

Efecto de la relación de concentraciones O_3 - H_2O_2 a diferentes pH sobre la velocidad de degradación de ciclofosfamida

Mayra Bataller Venta, Carlos Hernández Castro, Lidia Asela Fernández García, Adaris López Marzo, Eliet Véliz Lorenzo, Caridad Alvarez Alvarez y Christa Baluja.

Centro de Investigaciones del Ozono, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6414, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 28 de noviembre de 2003. Aceptado: 19 de diciembre de 2003.

Palabras clave: ozono, ciclofosfamida, peróxido de hidrógeno, oxidación avanzada.
Key words: ozone, cyclophosphamide, hydrogen peroxide, advanced oxidation.

RESUMEN. Se evaluó el efecto de la combinación de peróxido de hidrógeno y ozono, a diferentes pH y relaciones de concentración en la fase líquida sobre la velocidad de degradación de la ciclofosfamida. La combinación de O_3 - H_2O_2 conduce a un incremento de la velocidad de reacción de este compuesto, con respecto al tratamiento que emplea ozono solo, para las mismas condiciones de pH y dosis de ozono. Los resultados indican que la velocidad de degradación de la ciclofosfamida es dependiente del pH. El mayor efecto de este se encontró al realizar el tratamiento con una e de concentraciones O_3 - H_2O_2 cercana a 3,4. Por otra parte, para la relación de concentraciones 2,55 se apreció un ligero efecto positivo a pH 7 respecto a los pH elevados. Sin embargo, no se obtuvo un efecto significativo del pH cuando se trabajó con una relación de concentraciones igual a 6,8. La adición de peróxido de hidrógeno durante la ozonización indica la presencia de un óptimo, que se encuentra alrededor del valor de la relación de concentraciones 3,4. Los mejores resultados en la degradación se obtuvieron a cuando se trabajó con esta relación y a pH 7. Se determinaron las constantes de reacción de pseudo-primer orden de la degradación de la ciclofosfamida para las condiciones experimentales de este estudio. Por otra parte, aunque la ciclofosfamida fue eliminada entre 6 y 15 min, se obtuvo sólo una mineralización parcial, dada por una remoción de carbono orgánico total menor que el 58,6 %.

ABSTRACT. The effect of ozone in combination with hydrogen peroxide on the cyclophosphamide degradation rate was evaluated at several pH and different O_3 - H_2O_2 liquid phase concentration ratios. The combination of O_3 - H_2O_2 leads to an increment of cyclophosphamide degradation rate, with respect to single ozonation treatment at the same pH and ozone doses. Cyclophosphamide degradation rate with O_3 - H_2O_2 showed a dependence on pH for the studied concentration ratios. The most marked dependence was for concentration ratio near 3.4. On the other hand, for the concentration ratio 2.55 a slight positive effect was appreciated at pH 7 compared to higher pH. However, when a 6.8 concentration rate was employed, any appreciable pH effect was observed. O_3 - H_2O_2 concentration ratio had an optimum around 3.4. The best results in the degradation were obtained under this ratio and pH 7. Pseudo-first order reaction constants for cyclophosphamide degradation were determined under the experimental conditions of this study. On the other hand, although the cyclophosphamide was completely eliminated between 6 and 15 min, a partial mineralization was obtained, given by a removal of total organic carbon smaller than 58.6 %.

INTRODUCCION

Los procesos basados en la oxidación de compuestos orgánicos mediante la generación de radicales hidroxilos, los cuales son muy reactivos, reciben el nombre de Procesos de Oxidación Avanzada.¹ La obtención de estos radicales en disoluciones acuosas puede ser lograda por la combinación del ozono con el peróxido de hidrógeno, la radiación UV, o la combinación de los tres.

Muchos compuestos tóxicos, los cuales pueden estar presentes en el agua y las aguas residuales son removidos por oxidación química. Sin embargo, trabajos realizados con el cianazina,² con diferentes nitrofenoles,³ así como con el clorofenol y atrazina^{4,5} indican la efectividad en la degradación de tales compuestos (muy resistentes a tratamientos con el empleo de un solo oxidante) de los procesos de oxidación avanzada, empleando O_3 - H_2O_2 entre otras combinaciones.

Recientemente, se evaluó la degradación del metilterbutiléter presente en aguas superficiales y subterráneas contaminadas en América del Norte aplicando el tratamiento con la combinación O_3 - H_2O_2 . Se verificó que la velocidad de oxidación y la eficiencia del tratamiento se incrementan al inicio un 10 % con el incremento de la concentración de peróxido de hidrógeno y alcanzan un valor máximo, posteriormente decrecen al aumentar la con-

centración de peróxido de hidrógeno.⁶ También, en muchos casos, se ha reportado que el mayor efecto de degradación se logra a una determinada relación entre las concentraciones de ozono y peróxido de hidrógeno, que con frecuencia es igual o algo mayor que 2.^{1,4} Por lo que, se hace necesario realizar un estudio previo de la relación de concentraciones entre el ozono y el peróxido de hidrógeno, cuando se va a utilizar esta combinación de oxidantes. Trabajos recientes revelan resultados muy satisfactorios acerca del empleo de procesos de oxidación avanzada, aplicando la combinación $O_3-H_2O_2$ para el reúso de aguas residuales con gran contaminación orgánica y microbiológica.⁷

La ciclofosfamida 2-(bis(cloro-etil)amino)tetrahidro-2H-1,2,3-oxazafosfarina-2-óxido monohidrato es un citostático empleado fundamentalmente para el tratamiento del cáncer. Está reportado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer⁸ que tiene efectos mutágenicos y carcinogénicos. Su presencia en las aguas residuales de la planta de producción requiere de un tratamiento necesario antes de su vertimiento. Su remoción resulta difícil y costosa, aún cuando se encuentre en pequeñas concentraciones, ya que se exige un grado elevado de degradación y el compuesto es muy refractario por tratamientos convencionales, incluso con el empleo del ozono.^{9,10}

Este trabajo tuvo el objetivo de evaluar la combinación de la ozonización con la adición de peróxido bajo determinadas relaciones de concentración entre ambos oxidantes a pH 7, 9 y 11 con el propósito de determinar el efecto de estas condiciones experimentales en la velocidad de degradación de la ciclofosfamida.

MATERIALES Y METODOS

La figura 1 presenta un esquema de la instalación experimental de laboratorio.

La reacción se llevó a cabo en un reactor (5) de 100 mL, provisto de un difusor de vidrio poroso, entrada y salida de gas y un toma muestra. El reactor fue acoplado a un termostato (13). La temperatura se controló a $(298 \pm 0,5)^\circ K$. La mezcla oxígeno-ozono se obtuvo a partir de un equipo (2) modelo AQOZO (CIOZONO, Cuba). La concentración de ozono en el gas a la entrada del reactor fue de 45 mg/L y el flujo de gas de 5 L/h, los cuales se mantuvieron

constantes en todos los experimentos.

Se trataron disoluciones de ciclofosfamida a una concentración de $1 \cdot 10^{-3}$ mol/L, la cual se considera la máxima esperada en las aguas residuales de la planta de producción.

Se trabajó a diferentes pH, empleando disoluciones reguladoras. Para los pH 7 y 11, se prepararon disoluciones de hidrógenofosfato de sodio y para el pH 9, disoluciones de bórax y ácido bórico. En todos los casos, se utilizó agua previamente ozonizada y bidestilada.

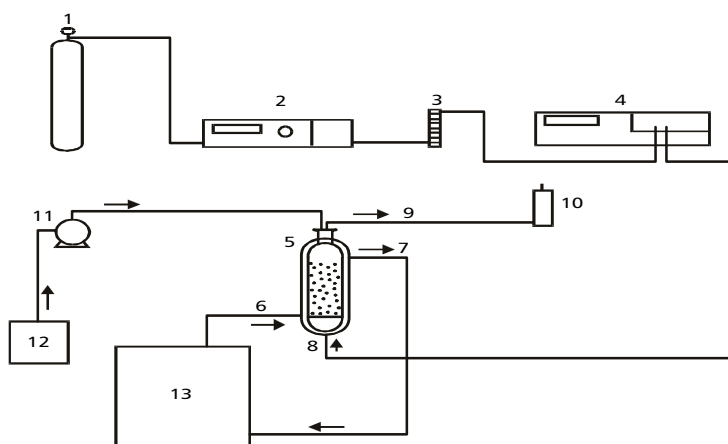
Se fijaron las relaciones de concentración $O_3-H_2O_2$ (mol/L) en la fase líquida en 2,2; 2,55; 3,4; 4,4 y 6,8, ya que, de acuerdo con el mecanismo reportado para este sistema, se conoce que la relación teórica es 2 y que en la práctica, en muchos casos, los mejores resultados se alcanzan a valores mayores.^{1,4} Con este objetivo, se determinó experimentalmente en las condiciones de trabajo, la cantidad de moles de ozono que se transferían a la fase líquida por unidad de tiempo, y se prepararon disoluciones de peróxido de hidrógeno de concentraciones $6,03 \cdot 10^{-3}$; $3,91 \cdot 10^{-3}$; $5,2 \cdot 10^{-3}$; $3,02 \cdot 10^{-3}$ y $1,95 \cdot 10^{-3}$ mol/L, de forma tal que al añadir con una bomba dosificadora (11) 1 mL/min de la disolución de peróxido de hidrógeno se obtuvieran las relaciones de concentración $O_3-H_2O_2$ deseadas en el volumen del reactor.

La concentración de ozono en el gas fue determinada a 256 nm en un espectrofotómetro (4) modelo Ultrospec III (Pharmacia, Inglaterra).

La concentración de ozono disuelto fue determinada por el método del índigo.¹¹ Las concentraciones de ciclofosfamida se determinaron por Cromatografía Líquida de Alta Resolución con un detector UV modelo 2501 (Knauer, Alemania) a 210 nm y con una columna RP-18. Los análisis se realizaron en modo isocrático (sin variación de la composición de la fase móvil durante la determinación) con una fase móvil de agua acetronitilo a 60:40 (v/v) y un flujo de 1 mL/min. El carbono orgánico total (COT) fue determinado en un analizador SHIMADZU modelo 5050 (Japón).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las figuras 2, 3 y 4 muestran los resultados experimentales correspondientes a la degradación de la ciclofosfamida con ozono solo y empleando tres relaciones de concentración de $O_3-H_2O_2$ a diferentes pH. En ellas, se aprecia un aumento de la velocidad de degradación del compuesto debido a la adición de peróxido de hidrógeno respecto al tratamiento con ozono solo, partiendo de la misma concentración inicial de ciclofosfamida ($1 \cdot 10^{-3}$ mol/L) y bajo las mismas condiciones de pH y dosis de ozono aplicada. Por ejemplo, para 6 min de reacción empleando la relación de concentraciones 3,4, se obtiene una degradación completa del compuesto, mientras que aplicando el ozono solo para ese mismo tiempo, permanecen sin degradar $0,959 \cdot 10^{-4}$ mol. Esto está dado, por la gran selectividad del ozono molecular y que en algunos casos, la constante específica de



1. Balón de oxígeno. 2. Ozonizador. 3. Medidor de ozono. 4. Espectrofotómetro. 5. Reactor. 6. Entrada del agua de enfriamiento. 7. Salida del agua de enfriamiento. 8. Entrada de la mezcla gaseosa oxígeno-ozono. 9. Salida de la mezcla gaseosa oxígeno-ozono. 10. Destructor de ozono gaseoso. 11. Bomba peristáltica. 12. Disolución de peróxido de hidrógeno. 13. Termostato.

Fig. 1. Esquema de la instalación experimental de laboratorio.

velocidad de reacción no es elevada, hecho que hace que la oxidación sea más lenta y que algunos compuestos se degraden parcialmente. Mientras, que cuando se adiciona peróxido en presencia de ozono, la oxidación de la ciclofosfamida por la vía no molecular es favorecida por las especies radicáticas, que se presentan en el ciclo de descomposición del ozono, especialmente, los $\text{OH}^\bullet$, los cuales reaccionan de forma no selectiva, con elevadas constantes de velocidad de reacción del orden de 10^9 .

Los resultados de la degradación de la ciclofosfamida cuando se adiciona el peróxido de hidrógeno a la ozonización indican que el tratamiento es dependiente del pH, como se aprecia en las figuras 2, 3, y 4. El mayor efecto del pH tuvo lugar al realizar el tratamiento con una relación de concentraciones de 3,4, condición en la que se aprecia una diferencia en la velocidad de degradación del compuesto cuando cambia el pH. Por otra parte, para la relación de concentraciones 2,55 se apreció un ligero efecto positivo a pH 7 respecto a pH más elevados. Sin embargo, no se obtuvo un efecto significativo del pH cuando se trabajó con una relación de concentraciones 6,8.

Se apreció que cuando se emplea la relación de concentraciones intermedia de $\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}_2$, que se corresponde con 3,4, se produce un incremento marcado de la velocidad de reacción a los diferentes pH (Tabla 1).

Por otra parte, para complementar esta evaluación se incorporaron dos relaciones de concentración (2,2 y 4,4). Se observó que la adición de peróxido de hidrógeno a la ozonización a pH 7 indica la presencia de un óptimo, que se encuentra alrededor del valor de la relación de concentraciones 3,4 (Fig. 5).

A partir de los resultados antes expuestos, se puede plantear que el exceso de peróxido, cuando se trabaja con relaciones de concentración menores de 3,4, no tiene efecto positivo en la aceleración de la oxidación del compuesto. Esto puede explicarse por la reacción de los radicales $\text{OH}^\bullet$ con el peróxido de hidrógeno y con los radicales hidroperóxidos $\text{H}_2\text{O}^\bullet$ (estos últimos se forman por la reacción entre las dos primeras especies). O sea, se establecen reacciones competitivas, que influyen en un decrecimiento de la concentración de radicales disponibles para la oxidación de la ciclofosfamida.

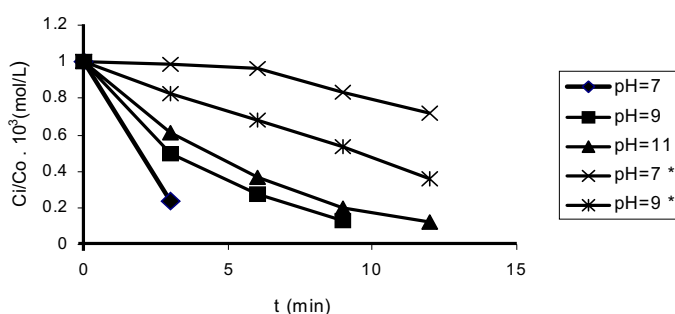


Fig. 2. Efecto de la adición de H_2O_2 y el pH en la velocidad degradación de la ciclofosfamida a una relación de concentraciones $\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}_2 = 3,4$. * Ozono solo.

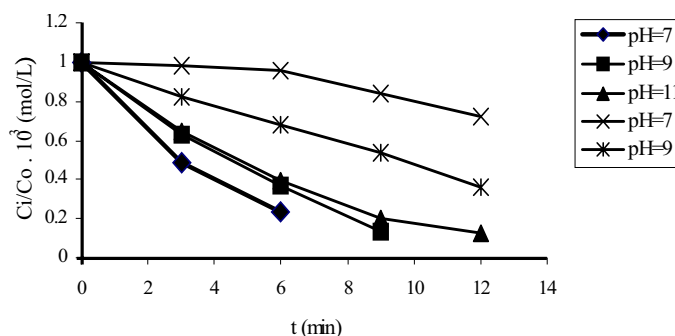


Fig. 3. Efecto de la adición de H_2O_2 y el pH en la velocidad degradación de la ciclofosfamida a una relación de concentraciones $\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}_2 = 2,55$. * Ozono solo.

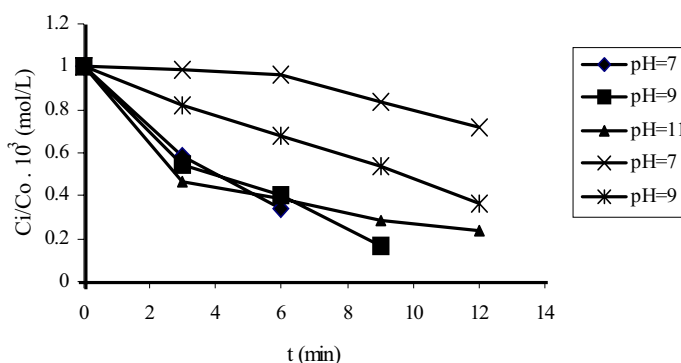


Fig. 4. Efecto de la adición de H_2O_2 y el pH en la velocidad degradación de la ciclofosfamida a una relación de concentraciones $\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}_2 = 6,8$. * Ozono solo.

Tabla 1. Degradación de ciclofosfamida a los 3 y 6 min de iniciada la reacción para diferentes condiciones experimentales.

pH	Relación de concentraciones $\text{O}_3\text{-H}_2\text{O}_2$	Ci/Co (tiempo de reacción: 3 min)	Ci/Co (tiempo de reacción: 6 min)
7	3,40	0,234	nd
	2,55	0,393	0,252
	6,80	0,583	0,341
9	3,40	0,497	0,276
	2,55	0,632	0,369
	6,80	0,546	0,399
11	3,40	0,602	0,343
	2,55	0,645	0,395
	6,80	—	0,383

nd No detectable.

Concentración de ciclofosfamida en el tiempo t_i (Ci); inicial (Co) (mg/L).

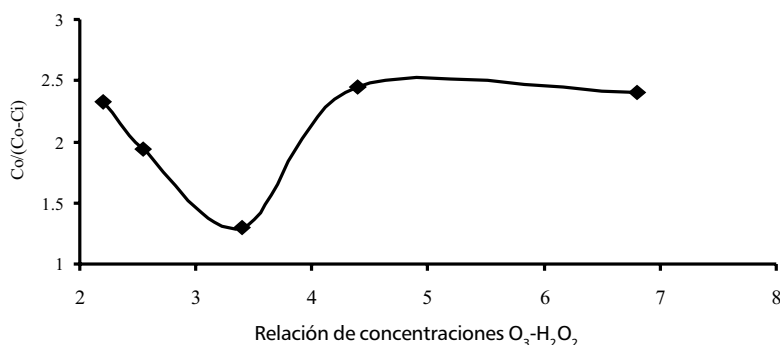


Fig. 5. Influencia del valor de la relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$ en la degradación de la ciclofosfamida a pH 7, para 3 min de reacción.

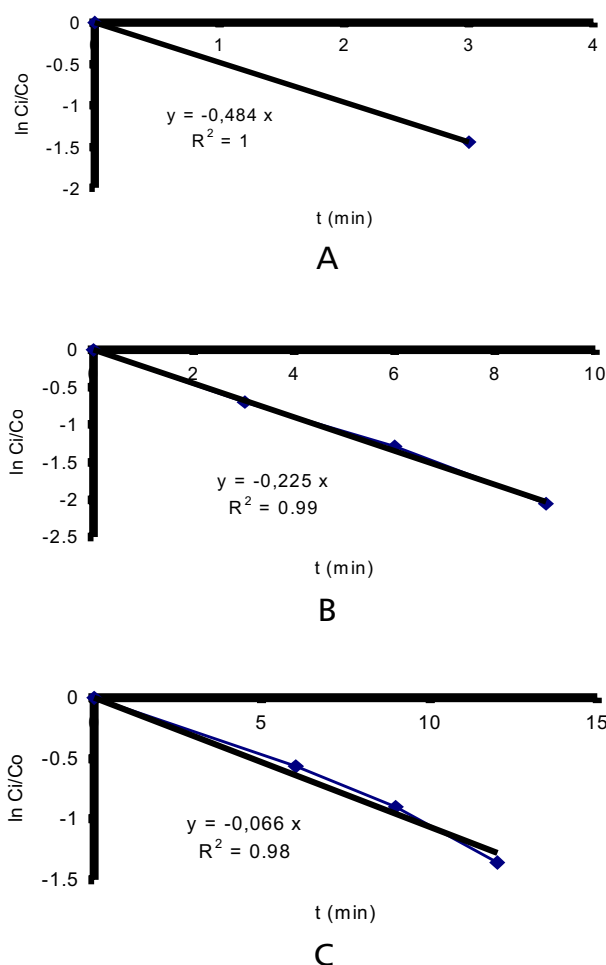


Fig. 6. Velocidad de degradación de la ciclofosfamida para la relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$ de 3,4. A pH 7. B pH 9. C pH 11.

Por otra parte, concentraciones de peróxido de hidrógeno menores que la correspondiente a la de la relación de concentraciones 3,4, tampoco influyen. En este caso, se puede pensar que la cantidad de peróxido es insuficiente para generar la cantidad de radicales $OH^\bullet$ que incremente la velocidad de degradación de la ciclofosfamida. Teniendo en cuenta el comportamiento antes explicado, resulta muy

importante evaluar la relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$ que se va a emplear, para lograr la mayor efectividad del tratamiento cuando se emplea esta combinación de oxidantes.

Los resultados para las distintas condiciones experimentales indican que la ciclofosfamida fue degradada totalmente entre 6 y 15 min, sin embargo, el porcentaje de carbono orgánico total (COT) remo-

vido a los 30 min de reacción oscila entre un 38,6 y un 58,6 %. El tiempo menor de degradación y el porcentaje mayor de remoción de COT se alcanzó con la relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$ de 3,4 y pH 7. La presencia de carbono orgánico a los 30 min revela que aunque la ciclofosfamida fue eliminada, los productos de reacción solo fueron degradados parcialmente a CO_2 , por lo que no se alcanza una mineralización completa.

Determinación de parámetros cinéticos

Se verificó que la reacción es de primer orden respecto a la concentración de ciclofosfamida para todas las condiciones experimentales, siendo la pendiente de la línea recta igual al valor de k , que se corresponde con la constante de reacción de pseudo-primer orden para la degradación de la ciclofosfamida (Fig. 6). Se apreció que el valor mayor de k y el menor valor del tiempo de vida medio ($t_{1/2}$) del compuesto se alcanza para la condición de la relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$ de 3,4 y a pH 7 (Tabla 2).

CONCLUSIONES

El tratamiento con la combinación $O_3-H_2O_2$ resulta eficaz para degradar ciclofosfamida.

El tratamiento con la combinación $O_3-H_2O_2$ empleando una relación de concentraciones de 3,4 y a pH 7 presenta la mayor velocidad de degradación de ciclofosfamida.

Bajo las condiciones experimentales empleadas, se logró la total degradación de la ciclofosfamida, pero se obtiene una mineralización parcial, dada por una remoción de carbono orgánico total menor del 58,6 %.

BIBLIOGRAFIA

1. Glaze W.H., Kang J. and Chapin D.C. The chemistry of water treatment process involving ozone, hydrogen peroxide and ultraviolet radiation. *Ozone Science & Engineering*, **9**, 335, 1987.
2. Benítez J., Beltrán-Heredia J., González T., Acero J.L. Advanced oxidation process in the degradation of cyanazine. *Ozone Science & Engineering*, **17**, 237, 1995.
3. Trapido M, Verssinina Y., and Kallas J. Degradation of aqueous nitrophenols by ozone combined with UV-radiation and hydrogen peroxide. *Ozone Science & Engineering*, **23**, 333, 2001.
4. Beltrán F. Theoretical aspects of the kinetics of competitive first reactions of ozone in the O_3/H_2O_2 and O_3/UV Oxidation Process, *Ozone Science & Engineering*, **19**, 13, 1997.

Tabla 2. Constantes de reacción de pseudo-primer de la degradación de la ciclofosfamida a diferentes condiciones experimentales.

pH	Relación de concentraciones $O_3-H_2O_2$	$t_{1/2}$ de la ciclofosfamida (s)	$k \cdot 10^3$ (s^{-1})	R^2
7		85,9	8,07	1
9	3,4	184,8	3,75	0,998
11		407,7	1,70	0,983
7		173,7	3,99	1
9	2,55	206,3	3,36	0,954
11		244,1	2,84	0,994
7		231,8	2,99	1
9	6,8	210,6	3,30	0,999
11		313,6	2,21	0,960

R^2 Coeficiente de correlación.

5. Beltrán J.F., García-Araya J.F., Alvarez P. and Rivas J. Aqueous degradation of atrazine and some of its main by-products with ozone/hydrogen peroxide. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, **71**, 345, 1998.

6. Safarzadeh-Amiri A. O_3/H_2O_2 treatment of methyl-ter-Butyl Ether in contaminated water: effect of background COD on the O_3 -dose. **Ozone Science & Engineering**, **24**, 55, 2002

7. Langlais C., Laplanche A., Wobert D. and Durand G. Detoxication and disinfection by O_3/H_2O_2 for greenhouse effluents reuse usinh static mixers. **Ozone Science & Engineering**, **23**, 385, 2002.

8. World Health Organization. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Some antineoplastic and immunosuppressive agents., 438, 1981.

9. Pérez Rey R., Padrón Yaquis A.S., García León L., Martínez Pozo M. and Baluja Ch. Ozonation of Cytostatics in Water Medium. Nitrogen Bases. **Ozone Science & Engineering**, **21**, 69, 1999.

10. Pérez Rey R., Padrón Yaquis A.S., García León L. and Baluja Ch. Ozonation of cytostatics in water medium II. Alkylating drugs. Proceedings of the 14 th Ozone World Congress, Vol. 2, Michigan, USA, 639-643, 1999.

11. Bader H. and Hoigné J. Determination of ozone in water by the indigo method. **Water Research**, **15**, 419, 1981.

RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

MAGNETIZADORES

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado,
Universidad de Oriente.

Los magnetizadores son utilizados para dar tratamiento magnético a líquidos y suspensiones acuosas. Se cuenta con una amplia experiencia en el diseño y producción de dispositivos magnetizadores para uso industrial, doméstico y de laboratorio.

PRINCIPALES VENTAJAS DE LOS MAGNETIZADORES

- ☒ Posibilidad de instalación sin riesgos en lugares de peligro de explosión.
- ☒ No precisan por sí mismos de mantenimiento, ni de cambios de piezas.
- ☒ No requieren de gastos en productos químicos.
- ☒ No contaminan el medio ambiente.
- ☒ No consumen energía eléctrica.
- ☒ Garantizan en un corto plazo la amortización de la inversión que implica la adquisición e instalación del magnetizador.

PRINCIPALES APLICACIONES

Resultan ampliamente ventajosos en todos los sistemas industriales donde existe intercambio de calor (calderas, calentadores, sistemas de enfriamiento, lavadoras de botellas, columnas de destilación, etc.) Otras de sus bondades se aprecian en sistemas de regadío, agua de piscinas, clarificadores, etcétera.

Para mayor información, dirigirse a:

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado
Avenida de Las Américas s/n, Gaveta Postal 4078, Santiago de Cuba.
Teléfonos: 64 3721 y 64 3728.
email: douglas@cnea.uo.edu.cu
http://www.uo.edu.cu/centros/cnea