

EL EMPLEO DE LAS RADIACIONES IONIZANTES Y NO IONIZANTES EN EL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES CONTAMINADAS CON BENZODIACEPINAS

The use of ionizing and non-ionizing radiation in the treatment of wastewater contaminated with benzodiazepines

Michel Manduca Artiles

Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC.) La Habana, Cuba.
ORCID: 0000-0003-4782-8959
Correo-e: manduca@instec.cu
mmanduka1986@gmail.com

Sarra Gaspard

Facultad de Ciencias Exactas y Ambientales, Universidad de las Antillas, Pointe à Pitre Cedex, Guadeloupe.
ORCID: 0000-0002-6849-7696
Correo-e: sarra.gaspard@univ-antilles.fr

Ulises Javier Jáuregui-Haza

Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC). Santo Domingo, República Dominicana.
ORCID: 0000-0002-6943-4873
Correo-e: ulises.jauregui@intec.edu.do

Recibido: 18/4/2022 • Aprobado: 8/6/2022

Cómo citar: Manduca Artiles, M., Gaspard, S., & Jauregui Haza, U. (2022). El empleo de las radiaciones ionizantes y no ionizantes en el tratamiento de aguas residuales contaminadas con benzodiazepinas. *Ciencia, Ambiente y Clima*, 5(1), 7-37. <https://doi.org/10.22206/cac.2022.v5i1.pp7-37>

Resumen

En el presente trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la presencia de las benzodiazepinas en las aguas residuales y potables, debido a la ineficiencia de las plantas de tratamiento de residuales líquidos, y sus posibles incidencias en los organismos acuáticos. Por otra parte, se estudió el empleo de tres procesos avanzados de oxidación (PAOs) (radiación UV, ultrasonido de alta frecuencia y la radiación gamma) y su combinación con los agentes oxidantes H_2O_2 y el reactivo de Fenton para la degradación de los fármacos de tipo benzodiazepínico, haciendo un especial énfasis en el diazepam y el midazolam. Se reportaron niveles de notificación en los cuerpos de agua desde $9,5 \text{ ng L}^{-1}$ hasta $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. De los PAO estudiados, el más empleado fue la radiación UV, con un 90-100 % de degradación a las dos horas de tratamiento. El ultrasonido de alta frecuencia fue el proceso menos empleado en la degradación de las benzodiazepinas. En el caso de la radiación gamma, a pesar de sus elevados porcentajes de degradación a dosis entre 2500 Gy y 5000 Gy, el uso de este proceso ha sido limitado por las regulaciones que implican. Para los tres PAOs en estudio, su

Abstract

In the present work, a bibliographic search on the presence of benzodiazepines in wastewater and drinking water, due to the inefficiency of wastewater treatment plants, and their possible effects on aquatic organisms was carried out. On the other hand, the use of three advanced oxidation processes (AOPs) (UV radiation, high-frequency ultrasound and gamma radiation) and their combination with the oxidizing agents H_2O_2 and Fenton's reagent for the degradation of benzodiazepines was studied, with special emphasis on diazepam and midazolam. Notification levels of benzodiazepines in water bodies from 9.5 ng L^{-1} to $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ has been reported. Among the AOPs, the most used was UV radiation, with 90-100 % degradation after two hours of treatment. High frequency ultrasound was the least used process in the degradation of benzodiazepines. In the case of gamma radiation, despite its high percentages of degradation at doses between 2,500 Gy and 5,000 Gy, the use of this process has been limited by the involved regulations. For the three AOPs under study, their combination with the oxidizing agents H_2O_2 and Fenton's reagent resulted in



combinación con los agentes oxidantes H_2O_2 y el reactivo de Fenton supuso una mejora significativa en la eficiencia de degradación para los fármacos pertenecientes a la familia de las benzodiazepinas.

Palabras clave: diazepam, midazolam, benzodiazepinas, procesos avanzados de oxidación, degradación, tratamiento de aguas.

1. Introducción

La contaminación de las aguas superficiales, subterráneas y residuales ha aumentado en los últimos años debido a la presencia de los llamados *contaminantes emergentes*, como los medicamentos y los pesticidas (Fekadu, Alemayehu, Dewil, & Van der Bruggen, 2019; Li Puma & Yue, 1999). La incidencia de estos contaminantes es de gran interés, debido a la escasa información disponible sobre sus efectos en el medio ambiente o sus interferencias en los procesos biológicos. Muchas investigaciones reportan la ineficiencia de las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales (PTAR) y, como resultado, la presencia de contaminantes en los efluentes de las plantas de tratamiento, los ríos, los lagos y, en menor medida, las aguas subterráneas (Lawrence, Tavengwa, & Chimuka, 2017). El diazepam (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) y el midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina) (Tabla 1) son las benzodiazepinas más prescritas por sus propiedades hipnóticas, tranquilizantes y anticonvulsivas. Los niveles de notificación en los cuerpos de agua van desde $9,5 \text{ ng L}^{-1}$ hasta $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ (Ashfaq et al., 2017; Catalá et al., 2015; Hass et al., 2012; Hummel et al., 2006; Bautitz 2012; Kosjek et al., 2012; López, et al., 2010; Meng et al., 2016; Paredes et al., 2018; Subedi & Kannan, 2015; Yanga et al., 2018; Yuan et al., 2013) (Ye et al., 2021). Llama la atención el aumento de concentración de benzodiazepinas y otros ansiolíticos en aguas residuales en varias comunidades durante la pandemia de COVID-19 (Montgomery, 2021).

a significant improvement in the degradation efficiency for drugs belonging to the benzodiazepine family.

Keywords: diazepam, midazolam, benzodiazepines, advanced oxidation processes, degradation, water treatment.

La exposición de los organismos acuáticos a hipnóticos-sedantes afecta la reproducción y las funciones endocrinas, entre otras (Petrie, Barden, & Kasprzyk-Hordern, 2015; Subedi & Kannan, 2015) (Lebreton et al., 2021; Lei et al., 2021; Subedi et al., 2021). La unión de DZP con los receptores GABA en el cerebro de los peces puede afectar sus respuestas de comportamiento, así como causar problemas con la reproducción de organismos acuáticos (Lorenzi, Choe, Schlenk, 2014).

Los estudios han demostrado que la exposición de DZP en los peces provoca efectos ansiolíticos, así como alteraciones en el comportamiento de la natación y la expresión de genes circadianos. También se ha reportado una disminución en el comportamiento grupal, la presencia de pigmentación oscura y el comportamiento anormal con respecto al letargo y la preferencia por nadar cerca de la superficie; además, que la presencia de drogas psicoactivas en los ecosistemas acuáticos podría causar disfunción neuroendocrina en peces *Danio rerio* y cucaracha (Abreu et al., 2014; David, Lange, Tyler, & Hill, 2018). Las modificaciones en las funciones endocrinas y los valores de exposición de 1 ng mL^{-1} de DZP causan modificaciones en los genes esteroideogénicos (Overturf, Overturf, & Huggett, 2016), a diferencia del MDZ, cuyos efectos nocivos en los organismos acuáticos no han sido ampliamente estudiados.

Teniendo en cuenta el alto impacto de los productos farmacéuticos en los ecosistemas, es sumamente importante eliminarlos de las aguas residuales antes de la descarga a los cuerpos acuáticos receptores. Las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años

apuntan al uso de procesos avanzados de oxidación (PAOs) como tecnologías innovadoras en la eliminación de contaminantes persistentes. Los PAOs producen cambios en la estructura química de los contaminantes, a través del ataque de radicales hidroxilos (HO^{\bullet}), los cuales son altamente reactivos y pocos selectivos (Ribeiro, 2015). Estos radicales tienen un alto poder oxidante ($E = 2.80 \text{ V}$), baja selectividad y pueden generarse por medios fotoquímicos (incluida la luz solar) u otras formas de energía externa (Mohapatra, 2014; Ortiz de la Plata, 2012; Quero, 2014).

Entre los métodos más utilizados como procesos de oxidación avanzada para la degradación de medicamentos se encuentran la radiación gamma, el ultrasonido de alta frecuencia, la radiación ultravioleta (artificial y natural) y la ozonización, combinados con agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el reactivo de Fenton, entre otros (Adityosulindro et al., 2017; Durán, Monteagudo & Martín, 2018; Kanakaraju, Glass & Oelgemoller, 2018).

Fundamentalmente, en la degradación del diazepam por PAOs se han publicado trabajos relacionados con el uso de la fotólisis asociada con agentes oxidantes donde el porcentaje de degradación alcanzado oscila entre un 80 % y un 96 %, con una mineralización del 60 % a los 60 minutos (Bautitz, 2012; Bautitz, 2010; Sulaiman, 2017). En el caso del midazolam, no se reportan estudios de degradación mediante el uso de procesos avanzados de oxidación; sin embargo, nadie ha publicado un trabajo en el que se haga sistemáticamente una comparación entre varios de estos métodos, razón por la cual en este estudio se comparan tres de los métodos de oxidación avanzada más estudiados.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en bases de datos especializadas (Chemical Abstract y Science Direct) que abarcó el período 1996-2019. Se utilizaron como palabras clave: ultrasonido de alta frecuencia, radiación gamma, radiación UV, diazepam, midazolam,

benzodiazepinas, aguas residuales, compuestos orgánicos persistentes y tratamiento de residuales líquidos. La búsqueda bibliográfica se realizó en inglés, combinando las palabras clave con la utilización de operadores lógicos.

Resultados y discusión

Contaminación de las aguas con compuestos orgánicos persistentes

La contaminación de las aguas constituye uno de los problemas más alarmantes que afecta a todos los países por igual: subdesarrollados, en vías de desarrollo y desarrollados. Este problema viene dado por el vertiginoso desarrollo tecnológico, conjuntamente con el elevado crecimiento sociocultural, los cuales, si bien influyen en el progreso económico y social, también son responsables del origen de gran cantidad de residuos que pueden atentar contra el equilibrio ecológico de la Tierra. Entre los contaminantes emergentes, se encuentran los fármacos y los pesticidas, que por su persistencia en el medio pueden causar efectos nocivos a la salud humana y al medio ambiente (Cizmas, Sharma, Gray & McDonald, 2015; Rivera, Sánchez, Ferro, Prados & Pérez, 2013).

Dentro de los contaminantes emergentes, se encuentran los productos farmacéuticos, las drogas de abusos, los productos de cuidado personal y aquellos relacionados con el estilo de vida de las personas, como la cafeína, los cuales se han detectado en los efluentes de plantas de tratamiento de agua residual y en los ecosistemas acuáticos que lo reciben (Bautitz, 2012; Yanga et al., 2018). El estudio de estos contaminantes constituye una de las principales preocupaciones a nivel mundial, pues algunos de ellos son disruptores endocrinos y su exposición puede dar lugar a alteraciones en el crecimiento, el desarrollo, la reproducción y el comportamiento de los organismos acuáticos (Stuart, Lapworth, Crarie & Hart, 2012; Phung et al., 2017). Además, numerosos estudios han demostrado la presencia de productos de transformación y metabolitos, algunos de los cuales

son potencialmente más tóxicos, más recalcitrantes e incluso más bioacumulables que los contaminantes precursores (Torun, Solpan, & Güven, 2014). De manera general, pueden ser tóxicos y persistentes, pues a pesar de ser emitidos en muy bajas concentraciones, su emisión se realiza de manera continua, lo que facilita su detección en los sistemas acuíferos (Yanga et al., 2018; Bautitz, 2012; Metcalfe et al., 2011; Santos et al., 2010; Spongberg et al., 2011).

Los productos farmacéuticos llegan a los ecosistemas por diferentes rutas, a través de la excreción post-consumo por humanos y animales, la disposición inadecuada de medicamentos, el vertimiento de aguas residuales de las industrias farmacéuticas, la administración directa sobre cuerpos de agua o estanques en acuicultura (Cardoso, Porcher, & Sanchez, 2014; Godoy, Kummrow, & Pamplin, 2015; Prieto, Díaz, & Hernández, 2016; Taylor & Senac, 2014). Por otra parte, las plantas de tratamiento no garantizan la remoción de los contaminantes emergentes, por lo que contribuyen a la persistencia de estos en los cuerpos de aguas (Bautitz, 2012; Rizzo, Della, Fiorentino, & Li Puma, 2014; Yanga et al., 2018). Los efluentes y lodos de las plantas de las estaciones depuradoras de aguas residuales están diseñadas para eliminar materiales sólidos y reducir los niveles de metales, bacterias y otros patógenos; sin embargo, son poco eficientes e incapaces de degradar determinados compuestos orgánicos (Pereira, Silva, Meisel, Lino, & Pena, 2015; Rothenberg et al., 1993; Valdez, Reyes, Cedeño, Ordaz, & Acuña, 2008). Diversos estudios reportan su presencia en aguas superficiales y subterráneas en concentraciones de hasta miles de $\mu\text{g L}^{-1}$ o $\mu\text{g kg}^{-1}$, que se distribuyen en dependencia de sus propiedades físico-químicas, metabolitos, productos de degradación y características de los suelos (Ballesteros Lara, 2011; Mendoza, Aceña, Pérez, de Alda, Barceló, Gil, Valcárcel, 2015; Mendoza et al., 2013; Quesada, Haza, Wilhelm, & Delmas, 2009; Yanga et al., 2018).

Los fármacos hipnóticos-sedantes son sustancias que tienden a deprimir el sistema nervioso central

sin afectar el estado de ánimo ni reducir la sensibilidad al dolor. Las benzodiazepinas pertenecen a este grupo y tienen un grado variable de efecto sedante, hipnótico, amnésico, ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular. Es por eso que en la actualidad son las drogas más ampliamente prescritas a nivel mundial, dando lugar a su utilización indiscriminada e irracional por millones de usuarios crónicos (Brandt, Alkabanni, Alessi-Severini, & Leong, 2018). Su estructura química básica es la 1,4 benzodiazepina, que presenta un anillo heterocíclico de cinco átomos de carbono y dos de nitrógeno que contienen un grupo carboxamida unido a dos anillos aromáticos con cuatro grupos fundamentales en los que se hacen sustituciones con grupos nitro o halogenados, sin pérdida de la actividad farmacológica (USP-37, 2014). Su compleja estructura química, conjuntamente con su uso masivo, constituyen las causas fundamentales de su persistencia en el medio ambiente, donde los niveles de concentración varían en dependencia de la tasa de producción, la dosis y la frecuencia de uso, el metabolismo y la eficacia de eliminación en las plantas de tratamiento. Según el informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (INCB, 2013) la fabricación mundial comunicada de sedantes hipnóticos de tipo benzodiazepínico fue de 7,700 millones de dosis diarias, definida con fines estadísticos (S-DDD). Para esa fecha, Cuba ocupaba el lugar 25 con el registro más alto de consumo de sedantes hipnóticos de tipo benzodiazepínico en el mundo y el segundo en América Latina, solo superado por Argentina, con 31,60 S-DDD por cada 1,000 habitantes.

El desarrollo de nuevos fármacos y su introducción al medio ambiente supone un reto en el estudio de nuevas tecnologías que permitan la remoción eficiente de estos compuestos en los sistemas acuáticos, así como el estudio de las causas adversas a los organismos que en ellas viven. En esa misma línea, también los efectos nocivos que le ocasiona al hombre el consumo de aguas o alimentos contaminados por estas moléculas.

En la búsqueda realizada para el período de 1996-2021 en la base de datos *Science Direct*, que proporciona acceso por suscripción a una gran base de datos de investigación científica, se han publicado una gran variedad de artículos científicos que relacionan la presencia de fármacos en las aguas, el desarrollo e implementación de tecnologías novedosas para la remoción de los llamados compuestos persistentes y el incremento en el desarrollo y la elaboración de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica. La búsqueda en estas temáticas fue realizada con los términos *pharmaceutical + wastewater + detection (ocurrence)*” y *“pharmaceutical + wastewater + degradation (removal)*.

Estos datos confirman el crecimiento exponencial de los estudios sobre la contaminación de los cuerpos de aguas con fármacos; no obstante, la investigación referente a la producción de compuestos farmacéuticos continúa siendo miles de veces superior. Por tanto, el campo de estudio del tratamiento de las aguas contaminadas con fármacos de interés emergentes contiene muchas lagunas del conocimiento y constituye uno de los temas prioritarios en la preservación y el cuidado de los acuíferos, así como la salud humana. Dentro de estos contaminantes encon-

trados en los cuerpos de aguas superficiales y en los sistemas de las plantas de tratamientos se encuentran las benzodiazepinas.

El diazepam (DZP) (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) y el (MDZ), (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5-a][1,4]benzodiazepina), representan el 23 % y 8 %, respectivamente, de la fabricación total comunicada de ansiolíticos de tipo benzodiazepínico de las previsiones con fines médicos que Cuba reporta a la INCB.

Sus altos niveles de fabricación están relacionados directamente con sus niveles de consumo, pues son las benzodiazepinas que más suelen ser objeto de desviación y abuso (INCB, 2013). La tasa de eliminación es menor a un 10 %, lo que está relacionado con la presencia del halógeno en su estructura química, reduciendo significativamente su susceptibilidad a la biodegradación (Echevarría et al., 2019; Kosjek et al., 2012). Es por este motivo que constituye una de las más ampliamente investigadas por diversos autores en gran cantidad de países, pues constantemente se ha reportado la presencia de este fármaco en aguas residuales y de consumo (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones de benzodiazepinas reportadas en diversas zonas del mundo

Molécula	Matriz	Concentración (ng L-1)	Lugar	Referencias	
Oxazolam	Efluente de hospital	72,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)	
		28,0-46,0		(Kosjek et al., 2012)	
	Efluente de PTAR	7,09-14,4		(Subedi & Kannan, 2015)	
		18,9-630		(Hass et al., 2012; Hummel et al., 2006; López-Serna et al.,	
	Arroyo antes del efluente	11,0		(Kosjek et al., 2012)	
		21,0			
Arroyo después del efluente	30,0				
	31,0				
Bromazepam	Efluente de hospital	40,0	Eslovenia		(Kosjek et al., 2012)
		158,0			
	Arroyo antes del efluente	32,0			
		6,0			
	Arroyo después del efluente	9,0			
		17,0			
		19,0			

El empleo de las radiaciones ionizantes y no ionizantes en el tratamiento de aguas residuales contaminadas con benzodiazepinas

Molécula	Matriz	Concentración (ng L-1)	Lugar	Referencias
Diazepam	Río	9,0 – 69,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)
		0,5 – 1,1	Reino Unido	(D.R Baker & B Kasprzyk-Hordern, 2013)
		4,6 – 75,5	Shanghai China	(Wu, Xiang, Que, Chen, & Xu, 2015)
	Río después de la descarga PTAR	9,0		(Kosjek et al., 2012)
		138,3		(Catalá et al., 2015)
	Río antes de la descarga de PTAR	69,0		(Kosjek et al., 2012)
		3,9-40,9	Eslovenia	(Valcárcel et al., 2012)
	Efluente de hospital	2,13		(Bautitz & Nogueira, 2010; Lorenzi, Choe, & Schlenk, 2016; Meng-Lund et al., 2016)
		27,0		
		49,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)
	Entrada PTAR	17,0-111,0		
		36,6 – 69,3	Cataluña España	(Arbeláez, Borrull, Pocurull, & Marcé, 2015)
		2,3 – 9,8	Nueva York. USA	(Subedi & Kannan, 2015)
		21,0 – 25,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)
		6,6 – 8,0	Reino Unido	(Baker & Kasprzyk-Hordern, 2013)
		9,5	Shanghai	(Wu et al., 2015)
		18,0-22,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)
		1,7		(Subedi & Kannan, 2015)
		1,4-6,2		(Hass et al., 2012; Ryu, Yoon, & Oh, 2011)
		1,1		(Ashfaq et al., 2017)
	Efluente de la PTAR	0,5-7,1		(David R Baker & Barbara Kasprzyk-Hordern, 2013)
		800,0		(Jelic et al., 2011) (David R Baker & Barbara Kasprzyk-Hordern, 2013)
		8,0		(David R Baker & Barbara Kasprzyk-Hordern, 2013)
		2,1		(Bautitz & Nogueira, 2010; V. Lorenzi et al., 2016; Meng-Lund et al., 2016)
5,0-199,0			(Paredes et al., 2018)	
28,2 – 63,6		Cataluña. España	(Arbeláez et al., 2015)	
1,3 – 4,0		Nueva York. USA	(Subedi & Kannan, 2015)	
2,0 – 5,0		Holanda	(van-der-A et al., 2013)	
0,8 – 16		Reino Unido	(D.R Baker & B Kasprzyk-Hordern, 2013)	
9,7		Shanghai China	(Wu et al., 2015)	
Lodos de la PTAR	2,0 – 4,6 ng/g	Corea del Sur	(B Subedi, Lee, Moon, & Kannan, 2013)	
Arroyo después del efluente	17,0			
	28,0	Eslovenia	(Kosjek et al., 2012)	
Arroyo antes del efluente	21,0			
	20,0			
Agua potable	10,0		(Kosjek et al., 2012)	
	20,0		(Subedi & Kannan, 2015)	
	1,9	Shanghai China	(Wu et al., 2015)	
Alprazolam	Río antes de la descarga de	6,8		(Catalá et al., 2015)
	Efluente de PTAR	5,0-8,2		(Subedi & Kannan, 2015)
		29,0		(Yuan et al., 2013)
Río después de la descarga de la PTAR	123,0		(Catalá et al., 2015)	
Lorazepam	Efluente de la PTAR	37,3-85,5		(Subedi & Kannan, 2015)
		30,0-160,0		(López-Serna et al., 2010)
		800,0		(Jelic et al., 2011)
		205,0		(Yuan et al., 2013)
Nordiazepam	Efluente de la PTAR	3,0-6,6		(Subedi & Kannan, 2015)

Eliminación de los fármacos en las aguas

El tratamiento de aguas residuales consiste en la aplicación de procesos físicos, químicos y biológicos con el objetivo de eliminar los contaminantes presentes en aguas residuales y potables (Overturf et al., 2016). Su aplicación depende, fundamentalmente, de la naturaleza y de las propiedades físico-químicas de las aguas o los efluentes a tratar, y se clasifican de acuerdo a la finalidad que se logre con cada cual. Los tratamientos primarios son aquellos donde se produce un asentamiento de sólidos mediante tratamientos mecánicos; los secundarios, donde se trata la materia orgánica disuelta mediante procesos biológicos; y los terciarios, donde se logra adecuar el efluente del tratamiento secundario para su vertimiento final o reutilización, y tienen como fin la eliminación de los contaminantes orgánicos no eliminados con anterioridad (Caban, Kumirska, Bialk-Bielińska, & P, 2015; Gao et al., 2016).

Los tratamientos convencionales de aguas residuales resultan inadecuados para tratar los contaminantes emergentes, pues no alcanzan el grado de pureza requerido por las regulaciones ambientales de vertimiento o por el uso ulterior del efluente tratado (Bouissou et al., 2014; Van der Aa et al., 2013). Es por esto que cada día cobran mayor auge los Procesos Avanzados de Oxidación (PAOs), los cuales pueden aplicarse solos o como procesos complementarios a los ya existentes, como la floculación, absorción, combustión, ósmosis inversa y nanofiltración (Bagheri, Afkhami, & Noroozi, 2016; Caban et al., 2015; Gadipelly & Pérez-González, 2014).

Procesos avanzados de oxidación

Los PAOs son procesos físico-químicos capaces de producir cambios en la estructura química de los contaminantes, mediante el ataque de radicales altamente reactivos y poco selectivos como es el caso de las radicales HO[•] (Doménech, Jardim, & Litter, 2014; Ribeiro et al., 2015). Estos radicales tienen gran poder oxidante ($E = 2,80 \text{ V}$) (Glaze, 1987),

poca selectividad y se pueden generar por medios fotoquímicos (incluida la luz solar) o por otras formas de energía. La oxidación de la materia orgánica suele ocurrir por dos vías diferentes: mediante la abstracción de un átomo de hidrógeno o por adición electrofílica a dobles enlaces, generándose radicales orgánicos libres, propiciando una serie de reacciones de degradación oxidativa que pueden conducir a la completa mineralización de los contaminantes. La constante de velocidad de reacción de los radicales hidroxilos con moléculas orgánicas está en el rango de los 10^6 - $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (Rivera, Sánchez, Ferro, Prados, & Ocampo, 2013), dando lugar a dióxido de carbono, agua y productos menos perjudiciales o inorgánicos (An et al., 2015; Asghar, Raman, & Daud, 2015). Los PAOs pueden combinarse con diferentes reactivos en dependencia de los requerimientos específicos de cada residual.

Parámetros que influyen en la eficiencia de los PAOs

Además de los parámetros específicos vistos anteriormente para cada PAO, existe una serie de parámetros comunes a estos y que influyen de igual forma en su eficiencia.

Efecto de la temperatura

El papel de la temperatura en la eficiencia de los PAOs está relacionado con su influencia sobre la producción de radicales HO[•]. Existen PAOs que son muy dependientes de este parámetro, como la ozonización, donde la eficiencia del proceso aumenta con la disminución de la temperatura, debido fundamentalmente a la mayor solubilidad del O₃ a bajas temperaturas (Cunha, 2022; Von Sonntag & Von Gunten, 2012). De igual forma, según la ley de Arrhenius, es de esperar que con el aumento de la temperatura en la reacción Fenton aumente la generación de radicales HO[•]; sin embargo, varios estudios han reportado un valor óptimo alrededor de los 40 °C, debido a la acelerada descomposición

del H_2O_2 en oxígeno y agua a temperaturas superiores a los 30 °C (Babuponnusami & Muthukumar, 2014; Dükkançl, Gündüz, Yılmaz, & Prihod'Ko, 2010). En el caso de los procesos ultrasónicos, valores elevados de temperatura tienen un efecto negativo, debido a que aumentan la cantidad de vapor en las burbujas de cavitación, amortiguando la implosión de estas y aumentando así el número de burbujas, atenuándose la propagación de la onda ultrasonora (Darsinou, Frontistis, Antonopoulou, Konstantinou, & Mantzavinos, 2015; Mason & Lorimer, 2002).

Efecto del pH en los PAOs

La influencia del pH en la degradación de contaminantes ha sido estudiada para los diferentes PAOs. Los compuestos se comportan de manera diferente en medios ácidos, neutros y alcalinos, por sus capacidades de protonación y deprotonación que facilitan el proceso de degradación. Diferentes autores reportan una mayor eficiencia en la degradación de contaminantes en medio ácido, que decrece a medida que aumenta el pH del medio (De Bel, Dewulf, De Witte, Van Langenhove, & Janssen, 2009; J. Wang and L. Chu, 2016), mientras que algunos reportan una máxima eficiencia en la degradación en medios altamente ácidos (Zheng & Lu, 2011). Para los procesos basados en la reacción Fenton, es imprescindible trabajar a pH ácidos (inferior a 3), debido a la solubilidad del hierro.

Efecto de la concentración inicial del contaminante

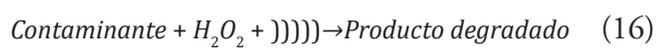
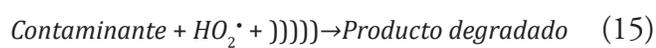
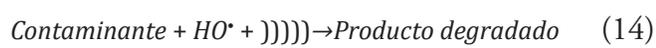
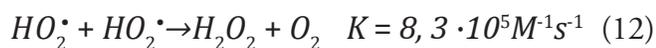
Frente a la misma concentración de radicales HO^\bullet , el porcentaje de degradación de un compuesto está en dependencia de su concentración inicial. Diferentes autores reportan que, a medida que la concentración inicial aumenta, el porcentaje de degradación de los contaminantes en cuestión disminuye, por causa de una insuficiencia en la cantidad de radicales HO^\bullet (Iqbal, 2015; Quesada, Carine, Ulises-Javier, Anne-Marie, & Henri, 2009; Sayed, 2015).

Efecto de la composición química de la matriz

El efecto de la composición química del agua en la eficiencia de los PAO es fundamental para la aplicación real de estas técnicas, puesto que las aguas naturales, usualmente, contienen concentraciones significativas de sustancias orgánicas e inorgánicas (Qourzal et al., 2006). La presencia de iones inorgánicos y otros compuestos orgánicos afectan la eficiencia de estos procesos, retardando la velocidad de degradación de los contaminantes que se quieren eliminar, debido a una competición por los radicales HO^\bullet disponibles (Sirtori, Agüera, Gernjak, & Malato, 2010; Von Sonntag & Von Gunten, 2012).

Proceso Avanzado de Oxidación - Sonólisis

Las ondas ultrasónicas son aquellas que tienen frecuencias superiores a las que pueden ser percibidas por el oído humano (16 kHz) e inferiores a 1 GHz. Cuando una onda ultrasonora se propaga en un medio líquido, ocurre el fenómeno conocido como cavitación acústica. La disminución de presión en un punto determinado da lugar a la formación de burbujas de vapor o de gas, las cuales crecen, oscilan e implosionan bajo la acción del campo ultrasonoro. El tiempo de vida de las burbujas de cavitación es del orden de los microsegundos y la implosión violenta de estas genera, de manera localizada y transitoria, altas temperaturas (5000 °C en el interior de la burbuja), altas presiones (100 MPa) y la formación de radicales altamente reactivos como los hidroxilos (HO^\bullet), los hidroxiperoxilos (HO_2^\bullet) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las condiciones creadas al momento de la implosión favorecen tanto las reacciones de oxidación como los radicales formados, por lo que, para lograr los efectos deseados, es necesario tener en cuenta los parámetros propios de la onda, como frecuencia e intensidad, así como las propiedades del medio y las condiciones operatorias del sistema. Las reacciones 1-16 muestran la sonólisis en solución acuosa y la subsecuente oxidación de contaminantes en presencia del US (Quesada et al., 2009).



El US ha sido evaluado constantemente en el tratamiento de aguas contaminadas con compuestos aromáticos, alifáticos clorados, herbicidas y pesticidas, compuestos orgánicos sulfurados, alcoholes, fármacos, productos cosméticos, patógenos y bacterias (Bremner, Burgess, & Chand, 2011; Cruz et al., 2015; Xu, 2014), lo que evidencia su efectividad para tratar cualquier agua residual. Sin embargo, la ineficiente conversión de energía en la producción de cavitación acústica y la dificultad ante un posible escalado provocan la inexistencia de instalaciones industriales para el tratamiento de aguas residuales con esta técnica. En los últimos años, las investigaciones se han centrado en la combinación de esta con otros procesos, lo que facilita la disminución del costo de tratamiento y una mejora en cuanto a la eficiencia de degradación. Se han reportado estudios combinados con ozono (Ji, Zhang, & Wu,

2012), radiación UV (Naddeo, Landi, Belgiorno, & Napoli, 2009), peróxido de hidrógeno (Lastre, Cruz, Nuevas, Jáuregui, & Teixeira, 2015), reactivo de Fenton (Siddique, Farooq, & Price, 2014), foto-Fenton (Araújo, Antonelli, Gaydeczka, Granato, & Malpass, 2016), fotocatalisis (Ziylan, Kolytipin, Gedanken, & Ince, 2013), y enzimas (Chakma, Praneeth, & Moholkar, 2017). En muchos casos, los procesos de US se ven limitados por presentar una velocidad lenta de mineralización, debido al comportamiento refractario de los intermediarios que se forman (Gogate, 2008), por lo que la generación adicional de radicales libres que resulta de la combinación de estos dos procesos debe mejorar la mineralización total en el sistema (Chakinala, Gogate, Burgess, & Bremner, 2009).

Influencia de los parámetros de operación

La intensidad ultrasonora

La intensidad ultrasonora es la relación entre la potencia de entrada al sistema y el área de irradiación, siendo uno de los parámetros importantes a controlar en su aplicación en la degradación de los contaminantes, ya que en los procesos de cavitación acústica existe un límite por encima del cual la cavitación es tan fuerte que se forma una capa de burbujas en la superficie emisora que amortigua el paso de las ondas y disminuye el impacto de estas (Torres & Serna, 2018).

Frecuencia

La frecuencia ultrasónica afecta el proceso de cavitación modificando el tamaño de la burbuja formada, así como su tiempo de vida. Un incremento en la frecuencia induce un tiempo más corto en el colapso de la burbuja y, por ende, un tamaño menor. Es por esto que la frecuencia utilizada va a determinar el radio de resonancia de la burbuja formada, así como el tiempo de vida de estas (Thompson & Doraiswamy, 1999). Por ejemplo, a 20 kHz, el radio de resonancia de las burbujas de cavitación es de

aproximadamente 170 μm , y el tiempo de vida es del orden de 1-100 μs . Bajo estas condiciones, la implosión de la burbuja ocurre después de varios ciclos de compresión y expansión, lo que conlleva, de un lado, a la recombinación de los radicales formados e impide la transferencia de estos a la fase líquida. Por el contrario, a frecuencias medias (300-1000 kHz), el radio de resonancia de las burbujas de cavitación es extremadamente pequeño (aproximadamente 4,6 μm a 500 kHz), y el tiempo de vida es de aproximadamente 0,4 μs como promedio. Por tanto, a mayor frecuencia, el tamaño de la burbuja de cavitación es más pequeña y la energía liberada durante el colapso es menor; empero, se ha constatado que los efectos radicalarios son mayores a estas frecuencias. Los radicales HO^\bullet pueden ser expulsados más eficientemente a la fase líquida antes de tener tiempo para recombinarse en la burbuja de cavitación (Thompson & Doraiswamy, 1999). Por otro lado, a bajas frecuencias la burbuja tiene un mayor tiempo de crecer, lo cual implica un colapso violento, generando ondas de choque y efectos mecánicos. Numerosos trabajos han estudiado el efecto de la frecuencia, concluyendo que el rango óptimo de frecuencias depende de la molécula contaminante y del transductor utilizado (Bautitz, Velosa, & Nogueira, 2012; Goel, Hongqiang, Mujumdar, & Ray, 2004; Güyer & Ince, 2011; Manariotis, Karapanagioti, & Chrysi-kopoulos, 2011; Quesada et al., 2009; Xiao, He, Diaz-Rivera, Pee, & Weavers, 2014). La degradación de compuestos volátiles se ve favorecida a bajos valores de frecuencia, mientras que la eliminación de compuestos no volátiles aumenta generalmente con el aumento de la frecuencia, existiendo un valor óptimo por encima del cual los efectos en la degradación son negativos (Goel et al., 2004).

Potencia ultrasónica

Algunos investigadores reportan la existencia de un valor óptimo por encima del cual el efecto sonoquímico es reducido debido a la coalescencia de las burbujas de cavitación, resultando en bajas presiones al implotar (González et al., 2010; Sivakumar & Pandit, 2001). Igual que la frecuencia ultrasónica,

la potencia en los procesos sonoquímicos depende del transductor.

Tendencias

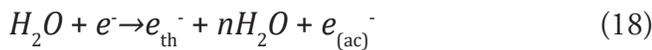
Son pocos los estudios enmarcados en el empleo del ultrasonido para la eliminación parcial o total de contaminantes orgánicos persistentes, esto ocasionado por la variabilidad de optimización de las condiciones operacionales como la frecuencia y la potencia ultrasónica, las cuales fluctúan dependiendo de las propiedades químico-físicas de las moléculas a degradar. Por otra parte, el bajo porcentaje de degradación y de mineralización alcanzado por esta técnica y los tiempos prolongados del tratamiento del residual líquido propician una baja aplicabilidad para la eliminación de fármacos. Debido a estas deficiencias, no se reportan estudios de su empleo para la degradación de benzodiazepinas, dentro de las cuales el diazepam y el midazolam son dos de los fármacos más representativos de esta familia.

Proceso Avanzado de Oxidación - Radiación gamma

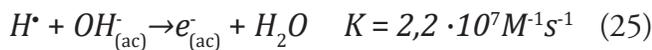
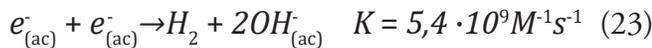
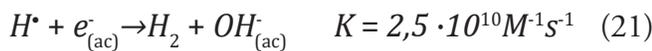
Las radiaciones ionizantes son aquellas que ionizan la materia y extraen los electrones de sus estados ligados al átomo. Estas pueden provenir de sustancias radiactivas, en las cuales la radiación es espontánea; o de generadores artificiales, como los generadores de Rayos X y los aceleradores de partículas (Nielsen & McMorro, 2011; Uhlig et al., 2015). La interacción de las radiaciones ionizantes con el agua se divide en tres etapas: física, físico-química y química. La primera etapa se caracteriza por los procesos electrónicos, los cuales ocurren a aproximadamente 10^{-16} segundos después del paso de la radiación donde aparecen moléculas excitadas (H_2O^*), sobreexcitadas (H_2O^{**}), iones (H_2O^+) y electrones secundarios. La segunda etapa comienza luego de 10^{-14} segundos, el sistema alcanza el equilibrio térmico, y tienen lugar las reacciones de disociación de las moléculas de agua excitadas y sobreexcitadas, y las reacciones ion-moleculares entre el ion H_2O^+ y las moléculas de H_2O . Así, al final de esta etapa coexisten en el agua las partículas

siguientes: $e_{(ac)}^-$, H^\bullet , O^\bullet , HO^\bullet , $H_{(ac)}^+$, H_2 , H_2O_2 . En la etapa química, estas partículas se alejan de las esporas y reaccionan en el volumen del sistema con las sustancias disueltas (Nielsen & McMorro, 2011).

A continuación, se muestran algunas de las reacciones que ocurren durante la radiólisis del agua: (Ashfaq et al., 2017; Rothenberg et al., 1993).



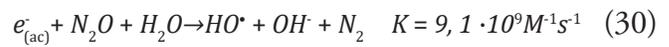
Reacciones primarias principales: (Ashfaq et al., 2017; Sayed, 2015)



En presencia de oxígeno: (Ashfaq et al., 2017; Sayed, 2015; Torun et al., 2014)



En presencia de N_2O : (Ashfaq et al., 2017; Bojanowska-Czajka, 2015)



En presencia de H_2 : (Ashfaq et al., 2017)



La característica cuantitativa de la radiólisis es el rendimiento radiolítico (G-value) que constituye el número de moléculas, radicales libres, iones, partículas excitadas, y otras, que se forman o descomponen cuando el sistema absorbe 100 eV de la energía de la radiación ionizante. Según el Sistema Internacional, se representa en mol L⁻¹; sin embargo, la unidad que más se utiliza es moléculas/100 eV. Esta variable es utilizada constantemente para caracterizar las transformaciones radiolíticas del disolvente (Bojanowska-Czajka, 2015; Iqbal, 2015) y se calcula según la ecuación 1.

$$G - value = \frac{RN_A D}{6,24 \cdot 10^{16}} \quad (Ec. 1)$$

donde R es el cambio en la concentración (M), N_A es el número de Avogadro, D la dosis absorbida (Gy) y $6,24 \cdot 10^{16}$ es el factor de conversión de Gy a eV/L. Para la conversión a mol J⁻¹ se multiplica por $1,04 \cdot 10^{-7}$ (Bojanowska-Czajka, 2015; Liu et al., 2015).

Otro criterio a tener en cuenta en los procesos radiolíticos, además de la degradación del fármaco, son los productos intermediarios formados durante la radiólisis, nombrados como G-value_c, representando un nuevo criterio a tener en cuenta en la eficiencia de eliminación del residual tratado (Rivas et al., 2017). Este nuevo criterio está determinado por la ecuación 2.

$$G - value_c = \frac{(COT_o - COT)N_A}{12 \cdot D(6,24 \cdot 10^{16})} \quad (Ec. 2)$$

donde COT_o y COT , en este caso, son las concentraciones de carbono orgánico total antes y después de la irradiación.

Para evaluar el grado de descomposición de un contaminante se utiliza la constante de dosificación (k) y se describe a partir del modelo cinético de una reacción de pseudo primer orden (ecuación 3), en función de la dosis absorbida (J. Wang & L. Chu, 2016), permitiendo predecir la concentración del compuesto a una dosis determinada.

$$\frac{C}{C_0} = e^{-kD} \quad (\text{Ec. 3})$$

donde C y C_0 corresponden a la concentración final e inicial del compuesto orgánico, respectivamente, y D es la dosis absorbida.

Una vez obtenida k , se puede predecir la concentración del compuesto a una dosis dada u obtener la dosis para la cual se degrada; por ejemplo, un 50 %, por la ecuación 4 (Alkhuraiji & Alkhuraiji, 2019; Bao, Chen, Tian, & Wang, 2014; Bojanowska-Czajka, 2015; Changotra, Guin, Varshney, & Dhir, 2018; Mohammadian-Kohol, Nasrabadi, Navarchian, Jabbari, & Seyedhabashi, 2018; Sayed, 2015).

$$D_{0,5} = \frac{\ln 2}{k} \quad (\text{Ec. 4})$$

La constante de dosificación está relacionada con la temperatura, la concentración inicial del contaminante, el pH de la disolución, la estructura de la molécula y la presencia de aniones inorgánicos.

La radiación gamma ha sido estudiada constantemente para la degradación de diversos productos orgánicos, entre ellos fármacos, aditivos químicos utilizados en la síntesis de compuestos, compuestos de polimetilmetacrilato, ésteres, entre otros (Albano, Karam, Domínguez, Sánchez, & González, 2016; Chu & Wang, 2016; Kongmany et al., 2014; Shah et al., 2015). Los resultados alcanzados en estas investigaciones se basan en la eficiencia radiolítica y la mineralización de los contaminantes, así como en

los productos intermediarios y finales, en el mecanismo de reacción y en la influencia de diferentes factores en el proceso. La aparición de efectos sinérgicos dentro de la radiación gamma depende del tipo y la energía de aparición, la dosis absorbida, la tasa de dosis de radiación, la concentración inicial del contaminante, el pH de disolución y la temperatura (Getoff, 2002).

El uso de las radiaciones ionizantes en la degradación de los contaminantes emergentes provoca una mayor biodegradabilidad de los productos de degradación para posteriores tratamientos, por lo que no es necesario alcanzar elevados porcentajes de mineralización. Se ha reportado el incremento de un 18,9 %, 28,3 % y 36,6 % de la biodegradabilidad de la lincomicina, el sulfametoxazol y la tetraciclina, respectivamente, a una dosis de 2 kGy (H. Kim, Lee, Kim, & Yu, 2015).

La radiación gamma es una tecnología que requiere de bajo consumo de energía, no es sensible a la coloración del agua ni a las partículas en suspensión, presenta un alto grado de penetración y permite la descomposición de los compuestos persistentes por la acción de especies reactivas durante la radiólisis del agua (Alkhuraiji & Alkhuraiji, 2019; Hai, Yamamoto, & Fukushi, 2007; Tegze et al., 2019). Pero, el alto costo y las preocupaciones por el uso de radioisótopos constituyen los principales factores que limitan su utilización (J. Wang and L. Chu, 2016).

Tasa de dosis

Cuando las tasas de dosis son bajas, se incrementa el tiempo para suministrar una dosis predefinida. Esto es favorable en la degradación radiolítica, puesto que aumenta el tiempo de exposición a la radiación, aumentando así la posibilidad de reacción del radical HO^{\bullet} con el contaminante. Por otra parte, a tasas de dosis altas, las especies reactivas producto de la radiólisis del agua se forman en grandes cantidades y la mayor parte de estas se consumen reaccionando entre ellas (Getoff, 2002). De igual forma, para tasas

de dosis altas se observa una disminución del rendimiento radiolítico, justificado por un aumento en la probabilidad de recombinación de las especies reactivas (Shah et al., 2015).

Degradación de benzodiazepinas con radiación gamma

El empleo de la radiación gamma en la degradación de fármacos ha sido poco estudiado, a pesar de los

elevados porcentajes de degradaciones alcanzados (Montanari et al., 2001; Werner, Altorfer, & Perlia, 1990). Las principales ventajas del uso de esta técnica radican en las altas cantidades de radicales hidroxilos que se generan en el proceso de radiólisis, los cuales al ser altamente reactivos y poco selectivos favorecen la eficiencia del proceso de degradación. En la Tabla 2 se muestran dos de los estudios reportados en el uso de la radiación gamma en la degradación del clorazepam y el medazepam.

Tabla 2. Degradación de compuestos farmacéuticos por radiación gamma

Fármaco	PAO	Observaciones	Referencia
Clorazepam	Gamma	Dosis: 25 kGy; $D' = 1,3 \text{ kGy h}^{-1}$ Estudio de la estabilidad con microesferas. Degradación de un 100 % para dosis superiores a los 2500 Gy.	(Montanari et al., 2001)
Medazepam	Gamma	Dosis: 50 kGy; $D' = 10 \text{ kGy h}^{-1}$; $T = 41^\circ\text{C}$ Combinación de CG con FT-IR, aparición de 15 productos de degradación. Degradación de un 100 % para dosis superiores a los 5000 Gy.	(Werner et al., 1990)

Tendencias

Se han reportado varios trabajos de degradación de compuestos farmacéuticos por radiación gamma y su combinación con otros tratamientos en los cuales se evidencian la factibilidad del uso de estos procesos en la descontaminación de las aguas (Bojanowska-Czajka, 2015; Kim, Lee, Kim, & Yu, 2015; Montanari et al., 2001; Sayed, 2015; Werner et al., 1990), en los cuales solo dos hacen alusión a las benzodiazepinas, siendo este un nicho aún por explorar.

Proceso Avanzado de Oxidación – Fotólisis

El rango de UV-visible cubre longitudes de onda entre 400 y 800 nm. La región UV abarca desde 100 a 400 nm y se divide en tres intervalos (Pouran, Aziz, & Daud, 2015). El ozono, el vapor de agua, el oxígeno y el dióxido de carbono absorben toda la

radiación UVC y el 90 % de la UVB, una vez que la luz solar atraviesa la atmósfera; mientras que los rayos UVA y el resto de UVB inciden directamente sobre la superficie terrestre.

La fotólisis constituye la ruptura de enlaces químicos al irradiar un sistema con luz de energía en el rango UV-visible. Su eficiencia en aguas superficiales depende de diversos factores medioambientales, ya sea la profundidad de la columna de agua, la turbidez, la latitud geográfica, la estación, el tiempo y la sombra proporcionada por los árboles y arbustos. Las transformaciones fotoquímicas pueden ser directas, donde la molécula absorbe la radiación UV disociándose en fragmentos más simples; o indirectas, donde tienen lugar la formación de radicales libres altamente reactivos (Carra et al., 2016). La intensidad y la longitud de onda de la radiación o el rendimiento cuántico del compuesto que se pretende eliminar son factores que influyen en el

rendimiento del proceso. Como fuente de radiación UV, se utilizan lámparas de vapor de mercurio (Fatta, Vasquez, & Kümmerer, 2011; Lin, Yang, Chou, & Liou, 2016), pero el uso de luz solar garantiza un ahorro considerable de energía.

Influencia de los parámetros de operación

Potencia de la lámpara y longitud de onda

En los experimentos fotoquímicos la velocidad de la reacción está determinada por la radiación absorbida por las especies foto-reactivas y la intensidad de la fuente emisora. Para lograr altas velocidades de reacción, debe coincidir la longitud de onda de la radiación emitida por la fuente con el máximo de absorción de la molécula que se quiere eliminar o de la especie foto-reactiva a descomponer (ejemplo el H_2O_2) (Li et al., 2015; Oppenländer, 2007; Li et al., 2015).

Las radiaciones UV han sido estudiadas por diferentes autores para el tratamiento de aguas contaminadas con compuestos orgánicos, disruptores endocrinos, tales como pesticidas, alquil fenoles, ftalatos, esteroides naturales y sintéticos, antibióticos (Aguirre, Pérez, Esteban, Peñuela Mesa, & Jiménez Cartagena, 2015; Gmurek, Olak-Kucharczyk, & Ledakowicz, 2017; Rizzo, Fiorentino, & Anselmo, 2013), lo que evidencia su efectividad para tratar prácticamente cualquier agua residual. En estos momentos, las investigaciones se han centrado en su combinación con otros procesos, lo que constituye una mejora en cuanto a la eficiencia de degradación. Se han realizado estudios combinados con ozono, con peróxido de hidrógeno, reactivo Fenton, catálisis, con dióxido de titanio, entre otros (Cunha, 2022; Illés et al., 2014; Karthikeyan & Gopalakrishnan, 2017; Shakir, Faraz, Sherwani, & Al-Resayes, 2016; Ye et al., 2021) (ver Tabla 3).

Tabla 3. Degradación de benzodiazepinas por radiación UV solar y artificial, la combinación con otros procesos, agentes oxidantes y catalizadores

Compuestos farmacéuticos	Tratamiento	Condiciones experimentales	Resultados	Referencia
Diazepam	Lodos activados (anaerobio-anoxicoxico)	Ambientales	remoción < 10 %	Yanga et al., 2018
	Combinado – UV (solar)		remoción < 50 %	
	UV, UV- H_2O_2			
Alprazolam	TiO ₂ / UV-artificial	pH ácido	60-80 % de remoción	Paredes et al., 2018
Clonazepam	H ₂ O ₂ / UV- artificial			
Diazepam Lorazepam Carbamazepina	TiO ₂ / H ₂ O ₂ / UV-artificial		90 % de remoción	
Diazepam	TiO ₂ / UV-solar	Medio controlado, pH, agitación, temperatura	Mayor eficiencia de remoción	
	UV-solar		Menor eficiencia de remoción	
	Lodos activados		Bajo % de remoción	
Diazepam Alprazolam	Fenton/UV	Lámpara de 400 W; $\lambda = 350$ -650 nm	20 % de degradación a las 8 h	(Cabrera, De Waisbaum, & Nudelman, 2005)
Lorazepam	UV/TiO ₂ (Solar-artificial)	Lámpara de 150 W; $\lambda = 366$ nm; T = 35 °C; Solar: V = 10-20 L; Flujo = 20 Lmin ⁻¹ ; c(TiO ₂) = 200 mg/L; c(lorazepam) = 200 µg/L.	100 % degradación a las 2 h	(Sousa et al., 2013)

Compuestos farmacéuticos	Tratamiento	Condiciones experimentales	Resultados	Referencia
Diazepam, Lorazepam, Alprazolam	UV/Fenton heterogéneo	Lámpara de 150 W; $\lambda = 313$ nm; pH = 3 V = 1L; T = 22 °C.	Se logró una disminución de 42 % de COT y 74 % de DQO, como promedio, en 5 muestras diferentes. 56 %, 61 % y 60 % de degradación del diazepam, lorazepam y alprazolam, respectivamente, a las 3 h de irradiación.	(Valcárcel et al., 2012)
Diazepam	UV/Fenton	Lámpara de 15 W; $\lambda = 365$ nm; V = 500 - 800 mL; c(DZP) = 25 mg/L.	Degradación total a 30 min con $K_3Fe(C_2O_4)_3 \cdot 3H_2O$. Disminución de la DQO del agua residual en un 80 % en t = 1 h.	(Rossi-Bautitz, 2010)
Diazepam, Oxazepam	UV/H ₂ O ₂	Lámpara de mercurio $\lambda = 365$ nm T = (20-22) °C V reactor = 1,5 L V agitación = 400 rpm pH (6,5-7) T irradiación (10, 30, 60, 120) min	DZP: -96 % de degradación a los 30 min en agua destilada, [H ₂ O ₂] = 0,22 mL. -86 % de degradación a los 120 min en agua residual filtrada, [H ₂ O ₂] = 1,1 mL. -82 % de degradación a los 120 min en agua residual sin tratar, [H ₂ O ₂] = 1,1 mL. OXZ: -93 % de degradación en agua destilada a los 30 min, [H ₂ O ₂] = 0,22 mL. -99 % de degradación a los 120 min en agua residual filtrada, [H ₂ O ₂] = 0,22 mL. -97 % de degradación a los 120 min en agua residual sin tratar, [H ₂ O ₂] = 1,1 mL.	(Kosjek et al., 2012)
Alprazolam, Diazepam, Lorazepam	UV/Fenton	Reactor de 12 cm de diámetro. V reactor = 1 L Lámpara de mercurio sumergida en posición axial a una $\lambda = 313$ nm V muestra = 1 L pH 3 T = 22 °C V agitación = 500 rpm T irradiación = 6 h Agua fluvial	-Se alcanzó un 99 % de eficiencia en la degradación del DZP a una [DZP] ₀ = 0,89 ng/L. Un 47 % y 88 % en la eficiencia de remoción del APZ y LZP, respectivamente. -Se alcanzó un 62 % en la eficiencia de remoción del DZP a una [DZP] ₀ = 52,4 ng/L y a una [Fenton] = 0,1 g/L. Un 47 % en la eficiencia de remoción del APZ y 11 % para el LZP con una [LZP] ₀ = 109,3 ng/L. - Se alcanzó un 94 % en eficiencia de remoción del DZP a una [DZP] ₀ = 8,3 ng/L y a una [Fenton] = 0,6 g/L. Un 47 % en la eficiencia de remoción del APZ y 40 % para el LZP con una [LZP] ₀ = 73,3 ng/L.	(Catalá et al., 2015)
Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam	TiO ₂ /UV UV/H ₂ O ₂ TiO ₂ /H ₂ O ₂ /UV	pH (3, 7, 10) [H ₂ O ₂] = (0,02-0,2) mL [TiO ₂] = (0,05-0,1) g/L Lámpara de mercurio de 125 W con $\lambda = 365$ nm T irradiación = 30 min	-Los mejores % de degradación se obtienen para [TiO ₂] = 0,1 g/L. -Se obtienen entre un 60-80 % de degradación en agua destilada para el proceso H ₂ O ₂ /UV. -Disminución del 50 % en la degradación de los fármacos para los métodos TiO ₂ /UV y H ₂ O ₂ /UV. -Se obtiene un 90 % de degradación de los fármacos con la combinación de ambos procesos (TiO ₂ /UV + H ₂ O ₂ /UV)	(Bosio, Satyro, Bassin, Saggiaro, & Dezotti, 2019)
17 benzodiazepinas	UV/H ₂ O ₂	pH = 7 en tampón de fosfato	Aumento significativo de la degradación con radiación UV. Descripción del mecanismo de degradación para el alprazolam	(You, 2021)

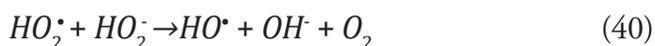
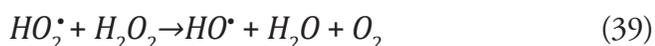
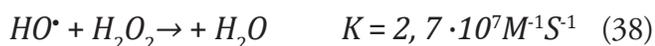
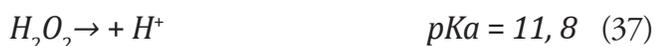
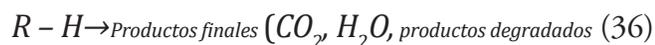
Intensificación de los PAOs con agentes oxidantes

La descomposición de los contaminantes orgánicos (RH) por los radicales HO• mediante la abstracción del protón de los enlaces C-H, N-H o O-H, y la adición de un doble enlace C = C dependen del potencial de ionización de los contaminantes orgánicos. Los intermediarios radicálicos formados (R•)

pueden reaccionar con Fe³⁺ y H₂O₂ formando R⁺ y ROH, que pueden ser oxidados con más facilidad [96]. En presencia de oxígeno, los radicales R• reaccionan con O₂ dando lugar a HO₂•, ROO• y RO•, que finalmente pueden degradarse a CO₂, H₂O y ácidos orgánicos de cadena corta (Du, Zhou, & Lei, 2007).

Peróxido de hidrógeno

El uso de H_2O_2 da lugar a una mayor generación de radicales HO^\bullet (ecuación 35) (la entalpía de disociación de enlace O-O es de 210 kJ mol^{-1}), que degradan los contaminantes orgánicos y forman compuestos más simples (ecuación 36), dando lugar a otras reacciones de propagación asociadas a este fenómeno.

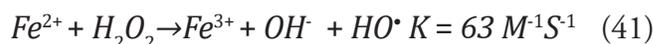


El uso de los PAO combinados con el reactivo H_2O_2 ofrece grandes ventajas, ya que el oxidante es comercialmente muy accesible, es térmicamente estable y puede almacenarse en el lugar. Posee solubilidad infinita en agua, por lo que no existen problemas de transferencia de masa asociados a gases, como en el caso del ozono. En contraposición, el exceso de H_2O_2 produce altas concentraciones de HO^\bullet , dando lugar a reacciones competitivas que provocan una disminución de la degradación. Los HO^\bullet son susceptibles a recombinarse o a reaccionar según las ecuaciones 9, 12 y 13 (Rauf & Ashraf, 2009; Sánchez, López, Prados, Ferro, & Rivera, 2009).

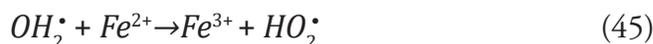
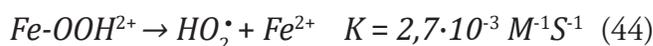
Reactivo Fenton

En los procesos Fenton, los radicales HO^\bullet son generados por la descomposición catalítica del H_2O_2 usando como catalizador iones Fe^{3+} en medio ácido a pH en el rango 2-4 (Jiang et al., 2011; Méndez et al., 2010). La pérdida de eficacia en medio básico se relaciona con la transición del hierro de la forma

ferrosa hidratada a especies férricas coloidales, bajo las cuales el Fe^{2+} descompone al H_2O_2 en O_2 y H_2O , pero sin promover la formación de radicales (Mijaylova, Estrada, & Ramírez, 2014). Estos radicales pueden reaccionar por dos vías, la oxidación de Fe^{2+} (ecuación 42), que constituye una reacción improductiva; y el ataque a la materia orgánica (ecuación 36).

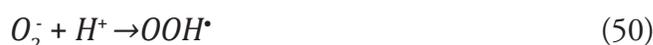
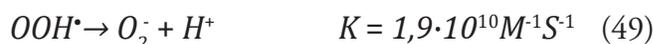
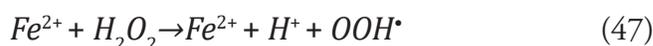


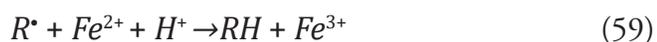
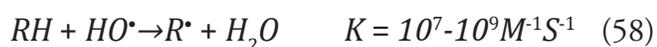
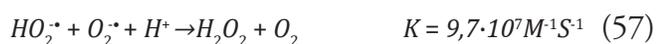
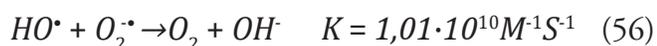
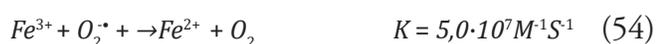
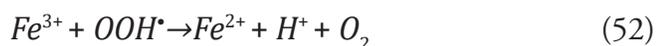
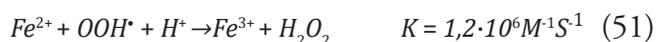
A pH menor que 3, la reacción es autocatalítica, ya que el Fe^{3+} descompone el H_2O_2 en O_2 y H_2O a través de un mecanismo en cadena (Pignatello, 1992), (ecuaciones 38, 41, 43-46).



Este método facilita una alta formación de HO^\bullet , sin embargo, un exceso de Fe^{2+} puede atrapar a estos (reacción 49), al igual que los halógenos, el H_2O_2 o el HO_2^\bullet (reacción 13).

Las reacciones 9,13, 47-61 representan algunas de las reacciones que participan en el mecanismo de reacción del proceso Fenton.





El uso de agentes oxidantes presenta diversas ventajas debido a la abundancia y no toxicidad del Fe^{2+} , y a la facilidad de manejo del H_2O_2 , y su no contaminación del medio ambiente. No se forman compuestos clorados como en otras técnicas oxidantes y no existen limitaciones de transferencia de masa por tratarse de un sistema homogéneo. Además, el diseño de reactores para la aplicación tecnológica es bastante sencillo (González, 2013). En contraposición, el almacenamiento y transporte del H_2O_2 es relativamente costoso y arriesgado; el sistema requiere la adición continua estequiométrica de Fe^{2+} y H_2O_2 (Doménech et al., 2014), la cual, teóricamente, debe oscilar entre 2 y 10 para la destrucción de compuestos solubles (Doménech et al., 2014). Se necesita, además, la eliminación del hierro en los fangos y sedimentos, la acidificación de los efluentes a pH 2 y pH 4 antes de la eliminación y la neutralización del medio luego de la degradación de los contaminantes (Long & Jin, 2012). En el laboratorio, la adición del metal se realiza tradicionalmente en forma de sales ferrosas puras, pero en

escalas mayores el uso de estas se vuelve prohibitivamente caro, y normalmente se usa $Fe_2(NH_4)_2SO_4$, que contiene 20 % de hierro activo (Teel, Warberg, Atkinson, & Watts, 2001).

Según la bibliografía consultada (Alalm, Tawfik, & Ookawara, 2015; Expósito, Patterson, Montea-gudo, & Durán, 2017; Gong et al., 2016; Weng & Huang, 2015), la combinación de agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno y Fe^{2+} con el US, la radiación gamma y las radiaciones UV muestra resultados positivos en cuanto a la degradación de los compuestos persistentes. Una de las principales desventajas de la utilización del US por sí sola para la degradación de contaminantes emergentes es el bajo grado de mineralización alcanzado, debido al comportamiento refractario de los intermediarios que se forman (Cruz et al., 2015), por lo que la generación adicional de radicales libres debe aumentar la velocidad de la mineralización (Oppenländer, 2007; Xiao et al., 2014). La integración de estos dos procesos es conceptualmente ventajosa en el tratamiento de aguas residuales partiendo de que puede eliminar las desventajas asociadas a cada proceso individual. Las investigaciones realizadas hasta el momento muestran resultados prometedores en la degradación de contaminantes como pesticidas, tintes, fármacos y compuestos orgánicos complejos, como son la diazina, el dimetoato, el carbofurano, la antraquinona (Azul ácido 25, BA25), el fenitro-tion, los azo-colorantes, como la rodamina B, el azul de metileno y la metilnaranja, el diclofenaco, el naproxeno y el paracetamol (Jyothi, Yesodharan, & Yesodharan, 2018; Mackulák et al., 2015; Peng, Li, Shi, Wang, & Gao, 2016; Saharan, Chaudhary, Lata, Mehta, & Mor, 2015; Soltani & Entezari, 2013; Torrades & García-Montaña, 2014).

Hasta nuestros días, son insuficientes los estudios realizados en la degradación del DZP y el MDZ o de las benzodiazepinas, de manera general, mediante el empleo de los PAO y su combinación con agentes oxidantes.

Criterios energéticos sobre la introducción de los PAOs en la industria

Los costos globales en una industria se expresan como la combinación de los costos de inversión, de operación y mantenimiento. Para analizarlos dentro de una planta de tratamiento es necesario tener en cuenta la naturaleza y la concentración del contaminante, así como la relación entre el flujo del efluente y la configuración de los reactores. La introducción de los PAOs en el tratamiento de residuales líquidos, como etapa previa a los procesos biológicos, representa una gran oportunidad de disminuir los costos de tratamientos. Su uso no exige la mineralización total del contaminante, pues brindan la ventaja de degradar los compuestos bio-recalcitrantes en intermediarios más biodegradables y de menor toxicidad.

Criterios energéticos sobre la introducción de los PAOs en la industria

Los costos globales en una industria se expresan como la combinación de los costos de inversión, de operación y mantenimiento. Para analizarlos dentro de una planta de tratamiento es necesario tener en cuenta la naturaleza y la concentración del contaminante, así como la relación entre el flujo del efluente y la configuración de los reactores. La introducción de los PAOs en el tratamiento de residuales líquidos, como etapa previa a los procesos biológicos, representa una gran oportunidad de disminuir los costos de tratamientos. Su uso no exige la mineralización total del contaminante, pues brindan la ventaja de degradar los compuestos bio-recalcitrantes en intermediarios más biodegradables y de menor toxicidad.

La aplicación del US, la radiación gamma y UV en el tratamiento de residuales a escala industrial no se ha reportado en la literatura. La mayoría de las aplicaciones de estos procesos han sido investigadas y desarrolladas solamente a escala de laboratorio y, en algunos casos, a escala de planta piloto. Esto pudiera explicarse por la ineficiente conversión de energía en la producción de cavitación acústica en el caso

del US, las dificultades para un posible escalado, así como al alto costo de adquisición e instalación de estas tecnologías.

Para la estimación de consumo de energía en la degradación por las técnicas estudiadas, pueden utilizarse dos criterios diferentes. El primero es el propuesto por Bolton y Carter en 1994, donde se determina la Energía Eléctrica por Orden de Magnitud (EE/O) (ecuación 5), que se expresa en kWh L⁻¹ y representa la energía necesaria para degradar un litro de disolución contaminada (Kim et al., 2015; Zhang, Xiao, Zhang, Chang, & Lim, 2017). El segundo es el DW [124] (ecuación 6), que expresa la cantidad de energía necesaria para degradar un miligramo de contaminante y su unidad de medida es kWh mg⁻¹.

$$\frac{E}{E_o} = \frac{Pt}{V \log \left(\frac{C}{C_o} \right)} \quad (\text{Ec.5})$$

donde P es la potencia de consumo en la instalación (kW), t el tiempo de irradiación (h), V el volumen del agua tratada (L), C_o y C las concentraciones inicial y final en la disolución de trabajo (mg L⁻¹).

$$DW = \frac{Pt}{(C_o - C)V} \quad (\text{Ec.6})$$

donde $(C_o - C)V$ es la masa del contaminante degradado (mg).

Expectativas

- 1- Los compuestos orgánicos persistentes son transparentes a los sistemas convencionales de tratamiento de aguas residuales, alcanzándose solo un 10 % de remoción (Echevarría et al., 2019; Kosjek et al., 2012). Por otra parte, los procesos avanzados de oxidación logran una alta degradación de esos contaminantes, pero su implementación supone una alta carestía energética, por lo que sería factible realizar una preconcentración de los contaminantes en carbón activado y su ulterior tratamiento con los PAOs.

- 2- El uso de la radiación gamma ha alcanzado altos porcentajes de degradación de COPs (Montanari et al., 2001; Werner et al., 1990), pero ha estado limitado por causa de la poca disposición de estos sistemas y al alto consumo energético al irradiar a altas dosis. La introducción de los aceleradores de partículas en el tratamiento de residuales supondrá una mejora en la eficiencia energética, debido a que este proceso brinda mejores rendimientos en la producción de partículas que interactúan con los contaminantes, favoreciéndose la degradación.
- 3- La degradación fotolítica de los COPs mediante el uso de lámparas UV con intensidades variables ha sido el PAO más empleado en la remoción de COPs presentes en los residuales líquidos. Los procesos fotolíticos requieren largos tiempos de irradiación y ser combinados con agentes oxidantes para alcanzar valores superiores al 80 %, siendo esta su principal desventaja. Serían necesarios estudios de fotólisis donde se utilice la radiación solar como concepto de energía verde, donde con un aumento del tiempo de residencia de los contaminantes con la radiación podrían alcanzarse excelentes resultados.
- 4- El uso del ultrasonido de alta frecuencia ha estado limitado por los bajos porcentajes de degradación y los prolongados tiempos de exposición que presentan los contaminantes para alcanzar una elevada tasa de remoción. Por otra parte, los porcentajes de mineralización alcanzados en este proceso son bajos, suponiendo un vertimiento de nuevos contaminantes con elevada toxicidad y baja biodegradabilidad a los sistemas receptores de los residuales tratados.

Conclusiones

1. La presencia de productos farmacéuticos en los diferentes cuerpos de aguas ha sido constantemente reportada en la literatura, así como el alto riesgo para los ecosistemas y para la salud humana que esto implica. El grado de conta-

minación se debe fundamentalmente a la ineficiencia de las plantas de tratamientos cuyos métodos biológicos no son eficaces en la remoción de esos compuestos y a las emisiones deslocalizadas de los contaminantes.

2. Las benzodiacepinas constituyen a nivel mundial una de las familias de fármacos de mayor incidencia en las aguas superficiales y residuales, debido a sus múltiples usos y al incremento en su producción y consumo.
3. Los PAOs son técnicas novedosas que pueden modificar la estructura de los contaminantes persistentes mediante procesos físicos-químicos. Su uso ha sido estudiado y aplicado para el tratamiento de las aguas contaminadas; sin embargo, el alto costo de tratamiento constituye una de las principales desventajas para su aplicación a nivel industrial.
4. La combinación de los procesos avanzados de oxidación con agentes oxidantes como el H_2O_2 y el reactivo de Fenton suponen una mejora en la eficiencia de degradación de los compuestos orgánicos persistentes, pero, a su vez, genera costos adicionales en los tratamientos. Se necesita un cambio drástico del pH de las aguas tratadas, así como el empleo de reactivos adicionales para la eliminación del hierro asociado al uso del reactivo de Fenton.

Referencias

- Abreu, M. S. d., Koakoski, G., Ferreira, D., Oliveira, T. A., Rosa, J. G. S. d., Gusso, D., Barcellos, L. J. G. (2014). *Diazepam and Fluoxetine Decrease the Stress Response in Zebrafish*. doi:10.1371/journal.pone.0103232.
- Adityosulindro, S., Barthe, L., Gonzalez-Labrada, K., Jauregui Haza, U. J., Delmas, H., & Julcour, C. (2017). Sonolysis and sono-Fenton oxidation for removal of ibuprofen in (waste)water. *Ultrason Sonochem*, 39, 889-896. doi:10.1016/j.ultsonch.2017.06.008.

- Aguirre, G. A., Pérez, L., Esteban, D., Peñuela Mesa, G. A., & Jiménez Cartagena, C. (2015). *Degradación fotolítica del carbofurano en aguas del río Rionegro y en agua ultrapura bajo diferentes condiciones de pH*. Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia.
- Alalm, M. G., Tawfik, A., & Ookawara, S. (2015). Degradation of four pharmaceuticals by solar photo-Fenton process: kinetics and costs estimation. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 3(1), 46-51. doi: 10.1016/j.jece.2014.12.009.
- Albano, C., Karam, A., Domínguez, N., Sánchez, Y., & González, J. (2016). Efecto de la radiación gamma en compuestos de Polimetilmetacrilato/Algas Calcáreas. *Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela*, 21(1), 21-28.
- Alkhurairi, T. S., & Alkhurairi, W. S. (2019). Detailed study of water radiolysis-based degradation of chloroorganic pollutants in aqueous solutions. *Journal of Hazardous Materials*, 368, 569-577. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.01.090.
- An, T., An, J., Gao, Y., Li, G., Fang, H., & Song, W. (2015). Photocatalytic degradation and mineralization mechanism and toxicity assessment of antiviral drug acyclovir: Experimental and theoretical studies. *Applied Catalysis B: Environmental*, 164, 279-287. doi: 10.1016/j.apcatb.2014.09.009.
- Araújo, K. S. d., Antonelli, R., Gaydeczka, B., Granato, A. C., & Malpass, G. R. P. (2016). Advanced oxidation processes: a review of fundamentals and applications in the treatment of urban and industrial wastewaters. *Revista Ambiente & Água*, 11(2), 387-401. doi: 10.4136/1980-993X.
- Arbeláez, P., Borrull, F., Pocurull, E., & Marcé, R. M. (2015). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry to determine sedative hypnotic drugs in river water and wastewater. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 95(8), 669-684. doi: 10.1080/03067319.2015.1055474.
- Asghar, A., Raman, A. A. A., & Daud, W. M. A. W. (2015). Advanced oxidation processes for in-situ production of hydrogen peroxide/hydroxyl radical for textile wastewater treatment: a review. *Journal of cleaner production*, 87, 826-838. doi: 10.1016/j.jclepro.2014.09.010.
- Ashfaq, M., Li, Y., Wang, Y., Chen, W., Wang, H., Chen, X., Sun, Q. (2017). Occurrence, fate, and mass balance of different classes of pharmaceuticals and personal care products in an anaerobic-anoxic-oxic wastewater treatment plant in Xiamen, China. *Water research*, 123, 655-667. doi: 10.1016/j.jclepro.2014.09.010.
- Babuponnusami, A., & Muthukumar, K. (2014). A review on Fenton and improvements to the Fenton process for wastewater treatment. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2(1), 557-572. doi: 10.1016/j.jece.2013.10.011.
- Bagheri, H., Afkhami, A., & Noroozi, A. (2016). Removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewaters using nanomaterials: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, 3(1), 1-18.
- Baker, D. R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2013). Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: New developments. *Science of the Total Environment*, 454-455, 442-456. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.03.043.
- Ballesteros Lara, J. L. (2011). *Determinación de la eficacia de Azolla Caroliniana como matriz de hiperacumulación de metales pesados cuantificados*. Quito, Ecuador.
- Bao, Q., Chen, L., Tian, J., & Wang, J. (2014). Degradation of 2-mercaptobenzothiazole in aqueous solution by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 103, 198-202. doi: 10.1016/j.radphyschem.2014.06.001.

- Bautitz, I. R., & Nogueira, R. F. P. (2010). Photo-degradation of lincomycin and diazepam in sewage treatment plant effluent by photo-Fenton process. *Catalysis today*, *151*(1-2), 94-99. doi: 10.1016/j.cattod.2010.02.018.
- Bautitz, I. R., Velosa, A. C., & Nogueira, R. F. P. (2012). Zero valent iron mediated degradation of the pharmaceutical diazepam. *Chemosphere*, *88*(6), 688-692. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.077.
- Bojanowska-Czajka, A., G. Kciuk, M. Gumiela, S. Borowiecka, G. Nalecz-Jawecki, A. Koc, J. F. Garcia-Reyes, D. Solpan Ozbay & M. Trojanowicz. (2015). Analytical, toxicological and kinetic investigation of decomposition of the drug diclofenac in waters and wastes using gamma radiation. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*(24), 20255-20270.
- Bosio, M., Satyro, S., Bassin, J. P., Saggiaro, E., & Dezotti, M. (2019). Removal of pharmaceutically active compounds from synthetic and real aqueous mixtures and simultaneous disinfection by supported TiO₂/UV-A, H₂O₂/UV-A, and TiO₂/H₂O₂/UV-A processes. *Environmental Science and Pollution Research*, *26*(5), 4288-4299.
- Bouissou, S. C., Houeto, P., Guerbet, M., Bachelot, M., Casellas, C., Mauclair, A. C. & Masset, D. (2014). Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *69*(3), 296-303. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.04.006.
- Brandt, J., Alkabanni, W., Alessi-Severini, S., & Leong, C. (2018). Translating Benzodiazepine Utilization Data into Meaningful Population Exposure: Integration of Two Metrics for Improved Reporting. *Clinical Drug Investigation*, *38*(7), 565-572.
- Bremner, D., Burgess, A., & Chand, R. (2011). The chemistry of ultrasonic degradation of organic compounds. *Current Organic Chemistry*, *15*(2), 168-177. doi: 10.2174/138527211793979862.
- Caban, M., Kumirska, J., Bialk-Bielińska, A., & P. S. (2015). Current issues in pharmaceutical residues in drinking water. *Current Analytical Chemistry*, *12*, 1-9.
- Cabrera, C. G., De Waisbaum, R. G., & Nudelman, N. S. (2005). Kinetic and mechanistic studies on the hydrolysis and photodegradation of diazepam and alprazolam. *Journal of Physical Organic Chemistry*, *18*(2), 156-161. doi: 10.1002/poc.861.
- Cardoso, O., Porcher, J.-M., & Sanchez, W. (2014). Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: review of evidence and need for knowledge. *Chemosphere*, *115*, 20-30. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.004.
- Carra, I., Sánchez Pérez, J. A., Malato, S., Autin, O., Jefferson, B., & Jarvis, P. (2016). Performance of different advanced oxidation processes for tertiary wastewater treatment to remove the pesticide acetamiprid. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, *91*(1), 72-81. doi: 10.1002/jctb.4577.
- Catalá, M., Domínguez-Morueco, N., Migens, A., Molina, R., Martínez, F., Valcárcel, Y., & Segura, Y. (2015). Elimination of drugs of abuse and their toxicity from natural waters by photo-Fenton treatment. *Science of the total environment*, *520*, 198-205. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.042.
- Chakinala, A. G., Gogate, P. R., Burgess, A. E., & Bremner, D. H. (2009). Industrial wastewater treatment using hydrodynamic cavitation and heterogeneous advanced Fenton processing. *Chemical Engineering Journal*, *152*(2-3), 498-502. doi: 10.1016/j.cej.2009.05.018.
- Chakma, S., Praneeth, S., & Moholkar, V. S. (2017). Mechanistic investigations in sono-hybrid (ultrasound/Fe²⁺/UVC) techniques of persulfate activation for degradation of Azorubine. *Ultrasonics Sonochemistry*, *38*, 652-663. doi: 10.1016/j.ultsonch.2016.08.015.

- Changotra, R., Guin, J. P., Varshney, L., & Dhir, A. (2018). Assessment of reaction intermediates of gamma radiation-induced degradation of ofloxacin in aqueous solution. *Chemosphere*, 208, 606-613. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.06.003.
- Chu, L., Wang, J. (2016). Degradation of 3-chloro-4-hydroxybenzoic acid in biological treated effluent by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 119, 194-199. doi: 10.1016/j.radphyschem.2015.10.016.
- Cizmas, L., Sharma, V. K., Gray, C. M., & McDonald, T. J. (2015). Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk. *Environmental Chemistry Letters*, 13(4), 381-394.
- Cruz, G., González, K., Milián, Y., Quesada, I., Colín, J. A., Ramírez, J., & Jáuregui, U. J. (2015). Enhancement of paracetamol degradation by sono-Fenton process. *International Journal of Chemical, Material and Environmental Research*, 2(4), 37-45.
- Cunha, D. L., da Silva, A. S., Coutinho, R., & Marques, M. (2022). Optimization of Ozonation Process to Remove Psychoactive Drugs from Two Municipal Wastewater Treatment Plants. *Water, Air, & Soil Pollution*, 233, 67. doi:10.1007/s11270-022-05541-9.
- Darsinou, B., Frontistis, Z., Antonopoulou, M., Konstantinou, I., & Mantzavinos, D. (2015). Sono-activated persulfate oxidation of bisphenol A: kinetics, pathways and the controversial role of temperature. *Chemical Engineering Journal*, 280, 623-633. doi: 10.1016/j.cej.2015.06.061.
- David, A., Lange, A., Tyler, C. R., & Hill, E. M. (2018). Concentrating mixtures of neuroactive pharmaceuticals and altered neurotransmitter levels in the brain of fish exposed to a wastewater effluent. *Sci Total Environ*, 621, 782-790. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.265.
- De Bel, E., Dewulf, J., De Witte, B., Van Langenhove, H., & Janssen, C. (2009). Influence of pH on the sonolysis of ciprofloxacin: biodegradability, ecotoxicity and antibiotic activity of its degradation products. *Chemosphere*, 77(2), 291-295. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.07.033.
- Doménech, X., Jardim, W. & Litter, M. (2014). *Procesos avanzados de oxidación para la eliminación de contaminantes*. Recuperado de: <http://www.estrucplan.com.ar/>
- Du, Y., Zhou, M., & Lei, L. (2007). The role of oxygen in the degradation of p-chlorophenol by Fenton system. *Journal of Hazardous Materials*, 139(1), 108-115. doi: 10.1016/j.jhazmat.2006.06.002,
- Dükkancı, M., Gündüz, G., Yılmaz, S., & Prihod'Ko, R. (2010). Heterogeneous Fenton-like degradation of Rhodamine 6G in water using CuFeZSM-5 zeolite catalyst prepared by hydrothermal synthesis. *Journal of Hazardous Materials*, 181(1-3), 343-350. doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.05.016.
- Durán, A., Monteagudo, J. A., & Martín, I. S. (2018). Operation costs of the solar photo-catalytic degradation of pharmaceuticals in water: A mini-review. *Chemosphere* 211, 211, 482-488. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.170.
- Echevarría, C., Valderrama, C., Cortina, J., Martín, I., Arnaldos, M., Bernat, X., & Teuler, A. (2019). Techno-economic evaluation and comparison of PAC-MBR and ozonation-UV revamping for organic micro-pollutants removal from urban reclaimed wastewater. *Science of the Total Environment*. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.365.
- Expósito, A., Patterson, D., Monteagudo, J., & Durán, A. (2017). Sono-photo-degradation of carbamazepine in a thin falling film reactor: Operation costs in pilot plant. *Ultrasonics Sonochemistry*, 34, 496-503. doi: 10.1016/j.ultrasonch.2016.06.029.
- Fatta, K. D., Vasquez, M., & Kümmerer, K. (2011). Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes—degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. *Chemosphere*, 85(5), 693-709. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.06.082.

- Fekadu, S., Alemayehu, E., Dewil, R., & Van der Bruggen, B. (2019). Pharmaceuticals in freshwater aquatic environments: A comparison of the African and European challenge. *Sci Total Environ*, *654*, 324-337. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.11.072.
- Gadipelly, C., & Pérez-González, A. (2014). Pharmaceutical industry waste water: review of the technologies for water treatment and reuse. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *53*, 11571-11592. doi: 10.1021/ie501210j.
- Gao, J., Huang, J., Chen, W., Wang, B., Wang, Y., Deng, S., & Yu, G. (2016). Fate and removal of typical pharmaceutical and personal care products in a wastewater treatment plant from Beijing: A Mass Balance Study. *Frontiers of Environmental Science and Engineering*, *10*(3), 491-501.
- Getoff, N. (2002). Factors influencing the efficiency of radiation-induced degradation of water pollutants. *Radiation Physics and Chemistry*, *65*(4-5), 437-446. doi: 10.1016/S0969-806X(02)00342-0.
- Glaze, W. H. (1987). Drinking-water treatment with ozone. *Environmental Science & Technology*, *21*(3), 224-230. doi: 10.1021/es00157a001.
- Gmurek, M., Olak-Kucharczyk, M., & Ledakowicz, S. (2017). Photochemical decomposition of endocrine disrupting compounds—A review. *Chemical Engineering Journal*, *310*, 437-456. doi: 10.1016/j.cej.2016.05.014.
- Godoy, A. A., Kummrow, F., & Pamplin, P. A. Z. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment—A review. *Chemosphere*, *138*, 281-291. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.06.024.
- Goel, M., Hongqiang, H., Mujumdar, A. S., & Ray, M. B. (2004). Sonochemical decomposition of volatile and non-volatile organic compounds—a comparative study. *Water Research*, *38*(19), 4247-4261. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.06.024.
- Gogate, P. R. (2008). Treatment of wastewater streams containing phenolic compounds using hybrid techniques based on cavitation: a review of the current status and the way forward. *Ultrasonics Sonochemistry*, *15*(1), 1-15. doi: 10.1016/j.ultsonch.2007.04.007.
- Gong, Y., Li, J., Zhang, Y., Zhang, M., Tian, X., & Wang, A. (2016). Partial degradation of levofloxacin for biodegradability improvement by electro-Fenton process using an activated carbon fiber felt cathode. *Journal of Hazardous Materials*, *304*, 320-328. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.10.064.
- González, G. J., Sáez, V., Tudela, I., Díez, G. M. I., Deseada, E. M., & Louisnard, O. (2010). Sonochemical treatment of water polluted by chlorinated organocompounds. A review. *Water*, *2*(1), 28-74. doi: 10.3390/w2010028.
- González, L. (2013). *Sonólisis y fotólisis de paracetamol en aguas residuales*. (Memoria escrita para optar por el título de Máster en Ingeniería Ambiental). Instituto Superior Politécnico José Antonio Echevarría.
- Guo, Z. D., Q.; He, D., & Zhang, C. (2012). Gamma radiation for treatment of bisphenol. A solution in presence of different additives. *Chemistry Engineering*, *183*, 10-14. doi: 10.1016/j.cej.2011.12.006.
- Güyer, G. T., & Ince, N. H. (2011). Degradation of diclofenac in water by homogeneous and heterogeneous sonolysis. *Ultrasonics Sonochemistry*, *18*(1), 114-119. doi: 10.1016/j.ultsonch.2010.03.008.
- Hai, F. I., Yamamoto, K., & Fukushi, K. (2007). Hybrid treatment systems for dye wastewater. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, *37*(4), 315-377. doi: 10.1080/10643380601174723.
- Hass, U., Duennbier, U., & Massmann, G. (2012). Occurrence and distribution of psychoactive compounds and their metabolites in the urban water cycle of Berlin (Germany). *Water Research*, *46*(18), 6013-6022. doi: 10.1016/j.watres.2012.08.025.

- Hummel, D., Löffler, D., Fink, G., & Ternes, T. A. (2006). Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass spectrometry. *Environmental science & technology*, 40(23), 7321-7328.
- Illés, E., Szabó, E., Takács, E., Wojnárovits, L., Dombi, A., & Gajda-Schrantz, K. (2014). Ketoprofen removal by O₃ and O₃/UV processes: Kinetics, transformation products and ecotoxicity. *Science of the Total Environment*, 472, 178-184. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.10.119.
- INCB, P. S. (2013). Statistics for 2013; Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements for Substances in Schedules II, III and IV of the Convention on Psychotropic Substances of 19711 (E/INCB/2014/3). 2014, United Nations. New York.
- Iqbal, M. a. I. A. B. (2015). Gamma radiation/H₂O₂ Treatment of a nonylphenol ethoxylates: degradation, cytotoxicity, and mutagenicity evaluation. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 351-360. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.06.045.
- J. Wang and L. Chu. (2016). Irradiation treatment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in water and wastewater: An overview," *Radiat. Phys. Chem*, 125, 56-64. doi: 10.1016/j.radphyschem.2016.03.012.
- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., & Barcelo, D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water research*, 45(3), 1165-1176. doi: 10.1016/j.watres.2010.11.010.
- Ji, G., Zhang, B., & Wu, Y. (2012). Combined ultrasound/ozone degradation of carbazole in APG1214 surfactant solution. *Journal of Hazardous Materials*, 225, 1-7. doi: 10.1016/j.jhazmat.2012.02.044.
- Jiang, W.-x., Zhang, W., Li, B.-j., Duan, J., Lv, Y., Liu, W.-d., & Ying, W.-c. (2011). Combined fenton oxidation and biological activated carbon process for recycling of coking plant effluent. *Journal of Hazardous Materials*, 189 (1-2), 308-314. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.02.037.
- José, H., Gebhardt, W., Moreira, R., Pinnekamp, J., & Schröder, H. F. (2010). Advanced oxidation processes for the elimination of drugs resisting biological membrane treatment. *Ozone: Science & Engineering*, 32(5), 305-312. doi: 10.1080/01919512.2010.508194.
- Jyothi, K., Yesodharan, S., & Yesodharan, E. (2018). Contaminant salts as enhancers of sonocatalytic degradation of organic water pollutants: Effect of concentration, reaction time and adsorption on the efficiency of enhancement and the fate of concurrently formed H₂O₂. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(3), 3574-3589. doi: 10.1016/j.jece.2016.12.053.
- Kanakaraju, D., Glass, B. D., & Oelgemoller, M. (2018). Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. *J Environ Manage*, 219, 189-207. doi: 10.1016/j.jenvman.2018.04.103.
- Karthikeyan, S., & Gopalakrishnan, A. N. (2017). Effect of microwaves on photocatalytic degradation of phenol and cresols in a microwave-ultraviolet reactor. *Environmental Engineering & Management Journal (EEMJ)*, 16(2).
- Kim, H. Y., Lee, O. M., Kim, T. H., & Yu, S. (2015). Enhanced Biodegradability of Pharmaceuticals and Personal Care Products by Ionizing Radiation. *Water Environ Res*, 87(4), 321-325. doi:10.2175/106143014X14062131178033.
- Kongmany, S., Furuta, M., Matsuura, H., Okuda, S., Imamura, K., & Maeda, Y. (2014). Degradation of phorbol 12, 13-diacetate in aqueous solution by gamma irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 105, 98-103. doi: 10.1016/j.radphyschem.2014.05.022.

- Kosjek, T., Perko, S., Zupanc, M., Hren, M. Z., Dragičević, T. L., Žigon, D., & Heath, E. (2012). Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepines in water treatment. *Water research*, 46(2), 355-368. doi: 10.1016/j.watres.2011.10.056.
- Lastre, A. M., Cruz, G., Nuevas, L., Jáuregui, U. J., & Teixeira, A. C. S. (2015). Ultrasonic degradation of sulfadiazine in aqueous solutions. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(2), 918-925.
- Lawrence, Tavengwa, N. T., & Chimuka, L. (2017). Status of pharmaceuticals in African water bodies: Occurrence, removal and analytical methods. *Journal of Environmental Management*, 193, 211-220. doi: 10.1016/j.jenvman.2017.02.022.
- Lebreton, M., Malgouyres, J. M., Carayon, J. L., Bonnafé, E., & Gélet, F. (2021). Effects of the anxiolytic benzodiazepine oxazepam on freshwater gastropod reproduction: a prospective study. *Ecotoxicology*, 30(9), 1880-1892. doi:10.1007/s10646-021-02453-y.
- Lei, H. J., Yang, B., Ye, P., Yang, Y. Y., Zhao, J. L., Liu, Y. S., ... & Ying, G. G. (2021). Occurrence, fate and mass loading of benzodiazepines and their transformation products in eleven wastewater treatment plants in Guangdong province, China. *Science of the Total Environment*, 755, 142648. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142648.
- Li, F. H., Yao, K., Lv, W. Y., Liu, G. G., Chen, P., Huang, H. P., & Kang, Y. P. (2015). Photodegradation of ibuprofen under UV-vis irradiation: mechanism and toxicity of photolysis products. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 94(4), 479-483. doi:10.1007/s00027-003-0672-7.
- Li Puma, G., & Yue, P. L. (1999). Comparison of the effectiveness of photon-based oxidation processes in a pilot falling film photoreactor. *Environmental science & technology*, 33(18), 3210-3216. doi: 10.1021/es9811795.
- Lin, C. J., Yang, W.-T., Chou, C.-Y., & Liou, S. Y. H. (2016). Hollow mesoporous TiO₂ microspheres for enhanced photocatalytic degradation of acetaminophen in water. *Chemosphere*, 152, 490-495. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.03.017.
- Liu, N., Wang, T., Zheng, M., Lei, J., Tang, L., Hu, G., Wu, M. (2015). Radiation induced degradation of antiepileptic drug primidone in aqueous solution. *Chemical Engineering Journal*, 270, 66-72. doi: 10.1016/j.cej.2015.01.120.
- Liu, Y., Hu, J., & Wang, J. (2014). Fe²⁺ enhancing sulfamethazine degradation in aqueous solution by gamma irradiation *Radiation Physics and Chemistry*, 96, 81-87. doi: 10.1016/j.radphyschem.2013.08.018.
- Long, J., & Jin, L. (2012). Advanced oxidation processes for wastewater treatment: formation of hydroxyl radical and application. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 42(3), 251-325. doi: 10.1080/10643389.2010.507698.
- López, S. R., Pérez, S., Ginebreda, A., Petrović, M., & Barceló, D. (2010). Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 83(2), 410-424. doi: 10.1016/j.talanta.2010.09.046.
- Lorenzi, V., Choe, R., & Schlenk, D. (2016). Effects of environmental exposure to diazepam on the reproductive behavior of fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Environmental toxicology*, 31(5), 561-568. doi: 10.1002/tox.22069.
- Lorenzi, V., Choe, R., & Schlenk, D. (2014). Effects of Environmental Exposure to Diazepam on the Reproductive Behavior of Fathead Minnow, *Pimephales promelas* *Environmental Toxicology*. 31, 561-568.
- Mackulák, T., Mosný, M., Grabic, R., Golovko, O., Koba, O., & Birošová, L. (2015). Fenton-like reaction: a possible way to efficiently remove illicit drugs and pharmaceuticals from wastewater. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(2), 483-488. doi: 10.1016/j.etap.2014.12.016.

- Manariotis, I. D., Karapanagioti, H. K., & Chrysikopoulos, C. V. (2011). Degradation of PAHs by high frequency ultrasound. *Water Research*, 45(8), 2587-2594. doi: 10.1016/j.watres.2011.02.009.
- Mason, T. J., & Lorimer, J. P. (2002). *Applied sonochemistry: The uses of power ultrasound in chemistry and processing*, 10, 1-48. Weinheim: Wiley-Vch.
- Méndez, N. R. I., Pietrociiovanna, B. J. A., Santos, O. B., Sauri, R. M. R., Giacomán, V. G. & Castillo, B. E. R. (2010). Determinación de la dosis óptima de reactivo Fenton en un tratamiento de lixiviados por Fenton-adsorción. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 26(3), 211-220.
- Mendoza, A., Aceña, J., Pérez, S., de Alda, M. L., Barceló, D., Gil, A., & Valcárcel, Y. (2015). Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: A case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *Environmental Research*, 140, 225-241. doi: 10.1016/j.envres.2015.04.003.
- Mendoza, A., López de Alda, M., González Alonso, S., Mastroianni, N., Barceló, D., & Valcárcel, Y. (2013). Occurrence of drugs of abuse and benzodiazepines in river waters from the Madrid Region (Central Spain). *Chemosphere*, 95, 247-255. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.08.085.
- Meng, L. E., Jacobsen, J., Müllertz, A., Jørgensen, E. B., & Holm, R. (2016). Buccal absorption of diazepam is improved when administered in bioadhesive tablets—an in vivo study in conscious Göttingen mini-pigs. *International journal of pharmaceutics*, 515(1-2), 125-131. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.084.
- Metcalf, C. D., Beddows, P. A., Bouchot, G. G., Metcalf, T. L., Li, H., & Van Lavieren, H. (2011). Contaminants in the coastal karst aquifer system along the Caribbean coast of the Yucatan Peninsula, Mexico. *Environmental Pollution*, 159(4), 991-997. doi: 10.1016/j.envpol.2010.11.031.
- Mijaylova, N. P., Estrada, A. E. & Ramírez, C. E. (2014). *Tecnologías para la remoción de contaminantes emergentes, nutrientes y producción de energía en aguas y lodos residuales para cuencas hidrográficas del estado de Morelos*.
- Mohammadian-Kohol, M., Nasrabadi, M., Navarchian, A., Jabbari, I., & Seyedhabashi, M. (2018). A study of the effects of gamma irradiation on the structural and mechanical properties of polyvinyl butyral film. *Radiation Physics and Chemistry*, 152, 1-5. doi: 10.1016/j.radphyschem.2018.07.014.
- Mohapatra, D. P. B., S.K.; Tyagi, R.D.; Picard, P.; Surampalli, R.Y. (2014). Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine. *Sci. Total Environ*, 470, 58-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.09.034.
- Montanari, L., Cilurzo, F., Valvo, L., Faucitano, A., Buttafava, A., Groppo, A., Conti, B. (2001). Gamma irradiation effects on stability of poly (lactide-co-glycolide) microspheres containing clonazepam. *Journal of Controlled Release*, 75(3), 317-330. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00401-1.
- Montgomery, A. B., Bowers, I., & Subedi, B. (2021). Trends in Substance Use in Two United States Communities during Early COVID-19 Lockdowns Based on Wastewater Analysis *Environmental Science and Technology*, 8(10), 890-896. doi:10.1021/acs.estlett.1c00426.
- Naddeo, V., Landi, M., Belgiorno, V., & Napoli, R. (2009). Wastewater disinfection by combination of ultrasound and ultraviolet irradiation. *Journal of Hazardous Materials*, 168(2-3), 925-929.
- Nielsen, J., & McMorrow, D. (2011). *Elements of modern X-ray physics*. John Wiley & Sons. New Jersey. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.02.128.

- Oppenländer, T. (2007). *Photochemical purification of water and air: advanced oxidation processes (AOPs)-principles, reaction mechanisms, reactor concepts*. John Wiley & Sons. New Jersey.
- Ortiz de la Plata, G. B. A., O.M., Cassano, A.E., & J. Photochem. (2012). Chlorophenol degradation via photo Fenton reaction employing zero valent iron nanoparticles. *Photobiol. A Chem*, 233, 53-59. doi: 10.1016/j.jphotochem.2012.02.023.
- Overturf, C. L., Overturf, M. D., & Huggett, D. B. (2016). Bioconcentration and endocrine disruption effects of diazepam in channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 183-184, 46-52. doi:10.1016/j.cbpc.2016.02.001.
- Paredes, L., Omil, F., Lema, J., & Carballa, M. (2018). What happens with organic micropollutants during UV disinfection in WWTPs? A global perspective from laboratory to full-scale. *Journal of Hazardous Materials*, 342, 670-678. doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.08.075.
- Peng, J., Li, J., Shi, H., Wang, Z., & Gao, S. (2016). Oxidation of disinfectants with Cl-substituted structure by a Fenton-like system $\text{Cu}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ and analysis on their structure-reactivity relationship. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(2), 1898-1904.
- Pereira, A. M., Silva, L. J., Meisel, L., Lino, C. M., & Pena, A. (2015). Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research*, 136, 108-119. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.041.
- Petrie, B., Barden, R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72, 3-27. doi:10.1016/j.watres.2014.08.053.
- Phung, D., Mueller, J., Lai, F. Y., O'Brien, J., Dang, N., Morawska, L., & Thai, P. K. (2017). Can wastewater-based epidemiology be used to evaluate the health impact of temperature? – An exploratory study in an Australian population. *Environmental Research*, 156, 113-119. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.023.
- Pignatello, J. J. (1992). Dark and photoassisted iron (3+) -catalyzed degradation of chlorophenoxy herbicides by hydrogen peroxide. *Environmental Science & Technology*, 26(5), 944-951. doi: 10.1021/es00029a012.
- Pouran, S. R., Aziz, A. A., & Daud, W. M. A. W. (2015). Review on the main advances in photo-Fenton oxidation system for recalcitrant wastewaters. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 21, 53-69. doi: 10.1016/j.jiec.2014.05.005.
- Prieto, D. Q., Díaz, J. O. & Hernández, E. H. (2016). Conocimientos y prácticas de pacientes sobre disposición de medicamentos no consumidos. Aproximación a la ecofarmacovigilancia. *Rev. Salud Pública*, 18(1), 61-71. doi: 10.1016/j.jiec.2014.05.005.
- Qourzal, S., Tamimi, M., Assabbane, A., Bouamrane, A., Nounah, A., Laanab, L., & Ait-Ichou, Y. (2006). Preparation of TiO_2 photocatalyst using TiCl_4 as a precursor and its photocatalytic performance. *Applied Sci*, 6, 1553-1559.
- Quero, P. M. V., A., Quiroga, J.M., & Acevedo, A. (2014). Degradation of drugs in water with advanced oxidation processes and ozone. *J. Environ. Manage*, 137, 197-203. doi: 10.1016/j.jenvman.2014.02.011.
- Quesada, Carine, J.-L., Ulises-Javier, J.-H., Anne-Marie, W., & Henri, D. (2009). Sonolysis of levodopa and paracetamol in aqueous solutions. *Ultrasonics Sonochemistry*, 16(5), 610-616. doi: 10.1016/j.ultrsonch.2008.11.008.
- Quesada, I. P., Haza, U. J., Wilhelm, A., & Delmas, H. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas*, 40, 173-179.

- Rauf, M., & Ashraf, S. S. (2009). Radiation induced degradation of dyes—an overview. *Journal of Hazardous Materials*, 166(1), 6-16. doi: 10.1016/j.jhazmat.2008.11.043.
- Ribeiro, A. R., Nunes, O. C., Pereira, M., & Silva, A. (2015). An overview on the advanced oxidation processes applied for the treatment of water pollutants defined in the recently launched Directive 2013/39/EU. *Environment International*, 75, 33-51. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.027.
- Rivas, O. I. B., Cruz, G. G., Lastre, A. A. M., Manduca, A. M., Rapado, P. M., Chávez, A. A., & Jáuregui, H. U. J. (2017). Optimization of radiolytic degradation of sulfadiazine by combining Fenton and gamma irradiation processes *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 314(3), 2597-2607.
- Rivera, J. U., Sánchez, M. P., Ferro, M. Á. G., Prados, G. J., & Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268-1287. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.07.059.
- Rizzo, L., Della, A., Fiorentino, A., & Li Puma, G. (2014). Disinfection of urban wastewater by solar driven and UV lamp e TiO₂ photocatalysis: Effect on a multi drug resistant Escherichia coli strain. *Water research*, 53, 145-152. doi: 10.1016/j.watres.2014.01.020.
- Rizzo, L., Fiorentino, A., & Anselmo, A. (2013). Advanced treatment of urban wastewater by UV radiation: effect on antibiotics and antibiotic-resistant E. coli strains. *Chemosphere*, 92(2), 171-176. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.03.021.
- Rossi, B. I., & Pupo, N. R. (2010). Photodegradation of lincomycin and diazepam in sewage treatment plant effluent by photo-Fenton process. *Catalysis Today*, 151, 94-99. doi: 10.1016/j.cattod.2010.02.018.
- Rothenberg, S. J., Schaas-Arrieta, L., Pérez-Guerrero, I. A., Hernández-Cervantes, R., Martínez-Medina, S. & Hernández, E. P. (1993). Factores relacionados con el nivel de plomo en sangre en niños de 6 a 30 meses de edad en el estudio prospectivo de plomo en la ciudad de México. *Salud Pública de México*, 35(6), 592-598.
- Ryu, J., Yoon, Y., & Oh, J. (2011). Occurrence of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals in 11 WWTPs in Seoul, Korea. *KSCE Journal of Civil Engineering*, 15(1), 57-64.
- Saharan, P., Chaudhary, G. R., Lata, S., Mehta, S., & Mor, S. (2015). Ultra fast and effective treatment of dyes from water with the synergistic effect of Ni doped ZnO nanoparticles and ultrasonication. *Ultrasonics Sonochemistry*, 22, 317-325. doi: 10.1016/j.ultsonch.2014.07.004.
- Sánchez, P. M., López, P. J., Prados, J. G., Ferro, G. M. A., & Rivera, U. J. (2009). Gamma irradiation of pharmaceutical compounds, nitroimidazoles, as a new alternative for water treatment. *Water Research*, 43(16), 4028-4036. doi: 10.1016/j.watres.2009.05.033.
- Santos, L. H., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175(1), 45-95. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100.
- Sayed, M., Ismail, M., Khan, S., Tabassum, S., & Khan, H. M. (2015). Degradation of ciprofloxacin in water by advanced oxidation process: kinetics study, influencing parameters and degradation pathways. *Environmental Technology*, 12, 1-35. doi:10.1080/09593330.2015.1075597.
- Shah, N. S., Khan, J. A., Nawaz, S., Ismail, M., Khan, K., & Khan, H. M. (2015). Kinetic and mechanism investigation on the gamma irradiation induced degradation of endosulfan sulfate. *Chemosphere*, 121, 18-25. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.046.

- Shakir, M., Faraz, M., Sherwani, M. A., & Al-Reyes, S. I. (2016). Photocatalytic degradation of the Paracetamol drug using Lanthanum doped ZnO nanoparticles and their in-vitro cytotoxicity assay. *Journal of Luminescence*, *176*, 159-167. doi: 10.1016/j.jlumin.2016.03.027.
- Siddique, M., Farooq, R., & Price, G. J. (2014). Synergistic effects of combining ultrasound with the Fenton process in the degradation of Reactive Blue 19. *Ultrasonics Sonochemistry*, *21*(3), 1206-1212. doi: 10.1016/j.ultrasonch.2013.12.016.
- Sirtori, C., Agüera, A., Gernjak, W., & Malato, S. (2010). Effect of water-matrix composition on Trimethoprim solar photodegradation kinetics and pathways. *Water Research*, *44*(9), 2735-2744. doi: 10.1016/j.watres.2010.02.006.
- Sivakumar, M., & Pandit, A. B. (2001). Ultrasound enhanced degradation of Rhodamine B: optimization with power density. *Ultrasonics Sonochemistry*, *8*(3), 233-240. doi: 10.1016/S1350-4177(01)00082-7.
- Soltani, T., & Entezari, M. H. (2013). Sono-synthesis of bismuth ferrite nanoparticles with high photocatalytic activity in degradation of Rhodamine B under solar light irradiation. *Chemical Engineering Journal*, *223*, 145-154. doi: 10.1016/j.cej.2013.02.124.
- Sousa, M., Gonçalves, C., Pereira, J. H., Vilar, V. J., Boaventura, R. A., & Alpendurada, M. (2013). Photolytic and TiO₂-assisted photocatalytic oxidation of the anxiolytic drug lorazepam (Lorenin® pills) under artificial UV light and natural sunlight: a comparative and comprehensive study. *Solar Energy*, *87*, 219-228. doi: 10.1016/j.solener.2012.10.013.
- Spongberg, A. L., Witter, J. D., Acuna, J., Vargas, J., Murillo, M., Umana, G., & Perez, G. (2011). Reconnaissance of selected PPCP compounds in Costa Rican surface waters. *Water research*, *45*(20), 6709-6717. doi: 10.1016/j.watres.2011.10.004.
- Stuart, M., Lapworth, D., Crarie, E., & Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater *Science of the Total Environment*, *416*. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.072.
- Subedi, B., Anderson, S., Croft, T. L., Rouchka, E. C., Zhang, M., & Hammond-Weinberger, D. R. (2021). Gene alteration in zebrafish exposed to a mixture of substances of abuse. *Environmental Pollution*, *278*, 116777. doi:10.1016/j.envpol.2021.116777.
- Subedi, B., & Kannan, K. (2015). Occurrence and fate of select psychoactive pharmaceuticals and antihypertensives in two wastewater treatment plants in New York State, USA. *Sci Total Environ*, *514*, 273-280. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.01.098.
- Subedi, B., Lee, S., Moon, H. B., & Kannan, K. (2013). Psychoactive pharmaceuticals in sludge and their emission from wastewater treatment facilities in Korea. *Environmental Science and Technology*, *47*, 13321-13329. doi: 10.1021/es404129r.
- Sulaiman, S. (2017). Diazepam TiO₂ Photodegradation along with Metabolites Obtained from the Kinetic Study in Sludge. *Journal of Water and Environment Technology*, *5*, 174-185. doi: 10.2965/jwet.16-078.
- Taylor, D., & Senac, T. (2014). Human pharmaceutical products in the environment—The “problem” in perspective. *Chemosphere*, *115*, 95-99. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.01.011.
- Teel, A. L., Warberg, C. R., Atkinson, D. A., & Watts, R. J. (2001). Comparison of mineral and soluble iron Fenton's catalysts for the treatment of trichloroethylene. *Water Research*, *35*(4), 977-984. doi: 10.1016/S0043-1354(00)00332-8.
- Tegze, A., Sági, G., Kovács, K., Tóth, T., Takács, E., & Wojnárovits, L. (2019). Radiation induced degradation of ciprofloxacin and norfloxacin: Kinetics and product analysis. *Radiation Physics and Chemistry*, *158*, 68-75. doi: 10.1016/j.radphyschem.2019.01.025.

- Thompson, L., & Doraiswamy, L. (1999). Sonochemistry: science and engineering. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 38(4), 1215-1249. doi: 10.1021/ie9804172.
- Torrades, F., & García-Montaña, J. (2014). Using central composite experimental design to optimize the degradation of real dye wastewater by Fenton and photo-Fenton reactions. *Dyes and pigments*, 100, 184-189. doi: 10.1016/j.dyepig.2013.09.004.
- Torres, P. R. A., & Serna, G. E. A. (2018). Sonolysis. Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment. *First Edition Emerging Green Chemical Technology*, (7), 177-213.
- Torun, M., Ö, G., Solpan, D., & Güven, O. (2014). Mineralization of paracetamol in aqueous solution with advanced oxidation processes. *Environmental Technology*, 36(8), 970-982. doi: 10.1080/09593330.2014.970585.
- Uhlig, J., Doriese, W., Fowler, J., Swetz, D., Jaye, C., Fischer, D., . . . Mandal, U. (2015). High-resolution X-ray emission spectroscopy with transition-edge sensors: present performance and future potential. *Journal of synchrotron radiation*, 22(3), 766-775. doi: 10.1107/S1600577515004312.
- USP-37. (2014). Pharmacopeia, U., United States Pharmacopeia and National Formulary. 2, 35-117.
- Valcárcel, Y., Martínez, F., González-Alonso, S., Segura, Y., Catalá, M., Molina, R., & Postigo, C. (2012). Drugs of abuse in surface and tap waters of the Tagus River basin: heterogeneous photo-Fenton process is effective in their degradation. *Environment international*, 41, 35-43. doi: 10.1016/j.envint.2011.12.006.
- Valdez, E. G., Reyes, E. G., Cedeño, C. B., Ordaz, E. L. A. & Acuña, E. M. (2008). Niveles de plomo en sangre y factores de riesgo por envenenamiento de plomo en niños mexicanos. *Revista Facultad de Ingeniería*, (43), 114-119.
- Van der Aa, M., Bijlsma, L., Emke, E., Dijkman, E., Van Nuijs, A. L., Van de Ven, B., & de Voogt, P. (2013). Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle. *Water Research*, 47(5), 1848-1857. doi: 10.1016/j.watres.2013.01.013.
- Von Sonntag, C., & Von Gunten, U. (2012). *Chemistry of ozone in water and wastewater treatment*. IWA publishing.
- Weng, C.-H., & Huang, V. (2015). Application of Fe₀ aggregate in ultrasound enhanced advanced Fenton process for decolorization of methylene blue. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 28, 153-160. doi: 10.1016/j.jiec.2015.02.010.
- Werner, I., Altorfer, H., & Perlia, X. (1990). Detection of new radiolysis products in γ -irradiated, methanolic medazepam by GC-FTIR. *Chromatographia*, 30(5-6), 255-262. doi: 10.1007/BF02319703.
- Wu, M., Xiang, J., Que, C., Chen, F., & Xu, G. (2015). Occurrence and fate of psychiatric pharmaceuticals in the urban water system of Shanghai, China. *Chemosphere*, 138, 486-493. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.07.002.
- Xiao, R., He, Z., Diaz-Rivera, D., Pee, G. Y., & Weavers, L. K. (2014). Sonochemical degradation of ciprofloxacin and ibuprofen in the presence of matrix organic compounds. *Ultrasonics Sonochemistry*, 21(1), 428-435. doi: 10.1016/j.ultsonch.2013.06.012.
- Xu, L. (2014). *Degradation of refractory contaminants in water by chemical-free radicals generated by ultrasound and UV irradiation*. The Hong Kong Polytechnic University.
- Yanga, B., Xu, C., Kookana, R. S., Williams, M., Du, J., Ying, G., & Gu, F. (2018). Aqueous chlorination of benzodiazepines diazepam and oxazepam: Kinetics, transformation products and reaction pathways. *Chemical Engineering Journal*, 354, 1100-1109. doi: 10.1016/j.cej.2018.08.082.
- Ye, P., You, W. D., Yang, B., Chen, Y., Wang, L. G., Zhao, J. L., & Ying, G. G. (2021). Pollution Characteristics and Removal of Typical Pharmaceuticals in Hospital Wastewater and Municipal Wastewater Treatment Plants. *Huan Jing Ke Xue = Huanjing Kexue*, 42(6), 2928-2936. doi:10.13227/j.hj.kx.202011001.

- You, W. D., Ye, P., Yang, B., Luo, X., Fang, J., Mai, Z. T. & Sun, J. L. (2021). Degradation of 17 Benzodiazepines by the UV/H₂O₂ Treatment. *Front. Environ Sci*, *9*, 764841. doi: 10.3389/fenvs.2021.764841.
- Yuan, S., Jiang, X., Xia, X., Zhang, H., & Zheng, S. (2013). Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere*, *90*(10), 2520-2525. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.10.089.
- Zhang, Y., Xiao, Y., Zhang, J., Chang, V. W., & Lim, T.-T. (2017). Degradation of cyclophosphamide and 5-fluorouracil in water using UV and UV/H₂O₂: Kinetics investigation, pathways and energetic analysis. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, *5*(1), 1133-1139. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.09.009.
- Zheng, H., & Lu, H. (2011). Effect of microwave pretreatment on the kinetics of ascorbic acid degradation and peroxidase inactivation in different parts of green asparagus (*Asparagus officinalis* L.) during water blanching. *Food chemistry*, *128*(4), 1087-1093. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.03.130.
- Ziylan, A., Kolytipin, Y., Gedanken, A., & Ince, N. H. (2013). More on sonolytic and sonocatalytic decomposition of Diclofenac using zero-valent iron. *Ultrasonics Sonochemistry*, *20*(1), 580-586. doi: 10.1016/j.ultsonch.2012.05.005.