



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
LICENCIATURA EN QUÍMICA

TESIS

**DISEÑO DE HIDRÓXIDOS DOBLES LAMINARES (Mg/Al-LDH)
DE ELEVADA SELECTIVIDAD ACOPLADOS A UN SISTEMA
DE EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA Y ELECTROFORESIS
CAPILAR EN EL ANÁLISIS DE ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS (AINES) EN MUESTRAS AMBIENTALES**

**Para obtener el grado de
Licenciada en Química**

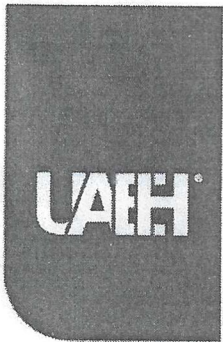
PRESENTA

Xochitl Hernández Canales

Director

Dr. Israel Samuel Ibarra Ortega

Mineral de la Reforma, Hidalgo, octubre, 2024



Mineral de la Reforma, Hgo., a 16 de octubre de 2024

Número de control: ICBI-D/1231/2024

Asunto: Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado a la Egresada de la Licenciatura en Química Xochitl Hernández Canales, quien presenta el trabajo de titulación "Diseño de hidróxidos dobles laminares (Mg/Al-LDH) de elevada selectividad acoplados a un sistema de extracción en fase sólida y electroforesis capilar en el análisis de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en muestras ambientales", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza

Secretario: Dra. Gabriela Islas Guerrero

Vocal: Dr. Israel Samuel Ibarra Ortega

Suplente: Dra. Irma Pérez Silva

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez
Director del ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001
direccion_icbi@uaeh.edu.mx,
vergara@uaeh.edu.mx



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecerle a Dios. Su guía y presencia constante en mi vida han sido una fuente de fortaleza, esperanza y sabiduría, ayudándome a superar cada obstáculo y desafío a lo largo de cada etapa de mi vida. Agradezco por cada momento de claridad y fuerza, por iluminar mi camino y por ser mi refugio en tiempos de incertidumbre.

A mis queridos padres, Ezequiel y Hortencia, quienes han sido mis guías y mi mayor fuente de inspiración a lo largo de mi vida. Gracias por su amor incondicional, su apoyo constante y sus palabras de aliento, los cuales han sido el motor que me ha permitido seguir adelante incluso en los momentos más difíciles. Papá, tu ejemplo de esfuerzo y ganas de salir adelante me han enseñado la importancia de nunca rendirme. Gracias por llegar a mi vida y darme el amor que necesitaba, por tus enseñanzas y por seguir a mi lado. Mamá, tu amor infinito y ternura han sido un faro de luz en mi vida, iluminando y guiando mi camino, gracias por tu paciencia, por tus consejos y por creer en mí, eres mi mayor inspiración y motivación. Gracias a ambos por haberme educado, sus enseñanzas, valores y ejemplos de vida me han dado las herramientas para alcanzar mis metas, sin ustedes no sería la persona que hoy soy. No existen las palabras suficientes para agradecerles por todo lo que han hecho por mí. Este logro es tanto suyo como mío.

A mis abuelos maternos, Guille y Toño, quienes no solo me criaron, sino que también me dieron el amor y la protección que solo unos padres pueden ofrecer. Su amor infinito, su paciencia y su apoyo constante han sido un cimiento para poder construir mi vida. Ambos más que abuelos, han sido mis padres y guías. Siempre estaré profundamente agradecida por todo lo que han hecho por mí.

A mis abuelos paternos, Clara y Esteban, gracias por abrirme las puertas de su casa y de sus corazones, su apoyo y generosidad me hicieron sentir siempre bienvenida y querida, sus palabras han dejado una huella imborrable en mi corazón. Ambos me enseñaron que la familia no está definida sólo por lazos de sangre, sino por el amor y el cuidado que se brinda.

A mi hermana, Ximena, gracias por ser mi compañera de viaje, una amiga leal y una fuente constante de apoyo y amor.

A Carlos, gracias por apoyarme en esta etapa y por los buenos momentos compartidos, por los consejos y por todo lo que haces por nosotras.

A mi asesor, Dr. Israel, gracias por su invaluable guía y su apoyo durante este proceso, por su conocimiento, experiencia y enseñanzas, los cuales me proporcionaron una base sólida sobre la cual construir y desarrollar mi trabajo. Su dedicación, paciencia y compromiso fueron fundamentales durante esta etapa. Gracias por creer en mí.

A David A., gracias por todo el apoyo brindado, por cada consejo, por el tiempo dedicado y todo lo que me enseñaste, hiciste menos complicado todo. Gracias por la amistad.

Brandon, tu amor, apoyo y compañía han sido fundamentales en esta etapa. Te agradezco de todo corazón por estar siempre a mi lado, por confiar en mí y por brindarme la motivación para seguir adelante.

A toda mi familia, quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento. Cada uno de ustedes ha jugado un papel fundamental en mi vida, brindándome amor, apoyo y motivación. Cada momento compartido ha sido una fuente de alegría y un recordatorio de lo afortunada que soy por tenerlos a todos ustedes.

Al Laboratorio 2, agradezco cada momento compartido, más allá del trabajo académico, agradezco las amistades que se forjaron en este laboratorio, los momentos de distracción y las pláticas que me permitieron desconectar y recargar energías.

A mis amigos, con quienes emprendí este viaje de la universidad y a quienes conozco desde mucho antes (MR), mis más sinceras gracias. Su amistad ha sido una fuente de alegría a lo largo de este viaje. Gracias Valeria, la vida me premió con tu hermosa amistad, que hizo la universidad mucho menos difícil y mucho más especial.

Este logro también les pertenece a todos ustedes, porque sin su apoyo, este camino habría sido mucho más arduo. Les dedico este triunfo con todo mi cariño y gratitud, sabiendo que cada paso que he dado ha sido acompañada de su amor y amistad.

ÍNDICE

1. Introducción	2
1.1 Antecedentes	3
1.2 Antiinflamatorios no esteroideos	5
1.2.1 Ibuprofeno	8
1.2.2 Naproxeno.....	8
1.2.3 Diclofenaco.....	9
1.2.4 Acetaminofén.....	10
1.3 Acción farmacológica y mecanismo de acción.....	11
1.4 Residuos de AINEs	13
1.4.1 Normatividad en México relativa al manejo de residuos farmacéuticos .	15
1.4 Métodos de análisis	17
1.4.1 Métodos cromatográficos	17
1.4.2 Métodos no cromatográficos	18
1.4.3 Electroforesis capilar	21
1.5 Hidróxidos dobles laminares (LDH).....	23
1.5.1 Síntesis de LDH.....	26
2. Objetivos	29
2.1 General	29
2.2 Específicos.....	29
3. Metodología experimental	31
3.1 Reactivos	31
3.2 Instrumentación.....	31
3.3 Electroforesis capilar.....	32
3.4 Optimización de la separación por CE	32
3.5 Síntesis del adsorbente LDH-MgAl	32
3.6 Optimización del sistema de extracción	33
3.7 Aplicación del método SPE	34
4. Resultados y discusión	36
4.1 Condiciones de análisis para la separación electroforética.....	36
4.1.1 Efecto del pH	36

4.1.2 Evaluación de la composición del electrolito soporte	38
4.1.3 Adición de β -ciclodextrina en la separación.....	39
4.1.4 Evaluación del voltaje de separación.....	40
4.1.5 Identificación de las señales	41
4.1.6 Evaluación del estándar interno.....	42
4.1.7 Parámetros analíticos	44
4.2 Caracterización del adsorbente óptimo LDH Mg/Al-Cl ⁻ (1.5/1)	46
4.2.1 Infrarrojo	46
4.2.2 Microscopia electrónica de barrido	47
4.2.3 Isotermas de adsorción.....	48
4.3 Efecto de la composición del LDH en la extracción	50
4.3.1 Evaluación de la intercapa del LDH.....	50
4.3.2 Evaluación de la relación molar M ²⁺ / M ³⁺	51
4.4 Optimización del sistema de extracción SPE	53
4.4.1 Efecto del pH	53
4.4.2 Efecto de la masa del LDH	54
4.4.3 Efecto de la fuerza iónica.....	54
4.4.4 Elución	55
4.4.5 Análisis de interferentes.....	57
4.4.6 Parámetros analíticos	58
4.5 Aplicación en muestras reales de agua	59
4.6 Comparación de la metodología de extracción	59
5. Conclusiones	62
6. Referencias	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de la técnica de pre-tratamiento: extracción en fase sólida (SPE).	23
Figura 2.	Estructura de un hidróxido doble laminar (LDH).	24
Figura 3.	Diagramas lineales de zonas de predominio de los AINEs de interés: IBP, NXP, DCF y APAP.	37
Figura 4.	Electroferogramas correspondientes a la evaluación del pH. Condiciones de separación: ES de boratos 10mmol L ⁻¹ , λ=214 nm y 8.0 kV.	38
Figura 5.	Electroferogramas correspondientes a la evaluación de la concentración del electrolito soporte. Condiciones de separación: ES de boratos de distintas concentraciones (pH=10), λ=214 nm y 8.0 kV.	39
Figura 6.	Electroferogramas correspondientes a la evaluación de β-ciclodextrina. Condiciones de separación: ES de boratos 30.0 mmol L ⁻¹ (pH=10), λ=214 nm y 8.0 kV.	40
Figura 7.	Electroferogramas correspondientes a la evaluación del voltaje de separación. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L ⁻¹ (pH=10) y β-ciclodextrina 1.0 mmol L ⁻¹ , λ=214 nm.	41
Figura 8.	Electroferogramas correspondientes al análisis de una solución a 10.0 mg L ⁻¹ de AINEs. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L ⁻¹ (pH=10) y β-ciclodextrina 1.0 mmol L ⁻¹ , 10 kV y λ=214 nm.	42
Figura 9.	Electroferogramas correspondientes a la evaluación de distintos compuestos como estándar interno a) ácido alfa-naftalenacético, b) ácido pícrico. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L ⁻¹ (pH=10) y β-ciclodextrina 1.0 mmol L ⁻¹ , 10 kV y λ=214 nm.	44
Figura 10.	Espectro FITR del LDH Mg/Al-Cl ⁻ (1.5/1)	46
Figura 11.	Microscopía electrónica de barrido del LDH MgAl/Cl ⁻ (1.5-1)	47

Figura 12.	Efecto de la intercapa del LDH en la extracción.	51
Figura 13.	Efecto de la relación molar M^{2+}/M^{3+} del LDH en la extracción.	52
Figura 14.	Efecto del pH en la optimización del sistema SPE.	53
Figura 15.	Evaluación de la masa de LDH.	54
Figura 16.	Efecto de la fuerza iónica en la extracción.	55
Figura 17.	Optimización del proceso de elución empleando MeOH/HCl.	56
Figura 18.	Electroferogramas correspondientes al análisis de AINEs con interferentes. a) Solución patrón que contiene AINEs, EI, ASP, PHEN y SAC (10.0 mg L^{-1}) y b) Solución patrón que contiene AINEs, EI, ASP, PHEN y SAC (10 mg L^{-1}) y tratada mediante las condiciones óptimas de la metodología SPE.	57
Figura 19.	Electroferogramas obtenidos en el análisis de muestras reales de agua. a) Muestra blanco de agua de cisterna b) Positivo a NPX en muestra de agua de cisterna y c) Positivo a NPX enriquecida con $100 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Todas las muestras fueron acondicionadas con EI 0.5 mg L^{-1} y analizadas mediante SPE-CE-UV.	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación de los AINEs de acuerdo a su estructura química.	7
Tabla 2.	Propiedades fisicoquímicas de AINEs.	11
Tabla 3.	Determinación de AINEs por métodos cromatográficos y no cromatográficos.	20
Tabla 4.	Propiedades fisicoquímicas de EI.	43
Tabla 5.	Parámetros de regresión de la curva de calibrado, área del pico vs. concentración de AINEs.	45
Tabla 6.	Parámetros de adsorción para IBP, NPX y DCF.	49
Tabla 7.	Parámetros analíticos del método LDH-SPE-CE.	58
Tabla 8.	Comparación de la metodología propuesta.	60

ABREVIATURAS

AINE	Antinflamatorio no esteroideo
APAP	Acetaminofén
ASP	Aspartamo
CE	Electroforesis capilar
COX	Enzimas ciclooxigenasas
DCF	Diclofenaco
DLZP	Diagrama lineal de zonas de predominio
DSPE	Extracción en fase sólida dispersiva
EDS	Detector de energía dispersiva de Rayos X
EI	Estándar interno
EP	Contaminantes emergentes
ES	Estándar interno
FAAS	Absorción atómica de flama
FBF	Fenbufeno
FEO	Flujo electroosmótico
GC	Cromatografía de gases
GC/MS	Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas
HPLC	
HPLC-DAD-FLD	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HPLC-FLD	Cromatografía líquida de alta eficacia con detector de arreglo de diodo y fluorescencia molecular
IBP	Cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de fluorescencia
KEP	
LDH	Ibuprofeno
LLE	Ketoprofeno
LOD	Hidróxido doble laminar
LOQ	Extracción líquido-líquido
MS	Límite de detección
μSPE	Límite de cuantificación

NPX	Espectrometría de masas
PHEN	Microextracción en fase sólida
Qmax	Naproxeno
RDSE	Fenol
SAC	Capacidad máxima de saturación
SBSE	Extracción por sorción en disco rotatorio
SDME	Sacarina
SEM	Extracción por adsorción con barras magnéticas agitadoras
SPE	Microextracción en gota
	Microscopía electrónica de barrido
	Extracción en fase sólida

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

En últimas décadas, investigaciones analíticas se han centrado en el estudio de contaminantes emergentes (EP), los cuales se denominan como un grupo numeroso de compuestos no regulados y de los cuales no se han determinado metodologías para su tratamiento (Ahmed et al., 2017). Una de las características principales de estos compuestos es que sin ser persistentes en el medioambiente pueden tener efectos negativos en este y en la salud, ya que constantemente son introducidos en el entorno a través de algunas fuentes y vías, como lo son aguas residuales de tipo doméstico e industriales, residuos de plantas de tratamiento, de efluentes hospitalarios y de las actividades agrícolas y ganaderas (Gil et al., 2012).

Los EP incluyen una gran variedad de compuestos químicos como productos de cuidado personal, agentes tensoactivos, plastificantes, pesticidas, aditivos industriales y productos farmacéuticos. Estos últimos son motivo de mayor preocupación debido a que su principal vía al medio ambiente es a través de la excreción humana, la eliminación de los productos no utilizados y el uso ganadero (Gil et al., 2012).

La evolución de la industria farmacéutica ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos en el tratamiento y curación de enfermedades. Sin embargo, son un grave problema ambiental por su excesivo consumo, provocando efectos adversos que varían en función del tipo de medicamento, sensibilidad de la especie, concentraciones suministradas y tiempo de exposición (Cuñat & Ruiz, 2016).

Entre los contaminantes farmacéuticos se encuentran analgésicos, antibióticos, diuréticos, antisépticos, antimicrobianos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos compuestos pueden afectar la calidad del agua, el ecosistema y la salud humana (J. Rivera-Utrilla *et al.*, 2013). En respuesta a esto diversos investigadores han dirigido sus esfuerzos a la determinación de los efectos que estos productos presentan considerando niveles de venta, concentración, metabolismo, biodegradabilidad y toxicidad de dichos medicamentos. Algunos autores han

reportado sobre el impacto ambiental de los AINEs, indicando que cantidades considerables de estos fármacos que se liberan al medio ambiente y que no son completamente eliminados por las plantas de tratamiento de aguas residuales han sido hallados en cuerpos de agua superficiales y, en ocasiones, en aguas subterráneas (González-González & Gómez-Olivan, 2013; DellaGreca et al., 2007).

Debido al impacto potencial de los AINEs y otros contaminantes farmacéuticos, es necesario contar con métodos analíticos que permitan su detección y cuantificación en muestras de agua. Es por esto, que el uso de materiales adsorbentes se presenta como una estrategia. Dentro de estos los hidróxidos dobles laminares (LDH) son materiales novedosos que pueden ser empleados en sistemas de extracción, su estructura laminar que contiene capas de iones metálicos intercalados con aniones le confieren una alta capacidad de intercambio iónico y adsorción, lo que los hace efectivos para capturar y eliminar contaminantes en agua. La posibilidad de poder modificar la composición química del LDH permite adaptarlo para distintos tipos de contaminantes, incluidos los AINEs (Hernández-González, 2023).

Además, el pretratamiento de muestras es fundamental para garantizar la efectividad del análisis. Este proceso permite concentrar y purificar los AINEs presentes en las muestras, mejorando la sensibilidad y selectividad de los métodos analíticos. Al eliminar interferencias de matrices complejas, como materia orgánica y otros contaminantes, la extracción en fase sólida (SPE) asegura que se obtendrán resultados precisos y confiables (Muñiz-Valencia et al., 2019).

1.1 Antecedentes

A escala mundial, los fármacos como antihipertensivos, antimicrobianos y antiinflamatorios, han generado mayor preocupación científica e impacto social en los últimos años, debido a que en México algunos medicamentos son de venta libre y representan uno de los grupos farmacológicos más consumidos, consecuencia del incremento de la población y de su mayor disponibilidad (Domingo, 2002).

Los AINEs son especialmente comunes debido a la automedicación, algunos de ellos como el diclofenaco y el ácido acetilsalicílico han sido reportados en aguas residuales. Mientras que, el naproxeno, ibuprofeno y acetaminofén se encontraron en aguas residuales hospitalarias, junto con metabolitos del ibuprofeno. A pesar de esto, los contaminantes emergentes relacionados con productos farmacéuticos no se encuentran con normativa ambiental ni estándares de vertimiento (Gil et al., 2012).

El primer estudio documentado sobre la contaminación de agua por productos farmacéuticos se llevó a cabo en una planta de tratamiento de aguas residuales en Kansas, Estados Unidos, en 1976. Se analizó el efluente de la planta de tratamiento de Big Blue River, en busca de la presencia de productos farmacéuticos, en donde fueron identificados el ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico, un compuesto químico que se utiliza como herbicida, y el ácido salicílico, un metabolito de la aspirina, los cuales fueron cuantificados por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC/MS), en concentraciones de $7.09 \mu\text{g L}^{-1}$ y $28.79 \mu\text{g L}^{-1}$, respectivamente (Hignite & Azarnoff, 1977). A pesar de que los resultados se publicaron en la literatura científica fueron ignorados durante 15 años.

En 1992, investigadores encontraron al ácido clofíbrico en ríos lagos y en el mar del Norte y a partir de estos resultados, algunos investigadores comenzaron a prestar más atención al tema de los medicamentos en el medio ambiente (Gonzalez-Gonzalez & Gómez-Olivan, 2013). En 1996, Stumpf et al. reportaron la presencia de diclofenaco ($\leq 1.59 \mu\text{g L}^{-1}$), ibuprofeno ($\leq 3.35 \mu\text{g L}^{-1}$) y ácido acetilsalicílico ($\leq 1.51 \mu\text{g L}^{-1}$) en aguas residuales. Además encontraron concentraciones más bajas ($0.1 - 0.5 \mu\text{g L}^{-1}$) de estos compuestos en agua de río y detectaron en agua potable al ibuprofeno y diclofenaco en concentraciones muy bajas ($1.0 - 6.0 \text{ ng L}^{-1}$).

En México, Siems et al., 2008, realizó un estudio para determinar la presencia de compuestos farmacéuticos en aguas residuales y lodos en la Ciudad de México,

dando como resultado la presencia de naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y diferentes compuestos farmacéuticos en concentraciones de hasta $0.6 \mu\text{g L}^{-1}$.

Estudios recientes han sugerido que la presencia de una gran variedad de medicamentos, incluso estas concentraciones mínimas, tienen el potencial de impactar negativamente en organismos acuáticos y en la salud humana, contribuyendo a la resistencia a antibióticos, lo que representa un grave problema de salud pública a nivel global (Gonzalez-Gonzalez & Gómez-Olivan, 2013).

La creciente evidencia sobre la contaminación por productos farmacéuticos ha llevado a la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar el alcance de esta problemática, encontrar soluciones sostenibles y a establecer regulaciones más estrictas para el manejo y disposición de estos compuestos.

1.2 Antiinflamatorios no esteroideos

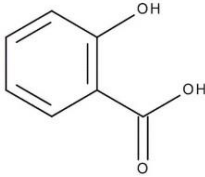
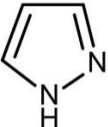
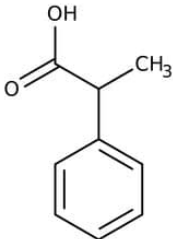
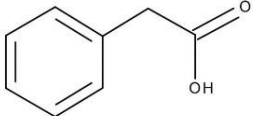
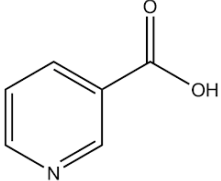
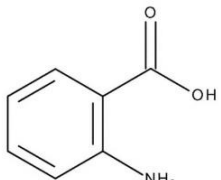
Los antiinflamatorios (analgésicos) son medicamentos utilizados para aliviar o reducir el dolor. Se clasifican en dos categorías según sus mecanismos de acción las cuales son analgésicos no opioides y analgésicos opioides, los primeros actúan principalmente en el sistema nervioso central, mientras que los segundos interactúan con receptores en el sistema nervioso central. Dentro del primer grupo encontramos a los antiinflamatorios no esteroideos (González, 2006).

Los AINEs son un conjunto heterogéneo de compuestos químicos generalmente no relacionados entre sí, que comparten propiedades antiinflamatorias y antitérmicas. El prototipo de este grupo de analgésicos es el ácido acetilsalicílico, conocido como aspirina, desarrollado a finales del siglo XIX por la empresa alemana Bayer y patentado en 1899. Sin embargo, el primer medicamento en ser nombrado específicamente como antiinflamatorio no esteroideo fue la fenilbutazona en 1952, aunque ya existían otros compuestos con propiedades antiinflamatorias, no se utilizó el término AINE hasta que la fenilbutazona se introdujo y se usó ampliamente en la medicina (Batlouni, 2010; Medina, 2019).

Los AINEs se pueden clasificar con base a diversos criterios, como: estructura química, selectividad, receptor sobre el que ejerce su acción, tiempo de vida media o acción farmacológica (Aranda-Merino, 2019).

Siendo la clasificación en función de su estructura una de las principales, la *Tabla 1*, ejemplifica algunas estructuras químicas y los fármacos derivados aplicados con este fin (Aranda-Merino, 2019).

Tabla 1. Clasificación de los AINEs de acuerdo a su estructura química.

Estructuras de la que se derivan	Fármaco
	Ácido acetil salicílico Ácido salicílico Salicilamida Diflunisal
	Metamizol Feprazona Clofeprazona
	Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Flurbiprofeno Fenoprofeno
	Diclofenaco Aceclofenaco
	Isonixina Clonixinato de lisina
	Ácido mefenámico Ácido meclofenámico

El elevado consumo de AINEs en la población, radica en función de su eficacia y disponibilidad. Estudios científicos, así como a la falta de regulación y venta libre, destacando cuatro AINEs principales: diclofenaco (DCF), ibuprofeno (IBP), naproxeno (NPX) y acetaminofén (APAP), los cuales se describen a continuación:

1.2.1 Ibuprofeno

El IBP es un derivado del ácido propiónico con una gran capacidad analgésica y antiinflamatoria. Se encuentra disponible en tabletas, cápsulas, suspensión oral y formas tópicas (cremas y geles) (Aranda-Merino, 2019).

Está indicado en el tratamiento del dolor de diversa etiología: dismenorrea, lumbalgia, torceduras y contusiones. Se emplea en el tratamiento del dolor moderado, dolor dental, dolor de cabeza, resfriado común o influenza para el alivio de la fiebre.

Cuando se administra por vía oral, el efecto analgésico tarda 30 minutos para iniciar, con un máximo después de 1-2 horas y con una duración de entre 6-8 horas.

La excreción de ibuprofeno es rápida, alcanzando el 90% de una dosis ponderal de 10 a 15 mg Kg⁻¹ ingerido en 3 o 4 tomas en un día. La mayor parte se excreta por la orina en forma de metabolitos o sus conjugados, principalmente compuestos hidroxilado y otros carboxilados, mientras que aproximadamente el 10% se elimina en forma inalterada (Andrés et al., 2016).

1.2.2 Naproxeno

El NPX se encuentra químicamente relacionado con el grupo de los ácidos arilacéticos que derivan del ácido 2-fenil-propanoico. Es utilizado principalmente para aliviar el dolor, reducir la inflamación y bajar la fiebre debido a su acción analgésicas y antirreumática. Además, está indicado en dismenorrea primaria y para los ataques de gota (Aranda-Merino, 2019).

Se encuentra disponible en tabletas, capsulas y suspensiones líquidas. Cuando se administra por vía oral se absorbe rápidamente y por completo a través del tracto gastrointestinal. La presencia de alimentos no altera el grado, pero sí la rapidez de absorción. Mientras que algunos medicamentos como el aluminio de magnesio y el hidróxido de aluminio reducen su absorción y otros como el bicarbonato de sodio, la incrementan.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 2 a 4 horas aproximadamente obteniendo un inicio de acción analgésica a la hora con una duración aproximada de 7 horas y una vida media de alrededor de 14 horas.

La ingesta de naproxeno se elimina principalmente por la orina. Aproximadamente el 95% del naproxeno consumido es excretado como naproxeno, 6- desmetil naproxeno o en forma conjugada. En contraste, menos del 5% de la cantidad total ingerida se recupera a través de las heces (Martínez-Hernández et al., 2013).

1.2.3 Diclofenaco

El DCF es un derivado del ácido fenil-acético, con un potente efecto antiinflamatorio y analgésico superior al del naproxeno (Aranda-Merino, 2019). Indicado para aliviar el dolor y la inflamación en diversos procesos: trastornos osteomusculares y articulares, como la artritis reumatoide, la artrosis y la espondilitis anquilosante; trastornos periarticulares como la bursitis y la tendinitis; trastornos de partes blandas como torceduras y distensiones, síndromes dolorosos de la columna vertebral, ataque agudo de gota y otros procesos que cursan con dolor como el cólico nefrítico, la dismenorrea y la migraña, así como después de algunas intervenciones quirúrgicas (González & Moreno, 2007).

Se encuentra disponible en distintas presentaciones, como: tabletas, capsulas de liberación prolongada, solución inyectable, geles y parches tópicos.

La mayor parte del diclofenaco consumido a concentraciones terapéuticas de 2-3 mg Kg⁻¹, se metaboliza en el hígado, donde se transforma en diversos compuestos a través de procesos de hidroxilación y conjugación, principalmente como conjugados glucurónidos y sulfatos. Alrededor del 65% del diclofenaco y sus metabolitos se excretan por la orina, mientras que el 35% restante se elimina a través de la bilis y las heces; este balance puede variar ligeramente según factores individuales como la función hepática y renal, mientras que menos del 1% se elimina como diclofenaco inalterado (Fernández-Santos et al., 2003).

1.2.4 Acetaminofén

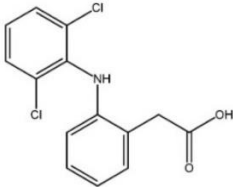
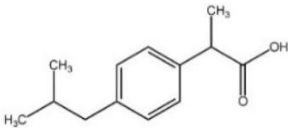
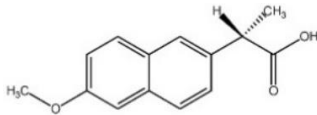
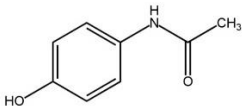
El APAP es un medicamento ampliamente utilizado para aliviar el dolor y reducir la fiebre, debido a su efectividad como antipirético y analgésico. Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central, teniendo un efecto menor en los tejidos periféricos y esto puede estar relacionado con su poca acción antiinflamatoria, a menudo se emplea para tratar dolores leves a moderados, como dolores de cabeza, dolores musculares, artritis, dolor de espalda y resfriados. (Vargas-Castro, 2016). Se encuentra disponible en diversas formas y presentaciones, como tabletas, cápsulas, jarabes, supositorios y polvo efervescente.

El acetaminofén consumido a concentraciones terapéuticas 15 mg Kg⁻¹ (cada 6 horas) es rápida y completamente absorbido del tracto gastrointestinal. Su distribución es bastante uniforme en todos los fluidos corporales, y se une aproximadamente en un 20% a proteínas plasmáticas, lo que limita su concentración libre en el plasma. El metabolismo del acetaminofén ocurre principalmente en el hígado, donde se convierte en metabolitos conjugados, como glucurónidos y sulfatos, que no poseen actividad farmacológica. Este proceso permite que el fármaco sea excretado eficientemente en la orina, donde se elimina del 90 al 100% de la dosis administrada en las primeras 24 horas, predominantemente en forma de metabolitos conjugados. Esta vía de eliminación

es crucial para prevenir la acumulación y toxicidad del fármaco en el organismo (Muñoz-García & Andrade, 2011).

La *Tabla 2* resumen las propiedades fisicoquímicas de estos AINEs.

Tabla 2. *Propiedades fisicoquímicas de AINEs*

Nombre	Estructura	Fórmula	PM (g mol ⁻¹)	Punto de ebullición (°C)	pKa
DCF		C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	296.15	98.5	4.2
IBP		C ₁₃ H ₁₈ O ₂	206.28	154 – 157	4.3
NPX		C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.26	403.9	4.15
APAP		CH ₃ CONHC ₆ H ₄ OH	151.16	420.0	9.4

1.3 Acción farmacológica y mecanismo de acción

Los AINEs forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones farmacológicas y efectos adversos. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia de codependencia. Su eficiencia analgésica es limitada y el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no aumenta la presencia de efectos secundarios.

Los AINEs son supresores de los síntomas y ayudan a disminuir la inflamación, pero no a eliminarla. Sirven para el tratamiento del dolor leve-moderado, y en algunas ocasiones controlan el dolor intenso de componente inflamatorio, postquirúrgico y cólico (Rivera-Ordoñez, 2006).

La inflamación es la respuesta normal del tejido ante una lesión, ocurre cuando el cuerpo elabora sustancias químicas que producen una respuesta inmunitaria para combatir la infección o sanar el tejido dañado. Consta de varias fases, las cuales son: lesión inicial, fase vascular con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar que consecuentemente desarrolla edema y una fase celular caracterizada por migración de polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, posteriormente macrófagos y monocitos, para finalizar con la cicatrización con actividad de fibroblastos y depósitos de colágeno y mucopolisacáridos, obteniendo la curación del tejido lesionado (Cashman & Mc Anulty, 1995).

La capacidad que tienen los AINES a nivel periférico para bloquear o inhibir todos o algunos factores mediadores de la inflamación enfatizan su importancia en la evolución de la respuesta inflamatoria y el dolor (Cashman & Mc Anulty, 1995).

Los AINEs ejercen su actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas (COX) en el sitio de la inflamación, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperócidos cíclicos los cuales se transforman en prostaglandinas y en tromboxanos y están involucrados en el proceso de inflamación, fiebre e intoxicación (Batlouni, 2010). Por lo tanto, la reducción considerable de la liberación de sustancias y mediadores inflamatorios se logra con la inhibición de la enzima COX y la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, gracias a esto los AINEs reducen la inflamación y alivian el dolor (Aranda-Merino, 2019).

El ibuprofeno es encargado de inhibir la síntesis de prostaglandinas por lo que ejerce una eficaz acción analgésica y antiinflamatoria. Se absorbe rápidamente

después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se observan después de 1 o 2 horas. La vida media en el plasma es de 2 horas (Rivera-Ordóñez, 2006).

Mientras que el naproxeno y el diclofenaco inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa, que da como resultado una disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos procedentes del ácido araquidónico. Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre. Estos efectos pueden ser parcialmente los responsables de la acción terapéutica y de las reacciones adversas de estos medicamentos.

Pueden actuar en forma periférica en los tejidos inflamados probablemente mediante la reducción de la actividad de las prostaglandinas en estos tejidos y posiblemente mediante inhibición de la síntesis y/o acciones sobre otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria. También pueden estar involucradas la inhibición de la migración de los leucocitos, inhibición de la liberación y/o acciones de las enzimas lisosomales y acciones sobre otros procesos celulares e inmunológicos en el tejido mesenquimatoso y conectivo (Rivera-Ordóñez, 2006).

1.4 Residuos de AINEs

Los AINEs son uno de los grupos de fármacos con mayores índices de consumo, los residuos de productos farmacéuticos suponen una amenaza ambiental debido a sus propiedades fisicoquímicas, persistencia y distribución en el agua, suelo, aire, cadenas tróficas y en alimentos. La contaminación por compuestos farmacéuticos puede ocurrir en concentraciones de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$ (Santos et al., 2010).

El uso tanto doméstico y hospitalario de productos farmacéuticos en el tratamiento de enfermedades aumenta su caudal de descarga y por ende también, la de sus productos de transformación en el medio ambiente, manifestando su toxicidad en organismos no destinatarios (Sánchez, 2019). La presencia en pequeñas cantidades de residuos es debido a desechos de la industria farmacéutica,

desechos hospitalarios y medicamentos terapéuticos, de igual forma, su presencia en el agua potable es otro problema de salud pública, ya que no se ha investigado lo suficiente sobre los efectos asociados a largo plazo (Moreno-Ortiz et al., 2013).

El agua es uno de los vehículos por el cual se transportan diversos desechos provenientes de diferentes actividades, de tal forma que distintos cuerpos de agua se contaminan con estos. Esta situación se ha presentado en México y en el mundo desde hace décadas.

La persistencia de dichos residuos y su incremento tienen como consecuencia efectos negativos debido a que no se eliminan por completo en los procesos de tratamiento de aguas residuales a causa de su estabilidad química, lo que lleva a su presencia en fuentes de agua que, eventualmente, terminan en los hogares de manera que nuestra salud se encuentra expuesta a los efectos toxicológicos de este tipo de medicamentos (García-Morales, 2021).

El DCF se encuentra dentro la Primera Lista de Observación establecida en la Directiva Marco Europea del Agua (Decisión UE 2015/495 y Decisión UE 2018/840], debido a que es uno de los medicamentos más detectados, aunque suelen ser concentraciones bajas, cuando son superiores a $1.0 \mu\text{g L}^{-1}$ pueden alterar el ADN, la respuesta inmune y la reproducción (Gonzalez et al., 2023).

El consumo de agua contaminada con AINEs puede irritar el revestimiento del tracto gastrointestinal, causando úlceras, hemorragias y, en casos severos, perforaciones. Además, los AINEs son conocidos por su capacidad para afectar negativamente la función renal, especialmente en personas con enfermedades renales crónicas, además de que pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

La prevención y mitigación de estos riesgos requieren esfuerzos concertados en el desarrollo de metodologías analíticas para la identificación, cuantificación y tratamiento del agua, capaces de eliminar estos compuestos.

1.4.1 Normatividad en México relativa al manejo de residuos farmacéuticos

Los productos farmacéuticos han estado presentes en el agua desde hace mucho tiempo, sin embargo, nunca fueron objetivo de investigación, hasta ahora que se han comenzado a desarrollar metodologías para poder reconocer sus niveles como potencialmente peligrosos (J. Rivera-Utrilla *et al.*, 2013).

La normativa para proteger el medio ambiente se creó en 1988 mediante la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos y su reglamento correspondiente (SEMARNAT 2014, 2018). Esta normativa incorpora principios de valorización, responsabilidad y manejo integral de residuos, enfocándose en criterios de eficiencia ambiental. Sin embargo, no se incluyen lineamientos operativos para el manejo de residuos de medicamentos. La escasa difusión de estas leyes ha llevado, hasta la fecha, a prácticas inadecuadas en la eliminación de medicamentos caducados.

En la década de 1990, México se comprometió a mejorar su gestión ambiental al firmar el Tratado de Libre Comercio de América del Norte con Estados Unidos y Canadá, y por ser miembro de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. De esta forma, de 1994 a 2006 se implementaron nuevas leyes y se mejoraron reglamentos, pero no se reglamentó claramente el manejo de medicamentos caducos o en desecho.

En 1995, la Facultad de Ingeniería de la UNAM colaboró en la creación de un Manual para el tratamiento y disposición final de medicamentos. Sin embargo, este manual tuvo una difusión muy limitada, y no hay evidencia de su implementación en los sectores relacionados con la eliminación de fármacos, incluyendo la industria farmacéutica, el sector salud y el público en general (García-Morales *et al.*, 2021).

El agua destinada al consumo humano debe cumplir con más de 40 parámetros de calidad química, física y biológica. Sin embargo, la normativa mexicana no establece límites permitidos para microcontaminantes, como las sustancias activas de medicamentos o productos de cuidado personal, así como sus subproductos de degradación. Estos contaminantes se consideran emergentes porque son compuestos químicos no regulados y difíciles de descomponer, presentes en los sistemas acuáticos, lo que genera un alto riesgo de toxicidad (García-Morales et al., 2021).

En el caso específico de la fabricación de medicamentos, en 2015, la Secretaría de Salud publicó la NOM-059-SSA1-2015, establece las buenas prácticas en la fabricación de medicamentos. Sin embargo, esta norma no consideró la disposición final de estos productos como desechos o subproductos.

Debido a que hay poca información sobre la presencia de fármacos en agua, es necesario desarrollar una metodología analítica para la determinación y cuantificación de contaminantes farmacéuticos (Moreno-Ortiz et al., 2013). Los avances de los métodos en la sensibilidad y la precisión de los equipos de detección han permitido analizar concentraciones a niveles de ng L^{-1} de diferentes fuentes. Uno de los métodos analíticos que ha permitido la detección de compuestos farmacéuticos ha sido la cromatografía de gases (GC), la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) acoplada a la espectrometría de masas (MS) y la electroforesis capilar (CE) (Buerge et al., 2006).

1.4 Métodos de análisis

1.4.1 Métodos cromatográficos

La cromatografía es conocida principalmente como una técnica de separación y fue una de las primeras técnicas en aparecer y evolucionar a lo largo de los años (Iriarte Perdigón, 2022).

1.5.1.1 Cromatografía de gases

En 1951, Martin y James realizaron el primer trabajo utilizando una fase móvil gaseosa a través de una columna, lo cual dio lugar a la técnica conocida como cromatografía de gases (GC). En la actualidad este método se utiliza ampliamente para la separación de componentes volátiles y semivolátiles, hidrocarburos y compuestos orgánicos de una muestra (Gutiérrez Bouzán & Droguet, 2002).

Es una técnica que combina tiempos de análisis cortos y sensibilidad; sin embargo, presenta limitaciones tales como: no es útil para compuestos no volátiles, sensibles a una elevación de la temperatura y compuestos que se encuentran en forma iónica (Rosero Valles, 2017).

1.5.1.2 Cromatografía de líquidos de alta resolución

Esta técnica tiene una gran capacidad para separar distintos analitos que componen una muestra, los cuales presentan una naturaleza específica y diferente entre ellos, la aplicación de esta técnica permite purificar, identificar y cuantificar un analito específico (Iriarte Perdigón, 2022).

Se usa en diferentes áreas como medicina, farmacología, química, industria de los alimentos, entre otras. Es una técnica versátil debido a que permite la separación de distintos analitos de una mezcla que puede ser muy compleja (Romero et al., 2016).

Sin embargo, presenta desventajas, tales como, altos tiempos de análisis debido a que las muestras tienen que ser analizadas de manera secuencial, elevados costos del equipo, mantenimientos, columnas, etc., el uso de solventes orgánicos costosos y que pueden ser contaminantes para el medio ambiente (Cala et al., 2011)

1.4.2 Métodos no cromatográficos

Los métodos no cromatográficos son técnicas analíticas que permiten la identificación, separación y cuantificación de diversos compuestos, como:

1.5.2.1 Espectroscopía

La espectroscopia es una técnica que estudia la interacción entre la radiación electromagnética y la materia. Se basa principalmente en la absorción, emisión o dispersión de luz por las moléculas, lo que permite su identificación y cuantificación (Valcárcel et al., 2008).

- Espectroscopía UV-Vis: involucra la absorción de luz ultravioleta y visible del espectro electromagnético por parte de una molécula que produce transiciones de electrones desde niveles energéticos bajos a niveles más altos (Hidalgo, 2006).
- Espectroscopía de fluorescencia: se basa en un proceso de emisión en el cual las moléculas son excitadas por absorción de la radiación electromagnética. Las especies excitadas se relajan al estado fundamental, liberando su energía en forma de fotones (Alonso-Barrio, 2018).
- Espectroscopía de IR: Esta basada en la interacción de la radiación infrarroja con los estados vibracionales de los enlaces moleculares (Gómez & Murillo, 2006).
- Espectrometría de masas: Proporciona información sobre la masa y estructura molecular a partir de la ionización de los compuestos.

De acuerdo con lo anterior, en la *Tabla 3* se muestra la aplicación de algunas de las técnicas más usadas en el análisis de AINEs como: IBP, NPX y DCF.

Tabla 3. Determinación de AINEs por métodos cromatográficos y no cromatográficos.

AINEs	Matriz	Método	Sistema de detección	LOD	Referencia
IBP	Muestras de afluente y efluente de plantas de tratamientos de aguas residuales.	RDSE	GC-MS	1.40 ng L ⁻¹	Rojas Candia, 2023.
NPX IBP	Muestras de consumo humano, agua residual y superficial	SPE	HPLC-DAD-FLD	0.002 µg L ⁻¹ 0.008 µg L ⁻¹	Alean-Flórez et al., 2021
IBP NPX	Muestras de tres plantas de tratamiento de aguas residuales.	µSPE	GC-MS	0.03 ng L ⁻¹ 0.41 ng L ⁻¹	Peña-Álvarez & Castillo-Alanís, 2015.
NPX	Plasma humano	LLE	GC-MS	0.03 µg L ⁻¹	Yilmaz et al., 2014.
NPX	Orina	µSPE	HPLC - FLD	0.02 µg L ⁻¹	Escamilla Lara, 2021.
IBP DCF	Matrices acuosas	SPE	GC	1.01 mg L ⁻¹ 0.32 mg L ⁻¹	Duque Zambrano & Arango Ramírez, 2015.

RDSE: extracción por sorción en disco rotatorio, SPE: extracción en fase sólida, µSPE: microextracción en fase sólida, LLE: extracción líquido-líquido, HPLC-DAD-FLD: cromatografía líquida de alta eficacia con detector de arreglo de diodo y fluorescencia molecular, GC-MS: cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, HPLC-FLD: cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de fluorescencia, GC: cromatografía de gases.

1.4.3 Electroforesis capilar

La electroforesis capilar (CE) es una técnica de separación basada en la diferente velocidad de migración de las distintas especies cargadas bajo la acción de un campo eléctrico. La separación se lleva a cabo en un capilar de sílice fundida de un diámetro pequeño, los cuales ofrecen múltiples ventajas como: tiempos de análisis cortos y alta eficiencia (Nesse, & Gionco, 2022).

En relación con esto, se ha incrementado el uso de la CE en el análisis farmacéutico, la cual es una técnica alternativa al HPLC, debido a su alta resolución, eficiencia de separación, corto tiempo de análisis, reducción en el consumo de solventes y muestra, bajo costo de operación y separación de un sin número de compuestos, y una gama de mecanismos que proporcionan una separación selectiva (Quiroga, 2013).

En este enfoque, se destaca que, aunque la CE es una técnica avanzada y eficiente, la calidad del análisis también depende de una adecuada preparación de las muestras para manejar la complejidad de las matrices analíticas, la cual dependerá de su naturaleza, por lo que, en la mayoría de los casos se requiere el uso de técnicas combinadas motivadas por un pretratamiento o limpieza de la muestra (Cases, 1994).

En este sentido, dentro del desarrollo de metodologías para la cuantificación de productos farmacéuticos, como AINEs, en matrices complejas, la etapa de la preparación de muestra es un paso fundamental para posteriormente poder ingresar la muestra al instrumento analítico, por lo que se debe llevar a cabo una preconcentración y aislamiento de los analitos de interés dentro de la muestra en cuestión que permita eliminar interferentes de la matriz (Vázquez, 2017).

Se han desarrollado diferentes estrategias en CE que pueden aumentar la cantidad de analito presente en el capilar, ya que en muestras biológicas y ambientales los analitos, incluidos los AINEs, suelen encontrarse a niveles bajos de concentración.

Concretamente, se han evaluado diversas técnicas de preconcentración para la determinación de AINEs. Estas estrategias se basan en la combinación CE con técnicas de extracción, como la extracción líquido-líquido (LLE), extracción en fase sólida dispersiva (DSPE), microextracción a la gota (SDME), microextracción en fase sólida (μ SPE) y la extracción en fase sólida (SPE).

La SPE es una técnica ampliamente utilizada para la concentración y purificación de analitos en diversas matrices. El procedimiento consiste en una columna de SPE, que contiene un material adsorbente específico para los analitos de interés. Primero, se condiciona la columna mediante el paso de un solvente adecuado, lo que activa el material adsorbente. A continuación, se carga la muestra en la columna, donde los analitos son adsorbidos por el material, mientras que los componentes no deseados son eliminados. Luego, se realiza un lavado para eliminar impurezas y mejorar la selectividad. Finalmente, los analitos se concentran mediante la elución con un solvente apropiado, que desorbe los compuestos de la fase sólida (*Figura 1*). Esta etapa de elución es crucial, ya que permite recuperar los analitos concentrados en un volumen menor, facilitando su análisis posterior (Fuentes López et al., 2020).

Esta técnica presenta la principal ventaja frente a otras técnicas convencionales como LLE, al no requerir el uso indiscriminado de solventes orgánicos. Dentro de esta técnica pueden emplearse adsorbentes sintetizados tales como polímeros funcionales, polímeros de reconocimiento molecular, e hidróxidos dobles laminares (LDH) (Rojas-Candia, 2023).

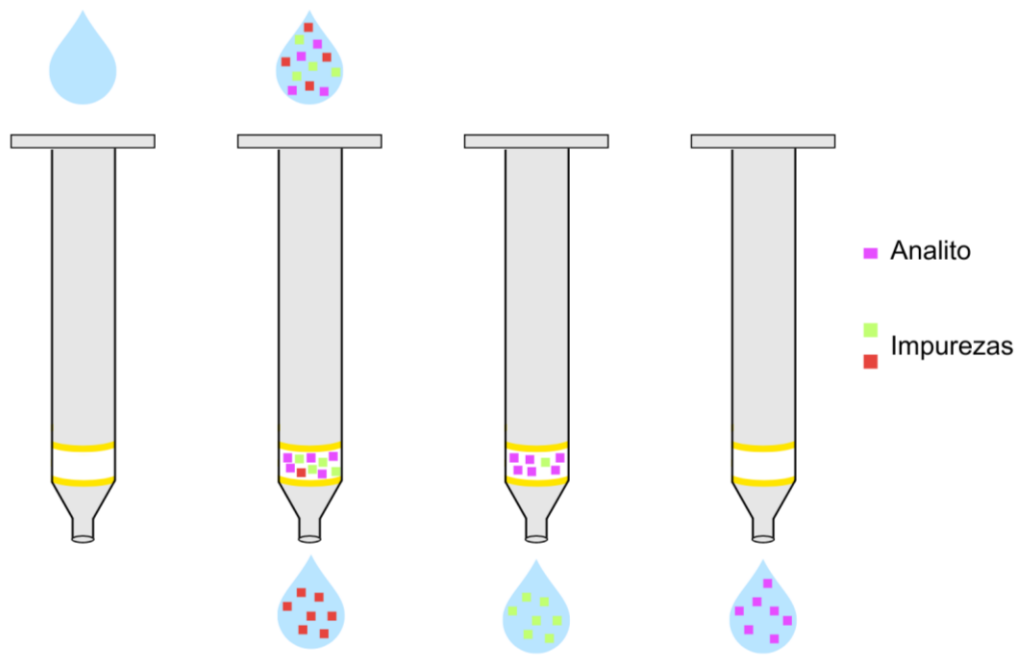


Figura. 1. Esquema de la técnica de pre-tratamiento: extracción en fase sólida (SPE).

1.5 Hidróxidos dobles laminares (LDH)

Los hidróxidos dobles laminares (LDH) son estructuras sintéticas formadas por láminas de hidróxidos metálicos cargados positivamente que son estabilizadas con aniones interlaminares (Martínez & Carbajal, 2012). En la literatura científica se les conoce como compuestos tipo hidrotalcita debido a que el primer LDH descubierto fue el mineral hidrotalcita $[Mg_6Al_2(OH)_{16}](CO_3) \cdot 4(H_2O)$, recibió dicho nombre debido a su contenido de agua (hidro) y también a su parecido con el talco (talcita), este compuesto se encuentra en la naturaleza, pero también puede ser sintetizado fácilmente.

La estructura y propiedades de los LDH fueron demostradas por Allman (1968) y Taylor (1969) mediante difracción de rayos X en polvo. Estos compuestos tienen una estructura cristalina en capas con amplias variaciones dependiendo de los

cationes y las relaciones molares de los metales M^{2+}/M^{3+} , así como del tipo de aniones (Mishra et al., 2018).

Una gran variedad de LDHs han sido sintetizadas a partir de capas que contienen metales catiónicos y aniones hidratados que equilibran la carga en el espacio entre capas, con formula general $M_{1-x}^{2+}M_x^{3+}(\text{OH})_2(\text{A}^{n-})_{x/n} \cdot m\text{H}_2\text{O}$, donde M^{2+} y M^{3+} representan los cationes di y trivalentes, respectivamente; m representa el contenido de agua, n^- la carga del anión huésped, x la relación molar de los dos metales y A implica el anión presente en el LDH para neutralizar las cargas de los cationes. Dentro de la estructura en capas de los LDH, los cationes metálicos ocupan los centros de un octaedro que comparte aristas, y los vértices contienen iones hidróxido que están conectados a los iones metálicos (Figura 2) (Soheili-Azad, et al., 2019). Los LDH se pueden construir a partir de una variedad de metales divalentes y trivalentes como: Mg^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} y Fe^{3+} . Se puede intercalar una amplia gama de aniones compensadores de carga en la estructura de LDH, incluidas especies orgánicas e inorgánicas, siendo las más comúnmente observadas los haluros (cloruros) y los oxoaniones (carbonatos, nitratos) (Johnston et al., 2021).

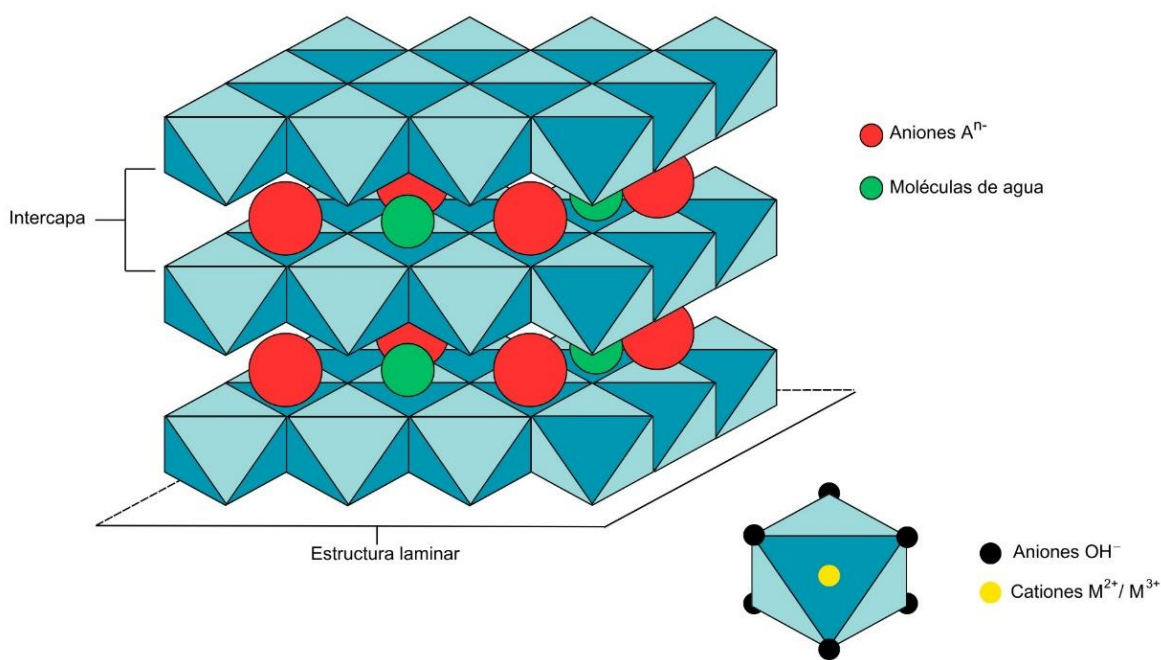


Figura 2. Estructura de un hidróxido doble laminar (LDH).

Se reconoce que el intervalo $0.20 \leq x \leq 0.33$ es el ideal para la síntesis de LDH, es decir, la relación M^{2+} y M^{3+} esta entre 2:1 y 4:1. Sin embargo, se han reportado intervalos tanto inferiores como superiores con excelentes resultados (Mishra et al., 2018).

Los LDH tienen múltiples ventajas, tales como procedimientos de síntesis simples y de bajo costo, estructuras resistentes al agua, una capa de carga positiva permanente, estabilidad térmica y morfológica con propiedades químicas únicas, llevándolos a su explotación en diversas aplicaciones, como su uso como materiales adsorbentes debido a su elevada área superficial, porosidad y capacidad de intercambio aniónico a través de la movilidad de los aniones entre capas, en el análisis de muestras, especialmente de contaminantes en matrices complejas como aguas y suelos (Soheili-Azad, et al., 2019). También se han explorado en la liberación controlada de fármacos en aplicaciones biomédicas, aprovechando su capacidad para encapsular moléculas bioactivas (Tang & Lee, 2013).

En el área de catálisis, los LDH pueden emplearse como catalizadores, soportes catalíticos o precursores de óxidos catalizadores, como los óxidos metálicos mixtos producidos mediante la manipulación térmica controlada de los LDH. Existen reacciones en que el catalizador se activa con luz cuando contiene metales como el cerio, que al estar disperso en las láminas de un LDH Mg/Al, es capaz de catalizar la reacción de degradación de compuestos orgánicos.

Sin embargo, la eficacia de extracción de los LDH se ve afectada por el tipo de aniones contenidos en la intercapa, como: $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{CO}_3^{2-}$, los cuales proporcionan una capacidad de intercambio aniónico diferente. Este orden corresponde con las constantes de equilibrio de intercambio aniónico descritas por Miyata (Tang & Lee, 2013).

1.5.1 Síntesis de LDH

En los últimos años se han desarrollado diversas metodologías para la síntesis de LDH. Se han analizado procedimientos sencillos y de bajos costos para llevar a cabo la síntesis para diferentes aplicaciones. Las principales rutas usadas con más frecuencia son: como:

1.5.1.1 Co-precipitación (método directo)

El método de coprecipitación es la técnica más aplicada en la síntesis directa de LDH, teniendo una variación entre los cationes divalentes y trivalentes y aniones en la intercapa, que pueden ser inorgánicos, tales como: NO_3^- , Cl^- , CO_3^{2-} , F^- , Br^- , ClO_4^- y SO_4^{2-} , etc., aniones orgánicos como: ácidos carboxílicos y surfactantes, y biomoléculas como: aminoácidos y vitaminas (Johnston et al., 2021)

La técnica consiste en la adición lenta de una solución básica con valores de pH de 7-11 a una solución que contenga precursores de los cationes metálicos divalentes y trivalentes e intercapa en una proporción adecuada, lo cual conducirá a la precipitación del LDH, se requiere de una atmosfera inerte, provista a través de un burbujeo constante con nitrógeno, para evitar interferencia de iones CO_3^{2-} . (Mishra et al., 2018).

1.5.1.2 Intercambio iónico (método indirecto)

El intercambio iónico también es un método comúnmente utilizado para la síntesis de LDH, se conoce como un método indirecto debido a que el LDH se sintetiza primero por el método de co-precipitación con un tipo de anión (NO_3^- , Cl^- y CO_3^{2-}), posteriormente los iones presentes en la intercapa se intercambian con los aniones de preferencia agitando constantemente el precursor LDH en una solución que contiene un exceso del anión a intercambiar, para evitar la intercalación de CO_3^{2-} el proceso se realiza en atmosfera inerte. El intercambio aniónico depende de las fuerzas electrostáticas entre las capas de LDH cargadas positivamente y los aniones intercambiables (Mishra et al., 2018).

1.5.1.3 Reconstitución/rehidratación (efecto memoria)

Una de las propiedades de los LDH es el recuperar su estructura original después de la calcinación y seguida de rehidratación. Los LDH se pueden transformar a sus respectivos óxidos metálicos mediante la calcinación (400 - 500 °C), y como consecuencia se eliminan las moléculas de agua, los grupos hidroxilo y los aniones que se encuentran intercalados en la estructura, obteniéndose así óxidos metálicos. Estos óxidos metálicos se sumergen en agua (o alguna solución de aniones) para regenerarlos. Todo el proceso de rehidratación debe llevarse a cabo bajo atmosfera inerte de nitrógeno (Mishra et al., 2018).

La extensa aplicación de los LDH en sistemas de remoción mediante extracción SPE se debe a sus características sobresalientes. Su naturaleza en capas permite la fácil intercalación de diversas moléculas, lo que mejora la capacidad de adsorción. Además, su gran área de superficie maximiza la interacción con los analitos, optimizando así la eficiencia del proceso de remoción. La estructura ajustable de los LDH facilita la modificación para adaptarse a diferentes tipos de moléculas, mientras que su relación costo/eficacia y respeto por el medio ambiente los convierten en una opción atractiva para aplicaciones sostenibles en el tratamiento de aguas. Estas propiedades hacen de los LDH una herramienta valiosa en la mejora de técnicas de remoción de fármacos (Beitollahi et al., 2022).

Con base en lo anterior, el presente trabajo propone el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de hidróxidos dobles laminares LDH-MgAl como adsorbente de elevada selectividad acoplado a un sistema de extracción en fase sólida y electroforesis capilar en la determinación de AINEs en muestras de interés ambiental.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1 General

Diseñar un sistema analítico de separación y preconcentración para la determinación de AINEs mediante el acoplamiento de hidróxidos dobles laminares LDH-(MgAl) y electroforesis capilar en muestras de interés ambiental.

2.2 Específicos

- Determinar las condiciones óptimas de separación de AINEs en electroforesis capilar.
- Sintetizar y caracterizar partículas LDH-(MgAl) selectivas en la extracción de AINEs.
- Determinar las condiciones óptimas de extracción mediante SPE.
- Determinar los parámetros analíticos del sistema de análisis.
- Aplicar la metodología propuesta en el análisis de AINEs en muestras de interés ambiental por electroforesis capilar.

3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

3. Metodología experimental

3.1 Reactivos

Nitrato de magnesio hexahidratado ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 98.0%, nitrato de aluminio nonahidratado ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) 99.9%, cloruro de magnesio hexahidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 99.0%, cloruro de aluminio hexahidratado ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) $\geq 98.0\%$, hidróxido de sodio (NaOH) 98.5%, nitrato de sodio (NaNO_3), cloruro de sodio (NaCl), carbonato de sodio (Na_2CO_3), dodecilsulfato (SDS^-), benzoato de sodio (BenO^-), naproxeno ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$) 98.0%, ibuprofeno ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$), diclofenaco ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NCl}_2\text{O}_2$), acetaminofén ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$) 98.0%, metanol (MeOH) 99.8%, ácido clorhídrico (HCl), ácido α -naftalenacético empleado como estándar interno (EI) (99.5%).

Cada solución fue preparada disolviendo la cantidad exacta de reactivo grado analítico en agua desionizada (resistividad 18.2 $\text{M}\Omega$).

El electrolito soporte (ES) consistió en tetraborato de sodio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) 30.0 mmol L^{-1} y β -ciclodextrina 1.0 mmol L^{-1} , ajustada a pH 10.0 con NaOH 1.0 mol L^{-1} .

3.2 Instrumentación

Los análisis se realizaron en un equipo de electroforesis capilar Beckman Coulter P/ACE 5500 con detector de arreglo de diodos (DAD). Los datos fueron analizados a través del software P/ACE MDQ versión 2.3. El agua desionizada fue obtenida de un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, EE. UU.) y el pH de las disoluciones se ajustó con un potenciómetro (modelo 450; Corning Science Products, NY, EE. UU.).

La caracterización de la LDH óptima se llevó a cabo utilizando un espectrofotómetro infrarrojo Perkin Elmer Fourier (FITR) con un Pike Gladi ATR. La morfología se evaluó mediante un microscopio electrónico de barrido (SEM) JEOL JSM-820. La estabilidad térmica del adsorbente se determinó utilizando un equipo Universal TGA Analyzer 200 con software Universal V4.7A.

3.3 Electroforesis capilar

La separación se llevó a cabo en un capilar de sílice fundida (41.7 cm x 75.0 μm de diámetro interno), inyección hidrodinámica (0.5 psi, 10 s), la detección se realizó a una longitud de onda (λ) de 214 nm y un voltaje.

El capilar fue activado al iniciar cada día de trabajo con NaOH 1.0 mol L⁻¹ durante 15 minutos, NaOH 0.1 mol L⁻¹ durante 10 minutos, agua desionizada durante 10 minutos y finalmente la solución ES durante 10 minutos.

Entre cada análisis, el capilar se lavó con NaOH 1.0 mol L⁻¹ durante 4 minutos, NaOH 0.1 mol L⁻¹ durante 2 minutos, agua desionizada durante 2 minutos y ES durante 2 minutos.

3.4 Optimización de la separación por CE

Para determinar las condiciones óptimas de separación de los AINEs se realizó un estudio de la composición del ES; primero se evaluó el efecto del pH sobre la separación electroforética, después se evaluó la concentración del ES y la adición de la β -ciclodextrina y finalmente el efecto del voltaje de separación aplicado. Bajo las condiciones óptimas de separación se obtuvieron los parámetros analíticos de acuerdo a las recomendaciones de la IUPAC (Currie, 1995).

3.5 Síntesis del adsorbente LDH-MgAl

La síntesis de los LDH, se realizó empleando el método de co-precipitación (Johnston et al., 2021). Para ello en una primera etapa, se disolvió la cantidad necesaria de los cationes metálicos precursores de Mg²⁺ y Al³⁺ con diferente relación molar (4.5-1.0, 3.0-1.0 y 1.5-1.0) Mg/Al en 40.0 mL de agua desionizada, empleando NO₃⁻, Cl⁻ y CO₃²⁻, en la intercapa, el pH de las soluciones se ajustó a un pH constante (~11) utilizando una solución de NaOH 6.0 mol L⁻¹. La mezcla de

reacción se mantuvo en agitación durante 1 h a 80°C en atmosfera inerte, la cual fue provista a través de un burbujeo constante con nitrógeno (He et al., 2006).

Terminada la reacción, los LDH obtenidos se reservaron en el medio de reacción durante 3 días para posteriormente lavarlos 5 veces con 5.0 mL de agua desionizada y fueron secados a 80 °C durante 24 h.

Los LDH con intercapa de BenO^- y SDS^- fueron obtenidos mediante intercambio iónico, una determinada cantidad de LDH con intercapa de nitratos se dispersó durante 15 minutos en 10.0 mL de una solución que contenía al anión correspondiente (BenO^- y SDS^-), concluido el tiempo de dispersión, los LDH obtenidos se lavaron 5 veces con 5.0 mL de agua desionizada y fueron secados a 80 °C durante 24 h.

3.6 Optimización del sistema de extracción

En una primera etapa 10.0 mg de LDH óptimo fueron dispersados en un tubo Eppendorf de 1.5 mL durante 3 minutos con 1.5 mL de agua desionizada, posteriormente se centrifugó (5000 rpm, 3 minutos) y el sobrenadante fue descartado. Se agregó 1.0 mL de una solución de AINEs (10 mg L^{-1}) ajustada a pH 10 al tubo Eppendorf que contenía al LDH acondicionado y se dispersó durante 5 minutos. Finalmente, la mezcla se centrifugó (3 minutos, 5000 rpm) y el sobrenadante fue dopado con EI (1.0 mg L^{-1}) analizado por CE.

Para determinar las condiciones óptimas del sistema de extracción en fase sólida de AINEs se realizó la evaluación del pH (4.0 - 12.0) de una solución estándar, posteriormente, se evaluó la cantidad de LDH sobre la eficiencia de extracción en el intervalo de 5.0 - 30.0 mg y finalmente se evaluó la elución a través del porcentaje de recuperación empleando soluciones de concentración conocida.

3.7 Aplicación del método SPE

Inicialmente 15.0 mg de LDH fueron empaquetados en un cartucho SPE y se acondicionaron con 5.0 mL de agua desionizada con flujo de 1.0 mL min⁻¹. Posteriormente, se hicieron pasar 50.0 mL de muestra de agua a través del cartucho SPE con flujo de 1.0 mL min⁻¹, después de la carga de la muestra, el adsorbente se lavó con 5 mL de agua desionizada. Finalmente, la elución se realizó con 1.0 mL de metanol acidificado (MeOH/HCl 0.01 mol L⁻¹), mismo que es recuperado y evaporado a sequedad bajo una corriente de aire, para posteriormente ser reconstituido en 1.0 mL de una solución que contiene al EI (0.5 mg L⁻¹) para su análisis por CE.

4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

4. Resultados y discusión

4.1 Condiciones de análisis para la separación electroforética

La separación por CE, se basa en las diferentes movilidades de los analitos en un medio conductor (ES) bajo la influencia de un campo eléctrico. Para lograr una óptima separación, se deben de tener en cuenta diferentes parámetros, tales como: composición, pH y concentración del ES, y voltaje aplicado en la separación (Quiroga, 2013).

4.1.1 Efecto del pH

Debido a que la electroforesis capilar es una técnica de separación basada en la diferente velocidad de migración de las distintas especies cargadas bajo la acción de un campo eléctrico (Osatinsky, 2007), es necesario que los analitos se encuentren en forma iónica. Al mantener a los analitos disueltos en una solución de electrolitos, a un pH determinado, se asegura la modificación de la movilidad electroforética en el sistema.

Con base en los distintos pKa de cada analito de interés se construyeron los diagramas de zonas de predominio (DLZP) para cada especie (*Figura 3*) y se determinó que el intervalo de pH para la determinación simultánea de los analitos de interés, tal y como se puede observar en la *Figura 3* la especie aniónica del acetaminofén (APAP), se encuentra por encima de 9.4, asegurando que todos los analitos están desprotonados.

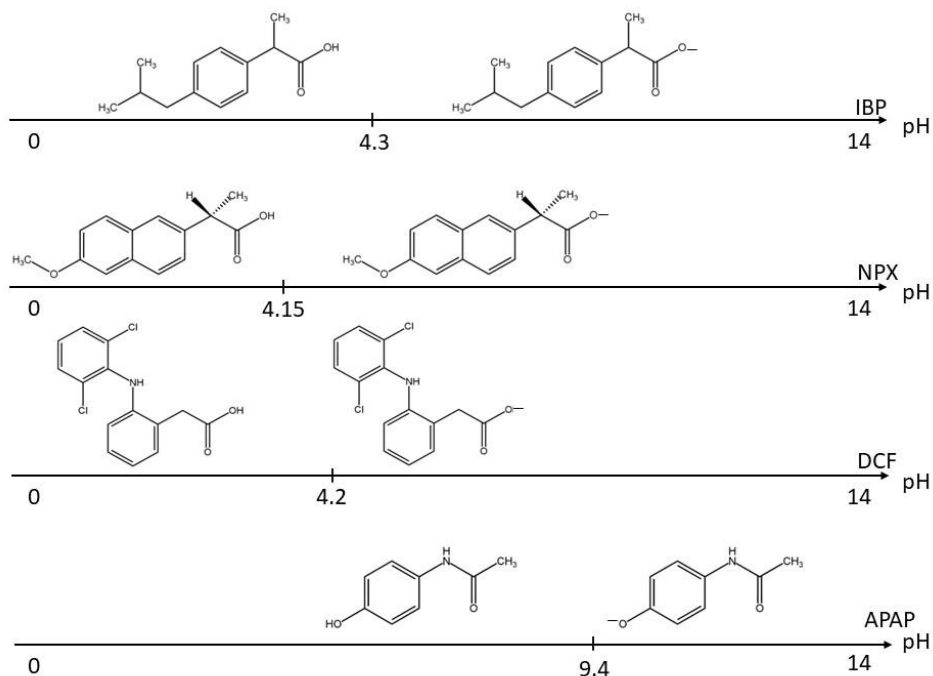


Figura. 3. Diagramas lineales de zonas de predominio de los AINEs de interés: IBP, NXP, DCF y APAP.

El efecto del pH en la solución de electrolito soporte se evaluó en un intervalo de 8.5 a 10.5, con una variación de 0.5 unidades de pH, boratos a una concentración de 10 mmol L⁻¹. Se analizó una solución estándar que contenía a los cuatro AINEs (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, acetaminofén) en una concentración de 10.0 mg L⁻¹. Las condiciones de separación iniciales por CE fueron: longitud de onda del detector $\lambda=214$ nm y voltaje de separación de 8.0 kV.

Los electroferogramas correspondientes a la evaluación de pH del electrolito soporte se muestran en la *Figura 4*. De acuerdo a los electroferogramas se puede observar que a valores de pH de 8.5 - 9.5 no se tiene una buena resolución con el solapamiento de las señales analíticas, mientras que a pH de 10.5 existe la pérdida de señales analíticas. Por otro lado, se muestra una mejor sensibilidad analítica y separación de tres de los cuatro analitos de interés a pH 10, por lo que se selecciona como el pH óptimo en los subsecuentes análisis.

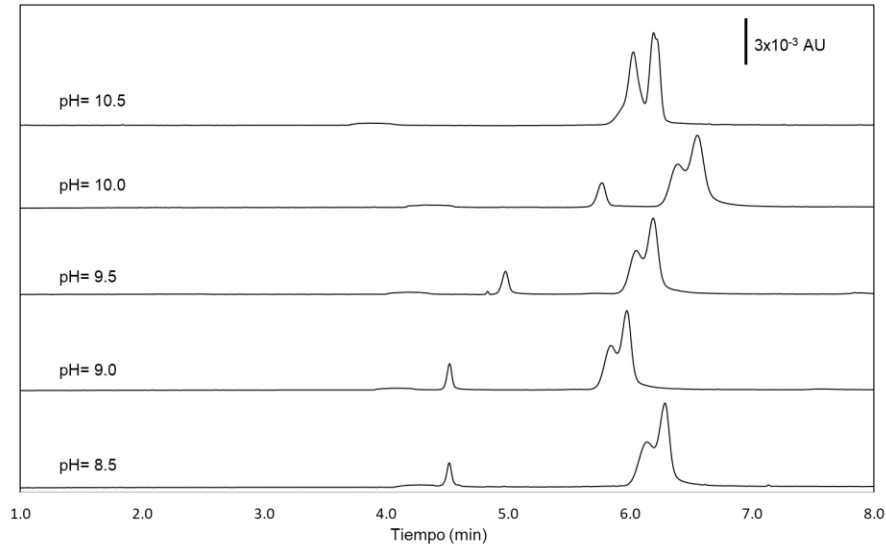


Figura 4. Electroferogramas correspondientes a la evaluación del pH. Condiciones de separación: ES de boratos 10mmol L^{-1} , $\lambda=214\text{ nm}$ y 8.0 kV .

4.1.2 Evaluación de la composición del electrolito soporte

Un constituyente fundamental de la CE es el llamado Flujo Electroosmótico (FEO). Este flujo se origina por la presencia del campo eléctrico en una solución iónica cuando entra en contacto un electrolito con una superficie sólida cargada.

El FEO puede ser afectado ajustando la concentración y la fuerza iónica de la solución electrolito, elevadas concentraciones de solución electrolito son útiles para la limitación de las interacciones iónicas, por disminución de las alteraciones iónicas contra la pared, pero el calentamiento de los capilares limita el uso de las concentraciones elevadas de los solución electrolitos, conforme a la bibliografía se recomiendan concentraciones de la solución electrolito entre $10.0 - 50.0\text{ mmol L}^{-1}$ (Castillo-Rodríguez, et al. 2005).

Se evaluaron distintas concentraciones del electrolito soporte de $5.0 - 40.0\text{ mmol L}^{-1}$. De acuerdo con el electroferograma (Figura 5), se puede observar una mayor separación de las señales a una concentración de 30.0 mmol L^{-1} , con un tiempo de análisis de aproximadamente 12 minutos, mientras que a concentraciones por encima de esta no se tiene una buena resolución con el solapamiento y pérdida de

las señales analíticas, por lo que se eligió 30.0 mmol L⁻¹ como concentración como óptima.

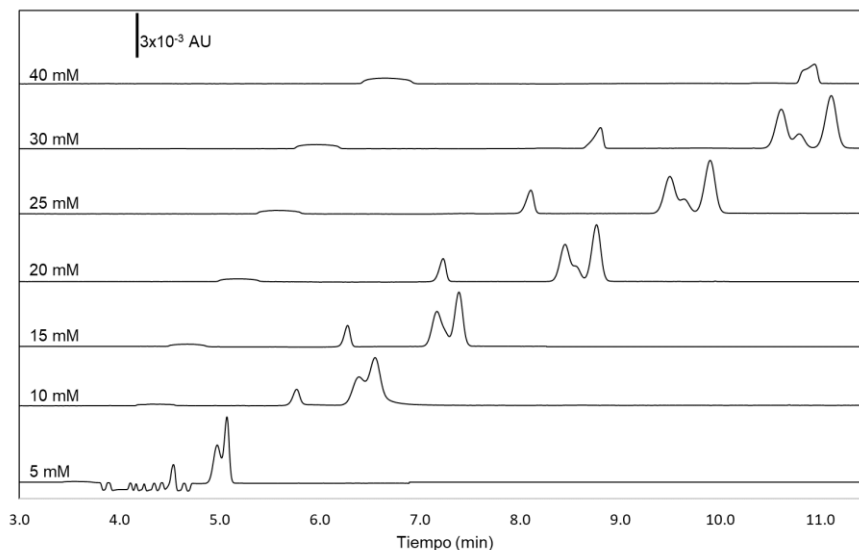


Figura 5. Electroferogramas correspondientes a la evaluación de la concentración del electrolito soporte. Condiciones de separación: ES de boratos de distintas concentraciones (pH=10), $\lambda=214$ nm y 8.0 kV.

4.1.3 Adición de β -ciclodextrina en la separación

La adición de aditivos a la solución electrolitos permite modificar las movilidades electroforéticas de los analitos, formando entornos heterogéneos que pueden definir nuevos sistemas fisicoquímicos de la CE (Quiroga, 2013).

El efecto de la adición de β -ciclodextrina a la solución electrolito se evaluó en un intervalo de 0.5 - 2.0 mmol L⁻¹ con una variación de 0.5 unidades de concentración, para posteriormente analizar una solución estándar que contenía a los AINEs a una concentración de 10.0 mg L⁻¹. Las condiciones de separación por CE fueron: electrolito soporte de boratos 30 mmol L⁻¹ y β -ciclodextrina a pH=10 y voltaje de separación 8.0 kV.

De acuerdo a los electroferogramas obtenidos (*Figura 6*), se puede observar que conforme aumenta la concentración de la β -ciclodextrina dentro del ES la definición de las señales incrementa, sin embargo, con este incremento se observa una pérdida de la definición analítica a una concentración de 2.0 mmol L⁻¹, afectando la

detección de los analitos. Por esto, se eligió como concentración óptima 1.0 mmol L⁻¹, ya que se tiene una mejor definición de las señales analíticas.

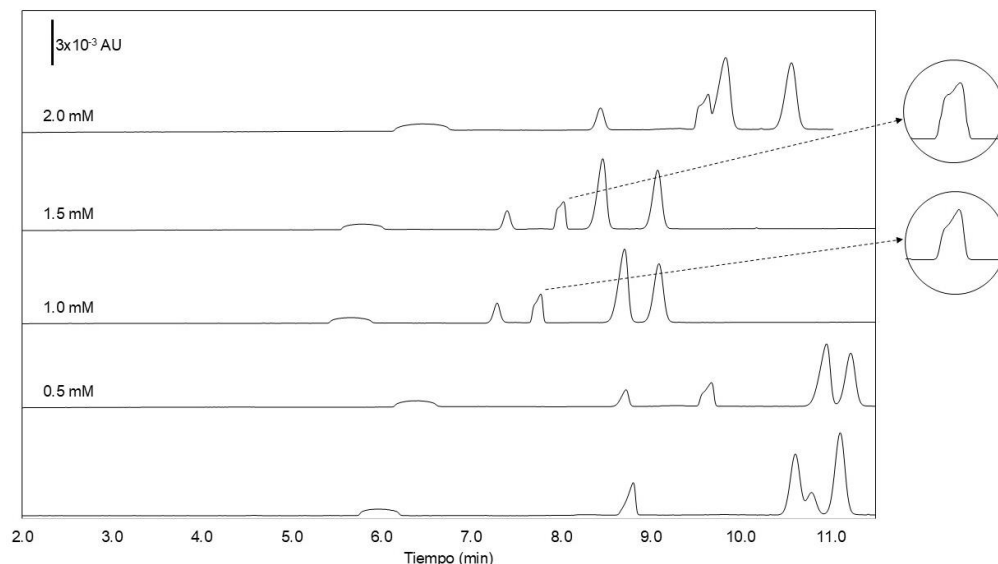


Figura 6. Electroferogramas correspondientes a la evaluación de β -ciclodextrina. Condiciones de separación: ES de boratos 30.0 mmol L⁻¹ (pH=10), $\lambda=214$ nm y 8.0 kV.

4.1.4 Evaluación del voltaje de separación

El voltaje de separación regula la corriente y, por lo tanto, la velocidad de migración es proporcional a la diferencia de potencial existente en el medio soporte. Se realizó la evaluación del voltaje aplicado en la separación electroforética, para determinar el mejor tiempo de análisis, sin perder la resolución de las señales en el electroferograma, permitiendo así un mayor número de análisis en menor periodo de tiempo.

Se preparó una solución estándar que contenía a los AINEs a una concentración de 10.0 mg L⁻¹, que fue analizada por electroforesis capilar, evaluando la aplicación de distintos voltajes: 6.0, 8.0, 10.0 y 12.0 kV.

De acuerdo al electroferograma (*Figura 7*) empleando un voltaje de 10 kV se puede observar una buena resolución de las cuatro señales correspondientes los analitos y con un tiempo de análisis de aproximadamente 10 minutos, mientras que a voltajes más altos el tiempo de análisis es menor, pero se pierde la resolución.

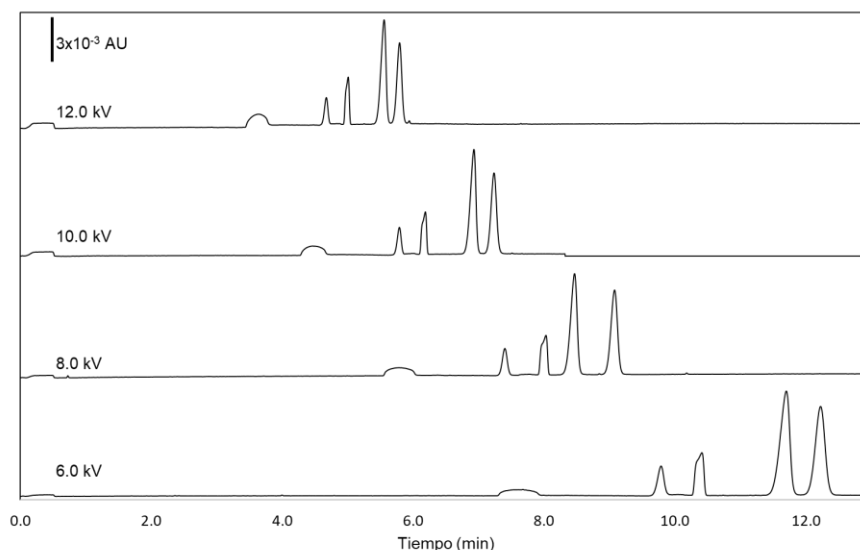


Figura 7. Electroferogramas correspondientes a la evaluación del voltaje de separación. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L^{-1} ($\text{pH}=10$) y β -ciclodextrina 1.0 mmol L^{-1} , $\lambda=214 \text{ nm}$.

Las condiciones de separación por CE obtenidas para la determinación de AINEs (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y acetaminofén) en muestras complejas son: Capilar de sílice fundida, electrolito soporte de boratos 30 mmol L^{-1} ($\text{pH}=10$) y β -ciclodextrina 1.0 mmol L^{-1} , longitud de onda del detector $\lambda=214 \text{ nm}$ y voltaje de separación 10 kV .

4.1.5 Identificación de las señales

Para la identificación de cada señal analítica, se analizó una solución que contenía a los analitos a una concentración de 10.0 mg L^{-1} , el análisis se llevó a cabo bajo las condiciones óptimas determinadas para el sistema. Finalmente se prepararon y analizaron soluciones individuales de cada uno de los analitos en concentraciones conocidas, para que pudieran ser identificadas mediante sus tiempos de migración.

El orden de migración observado en el electroferograma (*Figura 8*) bajo las condiciones óptimas establecidas se debe a una combinación de factores que

incluyen la relación carga/masa de los AINEs y sus interacciones con la β -ciclodextrina. Aunque se podría esperar que el acetaminofén migrara primero debido a su menor masa, la menor afinidad de este compuesto por la β -ciclodextrina, en comparación con los otros analitos, dio lugar a una migración más lenta que el ibuprofeno. Por otro lado, el naproxeno y el diclofenaco, interactúan más fuertemente con la β -ciclodextrina debido a su hidrofobicidad, lo que resultó en tiempos de migración más largos. La interacción de cada AINE con la β -ciclodextrina para formar complejos por inclusión, fue el factor determinante del orden de migración observado (Hernández-Cruz, 2005).

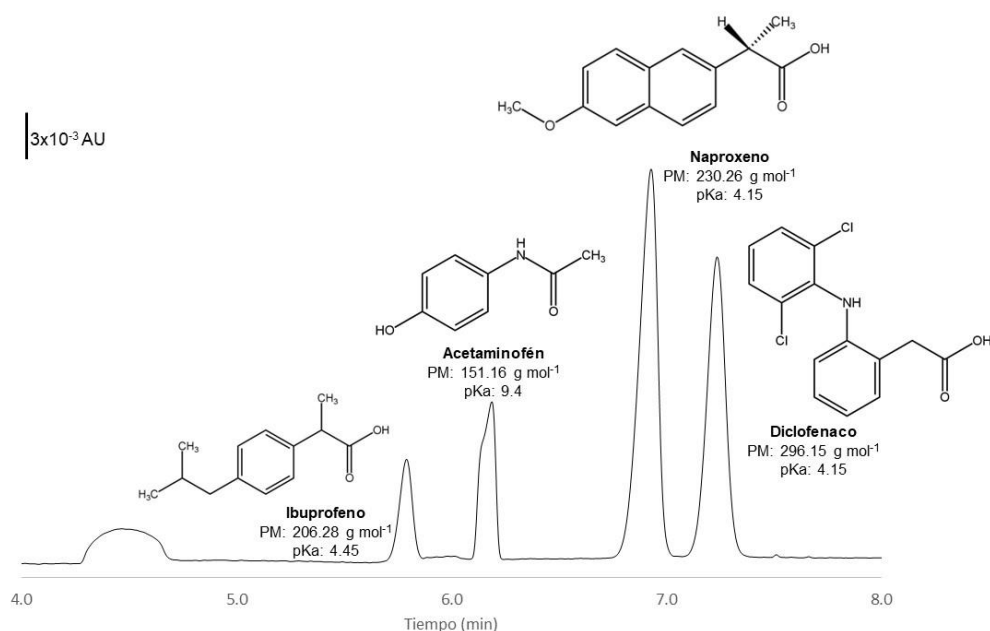


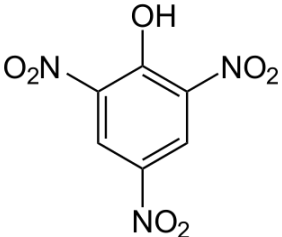
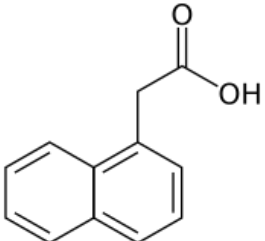
Figura 8. Electroferogramas correspondientes al análisis de una solución a 10.0 mg L^{-1} de AINEs. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L^{-1} ($\text{pH}=10$) y β -ciclodextrina 1.0 mmol L^{-1} , 10 kV y $\lambda=214 \text{ nm}$.

4.1.6 Evaluación del estándar interno

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de separación por CE de los analitos de interés se propone el uso de un estándar interno (EI) dentro del sistema, para así disminuir los errores instrumentales. Considerando esto, se evaluó el ácido pícrico y el ácido alfa-naftalenacético (Tabla 4), los cuales generaron una señal después del tiempo de migración de los analitos en el electroferograma (Figura 9), sin embargo, se eligió el ácido alfa-naftalenacético como estándar interno óptimo

debido a que el tiempo de migración era menor, teniendo un análisis de 12 minutos aproximadamente.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de EI.

Nombre	Estructura	Fórmula	PM (g mol ⁻¹)	Punto de fusión (°C)
Ácido pícrico		C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	229.11	121
Ácido alfa-naftalenacético		C ₁₂ H ₁₀ O ₂	186.2	125 - 135

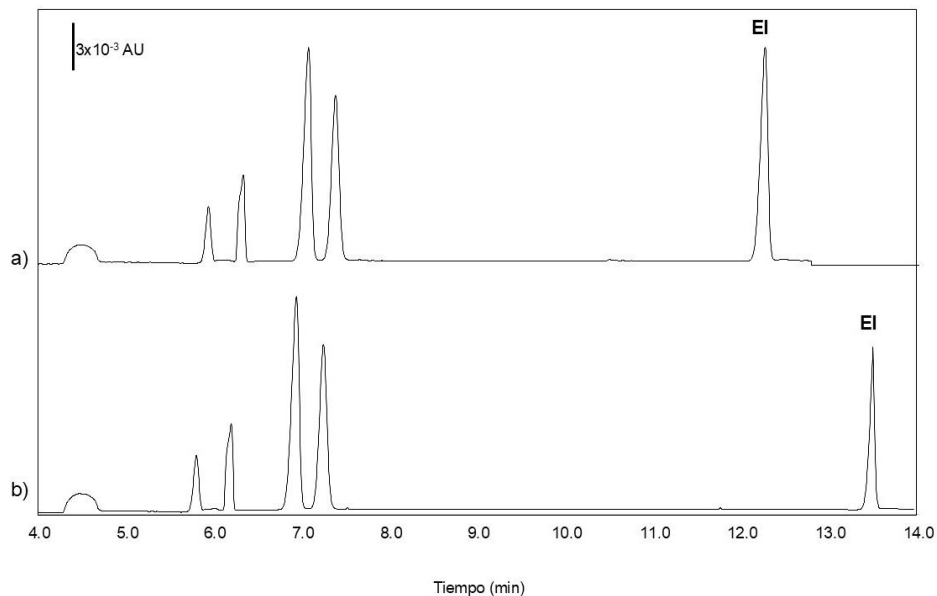


Figura 9. Electroferogramas correspondientes a la evaluación de distintos compuestos como estándar interno a) ácido alfa-naftalenacético, b) ácido pícrico. Condiciones de separación: ES de boratos 30 mmol L^{-1} ($\text{pH}=10$) y β -ciclodextrina 1.0 mmol L^{-1} , 10 kV y $\lambda=214 \text{ nm}$.

4.1.7 Parámetros analíticos

De acuerdo a las condiciones óptimas para la separación de AINEs mediante CE, se construyeron curvas de calibrado manteniendo la relación 2:1 entre los analitos (acetaminofén: ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco). El intervalo de trabajo fue de $0.10 - 30.0 \text{ mg L}^{-1}$ (EI 10 mg L^{-1}). Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 5*. La curva de calibración resultó de graficar la relación de áreas entre los analitos y el EI, mientras que para obtener los límites de detección y cuantificación (LOD y LOQ) se siguieron las indicaciones de la IUPAC, las cuales dicen que el LOD debe ser 3.29 veces mayor que la relación señal/ruido en el sistema, y el LOQ se calculó considerando que este debe ser 3.0 veces, mayor que el LOD (Currie, 1995).

Tabla 5. *Parámetros de regresión de la curva de calibrado, área del pico vs. concentración de AINEs.*

Parámetros analíticos del sistema					
AINEs	Ordenada al origen $b_0 \pm ts(b_0)$	Pendiente $b_1 \pm ts(b_1)$	Coefficiente de correlación (r^2)	Límite de detección (LOD) (mg L^{-1})	Límite de cuantificación (LOQ) (mg L^{-1})
APAP	-0.0019 \pm 0.0099	0.0528 \pm 0.0007	0.9990	1.11	3.72
IBP	0.0143 \pm 0.0136	0.2827 \pm 0.0021	0.9997	0.28	0.94
NPX	0.0182 \pm 0.0634	0.5445 \pm 0.0047	0.9996	0.34	1.16
DCF	-0.0274 \pm 0.0127	0.3399 \pm 0.0019	0.9998	0.22	0.73

4.2 Caracterización del adsorbente óptimo LDH Mg/Al-Cl⁻ (1.5/1)

4.2.1 Infrarrojo

El espectro de infrarrojo del LDH Mg/Al/Cl⁻ se muestra en la *Figura 10*. En el espectro se observa una banda a 3450 cm⁻¹ correspondiente a las vibraciones de estiramiento de los grupos O-H de ambas capas de hidróxido y del agua intercalada en LDH. La banda alrededor de 1635 cm⁻¹ se asocia con la vibración de flexión de las moléculas de agua entre capas. Finalmente, las bandas en la región entre 1000 cm⁻¹ y 641 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones de estiramiento de las láminas de hidróxido metálico (Zhang et al., 2016).

El análisis del espectro de infrarrojos del LDH revela la presencia de grupos OH, tanto en las capas de hidróxido como en el agua intercalada y las bandas en el rango de 1000 cm⁻¹ a 641 cm⁻¹ confirman la estructura de las láminas de hidróxido metálico. Estos resultados corroboran la composición y estructura esperada del material.

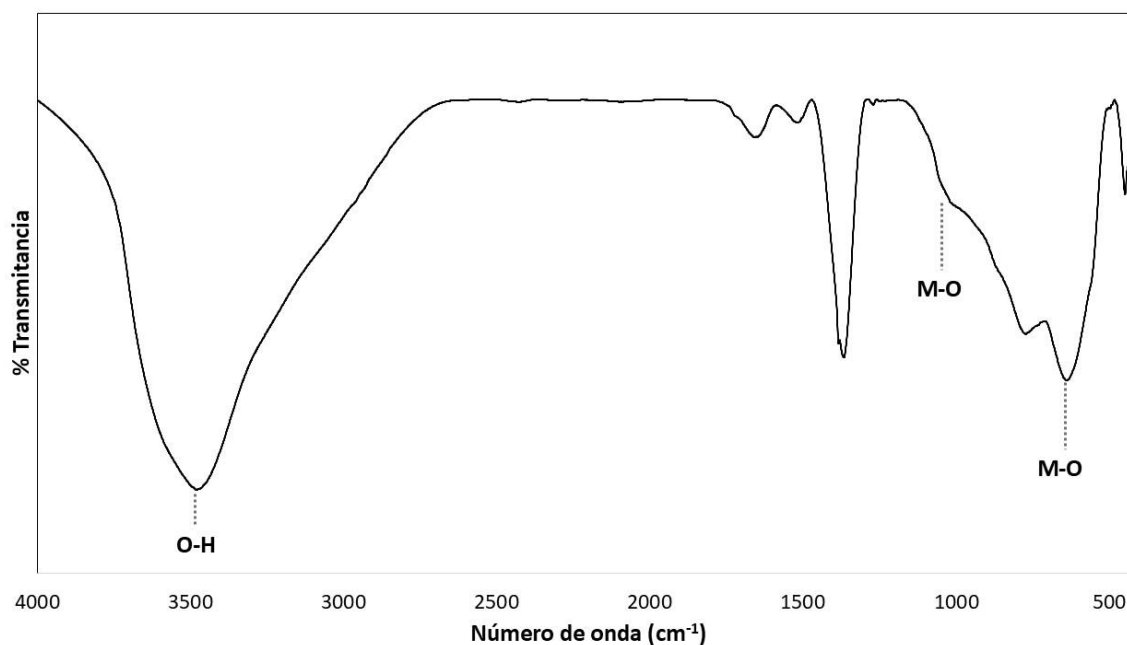


Figura 10. Espectro FITR del LDH Mg/Al-Cl (1.5/1)

4.2.2 Microscopia electrónica de barrido

La morfología del adsorbente óptimo (LDH MgAl/Cl⁻) se determinó a través de SEM. La *Figura 11* muestra que a pesar del alto contenido en aluminio del adsorbente óptimo, en la morfología superficial se observan únicamente las placas hexagonales características del LDH (Álvarez et al., 2020).

La distribución del tamaño de las partículas se determinó dentro del intervalo de 85.0 - 100.0 nm midiendo los diámetros de las partículas de una muestra uniforme del adsorbente. Por otro lado, se determinó el contenido metálico para corroborar la relación molar del adsorbente óptimo mediante un detector de energía dispersiva de Rayos X (EDS) y absorción atómica de flama (FAAS). Con el método EDS se encontró un 23.95% y 14.59% de Mg y Al, respectivamente, lo que representa una relación molar 1.6:1.0 y un %RSD de 5.79. Con el método FAAS se halló un 22.7% y un 13.28% de Mg y Al, respectivamente, con una relación molar de 1.7:1.0 y un %RSD de 6.91. Se realizó una prueba t para verificar diferencias significativas entre EDS y FAAS; no hay evidencia de diferencias significativas $t_{crit} > t_{exp}$ (95%).

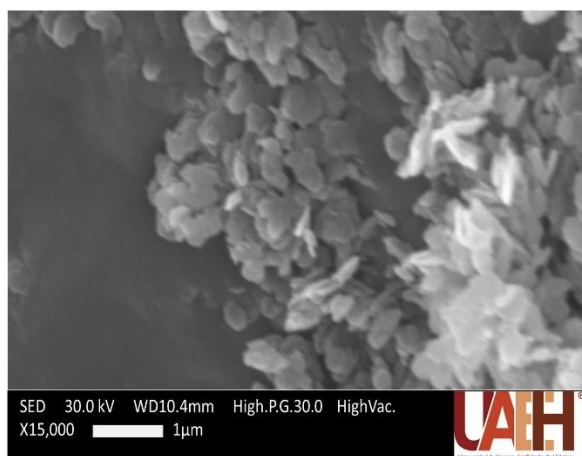


Figura 11. Microscopia electrónica de barrido del LDH MgAl/Cl⁻ (1.5-1)

4.2.3 Isotermas de adsorción

El modelo de adsorción descrito por el modelo de Langmuir (ecuaciones 1 y 2) describe la relación de moléculas adsorbidas en una superficie de monocapa de sólido, que todos los sitios activos en las superficies adsorbente son idénticos y tienen la misma probabilidad de ser ocupados y que no hay interacción entre las moléculas adsorbidas (Rivas et al., 2014).

El modelo de Langmuir se empleó para determinar del parámetro Q_{max} , el cual representa la capacidad máxima de saturación, mientras que la factibilidad del proceso de adsorción se evaluó con el parámetro R_L , y en donde q_e es la cantidad de adsorción en el equilibrio, C_0 es la concentración inicial y C_e la concentración final de cada solución empleadas en el proceso de adsorción.

De este modo el proceso de adsorción es factible cuando el valor de R_L se encuentra entre 0 - 1, por otro lado, cuando el valor de $R_L > 1$ el proceso de adsorción no es factible, y si el valor de $R_L = 0$ el proceso de adsorción es irreversible (Aurelio Soria, 2024).

$$\text{Ecuación 1} \quad \frac{1}{q_e} = \frac{1}{Q_{max}K_L C_e} + \frac{1}{Q_{max}}$$

$$\text{Ecuación 2} \quad R_L = \frac{1}{1 + K_L C_0}$$

El modelo de Dubinin-Raduskevich (ecuaciones 3 a 5) permite determinar el mecanismo de adsorción en superficies homogéneas y heterogéneas. La constante β es una constante que representa la energía libre asociada al proceso de adsorción, ε es el potencial de Polanyi, R es la constante de los gases ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) y T es la temperatura absoluta del sistema (Flores-Aguilar et al., 2020).

$$\text{Ecuación 3} \quad \ln q_e = \ln q_m - \beta \varepsilon^2$$

Ecuación 4
$$\varepsilon = RT \ln \left(1 + \frac{1}{C_e} \right)$$

Ecuación 5
$$E = \frac{1}{\sqrt{2\beta}}$$

De acuerdo a los valores de energía obtenidos, se puede clasificar el proceso de adsorción. La adsorción física se produce cuando $E < 8$ kJ/mol, mientras que la adsorción química se produce cuando E está entre $8 \text{ kJ/mol} < E < 16 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Ao et al., 2012).

La *Tabla 6* muestra los resultados obtenidos, la capacidad de saturación teórica se encuentra entre 6.29 y 16.22 mg g⁻¹, y los valores de R_L de 0.274 a 0.597 demuestran la viabilidad del proceso de adsorción, finalmente, según el modelo Dubinin-Radushkevich, el proceso de adsorción corresponde a un proceso de adsorción química, en base a los valores de energía obtenidos (9.053 a 10.541 kJ mol⁻¹).

Tabla 6. Parámetros de adsorción para IBP, NXP y DCF.

	Langmuir		Dubinin-Radushkevich		
	Q_{\max} (mg g ⁻¹)	R_L	r^2	E (kJ mol ⁻¹)	r^2
IBP	16.216	0.597	0.985	9.053	0.979
NPX	6.297	0.274	0.997	10.541	0.989
DCF	8.554	0.336	0.992	9.535	0.965

De acuerdo a los resultados, la capacidad de saturación indica una capacidad moderada a alta de adsorción, lo que sugiere que el LDH es eficiente en la retención de AINEs, mientras que los valores de R_L confirman la viabilidad del proceso de adsorción, ya que se encuentran en el rango que indica un proceso favorable lo que implica que el adsorbente es adecuado para captar los AINEs. Finalmente, de acuerdo con el modelo Dubinin-Radushkevich, el proceso es de adsorción química, basado en los valores de energía obtenidos, lo que significa que las interacciones

entre los AINEs y el adsorbente son lo suficientemente fuertes para garantizar una adsorción efectiva y específica.

4.3 Efecto de la composición del LDH en la extracción

El anión intermediario y la relación molar M^{2+} y M^{3+} son factores críticos que determinan la eficiencia de extracción; por lo tanto, se realizó un estudio sistemático de ambos factores para encontrar la composición óptima del LDH.

En el desarrollo de la metodología experimental, al implementar el sistema de extracción en la determinación de las condiciones óptimas, la interacción entre el acetaminofén y el LDH no presentó una interacción efectiva. Este fenómeno podría ser atribuida a la naturaleza química del acetaminofén, el cual puede presentar características que dificultan su retención en el material adsorbente utilizado.

En consecuencia, y considerando que el objetivo principal del proyecto era la identificación y cuantificación de AINEs, se tomó la decisión de continuar el estudio en ausencia del acetaminofén. Esta eliminación permitió enfocar los esfuerzos en los otros analitos, el ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco, cuya extracción y análisis fue más exitosos.

4.3.1 Evaluación de la intercapa del LDH

Para poder llevar a cabo la evaluación del efecto del anión en la intercapa del LDH en la extracción, se sintetizaron LDH-MgAl con relación molar 3.0 - 1.0, utilizando NO_3^- , Cl^- , CO_3^{2-} , BenO^- y SDS^- . Los resultados en la *Figura 12*, muestran que las intercapas con aniones inorgánicos (NO_3^- , Cl^- y CO_3^{2-}), la densidad de carga y el tamaño del anión empleado influye en la capacidad de extracción, debido a las fuertes interacciones entre los analitos y las capas metálicas del LDH, lo que disminuye el intercambio aniónico. Sin embargo, a pesar de que el anión Cl^- tiene una mayor densidad de carga que los aniones NO_3^- , el anión Cl^- proporciona un

mayor porcentaje de extracción (36.01 a 53.19%, %RSD < 10%), permitiendo una mejor extracción en el sistema (Gao et al., 2018).

Por otro lado, la incorporación de aniones orgánicos en las intercapas, favorece las interacciones hidrofóbicas, por lo que se evaluó el efecto de los aniones BenO^- y SDS^- en la extracción. En la *Figura 12*, se observa que la intercapa de BenO^- no presenta un buen porcentaje de extracción, a pesar de las interacciones de tipo $\pi - \pi$ entre los anillos aromáticos de los analitos y la intercapa. El uso de SDS^- como intercapa mejora el porcentaje de extracción, con porcentajes entre el 18.60 y el 28.12% a través de interacciones de tipo $\sigma - \pi$ entre la cadena alifática de la intercapa y los anillos aromáticos de los analitos. Sin embargo, basándose en los resultados obtenidos, se seleccionó LDH-Mg/Al- Cl^- como óptimo para análisis posteriores.

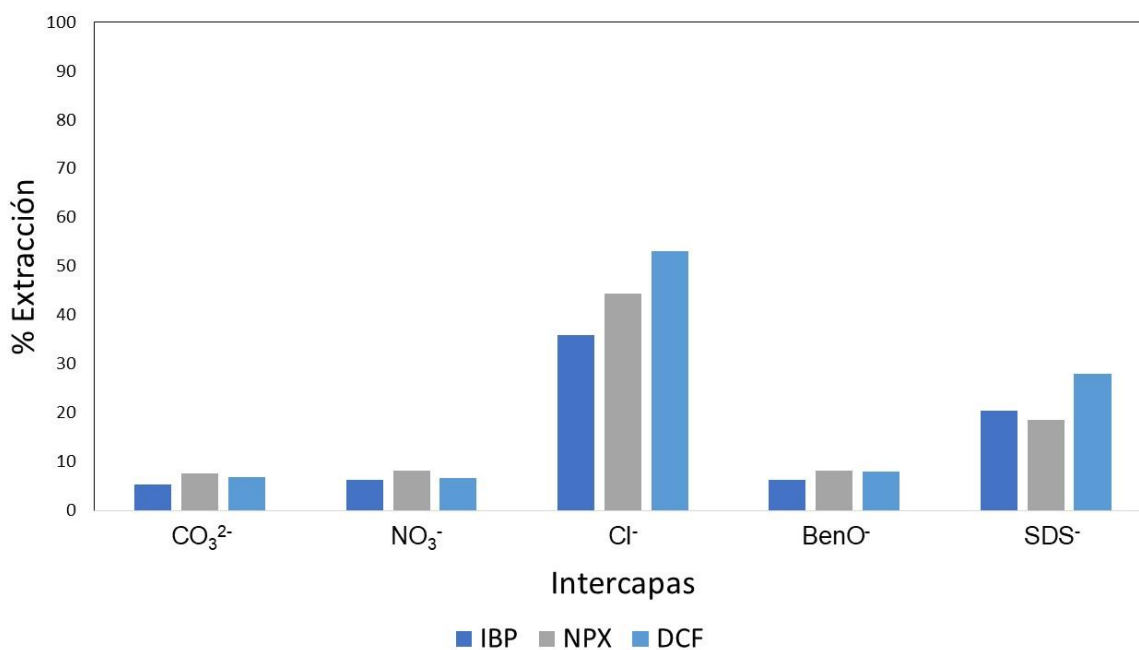


Figura 12. Efecto de la intercapa del LDH en la extracción.

4.3.2 Evaluación de la relación molar $\text{M}^{2+} / \text{M}^{3+}$

De acuerdo a la bibliografía, el LDH con relación molar 3:1 ($\text{M}^{2+}:\text{M}^{3+}$), es considerado uno de los más representativos debido a su estructura y capacidad de extracción.

Sin embargo, cambiar la proporción de metales en un LDH puede ajustar propiedades como la capacidad de intercambio iónico y hacer que sean más adecuados para aplicaciones específicas.

Para evaluar el efecto de la relación molar Mg:Al en el porcentaje de extracción, se sintetizaron LDH-MgAl/Cl⁻ con relaciones molares de 4.5:1.0, 3.0:1.0 y 1.5:1.0. En los resultados que se muestran en la *Figura 13*, se puede observar que el rendimiento de extracción mejora a medida que aumenta el contenido de Al en el LDH. Este comportamiento se debe a aumento de densidad cargada positivamente en el LDH, lo que incrementa las interacciones electroestáticas entre las capas cargadas positivamente y la base conjugada de los analitos. De acuerdo con estos datos, se concluyó que el mecanismo de extracción se lleva a cabo mediante interacciones electroestáticas y por un proceso de intercambio aniónico. En consecuencia, se seleccionó el LDH-MgAl/Cl⁻ con relación molar 1.5:1.0 como composición óptima con porcentajes de extracción de hasta >83.18% (%RSD <10%).

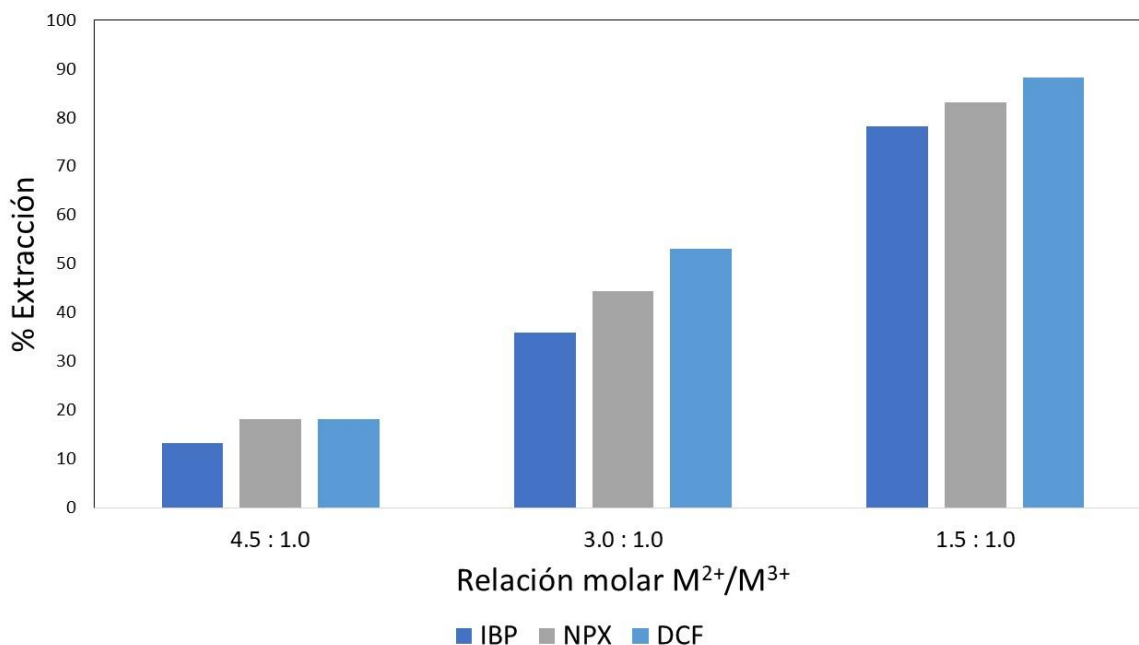


Figura 13. Efecto de la relación molar M²⁺/M³⁺ del LDH en la extracción.

4.4 Optimización del sistema de extracción SPE

4.4.1 Efecto del pH

El pH es un factor crítico en un sistema de extracción debido a que determina la carga neta del adsorbente y de los analitos, lo que es determinante en el modo de interacción adsorbente – analitos, de esta manera, el efecto del pH en el sistema de extracción se evaluó entre 4.0 - 12.0. En la *Figura 14* se muestra los resultados obtenidos.

El porcentaje de extracción es similar en el rango de pH de 4.0 - 10.0 con porcentajes de extracción 79.71 a 83.95%, esto se debe al efecto sinérgico de las interacciones electrostáticas y mecanismos de intercambio aniónico (Dos Santos et al., 2017). Por otro lado, el porcentaje de extracción disminuye drásticamente (7.99 - 15.84%) cuando el pH=12, debido a la saturación de los sitios activos por la presencia de grupos hidroxilo (Naime et al., 2008). Debido a esto, se seleccionó un pH=6 como el óptimo para los estudios posteriores.

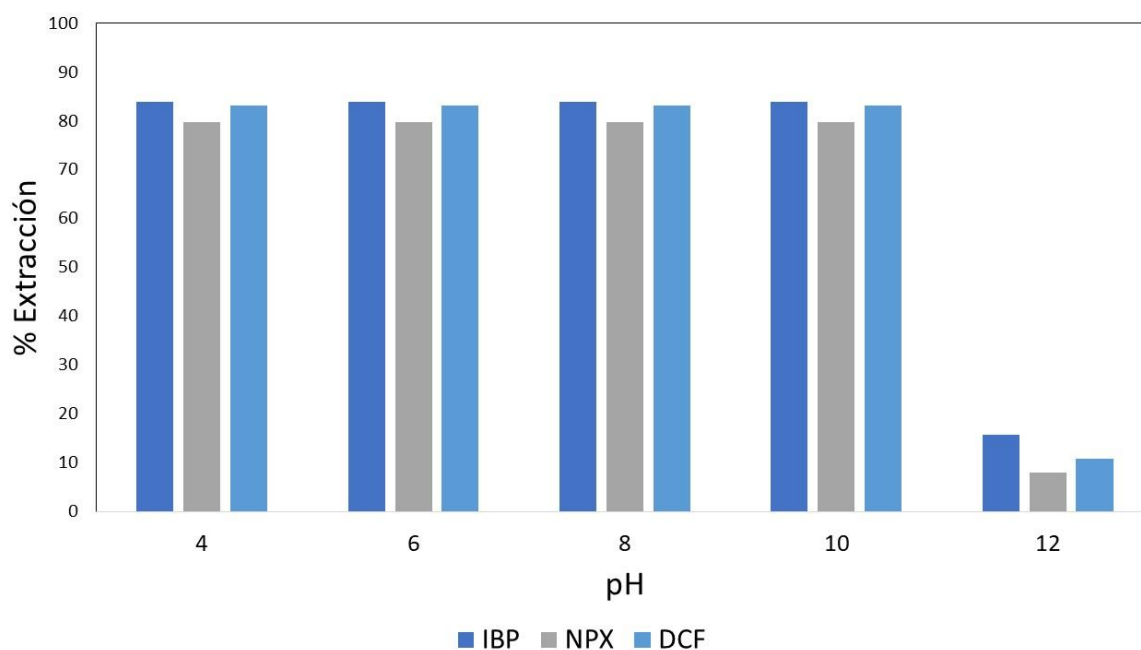


Figura 14. Efecto del pH en la optimización del sistema SPE.

4.4.2 Efecto de la masa del LDH

Para aumentar el número de sitios activos disponibles para el proceso de extracción y mejorar la sensibilidad analítica, se evaluó la masa del LDH en el intervalo de 5.0 - 30.0 mg. En la *Figura 15* se presentan los resultados obtenidos, los cuales indican que no hay diferencias significativas en los porcentajes de extracción a partir de 15.0 mg, con porcentajes de extracción de 79.71 - 83.11%, sin embargo, a cantidades de masa inferiores (5.0 - 10.0 mg), los sitios activos se saturan y esto afecta al proceso de extracción con porcentajes de extracción menores (56.95 - 71.18%). Debido a esto, se establece una cantidad de 15.0 mg de LDH como la cantidad óptima para experimentos subsecuentes.

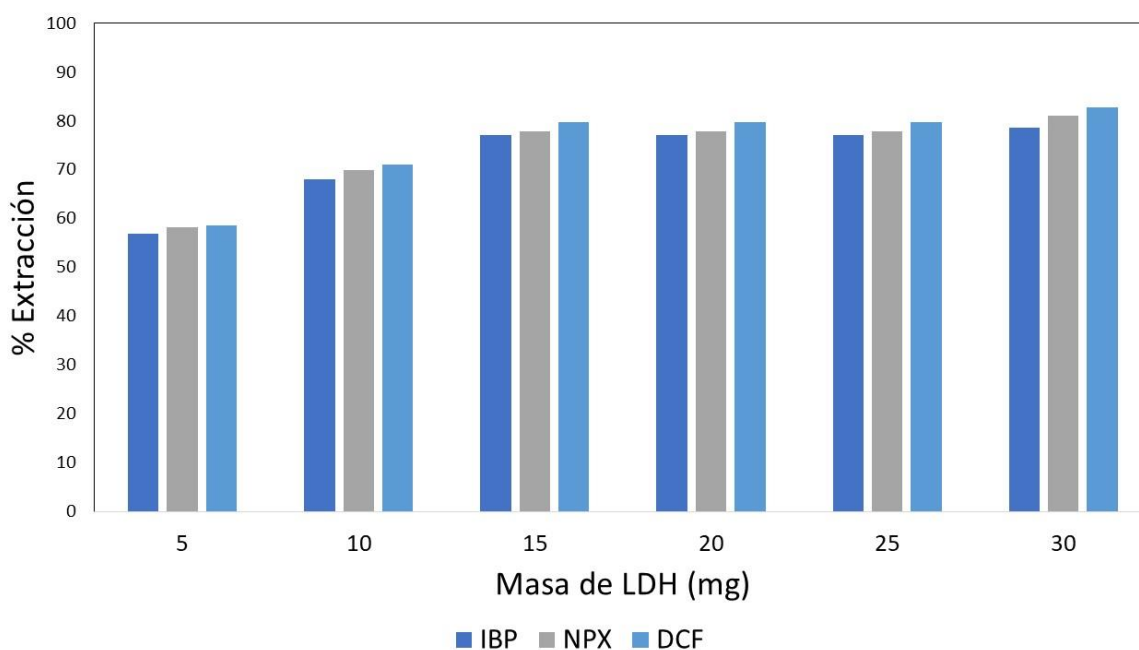


Figura 15. Evaluación de la masa de LDH.

4.4.3 Efecto de la fuerza iónica

En muestras de agua, las sales son unos de los principales componentes. La concentración y tipo de sales presentes en el agua puede variar significativamente según el tipo de cuerpo de agua, su ubicación y la influencia de las actividades humanas y naturales en la región. En el proceso de extracción, estas sales pueden

jugar un papel muy importante, ya que pueden tener efectos en la interacción entre el analito y el LDH.

En este sentido, se evaluó el efecto de la fuerza iónica en la extracción, para esto se emplearon soluciones estándar que contenían al analito y concentraciones conocidas de NaCl en el rango de 1×10^{-5} - 1×10^{-1} mol L⁻¹. La *Figura 16* muestra los resultados obtenidos y de acuerdo con estos, cuando la concentración de NaCl incrementa de 1×10^{-5} - 1×10^{-1} mol L⁻¹, el porcentaje de extracción disminuye de 79.74 hasta 15.45%, lo que se atribuye a la competencia de los sitios activos entre los aniones Cl⁻ y los analitos (Zhou et al., 2016).

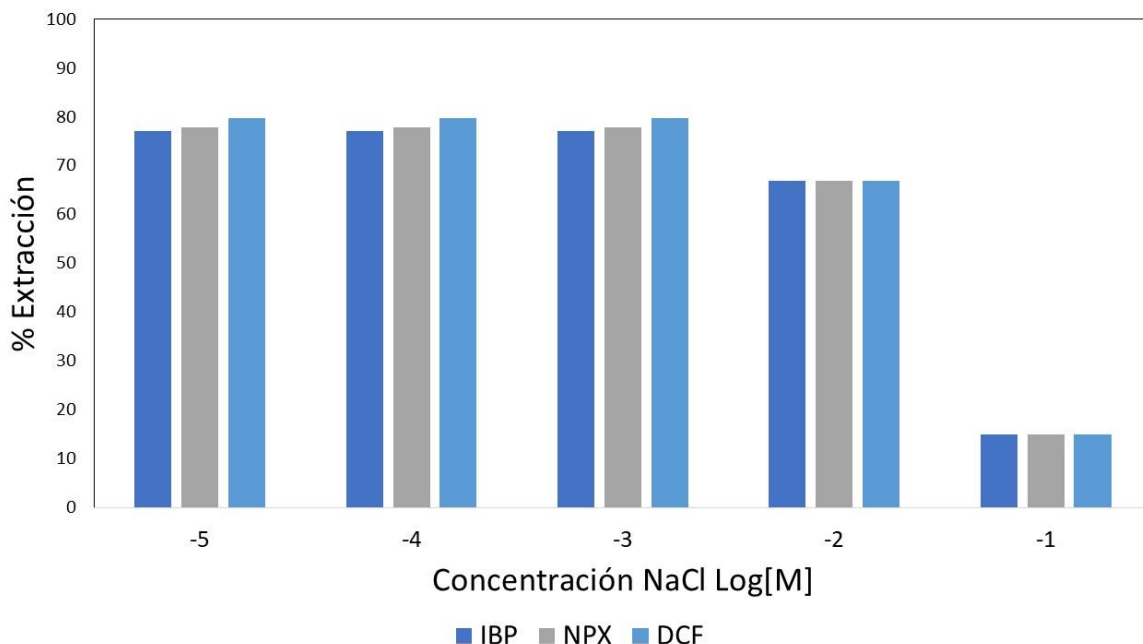


Figura 16. Efecto de la fuerza iónica en la extracción

4.4.4 Elución

Se realizó una evaluación del proceso de elución analizando el porcentaje de recuperación absoluta de los analitos, con el fin de determinar la posible aplicación de los LDH en un sistema de preconcentración para AINEs. La elución es el paso final en el que se utilizan solventes orgánicos para desorber o liberar los analitos adsorbidos en el LDH.

Se realizó la prueba de elución utilizando metanol, ya que, al ser un solvente polar, presenta una alta capacidad para facilitar la desorción de los AINEs en el LDH. Para ello, se utilizó 1.0 mL de dicho solvente, y para mejorar el rendimiento de la elución, se evaluaron diferentes niveles de metanol ácido. Los resultados (*Figura 17*), muestran un porcentaje de recuperación de hasta el 80.87% (%RSD < 10%) cuando se utilizó una solución ácida metanólica con HCl (0.01 mol L⁻¹), por lo que se seleccionó este eluyente como óptimo para el proceso SPE, el cual es recuperado y evaporado bajo una corriente de aire, para posteriormente ser reconstituido en 1.0 mL de una solución que contiene al EI (0.5 mg L⁻¹) para su análisis por CE.

El metanol acidificado mejora la elución de AINEs debido a que al encontrarse en un medio ácido se protonan. En su forma protonada, los AINEs disminuyen las interacciones electrostáticas con el adsorbente LDH, logrando así una elución más eficiente.

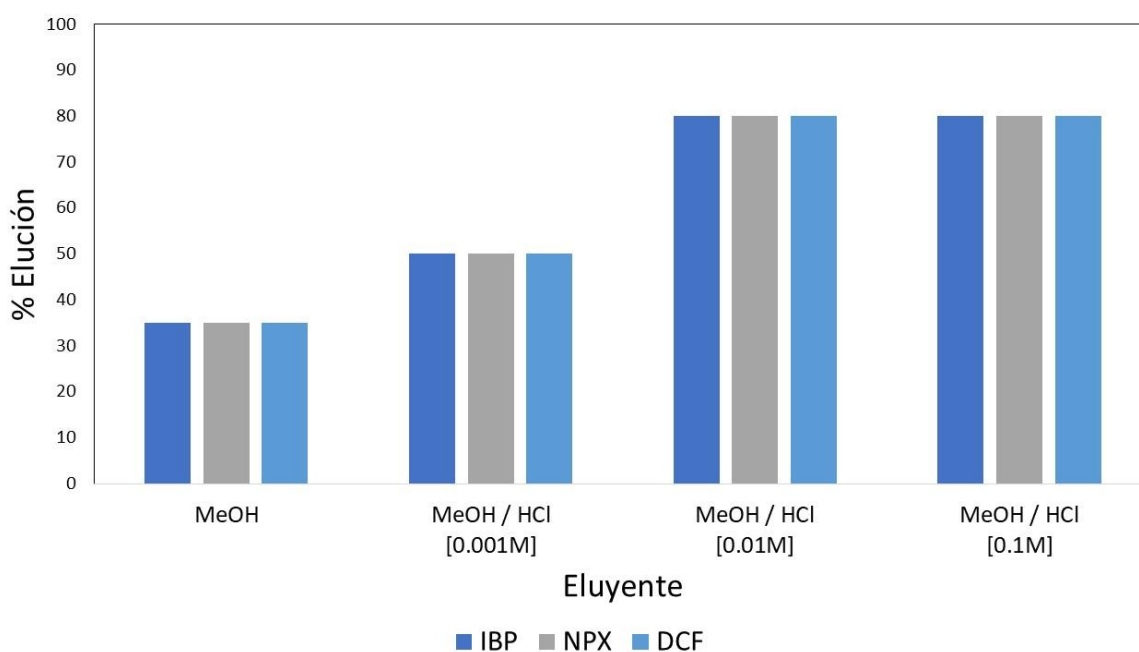


Figura 17. Optimización del proceso de elución empleando MeOH/HCl

Como resultado de esta etapa, se encontró que las condiciones óptimas de SPE son: pH 6, 15.0 mg de adsorbente y el eluyente óptimo es MeOH/HCl [0.01 mol L⁻¹].

4.4.5 Análisis de interferentes

En muestras de agua complejas, puede haber una gran variedad de compuestos presentes, desde otros productos farmacéuticos hasta sustancias naturales o contaminantes industriales, los cuales podrían competir con los analitos de interés por los sitios activos del adsorbente. Es por esto que se evaluó el rendimiento de extracción de AINEs en presencia de tres contaminantes orgánicos: fenol (PHEN), sacarina (SAC) y aspartamo (ASP), como interferentes que pueden coexistir con los AINEs en las aguas de muestra medioambientales.

Los experimentos se realizaron a tres niveles de concentración (10.0, 20.0 y 30.0 mg L^{-1}). La *Figura 18* muestra los resultados obtenidos. Bajo las condiciones óptimas del método SPE propuesto, el LDH MgAl/Cl^- muestra una alta afinidad hacia los AINEs incluso en condiciones de alta concentración de interferentes proporcionando porcentajes de extracción en torno al 80.0% (%RSD < 10%) en todos los casos, de acuerdo con los interferentes analizados el adsorbente es altamente selectivo.

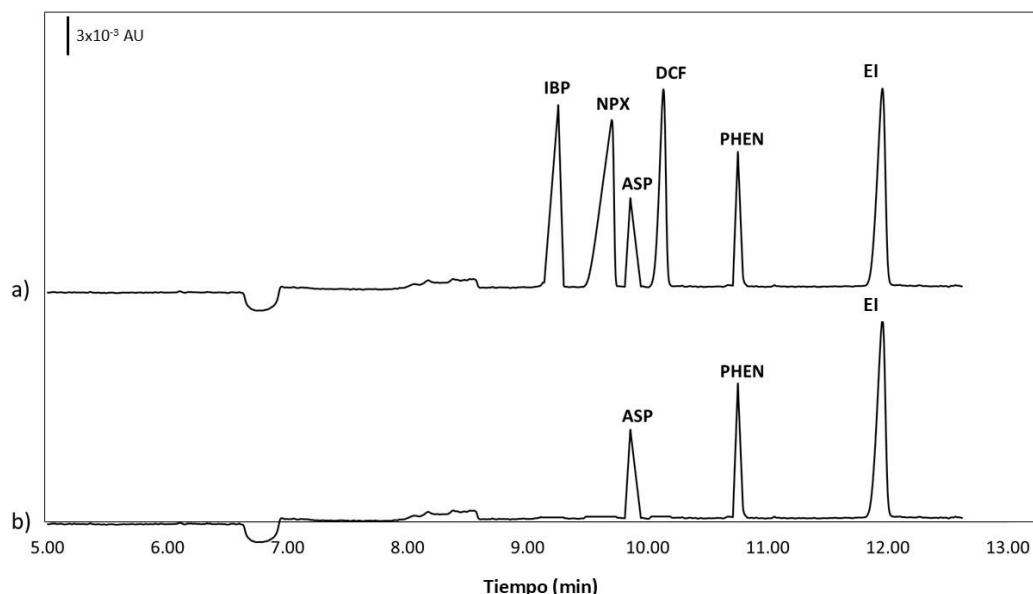


Figura 18. Electroferogramas correspondientes al análisis de AINEs con interferentes. a) Solución patrón que contiene AINEs, EI, ASP, PHEN y SAC (10.0 mg L^{-1}) y b) Solución patrón que contiene AINEs, EI, ASP, PHEN y SAC (10 mg L^{-1}) y tratada mediante las condiciones óptimas de la metodología SPE.

4.4.6 Parámetros analíticos

De acuerdo a las condiciones óptimas relativas a la composición del LDH y al proceso SPE, se trataron 50.0 mL de muestra de agua y se determinaron los parámetros analíticos.

La *Tabla 7* muestra los parámetros analíticos del método LDH-SPE-CE. El intervalo de linealidad fue de 18.08 a 200.00 $\mu\text{g L}^{-1}$, con un coeficiente de correlación adecuado (>0.99) para IBP, NPX y DCF. Los límites de detección ($S/N=3.29$) fueron de 6.00 a 18.02 para los analitos.

Posteriormente, se evaluó la precisión del sistema de detección en términos de reproducibilidad y repetitividad de la relación del área del pico (analito/EI) a dos niveles de concentración (75.0 y 150.0 $\mu\text{g L}^{-1}$), se obtuvieron %RSD inferiores al 10% en todos los casos.

Tabla 7. Parámetros analíticos del método LDH-SPE-CE.

		Ibuprofeno	Naproxeno	Diclofenaco
Coefficiente de correlación r^2		0.998	0.999	0.999
Ordenada al origen				
$b_0 \pm ts (b_0)$		-0.0051 \pm 0.0232	0.0187 \pm 0.0250	-0.0006 \pm 0.0141
Pendiente				
$b_1 \pm ts (b_1)$		2.2109 \pm 0.1795	5.9527 \pm 0.2184	6.6438 \pm 0.1399
Repetitividad (%DER, n=3)	75.00 $\mu\text{g L}^{-1}$	4.24	4.56	4.15
	150.00 $\mu\text{g L}^{-1}$	3.62	3.68	4.06
Reproducibilidad (%DER, n=3)	75.00 $\mu\text{g L}^{-1}$	6.67	5.89	6.17
	150.00 $\mu\text{g L}^{-1}$	5.84	5.36	5.49
Rango lineal ($\mu\text{g L}^{-1}$)		54.06 – 200.00	30.21 – 200.00	18.09 – 200.00
LOD ($\mu\text{g L}^{-1}$)		18.02	10.07	6.03
LOQ ($\mu\text{g L}^{-1}$)		54.06	30.21	18.09

4.5 Aplicación en muestras reales de agua

El método propuesto se aplicó en la determinación de AINEs en 10 muestras de agua incluyendo: agua embotellada, grifo, cisterna, pozo y río, recolectadas alrededor del estado de Hidalgo, México.

Entre las muestras analizadas, una muestra de agua de cisterna resultó positiva a naproxeno con una concentración de $32.76 \mu\text{g L}^{-1}$, los electroferogramas obtenidos se muestran en la *Figura 19*.

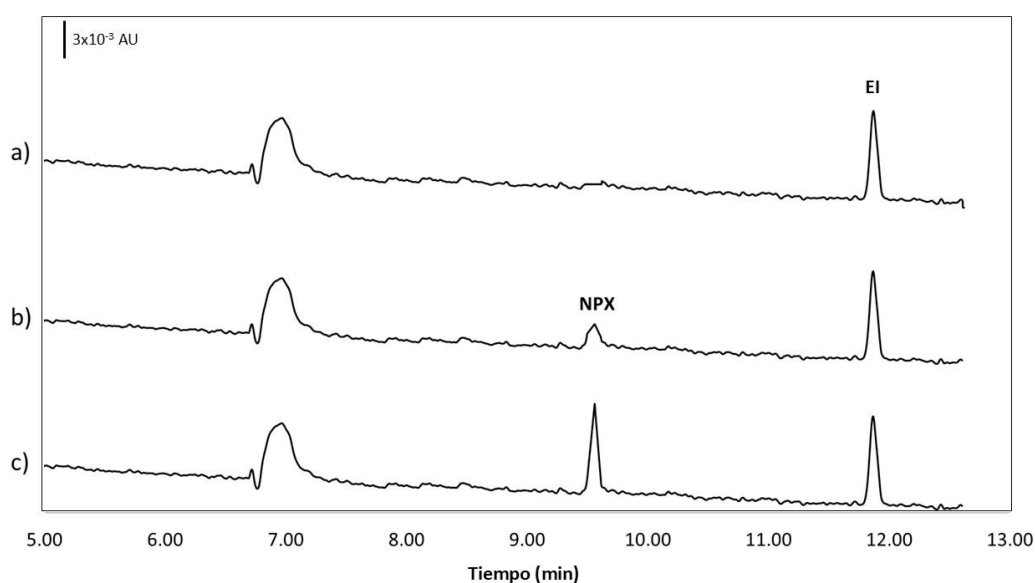


Figura 19. Electroferogramas obtenidos en el análisis de muestras reales de agua. a) Muestra blanco de agua de cisterna b) Positivo a NPX en muestra de agua de cisterna y c) Positivo a NPX enriquecida con $100 \mu\text{g L}^{-1}$. Todas las muestras fueron acondicionadas con EI 0.5 mg L^{-1} y analizadas mediante SPE-CE-UV.

4.6 Comparación de la metodología de extracción

La metodología desarrollada fue comparada con metodologías de preconcentración descritas en la bibliografía (*Tabla 8*). El método SPE-CE de preconcentración desarrollado basado en la aplicación de LDH MgAl/Cl^- proporciona LODs competitivos, entre las principales ventajas sobre los reportes previos podemos mencionar el análisis multi-analito con la misma metodología, la síntesis fácil, rápida

y de bajo costo del adsorbente que también puede ser reutilizado, y finalmente, el bajo consumo de solvente orgánico durante la preconcentración y el análisis CE.

Tabla 8. Comparación de la metodología propuesta.

Metodología	Analitos	Técnica de detección	Muestra	LOD ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Referencia
LLE	NPX	CG – MS	Plasma humano	30	Yilmaz et al., 2014
SBSE	NPX, KEP y FBF	HPLC – UV	Agua	0.23 – 0.31	Fan et al., 2014
SPME	NPX	HPLC – UV	Orina	30	Aresta et al., 2005
SDME	KEP, DCF, IBP y NPX	CE – UV	Orina	1000 – 2000	García et al., 2016
SPE	IBP, NPX y DCF	CE – UV	Agua	6.03 – 18.02	Este trabajo

SBSE: extracción por adsorción con barras magnéticas agitadoras, KEP: ketoprofeno, FBF: fenbufeno

5. CONCLUSIONES

5. Conclusiones

El presente trabajo permitió el desarrollo de un sistema de preconcentración y remoción basado en la aplicación de LDH de AINEs (ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco)

Las condiciones óptimas de análisis para la determinación de AINEs son: ES (30 mmol L⁻¹ de Na₂B₄O₇ y pH 10), voltaje de separación de 10 kV a una longitud de 214 nm.

La naturaleza de la intercapa del LDH determina el modo de interacción entre analito-LDH, a través de interacciones electroestáticas, $\pi - \pi$ y $\sigma - \pi$, mejorando o reduciendo los porcentajes de remoción.

La capacidad de remoción de los LDH mejora a medida que aumenta el contenido del M³⁺. Debido al aumento de densidad cargada positivamente generada en el LDH, lo que incrementa las interacciones electroestáticas entre las capas cargadas positivamente y la base conjugada de los analitos. El sistema LDH con relación molar 1.5:1 proporciona los mejores porcentajes de extracción (>83.18%).

El adsorbente óptimo LDH-Mg²⁺ 1.5 / Al³⁺ 1-Cl⁻ puede aplicarse con éxito en la preconcentración de IBP, NPX y DCF.

Bajo las condiciones óptimas del sistema SPE: pH 6, 15.0 mg de adsorbente, flujo de 1.0 mL min⁻¹, se obtienen porcentajes de remoción superiores a 79.7%.

La elución se logra mediante el uso de metanol/HCl [0.01 mol L⁻¹] ya que, al ser un solvente polar, presenta una alta capacidad para facilitar la desorción, permitiendo obtener porcentajes de recuperación absoluta de 80.87%.

En condiciones óptimas, la metodología proporciona LODs de 6.03-18.02 $\mu\text{g L}^{-1}$ y puede aplicarse con éxito en muestras reales de agua, mientras que la repetibilidad indica que los resultados son precisos.

La técnica propuesta es rápida y tiene un mínimo consumo de muestra y solventes, por lo que se considera ambientalmente amigable. Debido a esto, la técnica es competitiva cuando se compara con otras técnicas de pre-concentración.

6. REFERENCIAS

6. Referencias

Ahmed, M. B., Zhou, J. L., Ngo, H. H., Guo, W., Thomaidis, N. S., & Xu, J. (2017). Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: a critical review. *Journal of hazardous materials*, 323, 274-298.

Alean-Flórez, J., Márquez-Méndez, D., Burgos-Núñez, S., Enamorado-Montes, G., y Marrugo-Negrete, J. (2021). Productos farmacéuticos y de cuidado personal presentes en aguas superficiales, de consumo humano y residuales en el Departamento de Córdoba, Colombia. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 12(2), 179-197.

Alonso-Barrio, S. (2018). Optimización de un método para la determinación de acrilamida mediante espectroscopía de fluorescencia molecular y técnicas multivariantes. [Tesis]. Universidad de Burgos.

Álvarez, L., Lezama, J., Brazón, E. M., & Rivero, E. V. (2020). Caracterización por microscopía electrónica de barrido de los polimorfos del carbonato de calcio (CaCO_3) catalizados por $\text{Bi}_2\text{O}_2\text{CO}_3$: Al y un hidróxido doble laminar Ag-Mg. *Revista de química teórica y aplicada*, 77(590), 140-150.

Andrés, J. P., Robles, A. G., & Huertas, P. P. (2016). Farmacología del ibuprofeno intravenoso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(Supl. I), 3-12.

Ao, D., AP, L., y AM, O. (2012). Langmuir, Freundlich, Temkin y Dubinin–Radushkevich: estudios de isotermas de la sorción en equilibrio de Zn^{2+} en cáscara de arroz modificada con ácido fosfórico. *IOSR Journal of applied chemistry*, 3 (1), 38-45.

Aranda Merino, N. (2019). Sistemas de extracción mediante electromembrana (EME) para la determinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en orina humana. [Tesis Doctoral]. Universidad de Sevilla.

Aresta, A., Palmisano, F., y Zambonin, CG (2005). Determinación de naproxeno en orina humana mediante microextracción en fase sólida acoplada a cromatografía líquida. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* , 39 (3-4), 643-647.

Aurelio Soria, D. (2024). Diseño de metodologías analíticas para la determinación y remoción de alfa-naftol y beta-naftol en muestras acuosas. [Tesis maestría]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Batlouni, M. (2010). Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94, 556-563.

Beitollahi, H., Dourandish, Z., Tajik, S., Sharifi, F., & Jahani, P. M. (2022). Electrochemical sensor based on Ni-Co layered double hydroxide hollow nanostructures for ultrasensitive detection of sumatriptan and naproxen. *Biosensors*, 12(10), 872.

Buerge, IJ, Buser, HR, Poiger, T., y Müller, MD (2006). Presencia y destino de los fármacos citostáticos ciclofosfamida e ifosfamida en aguas residuales y superficiales. *Environmental science & technology*, 40 (23), 7242-7250.

Cala, M., Vásquez, Á., García, A., Martínez, J. R., & Stashenko, E. (2011). Estudio comparativo por electroforesis capilar y cromatografía líquida de alta eficiencia de catequinas extraídas de cinco variedades de cacao colombiano. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 35(136), 371-379.

Cashman, J., y McAnulty, G. (1995). Fármacos antiinflamatorios no esteroides en el tratamiento del dolor periquirúrgico: mecanismos de acción y fundamentos para su uso óptimo. *Drugs*, 49 (1), 51-70.

Currie, L. A. (1995). Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and applied chemistry*.

DellaGreca, M., Fiorentino, A., Iesce, MR, Isidori, M., Nardelli, A., Previtera, L., & Temussi, F. (2003). Identificación de productos de fototransformación de prednisona por la luz solar: toxicidad del fármaco y sus derivados en organismos acuáticos. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 22 (3), 534-539.

Dos Santos, RMM, Gonçalves, RGL, Constantino, VRL, Santilli, CV, Borges, PD, Tronto, J., & Pinto, FG (2017). Adsorción del colorante Acid Yellow 42 sobre hidróxido doble estratificado calcinado: efecto del tiempo, la concentración, el pH y la temperatura. *Applied Clay Science* , 140 , 132-139.

Duque Zambrano, S. L., & Arango Ramírez, L. J. (2015). Desarrollo de la técnica de cromatografía de gases (GC-FID) para la determinación de contaminantes emergentes tipo productos farmacéuticos. [Trabajo de grado] Universidad Tecnológica de Pereira.

Escamilla Lara, K. A. (2021). Diseño de una metodología de análisis de naproxeno en orina mediante la combinación de μ SPE y HPLC-FLD. [Tesis maestría]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Fan, W., Mao, X., He, M., Chen, B. y Hu, B. (2014). Desarrollo de nuevos recubrimientos sol-gel mediante líquidos iónicos unidos químicamente para la

extracción por sorción con barra agitadora: aplicación para la determinación de AINE en muestras reales. *Química analítica y bioanalítica*, 406, 7261-7273.

Fernández-Santos, A., Martínez-Rossier, L., Amancio-Chassin, O., Gómez-Sánchez, M., Marcelin-Jiménez, G., Martín-Campo, A., & Higuera-Ramírez, F. (2003). Estudio in vivo del diclofenaco de liberación prolongada. Un perfil farmacocinético. *Revista Médica del Hospital General de México*, 66(2), 83-89.

Aguilar, JF, Miranda, JM, Rodriguez, JA, Paez-Hernandez, ME, & Ibarra, IS (2020). Eliminación selectiva de residuos de tetraciclina en muestras de leche utilizando un polímero con impronta molecular. *Journal of Polymer Research*, 27, 176.

Fuentes López, A., Fernández Segovia, I., & Fuentes López, C. (2020). Preparación de muestra mediante la técnica de Extracción en Fase Sólida. Universidad Politécnica de Valencia.

Gao, J., Lu, Y., Fang, L., Wu, F., Ling, F., Guan, T., ... y Meng, F. (2018). Eliminación eficiente de naranja de metilo y de iones de metales pesados de una solución acuosa mediante hidróxido doble en capas de NiFe-Cl. *Environmental Engineering Science*, 35 (4), 373-381.

García-Morales, M. A., Contreras-Rodríguez, A., Arreola, A., Guadalupe, M., Ruiz, E. A., & Morales-García, M. R. (2021). Manejo de residuos de fármacos: una breve revisión. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 37.

García-Vázquez, A., Borrull, F., Calull, M., y Aguilar, C. (2016). Microextracción en gota única combinada en línea con electroforesis capilar para la determinación de antiinflamatorios no esteroideos en muestras de orina. *Electrophoresis*, 37 (2), 274-281.

Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., & Gutiérrez, O. D. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción+ limpia*, 7(2), 52-73.

Gómez, R., & Murillo, R. (2006). *Espectroscopía infrarroja*. Universidad Nacional Autónoma de México.

González González, E. D., & Gómez Olivan, L. M. (2013). Evaluación de la Toxicidad inducida por Antiinflamatorios No Esteroideos presentes en Agua de presa Madin sobre *Cyprinus Carpio*. [Tesis]. Universidad Autónoma del Estado de México.

González, F., Villén-Molina, E., López, I., Moraleta, V., Suárez, L., Waxman, S., & Rodríguez, C. (2023). Residuos medicamentosos de diclofenaco y su impacto en los buitres del género *Gyps*. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 1698-4277.

González-Rendón, C., & Moreno-Monsiváis, M. G. (2007). Manejo del dolor crónico y limitación en las actividades de la vida diaria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 14(6), 422-427.

Gutiérrez Bouzán, M. C., & Droguet, M. (2002). La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor. Gutiérrez, MC; Droguet, M." La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor". *Boletín Intexter*, julio 2002, núm. 122, p. 35-41.

He, J., Wei, M., Li, B., Kang, Y., Evans, D. G., & Duan, X. (2006). Preparation of layered double hydroxides. *Layered double hydroxides*, 89-119.

Hernández Cruz, M. (2005). Estudio de mezclas de glucosa, urea y creatinina para el desarrollo de un método analítico de cuantificación por electroforesis capilar

en muestras de interés biomédico. [Tesis]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Hernández González, H. (2023). Síntesis de hidróxidos dobles laminares (LDH) y su aplicación en la remoción de tetraciclinas en muestras de leche mediante extracción en fase sólida magnética y electroforesis capilar. [Tesis]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Hidalgo, A. G. A. (2006). Evaluación de un método por espectroscopía UV-VIS para la detección de contaminantes orgánicos en agua. [Trabajo de graduación]. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Hignite, C., & Azarnoff, D. L. (1977). Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sciences*, 20(2), 337-341.

Iriarte Perdigón, A. C. (2022). Historia, desarrollo y últimos avances en cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). [Tesis]. Corporación Tecnológica de Bogotá.

Johnston, AL, Lester, E., Williams, O. y Gomes, RL (2021). Comprensión de las propiedades del hidróxido doble en capas como materiales absorbentes para eliminar contaminantes orgánicos de las aguas ambientales. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9 (4), 105197.

Martínez, D. R., & Carbajal, G. G. (2012). Hidróxidos dobles laminares: arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología. *Avances en química*, 7(1), 87-99.

Martínez-Hernández, E., & Garrido-Acosta, O. (2013). Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. *Revista del Hospital Juárez de México*, 80(1), 41-53.

Medina, G. (2019). Desarrollo de métodos de extracción empleando líquidos iónicos y polímeros monolíticos para la determinación de contaminantes ambientales en agua de río. [Tesis doctoral] Universidad Nacional de La Plata.

Mishra, G., Dash, B. y Pandey, S. (2018). Hidróxidos dobles estratificados: una breve revisión desde los fundamentos hasta la aplicación como biomateriales en evolución. *Applied Clay Science*, 153, 172-186.

Moreno-Ortiz, V. C., Martínez-Núñez, J. M., Kravzov-Jinich, J., Pérez-Hernández, L. A., Moreno-Bonett, C., & Altagracia-Martínez, M. (2013). Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(4), 17-29.

Muñiz-Valencia, R., Leyva-Morales, J. B., Jurado Jurado, J. M., Sarabia-García, O. R., Hernández Madrigal, J. V., Ceballos-Magaña, S. G., & Bejarano Ramírez, I. C. (2019). Determinación de plaguicidas en suelo agrícola mediante extracción en fase sólida y cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC) acoplada a un detector de arreglo de diodos (DAD). *Acta universitaria*, 29.

Muñoz-García, Á., & Andrade, R. J. (2011). Paracetamol e hígado. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103(5), 276-276.

Naime Filho, JF, Silvério, F., Dos Reis, MJ, & Valim, JB (2008). Adsorción de aniones colato en hidróxidos dobles estratificados: efectos de la temperatura, la fuerza iónica y el pH. *Journal of materials science*, 43, 6986-6991.

Nesse, A., & Gionco, S. (2022). Dr. Juan Miguel Castagnino De la fabricación de equipos caseros a la electroforesis capilar. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 56(4), 394-394.

Osatinsky, R. (2007). ¿Qué es la electroforesis capilar? *Bioquímica y patología clínica*, 71(2), 60-66.

Peña-Álvarez, A., & Castillo-Alanís, A. (2015). Identificación y cuantificación de contaminantes emergentes en aguas residuales por microextracción en fase sólida-cromatografía de gases-espectrometría de masas (MEFS-CG-EM). *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 18(1), 29-42.

Quiroga, P. (2013). *Electroforesis capilar*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP).

Rivas, C. F., Núñez, O., Longoria, F., & Gonzalez, L. (2014). Isoterma de langmuir y freundlich como modelos para la adsorción de componentes de ácido nucleico sobre WO₃. *Saber*, 26(1), 43-49.

Rivera-Ordoñez, A. (2006). AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29(1), 36-40.

Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., & Ocampo-Pérez, R. (2013). Productos farmacéuticos como contaminantes emergentes y su eliminación del agua. Una revisión. *Quimiosfera*, 93 (7), 1268-1287.

Rojas Candia, V. V. (2023). Determinación de ibuprofeno y sus metabolitos en muestras acuosas utilizando fases naturales en técnicas de microextracción y GC-MS. [Tesis] Universidad de Chile.

Romero, A., Escalada, J. P., Bregliani, M. M., & Pajares, A. M. (2016). Utilización de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) para determinar consumo de sustrato. Informes Científicos Técnicos, Universidad Nacional de la Patagonia Austral, 1852-4516.

Rosero Valles, D. E. (2017). Fundamento y aplicaciones de sistemas de especiación con “espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente” (LC-ICP-MS y GC-ICP-MS). [Monografía] Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Secretaría de Salud (SSA). (2015). NOM-059-SSA1-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Ciudad de México: SSA.

Siemens, J., Huschek, G., Siebe, C., y Kaupenjohann, M. (2008). Concentraciones y movilidad de fármacos de uso humano en el sistema de irrigación de aguas residuales más grande del mundo, Ciudad de México-Valle del Mezquital. *Water Research*, 42 (8-9), 2124-2134.

Soheili-Azad, P., Yaftian, MR y Dorraji, MSS (2019). Aplicación de nanosorbente de hidróxido doble en capas de zinc/aluminio en una columna de lecho fijo para preconcentración SPE seguida de determinación por HPLC de diclofenaco en muestras biológicas y de aguas residuales hospitalarias. *Revista Microquímica*, 148.

Stumpf, M., Ternes, TA, Haberer, K., Seel, P. y Baumann, W. (1996). Determinación de fármacos en depuradoras y aguas fluviales. *Vom wasser*. 86.

Tao, Q., Zhang, Y., Zhang, X., Yuan, P., y He, H. (2006). Síntesis y caracterización de hidróxidos dobles en capas con una alta relación de aspecto. *Journal of Solid State Chemistry*, 179 (3), 708-715.

Valcárcel, J. P., González, H., & Valcárcel, D. H. (2008). Espectroscopia. fundamento de la resonancia magnética nuclear. *Entornos*, (21), 89-94.

Vargas Castro, M. P. (2016). Intoxicación por acetaminofén en adultos. *Medicina Legal de Costa Rica*, 33(1), 103-109.

Vázquez, A. G. (2017). Estrategias de preconcentración combinadas in-line con la electroforesis capilar [Tesis doctoral] Universitat Rovira i Virgili.

Yilmaz, B., Sahin, H., & Erdem, A. F. (2014). Determination of naproxen in human plasma by GC–MS. *Journal of separation science*, 37(8), 997-1003.

Zhang, C., Yu, J., Feng, K., Xue, L. y Xie, D. (2016). Síntesis y caracterización de hidróxidos dobles en capas modificados superficialmente con trietoxivinilsilano y aplicación para mejorar la resistencia al envejecimiento por rayos UV del betún. *Applied Clay Science*, 120, 1-8.

Zhou, Q., Lei, M., Li, J., Zhao, K., y Liu, Y. (2016). Determinación de 1-naftol y 2-naftol de aguas ambientales mediante extracción magnética en fase sólida con nanopartículas de hidróxidos dobles en capas de FeMgAl como adsorbentes antes de la cromatografía líquida de alto rendimiento. *Journal of Chromatography A*, 1441, 1-7.