

## Procesos Fenton y electro-Fenton asistidos con agente quelante en remoción de ivermectina

Fenton and electro-Fenton process assisted with chelating agent for ivermectin removal

**1\*Víctor Ángeles-De La Luz, 2Rocío Girón-Navarro, 2Ivonne Linares-Hernández, 2Verónica Martínez-Miranda, 3Luis Antonio Castillo-Suárez, 4Fortunata Santoyo-Tepole**

<sup>1</sup>División de Ingeniería Química, Tecnológico de Estudios Superiores de Jocotitlán. Carretera Toluca-Atlaacmulco km 44.8, C. P. 50700, Ejido de San Juan y San Agustín, Jocotitlán, Edo. México, México. Correo electrónico: victorangluz@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2216-7989>

<sup>2</sup>Instituto Interamericano de Tecnología y Ciencias del Agua (IITCA), Universidad Autónoma del Estado de México. Km 14.5 carretera Toluca-Atlaacmulco, C. P. 50200 Toluca, Estado de México, México. Correos electrónicos: rognav\_91@hotmail.com; ilinaresh@uaemex.mx; vmartinezm@uaemex.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-3802>; <https://orcid.org/0000-0001-7302-8491>; <https://orcid.org/0000-0003-4977-9249>

<sup>3</sup>Subdirección de Apoyo y Desarrollo Académico, Tecnológico Nacional de México, Tecnológico de Estudios Superiores de Tianguistenco. Carretera Tenango, Santiago-La Marquesa 22, C. P. 52650, Santiago Tilapa, Estado de México, México. Correo electrónico: luis\_cs@test.edu.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-7117>

<sup>4</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Unidad Profesional Lázaro Cárdenas, Instituto Politécnico Nacional. Carpio y Plan de Ayala, C. P. 11340, Ciudad de México, México. Correo electrónico: ftepole@hotmail.com ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8989-3420>

\*Autor de correspondencia.

Recibido: 6 de noviembre del 2024

Aceptado: 8 de mayo del 2025

Publicado: 30 de mayo del 2025

<https://doi.org/10.33064/iycuaa2025957175>  
e7175

### RESUMEN

La ivermectina es un fármaco antiparasitario cuyo uso ha aumentado durante la pandemia de COVID-19 como parte de un tratamiento provisional por lo que ha sido detectada en sistemas de aguas residuales. Los POA aplicados para la eliminación de fármacos han demostrado ser eficientes. Utilizando un diseño experimental Box-Behnken, se obtuvieron las condiciones óptimas del proceso electro-Fenton con electrodos de acero inoxidable(ánodo) y acero inoxidable recubierto con carbón activado (cátodo) para la eliminación de ivermectina en solución sintética. Las concentraciones de reactivos optimizadas son 71.7 mg/L de FeSO<sub>4</sub>, 80 mg/L de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 99 mg/L de ácido cítrico y 13.74 mA/cm<sup>2</sup> de densidad de corriente. La optimización del proceso electro-Fenton consigue una eliminación del fármaco del 87%. La adición de 0.5 g de NaCl como electrolito de soporte permite una buena gestión de la intensidad de la corriente, pero implica un aumento excesivo de los cloruros.

**Palabras clave:** agente quelante; oxidación electroquímica; fármacos; contaminantes emergentes; electrodos de acero inoxidable.

## ABSTRACT

Ivermectin is an antiparasitic drug that has increased in use during the COVID-19 pandemic as part of a provisional treatment and it has been detected in wastewater systems. The AOPs applied to remove drugs have proven to be efficient. Using a Box-Behnken experimental design, the optimal conditions of the electro-Fenton process with stainless steel (anode) and stainless steel coated with activated carbon (cathode) for removing ivermectin in wastewater were obtained. The optimized reagent concentrations are 71.7 mg/L FeSO<sub>4</sub>, 80 mg/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 99 mg/L citric acid, and 13.74 mA/cm<sup>2</sup> current density. The optimization of the electro-Fenton process achieves 87% removal of the drug. Adding 0.5 g of NaCl as a supporting electrolyte allows good management of the current intensity but implies an excessive increase in chlorides.

**Keywords:** chelating agent; electrochemical oxidation; pharmaceutical drugs; emergent pollutants; stainless steel electrodes.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos representan un gran avance en la medicina, y su uso ha mejorado la calidad de vida al aumentar la esperanza de vida de la población; enfermedades que en el pasado podían ser letales ahora pueden tratarse fácilmente con ellos (Partridge, Fuentealba, & Kennedy, 2020). Entre estos fármacos destacan los antiparasitarios, cuya finalidad es tratar o eliminar la presencia de parásitos en el cuerpo humano, siendo tan eficientes que su uso se ha extendido al ámbito veterinario (Dziduch, Greniuk, & Wujec, 2022). En el contexto nacional, la IVM fue uno de los medicamentos más recetados en México (incremento de ventas anual: 657.7%), no obstante, su cuantificación en los ecosistemas se ha dificultado (Zarazúa-Morín(+), Alfaro-Cruz, & Torres-Guerra, 2024). Desde el 2020, solo un estudio ha reportado concentraciones de IVM en aguas residuales reales (túnel de drenaje de la Ciudad de México: emisor central) donde se presentaron niveles promedio de 3413.3 +/- 1244.6 ng/L (Durán-Álvarez, Prado, Zanella, Rodríguez, & Díaz, 2023).

La ivermectina (IVM), cuya fórmula molecular es C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub> (H<sub>2</sub>B<sub>1</sub>b), es un fármaco antiparasitario económico y su uso está extendido en partes del mundo donde las infestaciones parasitarias son frecuentes debido a su eficacia en el tratamiento de enfermedades causadas por gusanos nematodos y ectoparásitos (Sulik, Antoszczak, Huczyński, & Steverding, 2023). El uso de este fármaco en humanos comenzó a hacerse más frecuente con la llegada de la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), ya que se prescribía a pacientes que presentaban síntomas de la enfermedad (Abd El-Aziz &

Stockand, 2020). Actualmente, el uso excesivo de ivermectina en la agricultura, acuicultura, ganadería e industrias farmacéuticas ha provocado un problema ambiental en ambientes acuáticos y terrestres debido a su toxicidad y persistencia (Wang et al., 2020). La acción tóxica de la ivermectina se ha observado en varias especies: *Daphnia magna*, *Danio rerio*, crustáceos y moluscos (Paola et al., 2022); Además, los residuos de medicamentos en el estiércol del ganado dañan algunas especies de insectos (Kumar, 2023).

Muchos investigadores han desarrollado tratamientos que eliminan el contenido de fármacos en diferentes matrices. En el caso de las aguas residuales, se han evaluado procesos de oxidación avanzada (POA) para promover la eliminación de diferentes fármacos recalcitrantes, destacando el proceso Fenton. Algunos estudios han reportado la eliminación de diclofenaco por el proceso solar foto-Fenton (62%) (Trovó & Nogueira, 2011) la degradación de carbamazepina por foto-Fenton (77%), cloroquina por Electro-Fenton (92%) e ivermectina por Fenton (90%) y foto-Fenton (99%). Sin embargo, la mayoría de sus experimentos se llevaron a cabo con soluciones de fármacos de grado reactivo analítico (>95%) y ninguno utilizó formulaciones comerciales. En cuanto al tratamiento de aguas contaminadas con ivermectina, la aplicación de los procesos Fenton modificado con quelatos y electro-Fenton es limitada y poco abordada en la literatura actual, colocando su estudio en el radar de algunos investigadores.

Como propuesta destacada y novedosa, el tratamiento de la ivermectina mediante procesos Fenton modificado con quelatos y electro-Fenton es innovador al utilizar un agente quelante (citrato de hierro) o combinar un material carbonoso con acero inoxidable en el cátodo, permitiendo el inicio de la reacción sin necesidad de ajustar el pH a valores ácidos, como suele hacerse en POA's convencionales. Con base en lo anterior, los objetivos del presente estudio son evaluar la eliminación de ivermectina utilizando el agente quelante en los procesos Fenton y electro-Fenton sin ajustar el pH a valores ácidos a través de un diseño experimental Box-Behnken, para obtener las condiciones óptimas para lograr una eliminación de soluciones acuosas de IVM sintéticas. Así como sintetizar un complejo ácido cítrico-hierro que permita ser una alternativa menos tóxica al uso de ácidos sulfúrico o clorhídrico para la acidificación de la solución y diseñar un prototipo de celda electroquímica para electro-Fenton con ánodo de acero inoxidable y cátodo de acero inoxidable recubierto con carbón activado.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Reactivos*

Los experimentos se realizaron utilizando ivermectina (6 mg/75 mg, Pharmed) y agua destilada con metanol (99.8%, J.T. Baker) como disolvente, manteniendo una proporción de metanol de 1.2% v/v. El resto de los productos químicos utilizados también fueron de grado reactivo analítico y se obtuvieron de empresas comerciales. Los reactivos utilizados en las pruebas de Fenton modificadas fueron sulfato de hierro (II) heptahidratado ( $\geq 99\%$ , J.T. Baker), ácido cítrico anhidro ( $\geq 99.5\%$ , J.T. Baker) y peróxido de hidrógeno (30%, J.T. Baker). Para la determinación de agentes oxidantes se utilizó metavanadato de amonio (%) y ácido sulfúrico (98% J.T. Baker). Se utilizó cloruro de sodio (99%, J.T. Baker) como electrolito de soporte en experimentos de electro-Fenton. Todas las soluciones acuosas se prepararon con agua destilada.

### *Métodos analíticos*

#### *Prueba de solubilidad de IVM*

La ivermectina es prácticamente insoluble en agua, por lo que es difícil tener reproducibilidad al preparar soluciones farmacológicas. La hoja de datos de seguridad del desparasitante muestra que es soluble en metanol; sin embargo, no se reporta la magnitud exacta de la solubilidad. Para evitar interferencias por el uso excesivo de metanol, se decidió realizar pruebas de solubilidad de la ivermectina en una solución metanol-agua en tres proporciones v/v diferentes, tomando como referencia la solubilidad conocida de la ivermectina en etanol (100 mg/mL). Se prepararon tres estándares con volúmenes variables de metanol y agua, siendo la relación metanol/agua en el tercer estándar del 1.2% la más estable a medida que aumentaba el volumen. Con base en estas observaciones se prepararon soluciones de ivermectina con esta proporción. Cabe mencionar que el uso de metanol tiene como única función promover la solubilidad del fármaco en la preparación de las soluciones sintéticas (Dal Bosco et al., 2011).

#### *Espectroscopia UV-visible*

Las soluciones acuosas de IVM se cuantificaron utilizando UV-vis a una longitud de onda de 245 nm utilizando un espectrofotómetro UV-visible Cary 1E en una celda de cuarzo. Para evaluar la concentración de ivermectina antes y después de cada tratamiento, se construyó una curva de calibración del fármaco en un rango de 0-250 mg/L a una longitud de onda de 245 nm, obtenida luego de escanear la solución madre. Las muestras

iniciales y finales de cada experimento (previamente filtradas) fueron analizadas en el espectrofotómetro UV-vis utilizando una curva de calibración con cinco estándares para determinar su concentración (50 mg/L, 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, y 250 mg/L).

#### *Análisis de cromatografía*

Para monitorear el porcentaje de remoción de IVM, se utilizó HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) con un detector UV-vis para medir la concentración de ivermectina a una longitud de onda de 245 nm. La separación se realizó en una columna Agilent ZORBAX SB-Phenyl (4.6 mm x 150 mm, 5 mm). La composición de la fase móvil fue una mezcla de 60% agua-1% ácido acético y 40% acetonitrilo-1% ácido acético, un flujo de 1 mL/min, una temperatura en el compartimiento de la columna de 30 °C (izquierda) y 20 °C (derecha) y un volumen de inyección de 20 ml.

#### *Procedimiento experimental*

Todos los experimentos Fenton y electro-Fenton asistidos con agentes quelantes se llevaron a cabo en un volumen de 250 ml, en agitación constante a 100 rpm utilizando un agitador ANZESER modelo MP-S1 (Figura 1 A).

En el proceso electro-Fenton (Figura 1 B), se utilizaron electrodos de acero inoxidable (Figura 1C). El ánodo era una placa de acero inoxidable, mientras que el cátodo era una placa de acero inoxidable recubierta con un filtro con deposición de carbón negro (Vulcan® XC 72). El recubrimiento del cátodo se realizó cortando el filtro al tamaño de la placa y luego adhiriéndolo con cinta y la presión ejercida por el caimán conectado a una fuente de poder CD regulada (382213, EXTECH). Estos electrodos se colocaron a una distancia de aproximadamente 15 mm. La superficie sumergida real de los electrodos fue de 40 cm<sup>2</sup>. La energía eléctrica fue suministrada por la fuente de energía antes mencionada. Utilizando el mismo equipo se monitoreó el voltaje aplicado y la corriente eléctrica, asegurando que la corriente se mantuviera constante durante el tiempo de tratamiento.

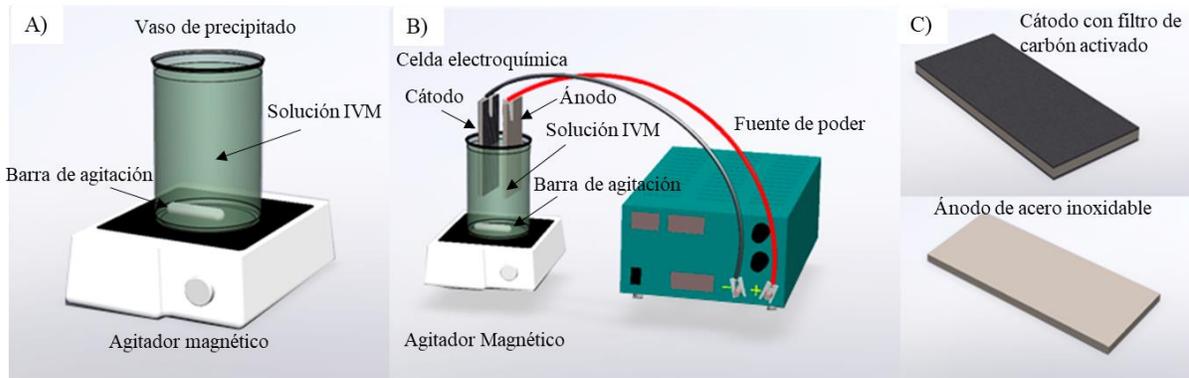


Figura 1. Unidades experimentales de (A) Fenton, (B) electro-Fenton y (C) electrodos utilizados para experimentos de electro-Fenton.

Fuente: Elaboración propia.

Para el proceso Fenton asistido con agentes quelantes se utilizó una solución de ivermectina comercial con una concentración de 110 mg/L. Al inicio de la agitación se añadió el complejo de citrato de hierro (sulfato de hierro en concentraciones de 70-110 mg/L y ácido cítrico en concentraciones de 0-100 mg/L), según el diseño experimental de la Tabla 1. El tiempo de contacto de los reactivos del complejo no fue un factor a considerar, pero en promedio este fue de 10 min. Casi inmediatamente después de agregar el complejo, se agregó peróxido de hidrógeno en concentraciones de 80-120 mg/L (Tabla 1).

Cada experimento tuvo un tiempo de tratamiento de 90 min desde la adición de  $H_2O_2$ . Se tomaron muestras al inicio (después de agregar los reactivos de Fenton) y al final del tratamiento para determinar el porcentaje de remoción. También se midió el pH inicial y final de estas muestras.

La metodología electro-Fenton es la misma que en Fenton, la diferencia es la adición de 0.5 g de NaCl como electrolito y la inmersión de los electrodos en la solución. El tiempo de tratamiento fue de 90 min. Al igual que en Fenton, se tomaron muestras al inicio y al final de cada prueba para evaluar el pH y el porcentaje de remoción.

Utilizando el programa Statgraphics se desarrolló el diseño experimental utilizando el método Box-Behnken (Tabla 1). Las concentraciones de  $FeSO_4$  (70 mg/L mín., 110 mg/L máx.),  $H_2O_2$  (80 mg/L mín., 120 mg/L máx.), ácido cítrico (AC) (0 mg/L mín., 100 mg/L máx.) y la densidad de corriente (DC) (0 mA/cm<sup>2</sup> mín., 15 mA/cm<sup>2</sup> máx.) fueron los factores considerados para el diseño experimental. El porcentaje de remoción fue la variable a

evaluar, cuyo valor objetivo fue el 100%. Para lograr este porcentaje de remoción, el programa determinó 27 experimentos en diferentes condiciones de concentración de reactivo y densidad de corriente. Los experimentos con una densidad de corriente igual a 0 mA/cm<sup>2</sup> se asumen como Fenton y aquellos mayores a 0 mA/cm<sup>2</sup> se asumen como electro-Fenton.

Tabla 1  
 Matriz experimental del diseño Box-Behnken

Bloque	FeSO <sub>4</sub> (X <sub>1</sub> ) (mg/L)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (X <sub>2</sub> ) (mg/L)	AC(X <sub>3</sub> ) (mg/L)	DC(X <sub>4</sub> ) (mA/cm <sup>2</sup> )
1	70	100	0	7.5
1	90	80	50	15
1	90	100	50	7.5
1	90	100	0	0
1	110	100	100	7.5
1	70	100	50	15
1	90	80	0	7.5
1	110	80	50	7.5
1	90	120	50	0
1	110	100	50	15
1	110	120	50	7.5
1	90	100	100	0
1	110	100	0	7.5
1	90	100	50	7.5
1	90	120	100	7.5
1	70	120	50	7.5
1	70	100	50	0
1	90	80	100	7.5
1	70	100	100	7.5
1	90	100	0	15
1	90	120	50	15
1	110	100	50	0
1	90	120	0	7.5
1	90	100	100	15
1	90	100	50	7.5
1	90	80	50	0
1	70	80	50	7.5

Fuente: Elaboración propia.

## RESULTADOS

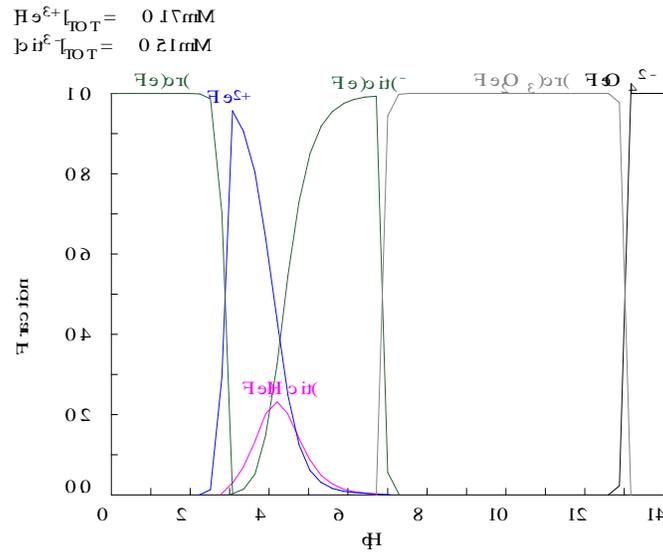


Figura 2. Formación del complejo de citrato de hierro.  
 Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2  
 Análisis ANOVA para % de remoción

Fuente	Suma de Cuadrados	de Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
X <sub>1</sub>	1008.15	1	1008.15	3.41	0.0896
X <sub>2</sub>	639.918	1	639.918	2.16	0.1670
X <sub>3</sub>	2494.37	1	2494.37	8.44	0.0132
X <sub>4</sub>	4693.0	1	4693.0	15.87	0.0018
X <sub>1</sub> X <sub>1</sub>	33.1004	1	33.1004	0.11	0.7437
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	22.8484	1	22.8484	0.08	0.7858
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	515.29	1	515.29	1.74	0.2114
X <sub>1</sub> X <sub>4</sub>	89.208	1	89.208	0.30	0.5929
X <sub>2</sub> X <sub>2</sub>	46.374	1	46.374	0.16	0.6990
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	323.101	1	323.101	1.09	0.3165
X <sub>2</sub> X <sub>4</sub>	27.04	1	27.04	0.09	0.7675
X <sub>3</sub> X <sub>3</sub>	62.8834	1	62.8834	0.21	0.6529
X <sub>3</sub> X <sub>4</sub>	784.56	1	784.56	2.65	0.1293
X <sub>4</sub> X <sub>4</sub>	1497.45	1	1497.45	5.06	0.0440
Error total	3548.41	12	295.701		
Total	16315.5	26			

Fuente: Elaboración propia.

R-cuadrada = 78.2513 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 52.8778 por ciento

Error estándar del est. = 17.196

Error absoluto medio = 8.83488

Estadístico Durbin-Watson = 2.10367 (P=0.6545)

Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.109383

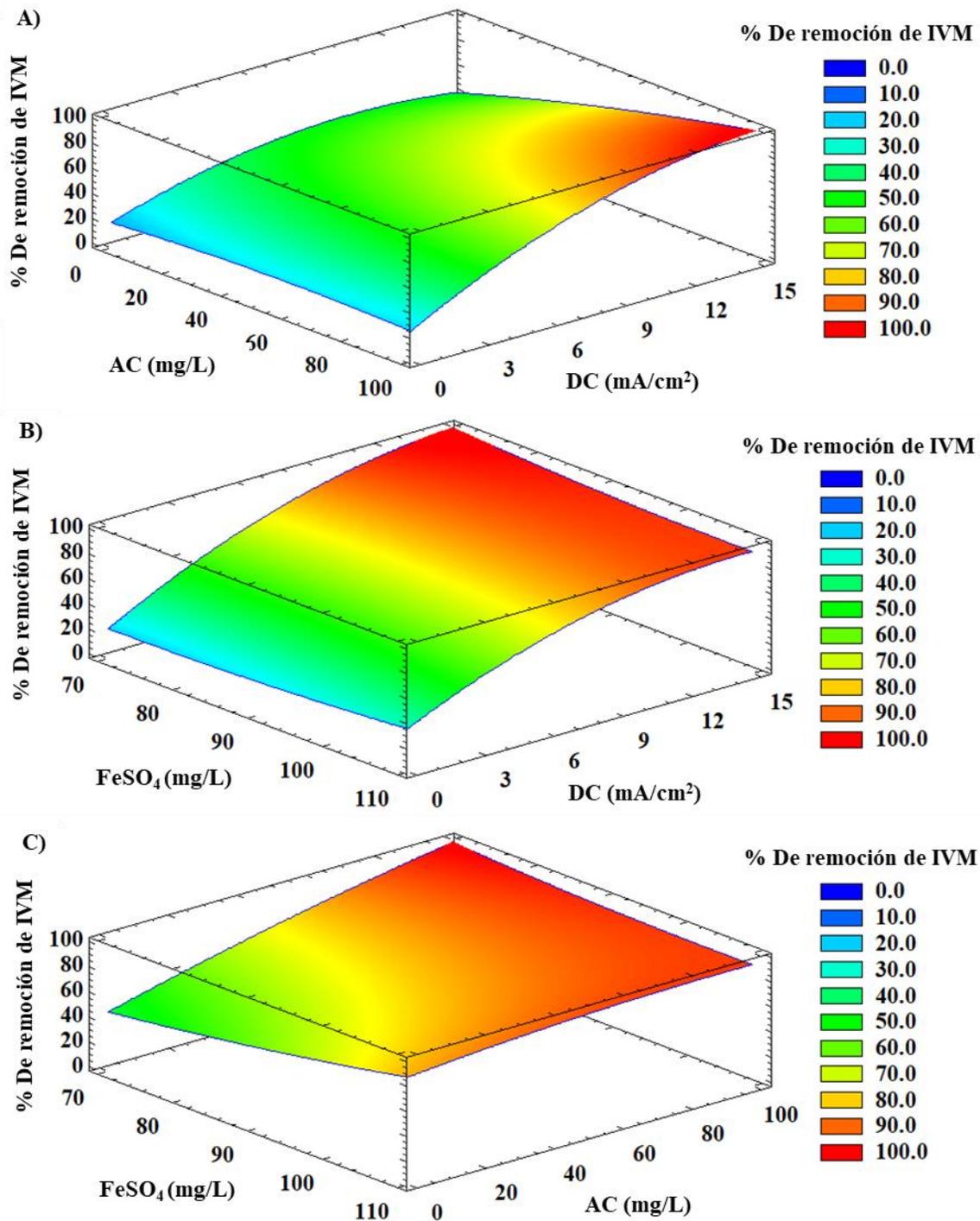


Figura 3. Superficies de respuesta para % de remoción de IVM con (A) relación AC-DC: ( $\text{FeSO}_4 = 71.7$  mg/L;  $\text{H}_2\text{O}_2 = 80$  mg/L); (B) relación  $\text{FeSO}_4$ -DC ( $\text{AC} = 99.06$  mg/L;  $\text{H}_2\text{O}_2 = 80$  mg/L); y (C) relación  $\text{FeSO}_4$ -AC ( $\text{DC} = 13.74$  mg/L;  $\text{H}_2\text{O}_2 = 80$  mg/L). Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2  
Valores altos, bajos y óptimos para remoción de IVM

Factor	Unidades	Bajo	Alto	Óptimo
X <sub>1</sub>	mg/L	70	110	71.70
X <sub>2</sub>	mg/L	80	120	80.00
X <sub>3</sub>	mg/L	0	100	99.06
X <sub>4</sub>	mA/cm <sup>2</sup>	0	15	13.74

Fuente: Elaboración propia.

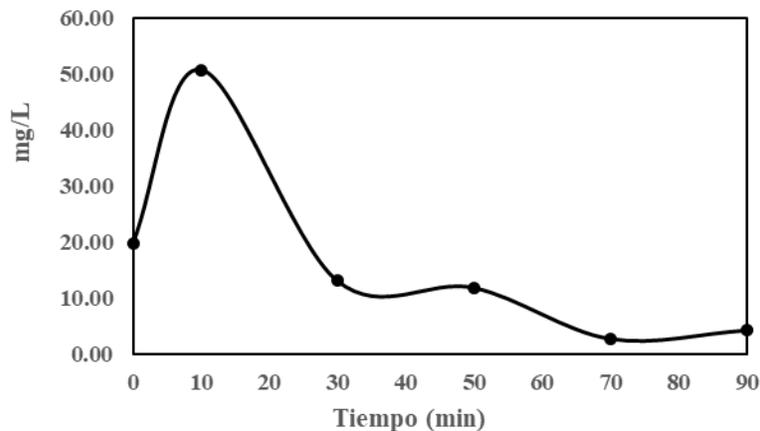


Figura 4. Generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en condiciones óptimas.

Fuente: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

### *Influencia del pH en la eliminación de IVM*

En los experimentos de Fenton modificado con agente quelante (seis experimentos), se logró una eliminación de IVM del 50.88 % con 90 mg/l de FeSO<sub>4</sub> y 100 mg/l de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los experimentos que incluyeron ácido cítrico tuvieron valores de pH iniciales de hasta 3.9, con valores de pH finales inferiores a 6. Estos valores de pH pueden suponer una generación de radicales OH lo suficientemente baja como para evitar un aumento significativo de la alcalinidad. La baja producción de radicales OH podría deberse al valor de pH inicial alcanzado; Se recomiendan valores de pH de 2 o 3 para porcentajes de eliminación más altos (Midassi, Bedoui, & Bensalah, 2020).

Las pruebas de Electro-Fenton modificado con agente quelante (21 experimentos) tuvieron un porcentaje promedio superior al 50%. Se obtuvo una eliminación de IVM del 90.53% en un experimento con las siguientes condiciones: 110 mg/L FeSO<sub>4</sub>, 100 mg/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

100 mg/L ácido cítrico y una densidad de corriente de 7.5 mA/cm<sup>2</sup>. El voltaje monitoreado por la fuente de poder muestra un valor inicial de 16.5 y un valor final de 14 V, manteniendo una intensidad constante de 0.55 A. Los experimentos de Electro-Fenton con cátodo de acero inoxidable recubierto con carbón activado tienen una alta generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lo que promueve la remoción del fármaco a un pH de 3.0 (Midassi et al., 2020). Sin embargo, el pH óptimo para la eliminación puede variar según el fármaco tratado (J. Li, Li, de Oliveira dos Santos, Teixeira, & Campos, 2022).

La concentración de ácido cítrico influyó en reducir el pH inicial de los experimentos. El pH con mayor porcentaje de remoción obtenido (90.53%) fue de 4.3. En la literatura reciente aún no se ha reportado un valor de pH óptimo para la remoción de IVM mediante electro-Fenton. La literatura reciente reporta una remoción de IVM del 90 % obtenida por Fenton y foto-Fenton solar en valores de pH de 3.0 (Albornoz, Soroka, & Silva, 2021). Las condiciones óptimas para la eliminación de IVM, determinadas en el diseño experimental, podrían probarse con diferentes valores de pH para determinar un valor de pH óptimo para electro-Fenton. Para este trabajo se enfatizó en el efecto de la formación del agente quelante en la remoción de IVM en pH cercano a la neutralidad, por lo que los valores de pH tuvieron una prioridad menor, omitiéndose su previo ajuste en cada experimento.

*Influencia del citrato de hierro y el cátodo de fieltro de carbón activado.*

Los agentes quelantes en los procesos Fenton previenen la precipitación de Fe<sup>2+</sup> en un rango de pH neutro, manteniendo una generación eficiente de radicales OH (Y. Li et al., 2022). El ácido cítrico en la solución, según el diagrama de especies (Figura 2), forma el complejo de citrato de hierro (FeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) en un rango de pH de 3-6. Los experimentos tuvieron valores de pH iniciales promedios cercanos a 5, lo que promovió la formación del complejo. Con la generación de radicales OH al inicio del experimento, el valor del pH aumenta, favoreciendo la formación del ion citrato de hierro. El citrato de hierro podría ser el agente quelante que previene la precipitación de Fe<sup>2+</sup> en valores de pH neutro, ayudando a promover la remoción de IVM mediante la reacción de Fenton.

El cátodo recubierto con de carbón activado es eficaz en la eliminación del antibiótico ciprofloxacina (CIP) al liberar electrones que promueven la formación de iones Fe<sup>2+</sup> presentes en la solución. En la oxidación de Fe<sup>2+</sup> a Fe<sup>3+</sup>, se forma el quelato Fe<sup>3+</sup>-CIP como subproducto de la degradación del fármaco (Chen et al., 2017). Esta formación de quelato Fe<sup>3+</sup>-CIP implica que el cátodo recubierto con carbón activado puede tener el

mismo efecto en IVM. La posible formación de un quelato de  $\text{Fe}^{3+}$ -IVM no influye en la eliminación de IVM mediante una reducción eficiente de  $\text{Fe}^{3+}$  producida por el cátodo recubierto con carbón activado debido a su potencial reductor.

El uso de cátodos de fieltro de carbón y cátodos de fieltro de carbón activado informa la producción de ácidos carboxílicos (oxálico, oxámico, acético y fórmico) como subproductos en el tratamiento de ciprofloxacina y 5-fluorouracilo (Chen et al., 2017; Ganzenko et al., 2018). El tamaño de la molécula de IVM puede ser un obstáculo para su completa descomposición en subproductos. Los fármacos tratados con electro-Fenton modificado suelen tener cadenas de carbono más cortas que la IVM.

#### *Metodología de superficie de respuesta para la eliminación de IVM*

El análisis ANOVA (Tabla 2) calculado por Statgraphics muestra una relación entre la concentración del reactivo y la eliminación de IVM con un coeficiente de correlación  $R^2 = 78.25\%$ . Entre todos los factores considerados para este diseño experimental destacan por su grado de significancia los siguientes: la densidad de corriente en primer lugar y la concentración de ácido cítrico en segundo lugar. La concentración del agente quelante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) promueve significativamente el porcentaje de eficiencia en la remoción de DQO en aguas residuales industriales (Varindani, Anantha Singh, Menon, & Nidheesh, 2022). Estos resultados coinciden con la significancia alcanzada por la concentración de ácido cítrico como agente quelante en este experimento. El efecto del ácido cítrico en la eliminación de IVM es más significativa que la concentración de  $\text{Fe}^{2+}$ . Otros estudios sobre el tratamiento de fármacos con electro-Fenton también destacan la densidad de corriente como el factor más importante, seguida de la concentración de  $\text{Fe}^{+2}$  (Zarrouk & Kaichouh, 2023). La concentración de  $\text{FeSO}_4$  en este estudio es, de hecho, un factor con cierto grado de significación sobre otros en este diseño experimental. Sin embargo, a nivel estadístico no alcanza una significancia destacada (valor p superior a 0.05) debido a la presencia de ácido cítrico. La baja significancia del  $\text{H}_2\text{O}_2$  en la remoción de IVM puede deberse a la presencia del agente quelante y al cátodo de recubierto con carbón activado. Debido a que estos dos factores ya generan suficientes iones OH para que la reacción sea eficiente.

La relación entre el ácido cítrico y la densidad de corriente, los factores más significativos según la tabla ANOVA, se ve en la Figura 3 A. Esta superficie de respuesta muestra que valores de densidad de corriente cercanos a  $15 \text{ mA/cm}^2$  y concentraciones de ácido

cítrico cercanas a 100 mg/L aumentan el porcentaje de eliminación de IVM. La relación FeSO<sub>4</sub>-DC (Figura 3 B) tiene un comportamiento en el que la eliminación del fármaco aumenta ligeramente a mayor concentración de sulfato de hierro, siendo la densidad de corriente el factor que más influye en la eliminación. Sin embargo, si la densidad de corriente es superior a 12 mA/cm<sup>2</sup>, el porcentaje de eliminación tiende a disminuir a altas concentraciones de sulfato de hierro. La tendencia observada en la superficie muestra que, a mayor densidad de corriente, la eliminación de IVM podría disminuir. Este comportamiento también se observa en el tratamiento con el fármaco tenofovir (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>P) mediante electro-Fenton al comparar la intensidad de la corriente con el tiempo de electrólisis (Carelle et al., 2023). Por otro lado, si la concentración de sulfato de hierro permanece baja y la densidad de corriente es alta, el porcentaje de eliminación tiende a acercarse al 100%.

Finalmente, la relación entre sulfato de hierro y ácido cítrico (Figura 3 C) tiene un comportamiento en el que a valores bajos de FeSO<sub>4</sub> valores altos de AC, el porcentaje de remoción de IVM tiende a aumentar. La relación molar entre estos reactivos en condiciones óptimas es aproximadamente 1:1.

La concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no fue considerada para las superficies de respuesta debido a su baja significancia en comparación con los otros tres factores. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tiene la función de disociarse formando iones OH, los cuales son los encargados directamente de la degradación de compuestos orgánicos en subproductos más simples. En la eliminación de ibuprofeno mediante el proceso electro-Fenton, la densidad de corriente no tiene impacto en la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para la degradación del fármaco (Davarnejad, Zangene, Fazlali, & Behfar, 2017).

Las observaciones en los gráficos presentados anteriormente coinciden con las condiciones óptimas estimadas por el programa a través de la correlación de datos experimentales. La correlación de los factores y la variable (porcentaje de remoción) realizada por el software determina la Ec. (1), cuyos coeficientes R<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> ajustado son 0.782 y 0.528 respectivamente.

$$\begin{aligned} \% R = & 48.8641 + 0.738354 * X_1 - 1.62113 * X_2 + 0.26835 * X_3 + 9.80461 * X_4 + 0.00622813 * X_1^2 \\ & - 0.005975 * X_1 * X_2 - 0.01135 * X_1 * X_3 - 0.0314833 * X_1 * X_4 + 0.00737188 * X_2^2 + 0.0089875 * X_2 * X_3 \\ & - 0.0173333 * X_2 * X_4 - 0.0013735 * X_3^2 + 0.0373467 * X_3 * X_4 - 0.297889 * X_4^2 \end{aligned}$$

{1}

### *Experimento de condiciones óptimas*

A partir de la ecuación 1, Statgraphics también proporciona condiciones experimentales óptimas para lograr una remoción del 100% de IVM (Tabla 2).

Se evaluaron las condiciones óptimas calculadas por Statgraphics en una solución IVM sintética, obteniendo un porcentaje de remoción del 82%. Esta remoción de IVM fue menor que el experimento con mayor remoción del diseño experimental. Aunque no hay resultados reportados para la remoción de un fármaco comercial de IVM por electro-Fenton, Bosco reportó una remoción de 90% con Fenton y 99% con Foto-Fenton mientras que Havlíková reporta una remoción del 90% con fotocatalisis, utilizando un estándar del fármaco. El porcentaje de remoción más alto conseguido con electro-Fenton fue del 90.53%, por lo tanto, es una opción viable para continuar investigaciones con este fármaco.

La generación de  $H_2O_2$ , monitoreada con la metodología de metavanadato de amonio, durante el tratamiento con solución IVM sintética (90 minutos) es mayor durante los primeros 10 minutos. La concentración disminuye a 2.73 mg/L después de 70 minutos. En los últimos 20 minutos, la concentración aumenta a 4.24 mg/L.

El comportamiento observado en la Figura 4 revela un comportamiento cíclico de una reacción reversible de generación y degradación de  $H_2O_2$ .

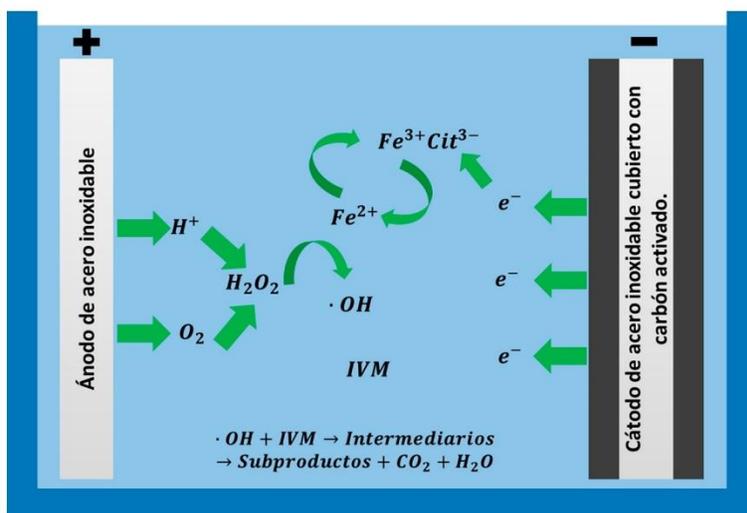
### *Mecanismo de degradación de IVM propuesto.*

En el proceso Fenton con agente quelante, el  $Fe^{2+}$  reacciona con el  $H_2O_2$  para generar iones OH y  $Fe^{3+}$ . El ácido cítrico forma el complejo citrato de hierro al reaccionar con  $Fe^{3+}$  ( $FeC_6H_5O_7$ ). Las bajas remociones obtenidas en este proceso pueden deberse al consumo total del  $H_2O_2$  y a la oxidación del  $Fe^{2+}$  para la formación de citrato de hierro. En el proceso de electro-Fenton, el  $Fe^{+3}$  es reducido nuevamente a  $Fe^{2+}$  gracias al cátodo de acero inoxidable recubierto con filtro de carbón activado, el cual es un potente reductor. El análisis de metavanadato de amonio revela la generación cíclica de  $H_2O_2$ , esto puede deberse a el efecto de los electrodos. El ánodo oxida al agua generando  $O_2$  y  $H^+$ . El efecto reductor del cátodo de carbón activado reduce las moléculas de  $O_2$  a  $O_2^-$  (Y. Li et al., 2022) y procede a reaccionar nuevamente con los iones  $H^+$  produciendo peróxido de hidrógeno.

Al reaccionar con IVM, esta posiblemente genera los subproductos monosacárido de 22,23-dihidroavermectina B1, aglicona 22,23-dihidroavermectina B1, Lariciresinol y (4-

methoxyoxan-4-yl)methanol (Havlíková, Šatínský, & Solich, 2016). La presencia de IVM en las muestras finales de los experimentos puede deberse a la posible formación del quelato  $Fe^{3+}$ -IVM mencionado con anterioridad, aunque también es necesario destacar que IVM es una molécula con cadena larga, a diferencia de otros fármacos con cadenas cortas cuya remoción es casi total en otros tratamientos de oxidación avanzada (Albornoz et al., 2021).

### Graphical abstract



Mecanismo de reacción para la remoción de IVM utilizando el proceso electro-Fenton asistido con agente quelante y cátodo de acero inoxidable cubierto con filtro de carbón activado.

### CONCLUSIONES

El proceso Fenton asistido con un agente quelante logra una baja eliminación de IVM. La mayor eliminación de IVM para este proceso fue del 50.88% con 90 mg/l de  $FeSO_4$  y 100 mg/l de  $H_2O_2$ . Por lo tanto, el proceso Fenton necesita un agente externo para impulsar la generación de iones OH y la eliminación de IVM. Este agente externo puede ser, por ejemplo, la aplicación de corriente eléctrica a un proceso electro-Fenton.

Electro-Fenton asistido cumple el objetivo general de eliminar el medicamento comercial ivermectina mejor que Fenton asistido. Electro-Fenton con cátodo recubierto con carbón activado obtiene 90.53% de remoción de IVM con 110 mg/L de  $FeSO_4$ , 100 mg/L de  $H_2O_2$ , 100 mg/L de AC y una densidad de corriente de 7.5 mA/cm<sup>2</sup> en solución de ivermectina

sintética. La aplicación de corriente eléctrica demuestra una eliminación eficaz de la IVM en condiciones experimentales óptimas. Las condiciones óptimas determinadas por Statgraphics son 71.7 mg/L de FeSO<sub>4</sub>, 80 mg/L de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 99.06 mg/L de AC y una densidad de corriente de 13.74 mA/cm<sup>2</sup>.

El pH inicial promedio de los experimentos permite la formación del ion citrato de hierro en solución, según el diagrama de especies. El ion citrato de hierro actúa como agente quelante, evitando la precipitación del hierro incluso en valores de pH poco ácidos o neutros permitiendo la reacción Fenton. El pH inicial obtenido en el experimento con condiciones óptimas fue de 6.5, valor neutro en el cuál se obtuvo una remoción favorable del 82% de IVM. El uso del agente quelante y el cátodo de acero inoxidable recubierto con filtro de carbón activado cumplieron su función de permitir el inicio de la reacción Fenton sin hacer ajustes en el pH de la solución sintética de IVM.

Agradecimientos.

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT) (Folio: RCAT2024-0036).

Declaración de intereses.

Los autores declaran que no tienen ningún interés financiero en competencia ni relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

Declaración de contribución de autores y colaboradores

Victor Angeles De La Luz: Metodología, Investigación, Redacción-Preparación del borrador original. Rocío Girón Navarro: Conceptualización, Redacción – Revisión y edición, Supervisión Ivonne Linares Hernández: Conceptualización, Recursos, Validación. Verónica Martínez Miranda: Conceptualización, Recursos, Validación. Luis Antonio Castillo Suarez: Conceptualización, Análisis formal. Fortunata Santoyo Tepole: Recursos, Investigación.

## REFERENCIAS

- Abd El-Aziz, T. M., & Stockand, J. D. (2020). Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution*, 83(April), 104327.

doi:10.1016/j.meegid.2020.104327

- Albornoz, L. L., Soroka, V. D., & Silva, M. C. A. (2021). Photo-mediated and advanced oxidative processes applied for the treatment of effluents with drugs used for the treatment of early COVID-19: Review. *Environmental Advances*, 6(November), 100140. doi:10.1016/j.envadv.2021.100140
- Carelle, L., Waffo, M., Marie, J., Dikdim, D., Noumi, G. B., Marie, J., ... Warad, I. (2023). Investigation on Tenofovir Removal from Water by Process : Optimization of the Mineralization using Box-Behnken Design, *13(6)*, 1–17.
- Chen, Y., Wang, A., Zhang, Y., Bao, R., Tian, X., & Li, J. (2017). Electro-Fenton degradation of antibiotic ciprofloxacin (CIP): Formation of Fe<sup>3+</sup>-CIP chelate and its effect on catalytic behavior of Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup> and CIP mineralization. *Electrochimica Acta*, 256, 185–195. doi:10.1016/j.electacta.2017.09.173
- Dal Bosco, S. M., Barbosa, I. M., Candello, F. P., Maniero, M. G., Rath, S., & Guimarães, J. R. (2011). Degradation of Ivermectin by Fenton and Photo-Fenton and Toxicity Test Using *Daphnia similis*. *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, 14(2), 292–301. doi:10.1515/jaots-2011-0215
- Davarnejad, R., Zangene, K., Fazlali, A. R., & Behfar, R. (2017). Ibuprofen Removal from a Pharmaceutical Wastewater using Electro-Fenton Process : An Efficient Technique, *30(11)*, 1639–1646.
- Durán-Álvarez, J. C., Prado, B., Zanella, R., Rodríguez, M., & Díaz, S. (2023). Wastewater surveillance of pharmaceuticals during the COVID-19 pandemic in Mexico City and the Mezquital Valley: A comprehensive environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*, 900, 165886. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.165886
- Dziejuch, K., Greniuk, D., & Wujec, M. (2022). The Current Directions of Searching for Antiparasitic Drugs. *Molecules*, 27(5), 1534. doi:10.3390/molecules27051534
- Ganzenko, O., Oturan, N., Sirés, I., Huguenot, D., van Hullebusch, E. D., Esposito, G., & Oturan, M. A. (2018). Fast and complete removal of the 5-fluorouracil drug from water by electro-Fenton oxidation. *Environmental Chemistry Letters*, 16(1), 281–286. doi:10.1007/s10311-017-0659-6
- Havlíková, L., Šatínský, D., & Solich, P. (2016). Aspects of decontamination of ivermectin and praziquantel from environmental waters using advanced oxidation technology. *Chemosphere*, 144, 21–28. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.08.039
- Kumar, S. (2023). Environmental Contaminants and Their Impact on Wildlife. In M. I. Ahmad, M. Mahamood, M. Javed, & S. S. Alhewairini (Eds.), *Toxicology and Human*

*Health* (pp. 3–26). Singapore: Springer Nature Singapore. doi:10.1007/978-981-99-2193-5\_1

- Li, J., Li, C., de Oliveira dos Santos, N., Teixeira, L. A. C., & Campos, L. C. (2022). Removal of diethyltoluamide, paracetamol, caffeine and triclosan from natural water by photo-Fenton process using powdered zero-valent iron. *Journal of Water Process Engineering*, 48(May), 102907. doi:10.1016/j.jwpe.2022.102907
- Li, Y., Lin, R., Lv, F., Zhao, X., Yong, T., & Zuo, X. (2022). Tannic acid-Fe complex derivative-modified electrode with pH regulating function for environmental remediation by electro-Fenton process. *Environmental Research*, 204, 111994. doi:10.1016/j.envres.2021.111994
- Midassi, S., Bedoui, A., & Bensalah, N. (2020). Efficient degradation of chloroquine drug by electro-Fenton oxidation: Effects of operating conditions and degradation mechanism. *Chemosphere*, 260, 127558. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127558
- Paola, D. Di, Iaria, C., Marino, F., Gugliandolo, E., Piras, C., Crupi, R., ... Peritore, A. F. (2022). Environmental Impact of Pharmaceutical Pollutants: Synergistic Toxicity of Ivermectin and Cypermethrin. *Toxics*, 10(7), 1–12. doi:10.3390/toxics10070388
- Partridge, L., Fuentealba, M., & Kennedy, B. K. (2020). The quest to slow ageing through drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(8), 513–532. doi:10.1038/s41573-020-0067-7
- Sulik, M., Antoszczak, M., Huczyński, A., & Steverding, D. (2023). Antiparasitic activity of ivermectin: Four decades of research into a “wonder drug”. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 261 (September), 115838. doi:10.1016/j.ejmech.2023.115838
- Trovó, A. G., & Nogueira, R. F. P. (2011). Diclofenac abatement using modified solar photo-Fenton process with ammonium iron(III) citrate. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22(6), 1033–1039. doi:10.1590/S0103-50532011000600005
- Varindani, A., Anantha Singh, T. S., Menon, P., & Nidheesh, P. V. (2022). Chelate-modified Electro-Fenton process for mixed industrial wastewater treatment. *Environmental Technology (United Kingdom)*, 43(22), 3497–3506. doi:10.1080/09593330.2021.1923819
- Wang, Y., Gong, M., Wang, X., Peng, X., Wang, Y., Guan, J., ... Zheng, Y. (2020). Efficient degradation of ivermectin by newly isolated *Aeromonas taiwanensis* ZJB-18,044. *Biodegradation*, 31(4–6), 275–288. doi:10.1007/s10532-020-09909-8
- Zarazúa-Morín(+), M. E., Alfaro-Cruz, M. R., & Torres-Guerra, L. M. (2024). Medicamentos y sus consecuencias como contaminantes emergentes. *Revista Ciencia UANL*, 27(123), 8–15. doi:10.29105/cienciauanel27.123-1

- Zarrouk, A., & Kaichouh, G. (2023). Analytical & Optimization of the Electro-Fenton Process for the Degradation / Mineralization Kinetics, *15*(4), 251–263.