



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍAS**  
**ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

---

---

---

**DESARROLLO DE UN MÉTODO DE ANÁLISIS  
VOLTAMPEROMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE  
ACETAMINOFÉN EMPLEANDO ELECTRODOS  
MODIFICADOS CON POLIPIRROL.**

TESIS QUE PRESENTA:

**Q.A JUAN MANUEL MONTIEL LEÓN**

PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE:

**MAESTRO EN QUÍMICA**

DIRECTOR:

**DR. GIAAN ARTURO ÁLVAREZ ROMERO**

CO-DIRECTOR:

**DRA. MARÍA TERESA RAMÍREZ SILVA**

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO. ENERO 2013



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

## Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

### Dirección

**M. en C. Julio César Leines Medécigo**

Director de Administración Escolar

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al Candidato a Maestro en Química, **Q. A. Juan Manuel Montiel León**, quien presenta el trabajo “**Desarrollo de un método voltamperométrico para la cuantificación de acetaminofen empleando electrodos modificados con polipirrol**”, después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: Dr. Carlos Andrés Galán Vidal (AAQ)

SECRETARIO: Dra. María Teresa Ramírez Silva (UAM-I)

VOCAL: Dr. José Antonio Rodríguez Ávila (AAQ)

SUPLENTE: Dr. Gian Arturo Álvarez Romero (AAQ)

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

“Amor, Orden y Progreso”

Mineral de la Reforma, Hgo., a 13 de diciembre de 2012

  
Dr. Orlando Ávila Pozos

Director del ICBI



Ciudad del Conocimiento Carretera Pachuca – Tulancingo

Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184

Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.

Tel: (771)7172000 ext. 2230, 2231



**Se agradece a:**

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para realizar estudios de maestría en química, número de becario 256310.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico recibido a través de los proyectos 180988 y 82932.

Laboratorio de Química Analítica de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

Laboratorio de Electroquímica del departamento de materiales de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco.

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres, por todo su apoyo y amor, sin ellos este posgrado no hubiera sido posible.*

*A mi esposa por estar siempre a mi lado y ayudarme en los momentos más difíciles.*

*A mi amigo y tutor, Dr. Gian Arturo Álvarez Romero; gracias por todo tu apoyo, tus consejos, tus conocimientos transmitidos durante la realización de este trabajo..*

*A mi codirectora, Dra. María Teresa Ramírez Silva, fue un placer y un honor trabajar con alguien tan reconocida como usted, gracias por su apoyo y conocimientos.*

*A mi comité tutorial, Dr. Carlos y Dr. José Antonio, gracias por sus comentarios, aportaciones y ayuda para poder concluir este trabajo con mejor calidad.*

*A los Drs. Manuel Palomar y Héctor Herrera por su apoyo y conocimientos para realizar el estudio de EIS.*

*A Dafne del laboratorio de Química Analítica de la UAM-I, por su apoyo y orientación.*

*Al laboratorio de Electroquímica del departamento de materiales de la UAM-A.*

# ÍNDICE

Índice de tablas	<i>i</i>
Índice de símbolos y abreviaturas	<i>ii</i>
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. ANTECEDENTES.	3
2.1 Acetaminofén (Act).	4
2.1.1 Propiedades físicas.	5
2.1.2 Propiedades químicas.	5
2.1.3 Importancia de su cuantificación.	5
2.1.4 Determinación por técnicas oficiales.	6
2.1.5 Determinación por técnicas alternativas.	6
2.2 Técnicas electroquímicas.	9
2.2.1 Voltamperometría.	9
2.2.1.1 Voltamperometría cíclica.	9
2.2.1.2 Voltamperometría de onda cuadrada.	14
2.2.2 Cronoamperometría.	15
2.2.3 Cronopotenciometría o técnicas galvanostáticas.	17
2.2.4 Espectroscopía de impedancia electroquímica.	19
2.3 Polipirrol.	24
2.3.1 Polímeros conductores.	24
2.3.2 Características generales del polipirrol.	27
3. JUSTIFICACIÓN.	30
4. OBJETIVOS.	32
4.1 Objetivo principal.	33
4.2 Objetivos específicos.	33
5. Parte experimental.	34
5.1 Equipos y reactivos.	35
5.2 Preparación del electrodo.	36
5.3 Metodología.	36
6. Resultados y discusiones.	42
6.1 Caracterización electroquímica de los sistemas.	43
6.2 Electrosíntesis de películas de polipirrol-acetaminofén.	45
6.3 Propuesta de una técnica voltamperométrica para cuantificar acetaminofén.	46
6.4 Obtención de mejores condiciones de electrosíntesis de la película de polipirrol-acetaminofén.	48
6.5 Microscopía de barrido electrónico (SEM).	50
6.6 Espectroscopía de impedancia electroquímica	51

(EIS).	
6.6.1 Análisis de las Ppy-Act sin fase de pretratamiento.	51
6.6.2 Análisis de las Ppy-Act con fase de pretratamiento.	57
6.7 Caracterización analítica.	61
6.7.1 Sensibilidad, límite de cuantificación y límite de detección.	61
6.7.2 Efecto del pH.	63
6.7.3 Efecto de interferentes.	64
6.8 Estudio en muestras reales.	65
7. Conclusiones.	66
8. Referencias.	68
9. Anexo.	72
Referencias del anexo.	79

## Índice de tablas

<b>TABLA 1</b>	Intervalo de valores empleados en cronopotenciometría para la electrosíntesis de Ppy dopado con Act.	49
<b>TABLA 2</b>	Condiciones óptimas para la electrosíntesis de Ppy-Act.	50
<b>TABLA 3</b>	Parámetros electroquímicos obtenidos para el electrodo modificado con Ppy-Act mediante el ajuste del circuito equivalente.	56
<b>TABLA 4</b>	Parámetros electroquímicos obtenidos para el electrodo modificado con Ppy-Act mediante el ajuste del circuito equivalente, aplicando pretratamiento oxidativo.	60
<b>TABLA 5</b>	Caracterización analítica del método empleando un electrodo modificado con Ppy-Act bajo las mejores condiciones de electropolimerización	62
<b>TABLA 6</b>	Corriente máxima de pico anódico a una concentración de Act $1 \times 10^{-4}$ M a diferentes pH's.	63
<b>TABLA 7</b>	Error relativo máximo de la corriente de pico anódico del Act a una concentración $1 \times 10^{-4}$ M en presencia de interferentes a concentración de $1 \times 10^{-2}$ M.	64
<b>TABLA 8</b>	Resultados obtenidos de la determinación de Act en muestras reales preparadas a una concentración de $5 \times 10^{-5}$ M de acuerdo a información del marbete. Análisis t de <i>student</i> considerando el 95% de nivel de confianza.	65

## Símbolos y abreviaturas

$A$	Área del electrodo
$Act$	Acetaminofén
$A^-$	Aniones
$A^{\cdot-}$	Radical Anión
AC	Corriente alterna
$A_{corr}$	Área corroída
An	Antraceno
$C$	Concentración del analíto en mol/L
$^{\circ}C$	Grados centígrados
$C_{bl}$	Capacitancia de la película interna
$C_c$	Capacitancia del recubrimiento
$C_{dl}$	Capacitancia de la doble capa eléctrica
$C_d$	Capacitancia
cm	Centímetros
CPE	Elemento de fase constante
$CPE_c$	Elemento de fase constante de la película del polímero
$CPE_{dl}$	Elemento de fase constante de la interface de la doble capa
$C_0$	Puntos centrales
$C_{po}$	Capacitancia de la película porosa
$D$	Coefficiente de difusión
$E$	Potencial
$E(-)$	Potencial de reducción
$E(+)$	Potencial de oxidación
EEC	Circuito eléctrico equivalente
EIS	Espectroscopía de Impedancia Electroquímica
$E_o$	Amplitud de la señal (en EIS)

$E^{\circ}$	Potencial normal del electrodo
$E_p$	Eje de potencial
$E_{pa}$	Potencial de pico anódico
$E_{pc}$	Potencial de pico catódico
$E_{p/2}$	Separación entre potenciales de los picos (conjunto reversible)
$E_{1/2}$	Potencial de media onda
$f$	Frecuencia
$F$	Constante de Faraday
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
$i$	Corriente
$i_p$	Corriente de pico
$i_{p,f}$	Corriente de pico anódico
$i_{p,r}$	Corriente de pico catódico
IR/TF	Infra Rojo/Transformada de Fourier
$(i_{corr})$	Intensidad de corriente
$J$	Densidad de corriente
$k$	Número de factores
$K$	Grados Kelvin
$k^{\circ}$	Constante heterogénea de velocidad
L	Litro (Unidad de volumen)
$L_c$	Límite de cuantificación
$L_d$	Límite de detección
$\ln$	Logaritmo natural
$m$	Sensibilidad
M	Molar
min	Minutos
mV	Milivolts
$mVs^{-1}$	Milivolts por segundo
mm	Milímetros
mA	Miliamperes

$n$	Número de electrones
$N$	Número de experimentos
No	Número de sitios activos
O	Moléculas oxidadas
OCP	Open circuit potential
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PANI	Polianilina
Ppy	Polipirrol
Py	Pirrol
Q	Constante de dimensiones $\Omega\text{cm}^2\text{s}^{-(1-n)}$
$r^2$	Coeficiente de correlación
R	Constante de los gases ideales
$R$	Moléculas reducidas.
$R_c$	Resistencia del polímero
$R_s$	Resistencia de la solución
Rad	Radianes
$R_{po}$	Resistencia de los poros
$R_{bl}$	Resistencia de la película externa
$R_{ct}$	Resistencia a la transferencia de carga
$R_s$	Resistencia de la solución
$R_p$	Resistencia a la polarización
$R^{(+)\bullet}$	Radical catiónico
s	Sensibilidad
SWV	Square Wave Voltammetry
Seg	Segundos
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
t	Tiempo
T	Temperatura absoluta
$t_{exp}$	t de student experimental
$t_{crit}$	t de student crítica
$T_d$	Tiempo de retraso

UPS	United States Pharmacopeia
$v$	Velocidad del barrido en $\text{mVs}^{-1}$
V	Volts
mV	Milivolts
VC	voltamperometría cíclica
$V^{1/2}$	raíz cuadrada de la velocidad de barrido
W	Impedancia de Warburg
x	Valores individuales de x
$y_s$	Valor de la ordenada
$y_i$	Respuesta del instrumento
$\hat{y}_i$	Puntos sobre la recta de regresión calculada correspondiente a x
z	Impedancia
z	Valor absoluto de la impedancia
z <sub>w</sub>	Impedancia de Warburg del polímero
Z <sub>imag</sub>	Impedancia imaginaria
Z <sub>real</sub>	Impedancia real
$\Delta E$	Altura del pulso
$\alpha$	Coefficiente de transferencia
$\rho$	Densidad del Ppy
$\phi$	Ángulo de desfase
$\omega$	Frecuencia radial
$\Omega$	Ohms
$\tau$	Periodo de la onda cuadrada

# 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe una gran variedad de fármacos que sirven para el control del dolor, inflamación, artritis y otros problemas músculo-esqueléticos. Entre los medicamentos de mayor consumo se encuentra el paracetamol o acetaminofén; dicho fármaco debido a su amplio uso y su gran biodisponibilidad, al ser expulsado del cuerpo humano a través de fluidos biológicos se integra a las corrientes de agua residual, ocasionando contaminación de la misma que, posteriormente pueden llegar como agua de riego a cultivos o a fuentes de agua potable.

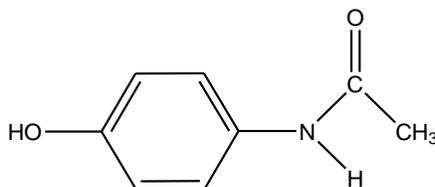
En nuestro país aún no se cuenta con metodologías oficiales que permitan determinar la concentración de acetaminofén en aguas residuales, y para el estudio de muestras farmacéuticas se utilizan las mismas metodologías de algunos países Europeos y E.U.A, quienes cuentan con métodos de determinación del activo por técnicas oficiales como HPLC y valoraciones en medio no acuoso. En la literatura se han reportado además otras técnicas como electroforesis capilar, espectroscopía visible e FTIR y métodos por técnicas electroanalíticas, siendo estas últimas muy prometedoras por sus buenos parámetros de análisis aunado a un bajo costo.

Atendiendo estas particularidades, es imperante que en México se cuente con metodologías alternativas económicas, rápidas, confiables y selectivas para la determinación y cuantificación de dicho fármaco, por lo que en el presente trabajo se tiene como objetivo establecer técnicas electroanalíticas que permitan la determinación de acetaminofén de manera sencilla, selectiva y a un bajo costo.

## 2. ANTECEDENTES

## 2.1. Acetaminofén.

El acetaminofén es una amida aromática acilada, que fue introducida por primera vez como un antipirético/analgésico por Von Mering en 1893 y ha sido usado como un analgésico para la medicación casera desde entonces. Es un tratamiento efectivo para el alivio de dolor y fiebre en adultos y niños. Es la medicina más utilizada en muchos países después del ácido acetilsalicílico. En la figura 2.1 se observa la molécula del acetaminofén (Act), también conocido como paracetamol, N-acetil-p-aminofenol o 4-acetaminofenol. Este medicamento es seguro en dosis estándar que van de 500 a 1000 mg c/6 horas en adultos<sup>1,2</sup>.



**Figura 2.1.** Molécula del acetaminofén o paracetamol.

El Paracetamol trabaja como un débil inhibidor de la prostaglandina. Esto se logra bloqueando la producción de prostaglandina, que está involucrada en la transmisión del mensaje del dolor al cerebro.<sup>3</sup>

El material de inicio para la fabricación comercial del paracetamol es el fenol, como se muestra en la figura 2.2, el cual es nitrado para dar una mezcla de orto y para nitro fenol; el isómero orto es removido por destilación por arrastre de vapor, y el grupo p-nitrofenol es reducido en p-aminofenol, después este compuesto es acetilado para obtener paracetamol.<sup>4</sup>

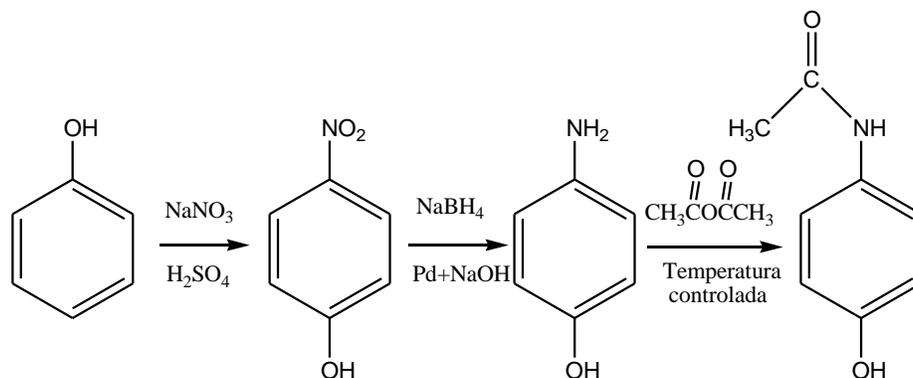


Figura 2.2. Síntesis del paracetamol.

### 2.1.1. Propiedades físicas.

El Act es un polvo blanco, inodoro y cristalino con sabor picante, soluble en agua, etanol (95%), acetona, glicerol, propilenglicol, cloroformo y metanol; es también soluble en soluciones alcalinas e insoluble en benceno y éter. Punto de fusión de 169-172°C.<sup>4</sup>

### 2.1.2. Propiedades químicas.

En cuanto a sus propiedades químicas dicho fármaco presenta un peso molecular de 151.17 g/mol, pKa de 9.5, estable en una solución acuosa a pH de 6 y con una estabilidad decreciente en ácido o condiciones alcalinas, el paracetamol es lentamente hidrolizado en ácido acético y p-aminofenol.<sup>4</sup>

### 2.1.3. Importancia de su cuantificación.

Debido a que el Act es uno de los fármacos con mayor consumo para el tratamiento de la artritis reumatoide y dolor por afección músculo esqueléticas; y aunado a que ha ido en aumento su producción por casas farmacéuticas similares y de genéricos intercambiables, es imperante llevar un buen control de calidad de este producto en los comprimidos fabricados y en residuos que van a descarga directa a las corrientes de agua residual. Existe una creciente preocupación

acerca de la disposición y distribución de agentes químicos y farmacéuticos en los mantos freáticos y eventualmente en el agua potable de las ciudades. La OMS ha propuesto lineamientos para 125 agentes químicos, de los cuales solo en Estados Unidos y en la Unión Europea se aspira a evaluar un poco más de la mitad. Preocupa que algunos de estos agentes químicos puedan actuar como disruptores endocrinológicos o tener un potencial tóxico o cancerígeno para el humano y la ecología, en cuyo impacto la mayoría de los países deberán poner más atención<sup>5</sup>.

#### **2.1.4. Determinación por técnicas oficiales.**

Actualmente en algunos países se realizan estudios y validaciones de éste fármaco por metodologías oficiales de acuerdo a la USP y a la British Pharmacopoeia. Las técnicas oficiales descritas son: la valoración directa con NaOH en metanol que presenta ciertas fallas al realizar los estudios sobre comprimidos coloreados además de ser un estudio tardado; y HPLC<sup>6</sup> de la cual la principal desventaja es el costo del equipo además del tiempo requerido para el análisis.

#### **2.1.5. Determinación por técnicas alternativas.**

Dadas las limitantes mencionadas se ha trabajado a lo largo del mundo en el desarrollo de otras metodologías alternativas para la determinación del Act, la mayoría de ellas en formulaciones farmacéuticas. Algunas reportadas en la literatura son: electroforesis capilar<sup>7</sup>, valoraciones en medio ácido<sup>8</sup>, espectrofotometría visible e FTIR<sup>9,10</sup>, que siguen manteniendo la limitante del costo de los equipos y el tiempo requerido para el análisis en el caso de las valoraciones.

Dentro de las técnicas reportadas en la literatura destacan las electroanalíticas, las cuales son más sencillas, el costo del análisis es bajo, son rápidas comparadas con otras técnicas y no requieren tratamiento previo.

Dichas técnicas se basan en el comportamiento electroquímico del Act, encontrándose desarrollos potenciométricos, amperométricos y voltamperométricos. Las últimas dos técnicas faradaicas están basadas en su rápida oxidación en un electrodo de pasta de carbón o carbón vítreo. En los estudios voltamperométricos el intervalo de potencial involucrado en este proceso es de 600 a 800 mV<sup>11</sup>.

Dentro de los trabajos reportados mediante voltamperometría para determinar Act en tabletas farmacéuticas de paracetamol se reporta el trabajo de Tungkananuruk y colaboradores<sup>12</sup>, quienes utilizan un electrodo de carbón vítreo y voltamperometría cíclica en buffer de fosfatos pH 7.0, únicamente reportando un límite de detección de  $3 \times 10^{-6}$  M en un intervalo lineal de  $3 \times 10^{-6}$  M a  $2.4 \times 10^{-4}$  M.

Entre los trabajos mediante metodologías electroanalíticas se encuentra el reportado por González y colaboradores<sup>13</sup>, quienes estudiaron la viabilidad de la detección amperométrica del Act en un biosensor a base de peroxidasa extraída del rábano. Este sensor trabaja en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la reacción enzimática está involucrada también en la oxidación del Act, y lo que se registra como respuesta es la corriente asociada a la oxidación de su producto (N-acetil-p-benzosemiquinona imina). Llegando a un límite de detección de  $3.1 \times 10^{-6}$  M en un intervalo lineal de  $1.0 \times 10^{-5}$  a  $4.9 \times 10^{-4}$  M.

Wang C y colaboradores<sup>14</sup> desarrollaron un electrodo modificado con una película de L-cisteína para la determinación electroquímica de Act, en donde se observó que su corriente máxima de onda anódica fue mayor en el electrodo con la película en un intervalo de linealidad de  $2.0 \times 10^{-7}$  a  $1.0 \times 10^{-4}$  M y un límite de

detección de  $5.0 \times 10^{-8}$  M. La aplicación de este electrodo para la determinación de Act en tabletas de medicamentos y orina humana resulta confiable aunque no se probó su utilidad en muestras más complejas.

Otro método electroanalítico fue desarrollado por trabajo Ensafi<sup>15</sup> y colaboradores, quienes utilizaron electrodos de pasta modificados con nanotubos de carbón en multicapas y un derivado de la dopamina, el N-(3,4- dihidroxifenetil)-3,5-dinitrobenzamida en la determinación de Act. La corriente de los picos anódicos obtenidos por voltamperometría diferencial de pulsos del Act se incrementó linealmente con su concentración en un rango de  $5 \times 10^{-7}$  a  $2 \times 10^{-5}$  M con un límite de detección de  $1 \times 10^{-5}$  M.

Siguiendo la estrategia mediante electrodos modificados, Li M y colaboradores<sup>16</sup>, propusieron la modificación de un electrodo de carbón vítreo con polianilina y nanotubos de carbón (PANI-MWCNTs) para el estudio del comportamiento electroquímico del Act empleando la voltamperometría cíclica, cronocoulombimetría de potencial simple y voltamperometría de onda cuadrada (SWV). Los resultados mostraron que dichos electrodos presentan excelentes efectos de electrocatálisis en la reducción-oxidación del Act en un intervalo lineal de  $1 \times 10^{-6}$  a  $1 \times 10^{-4}$  M y a pesar de que presenta un límite de detección de  $2.5 \times 10^{-7}$  M este método no fue probado en presencia de interferentes.

Wei L y colaboradores<sup>17</sup> reportan un electrodo basado en impresión molecular mediante películas delgadas de  $\text{TiO}_2$ . Los resultados muestran que el Act es grabado en la película en presencia de p-tert-butilcalix-areno como monómero funcional, y puede ser removido completamente por lavado con etanol. El intervalo lineal en el cuál el Act es determinado fue de  $5 \times 10^{-6}$  a  $8 \times 10^{-5}$  M con un límite de detección de  $2 \times 10^{-7}$  M, aunque el método no fue probado en presencia de interferentes, deja la ventana abierta a la investigación mediante el uso de impresión molecular como técnica de reconocimiento.

Como se ha discutido en general las técnicas que se han descritos requieren de potenciales muy anódicos para la cuantificación de paracetamol, lo que hace más factible que aumenten las interferencias en la medida analítica, esto último debe resolverse si se quiere explotar todas las ventajas que ofrecen las técnicas electroanalíticas. En las siguientes secciones se analizaran a fondo los principios de las técnicas electroanalíticas propuestas usadas en este trabajo, además de las características de electrosíntesis del polipirrol como material para modificar electrodos, de forma que al final podamos establecer una estrategia que permita resolver el problema de los interferentes.

## **2.2. Técnicas electroquímicas<sup>18, 19</sup>.**

Las técnicas electroquímicas son una de las ramas principales de la química analítica, donde se hace uso de mediciones eléctricas (corriente, potencial o carga) con fines analíticos. Las técnicas que destacan son las potenciométricas y las voltamperométricas.

Algunas de las técnicas más utilizadas son descritas a continuación.

### **2.2.1. Voltamperometría.**

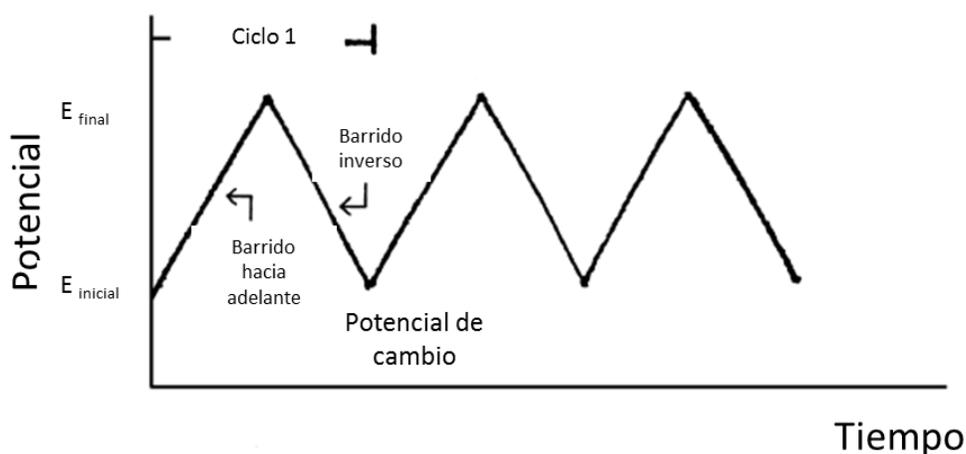
La voltamperometría es por mucho la técnica electroquímica más utilizada en los análisis farmacéuticos. En general, los activos farmacéuticos son rápidamente oxidados o reducidos en el electrodo de trabajo debido a las propiedades de sus grupos funcionales.

#### **2.2.1.1. Voltamperometría cíclica.**

Mediante voltamperometría cíclica se puede adquirir información cualitativa de las reacciones electroquímicas, como lo es la termodinámica de los procesos redox, la cinética de las reacciones por transferencia de electrones y el conjunto de los

procesos por reacciones químicas y adsorción. La voltamperometría cíclica es a menudo el primer experimento realizado en un estudio electroanalítico. En particular, ofrece una ubicación rápida de los potenciales redox de las especies electroactivas, así como una evaluación del efecto del medio en dichos procesos.

Ésta técnica consiste en aplicar un barrido lineal de potencial en un electrodo de trabajo usando un potencial en forma triangular (ver figura 2.3). Durante el barrido de potencial se realizan mediciones de la corriente generada de acuerdo al potencial aplicado. Un ejemplo del gráfico resultante de corriente contra potencial es denominado voltamperograma cíclico es presentado en la figura 2.3.



**Figura 2.3.** Señal de excitación potencial-tiempo en un experimento de Voltamperometría cíclica.

En el ejemplo de la figura 2.4 se ilustra la respuesta esperada de un par redox reversible durante un ciclo simple de barrido de potencial. Se asume que solo la forma reducida  $R$  está presente inicialmente. Entonces, un barrido de potencial positivo es seleccionado para la primera mitad de ciclo, empezando desde un valor donde no ocurre la oxidación. Así como el potencial aplicado enfoca el  $E^0$  característico para el proceso redox, la corriente anódica empieza a incrementar, hasta que un pico es alcanzado. Después de cruzar la región de potencial en el cual el proceso de oxidación se lleva a cabo (al menos  $90/n$  mV más allá del pico), la dirección del barrido de potencial es invertido. Durante el barrido inverso, las

moléculas *O* (generadas en la mitad del ciclo anódico, y acumuladas cerca de la superficie) son reducidas a *R* y un pico catódico es el resultado.

Los picos característicos de un voltamperograma cíclico son ocasionados por la formación de una capa de difusión cerca de la superficie del electrodo.

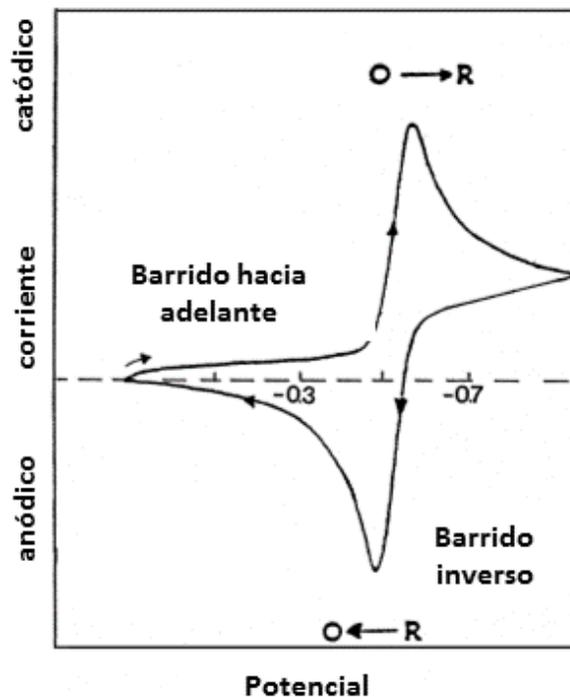


Figura 2.4. Voltamperograma cíclico de un proceso redox reversible  $O + ne^- = R$ .

**Sistemas reversibles.** Un sistema reversible es aquel en donde es posible oxidar a la especie *R* mediante un barrido en sentido anódico y con un barrido de potencial en sentido inverso regresar la especie *R* a su estado oxidado. Para un proceso de este tipo, la corriente de pico (a 25°C) está dada por la ecuación de Randles-Sevcik:

$$i_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} A C D^{1/2} v^{1/2} \dots\dots\dots(1)$$

Donde *n* es el número de electrones, *A* es el área del electrodo (en cm<sup>2</sup>), *C* es la concentración (en mol cm<sup>-3</sup>), *D* es el coeficiente de difusión (en cm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>), y *v* es la

velocidad de barrido (en  $\text{mV s}^{-1}$ ). En consecuencia, la corriente es directamente proporcional a la concentración y decrece con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido. La proporción de la corriente de los picos anódico y catódico,  $i_{p,a}/i_{p,c}$ , es la unidad para un conjunto simple reversible.

La posición de los picos en el eje de potencial ( $E_p$ ) está relacionado con el potencial formal del proceso redox. El potencial formal para un conjunto reversible es centrado entre  $E_{p,a}$  y  $E_{p,c}$ :

$$E^0 = \frac{E_{p,a} + E_{p,c}}{2} \dots\dots\dots(2)$$

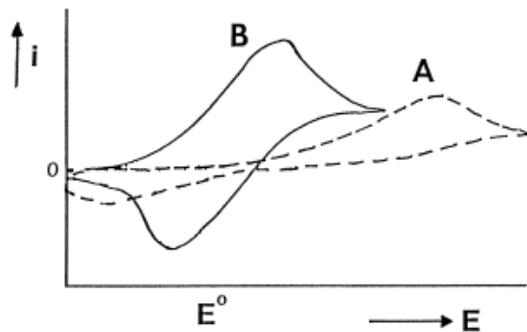
La separación entre los potenciales de los picos (para un conjunto reversible) está dado por:

$$E_{p/2} = E_{1/2} \pm \frac{0.059}{n} V \dots\dots\dots(3)$$

**Sistemas irreversibles y quasi-reversibles.** Para procesos irreversibles (estos con intercambio lento de electrones), los picos individuales son reducidos en tamaño y amplia separación (figura 2.5, curva A). Los sistemas totalmente irreversibles son caracterizados por un cambio en el potencial del pico con la velocidad de barrido:

$$E_p = E^0 - \frac{RT}{\alpha n_a F} \left[ 0.78 - \ln \frac{k^0}{D^{1/2}} + \ln \left( \frac{\alpha n_a F v}{RT} \right)^{1/2} \right] \dots\dots\dots(4)$$

Donde  $\alpha$  es el coeficiente de transferencia y  $n_a$  es el número de electrones involucrado en el paso de transferencia de carga. Así,  $E_p$  ocurre a un potencial más alto que  $E^0$ , con el sobrepotencial de activación relacionado a las constantes heterogéneas de velocidad  $k^0$  y  $\alpha$ . Independiente del valor de  $k^0$ , cada desplazamiento de pico puede ser compensado por un cambio apropiado en la velocidad de barrido. El potencial de pico y potencial de medio pico (a  $25^\circ\text{C}$ ) diferirán por  $48/\alpha n$  mV. Por lo tanto, el voltamperograma se vuelve más alargado cuando  $\alpha n$  decrece.



**Figura 2.5.** Voltamperograma cíclico para procesos redox irreversibles (curva A) y quasi-reversible (curva B).

La corriente de pico, está dada por:

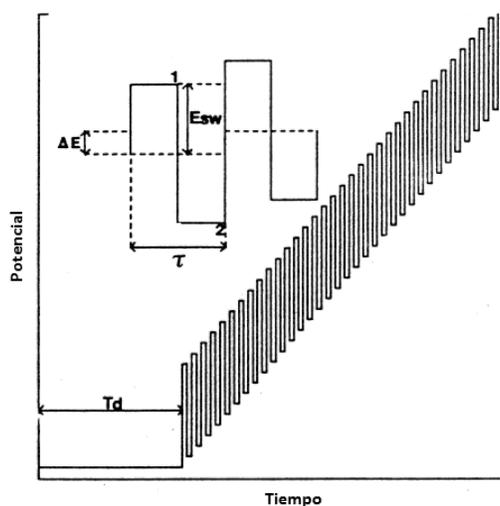
$$i_p = (2.99 \times 10^5) n (cn_a)^{1/2} ACD^{1/2} v^{1/2} \dots\dots\dots (5)$$

Aún permanece proporcional a la concentración, pero será de menor altura (dependiendo del valor de  $\alpha$ ). Asumiendo un valor de 0.5, la proporción de la corriente de los picos reversible a irreversible es 1.27 (por ejemplo, la corriente de un pico en un proceso irreversible es el 80% de la de un pico reversible).

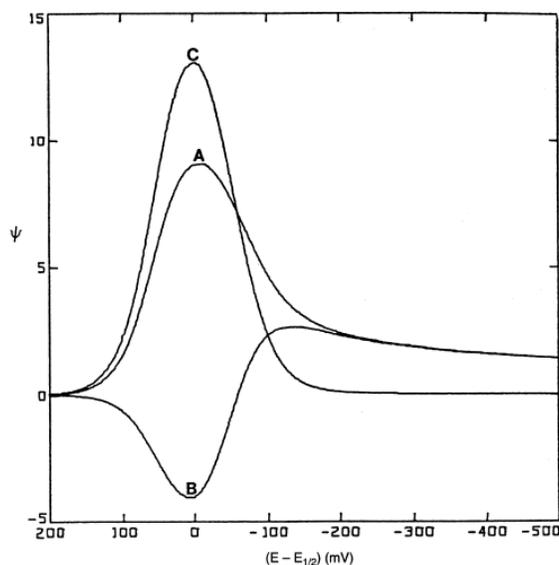
Para sistemas quasi-reversibles (con  $10^{-1} > k^0 > 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ ) la corriente es controlada por la transferencia de carga y transporte de masa. Un voltamperograma cíclico es una función de  $k^0 / \sqrt{\pi a D}$  (donde  $a = nFv/RT$ ). Como  $k^0 / \sqrt{\pi a D}$  incrementa, el proceso enfoca el caso reversible. Para valores pequeños de  $k^0 / \sqrt{\pi a D}$  (por ejemplo, a una  $v$  muy rápida) el sistema exhibe un comportamiento irreversible. Sobre todo, los voltamperogramas de un sistema quasi-reversible son más alargados y exhiben una gran separación de los potenciales de pico comparados con los de un sistema reversible (Figura 2.5, curva B).

### 2.2.1.2. Voltamperometría de onda cuadrada.

La voltamperometría de onda cuadrada es una técnica diferencial de gran amplitud en la cual la forma de la onda es una onda cuadrada simétrica, superpuesta a una base de potencial escalonado que es aplicado al electrodo de trabajo (figura 2.6). La corriente es censada dos veces durante cada ciclo de onda cuadrada, una vez que llega al final del pulso inicial ( $t_1$ ) y una vez que llega al final del segundo pulso ( $t_2$ ). La diferencia entre las dos mediciones es graficada contra la base de potencial escalonado. Un diagrama adimensional de corriente teórica inicial, final y la diferencia de ambas es dada en la figura 2.7 para un sistema redox rápido. El voltamperograma con forma de pico resultante es simétrico en el potencial de media onda, y la corriente de pico es proporcional a la concentración. También tiene una excelente sensibilidad por el hecho de que la corriente neta es más grande que cualquiera de los otros componentes (inicial, final), la sensibilidad es mayor que en la polarografía diferencial de pulso (en la cual la corriente catódica o final no es usada). Una comparación de voltamperometrías de onda cuadrada y diferencial de pulso para casos reversibles e irreversibles indica que las corrientes en la onda cuadrada son 4 y 3.3 veces más grandes, respectivamente, que la respuesta de su análogo diferencial de pulso.



**Figura 2.6.** La forma de onda cuadrada muestra la amplitud  $E_{sw}$ ; altura pulso  $\Delta E$ ; periodo de onda cuadrada  $\tau$ ; tiempo de retraso,  $T_d$ ; y el número de veces que es medida la corriente, 1 y 2.



**Figura 2.7.** Voltamperometría de onda cuadrada para transferencia reversible de electrones. Curva A: Pulso anódico, Curva B: pulso catódico, Curva C: corriente neta.

La mayor ventaja de la voltamperometría de onda cuadrada es su rapidez. Una velocidad de barrido efectiva esta dada por  $f$  y  $\Delta E_s$ . El término  $f$  es la frecuencia de la onda cuadrada (en Hz) y  $\Delta E_s$  es la altura del pulso. Frecuencias de 1 a 100 ciclos por segundo permiten usar barridos de potencial extremadamente rápidos. Por ejemplo, si  $\Delta E_s = 10$  mV y  $f = 50$  Hz, entonces el barrido de potencial efectivo es  $0.5 \text{ V s}^{-1}$ . Como resultado, el tiempo de análisis es reducido drásticamente, y un análisis completo puede ser llevado en segundos, en comparación con los 2-3 minutos de la voltamperometría diferencial de pulso. La velocidad inherente de la voltamperometría de onda cuadrada puede incrementar enormemente el muestreo en operaciones analíticas, en lotes y en flujo.

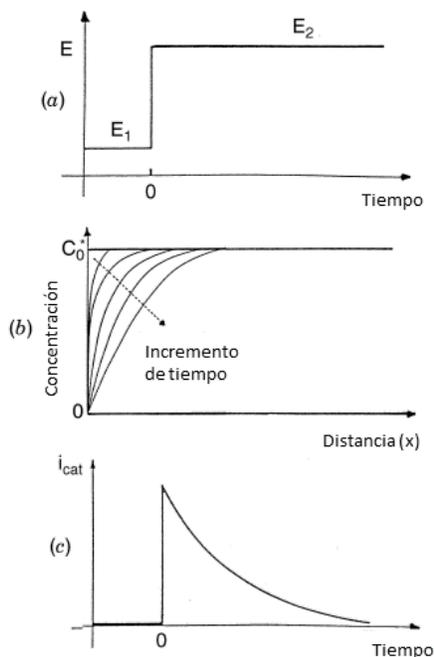
### 2.2.2. Cronoamperometría.

Dentro de los métodos amperométricos destaca la cronoamperometría que involucra pulsos de potencial sobre el electrodo de trabajo desde un valor en donde no ocurre ningún proceso faradaico a un potencial en donde la concentración superficial de las especies electroactivas es efectivamente cero. En la figura 2.8 pueden observarse las diferentes representaciones

cronoamperométricas para una solución sin agitación y un electrodo de trabajo estacionario, donde se monitorea la dependencia resultante de corriente-tiempo, el transporte de masa bajo esas condiciones es únicamente por difusión, la curva de corriente-tiempo refleja el cambio del gradiente de concentración en la vecindad de la superficie. Esto involucra una expansión gradual de la capa de difusión asociada con el agotamiento del reactante, y por lo tanto decrece la pendiente en el perfil de concentración conforme el tiempo transcurre. En consecuencia, la corriente (en un electrodo plano) decae con el tiempo, dada por la ecuación de Cottrell:

$$i(t) = \frac{nFACD^{1/2}}{\pi^{1/2}t^{1/2}} = kt^{-1/2} \dots\dots\dots (6)$$

Cuando  $it^{1/2}$  es constante por lo general se tiene un estado llamado “comportamiento Cottrell”. En el último caso, una corriente independiente del tiempo (proporcional a la concentración) es obtenida para  $t > 0.1$  s debido a una gran contribución de la difusión radial. Se aplican consideraciones similares a electrodos esféricos cuya respuesta de corriente sigue un pulso de potencial que contiene términos dependientes e independientes del tiempo, y para valores pequeños de  $t$  ( $t < 50$ ms) la señal cronoamperométrica contiene contribuciones de fondo (asociada con las reacciones redox superficiales) que son comunes en experimentos cronoamperométricos.



**Figura 2.8.** Experimento cronoamperométrico (a) forma potencial-tiempo; (b) cambio del perfil de concentración con el tiempo; (c) respuesta resultante de corriente-tiempo.

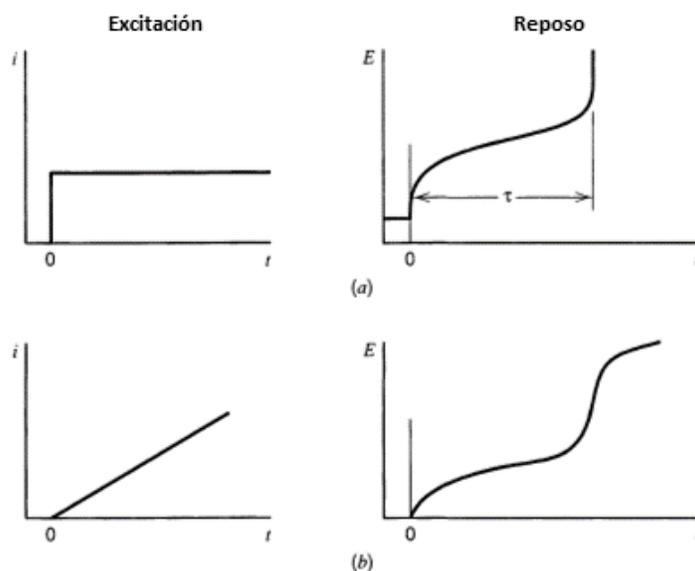
### 2.2.3. Cronopotenciometría o técnicas galvanostáticas.

En las técnicas descritas en las secciones anteriores el potencial es controlado para obtener una respuesta en términos de corriente, pero en el caso de la cronopotenciometría los experimentos son llevados a cabo aplicando una corriente controlada entre el electrodo de trabajo y el auxiliar por medio de un galvanostato, y la señal de respuesta es el potencial entre ambos electrodos.

En la figura 2.9 se ilustran diferentes tipos de técnicas a corriente controlada. Es necesario considerar en primer lugar la *cronopotenciometría a corriente constante* (figura 2.9 a) en el ejemplo de un sistema con antraceno ( $An$ ). La corriente estable  $i$ , aplicada a un electrodo causa la reducción del antraceno en un rango constante del radical anión,  $An^{\cdot-}$ . El potencial del electrodo se mueve a valores característicos de ese par y varía con el tiempo como  $An/An^{\cdot-}$ , la proporción de concentraciones cambia en la superficie del electrodo. El proceso puede ser observado como una titulación de antraceno en la vecindad del electrodo por el

flujo continuo de electrones, resultando una curva de E-t como el obtenido en una titulación potenciométrica. Eventualmente, después de que la concentración de antraceno cae hasta cero en la superficie del electrodo, el flujo de antraceno en la superficie es insuficiente para aceptar todos los electrones que son forzados a atravesar la interface electrodo-solución. El potencial del electrodo cambia rápidamente hacia valores más negativos hasta que una nueva reducción puede comenzar. Al tiempo posterior a la aplicación de una corriente constante, cuando esta transición de potencial ocurre, es llamado el tiempo de transición,  $\tau$ ; y está relacionado con la concentración y el coeficiente de difusión, el cual es el análogo cronopotenciométrico del pico o corriente límite en experimentos de potencial controlado. La forma y localización de la curva de E-t está gobernada por la reversibilidad.

En lugar de una corriente constante, puede ser aplicada una corriente que varíe como una función del tiempo ( $i = \beta t$ ) en una rampa de corriente (Figura 2.9 b). Aunque esta técnica es llamada *cronopotenciometría a corriente programada*, puede ser tratada teóricamente con poca dificultad.



**Figura 2.9.** (a) Cronopotenciometría de corriente constante, (b) Cronopotenciometría con incremento lineal en la corriente.

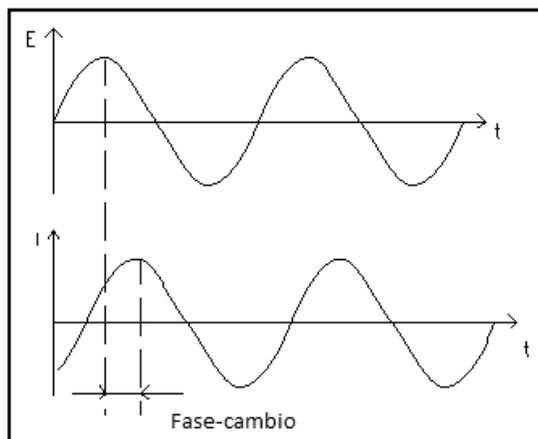
### 2.2.4. Espectroscopia de impedancia electroquímica.

La espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) tiene como base la aplicación de un voltaje AC o corriente sinusoidal con una baja amplitud en un cierto intervalo de frecuencia, la corriente o el voltaje responde al sistema con la misma frecuencia e intensidad pero con un cierto ángulo de desfase ( $\phi$ ). En la figura 2.10 se observa dicho comportamiento, en el cuál el potencial sinusoidal se expresa como función del tiempo (ecuación 7), donde  $E(t)$ ,  $E_0$  y  $\omega$  son el potencial al tiempo  $t$ , la amplitud de la señal y la frecuencia radial, respectivamente, la corriente de la respuesta está representada por la ecuación 8. El cálculo de la impedancia del sistema está dado por la relación entre ambas ecuaciones. La impedancia ( $z$ ) es la relación del voltaje aplicado entre la corriente, la cual representa la oposición al flujo de electrones o de la corriente en un circuito debido a la presencia de resistores, capacitores e inductores (ecuación 9).<sup>20, 21</sup>

$$E(t) = E_0 \cos(\omega t) \dots\dots\dots (7)$$

$$I(t) = I_0 \cos(\omega t + \phi) \dots\dots\dots (8)$$

$$Z = \frac{E(t)}{I(t)} = \frac{E_0 \cos(\omega t)}{I_0 \cos(\omega t - \phi)} = Z_0 \frac{\cos(\omega t)}{\cos(\omega t - \phi)} \dots\dots\dots (9)$$



**Figura 2.10.** Respuesta sinusoidal de la corriente resultante al aplicarse un voltaje determinado.

La impedancia puede expresarse como un número complejo, donde la resistencia es la componente real y la reactancia capacitiva es la componente imaginaria. Esto se expresa de la siguiente manera (ecuación 10)

$$Z(j\omega) = Z_{real} + jZ_{imag} \dots\dots\dots (10)$$

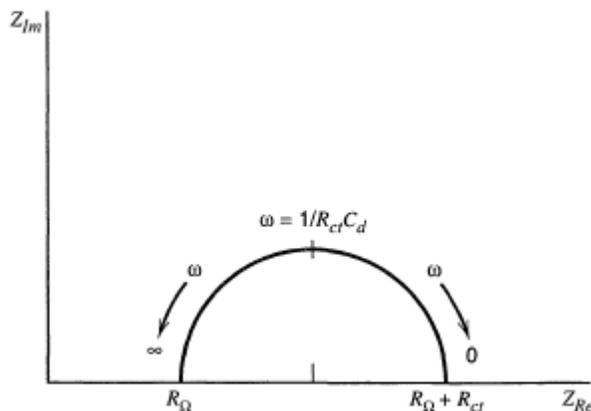
Y su magnitud absoluta está dada por la siguiente ecuación:

$$|Z| = \sqrt{Z_{real}^2 + Z_{imag}^2} \dots\dots\dots (11)$$

El ángulo de fase está definido por la relación:

$$\tan \theta = \frac{Z_{imag}}{Z_{real}} \dots\dots\dots (12)$$

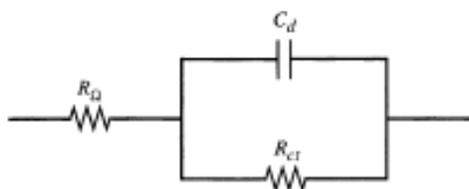
Por lo tanto al graficar  $Z_{img}$  vs.  $Z_{real}$  como se observa en la figura 2.11, resulta en un gráfico circular centrado en  $Z_{real} = R_{\Omega} + R_{ct}/2$  y  $Z_{imag} = 0$  con un radio de  $R_{ct}/2$ , el cuál es llamado diagrama de Nyquist.



**Figura 2.11.** Gráfico de impedancia para el circuito equivalente.

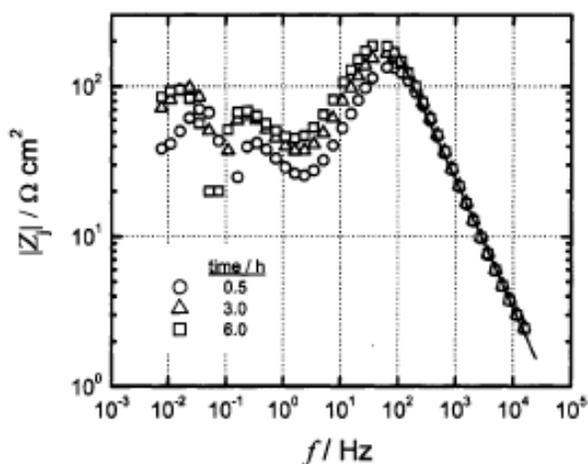
Las características generales de los gráficos son fácilmente interpretadas. El componente imaginario de la impedancia en el circuito de la figura 2.12 viene únicamente de la capacitancia ( $C_d$ ) y su contribución cae a cero a altas

frecuencias, porque eso no ofrece impedancia. Toda la corriente es corriente de carga, y la única impedancia que se observa es la resistencia óhmica. Como la frecuencia cae, la impedancia finita de  $C_d$  se manifiesta así misma como una  $Z_{imag}$  significativa. A frecuencias muy bajas, la capacitancia  $C_d$  ofrece una alta impedancia; por lo tanto el flujo de corriente pasa en su mayoría a través de  $R_{ct}$  y  $R_\Omega$ , por lo que el componente imaginario de la impedancia cae de nuevo.



**Figura 2.12.** Circuito equivalente para un sistema donde la impedancia de Warburg no es importante.

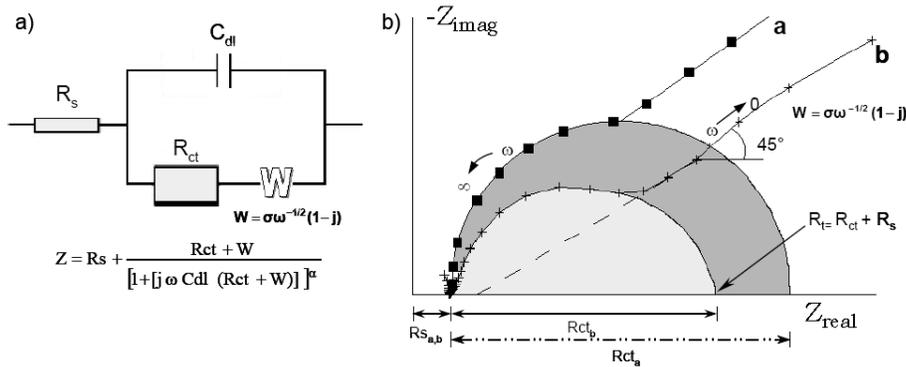
Debido a que los diagramas de Nyquist no ofrecen información exacta de la frecuencia son utilizados los gráficos de Bode los cuáles se representan en  $\log f$  contra  $|Z|$  y el ángulo de fase  $\emptyset$ ; otra posibilidad es graficar la parte imaginaria de la impedancia ( $-Z_{imag}$ ) contra el logaritmo de la frecuencia ( $\log f$ ) como se muestra en la figura 2.13.



**Figura 2.13.** Representaciones gráficas de impedancia.

Un modelo de representación de estos sistemas son los circuitos equivalentes de Randles, el cuál puede observarse en la figura 2.14 y reproduce bastante bien la respuesta de un simple proceso de transferencia de carga con difusión de los productos o reactantes o ambos a través de la interfase de la doble capa electroquímica, donde  $R_{ct}$  representa la resistencia a la transferencia de carga que es inversamente proporcional a la densidad de corriente ( $j_{corr}$ ) conectada en paralelo con la capacitancia de la doble capa electroquímica ( $C_{dl}$ ),  $R_s$ , es la resistencia de la solución, la cual contiene todas las resistencias óhmicas del sistema (resistencia del electrolito, resistencia de la superficie, resistencia de las conexiones, etc.) y  $z_W$  es la impedancia de Warburg (ecuación 13).

$$W = \sigma \omega^{-1/2} (1 - j) \dots \dots \dots (13)$$



**Figura 2.14.** Circuito equivalente de Randles (a) y su respuesta en el plano complejo (b) para un proceso de corrosión controlado por transferencia de carga o difusión.

La difusión electroquímica crea una impedancia conocida como impedancia de Warburg. Esta impedancia depende de la frecuencia y del potencial de perturbación. A baja frecuencia la impedancia Warburg es grande, pues los reactantes pueden desplazarse lejos.<sup>21</sup> La ecuación 14 representa la impedancia Warburg infinita, donde  $1/ Y_0$  es la impedancia cuando  $w=1 \text{ rads s}^{-1} \sim 0.16 \text{ Hz}$ . La

impedancia Warburg infinita, es sólo válida cuando la capa de difusión es de espesor infinito. Como este no es siempre el caso, es decir, si la capa de difusión está limitada, la impedancia a bajas frecuencias no obedece la ecuación anterior, y suelen utilizarse el Warburg finito y el Warburg poroso. El elemento Warburg finito (ec. 15) describe un proceso a través de un medio donde una de las fronteras obstruye las especies en difusión. El elemento Warburg poroso (ec. 16) describe la difusión en un medio donde una de sus fronteras impone un valor fijo de concentración a las especies en difusión.<sup>22</sup>

$$Z = \frac{1}{Y_0 \sqrt{j\omega}} \dots \dots \dots (14)$$

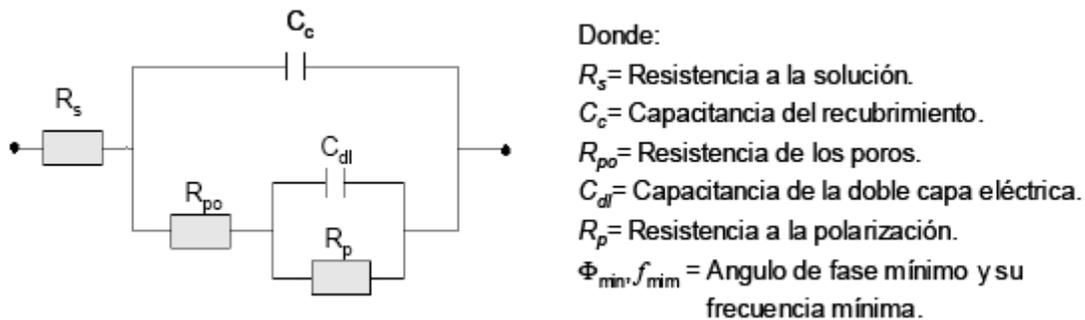
$$Z_0 = \frac{1}{Y_0 \sqrt{j\omega}} \coth B \sqrt{j\omega} \dots \dots \dots (15)$$

$$Z_T = \frac{1}{Y_0 \sqrt{j\omega}} \tanh B \sqrt{j\omega} \dots \dots \dots (16)$$

El elemento de fase constante (CPE), es un elemento que surgió como respuesta a la desviación respecto del comportamiento capacitivo ideal, de los sistemas reales. Esta expresión matemática, se muestra en la ec. 17, y se observa que el condensador es un elemento de fase constante cuando  $n=1$  al igual que el Warburg infinito cuando  $n= \frac{1}{2}$ . Para la mayoría de metales reales y electrodos sólidos se tiene  $0.9 < n < 1$ , y el CPE asemeja a un condensador, aunque el ángulo de desfase es algo menor que  $-90^\circ$  a todas las frecuencias, y  $C_0$  es la capacitancia cuando  $\omega = 1 \text{ rad s}^{-1}$ , sólo en este rango de valores.<sup>23</sup>

$$Z_{CPE} = \frac{1}{C_0 (j\omega)^n} \dots \dots \dots (17)$$

Cuando se tiene una pintura o un polímero expuesto a un ambiente corrosivo la mayoría de los investigadores concuerdan con la aplicación de un circuito equivalente como el de la figura 2.15.



**Figura 2.15.** Diagrama típico de EIS y su respectivo circuito equivalente (EEC) para un polímero.

Los cambios en la capacitancia  $C_c$  con respecto al tiempo de inmersión indican un mecanismo de adsorción de las moléculas de agua en el recubrimiento,  $R_{po}$  “resistencia de los poros” da información concerniente a la degradación de las propiedades protectoras del recubrimiento. Para el caso de una película homogénea sin defectos,  $R_{po}$  es aproximadamente de  $10^8 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y el espectro de impedancia muestra una constante de tiempo en todo el intervalo de frecuencia, pero la presencia de defectos deterioran las propiedades protectoras del recubrimiento y los diagramas de impedancia presentan dos constantes de tiempo con un mínimo en el ángulo de fase ( $\phi_{min}$ ) a frecuencias intermedias que indican la degradación del recubrimiento en función del tiempo de inmersión ( $R_{po} < 10^3 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ). También se observa en estos diagramas que una segunda constante ( $C_{dl}$ ) es más evidente conforme avanza el tiempo y la  $R_p$  disminuye a medida que incrementa el área corroída,  $A_{corr}$ .<sup>24</sup>

## 2.3. Polipirrol.

### 2.3.1. Polímeros conductores.

Durante los últimos años de investigación se han desarrollado dos tipos de materiales conductores electrónicos con matriz polimérica, los conductores

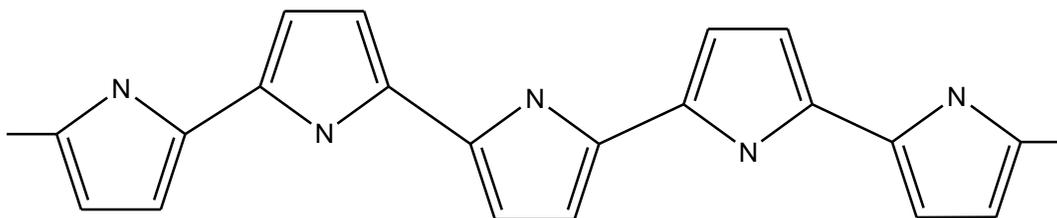
extrínsecos y los intrínsecos. Los conductores extrínsecos con matriz polimérica con materiales compuestos están formados por un polímero, generalmente termoplástico, y una carga: negro de humo, polvo metálico, hilos metálicos, etc. Por encima de la concentración de percolación los caminos conductores existentes a lo largo del material confieren conductividad electrónica. La matriz polimérica permite procesar al material en operaciones industriales para conseguir distintos tipos de productos y acabados.

Los conductores intrínsecos son materiales poliméricos cuyas moléculas son capaces de conducir la electricidad y desde el primer reporte de conductividad eléctrica en un polímero conjugado (poliacetileno) en 1977 por Shirakawa, Heeger y MacDiarmid<sup>25</sup>, el campo de los polímeros conductores ha atraído el interés de miles de investigadores.

La posibilidad de combinación de las propiedades de los polímeros orgánicos y las propiedades de semiconductores ha sido la principal ventana de oportunidad para varias aplicaciones, incluyendo recubrimientos antiestáticos y anticorrosivos, sensores, baterías y súper capacitores, luz emitida por diodos (LEDs), etc. Los polímeros conductores pueden ser preparados por vía química o polimerización electroquímica; de las cuales la última es la generalmente preferida ya que provee un mejor control de películas delgadas y morfología, además de polímeros más limpios comparados con la oxidación química.

Las técnicas más utilizadas para lograr la electropolimerización son: la potenciostática (potencial constante), galvanostática (corriente constante) y potenciodinámica (barrido de potencial, ej. voltamperometría cíclica). La conductividad eléctrica es lograda en una película de un polímero conductor por oxidación (p-dopaje) o reducción (n-dopaje), respectivamente seguidas por la inserción de especies aniónicas o catiónicas. Debido a los enlaces dobles alternados con los enlaces sencillos de la cadena principal del polímero, las especies cargadas formadas en el dopaje son capaces de moverse a lo largo de la cadena de carbonos (deslocalización) permitiendo el transporte de electrones y de esta manera se obtiene un material conductor eléctrico.

Los polímeros conductores más comunes son: poliacetileno, polipirrol (Ppy, Figura 2.16), politiofeno, polianilina, etc.



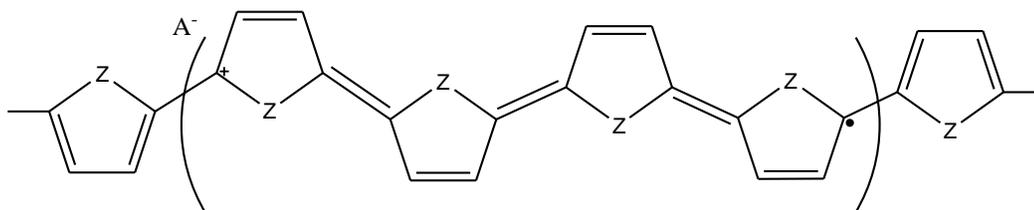
**Figura 2.16.** Molécula de Polipirrol (Ppy).

Métodos de síntesis se clasifican de acuerdo a su naturaleza:

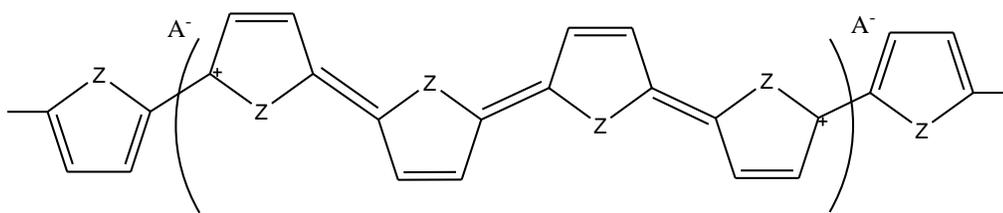
- a) **Por síntesis directa.** (método desarrollado por Shirakawa en 1971). La pared interna de un recipiente de vidrio se recubre con un catalizador Ziegler-Natta. El paso de una corriente de acetileno da lugar a una película brillante de poliacetileno.
- b) **Por oxidación química del monómero.** En una disolución monomérica se añade un oxidante cuyo potencial corresponda al potencial de oxidación del monómero: sales de  $\text{Fe}^{3+}$  en disoluciones de pirrol. Se forma un precipitado negro de polipirrol. La presencia de otras sales mejora las propiedades del polímero al favorecer su oxidación reversible.
- c) **Por oxidación electroquímica.** Análoga a la oxidación química. Ahora el proceso es heterogéneo y se produce sobre el ánodo de una celda electroquímica que contiene un disolvente y una sal. Esta permite el paso de corriente y favorece la oxidación del polímero.
- d) **Por oxidación en plasma.** La generación de un plasma inicia la polimerización en la superficie sobre la que se proyecta.
- e) **A partir de precursores.** Un polímero precursor, generalmente soluble, es aplicado en la superficie deseada. Por calentamiento se descompone dando una molécula gaseosa y un polímero conductor insoluble.

La conductividad de un polímero neutro es baja ( $10^{-7} - 10^{-5} \text{ S.cm}^{-1}$ ). Al ser oxidado la conductividad del material aumenta progresivamente hasta alcanzar  $10^{-10} - 10^{-4} \text{ S.cm}^{-1}$ . La oxidación supone la generación de radical-cationes o dicatiónes a lo largo de la cadena polimérica (Figura 2.17 a y 2.17 b.).

a) Radical catión



b) Dicatión



**Figura 2.17.** La oxidación del Pirrol genera radicales cationes (a) o dicatiónes (b).

El principio de electroneutralidad de la materia se mantiene por incorporación de contraiones (aniones) ( $A^-$ ). La oxidación es un proceso progresivo (y reversible) que da lugar a la formación de un compuesto polímero-contraión de estequiometría variable. La conductividad varía progresivamente con el grado de oxidación. Un solo material, cubre, de forma continua, un intervalo de conductividades de 6 a 10 órdenes de magnitud.<sup>26</sup>

### 2.3.2. Características generales del polipirrol.

Entre los numerosos polímeros conductores fabricados hasta la fecha, el polipirrol (Ppy) es por mucho el más estudiado. Las razones para el gran interés que ha generado el Ppy son su fácil oxidación, la solubilidad de su monómero en agua además de ser comercialmente disponible. Por lo tanto, el Ppy presenta muchas

ventajas incluyendo la estabilidad ambiental, buenas propiedades redox y la habilidad de dar una alta conductividad eléctrica. Como resultados de esta propiedad intrínseca, el Ppy ha dado muchas aplicaciones prometedoras incluyendo baterías, súper capacitores, (bio) sensores electroquímicos, textiles conductivos, actuadores mecánicos, campos de interferencia electromagnética (EMI), recubrimientos antiestáticos y sistemas dosificadores de fármacos. Las propiedades intrínsecas del Ppy tienen alta dependencia con las condiciones de electropolimerización, ya que para esto se requiere entender los diferentes pasos involucrados en el mecanismo de electrodeposición del polímero. Con este conocimiento, se puede prever un mejor control para obtener películas de Ppy con propiedades químicas y físicas mejoradas.

El Ppy se puede formar por métodos electroquímicos como son la voltamperometría cíclica, cronoamperometría y cronopotenciometría, a través de la oxidación del monómero de pirrol (Py) en radicales catiónicos, estos atraen electrostáticamente a los aniones presentes en solución que dopan al polímero induciendo con esto la formación de cavidades apropiadas para ellos, en el anexo A se discute el mecanismo de polimerización más a detalle. La voltamperometría cíclica es la más utilizada para caracterizar la conductividad de las películas de este polímero, este es el método de predilecto para estudiar la reversibilidad de la transferencia de electrones debido a que la oxidación y la reducción pueden ser monitoreadas mediante diagramas de corriente-potencial; otra técnica electroquímica es la coloumetría, la cual mide la cantidad de electricidad involucrada en el procesos de oxidación, se sabe que la carga inicial para polimerizar al monómero y la carga involucrada en el proceso de dopaje permite la estimación del nivel de dopaje en el polímero conductor, que es usualmente entre 0.20 a 0.33 para el Ppy.

La cronoamperometría por su lado es un método que permite el estudio de la cinética de la polimerización y especialmente en los primeros pasos. La preparación de películas en soluciones acuosas requieren una gran cantidad de

sal para obtener un polímero con características deseadas, como la conductividad; la estabilidad del Ppy en solución acuosa también depende del pH ya que este puede sufrir protonación y desprotonación durante el proceso<sup>27</sup>.

Una de las principales aplicaciones para el Ppy en el campo de la química analítica es como membranas selectivas al ión con el que se dopó. La selectividad por este ión aumenta en gran medida dado que al formarse el polímero se crea una restricción conformacional evitando así la difusión de aniones interferentes dentro del polímero. El desarrollo de los polímeros conductores como membranas selectivas<sup>28-34</sup> a iones permite en gran medida la miniaturización de los sensores químicos, característica única que permite construir sistemas de detección portátiles que son excelentes para estudios en campo o para cuantificaciones *in-situ*.

# 3. JUTIFICACIÓN

En México no se cuenta con reglamentos o normas propias para la determinación y cuantificación de acetaminofén ya que por lo general se utilizan las referidas en la USP. Dichas normas, además, requieren equipos costosos y/o un tiempo de análisis muy alto, por lo que se hace necesario desarrollar técnicas alternativas que permitan la determinación de acetaminofén de manera sencilla, selectiva, a un bajo costo, tan exactas y precisas como las técnicas oficiales internacionales, además de ser prometedoras para aplicarse en diferentes sistemas acuosos.

# 4. OBJETIVOS

#### **4.1. Objetivo principal.**

Establecer un método de análisis voltamperométrico altamente selectivo mediante la optimización de películas de Ppy dopadas con Act (Ppy-Act) para su cuantificación.

#### **4.2. Objetivos específicos.**

- Encontrar las mejores condiciones para lograr la electrosíntesis de películas de las ppy-act usando métodos potencioestáticos y galvanostáticos.
- Optimizar las condiciones para la electrosíntesis de las películas ppy-act en cada uno de los métodos de electrosíntesis, de acuerdo a la sensibilidad.
- Encontrar los parámetros fisicoquímicos y cinéticos que describen el crecimiento de las ppy-act.
- Caracterizar las variables analíticas de la técnica voltamperométrica usando el ppy-act optimizado.
- Realizar cuantificaciones de Act en muestras farmacéuticas comerciales por el método propuesto.

# 5. EXPERIMENTAL

### 5.1. Equipos y reactivos.

Paracetamol (4-acetaminofenol) 98% marca Aldrich para la preparación de estándares, pirrol (Py) 98% marca Aldrich purificado por destilación en atmósfera de N<sub>2</sub> puro, cloruro de amonio granular 99.6% marca J.T. Baker, hidróxido de amonio 29% J.T. Baker para la elaboración del Buffer NH<sub>4</sub><sup>+</sup> - NH<sub>3</sub>, hidróxido de sodio 99-100% marca Riedel-de Haën para imponer el pH, NaCl 99% marca Aldrich como electrolito soporte, resina epóxica Araldit y catalizador HY, barras de grafito 3mm de diámetro 99.999% marca Sigma –Aldrich para los electrodos de trabajo. Para la preparación de soluciones se utilizó agua desionizada por un sistema Milli Q (Millipore) con resistividad de 18.2 MΩ cm.

Se utilizó una celda de tres electrodos: electrodo de trabajo de grafito de Ø 3mm, contraelectrodo de barra de grafito de Ø 3 mm, electrodo de referencia de Ag/AgCl con doble camisa Luggin (900200 Orion).

Las películas de Ppy fueron electrosintetizadas por cronopotenciometría. Todas las técnicas electroanalíticas se realizaron utilizando un sistema electroquímico BASi Epsilon de Bioanalytical Systems, Inc.

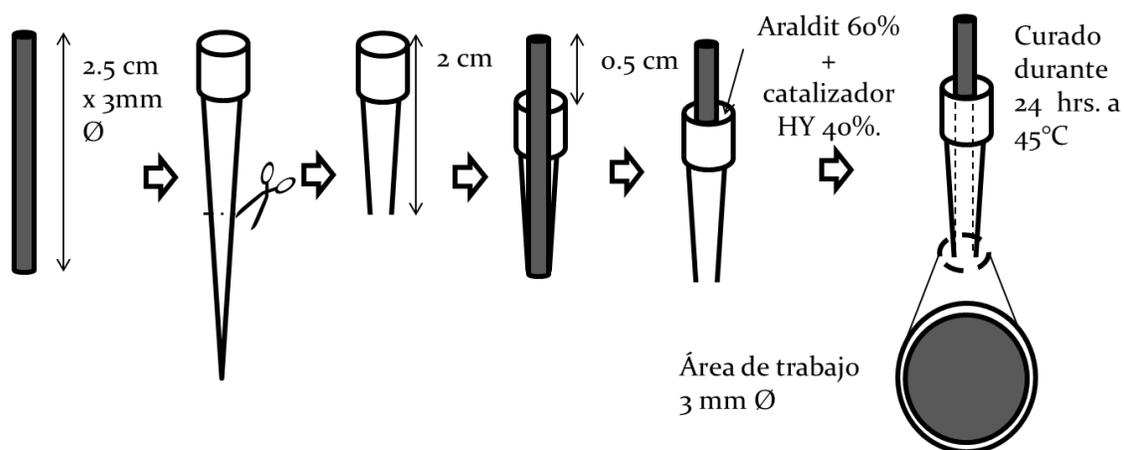
Estudios de Espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) realizados con un sistema electroquímico IM6-Zahner, proporcionado por el departamento de materiales de la UAM-Azcapotzalco.

Las micrografías MEB fueron obtenidas por un microscopio de barrido electrónico de alta resolución JEOL 7600F de emisión de campo, proporcionado por el área de química analítica de la UAM-Iztapalapa.

La validación fue realizada mediante un equipo HPLC modelo Waters de Millipore con detector UV a una absorbancia de 275 nm.

## 5.2. Preparación del electrodo.

El electrodo de trabajo se preparó con una barra de grafito de acuerdo a la figura 5.1, cortándola aproximadamente a 2.5 cm de largo e introduciéndola en una punta de micropipeta de 100  $\mu\text{L}$  previamente cortada a una longitud de 2 cm, de manera que sobresalgan 0.5 cm de la barra de grafito; posteriormente se prepara una mezcla de resina epóxica Araldit - catalizador HY (proporción 0.6 y 0.4 respectivamente) y se rellena la punta con la barra de grafito dentro evitando la formación de burbujas, se deja en reposo durante 24 horas a una temperatura de  $45^\circ\text{C}$ ; de esta manera se tiene controlada el área de trabajo.



**Figura 5.1.** Diagrama de fabricación del electrodo de trabajo con área controlada a 3 mm de diámetro.

## 5.3. Metodología.

**Caracterización de sistemas:** Para realizar la caracterización electroquímica de los sistemas se prepara una solución estándar de Act 0.01M; posteriormente se realiza un estudio por voltamperometría cíclica para poder establecer si las especies son electroactivas a los intervalos de potencial propuesto de -600 mV hasta 800 mV en sentido anódico y una velocidad de barrido de  $10 \text{ mV s}^{-1}$ .

En el caso del análisis electroquímico del Ppy se prepara una solución del monómero Py 0.1M con Act 0.01M en buffer de  $\text{NH}_4^+\text{-NH}_3$  1 M pH 10, y se realiza de la misma manera un estudio por voltamperometría cíclica aplicando un barrido en dirección anódica de -600 mV a 1200 mV, a una velocidad de barrido de  $10 \text{ mVs}^{-1}$  y aplicando 6 ciclos.

**Electrosíntesis de películas de Ppy-Act.** Se realiza la electrosíntesis de Ppy usando voltamperometría cíclica usando una solución de Py 0.1M, con Act 0.01M, observando una gran resistividad en el sistema. Debido a que el Act se requiere en su forma aniónica, se decide utilizar el buffer de  $\text{NH}_4^+\text{-NH}_3$  a un pH 10, ya que el pKa del Act es 9.5; para asegurarse que la mayor parte de las moléculas de Act se encuentre en su forma aniónica se añade NaOH para imponer un valor final de pH de 12.5, esta vez observando un aumento de la corriente por cada ciclo consecuente tanto en zona anódica como catódica, sin embargo la película Ppy-Act no alcanza a modificar en su totalidad la superficie del electrodo.

Tomando en cuenta lo anterior se prueba el crecimiento por medio de cronoamperometría, en la misma solución mencionada anteriormente se fija el potencial, con ensayos a diferentes valores comprendidos en un intervalo desde 50 mV hasta llegar a un sobrepotencial de oxidación de 1500 mV sin obtener una superficie completamente modificada; posteriormente se realizan ensayos por cronopotenciometría, en donde se fija una corriente de 1 mA en un intervalo de tiempo de 2 minutos, logrando una modificación completa de la superficie del electrodo, hecho por el cual se elige esta técnica para realizar la electrosíntesis del polímero.

#### **Uso de voltamperométrica de onda cuadrada para la cuantificación de Act.**

Con el material crecido mediante cronopotenciometría se propone una técnica voltamperométrica de análisis considerando las propiedades del sistema, se sugiere sumergir el material en una muestra problema que contenga una concentración conocida de Act, de forma que éste último difunda selectivamente; posteriormente sumergirlo en un electrolito soporte como el NaCl 0.1M y por

medio de voltamperometría de onda cuadrada realizar un barrido anódico de -600 mV a 800 mV para registrar la oxidación del Act que difundió dentro del material y relacionarlo así con la concentración en las muestras problema. Posterior al análisis se propone realizar un tratamiento oxidativo por medio de cronoamperometría para eliminar el Act que haya quedado dentro del polímero y de esta manera “limpiar” para dejar disponibles de nuevo los sitios de reconocimiento.

**Obtención de las mejores condiciones de crecimiento de las Ppy-Act maximizando la sensibilidad voltamperométrica.** Para obtener las mejores condiciones de crecimiento se utiliza un método estadístico de optimización (Método Box-Behnken), para lo cual se fijan como variables significativas de la electrosíntesis: concentración de Py, concentración del Act, tiempo y corriente aplicada mediante cronopotenciometría, la optimización se aplica para maximizar la sensibilidad del sistema.

**Caracterización analítica de la respuesta voltamperométrica.** Con la película de Ppy-Act electrosintetizada bajo las mejores condiciones de crecimiento se realizará la caracterización analítica evaluando los siguientes parámetros:

**Sensibilidad (S):** Se registra la corriente máxima de pico anódico a diferentes concentraciones de Act en un intervalo de  $1 \times 10^{-6}$  M hasta  $1 \times 10^{-4}$  M, ajustando a una línea recta los resultados con tendencia lineal por mínimos cuadrados para obtener la pendiente correspondiente empleando el método recomendado por la IUPAC.<sup>35</sup>

**Límite de detección:** El límite de detección de un procedimiento analítico individual es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, expresada en la ecuación 18:

$$L_d = y_s + 3s_{y/x} \dots\dots\dots (18)$$

Donde  $L_d$ , es el límite de detección,  $y_s$  es el valor de la ordenada y  $s_{y/x}$  que se define con la ecuación 19, la cual estima los errores aleatorios en la dirección  $y$ , donde  $y_i$  es la respuesta del instrumento,  $\hat{y}_i$  son los puntos sobre la recta de regresión calculada correspondientes a los valores individuales de  $x$ .

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{n - 2}} \dots\dots\dots (19)$$

**Límite de cuantificación:** El límite de cuantificación de un procedimiento analítico individual es la cantidad mínima de analito en una muestra la cual puede ser determinada con una adecuada precisión y exactitud<sup>36</sup>. Se empleará la ecuación 20:

$$Lq = y_s + 10s_{y/x} \dots\dots\dots(20)$$

Donde  $L_q$  es el límite de cuantificación,  $y_s$  es el valor de la ordenada y  $s_{y/x}$  es la desviación estándar de  $y$  con respecto de  $x$ .

**Reproducibilidad:** Se electrosintetizó el Ppy en un electrodo de grafito bajo las mejores condiciones de crecimiento al menos 10 veces, y se probó la respuesta mediante voltamperometría de onda cuadrada en una curva de calibración. Para obtener la reproducibilidad se calculó la desviación estándar relativa de las sensibilidades obtenidas con cada electrodo.

**Repetitividad:** Con un mismo electrodo modificado con Ppy electrosintetizado en las mejores condiciones se realizaron al menos 10 calibraciones con estándares de Act y se calculó la sensibilidad para cada uno, para obtener la repetitividad se calculó la desviación estándar relativa de las sensibilidades obtenidas.

**Estudio de interferentes:** Este estudio se lleva a cabo con soluciones de Act a una concentración fija de  $1 \times 10^{-4}$  M, y añadiendo el interferente a una

concentración igual a la del Act ( $1 \times 10^{-4}$  M), o bien una concentración 10 veces mayor ( $1 \times 10^{-3}$  M) y hasta 100 veces mayor ( $1 \times 10^{-2}$  M), posterior se mide nuevamente la corriente máxima de pico por medio de voltamperometría de onda cuadrada y se calcula el error relativo máximo, midiendo por lo menos 3 veces cada uno para tener validez estadística.

**Efecto del pH:** Este estudio se lleva a cabo con soluciones de Act  $1 \times 10^{-4}$  M en NaCl 0.1 M como electrolito soporte y haciendo variar el pH por medio de HCl e NaOH, en los siguientes valores de pH: 3, 5, 7, 10 y 11. Nuevamente haciendo uso de la voltamperometría de onda cuadrada se mide la corriente de los diferentes sistemas.

**Caracterización fisicoquímica de la película de Ppy-Act.** Se realizaron estudios de espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS) del electrodo modificado con Ppy-Act electrosintetizado bajo las condiciones óptimas. Se midió la impedancia en tres sistemas a diferentes concentraciones de Act:  $1 \times 10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M y  $5 \times 10^{-6}$  M en un intervalo de frecuencias desde 8 MHz a 3 mHz, comparando los resultados obtenidos con un electrodo sin tratamiento oxidativo y con un electrodo con el tratamiento.

**Estudio en muestras reales.** Se pesan pastillas farmacéuticas de paracetamol para determinar la masa real. De acuerdo al contenido de paracetamol reportado en el marbete del medicamento, se pesa una masa de 0.0154 g y se lleva a un matraz de 10 mL aforándolo con la solución buffer propuesta para obtener una concentración  $1 \times 10^{-2}$  M, se sónica la solución durante 10 min y se realizan diluciones para obtener una concentración final de Act  $5 \times 10^{-5}$  M. Se realiza una curva de calibración con estándares de Act en un intervalo de concentraciones en donde la concentración de la muestra sea un punto medio. Se ajustan los datos a una línea recta por mínimos cuadrados para obtener la ecuación de la misma. La concentración real de la muestra será calculada sustituyendo la respuesta de la muestra real en dicha ecuación.

Para muestras más complejas se realizará el mismo procedimiento para obtener la solución de paracetamol a una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  M, y la concentración será calculada por medio de una calibración por adición patrón, en una celda que contenga la muestra problema a la concentración mencionada y se harán 10 adiciones de 10  $\mu$ L del estándar de Act  $1 \times 10^{-2}$  M y se medirá la respuesta por medio de voltamperometría, en este caso debido a la presencia de otras especies en la solución, será necesario integrar el área bajo la curva para relacionar la carga (Q/mC) vs. concentración, estos datos se ajustarán a una línea recta por mínimos cuadrados y la ecuación obtenida será utilizada para calcular la concentración de la muestra real.

Se realiza un análisis *t* de student a un nivel de confianza de 95% para descartar la existencia de diferencias significativas entre las concentraciones calculadas y las reportadas por los fabricantes.

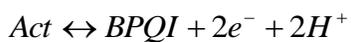
**Validación del método:** El método fue validado por el método oficial 2A00710 de la USP<sup>4</sup> utilizando HPLC con una columna C18, 5 micron poro pequeño (0.46x15 cm), eluyente agua: metanol: ácido acético glacial (69:28:3), flujo: 2.0 mL/min, inyección 10  $\mu$ L con detector UV absorbancia 275 nm a 45°C.

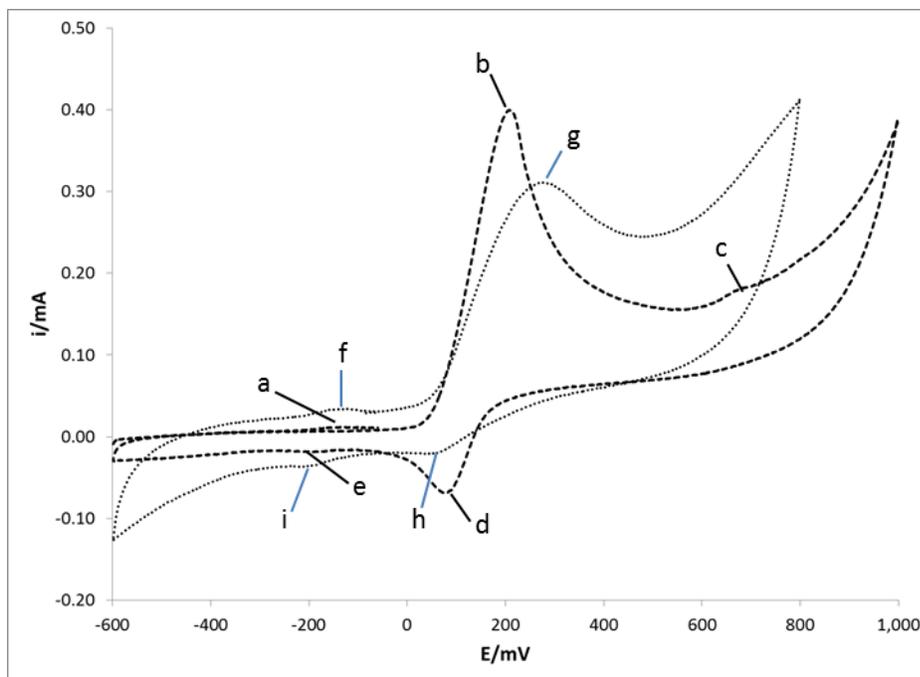
# 6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 6.1. Caracterización electroquímica de los sistemas.

Por medio de voltamperometría cíclica en un estándar de Act  $1 \times 10^{-2}$  M tanto en electrodos de grafito y electrodos modificados con Ppy-Act, es posible observar que el Act es electroactivo en el intervalo de potencial propuesto, es decir, en un barrido de potencial en dirección anódica de -600 mV a 800 mV partiendo el potencial de corriente nula. Como se puede observar en la figura 6.1, en el estudio realizado con una barra de grafito se observan 3 procesos de oxidación a diferentes potenciales: (a) -150 mV, (b) 200 mV y (c) 650 mV, siendo la onda anódica (b) la más intensa, a la cual se le atribuye la señal de oxidación del Act y la señal a) posiblemente al *p*-aminofenol como producto de oxidación del Act. Con el barrido ahora en sentido catódico se observan 2 procesos de reducción: a (d) 70 mV y a (e) -190 mV. Realizando el mismo estudio pero ahora utilizando un electrodo modificado por cronopotenciometría bajo las condiciones mencionadas en el apartado 5.3, es decir, Ppy-Act en la misma solución de Act 0.01 M, se pueden observar 2 procesos de oxidación al realizar el barrido en sentido anódico uno a (f) -100 mV y otro a (g) 269 mV, de los cuales la señal más intensa corresponde al Act, la cual ahora se presenta a potenciales más anódicos, esto posiblemente a que el Act al estar dentro de la película requiere mayor energía para ser oxidado. Al realizar el barrido en sentido catódico se observan los 2 procesos, uno a (h) 60 mV y otro a (i) -200 mV.

Los procesos mencionados anteriormente están regidos por la siguiente reacción redox, en donde el acetaminofén se oxida a benzo-*p*-quinona-imina y este a su vez se oxida al producto final *p*-aminofenol:





**Figura 6.1.** Voltamperograma cíclico de Act  $1 \times 10^{-2}$  M en buffer de  $\text{NH}_4^+ \text{-NH}_3$  1M a pH 10, barrido de potencial en sentido anódico de -600 mV a 800 mV, velocidad de barrido  $10 \text{ mVs}^{-1}$ , 1 ciclo, ondas anódicas (a-c) y catódicas (d-e) corresponden a un electrodo de grafito, ondas anódicas (f y g) y ondas catódicas (h-i) son obtenidas en un electrodo de grafito modificado con Ppy-Act.

El voltamperograma cíclico realizado para la electrosíntesis del Ppy se observa en la figura 6.2, para lo cual se realizó un barrido anódico de potencial desde -600 hasta 1200 mV, con una velocidad de barrido de  $10 \text{ mVs}^{-1}$  y durante 6 ciclos. A diferencia del sistema anterior en este voltamperograma se observa una onda de oxidación bien definida a un potencial de 730 mV, la cual es atribuida a la oxidación del Py y los oligómeros solubles.

A pesar de lo que se observa en el voltamperograma físicamente se puede observar que no se modifica por completo la superficie del electrodo, aún y cuando se eleve el número de ciclos en la voltamperometría cíclica. En vista de lo anterior fueron probadas otras técnicas de electrosíntesis como la cronoamperometría y la cronopotenciometría, siendo ésta última la que dio los mejores resultados.

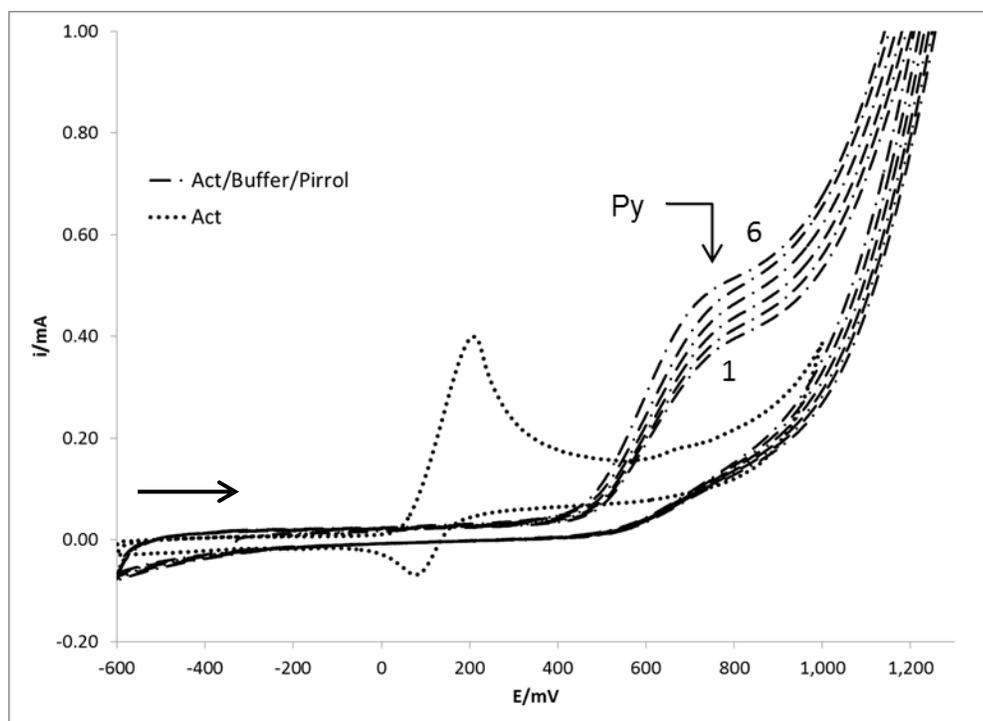


Figura 6.2. Voltamperogramas cíclicos de Act y Py; Act 0.01 M en buffer de  $\text{NH}_4^+ \text{-NH}_3$  a pH 10 electrodo de grafito libre y grafito modificado con Ppy 0.1M con Act 0.01M, E de -600 mV a 1200 mV en sentido anódico, velocidad de barrido  $10\text{mVs}^{-1}$ , 6 ciclos.

## 6.2. Electrosíntesis de películas de polipirrol-acetaminofén.

Como se mencionó en la sección anterior se realizaron por medio de cronopotenciometría ensayos preliminares modificando los valores de las diferentes variables cronopotenciométricas de las que depende la electrosíntesis del Ppy-Act:

- Corriente: Se realizaron experimentos aplicando corrientes en un intervalo de  $100 \mu\text{A}$  a  $4 \text{ mA}$ , de los cuáles sólo en el intervalo de corriente de  $2\text{-}4 \text{ mA}$  fue posible observar físicamente el crecimiento de la película debido a un cambio de coloración en la superficie del electrodo, es decir, del color normal del grafito gris opaco a negro brillante característico del polímero.
- Tiempo: Los ensayos fueron llevados a cabo en el intervalo de tiempo desde 1 minuto hasta 15 minutos.

- Concentraciones: Se realizaron ensayos en intervalos de concentraciones de Py de 0.1 a 1 M y Act de  $1 \times 10^{-4}$  a  $1 \times 10^{-2}$  M; observando una difícil disolución del Py a concentraciones 1 M,
- pH: Se realizó un estudio de pH y su efecto en el crecimiento del polímero, tomando en cuenta que el pKa del Act es de 9.5, se espera tenerlo en su forma aniónica por encima de este pH. Al trabajar el Act en un sistema Py / Act /  $\text{NH}_4^+$ - $\text{NH}_3$  pH 10 y llevándolo hasta pH 12.5 por NaOH se garantiza el crecimiento de la película con Act.

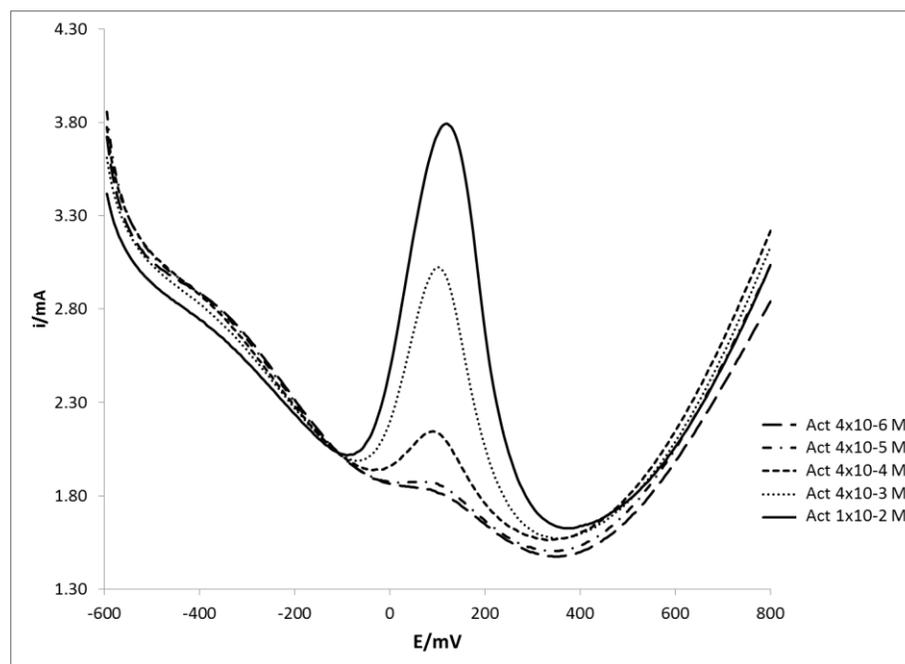
### **6.3. Propuesta de una técnica voltamperométrica para cuantificar acetaminofén.**

Se propone el uso de la voltamperometría de onda cuadrada debido a su eficiencia para observar señales faradaicas y la disminución de ruido.

Por sus características y por lo reportado en la literatura, las películas de Ppy son un sistema altamente selectivo hacia el ión dopante, siendo este capaz de difundir dentro de la película. Considerando esta propiedad en esta investigación se propone utilizar el Ppy para preconcentrar Act proveniente de la muestra dentro de la matriz polimérica y su posterior oxidación por voltamperometría de onda cuadrada en un medio limpio para registrar el máximo de corriente de la onda de oxidación del Act, esperando encontrar una relación entre la corriente y la concentración del analito en la muestra.

Los ensayos entonces se llevaron a cabo sumergiendo el electrodo modificado con Ppy-Act en una muestra problema que contenía Act a una concentración entre  $1 \times 10^{-6}$  M a  $1 \times 10^{-2}$  M pH 10 durante 2 minutos con agitación; posteriormente se sumergió en un electrolito soporte de NaCl 0.1M para realizar un barrido de potencial para oxidar el Act que haya quedado dentro del materia, el barrido se realizó en sentido anódico de -600 mV a 800 mV, así mismo se realizó una optimización puntual de los parámetros: pulso de potencial, frecuencia y amplitud

hasta obtener los valores de 30 mV, 10 Hz y 250 mV respectivamente, los cuales permitieron presentar la onda de oxidación mejor definida. Como se observa en la figura 6.3 existe una dependencia de la corriente máxima de pico con la concentración del ion con el que fue dopado el polímero.

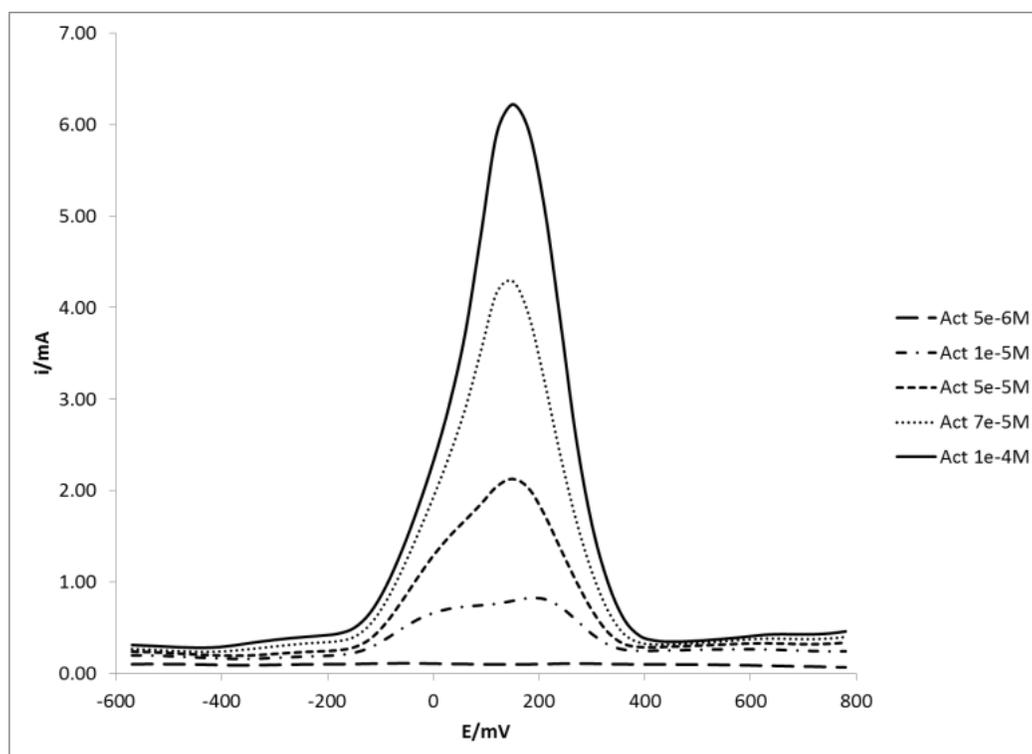


**Figura 6.3.** Voltamperometría de onda cuadrada, con carga de analito durante 2 minutos en estándar de Act desde  $1 \times 10^{-6}$  hasta  $1 \times 10^{-2}$  M, pulso de potencial 30 mV, amplitud 250 mV, frecuencia 10 Hz, barrido de potencial en sentido anódico -600 a 800 mV.

El tiempo de preconcentración, en el cuál se espera que el analito difunda dentro de la película, fue estudiado realizando ensayos desde 1 minuto hasta 20 minutos, sin observar una diferencia en la intensidad de corriente posterior a los 2 minutos de carga.

Debido a que en la literatura se tienen reportados trabajos para la determinación de acetaminofén por medio de diferentes electrodos, como es el caso del carbón vítreo; se estudia la viabilidad utilizando un electrodo de grafito sin modificar, para llevar a cabo estas pruebas se realizaron calibraciones con diferentes concentraciones de paracetamol por diluciones de la muestra comercial. La respuesta se registra por voltamperometría de onda cuadrada y como se observa

en la figura 6.4, hay dos procesos de oxidación con solapamiento de los picos anódicos, por lo cual no es posible distinguir la onda de oxidación del acetaminofén para su cuantificación, información que nos da la pauta para seguir con las pruebas de optimización de método bajo condiciones de modificación superficial del electrodo.



**Figura 6.4.** Calibración de muestra A por adición patrón en electrodo de grafito sin modificar, Voltamperetría de onda cuadrada, pulso de potencial 30 mV, amplitud 250 mV y frecuencia de 10 Hz.

#### **6.4. Obtención de las mejores condiciones de electrosíntesis de la película de polipirrol-acetaminofén.**

De acuerdo a los estudios previos descritos en la sección 6.2 se toman los valores de las variables enlistadas para maximizar la respuesta del material crecido por cronopotenciometría en términos de la sensibilidad, para lo cual se utilizó el método estadístico Box-Behnken para obtener las condiciones a las cuales se

observa la mejor sensibilidad como respuesta mediante voltamperometría de onda cuadrada.

**Tabla 1:** Intervalo de valores empleados en cronopotenciometría para la electrosíntesis de Ppy dopado con Act.

VARIABLE	INTERVALO	
	BAJO	ALTO
<b>i / mA</b>	2	4
<b>[Py] / M</b>	0.1	0.8
<b>[Act] / M</b>	1X10 <sup>-4</sup>	1X10 <sup>-2</sup>
<b>Tiempo / min</b>	1	15

Tomando estas cuatro variables se realizaron 27 experimentos de acuerdo a la ecuación 21:

$$N = 2k(k - 1) + C_0 \dots\dots\dots (21)$$

Donde *N* es el número de experimentos, *k* es el número de factores y *C<sub>0</sub>* son los puntos centrales.

De los ensayos realizados bajo las condiciones descritas por medio de éste método se llegó a la ecuación de superficie de respuesta resultante (22).

$$y = 2877.41 + [Py](1267.76) + [Act](-239825) + i(-1168.23) + t(-63.06) + [Py]^2(-1484.55) + [Act]^2(-6938154) + i^2(241.06) + t^2(3.23) + [Py][Act](386246) + [Py]i(-449.83) + [Py]t(-79.71) + [Act]i(-1476.58) + [Act]t(14241.7) + it(0.62) \dots\dots\dots(22)$$

En la expresión anterior se observa que el factor de la electrosíntesis con mayor impacto en la sensibilidad es la concentración del Act, así mismo se espera llegar a una sensibilidad deseada de 0.435 mA con una correlación *r*<sup>2</sup> = 0.99.

De acuerdo al método Box-Behnken la mejor sensibilidad obtenida se logró utilizando las siguientes condiciones de crecimiento enlistadas en la tabla 2:

**Tabla 2.** Condiciones óptimas para la electrosíntesis de Ppy-Act.

<b>Variable</b>	<b>Valor óptimo</b>
[Act]	5.05 mM
[Py]	100 mM
<i>i</i>	4 mA
<i>t</i>	8 min

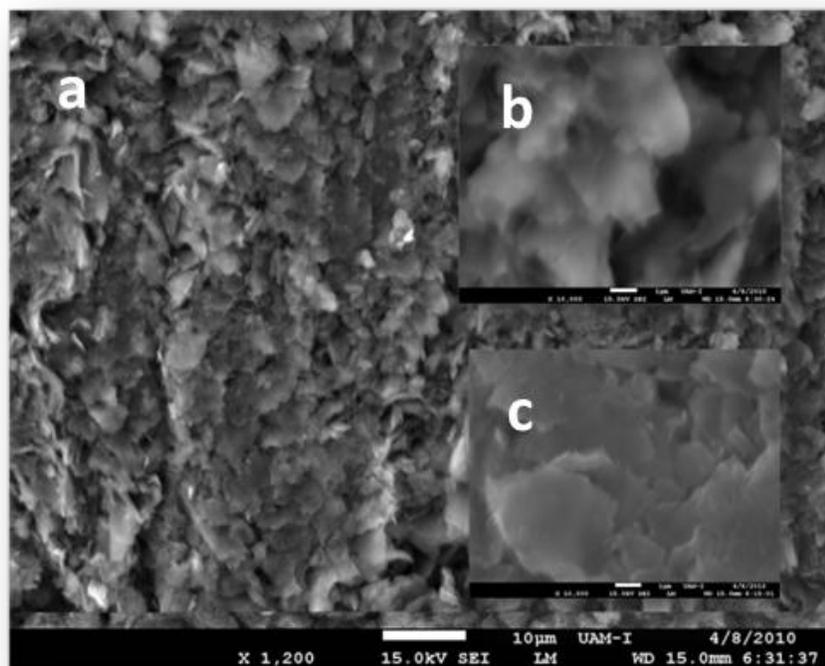
Es interesante resaltar que al realizar pruebas consecutivas con el material crecido en las condiciones óptimas, se observó un aumento progresivo en la sensibilidad de experimento a experimento hasta alcanza un valor constante a partir de la sexta calibración; lo que sugiere que la película se modifica progresivamente al someterla a los potenciales de oxidación mejorando la difusión del Act a través del Ppy hasta un momento límite.

## **6.5. MICROSCOPIA DE BARRIDO ELECTRÓNICO (SEM)**

Con el propósito de estudiar la morfología del material polimérico crecido se realizaron micrográficas por Microscopía de Barrido Electrónico (SEM).

En la figura 6.5a se observa el Ppy crecido sobre la superficie del electrodo magnificando la imagen a 110X, donde se observa un crecimiento para el polímero en forma laminar, lo que queda más claro al magnificar la imagen hasta 4000x y visualizando una escala de 1  $\mu\text{m}$  (figuras 6.5b). Con la figura 6.5c es posible comparar el electrodo modificado contra una superficie de grafito sin modificar. Cabe destacar que el crecimiento normal del Ppy es en forma granular<sup>32</sup> en contraste con el presente trabajo donde se observa un crecimiento laminar, esto posiblemente se debe a que el crecimiento granular se observa en general

empleando cronoamperometría y en el caso de este trabajo se electrosintetiza usando cronopotenciometría.



**Figura 6.5.** Microscopía de barrido electrónico (SEM usando una aceleración de 15 kV), a) Electrodo de grafito modificado con Ppy-Act, escala 10 µm, b) Electrodo de grafito modificado con Ppy-Act, escala 1 µm y c) Electrodo de grafito sin modificación, escala 1 µm.

## 6.6. ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA ELECTROQUÍMICA (EIS)

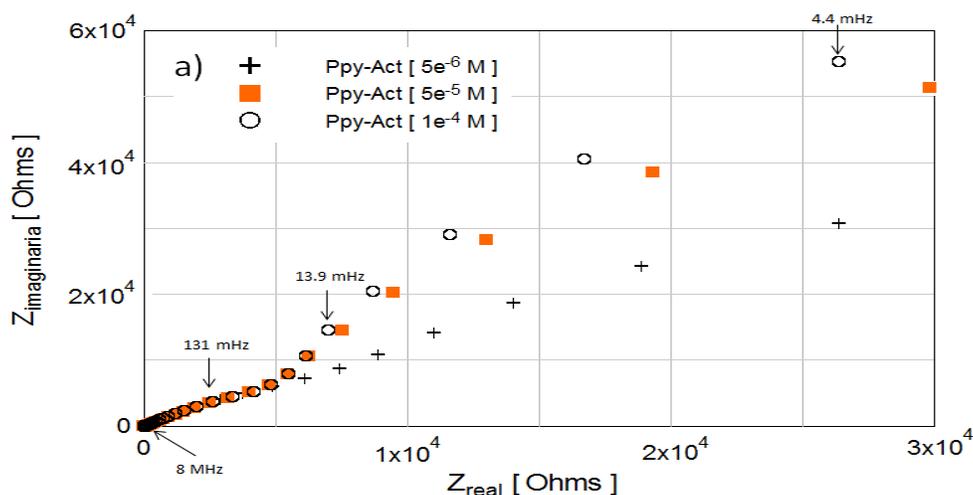
### 6.6.1. Análisis de las Ppy-Act sin fase de pretratamiento.

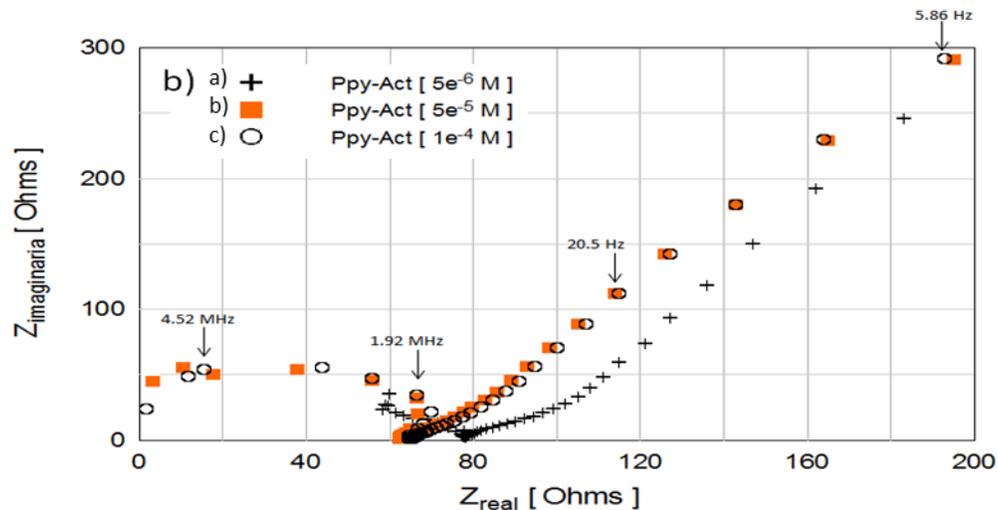
Con la finalidad de evaluar algunas de las propiedades electroquímicas y fisicoquímicas de la película de Ppy-Act tales como: la resistencia a la transferencia de carga, la conductividad, así como el coeficiente de difusión de los iones Acetaminofén (Act) dentro de la matriz polimérica, se realizan espectros de impedancia electroquímica y se ajustan a modelos teóricos no lineales<sup>37</sup>.

Para realizar estas pruebas fue necesario preparar estándares de Act a tres concentraciones:  $1 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  y  $5 \times 10^{-6}$  M. Para cada sistema se obtuvo el espectro de impedancia con un intervalo de perturbación a frecuencias desde 8

MHz hasta 3 MHz, aplicando un pulso de potencial de 10 mV a partir del potencial de corriente nula de -120 mV, frecuencia de 1 KHz a 1 conteo de 6 a 8 pulsos por década y de 4 a 6 medidas por periodo; cabe mencionar que entre cada experimento consecutivo no se realizó ninguna limpieza de Act dentro del polímero (sección 5.3).

En la figura 6.6 se muestran los diagramas de impedancia en la representación de Nyquist ( $Z_{real}$  vs.  $Z_{imaginaria}$ ) obtenidos para cada una de las concentraciones de Act estudiadas, donde la figura a) corresponde al intervalo de impedancia completo y el diagrama b) a un intervalo más pequeño para poder observar el proceso de difusión y capacitancia. Estos diagramas de impedancia indican por lo menos dos mecanismos que ocurren durante el tiempo de exposición en la solución de prueba: uno relacionado a las características eléctricas de la membrana de pirrol visualizado por formación de un semicírculo muy bien definido a altas frecuencias, un segundo mecanismo relacionado con la transferencia de carga seguido de un proceso difusivo, el cual se manifiesta por una línea recta con un ángulo de  $45^\circ$  a muy bajas frecuencias, este hecho indica que hay un proceso de difusión de los iones a través de la matriz polimérica de Act.

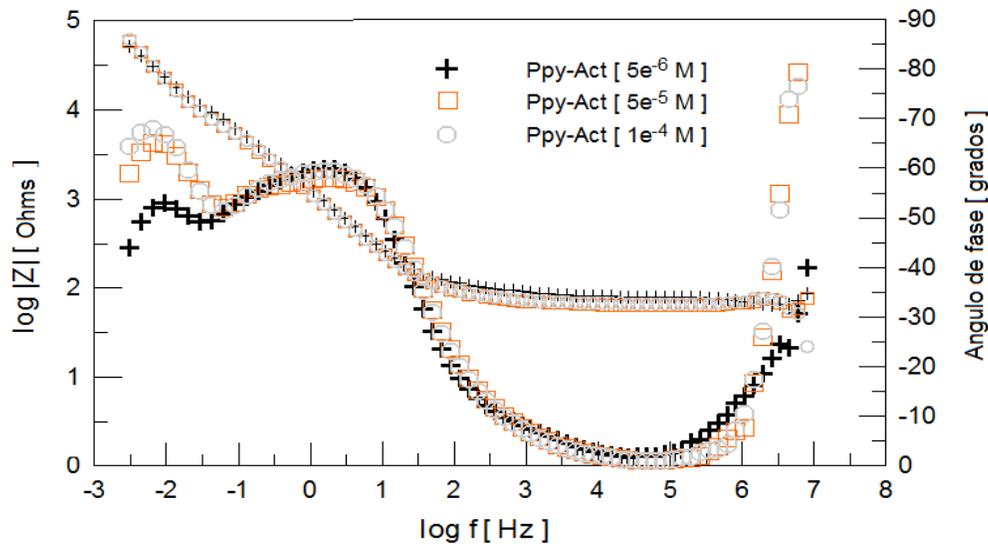




**Figura 6.6.** Diagrama de Nyquist para el electrodo modificado con Ppy-Act a diferentes concentraciones de Act:  $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  y  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ ; figura a) intervalo de Z<sub>real</sub> completo y figura b) es un acercamiento en un intervalo 0 a 200 Ohms.

Por otro lado, la figura 6.7 es una representación del diagrama de Bode obtenido para las mismas concentraciones, en el cuál se observan de igual forma los tres procesos descritos anteriormente, los cuales pueden ser representados por un circuito eléctrico equivalente con dos constantes de tiempo más un elemento difusivo.

Para la primer parte o constante de tiempo se observa una caída en el ángulo de fase e impedancia a altas frecuencias, correspondiente a la presencia del polímero. Conforme disminuye la frecuencia, se observa un aumento en la impedancia debido probablemente la capacitancia de la doble capa electroquímica en la interfase electrodo-polímero y la resistencia a la transferencia de carga en la superficie del electrodo de grafito, posteriormente se observa otro aumento en el ángulo de fase, lo que está asociado a un proceso difusivo.



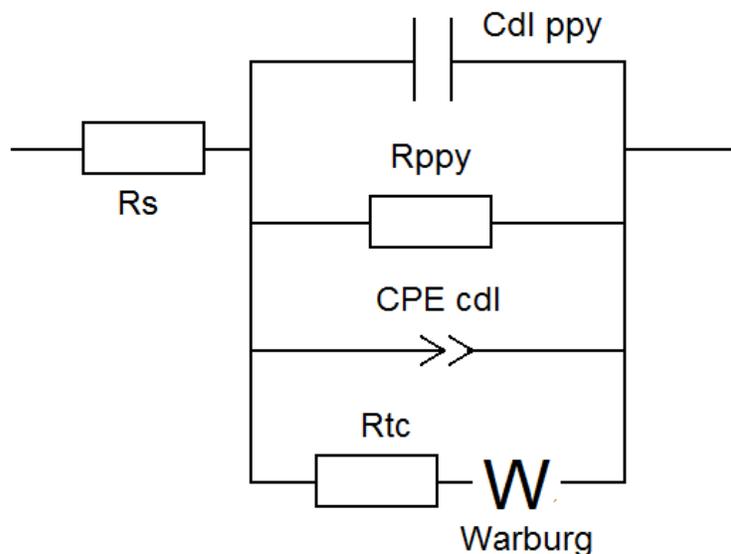
**Figura 6.7.** Diagramas de Bode a diferentes concentraciones de Act ( $5 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $5 \times 10^{-5} \text{M}$  y  $1 \times 10^{-4} \text{M}$ ) para el polímero Ppy-Act que modifica el electrodo de grafito.

Para el ajuste teórico de los resultados experimentales mencionados anteriormente, se propone y utiliza el circuito eléctrico equivalente mostrado en la figura 6.8, que incluye: la resistencia de la solución ( $R_s$ ), un elemento de fase constante de la película del polímero ( $\text{CPE}_{\text{Ppy}}$ ), la resistencia del polímero ( $R_c$ ), un elemento de fase constante de la doble capa electroquímica ( $\text{Cdl}$ ), la resistencia a la transferencia de carga ( $R_{ct}$ ) y la impedancia de Warburg del polímero ( $Z_w$ ). En este circuito se consideraron elementos de fase constante (CPE) en lugar de capacitores, con la finalidad de tomar en cuenta la rugosidad de la superficie del electrodo. La impedancia total del sistema estudiado se determina mediante la siguiente expresión matemática (23).

$$Z_{TOTAL} = R_{sol} + \left[ \frac{R_{Ppy}}{1 + (j\omega \cdot R_{Ppy} \cdot C_{Ppy})^2} + \frac{R_{ct}}{1 + Q(j\omega)^{1-n} \cdot \sigma(j\omega)^{-1/2}} \right]^{-1} \dots\dots\dots (23)$$

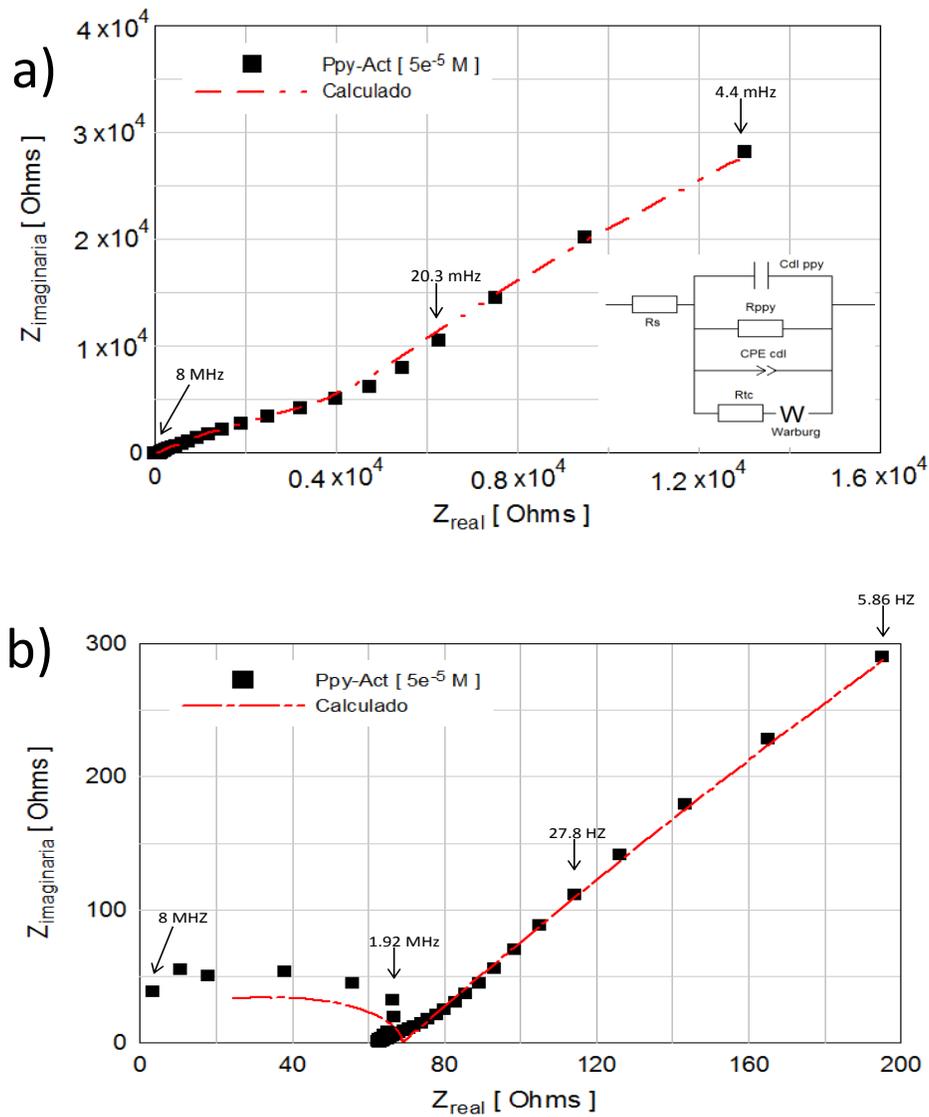
En la ecuación anterior Q es una constante de dimensiones  $\Omega \text{cm}^2 \text{s}^{-(1-n)}$  que se relaciona con la capacitancia del electrodo, el exponente n en el CPE toma valores de 1 a 0 siendo n=1 para un capacitor ideal, n=0 para una resistencia y n=-1 para el caso de un inductor; es necesario comentar que un sentido físico de este

elemento no es muy claro. El término  $j$  es el número imaginario ( $j = \sqrt{-1}$ ) y  $\omega$  es la frecuencia angular ( $\omega = 2\pi f$ ),  $f$  es la frecuencia.



**Figura 6.8.** Circuito eléctrico equivalente propuesto para simular los diagramas de impedancia experimentales.

La figura 6.9 compara las mediciones de impedancia experimentales con las obtenidas por el ajuste no lineal con el circuito equivalente propuesto, de igual manera para el caso de la figura a) se muestra un intervalo de impedancia completo y la figura b) corresponde a un intervalo más pequeño para poder observar los procesos de difusión y capacitancia; los mejores parámetros obtenidos del ajuste se muestran en la tabla 3.



**Figura 6.9.** Diagrama de Nyquist representativo obtenido para la película de Ppy-Act en una solución de Act  $5 \times 10^{-5}$  M. La línea sólida en lo diagrama fue obtenida por un ajuste no lineal de los datos experimentales con el circuito equivalente propuesto.

**Tabla 3.** Parámetros electroquímicos obtenidos para el electrodo modificado con Ppy-Act mediante el ajuste del circuito equivalente.

$C_8H_9NO_2$ [M]	OCP [mV]	Cc [F/cm <sup>2</sup> ]	Rc [Ω-cm <sup>2</sup> ]	n	Cdl [F/cm <sup>2</sup> ]	Rct [Ω-cm <sup>2</sup> ]	n	Zw [S-sec <sup>-1/2</sup> ]	D [cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
$5 \times 10^{-6}$	-124	$2.79 \times 10^{-9}$	5.61	1	$6.38 \times 10^{-4}$	2168.46	0.72	$1.41 \times 10^{-4}$	$5.637 \times 10^{-3}$
$5 \times 10^{-5}$	-67	$5.35 \times 10^{-9}$	4.34	1	$3.5 \times 10^{-4}$	3411.01	0.75	$9.98 \times 10^{-5}$	$2.824 \times 10^{-5}$
$1 \times 10^{-4}$	-56	$8.00 \times 10^{-9}$	4.62	1	$3.2 \times 10^{-4}$	7292.85	0.68	$8.31 \times 10^{-5}$	$5.109 \times 10^{-6}$

Se aprecia que el valor de la resistencia de la película de Ppy-Act,  $R_c$ , disminuye mientras el valor de la capacitancia,  $C_c$ , aumenta al aumentar la concentración del ion Act. Esto último indica que a medida que aumenta la concentración de iones en el medio la conductividad de la película aumenta.

El coeficiente de difusión  $D$  se puede obtener a partir de la ecuación 23:

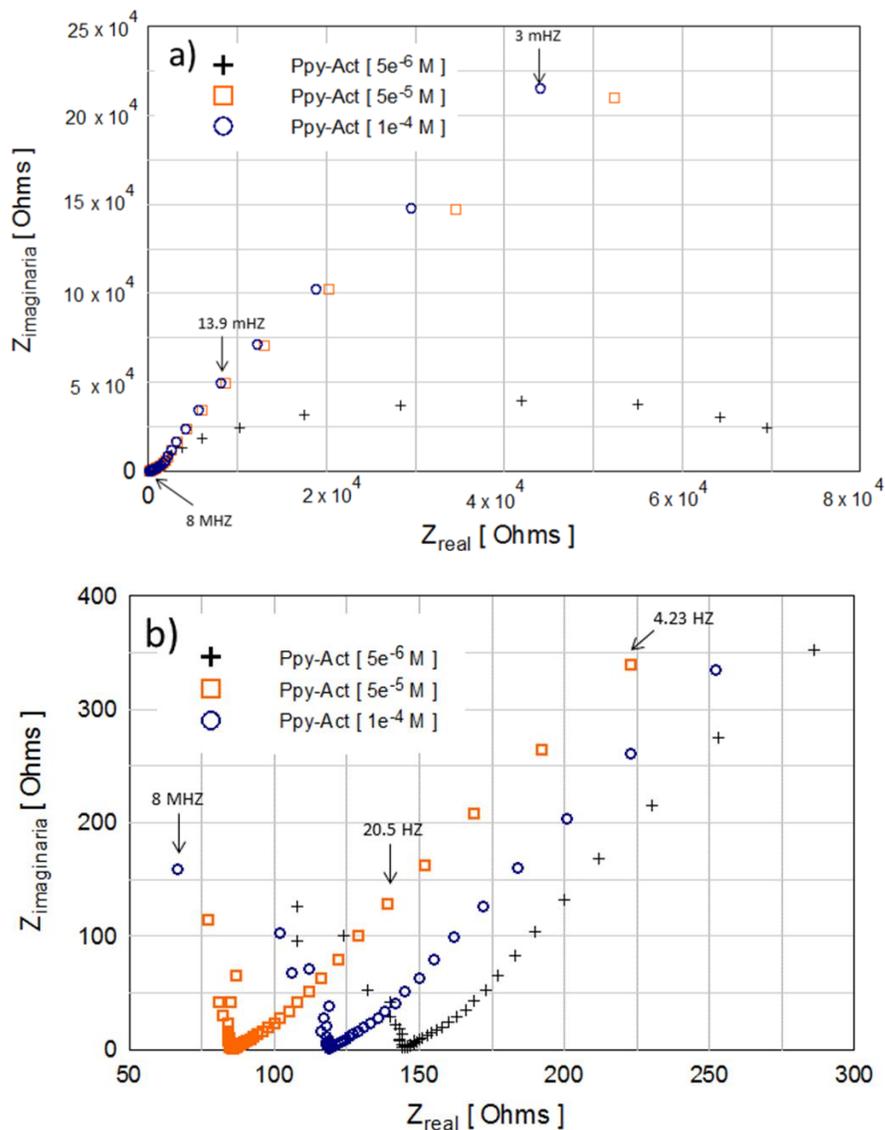
$$D = \left[ \frac{RT}{\sqrt{2}AF^2\sigma_W C} \right]^2 \dots\dots\dots(23)$$

Donde  $D$  es el coeficiente de difusión del ion Act ( $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ ),  $A$  es el área del electrodo ( $7.068 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ ),  $Z_w$  es el coeficiente de impedancia de Warburg ( $\Omega \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1/2}$ ),  $C$  es la concentración del Act ( $\text{mol/cm}^3$ ),  $R$  es la constante de gas ideal ( $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ) y  $F$  es la constante de Faraday ( $96485.339 \text{ C mol}^{-1}$ ).

El coeficiente de difusión del ion Act calculado disminuye conforme la concentración de Act aumenta, esto posiblemente se deba a que conforme aumenta la concentración de iones van saturando los sitios disponibles para que estos puedan difundir.

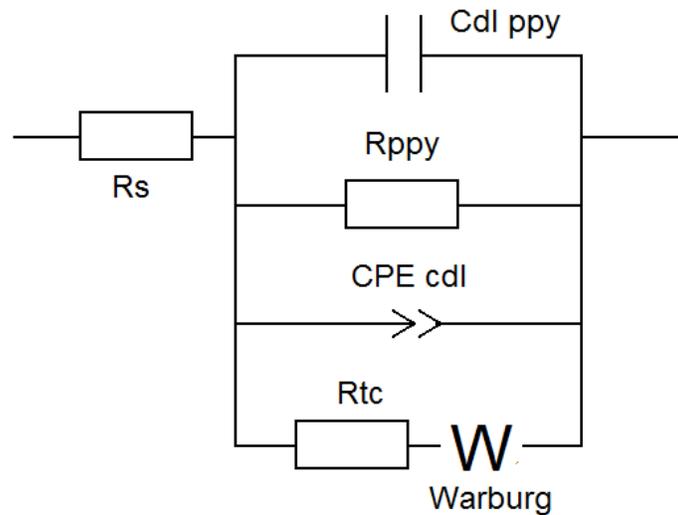
### 6.6.2 Análisis de las Ppy-Act con fase de pretratamiento.

Se realizaron espectros de impedancia a los sistemas de Ppy-Act a las mismas condiciones experimentales descritas en la sección 6.6.1, pero ahora aplicando la fase de pretratamiento entre cada experimento. Los resultados de estas pruebas se pueden observar en los diagramas de Nyquist representados en la figura 6.10 en los cuales se observa el mismo efecto de difusión que en las pruebas anteriores.

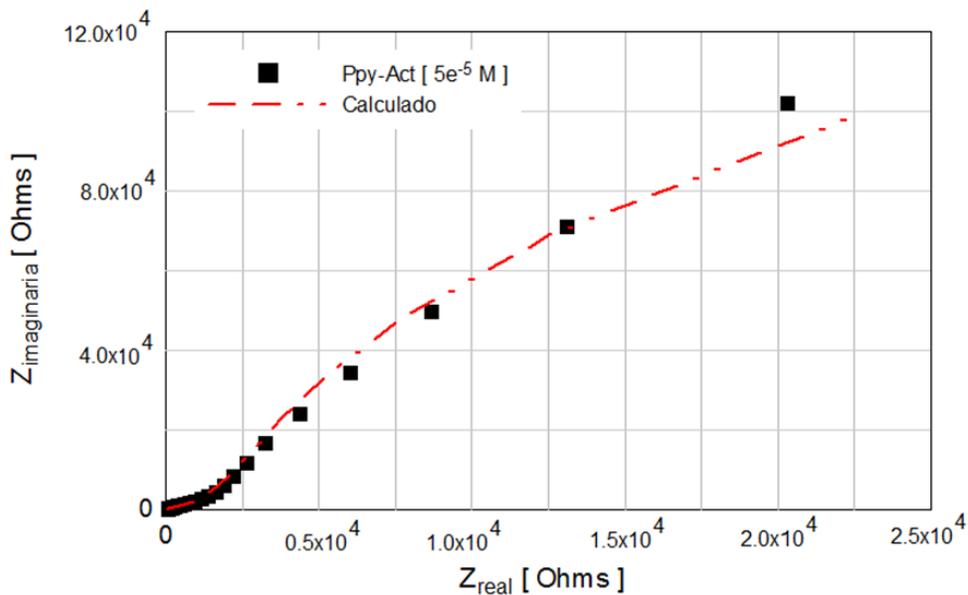


**Figura 6.10.** Diagrama de Nyquist para el electrodo modificado con Ppy-Act a diferentes concentraciones de Act:  $5 \times 10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M y  $1 \times 10^{-4}$  M, aplicando pretratamiento oxidativo entre cada experimento.

En la figura 6.11 se presenta el circuito eléctrico equivalente propuesto para estas pruebas, el cual cabe resaltar que cumple con el mismo modelo propuesto en las pruebas sin fase de pretratamiento; los resultados experimentales ajustados a este circuito se pueden observar en la figura 6.12.



**Figura 6.11.** Circuito eléctrico equivalente propuesto para simular los diagramas de impedancia experimentales.



**Figura 6.12.** Diagrama de Nyquist representativo obtenido para la película de Ppy-Act en una solución de Act  $5 \times 10^{-5}$  M con fase de pretratamiento. La línea sólida en lo diagrama fue obtenida por un ajuste no lineal de los datos experimentales con el circuito equivalente propuesto.

Los mejores parámetros obtenidos del ajuste no lineal se muestran en la tabla 4, cabe mencionar que para la concentración más baja de Act no se pudo calcular un coeficiente de difusión, como se verá más adelante, esto coincide con el límite de detección voltamperométrica de la película, por lo que puede presumirse que a estas concentraciones no es posible observar la difusión en Impedancia.

**Tabla 4.** Parámetros electroquímicos obtenidos para el electrodo modificado con Ppy-Act mediante el ajuste del circuito equivalente, aplicando pretratamiento oxidativo.

$C_8H_9NO_2$ [M]	OCP [mV]	Cc [F/cm <sup>2</sup> ]	Rc [Ω-cm <sup>2</sup> ]	Cdl [F/cm <sup>2</sup> ]	Rct [Ω-cm <sup>2</sup> ]	n	Zw [S-sec <sup>-1/2</sup> ]	D [cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
$5 \times 10^{-6}$	-257	$2.10 \times 10^{-9}$	10.68	$3.2 \times 10^{-3}$	6306.78	0.85	-	-
$5 \times 10^{-5}$	-111	$2.00 \times 10^{-9}$	6.49	$3.5 \times 10^{-3}$	3842.16	0.78	$4.15 \times 10^{-4}$	$4.88 \times 10^{-4}$
$1 \times 10^{-4}$	-48	$1.74 \times 10^{-9}$	8.97	$3.2 \times 10^{-4}$	3965.85	0.76	$4.71 \times 10^{-4}$	$1.57 \times 10^{-4}$

Se puede apreciar el mismo efecto en el valor del coeficiente de difusión que para el sistema estudiado en la sección 6.6.1, el cuál es directamente proporcional a la concentración e inversamente a la resistividad. En el caso de la capacitancia, Cc, ésta se mantiene prácticamente constante en cada experimento, esto posiblemente se debe a que al realizar el pretratamiento oxidativo se limpia el polímero de los iones de Act, dejando nuevamente todos los sitios de reconocimiento libres. La anterior hipótesis podría también explicar el aumento del coeficiente de difusión pues, al aumentar el gradiente, se esperaría que los iones difundieran de mejor forma a través de la película.

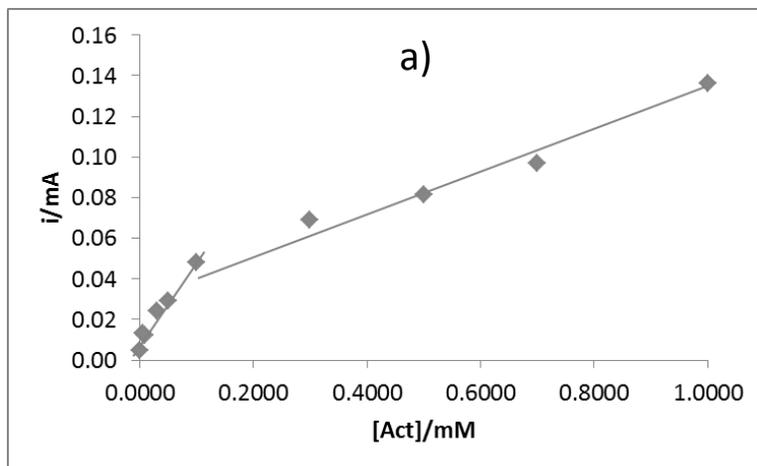
Cabe mencionar que dichos estudios han sido realizados en su mayoría para el análisis de corrosión en diversos materiales, siendo esta la segunda propuesta para la evaluación de coeficientes de difusión en matrices poliméricas, la primera propuesta fue realizada por Licona T.J. y colaboradores, de este mismo grupo de trabajo.

## 6.7. Caracterización analítica.

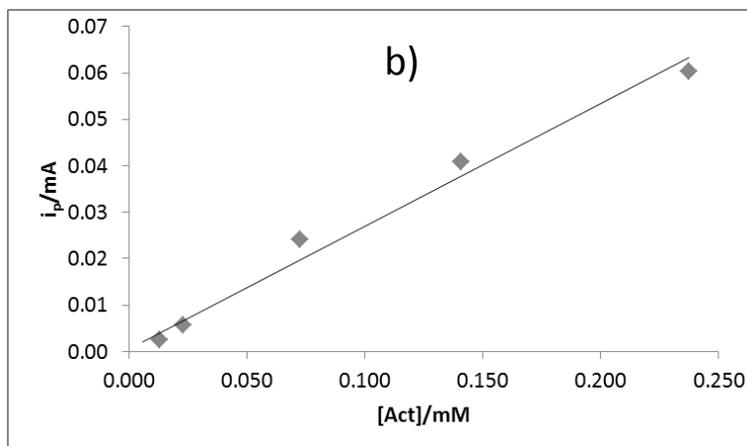
### 6.7.1. Sensibilidad, límite de cuantificación y límite de detección.

La caracterización analítica de la respuesta voltamperométrica usando el electrodo modificado con las mejores condiciones encontradas en el apartado anterior y siguiendo la metodología descrita en el apartado 5.3 se obtuvo la curva de calibración relacionando corriente vs concentración de Act en la muestra, ajustando los datos a una línea recta por mínimos cuadrados, como se observa en la figura 6.13; de las cuales es posible observar que el electrodo modificado presenta un comportamiento muy similar a un biosensor, encontrando dos intervalos lineales, por lo que es posible cuantificar a concentraciones bajas (figura 6.13b) y altas (figura 6.13a), para cumplir el objetivo del presente trabajo se decide utilizar el intervalo a concentraciones bajas y con la pendiente más grande.

Los resultados para el ajuste son enlistados en la tabla 5 y se comparan con otros trabajos reportados en la literatura.



**Figura 6.13a.** Curva de calibración obtenida al aplicar el método propuesto mostrando dos intervalos lineales, relacionando la corriente ( $i$ ) con la concentración mediante SWV, con un pulso de potencial= 30 mV, Amplitud= 250 mV y Frecuencia= 10 Hz;  $m=0.264 \text{ mA}\cdot\text{mM}^{-1}$ .



**Figura 6.13b.** Curva de calibración obtenida al aplicar el método propuesto mostrando intervalo lineal a bajas concentraciones del analíto, relacionando la corriente ( $i$ ) con la concentración mediante SWV, con un pulso de potencial= 30 mV, Amplitud= 250 mV y Frecuencia= 10 Hz;  $m=0.264 \text{ mA}\cdot\text{mM}^{-1}$ .

Los resultados obtenidos en algunos casos mejoran el intervalo lineal y la sensibilidad en términos de la pendiente para los trabajos reportados con electrodos de carbón vítreo como es el caso de Solomon y col.<sup>38</sup>, electrodo de pasta de carbón modificado con  $\text{ZrO}_2$  utilizado por Mazloun-Arkadani y col.<sup>39</sup> y electrodo de grafito de lápiz modificado con Ppy empleado por Şahin y col.<sup>40</sup> Los cuales presentan un mejor límite de detección en el orden de concentraciones de  $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ , no obstante siendo el mismo método empleado para calcularlo, la línea base en estas investigaciones no presenta efecto matriz como en el presente trabajo, como se observa en la tabla 5.

**Tabla 5.** Caracterización analítica del método empleando un electrodo modificado con Ppy-Act bajo las mejores condiciones de electropolimerización.

Parámetro analítico	Este trabajo Electrodo modificado con Ppy-Act	Electrodo de carbón vítreo <sup>38</sup>	Electrodo de pasta de carbón con $\text{ZrO}_2$ <sup>39</sup>	Electrodo modificado con Ppy-Act (punta de lápiz). <sup>40</sup>
$r^2$	0.98	0.98	0.99	0.99
Sensibilidad/ $\text{mA}\cdot\text{mM}^{-1}$	$0.264 \pm 0.016$	-0.085	---	---

<b>Límite de detección [M]</b>	$5.75 \times 10^{-5}$	---	$9.12 \times 10^{-7}$	$7.9 \times 10^{-7}$
<b>Límite de cuantificación [M]</b>	$8.09 \times 10^{-5}$	---	---	
<b>Intervalo lineal [M]</b>	$8.09 \times 10^{-5}$ a $2.5 \times 10^{-4}$	$1.5 \times 10^{-4}$ a $6 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-6}$ a $2.5 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-6}$ a $5 \times 10^{-4}$

### 6.7.2. Efecto del pH.

Siguiendo con la caracterización analítica del electrodo modificado con Ppy-Act se realizó un estudio del efecto del pH en la altura máxima de pico anódico asociada a la oxidación del Act, obteniéndose los resultados que muestran en la tabla 6. Como se puede observar, la corriente llega a un máximo a pH 10, que coincide con el pH propuesto desde el inicio de este trabajo; a pH's mas altos la corriente disminuye drásticamente, esto se puede deber a que a estos pH's la película comienza a degradarse y se pierden los sitios de reconocimiento del Act aunado al hecho que a estos pH's se tiene una concentración de iones  $\text{OH}^-$  muy alta compitiendo con los iones de Act.<sup>27</sup>

**Tabla 6.** Corriente máxima de pico anódico a una concentración de Act  $1 \times 10^{-4}$  M a diferentes pH's.

pH	i/mA
3	2.31
5	4.07
7	4.23
10	4.42
11	1.73

### 6.7.3. Efecto de interferentes.

De acuerdo a lo descrito en la sección 5.3, se realiza un estudio del efecto de algunos interferentes encontrados comúnmente en agua, algunos de los cuales no son electroactivos en el intervalo anódico utilizado como los iones nitrato, sulfato, bicarbonato, acetato, fosfato, flúor, cloruro, glucosa y SDS, este último usado como excipiente en comprimidos farmacéuticos. En la tabla 7 se presentan los resultados al medir los sistemas por triplicado en términos del error relativo máximo, obteniendo valores no mayores al 5% en todos los casos, a una concentración de los interferentes 100 veces mayor comparándola con la del Act. Se corrobora entonces que efectivamente la película es altamente selectiva al Act.

**Tabla 7.** Error relativo máximo de la corriente de pico anódico del Act a una concentración  $1 \times 10^{-4}$  M en presencia de interferentes a concentración de  $1 \times 10^{-2}$  M.

Interferente	% Max. Error relativo
$\text{NO}_3^-$	2.10
$\text{SO}_4^{-2}$	4.39
$\text{HCO}_3^-$	5.80
$\text{AcO}^-$	0.29
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	1.99
$\text{HPO}_4^{-2}$	4.26
$\text{F}^-$	2.43
$\text{Cl}^-$	4.47
Glucosa	1.34
SDS	2.71

### 6.8. Estudio en muestras reales.

El análisis en muestras reales se realizó como se explica en la sección 5.3, en dos tipos de medicamentos comerciales: uno de paracetamol GI (muestra A) y otro de paracetamol compuesto con amantadina y clorfenamina (B), las cuáles reportan en su empaque un contenido de paracetamol equivalente al 84% de 500 mg y al 90% de 300 mg respectivamente.

Se utilizaron curvas de calibración con estándares a diferentes concentraciones de las muestras comerciales para realizar la determinación del acetaminofén, tomando en cuenta una concentración real de  $5.23 (\pm 0.06) \times 10^{-5}$  M para la muestra de paracetamol y  $5.08 (\pm 0.05) \times 10^{-5}$  M para el paracetamol compuesto, las cuales fueron obtenidas por HPLC de acuerdo al método oficial 2A00710 de la USP<sup>4</sup>. Fue calculado el análisis t de *student* para contrastar la concentración calculada con la concentración real, del cual los valores obtenidos son presentados en la tabla 8,  $t_{crit}=3.18$  y  $4.3$  respectivamente,  $t_{exp}=2.61$  y  $1.44$ ,  $n=4$  y  $n=3$  respectivamente; con lo que se demuestra que para todas las muestras analizadas no hay diferencia significativa entre ambas concentraciones.

**Tabla 8.** Resultados obtenidos de la determinación de Act en muestras reales preparadas a una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  M de acuerdo a información del marbete. Análisis t de *student* considerando el 95% de nivel de confianza.

Muestra	Concentración experimental/M	Concentración HPLC/M	$t_{exp}$	$t_{crit}$
Paracetamol GI	$5.2 (\pm 0.01) \times 10^{-5}$	$5.23 (\pm 0.06) \times 10^{-5}$	2.23	3.18
Paracetamol compuesto	$5.13 (\pm 0.05) \times 10^{-5}$	$5.08 (\pm 0.05) \times 10^{-5}$	1.44	4.30

# 7. CONCLUSIONES

Sin duda se tiene una propuesta de una técnica reproducible, de menor costo y que hasta el momento ha mostrado mejores límites de detección y cuantificación que en otros trabajos reportados usando carbón vítreo.

El estudio de la respuesta a pH's 3, 5, 7, 10 y 11, demuestra el acierto de que a pH 10 se observa una altura máxima de corriente de pico anódico.

Usando concentraciones de interferentes en la solución de carga hasta 100 veces mayor con respecto a la concentración más alta de Act, no se observaron errores significativos en la intensidad de la onda anódica del Act, lo que comprueba la alta selectividad del material usado.

Los estudios de espectroscopía de impedancia electroquímica corroboran la teoría de un proceso difusivo por parte del ion Act dentro de la película polimérica de Ppy, evidenciando un aumento en la capacitancia, disminución de la resistencia así como del coeficiente de difusión dado por el aumento en la concentración de iones en el medio.

Las micrografías por SEM demuestran sin duda una ventana de estudio para la morfología y crecimiento de Ppy mediante un régimen galvanostático y su efecto directo en la sensibilidad de reconocimiento al ión con el que se ha dopado.

## 8. REFERENCIAS

1. Deland, J. A., Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 4th Edition, Academic Press, New York, (2003), 134.
2. Smith J. M., Roberts W.O., Hall S. M., White T. A. and Gilbertson, A. A., Late treatment of paracetamol poisoning with mercaptamine, *Br. Med. J.*, **1** (1978) 331.
3. Gilmartin M. A. T., Hart J. P., Birch B., Voltammetric and amperometric behavior of uric acid bare and surface-modified screen-printed electrodes: studies towards a disposable uric sensor, *Analyst*, **117** (1992) 1299.
4. Fairebrother, J. E., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol.3, Academic Press, New York, (1974), 10.
5. Santos Guzmán J, Guerrero Medrano L, Reyna Caamaño R, Mejía Velásquez G. Marco legislativo del suministro de agua en México. *Rev Panam Salud Publica*, **26** (2009) 549.
6. USP XXXI, Monografías oficiales.
7. Zhao S, Bai W, Yuan H, Xiao D. Detection of paracetamol by capillary electrophoresis with chemiluminescence detection, *Analytica Chimica Acta*, **559** (2006) 195-199.
8. Srivastava M.K., Ahmad S., Singh D., Shukla I.C., Titrimetric determination of dipyron and paracetamol with potassium hexacyanoferrate(III) in an acidic medium, *Analyst*, **110** (1985) 735.
9. Ramos M.L., Tyson J.F., Curran D.J., Determination of acetaminophen by flow injection with on-line chemical derivatization: Investigations using visible and FTIR spectrophotometry, *Analytica Chimica Acta*, **364** (1998) 107.
10. Abubakr M. Idrisa, Salah M. Sultanb, Kamal E. E. Ibrahimc and F.N. Assubaiea, Sequential injection spectrophotometric kinetic method for the determination of paracetamol in dosage forms, *Journal of Flow Injection Analytical*, **22** (2005) 123.

11. Bosch M.E., Sanchez A.J., Rojas F.S. Ojeda C.B., Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* **42** (2006) 291.
12. K. Tungkananuruk, N. Tungkananuruk, D. Thorburn, Cyclic voltammetric determination of acetaminophen in paracetamol tablets, *KMITL Sci. Tech. J.*, **5** (2005) 547.
13. González-Sánchez MI, Rubio-Retama J, López-Cabarcos E, Valero E. Development of an acetaminophen biosensor based on peroxidase entrapped in polyacrylamide microgels, *Biosensors and Bioelectronics*, **26** (2011) 1886.
14. Wang C, Li C, Wang F, Wang C, Covalent modification of glassy carbon electrode with L-cysteine for the determination of acetaminophen. *Microchimica Acta* **155** (2006) 365.
15. Ali A. Ensafi, Hassan Karimi-Maleh, S. Mallakpour and M. Hatami, Simultaneous determination of N-acetylcysteine and acetaminophen by voltammetric method using N-(3,4- dihydroxyphenethyl)-3,5- dinitrobenzamide modified multiwall carbon nanotubes paste electrode, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **155** (2010) 464.
16. Li M, Jing L., Electrochemical behavior of acetaminophen and its detection on the PANI-MWCNTs composite modified electrode, *Electrochimica Acta* **52** (2007) 3250.
17. Wang C, Li C, Wei L, Wang C., Electrochemical sensor for acetaminophen based on an imprinted TiO<sub>2</sub> thin film prepared by liquid phase deposition., *Microchimica Acta*, **158** (2007) 307.
18. Wang, Wiley-VCH, Analytical Electrochemistry, 2<sup>nd</sup> Ed., New York, (2000).
19. Bard A.J., Faulkner L.R., Electrochemical methods, Fundamentals and applications, 2ed., Wiley and sons, Inc. New York, (2001).
20. F. Mansfeld, Use of electrochemical impedance spectroscopy for the study of corrosion protection by polymer coatings, *Journal of Applied electrochemistry*, **25** (1995) 187.

21. E. Mark Orazem, B. Tribollet, *Electrochemical Impedance Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey (2008).
22. J. R. Macdonald, *Impedance Spectroscopy, Emphasizing Solid Materials and Systems*, Wiley, New York (1987).
23. C. S. Hsu, F. Mansfeld, Concerning the conversion of the Constant phase element parameter  $Y_0$  into a Capacitance, *Corrosion*, **57** (2001) 747.
24. R.L. Twite, and P. G. Bierwagen, Defect Area Calculated from Electrochemical Noise and Impedance Measurements, *Organic Coatings for Corrosion Control*, Edited by Gordon p., Bierwagen, (1998) 308.
25. H. Shirakawa, E. J. Louis, A. G. MacDiarmid, C. K. Chiang and A. J. Heeger, Synthesis of electrically conducting organic polymers: halogen derivatives of polyacetylene,  $(CH)_x$ , *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **16** (1977) 578-580.
26. Polímeros conductores, *Revista iberoamericana de polímeros* Fernández, Vol. 4, España, (2003).
27. S. Sadki, P. Schottland, N. Brodie y G. Sabouraud, (2000) The mechanisms of pyrrole electropolymerization., *Chem. Soc. Rev.*, **29** (2000) 283.
28. J. Jang, *Conducting Polymer Nanomaterials and their applications*, *Advances in Polymer Science*, **199** (2006) 189.
29. A. Ivaska, Analytical applications of conducting polymers, *Electroanalysis*, **3** (1991) 247.
30. Josovicz M., Applications of conducting polymers in potentiometric sensors, *Analyst*, **120** (1995) 1019.
31. J. Tamm, A. Hallik, A. Alumaa, and V. Sammelselg, Electrochemical properties of polypyrrole/sulfate films, *Electrochimica Acta*, **42** (1997) 2929.
32. G. A. Álvarez Romero, E. Garfías García, M.T. Ramírez Silva, C. Galán Vidal, M. Romero Romo, M. Palomar Pardavé, Electrochemical and AFM characterization of the electropolymerization of pyrrole over a graphite–epoxy resin solid composite electrode, in the presence of different anions, *Applied Surface Science*, **252** (2006) 5783.

33. J. Tamm, Alumaa, Hallik, Johanson, L. Tamm, T. Tamm., Influence of anions on electrochemical properties of polypyrrole electrodes, *Russian Journal of Electrochemistry*, **38** (2002) 182.
34. Li J., Lin X., Electrocatalytic reduction of nitrite at polypyrrole nanowire-platinum nanocluster modified glassy carbon electrode, *Microchemical Journal*, **87** (2007) 41.
35. Thompson M., Ellison L.R., Wood R., Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical report), *Pure Appl. Chem.*, **74** (2002) 835.
36. Estadística y quimiometría para química analítica, Miller N.J., Miller J.C., Pearson Education, Cuarta edición, Madrid (2002).
37. Estudio electroanalítico de electrodos composite grafito-resina epóxica modificados con películas de Ppy-Sulfatos y Ppy-nitritos, Licona Sánchez Teresa de Jesús, Tesis de Doctorado en Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Enero 2012.
38. A. Berhe, T. Solomon, Voltammetric study of paracetamol using glassy carbon electrode, A Graduate project presented to the School of Graduate Studies Addis Ababa University in partial fulfillment of the requirement for the degree of Master of Science in Chemistry, July 2007.
39. Mazloum-Ardakani M., Abdollahi-Alibeik H., New strategy for simultaneous and selective voltammetric determination of norepinephrine, acetaminophen and folic acid using ZrO<sub>2</sub> nanoparticles-modified carbon paste electrode, *Sensors and Actuators B:Chemical*, **151** (2010) 243.
40. Şahin Y., Özcan L., Determination of paracetamol based on electropolymerized-molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite electrode, *Sensors and Actuators B:Chemical*, **127** (2007) 362.

## 9. ANEXO: MECANISMO DE POLIMERIZACIÓN DEL POLIPIRROL

El mecanismo de electropolimerización es un tema controversial ya que hay un gran número de mecanismos propuestos hasta la fecha. Una de las principales dificultades encontradas en la determinación de los diferentes pasos de la reacción es la rapidez de la polimerización. En adición, la insolubilidad del Ppy en conjunto con su naturaleza no cristalina hace de esta estructura una difícil caracterización y análisis de propiedades físicas.

El mecanismo descrito por Díaz y sus colaboradores<sup>1,2</sup> es el más encontrado en la literatura. Waltman y Bargon<sup>3</sup> han confirmado este mecanismo por estudios teóricos basados en la correlación entre la reactividad y la densidad del electrón no apareado del radical catiónico.

Etapas de la reacción. Este mecanismo comienza con la transferencia de electrones (E) seguida por una sucesión de reacciones químicas (C) y reacciones de transferencia de electrones. El término E(CE)<sub>n</sub> es una extensión del termino ECE comúnmente usado para describir todas las reacciones involucradas en la formación de la película<sup>4</sup>.

El mecanismo puede ser descrito por los siguientes pasos:

Paso 1. Este paso implica la oxidación del monómero R en la superficie del electrodo para formar un catión radical R<sup>+</sup> (1), como se muestra en la figura 19 :

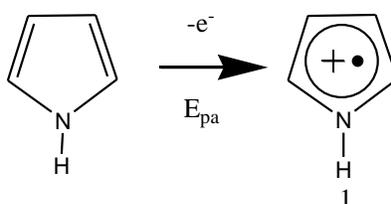


Figura 19

Las diferentes formas de resonancia de este catión son representadas en la figura 20.

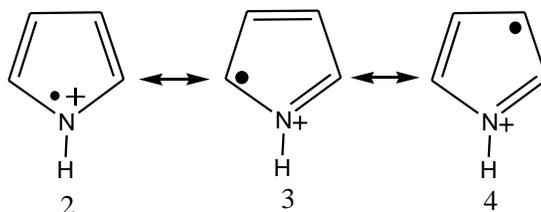


Figura 20

Debido a que el monómero es oxidado a  $R^+$ , la reacción de transferencia de electrones es más rápida que la difusión de  $R$  de la solución a la superficie del electrodo. Como resultado al potencial aplicado, las moléculas de monómero cerca del electrodo se encuentran a sí mismas en su estado oxidado  $R^+$ . Esto resulta en una gran concentración de  $R^+$  mantenida por la continua difusión de  $R$  hacia el electrodo. Este radical catiónico monomérico puede someterse a diferentes reacciones dependiendo de su reactividad:

- Cuando  $R^+$  es relativamente estable, puede difundir hacia la solución y reaccionar con los productos solubles de bajo peso molecular.
- Cuando  $R^+$  es muy inestable, puede reaccionar rápidamente cerca del electrodo con el solvente o el anión además formar productos solubles de bajo peso molecular.
- Entre estos dos extremos,  $R^+$  puede además someterse a reacciones de dimerización.

Paso 2: Este radical catión  $R^+$ , teniendo una gran densidad de electrones sin aparear en posición  $\alpha$  dimeriza vía resonancia, como se muestra en el esquema 21. El conjunto entre los dos radicales resulta en la formación de un puente entre sus posiciones  $\alpha$  y la formación del dicatión dihidromero, figura 22.

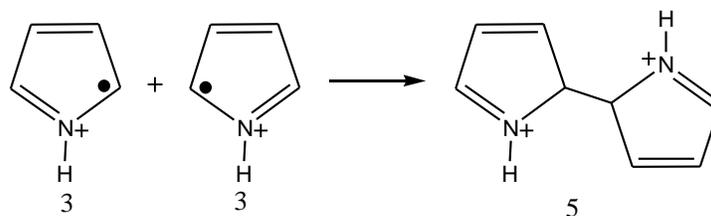


Figura 21 y 22.

Paso 3: La pérdida de los dos protones formados del dímero aromático 6 (paso de estabilización) mostrado en el esquema 23.

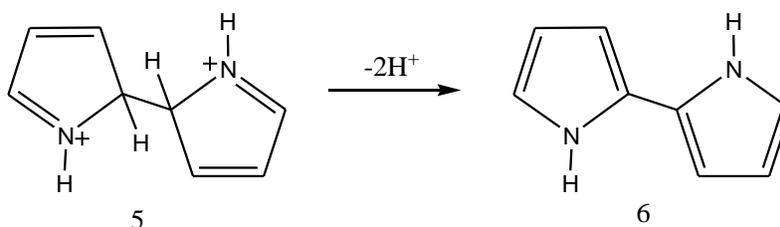


Figura 23.

Paso 4: La reacción de polimerización seguida de la oxidación del dímero 6 (ver figura 24) en el radical catión 7. Desde que el electrón no apareado está localizado sobre los dos anillos, el potencial de oxidación de 6 es más bajo que el potencial de oxidación del monómero. El dímero 6 es por lo tanto más fácil de oxidar al mismo potencial utilizado para oxidar al monómero. Otra consecuencia de esta estabilización es que el radical catión dímero se vuelve menos reactivo que el monómero. Las posiciones 5-5' son igualmente las áreas más reactivas y la forma 9 en resonancia es predominante con respecto a las otras formas.

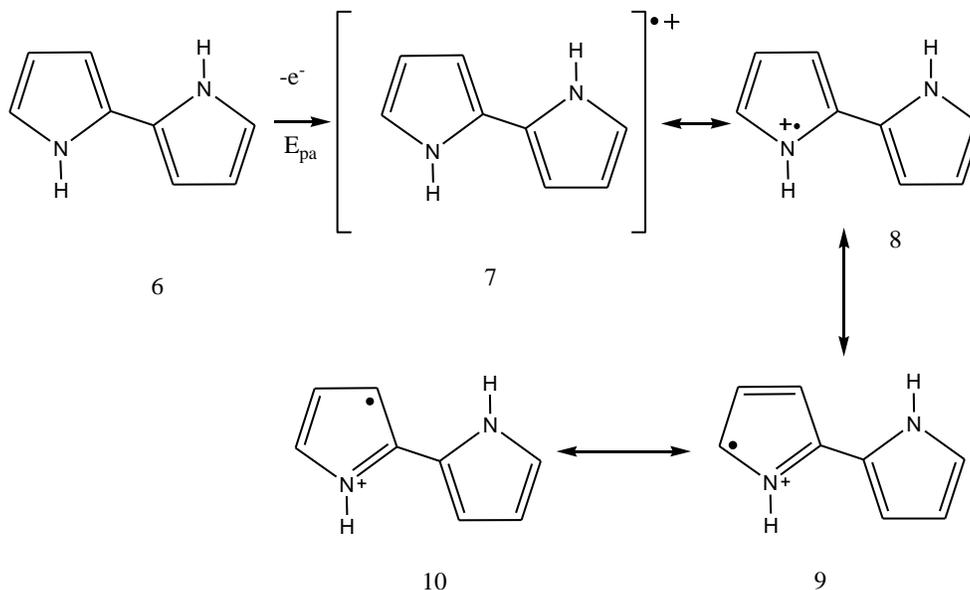


Figura 24

Paso 5: La forma 9 en resonancia reacciona por posición 5 o 5' con un radical catión monómero 3 para formar el dicatión trímero 11 que se desprotona para dar el trímero neutral 12, como se muestra en la figura 25.

Paso 6: La electro-oxidación del 12 da el radical catión 13 (ver figura 26). Las posiciones del trímero 5-5' (posición  $\alpha$ ) y 3-3' (posición  $\beta$ ) pueden someterse a reacciones conjuntas con los oligómeros siguientes incluso si las posiciones  $\beta$  están estéricamente inaccesibles, el conjunto  $\alpha$  predominará. Como sea, la cadena de oligómero así como la deslocalización del electrón no apareado, incrementa progresivamente y el conjunto  $\alpha$  no será únicamente el conjunto más grande posible. Cuanto mayor será la cadena mayor será el número de enlaces  $\beta$  formados.

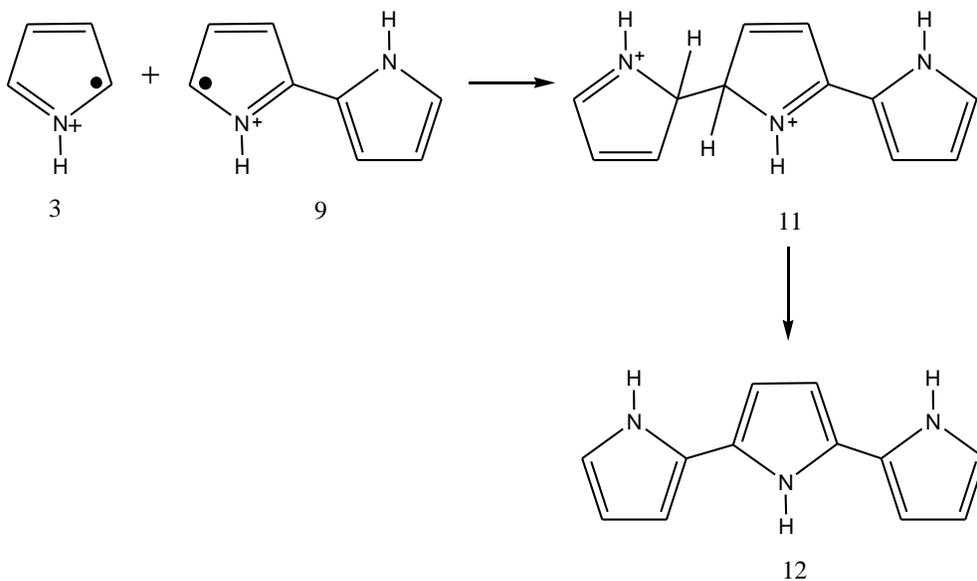


Figura 25

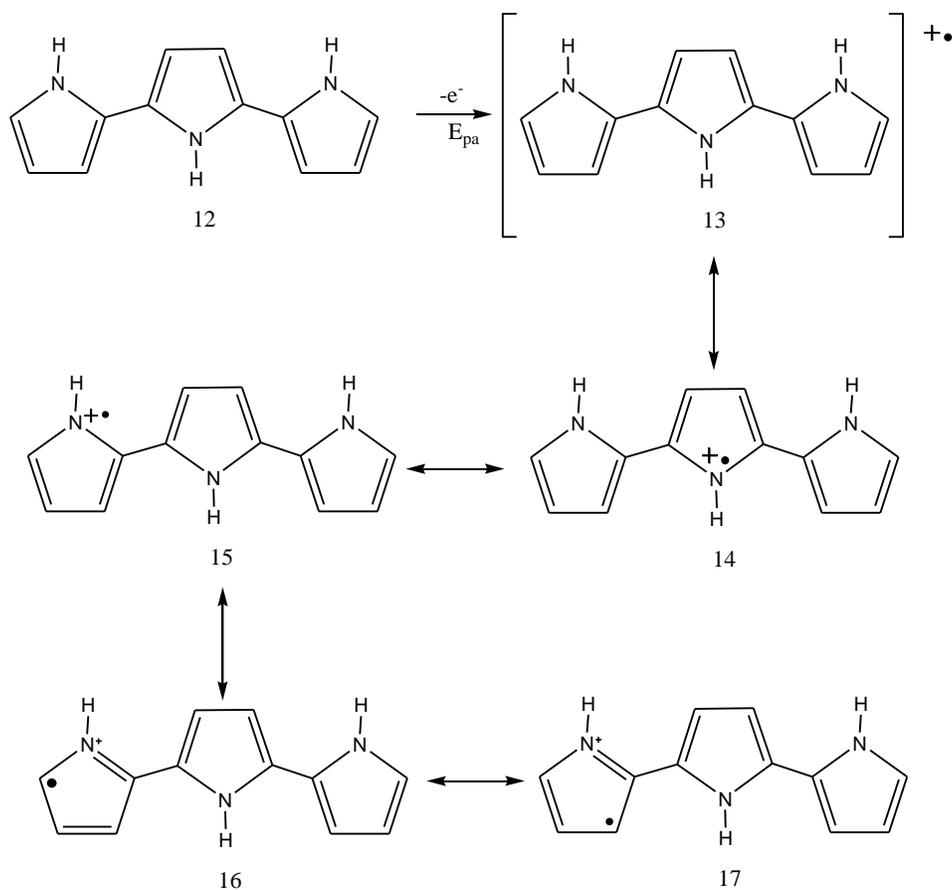


Figura 26.

Paso 7: La propagación continua vía la misma secuencia: oxidación, apareamiento y desprotonación hasta que el producto final del polímero es obtenido (ver figura 27).

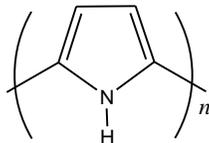


Figura 27

Paso 8: La electropolimerización no da el Ppy neutral no conductor pero si su forma oxidada conductora (dopada). Actualmente, la cadena del polímero final lleva una carga positiva cada 3 a 4 unidades de Py, que es compensada por un anión. La estructura de un polímero dopado es presentada en el esquema 28 donde A es el anión electrolito.

Las películas obtenidas consisten de 65% de polímero y 35% del anión (% en peso). La reacción global de polimerización puede ser resumida por la ecuación presentada en la figura 29.

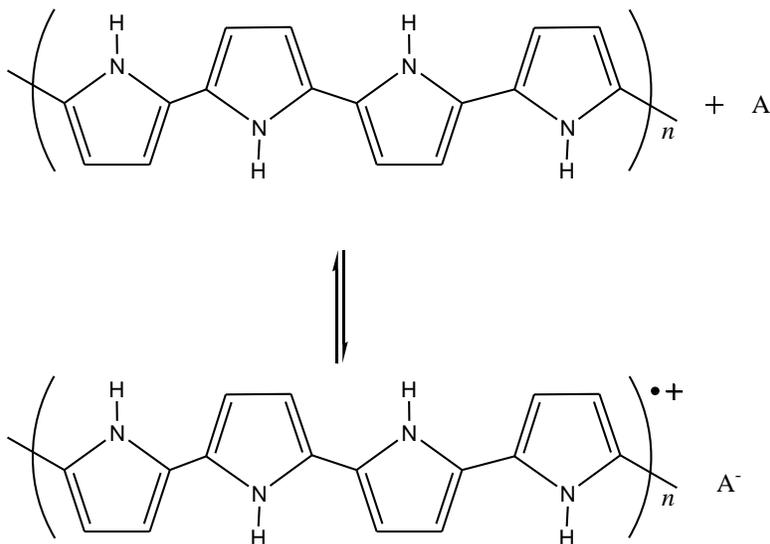


Figura 28

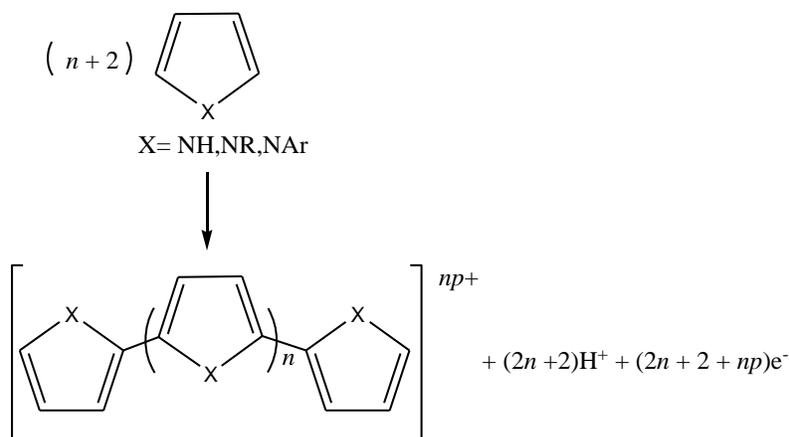


Figura 29

Las diferentes reacciones de la formación de la película son a menudo seguidas por determinación estequiométrica del número de electrones donados por cada molécula. Este valor generalmente encontrado está entre 2 y 2.7 donde 2 electrones sirven en la formación de la película y el exceso de carga está normalmente en acuerdo con el número de aniones encontrado en el polímero por análisis elemental.

Hay muchas razones del porque este mecanismo puede ser el mejor representante de esta reacción. En primer lugar, este mecanismo está en acuerdo con las observaciones de EPR (Resonancia electrónica paramagnética) que muestran la existencia de un radical tipo  $\pi^5$ . En adición, la eliminación de H de la posición  $\alpha$  indicado por este mecanismo que está en acuerdo con la caída de pH de la solución durante la polimerización. Este mecanismo está además en acuerdo con el número de electrones consumido durante la reacción, el cual ha sido determinado de 2.25 a 2.33 para el Py. Algunos estudios de cronoabsorción han mostrado que esta película crece linealmente con respecto a  $t$  y no a  $t^{1/2}$ . Estas observaciones muestran que el paso determinante durante el crecimiento de la película es un conjunto de procesos y no la difusión del monómero hacia el electrodo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS (ANEXO )

1. B. L. Funt and A. F. Diaz, *Organic Electrochemistry: an Introduction and a Guide*, Ed. Marcel Dekker, New York (1991), 1337.
2. E. M. Genies, G. Bidan and A. F. Diaz, Spectroelectrochemical study of polypyrrole films, *Journal of Electroanalytical Chemistry and interfacial electrochemistry*, **149** (1983) 101.
3. R. J. Waltman and J. Bargon, Reactivity/structure correlations for the electropolymerization of pyrrole: An INDO/CNDO study of the reactive sites of oligomeric radical cations, *Tetrahedron*, **40** (1984) 3963.
4. M. E. G. Lyons, *Advances in Chemical Physics, Polymeric Systems*, Ed. I. Prigogine and S. A. Rice, John Wiley & Sons, New York (1997), 297.
5. G. B. Street, *Handbook of Conducting Polymers*, 1st edition, Ed. T. J. Skotheim, Marcel Dekker, New York (1986), 188.