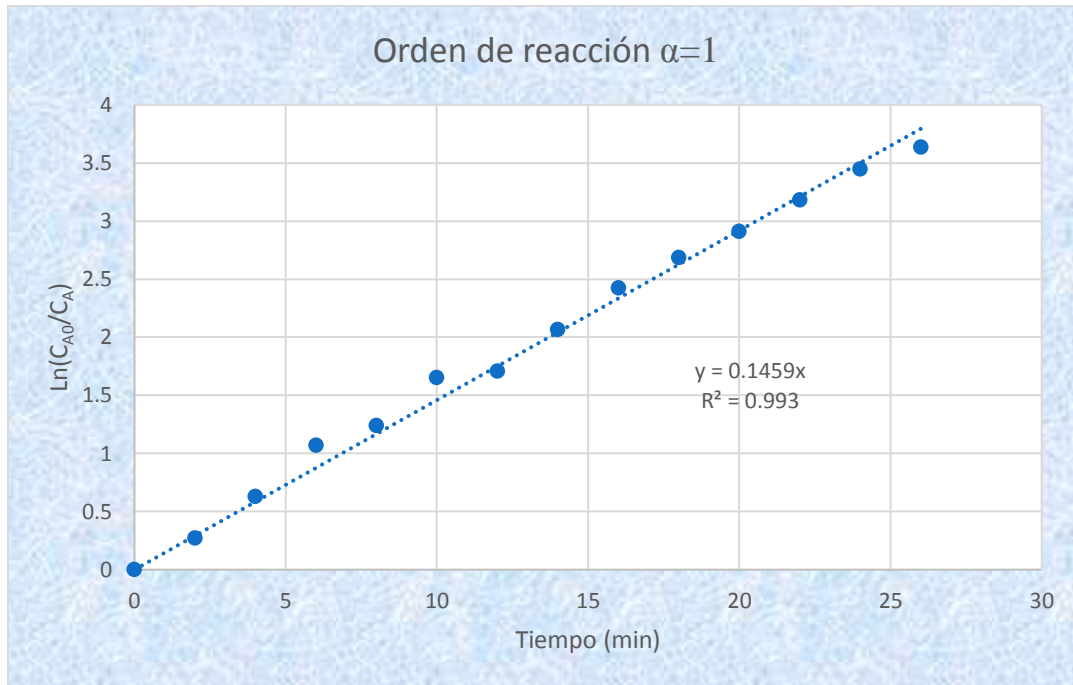


Figura 23 Gráfico de ajuste de los datos experimentales por el método integral de orden 1 para la degradación de SMX a 10°C.

TIEMPO DE VIDA MEDIA

De la ecuación 9 se consideran los siguientes límites de integración: $t=0$, $C_A=C_{A0}$ y $t= t_{1/2}$, $C_A= \frac{1}{2} C_{A0}$, para calcular el tiempo de vida media.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{k} = \frac{\ln(2)}{0.1459}$$

Obteniéndose que el tiempo de vida media de la degradación fotolítica de sulfametoxazol a 15°C es de $t_{\frac{1}{2}} = 4.75$ min.

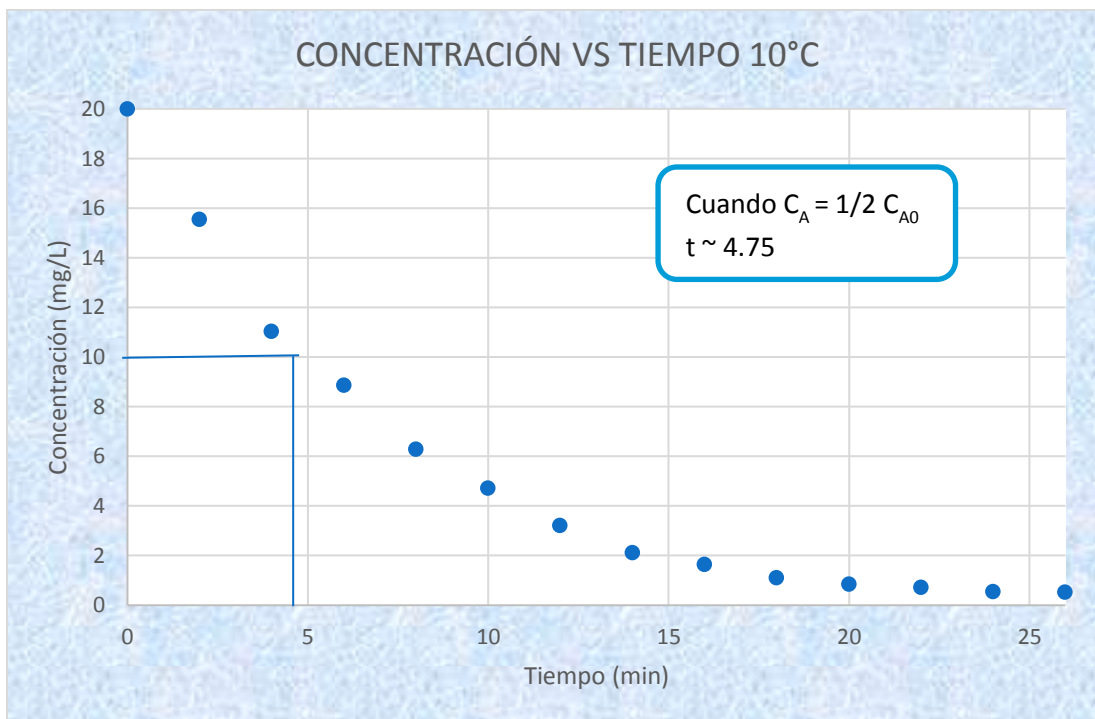


Figura 24 Gráfico de vida media de SMX a 10°C.

Tabla 20 Tabla de resultados para la degradación de SMX a 10°C

Método	Orden de reacción(α)	$k_A(\text{min}^{-1})$	R^2	Tiempo de vida media (min)
Integral	1	0.1459	0.993	4.75

Con los resultados del ajuste de la degradación fotolítica a 20, 15 y 10 °C, se considera una reacción de primer orden, siendo este el que permitió un mejor ajuste de nuestros datos experimentales.

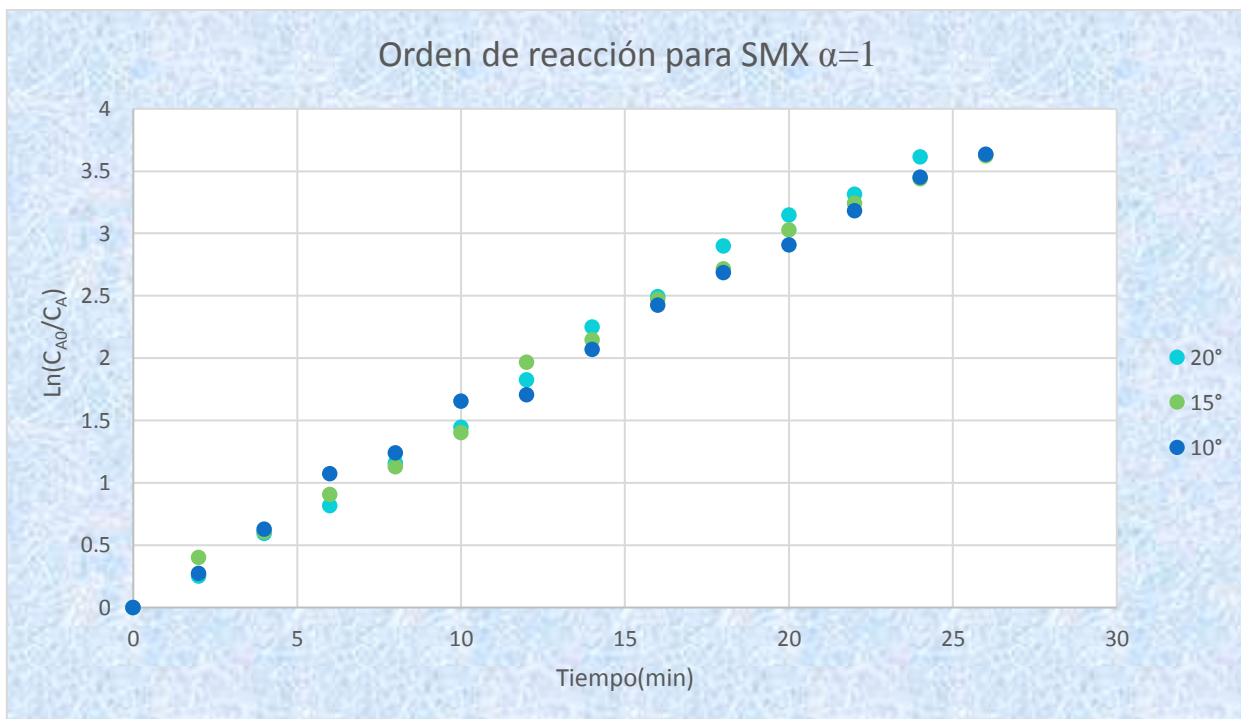


Figura 25 Orden de reacción 1 para SMX.

Tabla 21 Tabla de resultados para la degradación de SMX a 20°, 15° y 10°C.

Temperatura (°C)	Orden de reacción(α)	k _A (min ⁻¹)	R ²	Tiempo de vida media (min)
20	1	0.1508	0.9914	4.59
15	1	0.1472	0.9923	4.7088
10	1	0.1459	0.993	4.75

3.4 ENERGÍA DE ACTIVACIÓN

La energía de activación se considera como la energía mínima que deben poseer las moléculas de los reactivos para que la reacción ocurra (Fogler, 2001). Esta energía puede ser calculada mediante la ecuación de Arrhenius que comprueba la

dependencia de la constante reacción específica (k_A) con respecto a la temperatura a la que se lleva a cabo esta reacción

$$k_A(T) = Ae^{-E/RT} \quad (12)$$

Donde:

A: Es el factor de frecuencia

E: Es la energía de activación

R: Es la constante de los gases

T: Temperatura absoluta ($^{\circ}K$)

Esta ecuación también puede ser expresada de la siguiente forma:

$$\ln(k_A) = \ln(A) - \frac{E}{R} \left(\frac{1}{T} \right) \quad (13)$$

Con los resultados obtenidos de la cinética de degradación

Tabla 22 Variables de la ecuación de Arrhenius a partir de la cinética de reacción

Temperatura $^{\circ}C$	Temperatura $^{\circ}K$	k_A	$\ln(k_A)$	$(1/T)$
10	283.15	0.1459	-1.924833	0.0035317
15	288.15	0.1472	-1.915963	0.00347041
20	293.15	0.1508	-1.891800	0.00341122

Al graficar $\ln(k_A)$ contra $(1/T)$ obtenemos el siguiente gráfico:

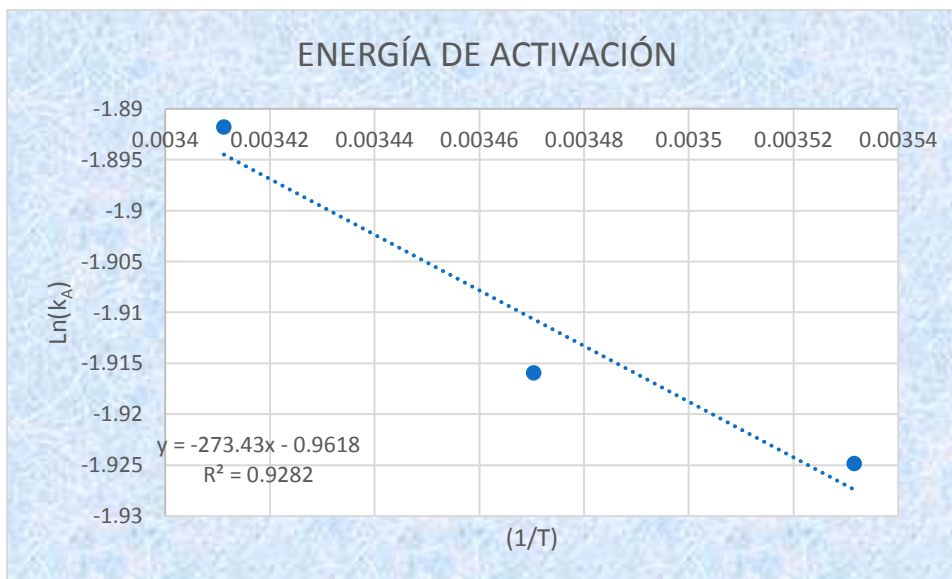


Figura 26 Energía de activación por la ecuación de Arrhenius.

Al despejar obtenemos que la **Ea** es igual a **2,273.38 J/mol** con un factor de frecuencia **A** igual a **0.3822** lo que nos indica que al tener una energía de activación mínima la velocidad de reacción es poco sensible a la temperatura, esto puede deberse a que la energía de los fotones es muy superior a la energía de activación térmica (Hjorth, 2004) ya que la constante de velocidad de reacción específica no depende únicamente la temperatura (Ecuación de Arrhenius); sino también de la irradiación de fotones. Por lo que se reporta una velocidad de reacción aparente. Sin embargo, se puede asumir que el cálculo de Energía de activación y factor de frecuencia son una aproximación a los parámetros cinéticos para predecir adecuadamente el modelo cinético de la degradación fotolítica de sulfametoxazol. Este valor es comparable al previamente reportado por Sharma y colaboradores en 2004 (Sharma, Mishra, & Ray, 2004).

Dicho lo anterior al conocer la energía de activación, el factor de frecuencia y el orden de reacción; podemos predecir el comportamiento del sulfametoxazol a diferentes temperaturas, así como su tiempo de vida media.

Tabla 23 Comportamiento de SMX a diferentes temperaturas

T (°C)	$k_A(\text{min}^{-1})$	Tiempo de vida media (min)
0	0.1405	4.93480006
5	0.1430	4.84679576
10	0.1459	4.75083743
15	0.1472	4.7088803
20	0.1508	4.59646671
25	0.1528	4.53749816
30	0.1551	4.46938048
40	0.1596	4.34248562
50	0.1640	4.22672154

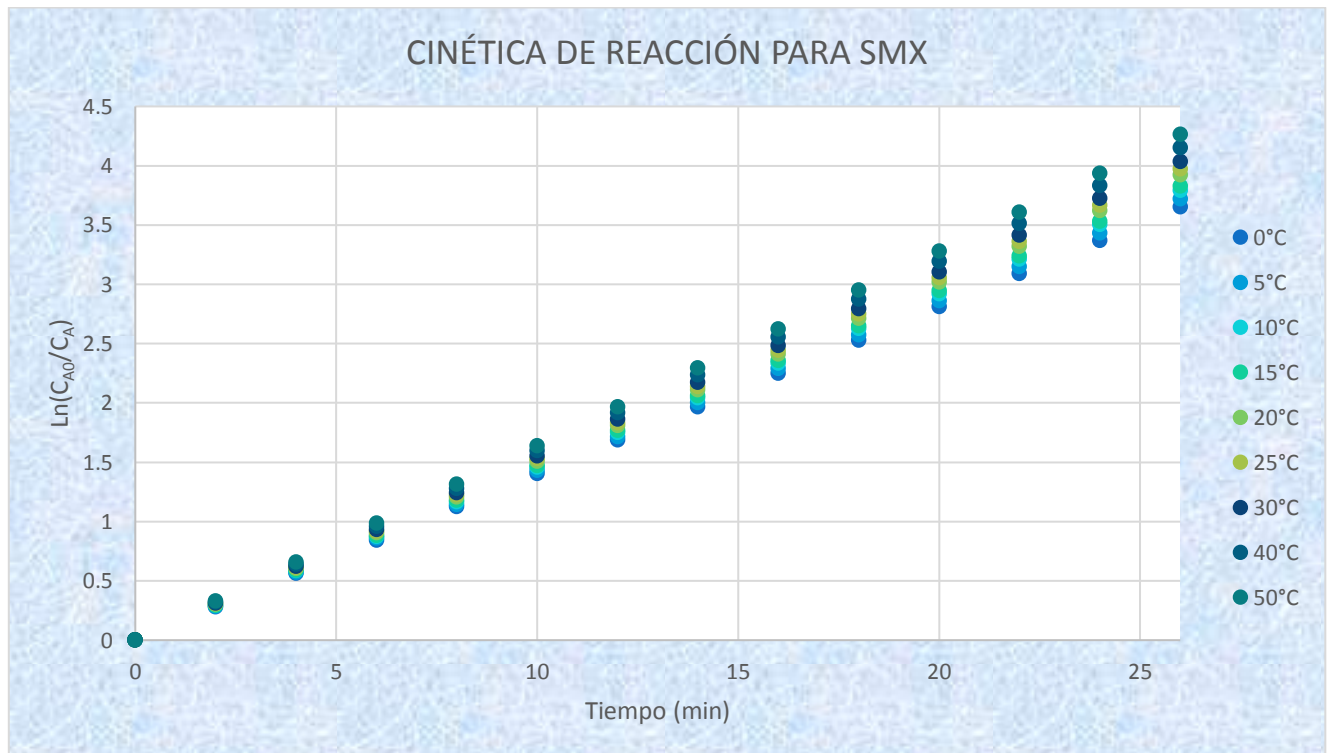


Figura 27 Comportamiento ideal del orden de reacción de SMX a partir de la ecuación de Arrhenius a diferentes temperaturas.

3.5 PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Se puede sustentar que el sulfametoxazol sufre degradación fotoquímica ya que se observa con el paso del tiempo la formación de 7 productos de degradación denominados D1, D2, D3, D4, D5, D6 y D7. Nombre que se asignó tomando en cuenta el orden de formación y el tiempo de retención correspondiente de cada uno, se encontró que en todos los casos el primer producto de degradación se formó a partir de los dos minutos de irradiación de luz UV y que de los 7 productos de degradación seis fueron persistentes durante el estudio.

Las velocidades de reacción relativas de las diversas especies involucradas en una reacción, pueden obtenerse por la relación de sus coeficientes estequiométricos, por lo que por cada mol de sulfametoxazol que se consume aparecen moles de los productos de degradación (D_n) la relación puede expresarse directamente por la estequiometría de la reacción (Fogler, 2001), como:

$$\frac{r_A}{-a} = \frac{r_{D1}}{d_1} = \frac{r_{D2}}{d_2} = \frac{r_{D3}}{d_3} = \frac{r_{D4}}{d_4} = \frac{r_{D5}}{d_5} = \frac{r_{D6}}{d_6} \quad (14)$$

Con las áreas de pico y la ecuación 15 se determinó la concentración de los productos de degradación para la fotólisis a 20, 15 y 10° C en las tablas 24, 25 y 26 se enlistan los resultados obtenidos.

$$C_{Dn} = C_{A0}(1 - e^{-kt}) \quad (15)$$

Tabla 24 Concentración de SMX y sus productos de degradación a 20° C

Tiempo (min)	CONCENTRACIÓN (mgL^{-1})							
	SMX	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
0	20.00	-	-	-	-	-	-	-
2	15.55	5.84	0.64	-	-	-	-	-
4	11.03	1.96	0.98	0.17	-	-	-	-
6	8.85	3.47	1.38	0.19	0.18	0.12	0.10	-
8	6.28	2.89	1.50	0.19	0.13	0.13	0.08	-

10	4.71	3.21	2.02	-	0.18	0.15	0.10	-
12	3.22	3.31	2.18	-	0.20	0.19	0.09	-
14	2.11	3.29	2.19	0.13	0.21	0.20	0.10	-
16	1.65	2.87	2.39	-	0.25	0.22	0.12	-
18	1.10	2.71	2.66	0.14	0.23	0.27	0.15	0.59
20	0.86	2.30	2.65	-	0.26	0.26	0.11	0.59
22	0.73	1.80	2.49	-	0.24	0.26	0.10	0.58
24	0.54	1.79	2.36	-	0.17	0.27	0.09	0.49
26	0.53	1.54	2.16	-	0.20	0.26	0.09	0.52

Para el estudio de 20 °C, se observó la formación de siete picos: el primero con un tiempo de retención de 2.53 y una concentración máxima a los 2 minutos, el segundo con un tiempo de retención de 3.03 y una concentración máxima a los 18 minutos, el tercero con un tiempo de retención de 3.38 y una concentración máxima a los 6 minutos, el cuarto con un tiempo de retención de 2.08 y una concentración máxima a los 20 minutos, el quinto con un tiempo de retención de 3.62 y una concentración máxima a los 18 minutos, el sexto con un tiempo de retención de 3.86 y una concentración máxima a los 18 minutos y el séptimo con un tiempo de retención de 2.33 y una concentración máxima a los 18 minutos. Se observó que la aparición de los picos no presentaba ninguna tendencia, así como que su persistencia era variable, como en el subproducto D3 que no en todos los tiempos se observó un pico posterior a su aparición, por lo cual se sospecha de la presencia de productos intermediarios con tiempos de retención iguales o bien no se descarta que algunas reacciones de los subproductos de degradación puedan ser reversibles.

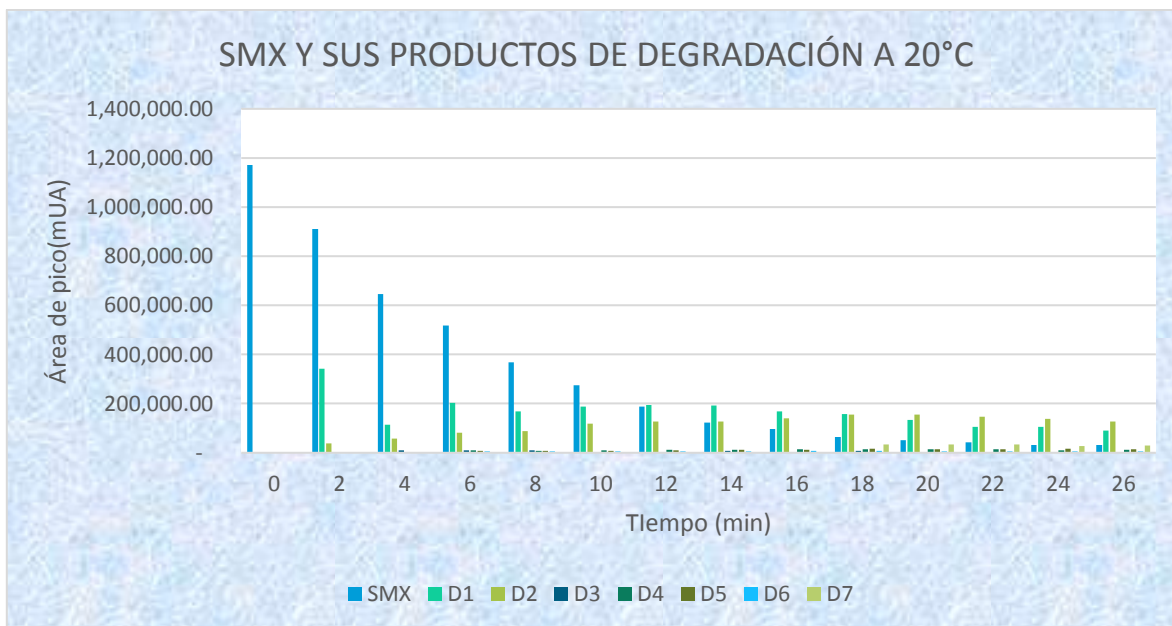


Figura 28 Aparición de los productos de degradación de SMX a 20°C por luz UV mediante CLAR.

Tabla 25 Concentración de SMX y sus productos de degradación a 15°C

Tiempo (min)	CONCENTRACIÓN (mgL^{-1})							
	SMX	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
0	20.00	-	-	-	-	-	-	-
2	13.38	5.14	0.48	-	0.24	-	-	-
4	10.89	6.51	1.00	0.22	0.16	-	-	-
6	8.10	4.86	1.27	0.26	0.31	-	-	-
8	6.48	3.79	1.46	0.25	0.38	0.13	-	-
10	4.91	3.28	1.68	0.29	0.16	0.19	0.12	-
12	2.80	4.92	2.13	0.34	0.24	0.23	0.15	-
14	2.34	2.89	1.80	0.26	0.21	0.19	0.11	-
16	1.69	2.59	1.81	0.23	0.24	0.20	0.11	-
18	1.32	2.16	2.19	-	0.33	0.21	0.14	0.35

20	0.97	2.53	2.50	-	0.27	0.25	0.13	0.47
22	0.78	2.48	2.93	-	0.24	0.27	0.13	0.53
24	0.64	2.13	2.66	-	0.23	0.30	0.09	0.54
26	0.54	2.11	2.77	-	0.25	0.35	0.09	0.56

Para el estudio de 15°C, se observó la formación de siete picos: el primero con un tiempo de retención de 2.69 y una concentración máxima a los 4 minutos, el segundo con un tiempo de retención de 3.2 y una concentración máxima a los 22 minutos, el tercero con un tiempo de retención de 3.47 y una concentración máxima a los 12 minutos, el cuarto con un tiempo de retención de 2.15 y una concentración máxima a los 8 minutos, el quinto con un tiempo de retención de 3.75 y una concentración máxima a los 26 minutos, el sexto con un tiempo de retención de 3.99 y una concentración máxima a los 12 minutos y el séptimo con un tiempo de retención de 2.42 y una concentración máxima a los 26 minutos. Del mismo modo se observó que la aparición de los picos no presentaba ninguna tendencia, así como que su persistencia era variable, por lo cual se sospecha de la presencia de productos intermediarios con tiempos de retención iguales o bien no se descarta que algunas reacciones de los subproductos de degradación puedan ser reversibles, sin embargo, a diferencia de los resultados arrojados a 20°C se ve una disminución en el tiempo de reacción.

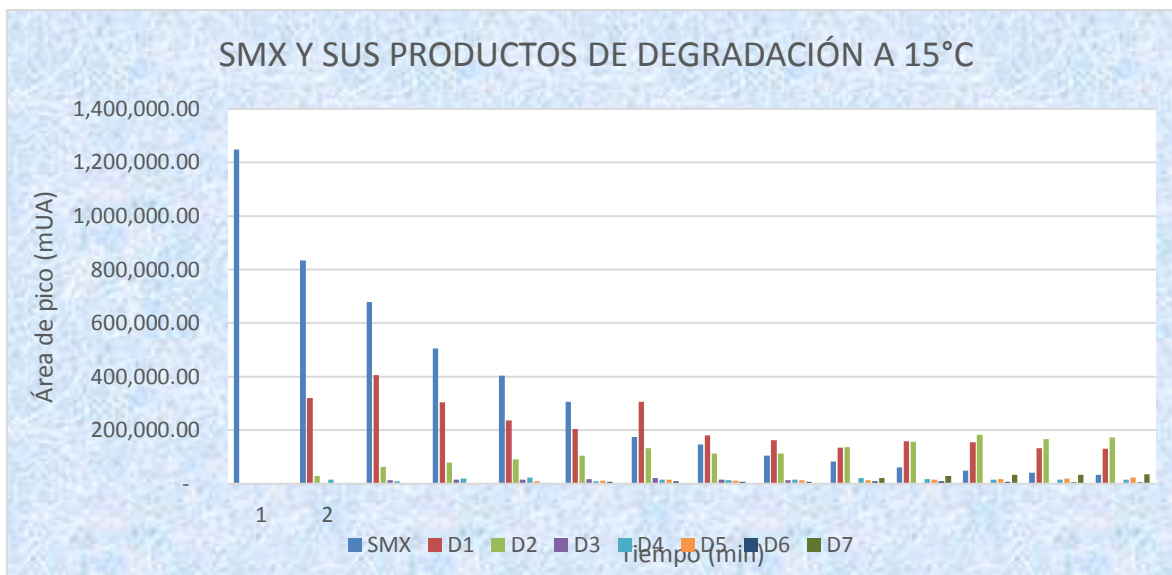


Figura 29 Aparición de los productos de degradación de SMX a 15°C por luz UV mediante CLAR.

Tabla 26 Concentración de SMX y sus productos de degradación a 10°C

Tiempo (min)	CONCENTRACIÓN (mgL^{-1})							
	SMX	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
0	20.00	-	-	-	-	-	-	-
2	15.22	10.99	0.83	-	-	-	-	-
4	10.67	12.40	1.51	0.33	0.26	0.16	0.17	-
6	6.85	11.17	1.96	0.45	0.27	0.27	0.23	-
8	5.78	8.65	2.35	0.41	0.22	0.24	0.21	-
10	3.83	7.31	2.52	0.41	0.24	0.30	0.15	-
12	3.63	5.18	2.68	0.36	0.28	0.33	0.17	-
14	2.53	4.22	3.07	-	0.31	0.31	0.19	0.74
16	1.77	3.74	3.25	-	0.32	0.34	0.20	0.71
18	1.36	3.18	3.17	-	0.30	0.35	0.21	0.71
20	1.09	3.21	3.50	-	0.34	0.42	0.22	0.80
22	0.83	2.81	3.36	-	0.33	0.40	0.15	0.77

24	0.63	2.52	3.26	-	0.32	0.42	0.17	0.77
26	0.53	2.37	3.19	-	0.36	0.43	0.14	0.77

Para el estudio de 10°C, se observó la formación de siete picos: el primero con un tiempo de retención de 2.55 y una concentración máxima a los 4 minutos, el segundo con un tiempo de retención de 3.04 y una concentración máxima a los 20 minutos, el tercero con un tiempo de retención de 3.39 y una concentración máxima a los 6 minutos, el cuarto con un tiempo de retención de 2.09 y una concentración máxima a los 26 minutos, el quinto con un tiempo de retención de 3.61 y una concentración máxima a los 26 minutos, el sexto con un tiempo de retención de 3.82 y una concentración máxima a los 6 minutos y el séptimo con un tiempo de retención de 2.34 y una concentración máxima a los 20 minutos. Del mismo modo que en los dos casos anteriores se observó que la aparición de los picos no presentaba ninguna tendencia, así como que su persistencia era variable, por lo cual se sospecha de la presencia de productos intermedios con tiempos de retención iguales o bien no se descarta que algunas reacciones de los subproductos de degradación puedan ser reversibles.

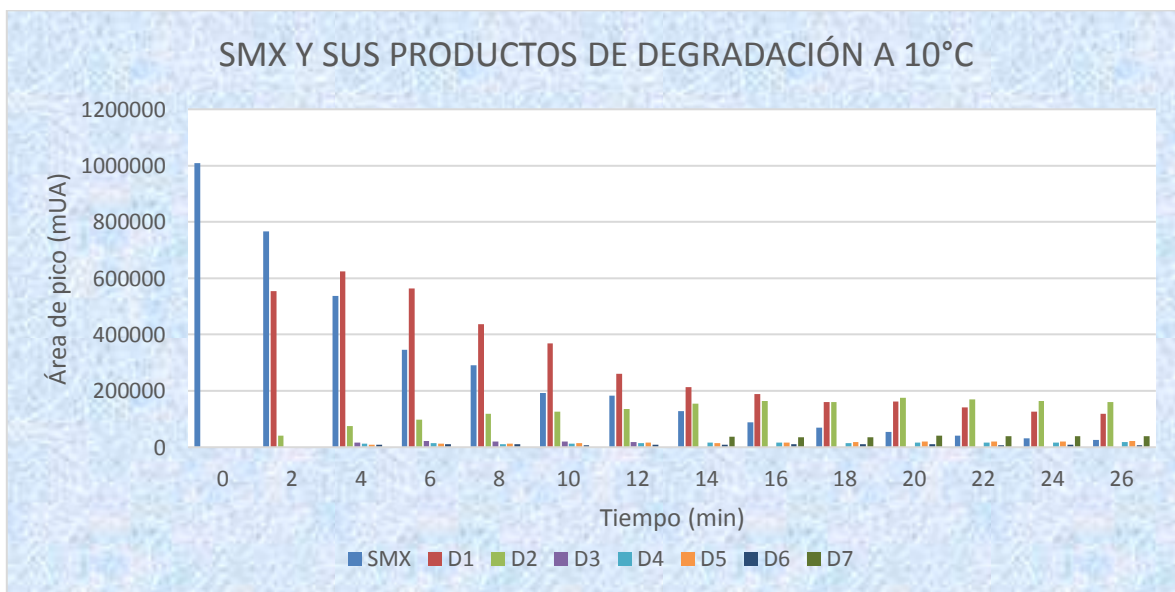


Figura 30 Aparición de los productos de degradación de SMX a 10°C por luz UV mediante CLAR.

Dicho lo anterior podemos observar que la degradación fotolítica a 20, 15 y 10°C nos da como resultado la formación de 7 subproductos de degradación, los cuales por sus tiempos de retención consideramos que son los mismos para las diferentes temperaturas, sin embargo, no se descarta que exista algún intermediario con un tiempo de retención similar.

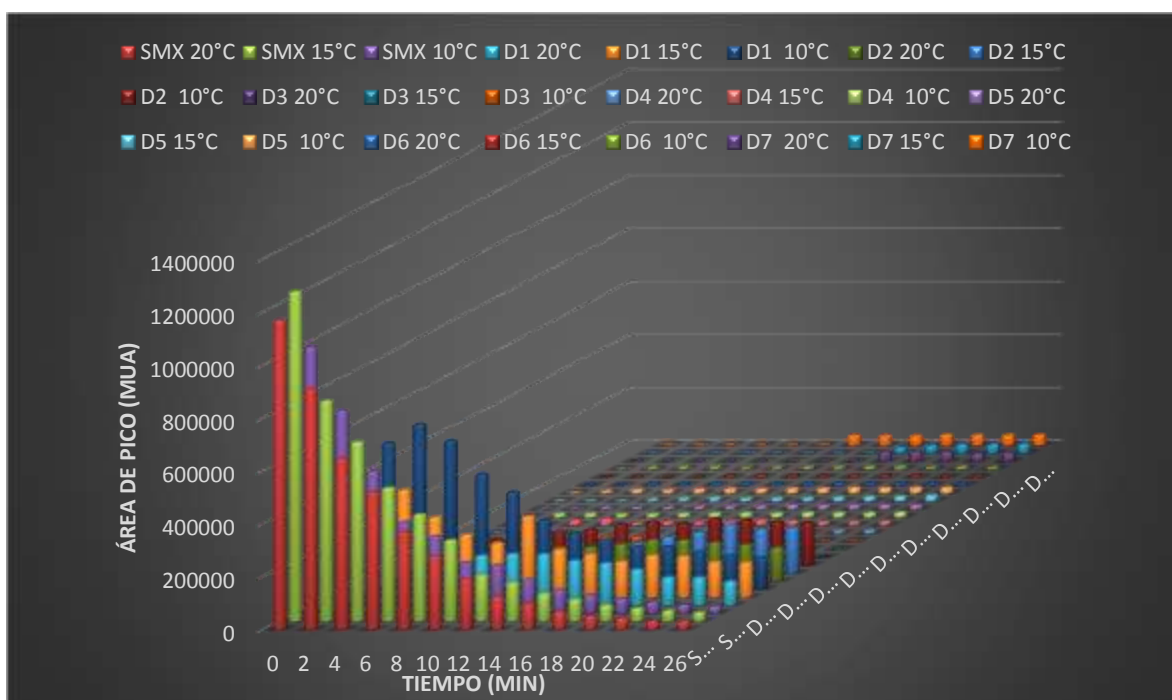
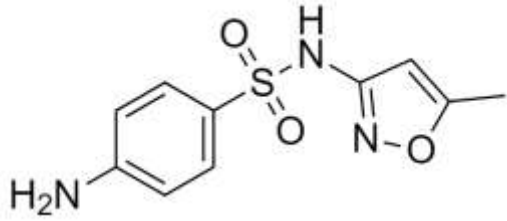
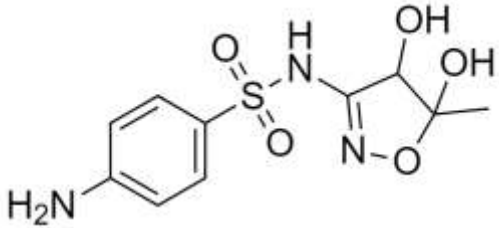
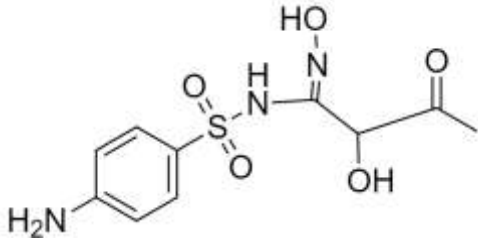


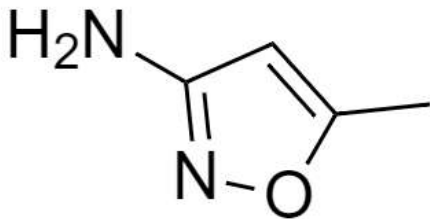
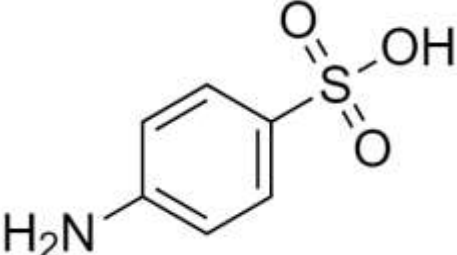
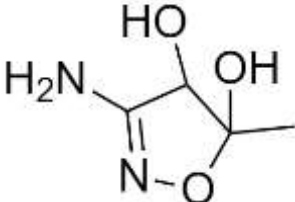
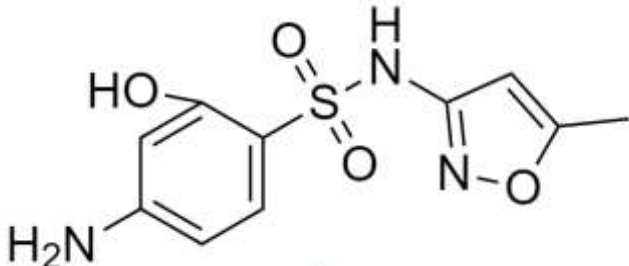
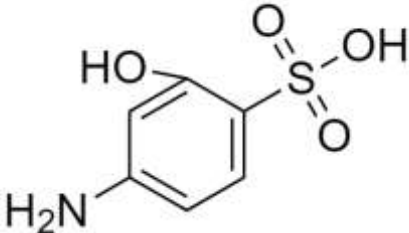
Figura 31 SMX y sus productos de degradación de SMX a 20, 15 y 10°C

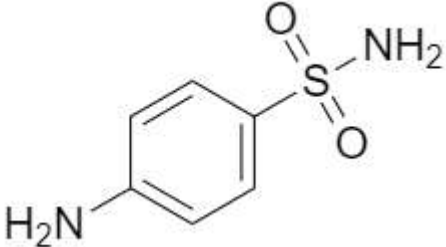
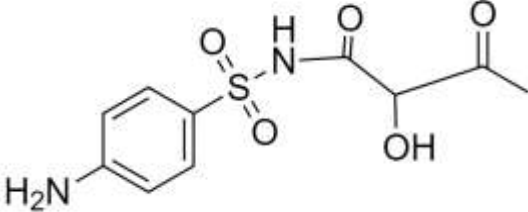
Según Özkal y colaboradores en su estudio de 2016 para la degradación de SMX con una lámpara UV tipo A, encontraron 9 posibles subproductos de los cuales los estudios toxicológicos concluyeron que eran poco menos tóxicos que el SMX (Özkal, Frontistis, & Antonopoulou, 2016), mientras que los estudios realizados por Abellán y colaboradores en 2007 para la degradación fotocatalítica de SMX con TiO₂ encontraron 6 posibles subproductos de los cuales sugieren que los radicales hidroxilo (OH•) atacan en primer lugar al isoxazol y posteriormente a la anilina (Abellán, Bayarri, & Giménez, 2006), por otra parte en 2006 Hu y colaboradores estudiaron la degradación de SMX con TiO₂ para lo que propusieron 9 posibles subproductos de los cuales se proponen varias posibles rutas simultáneas que involucran al anillo de anilina, el enlace de sulfonamida y el anillo heterocíclico

(isoxazol) (Hu, Flanders, & Miller, 2006). Mientras que el estudio de Trovo y colaboradores en 2008 por foto-fentón arroja 8 posibles subproductos de degradación de SMX donde de igual manera propusieron que el radical hidroxilo ataca al isoxazol y al anillo de anilina, siendo más susceptible el de isoxazol que el anillo de benceno el cual persistió en la mayoría de los intermediarios reportados en dicho estudio (Trovo, Nogueir , & Amadeo, 2009).

Tabla 27 Estructuras propuestas para los productos de degradación de SMX reportadas en la literatura. (zkal, Frontistis, & Antonopoulou, 2016), (Hu, Flanders, & Miller, 2006), (Abellán, Bayarri, & Giménez, 2006) (Trovo, Nogueir , & Amadeo, 2009).

NOMBRE	m/Z	Estructura
Sulfametoxazol	253	
4-amino-N-(4,5-dihidroxi-5,metil-4,5.dihidroisoxazol-3-yl)benzelsulfonamida	287	
N-((4-aminofenil) sulfonil)-N', 2-dihidroxi-3-oxobutanidamida	259	

<p>5-metilisoxazol-3-amina</p>	<p>99</p>	
<p>4-ácido-amino-bencen-sulfónico</p>	<p>154</p>	
<p>3-amino-5-metil-4.5.dihidroisoxazol-4,5-diol</p>	<p>112</p>	
<p>4-amino-2-hidroxi-N-(5-metilisoxazol-3-il)bencensulfamida</p>	<p>269</p>	
<p>4-amino-2-hidroxil ácido-bencen-sulfónico</p>	<p>171</p>	

<p>4-aminobencensulfonamida</p>	<p>172</p>	 <p>The structure shows a benzene ring with an amino group (H₂N) at the 4-position and a sulfamoyl group (-SO₂NH₂) at the 1-position.</p>
<p>N-((4-aminofenil)sulfonyl)-2-dihidroxi-3-oxobutanamida</p>	<p>222</p>	 <p>The structure shows a benzene ring with an amino group (H₂N) at the 4-position and a sulfonamide group (-SO₂NH-) at the 1-position. The nitrogen atom is bonded to a 2,3-dihydroxybutanamide chain (-CO-CH(OH)-CH₂-CO-CH₃).</p>

CONCLUSIONES



- El análisis por IR, UV- Vis y CLAR permitió la caracterización del estándar de sulfametoxazol (SMX).
- La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) es un método sensible para determinar la cinética de degradación de sulfametoxazol (SMX) por radiación UV, así como para observar la formación de los productos de degradación a través del tiempo de exposición.
- La columna Eclipse XDB-C18 $5\mu m$ 4.6×250 mm permite una mejor separación de picos por lo que es posible cuantificar los productos de degradación con este método.
- EL sulfametoxazol (SMX) es una molécula fotosensible por lo cual sufre degradación fotoquímica en la presencia de luz UV.
- Se logró determinar la cinética de degradación de sulfametoxazol (SMX) presentando una cinética de primer orden la cual corresponde a un proceso elemental unimolecular donde la reacción depende de la concentración de sulfametoxazol y en la cual los productos de degradación llevan a cabo reacciones en paralelo, de acuerdo a lo reportado en las referencias consultadas.
- Al tener un tiempo de vida media menor a 5 minutos ante la presencia de luz UV puede ser una buena opción para implementar en las plantas tratadoras de aguas residuales (PTARs)
- Al tener una energía de activación igual a **2,273.38 J/mol** podemos asumir que la velocidad de reacción es poco sensible a la temperatura.

- La degradación fotolítica de sulfametoxazol (SMX) a 20, 15 y 10°C da origen a la formación de 7 subproductos, de los cuales se desconoce su estructura y toxicidad. Aunque hay estudios que afirman que son menos tóxicos.

RECOMENDACIONES



Dentro de un proyecto de investigación como lo fue éste, siempre se desea que haya una mejora continua dentro del mismo; por lo tanto, se recomienda a futuros estudiantes que tengan interés en la degradación fotolítica de sulfametoxazol la identificación de los productos de degradación que se forman al radiar la muestra con luz UV a $254nm$.

REFERENCIAS



REFERENCIAS

- Abellán, M., Bayarri, B., & Giménez, J. (2006). Photocatalytic degradation of sulfamethoxazole in aqueous suspension of TiO₂. *ELSEVIER*, 233-241.
- Ancira, A. (2016). DETERMINACIÓN DE CEFTRIAXONA, TRAMADOL Y METAMIZOL E IDENTIFICACIÓN DE SUS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA MEDIANTE PROCESOS SOLARES EN AGUA ACONDICIONADA Y RESIDUAL PROVENIENTE DE UN HOSPITAL. *Tesis UAEMéx*.
- Ayala, N., & Fernández, G. (2011). Propuesta para el tratamiento de medicamentos caducos que se acumulan en casa habitación. *UNAM*, 5.
- Baran, W., & Sochacka, J. (2006). Toxicity and biodegradability of sulfonamides and products of their photocatalytic degradation in aqueous solutions. *ELSEVIER*, 1295-1299.
- Bello, A. (1991). *Vademécum farmacológico terapéutico*. Santiago de Chile: Andrés Bello.
- Beltrán, F., & Aguinaco, A. (2008). Ozone and photocatalytic processes to remove the antibiotic sulfamethoxazole from water. *ELSEVIER*, 3799-3808.
- Boreen, A., Arnold, W., & McNeill, K. (2004). Photochemical Fate of Sulfa Drugs in the Aquatic Environment: Sulfa Drugs Containing Five-Membered Heterocyclic Groups. *Environ. Sci. Technol*, 3933-3940.
- Boxall, A., Rudd, M., & Brooks, B. (2012). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environ Health Perspect*, 1221-1229.
- Burrows, H., Canle, M., & Santaballa, J. (2002). Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides. *ELSEVIER*, 71-108.
- Calisto, V., & Domingues, R. (2011). Photodegradation of psychiatric pharmaceuticals in aquatic environments – Kinetics and photodegradation products. *ELSEVIER*, 6097-6106.

- Dávila , E. (2016).). Sorption of 17 α -Ethinylestradiol by Surfactant-Modified Zeolite-Rich Tuff from Aqueous Solutions. *Water Air Soil Pollut .*
- Dirany, A., & Efremova, A. (2011). Study of the toxicity of sulfamethoxazole and its degradation products in water by a bioluminescence method during application of the electro-Fenton treatment. *Anal Bioanal Chem*, 353-360.
- Elmolla, E., & Chaudhuri, M. (2008). IMPROVEMENT OF BIODEGRADABILITY OF ANTIBIOTICS WASTEWATER BY PHOTO FENTON PROCESS. *ICENV*, 15-17.
- Escher, B., Bramaz, N., & Eggen , R. (2005). In Vitro Assessment of Modes of Toxic Action of Pharmaceuticals in Aquatic Life. *Environmental Science and technology*, 3090-3100.
- Fogler, S. (2001). *Elementos de ingeniería de las reacciones químicas*. México: Pearson educación.
- Fonseca, L., & Berrocal, L. (2004). *Cinética química aplicada. Procesos de descomposición de los fármacos, estabilidad de medicamentos*. San José: Universidad de Costa Rica.
- German Environment Agency. (2014). *Fármacos en el medio ambiente, la perspectiva global. Incidencia, efectos, y acción cooperativa potencial bajo el SAICM*. Alemania: Umwelt Bundesamt.
- Giokas, D., & Vlessidis, A. (2006). Application of a novel chemometric approach to the determination of aqueous photolysis rates of organic compounds in natural waters. *ELSEVIER*, 288-295.
- González, J. (27 de Junio de 2005). Medicinas: Negocio en pocas manos. *La Jornada*, págs. 63-70.
- Gurr, C. (2006). Harnessing Natural Attenuation of pharmaceuticals and hormones in rivers. *Environmental science and technology*, 2872-2876.

- Hashim, I. (2005). Wastewater monitoring of pharmaceutical industry: treatment and reuse options. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*, 994-1004.
- Henríquez, D. (2012). "Presencia de contaminantes emergentes en aguas y su impacto en el ecosistema. Estudio de caso: Productos farmacéuticos en la cuenca del río Biobío, región del Biobío de Chile. Chile.
- Herrera, C. (2013). Métodos de remoción y degradación de antibióticos en medio acuoso. *Tesis UAEMéx.*
- Hjorth, H. (2004). *Photostability of Drugs and Drug Formulations*. Florida: CRC PRESS.
- Hu, L., Flanders, P., & Miller, P. (2006). Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO₂ photocatalysis. *ELSEVIER*, 2612-2626.
- Jones, O., & Voulvoulis, N. (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *ELSEVIER*, 5013-5022.
- Katzung, B. (1996). *Farmacología básica y clínica*. México: El Manual Moderno.
- Kim, S., & Cho, J. (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *ELSEVIER*, 1013-1021.
- Legrini, O., Oliveros, E., & Braun, M. (1993). Photochemical processes for water treatment. *Chemical Reviews*, 671-698.
- Litter, M. (2005). *Tecnologías Avanzadas de Oxidación: Tecnologías solares*. Buenos Aires: Escuela de posgrado UNSAM.
- Lopes de Souza, S., Carvalho de Vasconcelos, E., Dziedzic, M., & Rivas, C. (2009). Environmental risk assessment of antibiotics: An intensive care unit analysis. *ELSEVIER*, 962-967.
- Maldonado, M., & Suárez, S. (2015). Degradación de contaminantes emergentes mediante TiO₂ inmovilizado y radiación solar. *Tesis*.

- Marques, J. (2008). PROCESSOS AVANÇADOS DE OXIDAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS EM EFLUENTES INDUSTRIAIS. *Quim, Nova.*, 114-122.
- Mutual Pharmaceutical Company, Inc. (01 de 11 de 2013). *Mutual Pharmaceutical Company, Inc.* Obtenido de Bactrim: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/017377s074lbl.pdf
- Narvaez, J., & Jiménez, C. (2012). PHARMACEUTICAL PRODUCTS IN THE ENVIRONMENT: SOURCES, EFFECTS AND RISKS. *Facultad de Química Farmacéutica, Medellín*, 93-108.
- National Cancer Institute. (27 de 11 de 2017). Obtenido de NCLthesaurus: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C47737
- National Center for Biotechnology Information. . (30 de 01 de 2018). *PubChem*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5329>
- Özkal, B., Frontistis, Z., & Antonopoulou, M. (2016). Removal of antibiotics in a parallel-plate thin-film-photocatalytic reactor: Process modeling and evolution of transformation by-products and toxicity. *ELSEVIER*, 114-122.
- Pasto, D., & Johnson, C. (2003). *Deeterminación de estructuras orgánicas*. Barcelona: Reverté S.A.
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. (2006). Informe sobre desarrollo humano. *PNUD*.
- Quesada, I., Jauregui, U., Wilhelm, A.-M., & Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *CENIC Ciencias Biológicas*, 173-179.
- Rehman, M. S., Rashid, N., Ashfaq, M., Saif, A., & Ahmad, N. (2014). Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. *ELSERVIER*, 4-6.

- Richardson, S. (2009). Water analysis: Emerging Contaminants and Current Issues. *Analytical Chemistry*, 4645-4677.
- Santos, M. (2006). Análisis y distribución de principios activos Farmacológicos en los procesos convencionales de depuración de Aguas Residuales Urbanas. *Universidad de Sevilla*.
- Sharma, V., Mishra, S., & Ray, A. (2004). Kinetic assessment of the potassium ferrate(VI) oxidation of antibacterial drug sulfamethoxazole. *ELSEVIER*, 128-134.
- Sigma Aldrich. (30 de 01 de 2018). *Sigma Aldrich*. Obtenido de Safety Data Sheet: <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=MX&language=es&productNumber=S7507&brand=SIAL&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2FsiaI%2Fs7507%3Flang%3Des>
- Smith, B. (1999). *Infrared spectral interpretation*. Florida: CRC Press.
- Spellman, F. (2016). *Environmental Engineering*. Florida: CRC Press.
- Trovo, A., Nogueirá, R., & Amadeo, F. (2009). Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-fenon. Chemical and toxicological evaluation. *ELSEVIER*, 3922-3931.
- Valdés, A. (2009). Evaluación de la toxicidad producida por diclofenaco sobre *Daphnia Magna*. *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN*.
- Wammer, K., & Slattery, M. (2011). Tetracycline photolysis in natural waters: Loss of antibacterial activity. *ELSEVIER*, 1505-1510.
- Yang, G., Fan, M., & Zhang, G. (2014). Emerging contaminants in surface waters in China—a short review. *IOPScience*, 1-13.