

**Título del Proyecto  
de Investigación:**

Detección y cuantificación de fármacos (contaminantes emergentes) disueltos en agua vía electrodos modificados y técnicas electroquímicas avanzadas

**Tipo de financiamiento**

Sin financiamiento

Ciudad Juárez, Chihuahua, México a 30 de abril de 2021

## 1. Título de la propuesta

Detección y cuantificación de fármacos (contaminantes emergentes) disueltos en agua vía electrodos modificados y técnicas electroquímicas avanzadas

## 2. Planteamiento del problema

El agua como recurso natural indispensable para la vida debe cumplir con parámetros de calidad. En México, éstos se encuentran regulados por Normas Oficiales Mexicanas. En ellas se establecen límites permisibles para parámetros físicos, químicos y biológicos para las distintas clasificaciones de aguas; sin embargo, se ha observado el incremento de contaminantes emergentes, los cuales no se encuentran definidos en las Normas. Los *contaminantes emergentes* son compuestos diversos provenientes principalmente de aguas de tipo residual a las que no se les da tratamiento alguno, o bien, en menor parte por desechos humanos. Dentro estos compuestos contaminantes se encuentran los fármacos y sus metabolitos, los cuales, aunque pueden encontrarse en concentraciones bajas, suponen un riesgo en términos de toxicidad y para el medio provocando daño al ecosistema y a humanos llegando a provocar resistencia bacteriana, e inclusive cáncer (García, Gortáres & Drogui, 2011). De los principales problemas que caracterizan a los fármacos como contaminantes emergentes, es el hecho de que son difícilmente biodegradados y también altamente solubles, lo que los hace difícilmente removibles por métodos convencionales de tratamiento de aguas (García, Op.cit). Dentro de esta categoría de contaminantes, se encuentra gran variedad de fármacos, como lo son antibióticos, antihipertensivos, compuestos estrogénicos, analgésicos y antiinflamatorios, donde, dentro de estos últimos se encuentra el ibuprofeno; medicamento antiinflamatorio no esteroideo de alta popularidad, generando una gran preocupación por creciente uso en México y el mundo (Castro, Baños, López & Torres, 2015). Su presencia en el ambiente constituye un riesgo tanto como para humanos como para organismos acuáticos, por ejemplo; en especies

*Oryzias latipes* y *Daphnia magna* inhibe la reproducción y crecimiento y provoca daño hepático para *Cyprinus carpio* (Castro, Op.cit).

Por otra parte, existe también el inconveniente que la detección y cuantificación de fármacos, de forma general, se realiza comúnmente mediante técnicas como cromatografía líquida de alta resolución y la cromatografía de gases o métodos espectrométricos como espectroscopia Raman (Feier, Florea, Cristea & Săndulescu, 2018); las cuales, a pesar de ofrecer límites de detección y cuantificación aceptables y ser métodos sensibles, suponen grandes costos de equipo, capacitación para su manejo, y mantenimiento (Rivera, 2015). En este proyecto se propone el diseño de electrodos modificados y técnicas electroquímicas avanzadas para la detección y cuantificación de fármacos tales como ibuprofeno, acetaminofeno y naproxeno, entre otros, en condiciones relativamente sencillas pero de alta sensibilidad, exactitud y precisión.

### **3. Justificación**

En la actualidad a nivel mundial existe la imperiosa necesidad de establecer parámetros que definan aquellos límites permisibles de contaminantes emergentes como lo es el ibuprofeno. Por esta razón resulta de gran relevancia diseñar mejores técnicas de detección para productos farmacéuticos que sean de aplicabilidad más versátil. En este sentido la implementación de técnicas electroquímicas avanzadas ha surgido como alternativa novedosa en años recientes, puesto que, con la fabricación de nuevos sensores electroquímicos acoplados a estas técnicas, resultada cada vez en la posibilidad de una más avanzada detección y cuantificación de fármacos, que ofrece sensibilidad, selectividad y exactitud, así como también menores límites de detección y cuantificación, menores costos de operación que las técnicas convencionales. En este sentido, la fabricación de sensores electroquímicos resulta un punto clave en el avance de estas técnicas electroquímicas avanzadas. Si bien, los sensores electroquímicos de reciente creación, que están presentando las

mejores características consisten entre otros factores, de electrodos modificados con nanomateriales de diversa índole.

Es por ello, que en este proyecto se propone la fabricación de electrodos modificados para la cuantificación de ibuprofeno y otros fármacos en solución acuosa utilizando una técnica electroquímica avanzada como lo es, la voltamperometría de onda cuadrada (SWV, por sus siglas en inglés), además de la ya conocida voltamperometría cíclica (CV, por sus siglas en inglés) y la cronoamperometría para la modificación de la superficie del electrodo.

Los resultados de este proyecto contribuyen a la generación de conocimiento en cuanto al efecto de las micro-, y nano- partículas metálicas y derivadas de otros compuestos acoplados con sistemas de nanomateriales 3D que las provean de estabilidad cinética para la adsorción del ibuprofeno y otros fármacos en la superficie del electrodo y su mejor detección a niveles de parte por millón en aguas del municipio de Ciudad Juárez, Chihuahua.

## **4. Marco teórico**

### **4.1 Fármacos contaminantes en el medio ambiente**

Los medicamentos han contribuido ampliamente al cuidado de la salud en prevención, tratamiento y cura de enfermedades en la población humana. Sin embargo, también pueden presentar efectos adversos, tanto de forma directa en el individuo que los consume como también en el medio ambiente (Moreno *et al.*, 2013).

Los medicamentos pueden llegar a través de distintas fuentes, como los son desechos hospitalarios o industriales, mediante excreciones humanas. Los residuos de fármacos, ya sea en su forma activa o metabolitos, son recogidos por sistemas de aguas residuales donde no logran ser eliminados y en consecuencia su destino son cuerpos de agua como ríos, lagos y aguas subterráneas. Principalmente en efluentes residuales y en aguas superficiales alrededor de 600 sustancias de origen farmacéutico han sido detectadas, pertenecientes a grupos terapéuticos de antibióticos, analgésicos, estrógenos sintéticos, entre otros (Weber, *et al.*, 2014).

## **4.2 Analgésicos**

Los analgésicos son medicamentos capaces de suprimir el dolor o aliviar las molestias causadas por el mismo. El dolor es una experiencia emocional y sensorial desagradable, acompañada de diversas patologías, etiología y gravedad (Divins, 2015). Pueden ser clasificados en analgésicos primarios y secundarios, dependiendo sus propiedades y efectos.

### **4.2.1 Analgésicos Primarios**

Los analgésicos tienen como función principal aliviar el dolor. Son de amplio espectro, lo que significa que funcionan para diversos tipos de dolor. Se clasifican en 3 tipos: Analgésicos-antitérmicos puros, Analgésicos-antiinflamatorios (AINE) y Opioides (Esteva, 2008).

### **4.2.2 Analgésicos Secundarios**

Al igual que los analgésicos primarios, su función es disminuir el dolor, sin embargo, estos son de espectro reducido y reducen el dolor específico. Están clasificados en: Antidepresivos, antiepilépticos, relajantes musculares, anestésicos locales, corticoides psicofármacos, vasodilatadores, vasoconstrictores, antieméticos y laxantes (Esteva, 2008).

### **4.2.3 Analgésicos-Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Los Analgésicos-Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son de los analgésicos más utilizados en la actualidad como tratamiento común de problemas de salud crónicos (generalmente en adultos) como la artritis, lupus y las inflamaciones. A pesar de que las diferencias estructurales y químicas son varias entre toda la gama de AINES, comparten las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipirética, esto los convierte en pilares básicos en los tratamientos analgésicos (Garrote & Bonet 2003).

Se pueden clasificar considerando características específicas (Gómez, Santos, Doménech, Cortés & Álvarez, 2019):

Según estructura química

- Salicilatos: Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, dosdosal, acetilato de lisina.
- Pirazolonas: Fenilbutazona.

- Indolacéticos: Indometacina, tolmetin, sulindaco, acemetacina.
- Arilacéticos: Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona.
- Arilpropioónicos: Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno.
- Oxicams y análogos: Piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Fenamatos: Acido mefenámico, meclofenamato.
- Inhibidores selectivos de la COX-2: Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

Según vida media plasmática

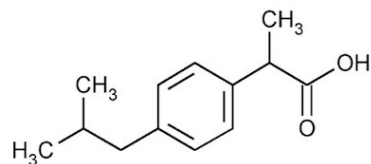
- Vida media corta (menor a 6 horas): Ácido acetilsalicílico, salsalato, acetilato de lisina, indometacina, tolmetin, diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno.
- Vida media larga (mayor a 6 horas): Diflunisal, fosofosal, fenibutazona, sulindaco, aceclofrenaco, nabumetona, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

### 4.3 Ibuprofeno

Es un AINE perteneciente al subgrupo de los derivados del ácido propiónico (naproxeno, ketoprofeno), posee una eficaz actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Es la molécula más estudiada de entre los AINE y ha sido utilizada como comparador de estudios de epidemiología moderna (Bejarano, 2006).

---

Molécula




---

Fuente: Myers, 2017

#### 4.3.1. Historia y desarrollo del ibuprofeno

En los años de 1950 se buscaba una alternativa que supliera el uso de la Aspirina. Después de 10 años de investigación Stewart Adams y su equipo integrado por John Nicholson, Colin Burrows y la compañía Boots Company; pusieron en marcha las pruebas con más de 600 compuestos médicos, el

objetivo era encontrar un fármaco que pudiera ser tolerable (British Broadcasting Corporation, 2015).

Finalmente fue desarrollado en el año 1961 en un laboratorio de análisis situado en Nottingham, Inglaterra, siendo el mismo Stewart Adams el primero en probar una dosis de ibuprofeno el cual en sus inicios de desarrollo era llamado *ácido propanoico 2-(4-sobutylphenyl)* (BBC, *Op. Cit.*).

Para el año 1974 la FDA aprueba el medicamento en Estados Unidos y es lanzado al mercado bajo el nombre Motrin. Unos años más tarde, en 1983 el ibuprofeno es aprobado para venta sin receta en Reino Unido y lanzado al mercado bajo el nombre Nurofen. En Estados Unidos la venta sin receta fue aprobada en 1984 y comercializado bajo el nombre de Advil (Rivera, 2015). Inicialmente introducido para que su venta requiriera receta, pero para la década de 1980 se convirtió en medicamento de venta libre (Myers, 2007).

Desde entonces se convirtió en la base de cualquier tratamiento contra el dolor o fiebre. A diferencia de medicamentos que necesitan ser prescritos por indicación médica, el ibuprofeno es un fármaco que está al alcance de cualquier persona sin la necesidad de una receta (Jinkinson, 2011). Se calcula que su producción es de 15000 toneladas por año y se encuentra comercialmente disponible en presentaciones de 200, 400, 800 mg, en forma de tabletas, gel y en caso de niños en suspensión (Rivera, *Op. Cit.*).

#### **4.3.2 Ibuprofeno como contaminante en México y el Mundo**

El ibuprofeno es uno de los AINE que más se comercializa, para el año 2008 en territorio mexicano el consumo de este fármaco para este período se estimó en 2,000 kg, ocupando así un lugar dentro de los 6 fármacos con más ventas ese año.

En México existen reportes de determinaciones de la presencia de productos de origen farmacéutico en cuerpos de agua, por ejemplo, en un estudio realizado en el Valle del Mezquital se encontró la presencia de residuos de naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno. De igual forma, en la ciudad de México se determinó la presencia en aguas superficiales y subterráneas de ibuprofeno junto con otros fármacos de amplio uso. Nuevamente, el ibuprofeno en conjunto con otros

fármacos fue detectados en suelo en la región de Valle de Tula. En Canadá y Europa diversos estudios han demostrado la presencia de ibuprofeno en aguas superficiales, sedimentos, agua subterránea, agua potable y agua tratada (Castro, Baños, López & Torres 2015).

#### **4.4 Determinación de fármacos en general como compuestos emergentes en agua**

Fue hasta el año de 1976 cuando se detectó por primera vez la presencia de fármacos en agua residual tratada, tuvo lugar en Estados Unidos, donde fue detectado ácido clofíbrico; el cual años más tarde, exactamente para el año de 1981, en Reino unido fue también fue detectado. A partir de 1990 la detección de fármacos en medio ambiente ha aumentado su frecuencia.

En México se han propuesto técnicas como la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas para la identificación y cuantificación de contaminantes emergentes. En la selección e implementación del método analítico a ejecutar se consideran las propiedades fisicoquímicas del compuesto. La detección puede realizarse mediante un análisis cualitativo donde se detecta la presencia de los contaminantes emergentes dependiendo del tiempo de retención, masa del ion del analito y las masas de los iones producto; cuyos factores serán característicos para cada compuesto. En la extracción de los contaminantes influirán varios factores, como lo son la polaridad de los compuestos a extraer, la capacidad del absorbente a emplear y la retención de los analitos sobre de él. La determinación se realiza con un equipo de extracción basado en un método de extracción de fase sólida, donde se hace pasar la muestra por un cartucho empacado que contienen algún adsorbente sólido (Avilés, Sánchez & Ramírez 2015).

##### **4.4.1 Cuantificación de Ibuprofeno**

Para la cuantificación de ibuprofeno y sus metabolitos se han empleado distintas técnicas; principalmente, cromatográficas, espectrofotométricas y de electroforesis capilar, dentro de las que se encuentran la cromatografía gas-líquido (GLC) , cromatografía de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés)



y electroforesis capilar con detección UV (Hassan, 2008; Lockwood & Wagner, 1982; Vu, Thi, H., Thi, D., & Nguyen, 2020).

Las técnicas comúnmente utilizadas ofrecen las ventajas de lograr límites de detección y cuantificación bajos, así como también ofrecer gran sensibilidad. A pesar de ello su ejecución representa altos costos de operación, capacitación, y de instrumentación y reactivos (Rivera, 2015).

#### **4.4.2 Sensores Químicos**

Un sensor químico puede definirse como aquel dispositivo capaz de transformar de manera rápida y continua información química en una señal analítica de utilidad. Estructuralmente y de forma básica el sensor química consta de transductor y receptor. De acuerdo con Baez, (2017) el transductor es el encargado de proporcionar un tipo de energía de salida que guarda relación con el tipo de energía de entrada, dicho de otra forma, se encarga de recibir la información química y transformarla en una señal eléctrica medible. En cuanto al receptor, éste es la parte del sensor químico que se encontrará en contacto e interactuará de manera selectiva con en analito.

#### **4.4.3 Sensores electroquímicos**

Los sensores electroquímicos ofrecen tiempos menores de detección, mejor sensibilidad en comparación con otros métodos analíticos. Un biosensor electroquímico es capaz de convertir en una señal eléctrica las modificaciones que se producen en una biomatriz como el resultado de reacciones bioquímicas. Para el diseño de un biosensor electroquímico debe existir una óptima inmovilización del componente de interés en la superficie del electrodo. Existe una tendencia de emplear nuevos materiales que permitan obtener mejoras en la selectividad y sensibilidad en la detección electroquímica. Nanomateriales como nanopartículas (metálicas o magnéticas) o nanotubos de carbono poseen distintas propiedades térmicas, mecánicas, electrónicas y biológicas que permiten mejorar el rendimiento en aplicaciones analíticas puesto que propiedades como área, rugosidad, distribución energética y electrónica

permiten mejores interacciones con compuestos químicos y biológicos (Cristea & Ciui 2021).

#### **4.4.4 Electroodos de carbón**

Debido a sus características y propiedades, los electrodos de carbón tienen distintas aplicaciones electroquímicas. El carbono y sus diferentes formas, así como los materiales derivados del mismo se caracterizan por tener buena estabilidad en medio ácido y alcalino, así como también poseer resistencia a la corrosión. Estructuras como el grafito, grafeno y nanotubos de carbón son considerados como materiales térmica y electroquímicamente estables; cada una de las formas con capacitancia, adsorción y cinética de transferencia electrónica propias. Otra de las características de gran relevancia es que el carbón tiene la capacidad de absorber gran variedad de materiales y, en electrodos puede formar enlaces covalentes con los materiales que son empleados en la modificación de las superficies de los mismos (Armendáriz, 2012; Teran, 2019).

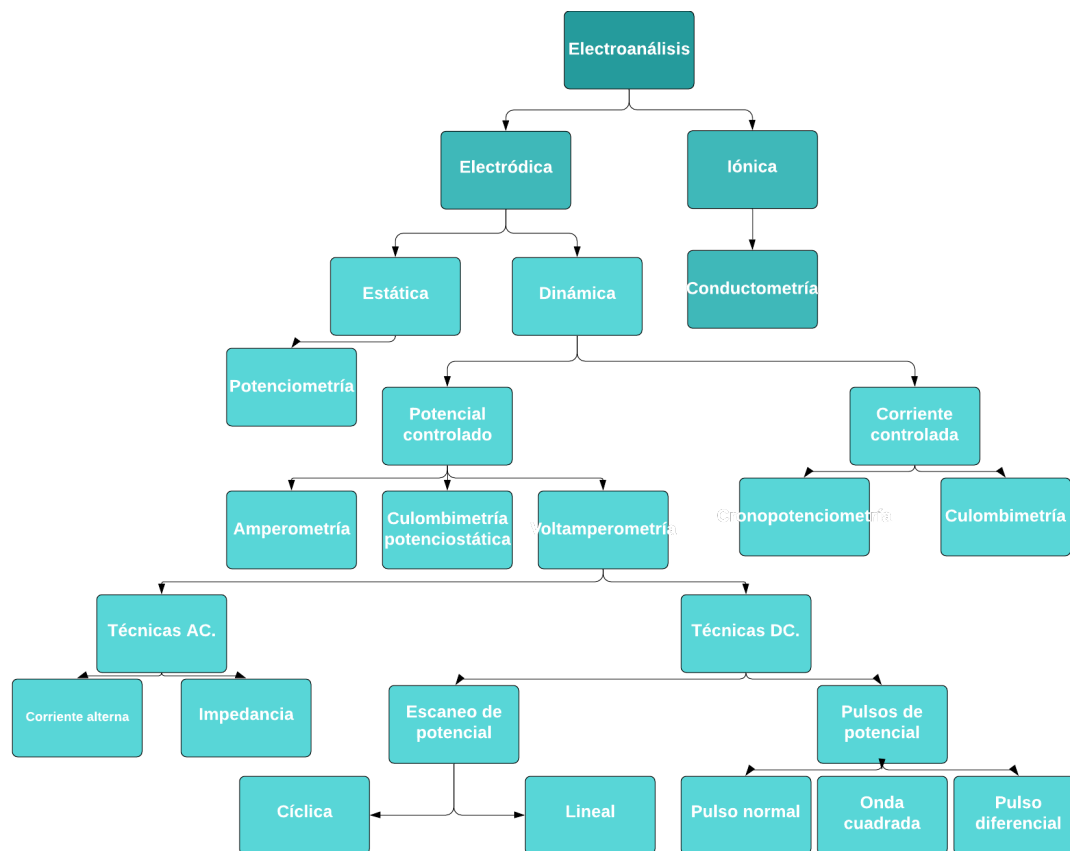
#### **4.4.5 Electroodos modificados de grafito vidriado**

El grafito es un material que puede ser empleado como soporte electrónico, esto debido a que en su estructura existen enlaces covalentes C-C que confieren buena conductividad térmica y eléctrica. Es necesario que el soporte electrónico de grafito sea pretratado; ya sea con agentes oxidantes o por oxidación química en disolución, esto con la finalidad de conferirle propiedades hidrofílicas, ya que por sí solo, el grafito posee un carácter hidrofóbico lo que imposibilita la modificación de su superficie (Armendáriz, 2012).

### **4.5 Técnicas electroquímicas**

Las técnicas electroquímicas pueden clasificarse según el carácter de la señal, tal como se muestra en la figura 1, en donde; en las técnicas estáticas como la potenciometría la variación de la corriente es igual a 0. Por otra parte, en las técnicas dinámicas la variación de la corriente difiere de 0. A su vez, éstas están divididas en técnicas basadas en corriente controlada y en potencial controlado,

donde en este último entran las técnicas voltamperométricas tales como la voltamperometría cíclica y voltamperometría de onda cuadrada (Baez, 2017).



**Figura 1:** Técnicas electroquímicas clasificadas según el carácter de la señal medida. Fuente: Báez, 2017

### 4.5.1 Voltamperometría

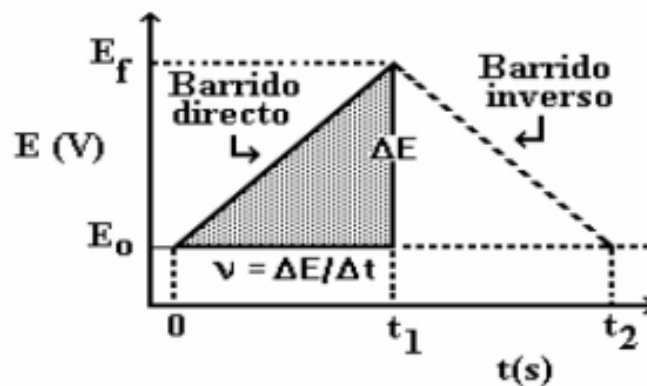
La voltamperometría o voltametría, Acevedo la define como la “técnica en la que los cambios de corriente son estudiados y se basa en la respuesta corriente-potencial de un electrodo polarizable en la solución que se analiza” (Acevedo, 2018, pp. 27-28).

La voltametría es un conjunto de técnicas electroanalíticas en las que se mide la corriente en una celda electroquímica en función de un potencial aplicado, permitiendo así obtener información de un analito en solución o electrolito. Se hace referencia a amperometría cuando la corriente monitoreada es proporcional

a la concentración de un analito a un potencial fijo (Skoog, West, Holler & Crouch 2015).

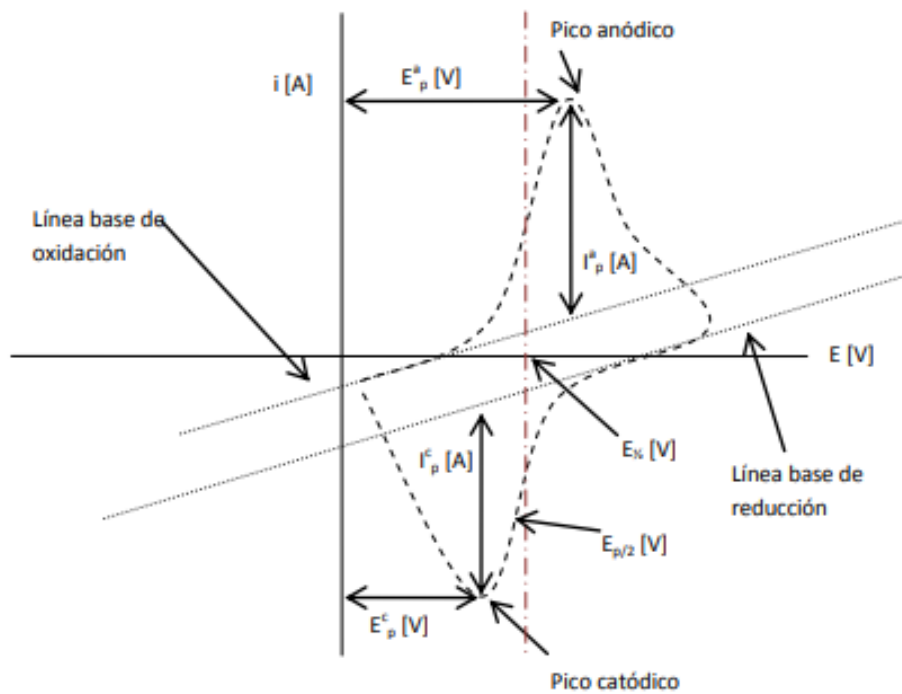
#### 4.5.2 Voltamperometría Cíclica

La técnica de voltamperometría cíclica brinda información referente al comportamiento redox del analito. Skoog, *et. al* definen que “la corriente de un pequeño electrodo estacionario en una disolución no agitada se excita por medio de una onda triangular de voltaje” (Skoog, West, Holler & Crouch 2015, pp. 637). En una señal de excitación de voltamperometría cíclica es posible observar, como se muestra en la figura 2, como el potencial varía inicialmente en  $E_0$  hasta  $E_f$ , cuando es alcanzado el extremo se da un potencial de inversión, el cual es el punto donde la dirección de barrido se revierte. El ciclo de excitación puede darse varias veces.



**Figura 2:** Señal de excitación voltamétrica cíclica. Fuente: Martínez & Hernández, 2003.

Posteriormente y en consecuencia a la señal, es posible obtener un voltamperograma cíclico, como el ejemplo mostrado en la figura 3, el cual conforme a Mendoza “se obtiene al graficar la corriente leída del potencial al potencial asociado en una curva de tiempo” (Mendoza, 2011).

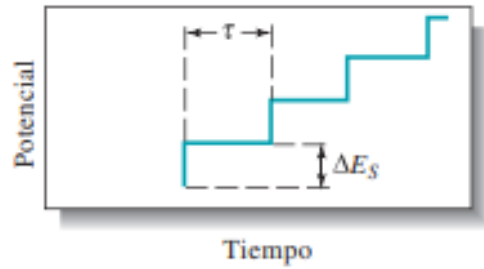


**Figura 3:** Magnitudes de un voltamperograma cíclico de acuerdo con el convenio planteado por la IUPAC. Donde  $E_p^c$  es el potencial de pico catódico,  $E_p^a$ , corresponde al potencial del pico anódico,  $I_p^c$  refiere a la intensidad de corriente de pico catódico e  $I_p^a$  que indica la intensidad de corriente de pico anódico. Fuente: Fogg & Wang, 1999.

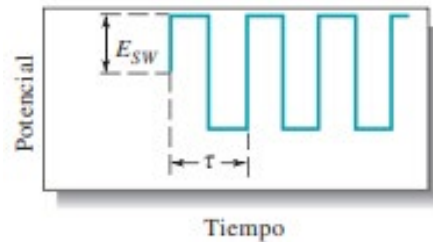
### 4.5.3 Voltamperometría de onda cuadrada

La voltamperometría de onda cuadrada es una técnica electroquímica de tipo de voltametría de pulso, que ofrece características de gran utilidad como el ser rápida y poseer alta sensibilidad (Skoog, West, Holler & Crouch 2015).

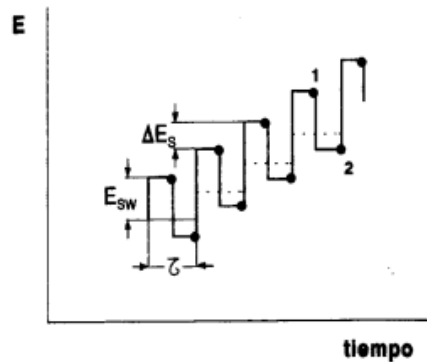
En esta técnica se aplica una señal de excitación que se compone de una onda cuadrada simétrica (figura 4) superpuesta a un potencial de escalera base (figura 5). (Acevedo, 2018).



**Figura 4:** Generación de una señal de excitación en voltametría cuadrada: Señal escalonada.  
Fuente: Skoog, *et. al.*, 2015.



**Figura 5:** Generación de una señal de excitación en voltametría cuadrada: Tren de pulsos.  
Fuente: Skoog, *et. al.*, 2015.



**Figura 6:** Programa de potencial típico de la Voltamperometría de Onda Cuadrada. Donde  $E_{sw}$  indica la amplitud de onda cuadrada,  $\Delta E_s$  es la altura de escalón o etapa de potencial y  $\tau$  es igual al periodo o tiempo de repetición del impulso. Fuente: Saurí, 2007.

Los puntos 1 y 2 de la figura 6 indican los semiciclos, directo e inverso, respectivamente, y en dichos puntos se mide la corriente una vez que finaliza cada uno de ellos. Saurí indica que “La diferencia entre los dos valores de la corriente se representa como una función del potencial aplicado y el resultado son voltamperogramas en forma de pico” (Saurí, 2007).

## **5. Objetivo general**

Fabricar electrodos modificados para la detección electroquímica de fármacos contaminantes en medio acuoso utilizando técnicas electroquímicas.

## **6. Objetivos específicos**

1. Establecer las condiciones óptimas de modificación electroquímica de un electrodo base carbono con nanopartículas metálicas y nanomateriales efectivos para detectar moléculas orgánicas.
2. Verificar la aplicabilidad de la técnica de voltamperometría cíclica para la caracterización electroquímica del electrodo modificado.
3. Optimizar condiciones de potencial de pulso y tiempo del pulso en la técnica de voltamperometría de onda cuadrada para verificar la capacidad de detección de fármacos en medio acuoso.
4. Verificar la obtención de curvas de calibración para predecir concentraciones desconocidas de fármaco en muestras acuosas con parámetros competitivos y versátiles de sensibilidad y en cuanto al límite mínimo de detección, cuantificación, exactitud y precisión.

## **7. Metas**

- Modificar electrodos tipo sensor electroquímico para realizar una curva de calibración a partir de técnicas de pulso avanzada que permita cuantificar cantidades de fármacos contaminantes en medio acuoso con exactitud, precisión y sensibilidad grado espectrométrico.
- Disponer de una metodología validada analíticamente que versátilmente cuantifique fármacos contaminantes en medio acuoso con el electrodo modificado mediante el análisis de muestras de agua.

- Disponer de datos respecto los índices de contaminantes emergentes como fármacos ibuprofeno, acetaminofeno y naproxeno en diversas muestras acuosas de Cd. Juárez.
- Reportar los resultados mediante tesis de licenciatura, simposiums y congresos.

## 8. Metodología

### *8.1 Modificación del electrodo*

#### 8.1.1 Síntesis de nanopartículas y oxidación de nanomateriales como grafeno.

Para la oxidación de grafeno se llevará a cabo el método de Hummers simplificado, que consiste en una modificación del método Hummers original empleando grafeno como base para la estructura molecular, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como medio ácido, HNO<sub>3</sub> como oxidante, agua como exfoliante, y NaOH para detener la oxidación (Kudus et al., 2020).

Condiciones para síntesis de óxido de grafeno

El tiempo de mezcla de la primera agitación se llevará a cabo en una platina (\* marca y modelo) durante dos horas a 25°C. Transcurrido este tiempo lapso, se interrumpirá la agitación, y aumentará la temperatura a 100°C añadiendo 100mL de agua (DI) durante 30 minutos. Posteriormente se reanudará la agitación durante dos horas, después de ese tiempo neutralizará la solución añadiendo NaOH (marca, o empresa) hasta alcanza un pH 7. Enjuagar 5 veces con agua (DI), y someter a filtración con el kit de filtración (marca y modelo) por 30 minutos, luego de la filtración la mezcla pasará a secado por medio de horno (marca y modelo) (grados).

#### 8.1.2 Modificación del electrodo Nanomateriales y nanopartículas metálicas o de óxidos

El electrodo de carbono vítreo ( $\varphi = 3 \text{ mm}$ ) se pulirá con paño ultrafino con alúmina (0.3  $\mu\text{m}$ ) hasta lograr un acaba espejo, se limpiará en ultrasonido



(Chicago Electronic®) con agua y etanol durante 5 minutos. Se llevará a cabo la modificación electroquímica de los mismos verificando condiciones óptimas como pH, y tipo y concentración del electrolito soporte.

Desde el punto de vista de las técnicas electroquímicas para llevar a cabo la modificación superficial del electrodo se verificará una optimización de si realizar barridos sucesivos con la técnica de voltamperometría cíclica o mediante la técnica de cronoamperometría. Todo ello efectuado a 25 °C.

## *8.2 Caracterización electroquímica y morfológica*

### 8.2.1 Evaluación preliminar mediante voltamperometría de onda cuadrada

Se realizará una prueba preliminar con el electrodo sin modificar y modificado en una disolución de buffer de acetatos 0.1 M, mediante voltamperometría cíclica para explorar la presencia de los grupos funcionales deseados o las partículas metálicas adheridas sobre la superficie de electrodo.

Posteriormente, se realizarán las mediciones asociadas a la concentración del ácido-2-(p-isobutilfenil)propiónico, o ibuprofeno mediante la técnica de voltamperometría de onda cuadrada y voltamperometría de pulso, para verificar con cuál técnica se obtienen un pico mejor definido asociado a la presencia y concentración del fármaco en cuestión.

### 8.2.2 Propiedades de interfase

Mediante espectroscopia de impedancia electroquímica (EIE) se calcularán parámetros electroquímicos para caracterizar el proceso redox:  $R_{ct}$  (resistencia a la transferencia de carga),  $\varphi$  (ángulo de fase),  $\theta$  (factor de cobertura),  $k_{app}$  (constante aparente de velocidad) y  $k^\circ$  (constante heterogénea estándar de velocidad). Se medirá con el electrodo sin modificar y modificado en una disolución 4 mM de  $K_3[Fe(CN)_6]$  y KCl 0.1 M, en un intervalo de frecuencia de 100 kHz a 0.1 Hz con una amplitud de onda alterna de 10 mV.

Posteriormente, se calculará el número de moléculas adsorbidas ( $\Gamma^*$ ) en el electrodo modificado mediante cronocoulombimetría, en una disolución 4 mM de  $K_3[Fe(CN)_6]$  y KCl 0.1 M, con un tiempo de 10 segundos a un potencial 150 mV más anódica que el potencial de pico anódico ( $E_{p_a} + 150$  mV).

### *8.3 Optimización de condiciones experimentales*

Se evaluará el efecto del electrolito soporte midiendo disoluciones de los iones de los fármacos, a detectar. Empezando con el compuesto activo del ibuprofeno. (ÁCIDO-2-(p-isobutilfenil)propiónico) en HCl,  $HNO_3$ , KCl, buffer de acetatos y buffer de ftalatos, todos a una concentración de 0.1 M. Del mismo modo, se analizará el efecto del pH del electrolito soporte elegido en un intervalo de 3 a 8. Posteriormente se realizarán mediciones en diferentes tiempos de equilibrio: 10, 20, 30, 45, 60, 90, 100 y 120 segundos. Por último, se evaluará el efecto de la frecuencia en un intervalo de 10 a 50 Hz, y ya reunidos todas las condiciones óptimas se realizó la validación analítica.

### *8.4 Validación analítica del método*

Se medirán 7 disoluciones estándares del ibuprofeno (ÁCIDO-2-(p-isobutilfenil)propiónico) y de los ingredientes activos de los fármacos acetaminofeno y naproxeno. Se construirá una curva de calibración en las siguientes concentraciones:  $2.5 \mu g L^{-1}$ ,  $5 \mu g L^{-1}$ ,  $10 \mu g L^{-1}$ ,  $15 \mu g L^{-1}$ ,  $20 \mu g L^{-1}$ ,  $25 \mu g L^{-1}$  y  $30 \mu g L^{-1}$ . Por el método de análisis de blancos se determinó el límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC). Se midió 25 veces la disolución blanco (electrolito soporte) y se realizó el cálculo con base a lo establecido por la IUPAC. Posteriormente se analizaron 2 muestras de agua potable y del grifo, y con el método de adiciones estándar se calcularon los porcentajes de recuperación (%recuperación) y desviación estándar relativa (%DER), con el propósito de conocer la precisión y exactitud del método. Finalmente se realizó un estudio de interferencia en una disolución con los siguientes iones:  $Cd^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  y  $Co^{2+}$   $10 \mu g L^{-1}$ , así como  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$  y  $F^-$  a  $100 mg L^{-1}$ .

## 9. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	Trimestre I (jun-ago) 2021	Trimestre II (sep-nov) 2021	Trimestre III (dic-feb) 2022	Trimestre IV (mar-may) 2022	Trimestre I (jun-ago) 2022	Trimestre II (sep-mar) 2022
Búsqueda bibliográfica						
Adquisición de reactivos y disolventes						
Síntesis de Nanopartículas						
<b>Modificación de superficies de electrodo</b>						
Caracterización electroquímica de superficies de electrodo						
Caracterización superficial de electrodos modificados						
<b>Evaluación preliminar para detección electroquímica de Ibuprofeno</b>						
Voltamperometría cíclica						
Voltamperometría de pulso						
Voltamperometría de onda cuadrada						
Espectroscopía de impedancia electroquímica						
<b>Optimización de parámetros:</b>						
Electrolito						
pH						
Tamaño y tiempo del pulso						
Frecuencia						
<b>Curva de calibración</b>						
Preparación de >7 soluciones estándar de cada ibuprofeno y cada fármaco						
Medición con las condiciones físicoquímicas optimizadas y electroquímicas						
Elaboración de curva de calibración						
Determinación de parámetros estadísticos						
Redacción y presentación de Trabajo en extenso Congreso Internacional						
Redacción de Reporte y Finalización del proyecto						

## 10. Instituciones, organismos o empresas de los sectores social, público o productivo participantes (Si aplica)

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, UTCJ y Empresas productivas dedicadas a evaluación ambiental de contaminantes en residuos acuosos.

## 11. Productos esperados o entregables

1. Congreso Internacional de ciencias ambientales
2. Congreso Nacional de Electroquímica
3. Congreso internacional de Electroquímica

## 12. Mecanismos de transferencia. (Si aplica)

No aplica

### **13. Contribución e impacto del proyecto**

Con los resultados de este proyecto será posible incursionar en el diseño de sensores electroquímicos de fármacos disueltos en medio acuoso. Se podrá en primer lugar medir el contenido de ibuprofeno, que aunque puede encontrarse en concentraciones bajas, supone un riesgo en términos de toxicidad y daño al ecosistema, provocando incluso cáncer. Esta detección permitirá determinar las concentraciones en las cuales estos contaminantes se encuentran en las aguas de Ciudad Juárez. De esta forma se puede advertir a los hospitales, y en general a generar industrias que puedan dedicarse a la aplicación de técnicas de remoción.

Aplicar esta técnica electroquímica representa realizar mediciones más versátiles y de menor costo que las técnicas espectroscópicas tradicionales que se utilizarían para este propósito, y que por esta misma razón, no existe un monitoreo en muchos estados de la república de estos peligrosos contaminantes. Como es sabido, de los principales problemas que caracterizan a los fármacos como contaminantes emergentes, es el hecho de que son difícilmente biodegradados y también altamente solubles, lo que los hace difícilmente removibles por métodos convencionales de tratamiento de aguas. Los resultados de este proyecto serían el punto de partida para diseñar de igual forma una metodología electroquímica para la remoción de este tipo de fármacos.

### **14. Impacto económico, social y/o ambiental en la región**

Con los resultados de este proyecto es posible ofrecer una alternativa **económica** de ahorro, puesto que se podrán evaluar contaminantes emergentes, principalmente fármacos por su latente riesgo al estar disuelto en medio acuoso. En especial ibuprofeno, acetaminofeno y naproxeno. y con calidad espectroscópica en cuanto a sensibilidad, exactitud y precisión. Estas ventajas mediante una técnica que además ofrece la versatilidad de

accesibilidad en el manejo a menor costo que otras técnicas cuya precisión es del mismo orden.

Al poder disponer de un dispositivo y una técnica que cuantifique este tipo de fármacos (contaminantes emergentes), será posible verificar si los hospitales están empleando eficazmente sus procedimientos de eliminación de residuos. Pero sobretodo, se podrá advertir a las reguladoras ambientales sobre la necesidad de implementar y aplicar metodologías sustentables para la remoción de estos contaminantes en la región, lo que repercute en un gran **impacto social y ambiental** al poder determinar las cantidades de éstos, las instancias o empresas que contaminan y que colocan en riesgo a la población de este municipio. Pero sobre todo poder participar en acciones de control y remoción, empezando por ibuprofeno, acetaminofeno y naproxeno.

## 15. Referencias

Acevedo, L.(2018). *Estudio electroquímico de electrodos de grafeno modificados y su posible aplicación como sensor electroquímico de gliadina*. (Tesis de Licenciatura), Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Armendáriz, G. (2012). *Diseño, construcción y caracterización de electrodos de grafito modificados con materiales compositos para la detección de dopamina en líquido cefalorraquídeo*. (Tesis de Maestría). Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica. CIDETEC, México.

Avilés, M., Sánchez, M., Rampirez, N. (2015). *Proyecto "Métodos Análíticos para Determinación de Compuestos Emergentes en Agua*. México: Instituto Mexicano de Tecnología del Agua.

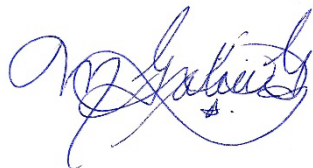
Jinkinson, B. (23 de diciembre de 2011). El ibuprofeno cumple 50 años. *BBC News Magazine*. Recuperado de: <https://n9.cl/6lago>

- Baez, M. (2017). *Integración de sensores electroquímicos basados en nanomateriales funcionales para la detección de contaminantes en aguas*. (Tesis de doctorado). Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya.
- Bejarano, P. (2006). Ibuprofeno y analgesia. *EMB*, 39-42.
- British Broadcasting Corporation. (18 de Noviembre de 2015). La resaca que llevó a descubrir el ibuprofeno, uno de los analgésicos más populares en el mundo. *BBC Mundo*.
- Castro, L., Baños, M., López, M., Torres, B. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(3), 16-40.
- Cristea, C., Ciui, B. (2021). Recent trends in electrochemical biosensors design for pharmaceutical and biomedical analysis. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 682-686.
- Divins, M. (2015). Analgésicos. *Elsevier*, 26(6), 17-21.
- Esteva, E. (2008). Analgésicos. Clasificación y uso. *Elsevier*, 68-76.
- Feier, B., Florea, A., Cristea, C., Săndulescu, R. (2018). Detección electroquímica y eliminación de productos farmacéuticos en aguas residuales. *Elsevier; ScienceDirect*, 1-11.
- Fogg, A. & Wang, J. (1999). *Terminology and convention for electrochemical stripping analysis* (Technical Report). Las Cruces, USA. International Union of Pure and Applied Chemistry.
- García, C., Gortáres, P., Drogui, P. (10 de agosto de 2011). Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción. *Revista Química Viva*, 10, 96-105.
- Garrote, A., Bonet, R. (2003). El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Educación Sanitaria*, 22(2), 56-62.

- Gómez, J., Santos, G., Doménech, R., Cortés, R., Álvarez, A. (2019). Antiinflamatorios no esteroideos. *Sociedad Valenciana de Reumatología*, 469-476.
- Hassan, W. (2008). Determination of Ibuprofen and Paracetamol in Binary Mixture Using Chemometric-Assisted Spectrophotometric Methods. *American Journal of Applied Sciences*, 1005-1012.
- Lockwood, G., Wagner, J. (1982). High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Ibuprofen and Its Major Metabolites in Biological Fluids. *Journal of Chromatography*, 232, 335-343.
- Martínez, Y., & Hernández, R. (2004). *Electroquímica: Energía y Ambiente*. 1 ed. Universidad de los Andes-VII. Escuela Venezolana para la enseñanza de la Química. Venezuela.
- Mendoza, A. (2011). *Principios de electroquímica analítica*. México: UNAM.
- Moreno, V., Martínez, J., Kravzov, J., Pérez, L., Moreno, C., Altagracia, M. (Diciembre de 2013). Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44(4), 17-29.
- Muriel, C., Santos, J. (2020). Farmacología de los Analgésicos no Opiáceos (AINEs). *IV Congreso nacional de Dolor de estudiantes de Ciencias de la Salud* (págs. 1-50). Salamanca: USAL.
- Myers, R. (2007). *The 100 Most Important Chemical Compounds*. United States of America: Greenwood Press.
- Rivera, S. (2015). *Desarrollo de Estrategias Electroquímicas para la Cuantificación de Ibuprofeno en Medio Acuoso*. (Tesis de maestría). Mineral de la Reforma; Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- Saurí, M. (2007). *Desarrollo de métodos voltamperométricos para la identificación de pigmentos en objetos artísticos y arqueológicos*. (Tesis doctoral). Universitat de Valencia: Valencia.

- Skoog, D. W. (2015). *Fundamentos de química analítica*. México: Cengage Learning.
- Teran, E. (2019). *Oxidación electroquímica de Grafito y su Aplicación como Soporte de nanopartículas de Pt para la reacción de reducción de oxígeno (RRO) en celdas de combustible*. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, México.
- Vu, H., Thi, H., Thi, L., Nguyen, H. (2020). RP-HPLC and UV Spectrophotometric Analysis of Paracetamol, Ibuprofen, and Caffeine in Solid Pharmaceutical Dosage Forms by Derivative, Fourier, and Wavelet Transforms: A comparison Study. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 3, 1-13. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/8107571>
- Weber, F. Aus der Beek, T,m Bergmann, A. (2014). *Fármacos en el medio ambiente - La perspectiva Global*. Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety. German Environment Agency.

## 16. Anexos



Dra. Mónica Galicia García  
Líder de Proyecto

Ciudad Juárez, Chihuahua a 30 de abril de 2021