



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

---

***DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE NANOFIBRAS DE  
POLISULFONA-ALIQUAT 336 PARA LA  
PRECONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS***

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MAESTRA EN QUÍMICA**

**P R E S E N T A**

***Q. TANESE MONTESINOS VÁZQUEZ***

**DIRECTORA:**

**DRA. MARÍA ELENA PÁEZ HERNÁNDEZ**



**DICIEMBRE 2020**



Mineral de la Reforma, Hgo., a 27 de noviembre de 2020

**Número de control:** ICBI-D/2458/2020  
**Asunto:** Autorización de impresión de tesis.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado a la Q. Tanese Montesinos Vázquez, alumna de la Maestría en Química con número de cuenta 233519 autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Desarrollo y evaluación de nanofibras de polisulfona-aliquat 336 para la preconcentración de fármacos antihipertensivos", en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación, se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. Carlos Andrés Galán Vidal
SECRETARIO	Dr. José Antonio Rodríguez Ávila
VOCAL	Dra. María Elena Páez Hernández
SUPLENTE	Dra. Irma Pérez Silva

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

Atentamente  
 "Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval  
 Director del ICBI



0AAS/LMH



Ciudad del Conocimiento  
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia Carboneras.  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México C.P. 42184  
 Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 223 Fax 2109  
 direccion\_icbi@uaeh.edu.mx

[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)

*A mis papás*

*A mis hermanos*

*A la Dra. Elena*

# AGRADECIMIENTOS

*A Dios y a mi familia, por todo lo que hemos compartido juntos. Por su amor incondicional. Por su apoyo y comprensión infinitos.*

*A la Dra. Elena, por su amistad. Por el apoyo, paciencia y consideración en los momentos difíciles. Por permitirme crecer y aprender con su ejemplo.*

*A la Dra. Irma, al Dr. Carlos, al Dr. José Antonio, por su tiempo invertido en este trabajo, por sus consejos y guía desde el inicio de mi formación Química.*

*A la Dra. Gabriela, al Dr. Giaan, al Dr. Israel, Zita, Liliana, Francisco, Lupita, Cinthia, Ricardo, Angie M., Karla, Lore, Aldo, Emma, Wendo, Angie E., Luz, Daniel, Sandy, Jorge, por todos los momentos compartidos.*

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos**

Parte de este trabajo se presentó en:

**XXXII Congreso Nacional de Química Analítica**, celebrado en San Luis Potosí, SLP; del 10 al 14 de junio del 2019, con el trabajo titulado *“Estudios preliminares de la extracción de enalapril empleando fibras de polisulfona con aliquat 336”*.

**X Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química**, celebrado en la Ciudad de México, del 25 al 27 de septiembre del 2019, con el trabajo titulado *“Extracción de losartán de muestras acuosas empleando microfibras de polisulfona con aliquat 336”*. Derivado del congreso, este trabajo se publicó en la revista **“Tendencias en Docencia e Investigación Química”** (Año 5, Número 5, 2019. ISSN 2448-6663)

**6° Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología**, a celebrarse en la Ciudad de México (virtual), del 9 al 11 de diciembre del 2020, con el trabajo titulado *“Extracción de enalapril empleando microfibras de polisulfona con aliquat 336”*

# CONTENIDO

<b>Índice de tablas</b> .....	<b>I</b>
<b>Índice de figuras</b> .....	<b>II</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>IV</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Antecedentes</b> .....	<b>1</b>
1.1 Aspectos básicos de la hipertensión arterial.....	2
1.2 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial .....	2
1.3 Propiedades fisicoquímicas del losartán y enalapril .....	3
1.4 Presencia en el ambiente de losartán y enalapril .....	6
1.5 Nano o microfibras .....	10
1.5.1 Técnicas de fabricación de nanofibras .....	11
1.5.1.1 Electrohilado.....	12
1.5.1.2 Centrifugado.....	13
1.5.1.3 Soplado .....	14
1.5.2 Fibras poliméricas y su aplicación en extracción en fase sólida .....	16
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>20</b>
2.1 Objetivo general.....	21
2.2 Objetivos específicos .....	21
<b>3. Metodología</b> .....	<b>22</b>
3.1 Preparación de las nanofibras.....	23

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de  
Fármacos Antihipertensivos**

3.2 Preparación de las nanofibras con extractante.....	23
3.3 Caracterización de las fibras .....	24
3.4 Extracción de losartán y enalapril.....	25
3.5 Preconcentración de losartán y enalapril.....	30
3.6. Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de los fármacos.....	31
3.7 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de losartán y enalapril de muestras acuosas .....	32
3.8 Análisis de losartán mediante HPLC .....	32
<b>4. Resultados y discusión .....</b>	<b>34</b>
4.1 Caracterización de las fibras .....	35
4.1.1 Efecto del porcentaje de PS y presión de aire .....	35
4.1.2 Evaluación del extractante .....	37
4.1.3 Efecto del porcentaje de A336 en la formación de fibras.....	38
4.1.4 Caracterización de las fibras de PS-A336 mediante ATR-FTIR.....	41
4.1.5 Determinación de la cantidad de A336 en las fibras de PS-A336 .....	42
4.2 Extracción y preconcentración de losartán.....	42
4.2.1 Variación del porcentaje de A336.....	42
4.2.2 Efecto de la cantidad de masa de fibras empleada .....	43
4.2.3 Efecto del pH de la disolución inicial .....	44
4.2.4 Variación de la concentración de losartán e isothermas de adsorción.....	46
4.2.5 Estimación de la constante de complejación losartán-A336 .....	49
4.2.6 Extracción de losartán con diferentes técnicas de impregnación.....	50
4.2.7 Elución del losartán retenido en la fibra.....	51
4.2.8 Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de losartán .....	53
4.2.9 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de losartán de muestras acuosas .....	55
4.2.10 Análisis de losartán mediante HPLC .....	57
4.3 Extracción y preconcentración de enalapril .....	58
4.3.1 Variación del porcentaje de A336.....	58
4.3.2 Efecto de la cantidad de masa de fibras empleada .....	59
4.3.3 Efecto del pH de la disolución inicial .....	60
4.3.4 Variación de la concentración de enalapril e isothermas de adsorción.....	61
4.3.5 Estimación de la constante de complejación enalapril-A336 .....	63



## **Contenido**

4.3.6 Extracción de enalapril con diferentes técnicas de impregnación .....	64
4.3.7 Elución del enalapril retenido en la fibra .....	65
4.3.8 Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de enalapril.....	66
4.3.9 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de enalapril de muestras acuosas .....	67
4.4 Comparación con otros métodos de extracción de losartán y enalapril .....	69
<b>5. Conclusiones y perspectivas.....</b>	<b>71</b>
<b>6. Referencias .....</b>	<b>74</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1</b> Concentración de losartán reportada en diversos tipos de agua y sedimentos. .	7
<b>Tabla 1.2</b> Concentración de enalapril reportada en diversos tipos de agua y sedimentos.	8
<b>Tabla 1.3</b> Métodos de extracción y preconcentración de losartán y enalapril empleados para facilitar su cuantificación. ....	9
<b>Tabla 1.4</b> Comparación de técnicas de fabricación de nano/microfibras.....	15
<b>Tabla 1.5</b> Uso de las nanofibras en extracción en fase sólida. ....	18
<b>Tabla 3.1</b> Composición del agua residual sintética. ....	32
<b>Tabla 4.1</b> Miligramos de A336 por gramo de fibra .....	42
<b>Tabla 4.2</b> Parámetros termodinámicos de las isothermas para losartán a 25 °C. ....	48
<b>Tabla 4.3</b> Porcentaje de extracción de losartán empleando métodos diferentes.....	51
<b>Tabla 4.4</b> Factor de preconcentración de losartán empleando diversos eluyentes. ....	52
<b>Tabla 4.5</b> Preconcentración de losartán en diferentes matrices.....	58
<b>Tabla 4.6</b> Parámetros termodinámicos de las isothermas para losartán a 25 °C .....	62
<b>Tabla 4.7</b> Porcentaje de extracción de enalapril empleando métodos diferentes.....	64
<b>Tabla 4.8</b> Factor de preconcentración de enalapril empleando diversos eluyentes. ....	65

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> Estructura molecular del losartán potásico y su metabolito EXP-3174. ....	4
<b>Figura 1.2</b> Diagrama de distribución de especies de losartán (L). ....	4
<b>Figura 1.3</b> Sitios de acción de fármacos antihipertensivos (IECA y ARA-II) .....	5
<b>Figura 1.4</b> Estructura molecular del enalapril y su metabolito enalaprilato. ....	5
<b>Figura 1.5</b> Diagrama de distribución de especies de enalapril (E). ....	6
<b>Figura 1.6</b> Esquema del procedimiento de la técnica de electrohilado. ....	12
<b>Figura 1.7</b> Esquema del procedimiento de la técnica de centrifugado. ....	13
<b>Figura 1.8</b> Esquema del procedimiento de la técnica de soplado. ....	14
<b>Figura 3.1</b> Esquema del procedimiento para fabricar las nanofibras. ....	24
<b>Figura 3.2</b> Esquema del procedimiento de extracción de losartán y enalapril. ....	25
<b>Figura 3.3</b> Variables estudiadas en el proceso de extracción de losartán y enalapril. ....	26
<b>Figura 3.4</b> Esquema general de los métodos empleados para la extracción de los fármacos. ....	28
<b>Figura 3.5</b> Esquema del procedimiento de fabricación de las fibras para el método 2. ....	28
<b>Figura 3.6</b> Procedimiento para la extracción de losartán y enalapril con el método 3 en columna. ....	29
<b>Figura 3.7</b> Procedimiento para la extracción de losartán y enalapril con el método 3 en batch. ....	30
<b>Figura 3.8</b> Procedimiento para la preconcentración de losartán y enalapril. ....	31

<b>Figura 3.9</b> Procedimiento para la preconcentración y cuantificación mediante HPLC de losartán.....	33
<b>Figura 4.1</b> Efecto de la presión en la formación de fibras.....	36
<b>Figura 4.2</b> Fibras de PS (9%) con diferentes extractantes.....	37
<b>Figura 4.3</b> Fibras de PS con diferente porcentaje de A336..	39
<b>Figura 4.4</b> Fibras de PS con diferente porcentaje de A336..	40
<b>Figura 4.5</b> Espectros de IR de las fibras de PS (9%) con diferentes porcentajes de A336. .....	41
<b>Figura 4.6</b> Extracción de losartán empleando diferentes porcentajes de A336 en las fibras.....	43
<b>Figura 4.7</b> Extracción de losartán variando la masa de fibras PS-A336. ....	44
<b>Figura 4.8</b> Efecto del pH en la extracción de losartán. ....	45
<b>Figura 4.9</b> Mecanismo propuesto de la interacción entre el losartán y A336 a pH 6.....	46
<b>Figura 4.10</b> Cantidad de losartán retenido en la fibra PS-A336 respecto a la concentración inicial. ....	47
<b>Figura 4.11</b> Gráfico de log D vs pA336 para la estimación de la constante de complejación de losartán y A336. ....	50
<b>Figura 4.12</b> Efecto de la mezcla de interferentes en la extracción de losartán. ....	53
<b>Figura 4.13</b> Efecto de interferentes en la preconcentración de losartán. ....	55
<b>Figura 4.14</b> Preconcentración de losartán en agua desionizada. ....	56
<b>Figura 4.15</b> Variación del volumen inicial. ....	57
<b>Figura 4.16</b> Extracción de enalapril empleando diferentes porcentajes de A336 en las fibras.....	59
<b>Figura 4.17</b> Extracción de enalapril variando la masa de fibras PS-A336.....	60
<b>Figura 4.18</b> Efecto del pH en la extracción de enalapril.....	61
<b>Figura 4.19</b> Mecanismo propuesto de la interacción entre el enalapril y A336 a pH 6.....	62
<b>Figura 4.20</b> Cantidad de enalapril retenido en la fibra PS-A336 respecto a la concentración inicial.....	63
<b>Figura 4.21</b> Gráfico de log D vs pA336 para la estimación de la constante de complejación de enalapril y A336.....	64
<b>Figura 4.22</b> Efecto de la mezcla de interferentes en la extracción de enalapril.....	67
<b>Figura 4.23</b> Efecto de interferentes en la preconcentración de enalapril. ....	68
<b>Figura 4.24</b> Preconcentración de enalapril en agua desionizada.....	69

# ABREVIATURAS

A336	Aliquat 336
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AT <sub>1</sub>	Receptor de angiotensina II tipo 1
ATR-FTIR	Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada
BPA	Bisfenol A
C <sub>0</sub>	Concentración inicial del fármaco en la disolución
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	Cloruro de calcio dihidratado
C <sub>e</sub>	Concentración final del fármaco en la disolución
CE	Electroforesis capilar
DEHPA	Ácido bis(2-etilhexil) fosfórico
E	Enalapril
FP	Factor de preconcentración
HAc	Ácido acético
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos**

IR	Espectroscopía infrarroja
$K_L$	Constante de Langmuir
$K_F$	Constante de Freundlich
L	Losartán
L.C.	Límite de cuantificación
L.D.	Límite de detección
$m$	Masa de fibra
MetOH	Metanol
MIP	Polímeros molecularmente impresos
$M_n$	Peso molecular promedio
MS	Espectrometría de masas
$Na_2CO_3$	Carbonato de calcio
NaCl	Cloruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
$NH_4Cl$	Cloruro de amonio
PS	Polisulfona
PS-A336	Polisulfona-Aliquat 336
$q_e$	Cantidad de fármaco en la fibra
$Q_{máx}$	Capacidad de adsorción máxima (modelo de Langmuir)
$R_L$	Parámetro de equilibrio (modelo de Langmuir)
SPE	Extracción en fase sólida
TBP	Tributilfosfato
UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible
V	Volumen

# *INTRODUCCIÓN*

La hipertensión arterial es un padecimiento caracterizado por el aumento de la presión de la sangre en las arterias, puede coexistir con otras enfermedades y afectar múltiples órganos, por lo que se han desarrollado diversos tipos fármacos. En la Ciudad de México se ha reportado que algunos de los fármacos antihipertensivos más empleados son el enalapril y el losartán, ya que son recomendados cuando se padecen otras enfermedades como diabetes o síndrome metabólico. Los fármacos, después de ser consumidos, son metabolizados y excretados en su forma original o como los metabolitos formados y son transportados al ambiente a través de las aguas residuales domésticas.

La mayoría de los estudios realizados en agua se enfocan en el análisis de antihipertensivos de la familia de los  $\beta$  bloqueadores, que al ser de los primeros fármacos desarrollados para tratar la HTA se han reportado concentraciones desde  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  hasta  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . A diferencia de los  $\beta$  bloqueadores, fármacos como el enalapril y el losartán han sido estudiados con menor frecuencia por lo que es necesario el desarrollo de métodos que permitan la extracción y determinación de estos fármacos. El principal obstáculo en su detección o monitoreo es la baja concentración en la que se encuentran presentes ( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  y  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) y su resistencia a los procesos convencionales en plantas tratadoras de agua, lo que enfatiza la

***Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos***

necesidad de desarrollar métodos que permitan la extracción y determinación de fármacos antihipertensivos. Uno de los métodos más empleados para el análisis de fármacos es la extracción en fase sólida, este método es preferido sobre otros ya que necesita cantidades mínimas de solventes y se pueden usar una gran variedad de materiales adsorbentes y regenerables. Entre los materiales empleados como fase sólida están las nano o microfibras, las cuales tienen una gran área superficial que facilita la retención de moléculas y analitos de interés.

En este trabajo se fabricaron fibras de polisulfona con aliquat 336 (PS-A336) mediante la técnica de soplado y se evaluó la extracción y preconcentración de enalapril y losartán con el objetivo de facilitar su análisis en muestras acuosas.



# **1. ANTECEDENTES**

## **1.1 Aspectos básicos de la hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA), también conocida como presión arterial alta, es un padecimiento caracterizado por el aumento de la presión de la sangre en las arterias. La elevación en la presión arterial se produce, sobre todo, por el aumento en la resistencia vascular, el aumento del gasto cardíaco o por ambos. Al aumentar la presión arterial la autorregulación de vasoconstrictores, como la angiotensina II y la norepinefrina, se ve afectada provocando alteraciones en el funcionamiento de la capa de células que revisten el interior de los vasos sanguíneos (endotelio). El aumento de la presión arterial es compensado por el endotelio liberando sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico, pero al agravarse la hipertensión es más difícil compensarla lo que ocasiona una elevación adicional de la presión y daño en el endotelio lo que a largo plazo afecta a órganos como el cerebro, corazón y riñones [1,2].

Por lo anterior, la HTA es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo y constituye uno de los factores primordiales de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en los países desarrollados. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia estimada de personas con hipertensión en el año 2015 era del 22.3% de la población mundial. En México la prevalencia reportada al 2018 en personas mayores de 20 años era del 18.4%, equivalente a 15.2 millones de personas y se registran más de 50 mil muertes al año [3-5].

## **1.2 Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial**

Existen diversos factores que promueven la HTA y, en consecuencia, pueden usarse fármacos con diferentes mecanismos de acción. Los fármacos para tratar la hipertensión arterial pueden clasificarse en cinco grupos:  $\beta$  bloqueadores (metoprolol, atenolol), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

(captopril, enalapril), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (losartán, valsartán), diuréticos (clortalidona, furosemida) y calcio-antagonistas (verapamilo). De acuerdo con estudios sobre la prescripción de fármacos en diversos países, algunos de los grupos más empleados son los ARA-II y los IECA, ya que estos fármacos pueden emplearse cuando el paciente presenta otras enfermedades como diabetes o síndrome metabólico [2,6-8].

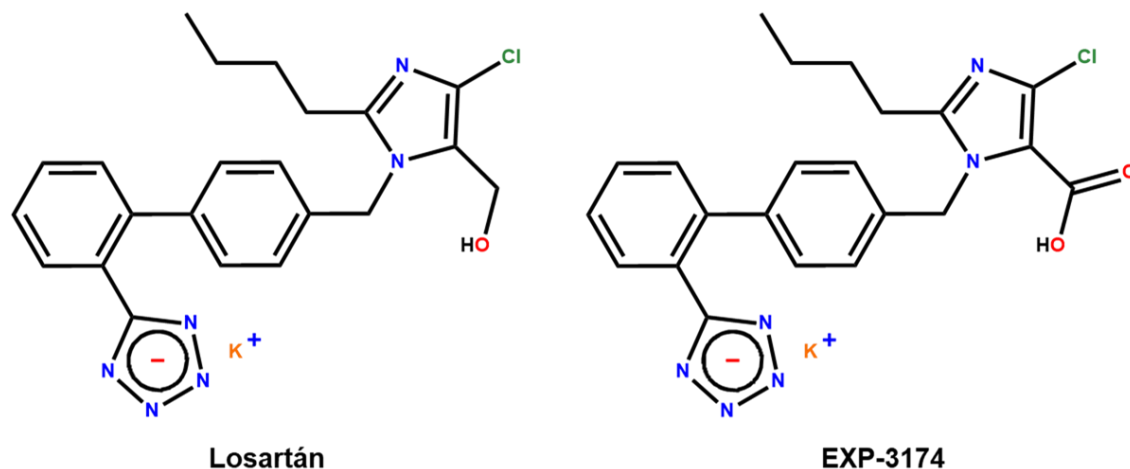
Algunos de los fármacos antihipertensivos más usados tanto en México como en el mundo son el enalapril y el losartán [9-12]. En la siguiente sección se describen con más detalle algunas propiedades de estos fármacos.

### **1.3 Propiedades fisicoquímicas del losartán y enalapril**

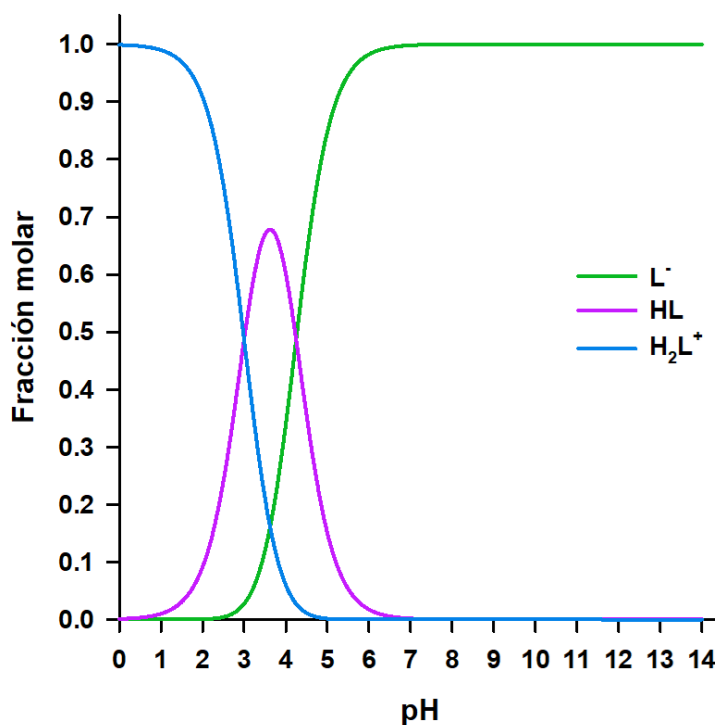
El losartán (2-butil-4-cloro-1- {[2'- (1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil} -1H-imidazol-5-il) metanol) usualmente se encuentra en las tabletas farmacéuticas como la sal de potasio (Figura 1.1). El losartán tiene dos valores de  $pK_a$ : 3.0 y 4.25 [13] por lo que a pH fisiológico (7.3) predomina la forma completamente desprotonada (Figura 1.2). Aproximadamente el 14% del losartán es transformado al metabolito EXP-3174 (Figura 1.1), que es más potente que el losartán, pero los efectos cardiovasculares se atribuyen a la acción combinada de ambos compuestos [14,15].

El losartán bloquea de manera selectiva los receptores de angiotensina II ( $AT_1$ ), los cuales regulan los efectos cardiovasculares, renales y del sistema nervioso central de la angiotensina II, entre los que se encuentra la vasoconstricción, retención de sodio y crecimiento celular. En la Figura 1.3 se muestra de manera general el sistema renina-angiotensina sobre el que actúan fármacos como el losartán y el enalapril para controlar la presión arterial [14,16].

*Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos*



**Figura 1.1** Estructura molecular del losartán potásico y su metabolito EXP-3174.

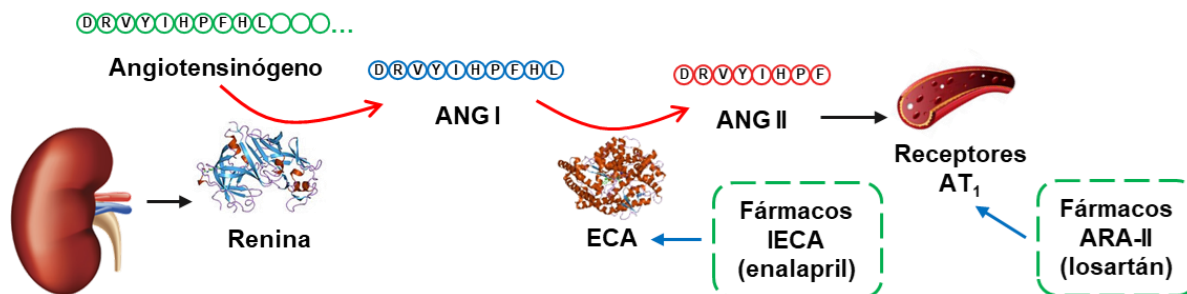


**Figura 1.2** Diagrama de distribución de especies de losartán (L).

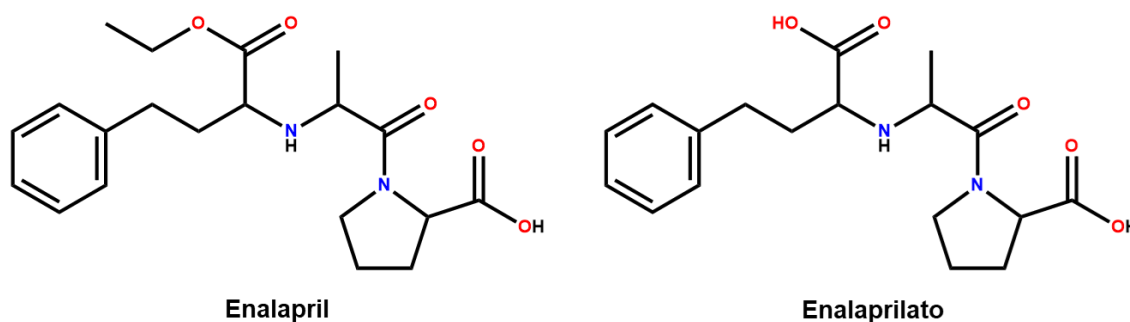
El enalapril (ácido (2S) -1- [(2S) -2- {[ (2S) -1-etoxi-1-oxo-4-fenilbutano-2-il] amino} propanoil] pirrolidina-2-carboxílico) (Figura 1.4) actúa sobre la enzima que convierte

## Antecedentes

la angiotensina I a angiotensina II, el efecto total es la disminución de angiotensina II en varios órganos y tejidos (Figura 1.3). También tiene otros efectos no relacionados con la angiotensina II, como el incremento de bradicinina, que es un potente vasodilatador, aunque esta sustancia es la responsable de provocar tos, uno de los efectos secundarios más comunes de estos fármacos [16].

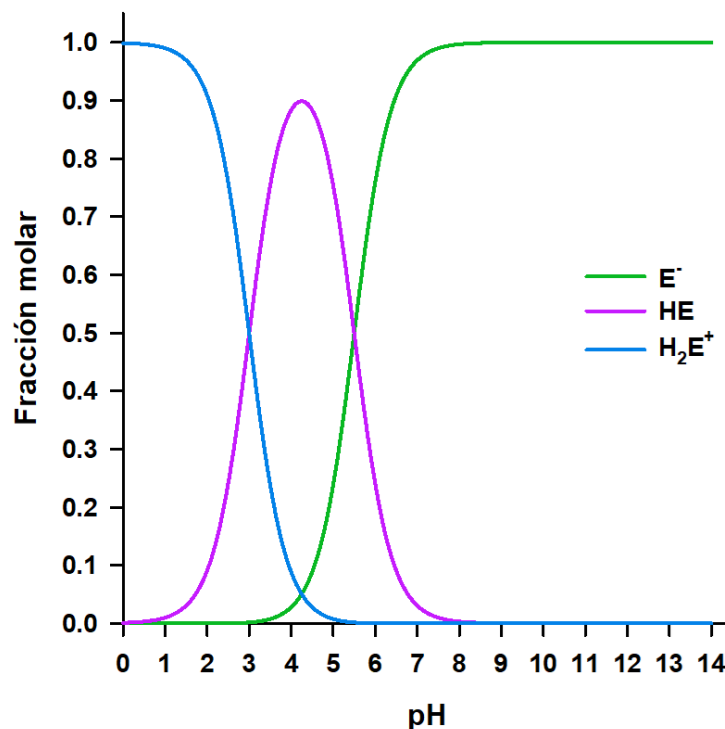


**Figura 1.3** Sitios de acción de fármacos antihipertensivos (IECA y ARA-II) [14,16].



**Figura 1.4** Estructura molecular del enalapril y su metabolito enalaprilato.

El enalapril tiene dos valores de  $pK_a$ : 3.0 y 5.5 [17] por lo que en el organismo predomina la especie desprotonada (Figura 1.5). Entre el 60 y 70% del enalapril adsorbido es metabolizado para convertirse a su forma activa (enalaprilato) (Figura 1.4) y de la dosis total de enalapril administrada se elimina aproximadamente el 94% [18].



**Figura 1.5** Diagrama de distribución de especies de enalapril (E).

#### **1.4 Presencia en el ambiente de losartán y enalapril**

Los fármacos son transportados al ambiente a través de descargas industriales y hospitalarias, instalaciones de cría de animales (acuicultura), escorrentía de suelos, desechos domésticos como fármacos caducados y aguas residuales. Los fármacos son excretados en su forma original o como los metabolitos formados y son transportados a través de las aguas residuales domésticas hacia plantas tratadoras. El proceso más simple para la eliminación de materia orgánica y sólidos suspendidos en las plantas tratadoras de agua usualmente se basa en técnicas de remediación física y biológica, que son característicos de los procesos de tratamiento de aguas residuales primarias y secundarias. Los sistemas convencionales no son eficientes hacia los productos farmacéuticos como losartán, ya que la eliminación del fármaco es menor al 60%, lo que lleva a la liberación continua en ecosistemas marinos y de agua dulce [19-23]. La concentración de

## Antecedentes

losartán en diversos tipos de agua y sus sedimentos varía desde concentraciones de  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  a  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1** Concentración de losartán reportada en diversos tipos de agua y sedimentos.

Muestra	Concentración de losartán ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ó $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	Método de cuantificación	Referencia
Agua residual tratada	0.21-0.45	HPLC-MS	[24]
Agua de río	0.02-0.12		
Agua de laguna	0.10	UPLC-MS/MS	[25]
Sedimento	$7 \times 10^{-3}$		
Agua de río	$1.7 \times 10^{-4}$ -0.22	UPLC-MS/MS	[26]
Sedimento	$2.4 \times 10^{-4}$ - $1.7 \times 10^{-3}$		
Agua de río	$44 \times 10^{-3}$ -1.7	UPLC-MS/MS	[27]
Agua residual	0.76-2.76	UPLC-MS/MS	[22]
Agua residual de hospital	1.19-7.65		
Lodos de agua residual tratada	0.05-0.11	UPLC-MS/MS	[28]
Agua de mar	$3 \times 10^{-4}$ - $9 \times 10^{-3}$	HPLC-MS/MS	[29]
Agua residual	0.01	HPLC-MS	[30]
Sedimento	$4 \times 10^{-3}$		
Agua residual	0.26-0.37	UPLC-MS/MS	[31]
Agua residual tratada	0.61-0.85		
Agua de río	0.01-0.38	UPLC-MS/MS	[32]
Agua de estuario	$2.2 \times 10^{-4}$ -0.41		
Agua residual	$1.6 \times 10^{-3}$ -0.34	HPLC y UPLC-MS/MS	[33]
Agua residual	0.09-0.74		
Agua residual tratada	0.07-0.91	HPLC y UPLC-MS/MS	[34]
Agua residual	0.58-4.5		
Agua residual tratada	1-1.97		

El enalapril es eliminado en plantas tratadoras desde el 60 hasta el 100% empleando sistemas convencionales [20,33,35,36], sin embargo, existen reportes de su presencia en diversos medios acuáticos (Tabla 1.2).

**Tabla 1.2** Concentración de enalapril reportada en diversos tipos de agua y sedimentos.

Muestra	Concentración de enalapril ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ó $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	Método de cuantificación	Referencia
Agua residual tratada	0.2	HPLC-TOF/MS	[37]
Agua de hospital	0.04-0.28	HPLC-MS/MS	[38]
Agua de río	$3.6 \times 10^{-3}$	HPLC-MS/MS	[35]
Agua superficial	$8.8 \times 10^{-2}$		
Agua residual	$2 \times 10^{-2}$ -0.82	HPLC-MS/MS	[39]
Agua residual tratada	0.24-0.43		
Agua residual de hospital	1.0	HPLC-MS/MS	[40]
Agua de río	$1.5 \times 10^{-3}$ - $7.1 \times 10^{-3}$	HPLC-MS/MS	[36]
Agua de piscina	$6.5 \times 10^{-4}$	HPLC-MS/MS	[41]
Agua de canal de riego	$1.7 \times 10^{-3}$ -0.23	HPLC-MS/MS	[42]
Agua residual	0-61	HPLC y UPLC-MS/MS	[33]
Agua residual	0.08	HPLC y UPLC-MS/MS	[34]
Agua residual tratada	$9.5 \times 10^{-4}$		
Agua de río	$2.22 \times 10^{-3}$	HPLC-HRMS	[43]

Aunque existen algunos estudios sobre su toxicidad aún es necesaria la regulación de estos fármacos, el principal obstáculo en su monitoreo es la baja concentración en la que se encuentran presentes. Para su cuantificación se emplean técnicas como HPLC-MS/MS o UHPLC-MS/MS (Tabla 1.1 y Tabla 1.2). Es muy común el uso de cartuchos comerciales para la preparación de la muestra, que permiten la preconcentración de fármacos como losartán o enalapril y su determinación de manera simultánea con otros fármacos [25,26,28-32,35,36,40,41]. Se han



## Antecedentes

desarrollado métodos que permiten la extracción de losartán o enalapril empleando materiales no comerciales, algunos permiten el análisis de los fármacos empleando técnicas más simples y económicas (Tabla 1.3).

**Tabla 1.3** Métodos de extracción y preconcentración de losartán y enalapril empleados para facilitar su cuantificación.

Analito	Sorbente	Muestra	Método de cuantificación	Referencia
Losartán Telmisartán Irbesartán	Ácido metacrílico- dimetacrilato de etilenglicol	Orina	CE-UV-Vis	[44]
Losartán	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> - SiO <sub>2</sub>	Orina	Fluorimetría	[45]
Losartán Valsartán	Nanopartículas de carbón activado modificado con Ni:ZnS	Orina Plasma	HPLC-UV-Vis	[46]
Losartán	Tubo capilar recubierto con polipirrol	Orina, agua, plasma	HPLC-UV-Vis	[47]
Losartán Valsartán	Barra de agitación recubierta con Vinilpirrolidona- dimetacrilato de etilenglicol	Plasma	HPLC-MS	[48]
Losrtán Valsartán Artovastatina	Nanopartículas de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> - SiO <sub>2</sub> -C <sub>8</sub>	Plasma	HPLC-PDA	[49]
Losartán Valsartán	Nanoesferas de SiO <sub>2</sub> dopadas con Al(III)	Orina	HPLC-UV	[50]
Losartán Carvedilol Amlodipina	Nanopartículas de C- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Plasma	HPLC-UV	[51]
Losartán Valsartán	MIP de quitosano- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Orina	HPLC-UV-Vis	[52]



La mayoría de los métodos señalados se enfocan al análisis de losartán en mezcla con otros analitos en muestras médicas, los estudios en muestras acuosas y de enalapril empleando materiales no comerciales para su extracción o preconcentración son escasos.

Para aumentar la sensibilidad de métodos de cuantificación basados en el uso de equipos de análisis menos costosos puede hacerse uso de una técnica de preconcentración previa. La extracción en fase sólida permite tanto la extracción como la preconcentración de analitos, además necesita cantidades mínimas de solventes y existe una gran variedad de materiales adsorbentes y regenerables, además de los señalados anteriormente otro de los materiales empleados como fase sólida son las microfibras (o nanofibras), sobre las que se hablará con más detalle a continuación.

### **1.5 Nano o microfibras**

La característica principal de las fibras es el diámetro, que puede ser nano o micrométrico. Otras características importantes de las nanofibras son: gran área superficial, porosidad que puede modificarse, y mejores propiedades mecánicas que otros materiales comunes. Las nanofibras tienen gran importancia debido a la cantidad de materiales con las que pueden fabricarse y al rango de aplicaciones que tienen.

Las nanofibras se han empleado en aplicaciones biomédicas como liberación de fármacos, curación de heridas e ingeniería de tejidos; también se usan en la generación y almacenamiento de energía, en el desarrollo de sensores químicos y biológicos, electrónica, filtración de aire y en el tratamiento ambiental y de agua.

Las características de las fibras dependen de la técnica de fabricación empleada. La clasificación y detalles de las técnicas más comunes se detallan en la siguiente sección [53,54].

### 1.5.1 Técnicas de fabricación de nanofibras

Las técnicas de fabricación pueden dividirse en tres grupos principales:

1) De acuerdo con la naturaleza del material inicial para fabricar las fibras se divide en: *bottom-up* (ascendentes) y *top-down* (descendentes). En las técnicas ascendentes se emplean unidades (átomos, iones, moléculas o nanopartículas) para fabricar las fibras. Las técnicas descendentes emplean métodos físicos (triturado, refinado, corte) para obtener fibras partiendo de la materia prima.

2) Según la naturaleza de la fabricación puede ser: física, química o biológica. Las técnicas físicas aplican presión mecánica, radiación de alta energía, energía térmica o eléctrica para formar fibras al fundir, evaporar o condensar el material inicial. Las técnicas químicas usualmente son técnicas ascendentes que necesitan control de los parámetros de la reacción para que los reactivos se combinen y crezcan en una morfología unidimensional en lugar de formar nanopartículas separadas. Las técnicas biológicas llevan a cabo la formación de nanofibras empleando microorganismos o enzimas.

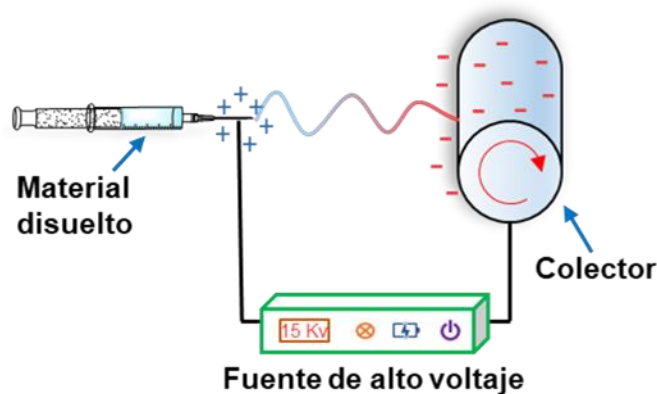
3) Dentro de las técnicas físicas se encuentra la producción de fibras por hilado (*spinning*) en las que las fibras se forman al ser expulsadas de algún contenedor. Si se emplea una fuerza electrostática o si usan otro tipo de fuerza física las técnicas se pueden clasificar en a) técnicas de electrohilado (*electrospinning*) y b) técnicas alternativas [54].

Dentro las técnicas alternativas se encuentra la técnica de soplado (*solution blow spinning* o *air-jet spinning*), hilado por centrifugación (*centrifugal spinning*), trazado (*drawing*) y moldeo, entre otras. En estas técnicas el material de fabricación se encuentra disuelto y contenido de tal forma que sea posible la formación de fibras empleando fuerzas físicas.

A continuación, se describen de manera general las técnicas más comunes para fabricar nanofibras: *electrospinning*, centrifugado y soplado.

### 1.5.1.1 Electrohilado

La característica principal de esta técnica es el empleo de un campo electrostático para fabricar las nanofibras. Como se puede observar en la Figura 1.6, el arreglo convencional del electrohilado emplea una jeringa con aguja y un colector conectados a una fuente de poder. Al aplicar un voltaje alto (10-40 kV) se genera un campo electrostático que vence la tensión superficial de la disolución y esta es expulsada hacia el colector con carga opuesta. El solvente se evapora en el trayecto entre la guja y el colector. El producto que se obtiene en este proceso es una película compuesta de fibras de tamaño nano o micrométrico. El rendimiento de esta modalidad de electrohilado es bajo, por lo que su aplicación común es en pruebas de laboratorio.



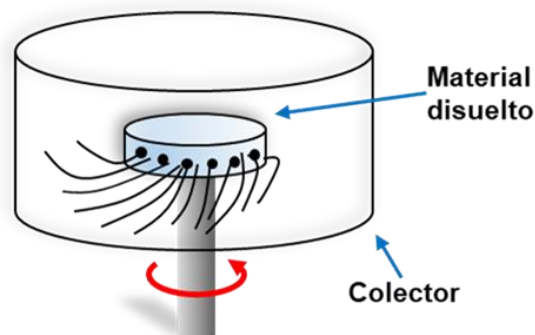
**Figura 1.6** Esquema del procedimiento de la técnica de electrohilado.

La formación de las fibras depende de variables como el voltaje, distancia, velocidad de flujo, parámetros del material y del solvente (conductividad, tensión superficial y viscosidad) y parámetros ambientales como la temperatura y la humedad. En esta técnica pueden controlarse la morfología y orientación de las nano/microfibras [55,56].

Las principales desventajas de esta técnica son la dificultad de evaporar el solvente, la baja concentración del material inicial que deben tener las soluciones para poder ser expulsadas, la necesidad de voltajes muy altos y de materiales conductores. Las técnicas alternativas como el soplado y centrifugado permiten el uso de soluciones más concentradas y disminuyen el costo de producción [54].

### **1.5.1.2 Centrifugado**

El principio de la técnica es la formación de fibras empleando fuerza centrífuga. La solución está contenida o es inyectada en un recipiente rotatorio horadado y cuando la fuerza centrífuga supera cierto límite (la tensión superficial o la viscosidad), la solución es expulsada a través de los orificios evaporando el solvente hasta que las fibras llegan a la superficie colectora (Figura 1.7) [54,55].

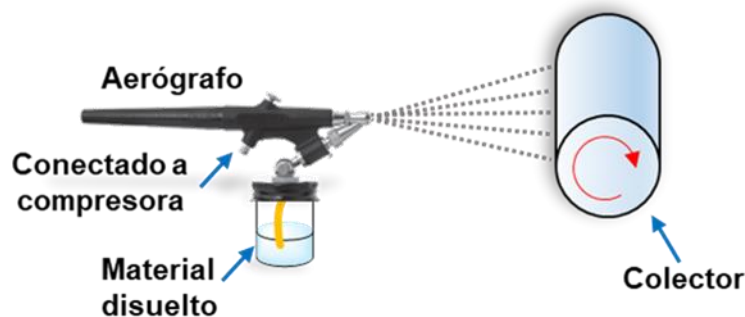


**Figura 1.7** Esquema del procedimiento de la técnica de centrifugado.

Los principales parámetros que influyen en la formación de las fibras son la velocidad de giro, el radio y configuración de los orificios, la concentración y viscosidad de la disolución, la velocidad de evaporación del solvente y, particularmente, la distancia entre los orificios y el colector [54].

### 1.5.1.3 Soplado

Esta técnica emplea un flujo de aire o gas comprimido para llevar a cabo la formación de las fibras. El aire o gas fluye alrededor de la solución, creando fibras que se depositan en la dirección del flujo. El arreglo más común de la técnica de soplado emplea un aerógrafo comercial y como fuente de aire una compresora. Las fibras pueden ser recolectadas en una superficie similar a la empleada en la técnica de electrohilado (Figura 1.8) [53,57].



**Figura 1.8** Esquema del procedimiento de la técnica de soplado.

La formación de las fibras depende del peso molecular (polímero), la concentración, tensión superficial y viscosidad de la disolución, la facilidad de evaporación del solvente, parámetros del proceso como la presión del aire, la distancia del aerógrafo al colector y la velocidad de flujo, y de factores ambientales como la temperatura, humedad y presión atmosférica [57,58].

La técnica de soplado emplea procesos similares a los que se usan en los métodos industriales de producción de fibras, lo que hace posible su aplicación a gran escala, además esta técnica permite la producción y aplicación *in situ*. La principal ventaja sobre la técnica de electrohilado es la velocidad de producción la cual es mayor hasta en un orden de magnitud [58].

De las tres técnicas mencionadas, el centrifugado tiene la mayor productividad, estimada hasta en 500 veces mayor que empleando la técnica convencional de

electrohilado [53]. En la Tabla 1.4 se comparan algunas características de las técnicas mencionadas anteriormente.

**Tabla 1.4** Comparación de técnicas de fabricación de nano/microfibras [54,58]

	<b>Electrohilado</b>	<b>Centrifugado</b>	<b>Soplado</b>
Diámetro de la fibra producida	40 nm-2 $\mu\text{m}$	25 nm-3 $\mu\text{m}$	40 nm-3 $\mu\text{m}$
Velocidad de producción (velocidad de inyección)	5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$	Hasta 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	20 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$
Parámetros importantes	Voltaje Viscosidad Velocidad de flujo Distancia	Diámetro de los orificios Viscosidad Velocidad de rotación Distancia	Presión del aire Viscosidad Velocidad de flujo Distancia
Concentración del material (polímero) inicial	<20% (p/p)	>20% (p/p)	>20% (p/p)

Algunos de los materiales que pueden emplearse para su fabricación son: polímeros naturales, polímeros sintéticos, nanomateriales derivados de carbono, nanomateriales inorgánicos, semiconductores y materiales compuestos (nano/microfibras con nanopartículas, MIPs, MOFs). Adicionalmente, la superficie de las nanofibras puede modificarse adicionando grupos funcionales lo que produce diferentes propiedades físicas y químicas.

Los fibras fabricadas con polímeros sobresalen de los otros materiales por su estabilidad física y química. En la siguiente sección se describen algunos de los polímeros más empleados para la fabricación de fibras y su aplicación como sorbentes en extracción en fase sólida.

### **1.5.2 Fibras poliméricas y su aplicación en extracción en fase sólida**

El poliestireno fue el primer polímero usado para la fabricación de nanofibras empleadas para extracción en fase sólida, este polímero tiene gran eficiencia de extracción para analitos lipofílicos y analitos con grupos aromáticos incluyendo a la mayoría de las sustancias biológicamente activas. Las nanofibras de poliestireno son muy frágiles y pueden colapsar a altas presiones, a pesar de esto son ampliamente usadas como sorbentes [56].

El segundo polímero más usado para la preparación de nanofibras es la poliamida 6; este polímero es útil para la extracción y asilamiento de sustancias con grupos fenólicos como los flavonoides, antocianinas o BPA [56,59].

El nylon 6 o policaprolactama es un polímero con características ambifílicas por lo que puede emplearse para extraer diversos analitos. A diferencia del poliestireno, el nylon 6 tiene facilidad de ser humedecido gracias a los grupos amida, esto tiene como resultado una gran afinidad de sorción [60].

Como alternativa a los polímeros mencionados anteriormente se emplean biopolímeros que pueden ser obtenidos de fuentes naturales como madera, hongos o del exoesqueleto de crustáceos. Biopolímeros como la celulosa o el quitosano tienen la ventaja de ser biodegradables y no tóxicos. La fabricación de nanofibras con biopolímeros empleando electrohilado usualmente necesita un polímero auxiliar para obtener resultados reproducibles y eficientes. El uso de las técnicas alternativas de fabricación de nanofibras (centrifugado o soplado) para producir nanofibras de biopolímeros facilitan su aplicación como sorbentes para extracción [56, 57].

Los materiales compuestos son fibras a las que se les han integrado partículas de tamaño nanométrico, como minerales inorgánicos esféricos, MIPs u otros materiales con características fisicoquímicas propias. Las nanofibras previenen la pérdida de las nanopartículas en el sistema ya que son retenidas en las redes formadas por las fibras, y junto con las fibras pueden participar en el proceso de



extracción. Los polímeros compuestos poseen mejores propiedades en comparación con los polímeros puros. Las partículas magnéticas han ganado importancia en la química analítica ya que, en la extracción en fase sólida magnética, el sorbente que contiene estas partículas es colocado en la muestra y para la separación posterior al proceso de extracción se emplea un campo magnético externo evitando el uso de centrifugación o filtración [56,61]. Las nanofibras también pueden ser modificadas al incorporar partículas de óxido de grafeno para mejorar la capacidad de adsorción. Adicionalmente, los grupos funcionales de las partículas de óxido de grafeno aumentan la dispersión de las nanofibras hidrofóbicas en solventes como el agua [62].

La funcionalización es el proceso más conveniente para modificar propiedades fisicoquímicas, eficiencia de extracción y selectividad de las nanofibras. La funcionalización puede llevarse a cabo empleando otro polímero o incorporando sustancias (inorgánicas u orgánicas) con grupos funcionales. Por ejemplo, los materiales compuestos con nanopartículas pueden no dispersarse completamente por lo que es necesario modificar la superficie del material. Esta funcionalización no solo mejora la dispersión de las partículas, también incorpora grupos funcionales que pueden interactuar con moléculas como compuestos aromáticos, metales pesados, biomoléculas, etc. [56,63].

Debido a múltiples propiedades que dependen de su estructura, las micro/nanofibras poliméricas son ampliamente usadas en la extracción de diversos compuestos. Algunas aplicaciones de las nano/microfibras poliméricas como sorbentes en extracción en fase sólida se muestran en la Tabla 1.5.

Otro polímero que puede ser usado como sorbente es la polisulfona. La polisulfona es un polímero con propiedades importantes como estabilidad química, es resistente a ambientes ácidos y básicos en un rango significativo de concentraciones y además tiene estabilidad oxidativa y térmica. Debido a estas características la aplicación de materiales de polisulfona es principalmente industrial y sobre todo se usa en forma de membrana para procesos de filtración [72].

**Tabla 1.5** Uso de las nanofibras en extracción en fase sólida.

<b>Polímero</b>	<b>Método</b>	<b>Analito</b>	<b>Muestra/matriz</b>	<b>Referencia</b>
Poliestireno	SPE-HPLC/MS	Residuos de sulfonamida	Agua residual	[64]
Nylon 6 (policaprolactama)	SPE-HPLC/FLD	1-hydroxipireno	Orina	[60]
Nylon 6 (policaprolactama)	<i>On line</i> SPE-HPLC	Acesulfame	Bebidas comerciales	[65]
Tereftalato de polibutileno/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<i>On line</i> μSPE-HPLC	Furosemida, naproxeno, diclofenaco y clobetasol	Orina	[61]
Quitosano/MIL 101 (Fe)	SPE-HPLC/UV	Tetrahydrocannabinol	Sangre	[66]
Poliacrilonitrilo-COOH	SPE-HPLC	Atrazina y metabolitos	Agua superficial	[67]
Poliestireno-éter corona polimérico	SPE-UPLC-MS/MS	Clorprenlina, bambuterol, clenbuterol, brombuterol, mabuterol y penbuterol	Tejido porcino	[68]
Politiofeno/Quitosano modificadas con Poliamida/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	SPE-GC/MS	Triazinas	Agua desionizada	[63]
Poliamida 6	<i>On line</i> SPE-HPLC	Bisfenol A	Agua de río	[59]
Tereftalato de polietileno nanopartículas de óxido de grafeno	SPME-UV-Vis y HPLC	Tetraciclina y cefotaxima	Miel	[62]
Nylon 6	SPE HPLC	Parabenos, esteroides, flavonoides y pesticidas	Agua desionizada	[69]
Policaprolactona-difluoruro de polivinilideno	<i>On line</i> SPE-UHPLC	Ocratoxina A	Cerveza	[70]
Polianilina-policaprolactama	EC-SPME HPLC	Losartán, Irbesartán, valsartán	Plasma sanguíneo	[71]

EC: controlada electroquímicamente

## ***Antecedentes***

Considerando lo expuesto anteriormente se plantea la fabricación mediante el método de soplado de fibras de polisulfona modificada con un extractante para facilitar su uso como sorbente en la extracción y preconcentración de enalapril y losartán de muestras acuosas.

Para llevar a cabo lo anterior, se plantearon los objetivos siguientes.

## **2. OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo general**

Desarrollar y evaluar nanofibras para la preconcentración de fármacos antihipertensivos de muestras acuosas para facilitar su cuantificación.

## **2.2 Objetivos específicos**

- Obtener nanofibras modificadas con un extractante empleando la técnica de soplado.
- Evaluar las mejores condiciones para extraer y preconcentrar enalapril y losartán empleando las nanofibras obtenidas.
- Aplicar las fibras obtenidas para extraer y preconcentrar enalapril y losartán de muestras dopadas.

# **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 Preparación de las nanofibras**

Las disoluciones poliméricas se prepararon pesando la cantidad correspondiente de polisulfona (PS) (Sigma-Aldrich,  $M_n=22,000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), que posteriormente se agitó durante 4 horas a 25 °C en una mezcla de cloroformo y acetona (Sigma-Aldrich, >99) en una proporción 4:1 (v/v). Posteriormente la disolución resultante se succionó con un aerógrafo comercial, con un diámetro de boquilla de 0.8 cm. Para recolectar las fibras se usó un cilindro rotatorio (8 rpm) cubierto con aluminio. La distancia entre el aerógrafo y el colector fue de 10 cm para todos los experimentos (Figura 3.1). El aluminio con las fibras adheridas se separó del cilindro y se secó a temperatura ambiente durante 12 horas; posteriormente el aluminio se sumergió en etanol para facilitar la separación de las fibras.

En el proceso de fabricación se evaluó la concentración de PS (3, 6 y 9% (p/v)) y la presión de salida de aire en la compresora (25 y 40 psi).

### **3.2 Preparación de las nanofibras con extractante**

El proceso para preparar las fibras modificadas fue similar al descrito anteriormente, se pesó PS (9% (p/v)) junto con el extractante (3.5% (p/v)), se agregó la disolución de cloroformo y acetona (4:1 (v/v)) y se agitó durante 4 horas a 25 °C, las disoluciones se succionaron empleando una presión de aire de 40 psi. Después de secar por 12 horas, las fibras se separaron del aluminio sin necesidad de emplear metanol. Los extractantes evaluados para fabricar las fibras fueron: cloruro de trioctilmetilamonio (Aliquat<sup>®</sup> 336, Aldrich), ácido bis(2-etilhexil) fosfórico (DEHPA, Aldrich, 97%), tributilfosfato (TBP, Aldrich) y óxidos de trialquilfosfina (CYANEX<sup>®</sup> 923, Cytec). Como se mostrará más adelante, se obtuvieron mejores resultados con Aliquat 336 (A336) por lo que en los experimentos siguientes se evaluó la extracción de los fármacos con nanofibras compuestas de PS (9%) y A336 (2.5, 3.5, 5 y 7% (p/v)).

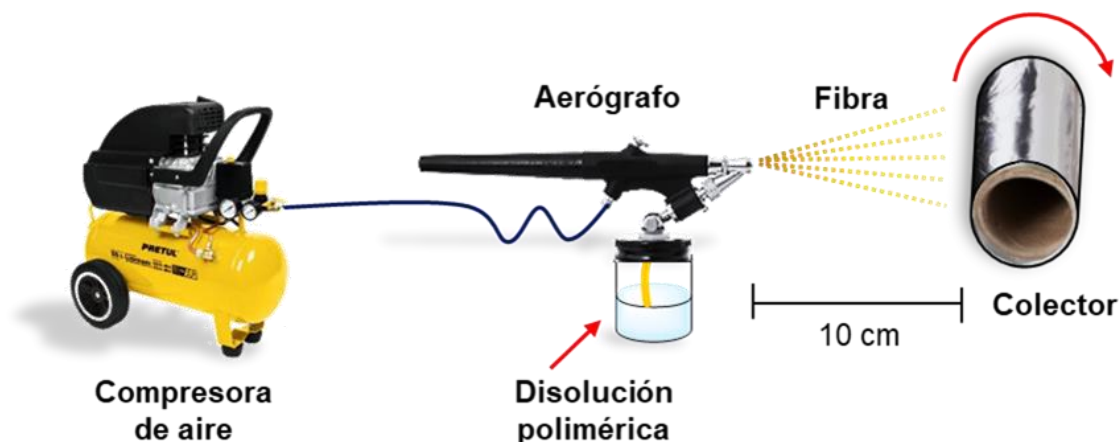


Figura 3.1 Esquema del procedimiento para fabricar las nanofibras.

### 3.3 Caracterización de las fibras

Las fibras se analizaron con un microscopio digital (ProScope HR, 400x) y mediante microscopía electrónica de barrido (Jeol IT 300). En ambos casos se consideraron la cantidad de fibras observadas y la presencia de nódulos para la selección de las mejores condiciones para su fabricación.

Para corroborar la presencia de A336 en las fibras se empleó espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) empleando un espectrómetro Perkin Elmer Frontier con un accesorio Pike GladiATR, los espectros se obtuvieron en un rango de  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ .

Se calculó la cantidad de A336 de las fibras PS (9%)-A336 por diferencia de peso. Para ello se pesaron 10 mg de las fibras con diferentes porcentajes teóricos de A336, se agitaron durante 30 minutos con metanol (MetOH, J.T. Baker, >99%), después de decantar se secaron durante 3 días a temperatura ambiente y finalmente se pesaron.



### 3.4 Extracción de losartán y enalapril

Se preparó una disolución de  $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de cada fármaco empleando tabletas comerciales (maleato de enalapril, Psicofarma; losartán potásico, Pisa). Las tabletas fueron pulverizadas y se pesó el equivalente a 2.5 mg del fármaco al que se le agregaron 15 mL de agua desionizada; después de sonificar por 10 minutos la disolución obtenida se centrifugó durante 5 minutos a 2500 rpm. El sobrenadante se pasó por filtros para jeringa de nylon de  $0.45 \mu\text{m}$  (Millipore) y finalmente se aforó a 25 mL con agua desionizada. Con esta disolución se prepararon las soluciones de trabajo realizando las diluciones correspondientes con agua desionizada (Milli-Q Academic, Millipore).

Para los experimentos de extracción las fibras de PS (9%)-A336 se recortaron en cuadros de aproximadamente  $0.5 \times 0.5 \text{ cm}$ , se pesó la cantidad necesaria y se empacaron en jeringas de plástico de 1 mL de capacidad. Para evitar la pérdida de las fibras, se colocó un filtro de papel (Whatman 41, tamaño de poro:  $20\text{-}25 \mu\text{m}$ ) en el fondo de la jeringa antes de colocar las fibras. Las fibras empacadas se lavaron con 1 mL de agua y se eluyó la disolución del fármaco a gravedad (velocidad de flujo  $0.4\text{-}0.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ). En la Figura 3.2 se muestra una representación gráfica del procedimiento general de extracción.

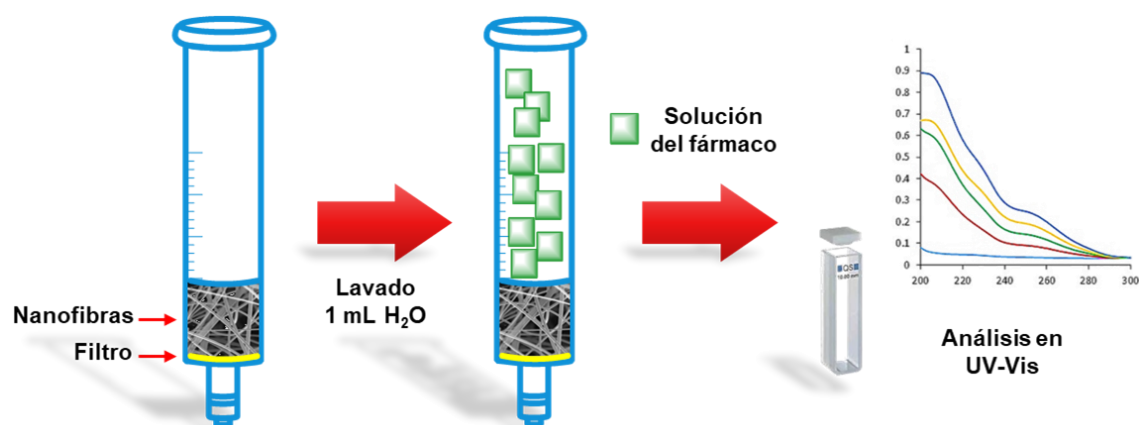
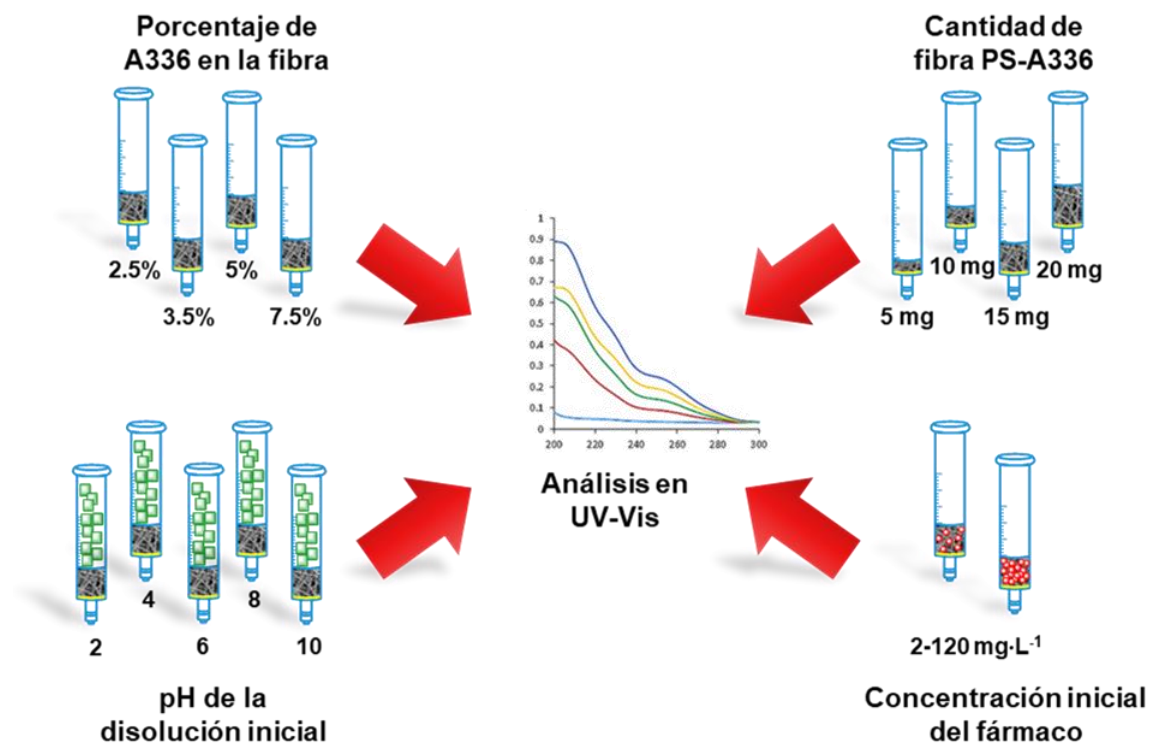


Figura 3.2 Esquema del procedimiento de extracción de losartán y enalapril.

La extracción de los fármacos se evaluó variando el porcentaje de A336 en la fibra, la cantidad de fibra usada, el pH de la disolución de extracción y la concentración inicial de los fármacos (Figura 3.3), los detalles de cada proceso se describen a continuación.



**Figura 3.3** Variables estudiadas en el proceso de extracción de losartán y enalapril.

Variación de la cantidad de A336 en la extracción de los fármacos.

Las fibras fabricadas con PS y PS-A336 con diferentes porcentajes del extractante (2.5, 3.5, 5 y 7% (p/v)) se emplearon para extraer los fármacos. El proceso de extracción se realizó con 10 mg de las fibras empacadas en la jeringa y se emplearon 5 mL de la solución de 10 mg·L<sup>-1</sup> del fármaco.

#### Variación de la cantidad de fibras de PS-A336

Como se mostrará más adelante al emplear las fibras con un porcentaje de PS y A336 del 9 y 3.5% respectivamente, se obtuvieron los mejores resultados. Para evaluar el efecto de la masa de las fibras en la extracción se emplearon 5, 10, 15 y 20 mg de las fibras de PS-A336 junto con 5 mL de la solución de  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  del fármaco. Se emplearon estas cantidades por la facilidad de manipulación y para reducir el costo del proceso.

#### Efecto del pH de la disolución inicial en la extracción de los fármacos

El pH de la disolución de extracción se ajustó empleando disoluciones de hidróxido de sodio (NaOH, 98%, Sigma-Aldrich) o ácido clorhídrico (HCl, 37%, J.T. Baker), evaluando valores de pH de 2, 4, 6, 8 y 10. Se emplearon 10 mg de las fibras de PS-A336 (9 y 3.5%) y 5 mL de la solución del fármaco con una concentración de  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ .

#### Variación de la concentración inicial de los fármacos

El efecto de la concentración inicial del fármaco se evaluó con 10 mg de las fibras de PS-A336 (9 y 3.5%) y 5 mL de la disolución del fármaco a pH 6 con concentraciones de 5 a  $120 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ .

### **3.4.1 Extracción con diferentes técnicas de impregnación**

Se comparó la extracción de losartán y enalapril ( $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) empleando la técnica de fabricación de fibras descrita anteriormente (método 1) con dos técnicas adicionales. Se estudió una técnica diferente para incorporar al A336 en las fibras de PS después de fabricadas (método 2) y también se evaluó el uso de membranas de PS-A336 para extraer los fármacos en columna y en batch (método 3). En la Figura 3.4 se muestra el esquema general de los métodos de extracción empleados y que se describirán con más detalle a continuación.

## Metodología

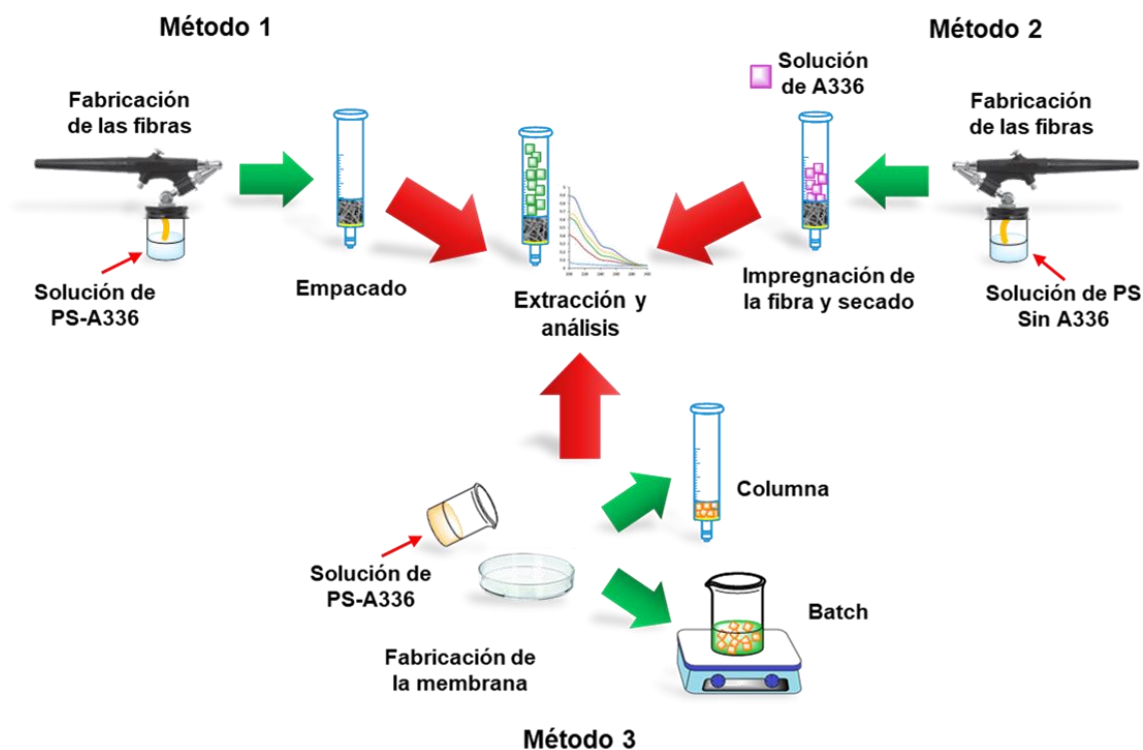


Figura 3.4 Esquema general de los métodos empleados para la extracción de los fármacos.



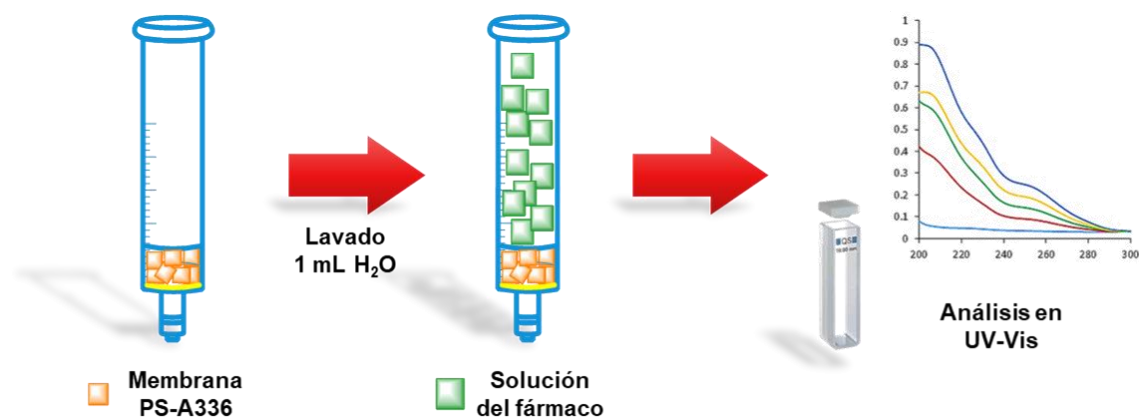
Figura 3.5 Esquema del procedimiento de fabricación de las fibras para el método 2.

Para el método 2 se fabricaron fibras de PS (9%, sin A336) con la técnica ya mencionada, después de secar y recortar, 10 mg de las fibras se empacaron y se agregó 1 mL de A336 ( $9.6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) en etanol, finalmente se secaron a 50 °C durante 16 horas (Figura 3.5). La concentración de A336 en etanol es equivalente

a la concentración empleada para la fabricación de fibras con un porcentaje del 3.5. El proceso de extracción de los fármacos fue el mismo que se siguió para el método 1, descrito en la sección 3.4.

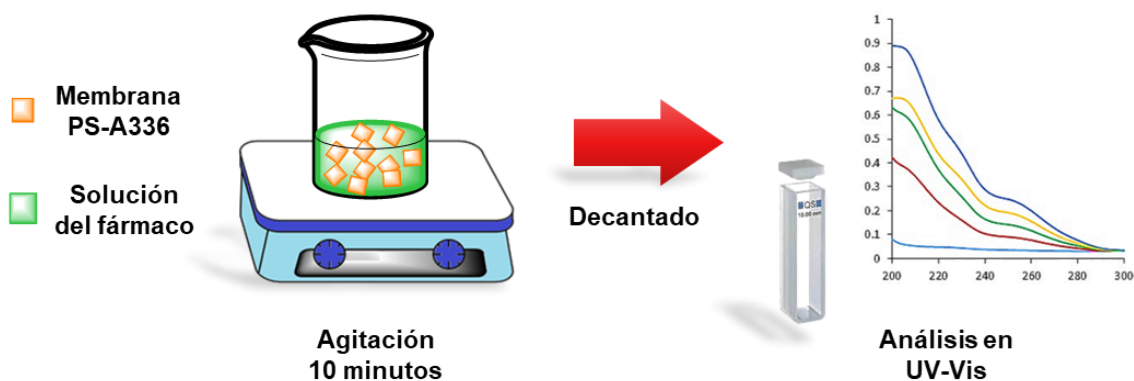
La membrana empleada para el método 3 se fabricó disolviendo PS y A336 (9 y 3.5%) en 5 mL de cloroformo-acetona (4:1 (v/v)), después de 4 horas de agitación la disolución se vertió en una caja Petri de vidrio, se dejó secar a temperatura ambiente por 24 horas y posteriormente se cortó en cuadros de 0.5x0.5 cm. Para el proceso en columna, 10 mg de la membrana se empacaron en jeringas de 1 mL para extraer los fármacos, siguiendo el mismo proceso empleado en el método 1 (Figura 3.6). El proceso en batch consistió en colocar 10 mg de la membrana en contacto con 5 mL de la disolución del fármaco y agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente y finalmente decantar la solución (Figura 3.7).

El análisis de las soluciones iniciales y finales se realizó con espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin-Elmer) a una longitud de onda de 220 y 208 nm para losartán y enalapril respectivamente. Todos los experimentos se realizaron por triplicado a 25 °C.



**Figura 3.6** Procedimiento para la extracción de losartán y enalapril con el método 3 en columna.

## Metodología



**Figura 3.7** Procedimiento para la extracción de losartán y enalapril con el método 3 en batch.

### 3.5 Preconcentración de losartán y enalapril

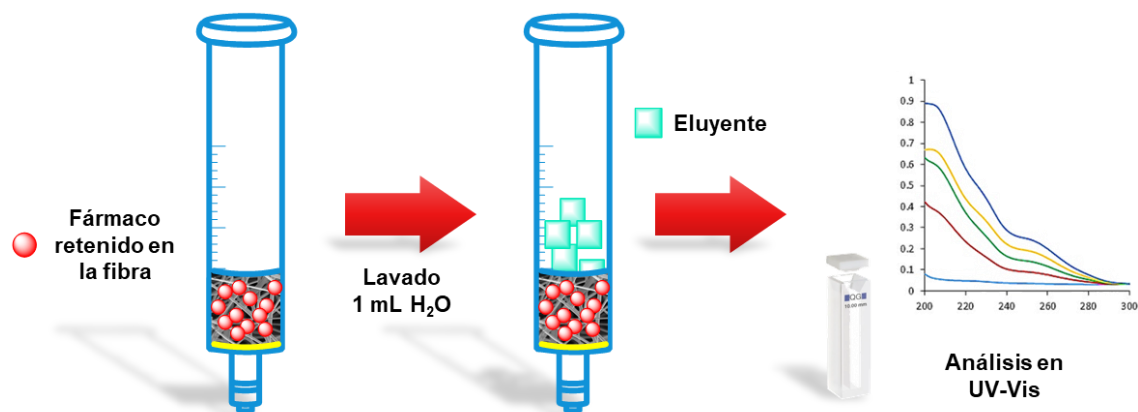
#### 3.5.1 Evaluación del eluyente

Después del proceso de extracción, las fibras se lavaron con 1 mL de agua desionizada y posteriormente se empleó 1 mL de diferentes disoluciones para eluir el fármaco retenido en la fibra (Figura 3.8). Se evaluaron disoluciones de HCl (37%, J.T. Baker) de concentraciones 1, 0.5, 0.2, y 0.1 mol·L<sup>-1</sup>, NaCl (reactivo ACS, J.T. Baker) 1 mol·L<sup>-1</sup>, ácido acético (HAc, J.T. Baker) 1 mol·L<sup>-1</sup> y mezclas binarias de HCl-NaCl y NaCl-HAc (1-0.5, 1-1 y 0.5-1 mol·L<sup>-1</sup>).

Las soluciones se analizaron empleando un espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin-Elmer) a una longitud de onda de 209 nm (losartán y enalapril en HCl y HCl-NaCl), 247 nm (losartán en HAc y HAc-NaCl) y 236 nm (enalapril en HAc y HAc-NaCl).

Como se mostrará más adelante, del estudio con distintos eluyentes se obtuvieron mejores resultados empleando HCl (1 mol·L<sup>-1</sup>), por lo que se utilizó para los experimentos de preconcentración sucesivos.

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos**



**Figura 3.8** Procedimiento para la preconcentración de losartán y enalapril.

### 3.6. Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de los fármacos

Para evaluar la selectividad de las fibras se evaluaron interferentes comunes reportados en agua residual sintética: urea (Aldrich, 98%), glucosa (Aldrich), cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl, J.T. Baker, 99.6%), cloruro de sodio (NaCl, J.T. Baker), cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, Sigma Aldrich, 99%) y carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, J.T. Baker) [73-76]. Se prepararon soluciones del fármaco con cada interferente (mezclas binarias) y el fármaco con la mezcla de todos los interferentes. Se emplearon 5 mL de cada disolución con relaciones de concentración molar 1:1, 2:1 y 1:2 (Losartán: 4.30  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , Enalapril: 5.31  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). Después del proceso de extracción, se realizó la preconcentración empleando 1 mL de HCl 1 mol·L<sup>-1</sup>.

El análisis de las soluciones iniciales y finales se realizó mediante UV-Vis como se indica en los apartados 3.4.1 y 3.5.1. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente y por triplicado.

### 3.7 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de losartán y enalapril de muestras acuosas

Se evaluó la preconcentración de losartán en agua desionizada, agua de grifo, agua residual sintética y agua de presa. Se emplearon 5 mL de cada matriz dopada con 2 mg·L<sup>-1</sup> del fármaco para evaluar la extracción. Para el proceso de preconcentración se empleó 1 mL de HCl 1 mol·L<sup>-1</sup>.

Para preparar el agua residual sintética se evaluó la mezcla de los interferentes descritos previamente con concentraciones reportadas en la literatura (Tabla 3.1).

Para determinar la concentración mínima del fármaco que se puede cuantificar mediante UV-Vis y evaluar el efecto de cada matriz se emplearon diferentes concentraciones iniciales de los fármacos (0.48-1.6 mg·L<sup>-1</sup>) y se preconcentró empleando 1 mL del eluyente, el cual se hizo pasar por gravedad.

**Tabla 3.1** Composición del agua residual sintética.

Interferente	Concentración (mmol·L <sup>-1</sup> )	Interferente	Concentración (mmol·L <sup>-1</sup> )
Urea	2.0	CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.02
Glucosa	1.77	NaCl	2.0
NH <sub>4</sub> Cl	0.94	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.50

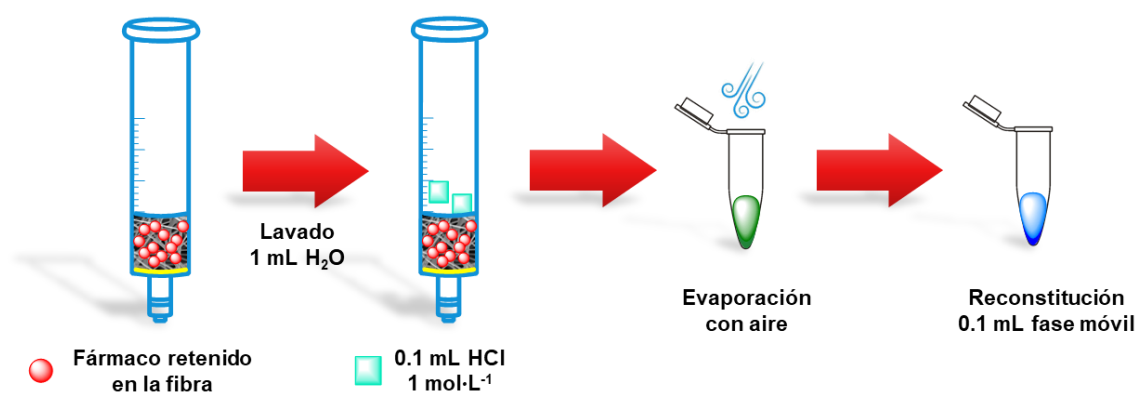
### 3.8 Análisis de losartán mediante HPLC

Para facilitar el análisis de concentraciones más pequeñas de losartán y en muestras complejas se empleó HPLC. El análisis para losartán se llevó a cabo en un equipo HPLC con un detector DAD (Agilent 1200 Series) a 230 nm, con una columna C18 (Agilent Eclipse Plus), empleando valsartán como estándar interno. La fase móvil fue una mezcla de ácido acético (1%) y acetonitrilo en una proporción



70:30 (v/v) con un flujo de  $0.8 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . El tiempo de retención para losartán fue de 4.5 minutos y de valsartán fue de 8.6 minutos, el tiempo total de análisis fue de 11 minutos.

Se estudió el volumen inicial de losartán  $0.2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  (5-100 mL) eluyendo el fármaco retenido en las fibras con  $0.1 \text{ mL}$  de  $\text{HCl } 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . La disolución obtenida se evaporó empleando un flujo de aire y posteriormente se reconstituyó junto con el estándar interno en  $0.1 \text{ mL}$  de la fase móvil (Figura 3.9).



**Figura 3.9** Procedimiento para la preconcentración y cuantificación mediante HPLC de losartán.

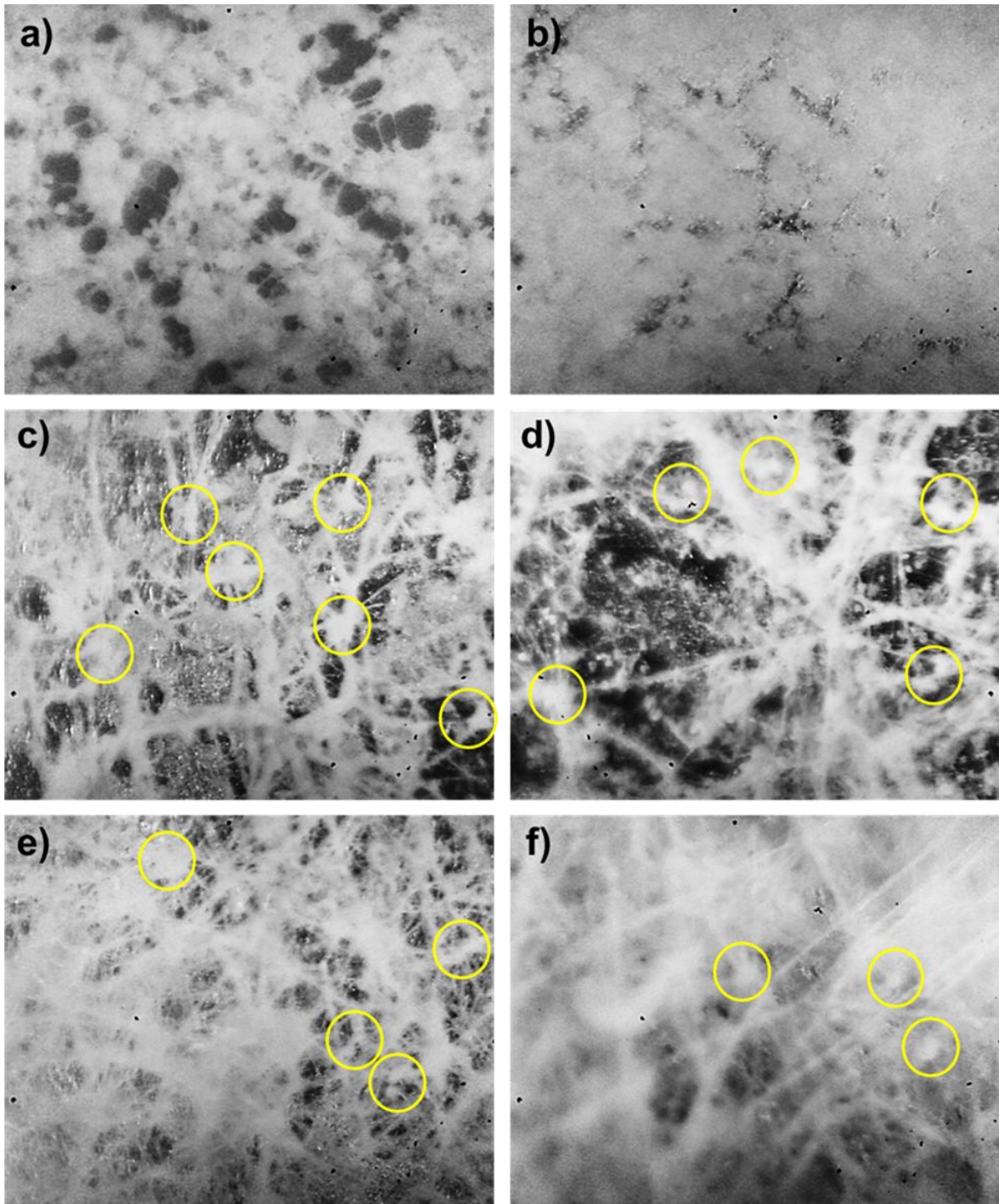
Para evaluar el efecto de otras matrices como agua de grifo, agua de presa y agua sintética residual, se emplearon 25 mL de estas muestras dopadas con  $0.2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  de losartán.

# **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## **4.1 Caracterización de las fibras**

### **4.1.1 Efecto del porcentaje de PS y presión de aire**

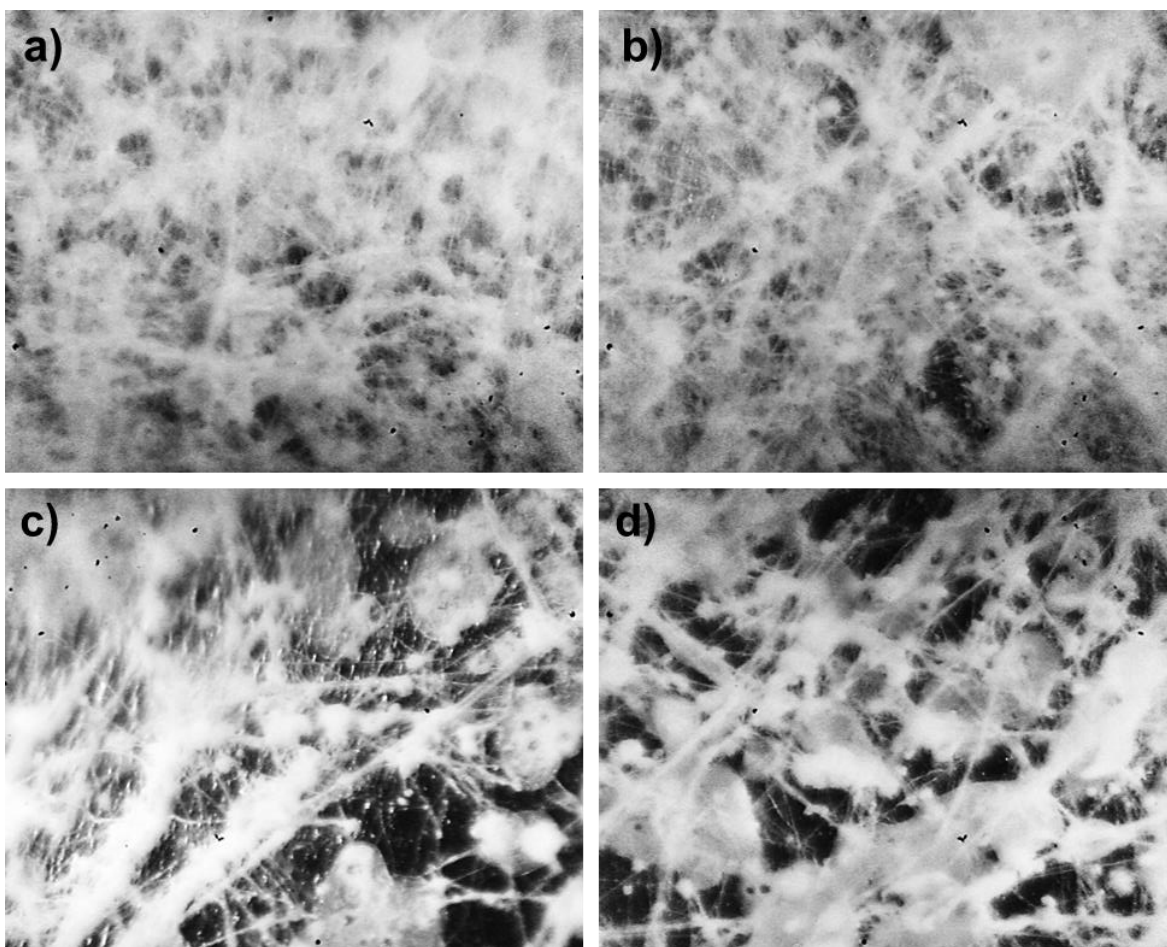
En la Figura 4.1 se presentan las imágenes de las fibras, obtenidas con el microscopio digital, cuando se modificaron la presión del aire de salida en la compresora y el porcentaje de PS. En la Figura 4.1a puede observarse que empleando una concentración de PS del 3% (p/v) y una presión de 25 psi se obtienen fibras con una gran cantidad de nódulos, mientras que a 40 psi (Figura 4.1b), predomina una película en vez de fibras. En ambos casos hay un exceso de solvente y al ser expulsado del aerógrafo no se evapora con la rapidez suficiente para formar las fibras, lo que es más evidente a presiones mayores (Figura 4.1b). Empleando una presión de 25 psi y conforme se aumenta el porcentaje de PS (Figs. 4.1c y 4.1e), la cantidad de fibras aumenta, pero también la presencia de aglomeraciones (señaladas en amarillo) debido al incremento de viscosidad de la disolución. Al emplear una presión de 40 psi y PS al 6% (Fig. 4.1d) se aprecia la formación de fibras con abundantes nódulos debido a que la presión con la que se expulsa la disolución no permite que el solvente se evapore completamente. Sin embargo, con 9% de PS (Fig. 4.1f) se consiguió la mejor producción de fibras, ya que se obtuvieron fibras de mayor longitud las cuales se distinguen al enfocar en diferentes planos de la imagen. De acuerdo con los resultados obtenidos, estas últimas condiciones se emplearon para evaluar la incorporación de diferentes extractantes.



**Figura 4.1** Efecto de la presión en la formación de fibras. 25 psi: a) 3% PS, c) 6% PS y e) 9% PS; 40 psi: b) 3% PS, d) 6% PS y f) 9% PS.

#### 4.1.2 Evaluación del extractante

En la Figura 4.2 se muestra las imágenes obtenidas de las fibras de polisulfona (9%) con diferentes extractantes. En las fibras con A336 y DEHPA (4.2a y 4.2b) se observaron una mayor cantidad de fibras y menor cantidad de nódulos, a diferencia de las fibras con CYANEX 923 y TBP (Figs. 4.2c y 4.2d).



**Figura 4.2** Fibras de PS (9%) con diferentes extractantes: a) A336, b) DEHPA, c) CYANEX 923 y d) TBP. (3.5% extractante. 40 psi).

Para complementar los resultados de la microscopía y seleccionar el extractante más adecuado se realizaron estudios de extracción líquido-líquido empleando

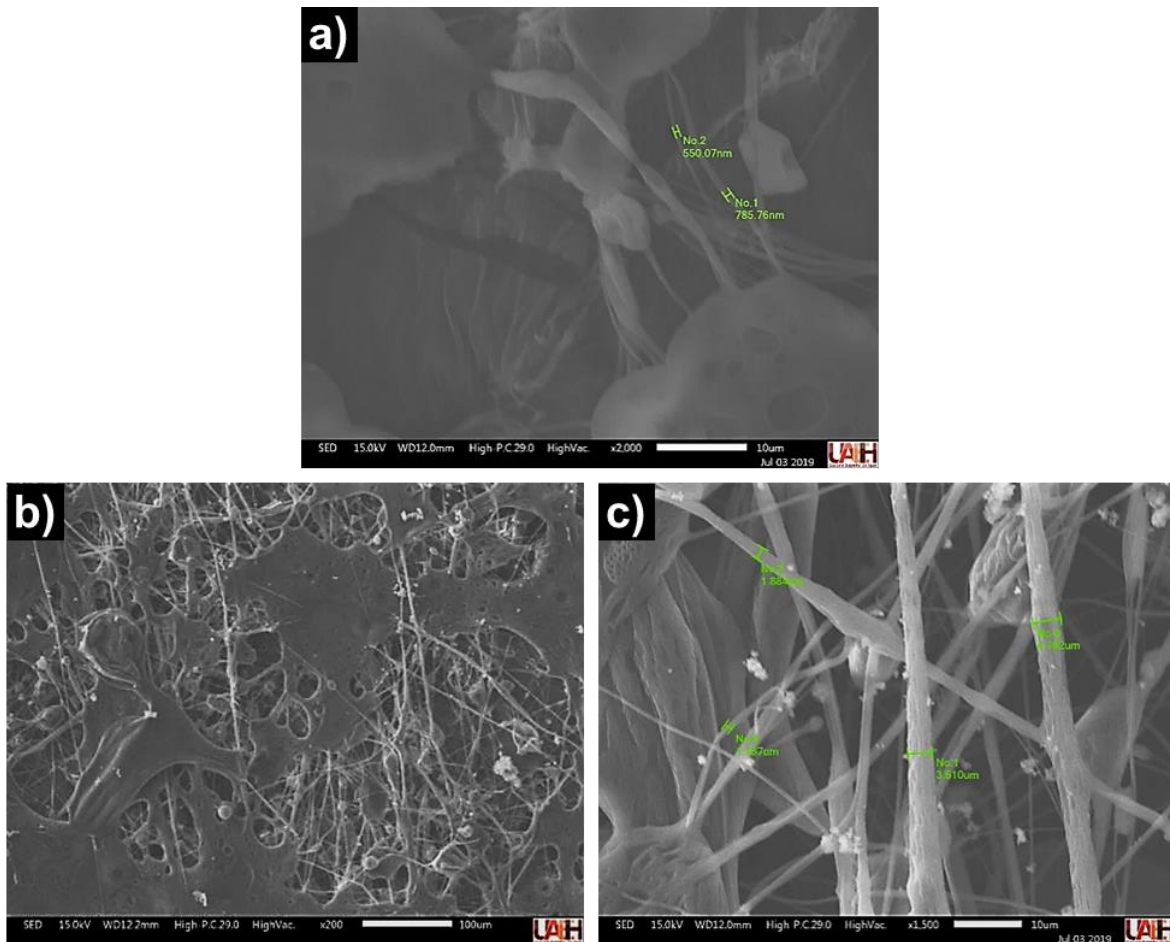
DEHPA, A336, TBP y CYANEX 923. Se prepararon disoluciones de cada extractante en hexano con una concentración de  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (fase orgánica). La fase orgánica (3 mL) se puso en contacto con el fármaco disuelto en agua ( $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 3 mL) y se agitó durante 15 minutos. Para losartán se extrajo el 11.5% empleando DEHPA y 31.33% con A336. Al emplear los demás extractantes la fase acuosa mostraban turbidez interfiriendo en el análisis mediante UV-vis. Por esta misma razón la cuantificación de enalapril no pudo realizarse con ningún extractante. Considerando estos resultados y que la incorporación de los extractantes en las fibras podría ayudar a disminuir la interferencia en la cuantificación y además mejorar la extracción aprovechando el área superficial de las fibras, se contempló el uso de las fibras con DEHPA y A336 para la extracción de los fármacos en fase sólida. Tomando en cuenta que al preparar las fibras con DEHPA se observaron regiones en las que no se formaron fibras (Fig. 4.2), se seleccionó al A336 como el extractante más adecuado para extraer los fármacos antihipertensivos.

### 4.1.3 Efecto del porcentaje de A336 en la formación de fibras

En la Figura 4.3 se muestran las imágenes de microscopía de las fibras de PS (9%) con A336 (0-2.5%). La cantidad de fibras de PS sin A336 (Fig. 4.3a) es menor que las fibras con A336, por ejemplo, al agregar A336 al 2.5 (Fig. 4.3b) y 3.5% (Fig. 4.4a). El diámetro de las fibras con 2.5% de A336 varía entre  $1.17$  y  $3.61 \mu\text{m}$  (Fig. 4.3c), mientras que las fibras con 3.5% del extractante tienen diámetros menores ( $0.75$ - $1.36 \mu\text{m}$ ) (Fig. 4.4b). Al emplear porcentajes mayores (5 y 7%) (Fig. 4.4c y 4.4e) se observa la formación de nódulos, esto es debido a que el extractante posee la capacidad de formar micelas, las cuales originan la formación de estas irregularidades. El diámetro de las fibras empleando 5 y 7.5% del extractante se encuentra entre  $0.5$  y  $1.75 \mu\text{m}$  (Fig. 4.4d y 4.4f), aunque es similar al diámetro de las fibras con 3.5% de A336, la formación de nódulos disminuye el área superficial del material y esto se ve reflejado en la capacidad de extracción como se mostrará en los resultados de extracción.

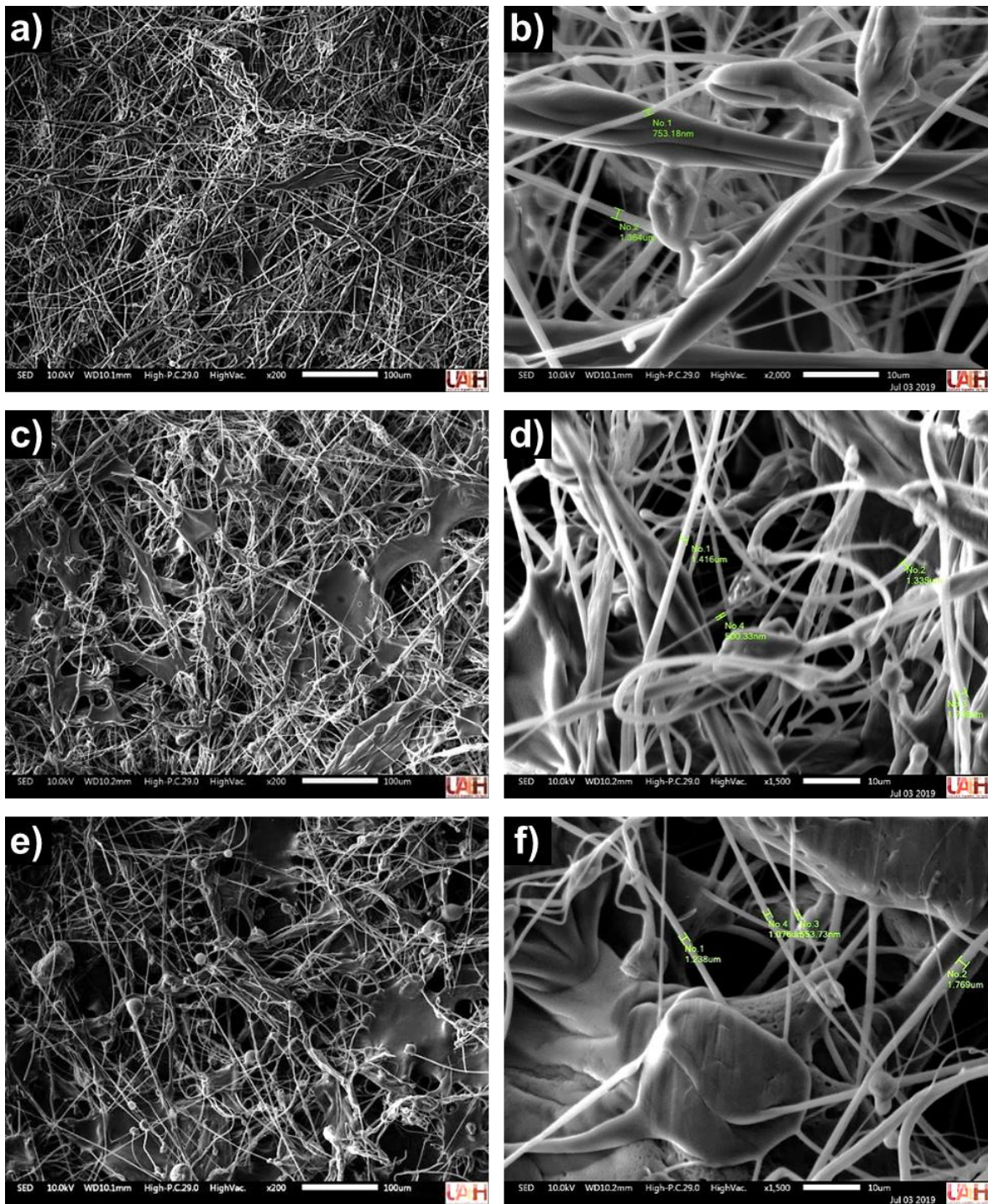


**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos**



**Figura 4.3** Fibras de PS con diferente porcentaje de A336: a) 0%, b) y c) 2.5%. (9% de PS, 40 psi).

## Resultados y Discusión

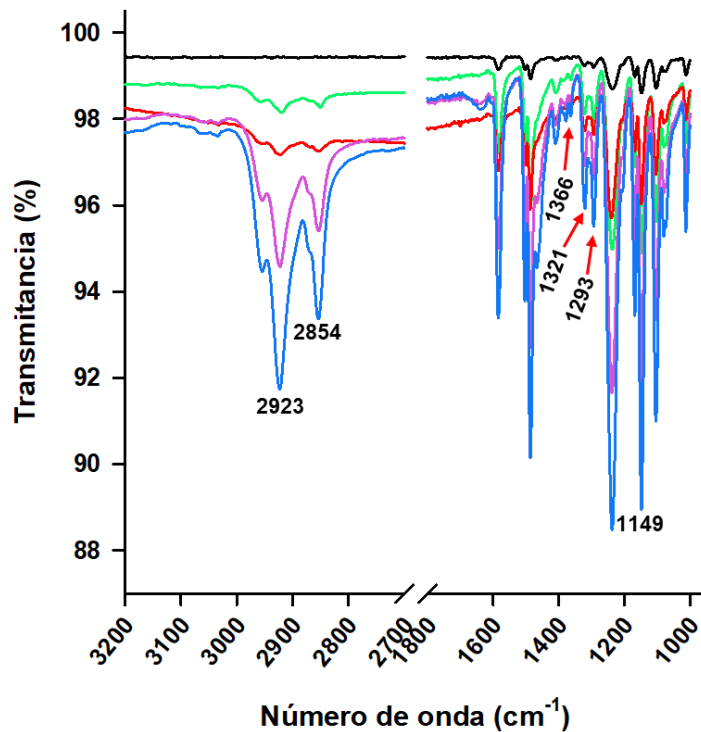


**Figura 4.4** Fibras de PS con diferente porcentaje de A336: a) y b) 3.5%, c) y d) 5%, e) y f) 7% (9% de PS, 40 psi).



#### 4.1.4 Caracterización de las fibras de PS-A336 mediante ATR-FTIR

Con la finalidad de comprobar la incorporación del A336 en la fibra se realizó una comparación empleando ATR-FTIR entre la fibra de PS (9%) y las fibras de PS-A336. En la Figura 4.5 se muestra el espectro para la fibra de polisulfona sin extractante, se pueden observar bandas de estiramiento asimétrico del grupo sulfona ( $O=S=O$ ) en  $1321$ ,  $1293$   $cm^{-1}$  y a  $1149$   $cm^{-1}$  la banda correspondiente al estiramiento simétrico. La presencia de las bandas de estiramiento de  $-N-C-$  en  $2923$  y  $2854$   $cm^{-1}$  y de la amina cuaternaria en  $1366$   $cm^{-1}$  confirman la presencia del A336 en las fibras. En los espectros puede observarse que el aumento de la intensidad de la señal es proporcional a la cantidad de A336 en la fibra.



**Figura 4.5** Espectros de IR de las fibras de PS (9%) con diferentes porcentajes de A336: (—) 0%, (—) 2.5%, (—) 3.5%, (—) 5% y (—) 7.5%

#### 4.1.5 Determinación de la cantidad de A336 en las fibras de PS-A336

La cantidad de A336 determinada por diferencia del peso antes y después de eluir el extractante de la fibra se muestra en la Tabla 4.1. Como puede observarse, la cantidad de A336 por gramo de fibra es proporcional al aumento del porcentaje teórico. Comparando con los miligramos teóricos, la pérdida de A336 máxima es del 16% (2.5%) esto se puede atribuir principalmente a la elución incompleta del extractante en este proceso.

Tabla 4.1 Miligramos de A336 por gramo de fibra

Porcentaje de A336 en la disolución polimérica inicial	Cantidad de A336 (mg <sub>A336</sub> /g <sub>fibra</sub> )	
	Teórica	Experimental
2.5	217	183 (3.2)
3.5	280	237 (11.2)
5	357	333 (1.7)
7.5	438	410 (3.7)

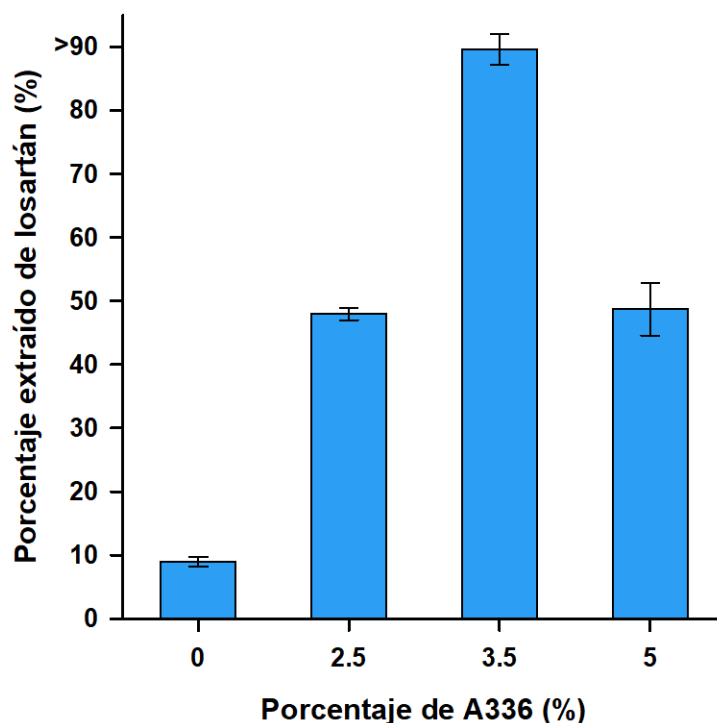
\*Porcentaje de desviación estándar relativa entre paréntesis, n=3.

#### 4.2 Extracción y preconcentración de losartán

##### 4.2.1 Variación del porcentaje de A336

La extracción de losartán empleando las fibras de PS-A336 se evaluó variando el porcentaje de A336, los resultados se muestran en la Figura 4.6. Al emplear sólo polisulfona se obtienen porcentajes de extracción del  $11.9 \pm 4.3$  %, mientras que al emplear 3.5% el porcentaje de extracción es mayor al 90% (L.D.:  $0.30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , L.C.:  $1.01 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) La extracción disminuye al emplear 2.5 y 5% de A336 debido a la formación de nódulos como se mencionó anteriormente. Al emplear un porcentaje

del 7% de A336 se observó que la solución presentaba turbidez, por lo que la cuantificación del losartán mediante espectroscopía UV no pudo realizarse. La turbidez puede ser provocada por la lixiviación de A336 de las fibras o por la interacción entre el extractante y el losartán en la disolución. Se obtuvieron mejores resultados con un porcentaje de A336 del 3.5% por lo que este porcentaje se empleó para los experimentos siguientes.

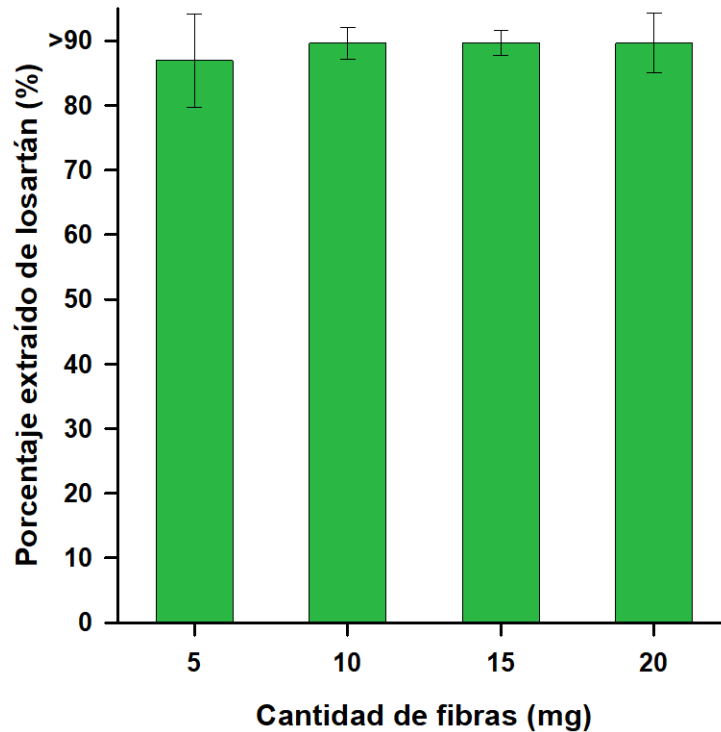


**Figura 4.6** Extracción de losartán empleando diferentes porcentajes de A336 en las fibras. Condiciones: 10 mg de las fibras de PS (9%)-A336, 5 mL de la disolución de losartán 10 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6.

#### **4.2.2 Efecto de la cantidad de masa de fibras empleada**

Para evaluar el efecto de la cantidad de fibra en la extracción de losartán se emplearon 5, 10, 15 y 20 mg de las fibras PS-A336 (9 y 3.5%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.7. Al usar 5 mg se obtuvieron porcentajes de

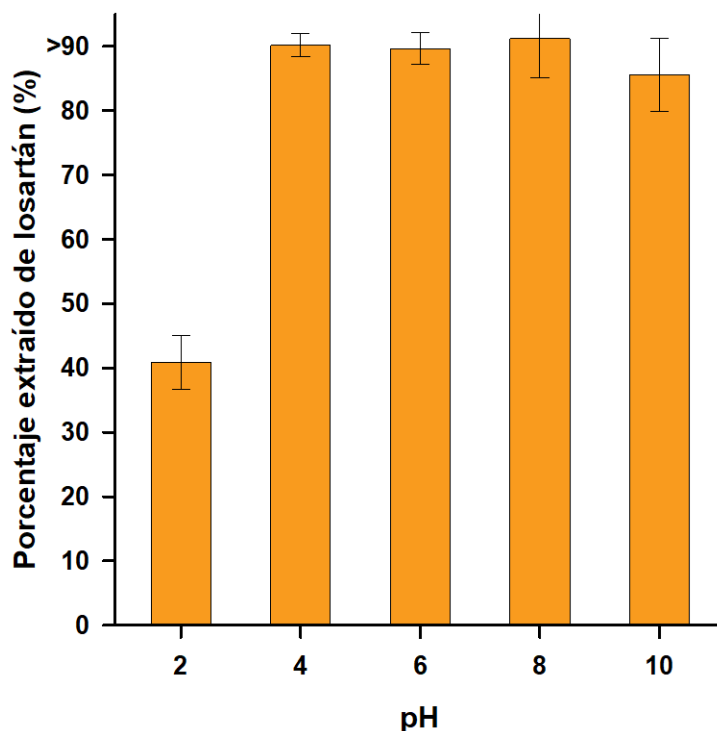
extracción menores al 90%, mientras que empleando desde 10 mg se logró extraer más del 90% del losartán. Para aumentar la eficiencia del método se emplearon 10 mg de las fibras para los experimentos siguientes, además no hubo diferencia significativa al emplear 10, 15 o 20 mg.



**Figura 4.7** Extracción de losartán variando la masa de fibras PS-A336. Condiciones: PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de losartán  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , pH=6.

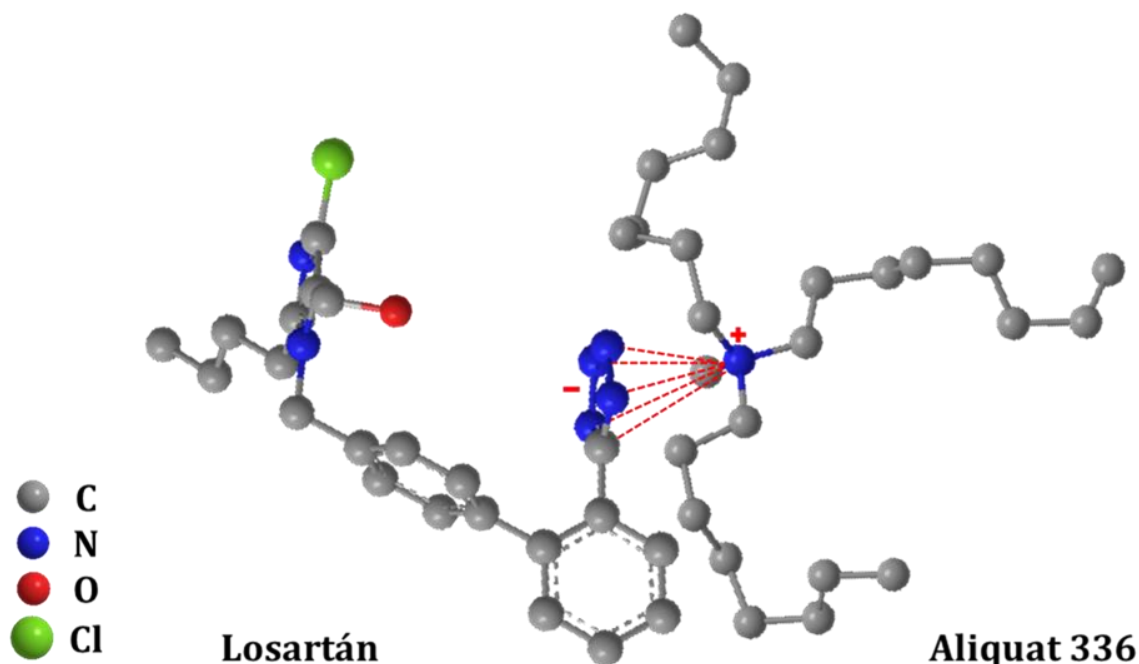
#### **4.2.3 Efecto del pH de la disolución inicial**

El pH de la disolución inicial se ajustó empleando soluciones diluidas de NaOH o HCl. Como puede observarse en la Figura 4.8, el porcentaje de extracción de losartán es menor al 50% a un pH de 2, entre valores de pH de 4 y 8 el porcentaje es mayor al 90% y a pH 10 es de aproximadamente el 86%.



**Figura 4.8** Efecto del pH en la extracción de losartán. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de losartán 10 mg·L<sup>-1</sup>.

El mecanismo propuesto de extracción para losartán se muestra en la Figura 4.9, la amina cuaternaria presente en el A336 interacciona de forma electrostática con el losartán aniónico (pH>4.25), por esta razón cuando el losartán se encuentra en su forma protonada a pH 2 la interacción disminuye afectando al porcentaje de extracción. A pH 4 el losartán se encuentra en su forma neutra en equilibrio con la forma zwitteriónica [77], por lo que aún es factible la interacción con el A336 en la fibra. La disminución en la extracción a pH 10 se atribuye a la presencia de los iones OH<sup>-</sup>, ya que por su tamaño pueden interferir en la interacción entre el losartán y el A336. Ya que se obtuvieron porcentajes de extracción mayores al 90% en agua desionizada sin necesidad de modificar el sistema se consideró un pH 6 como el adecuado para los experimentos siguientes.



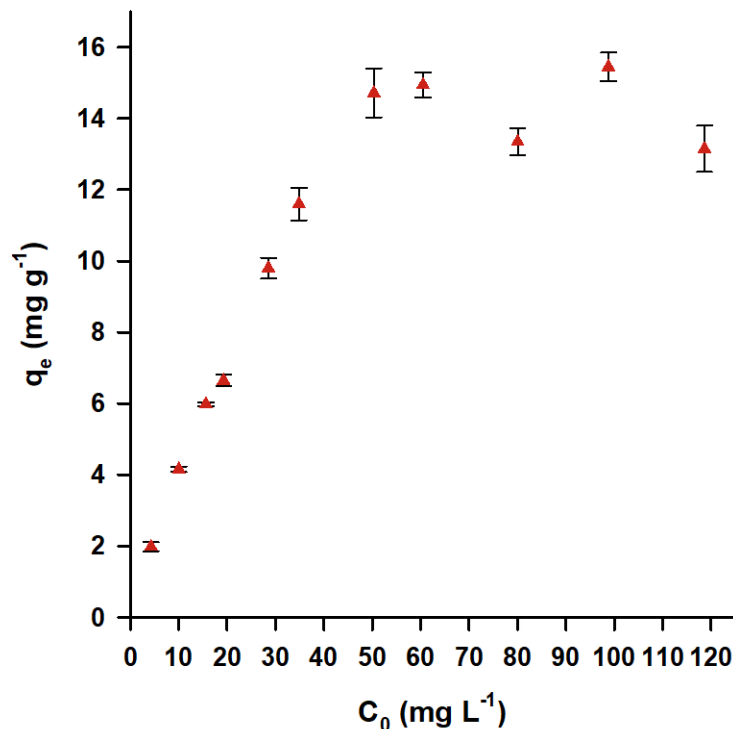
**Figura 4.9** Mecanismo propuesto de la interacción entre el losartán y A336 a pH 6. (pK<sub>a1</sub>= 3.0, pK<sub>a2</sub>= 4.25 [13])

#### 4.2.4 Variación de la concentración de losartán e isothermas de adsorción

En la Figura 4.10 se muestra la cantidad de losartán retenido en la fibra en relación con la concentración inicial, se observa que la cantidad máxima de adsorción corresponde a una concentración inicial de 60 mg·L<sup>-1</sup>, a partir de ésta los sitios activos de la fibra disminuyen y la fibra se encuentra saturada. La cantidad de losartán en la fibra ( $q_e$ ) se calculó con la Ecuación 1, donde  $C_0$  y  $C_e$  (mg·L<sup>-1</sup>) es la concentración inicial y final (al equilibrio) respectivamente,  $V$  es el volumen expresado en litros y  $m$  (g) es la masa de fibra empleada. La cantidad máxima de losartán en la fibra de PS-A336 fue de 15.45 mg·g<sup>-1</sup>.

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad \text{Ec. 1}$$

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de Fármacos Antihipertensivos**



**Figura 4.10** Cantidad de losartán retenido en la fibra PS-A336 respecto a la concentración inicial. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de losartán.

Para explicar el fenómeno de adsorción se emplearon dos modelos (Langmuir y Freundlich). El modelo de Langmuir representa un equilibrio entre la adsorción y desorción de moléculas en la superficie del sorbente, en este caso la fibra de PS-A336. La ecuación de Langmuir (Ec. 2) puede representarse en forma lineal (Ec. 3) donde  $Q_{máx}$  (mg·L<sup>-1</sup>) y  $K_L$  (L·mg<sup>-1</sup>) son constantes relacionadas con la capacidad de adsorción máxima y la energía de adsorción, respectivamente. El modelo de Langmuir permite determinar un parámetro de equilibrio ( $R_L$ ), calculado con la Ecuación 4, donde  $C_0$  (mg·L<sup>-1</sup>) es la concentración inicial más alta del analito empleada en el proceso de adsorción. El valor de  $R_L$  indica la naturaleza de la adsorción, siendo no favorable si  $R_L$  es mayor a 1, lineal si es igual a 1, favorable si el valor se encuentra entre 0 y 1 e irreversible si es igual a cero [78,79].

## Resultados y Discusión

$$q_e = \frac{K_L \cdot Q_{m\acute{a}x} \cdot C_e}{1 + K_L \cdot C_e} \quad \text{Ec. 2}$$

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L \cdot Q_{m\acute{a}x}} + \frac{C_e}{Q_{m\acute{a}x}} \quad \text{Ec. 3}$$

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L \cdot C_0} \quad \text{Ec. 4}$$

Por otro lado, la isoterma de Freundlich (Ec.5) se aplica a sistemas heterogéneos, en los que la adsorción es reversible y no está restringida a la formación de una capa del adsorbato. La ecuación lineal del modelo se muestra en la Ecuación 6, en la que  $K_F ((\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})\cdot(\text{L}\cdot\text{g}^{-1})^{1/n})$  es una constante que indica la capacidad de adsorción del sorbente y  $n$  es un parámetro empírico relacionado con la intensidad de la adsorción en el proceso. El valor de  $n$  puede variar entre 0 y 10, la adsorción es buena si tiene valores entre 2 y 10, moderada si el valor se encuentra entre 1 y 2, y si es menor a 1, la capacidad de adsorción es deficiente [78-80]. Como puede observarse en la Tabla 4.2 los datos experimentales se ajustan al modelo de Langmuir ( $R^2= 0.9849$ ), el valor de la  $Q_{m\acute{a}x}$  es similar al obtenido experimentalmente y el valor de  $K_L$  indica que el proceso de adsorción es favorable.

**Tabla 4.2** Parámetros termodinámicos de las isotermas para losartán a 25 °C.

Langmuir		Freundlich	
$Q_{m\acute{a}x} (\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	14.47	$n$	2.79
$K_L (\text{L}\cdot\text{mg}^{-1})$	0.329	$K_F (\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})\cdot(\text{L}\cdot\text{g}^{-1})^{1/n}$	3.72
$R_L$	0.025		
$R^2$	0.9849	$R^2$	0.9045



$$q_e = K_F \cdot C_e^{\frac{1}{n}} \quad \text{Ec. 5}$$

$$\ln q_e = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_e \quad \text{Ec. 6}$$

#### 4.2.5 Estimación de la constante de complejación losartán-A336

La constante de complejación losartán-A336 se calculó considerando el equilibrio de extracción del fármaco ( $F$ ) con el A336, como se muestra en la Ecuación 7. Mediante el rearrreglo de la ecuación (Ec. 8 y 9) se obtuvo un función lineal (Ec. 10) con la cual se graficó el logaritmo de la relación de la cantidad del fármaco retenido en la fibra y la concentración del fármaco remanente en la disolución acuosa contra el logaritmo negativo de los miligramos de A336 por gramo de fibra ( $\log D$  vs  $pA336$ ) (Figura 4.11). A partir de los datos de regresión lineal se estimó el valor del logaritmo de la constante de complejación en  $5.3 \pm 1.3$  con un coeficiente de correlación de 0.8044. Son necesarios más estudios para corroborar la información obtenida de este análisis. No se consideran otras interacciones moleculares como las que pueden existir entre otros grupos del losartán y el A336 o de la polisulfona con ambas sustancias, estas interacciones pueden afectar el valor de la constante y de  $n$ .



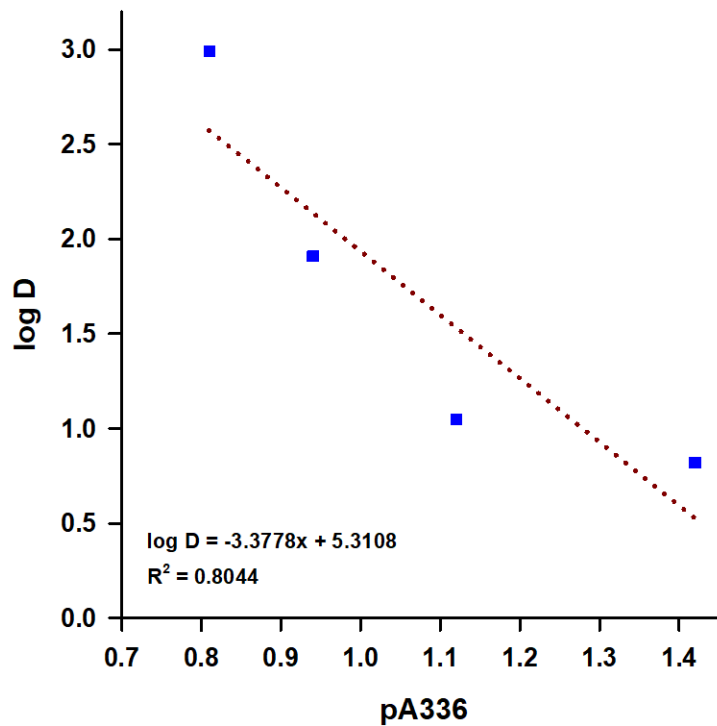
$$K = \frac{\overline{F-A336}}{[F^-] \cdot A336^{+n}} = \frac{\overline{F-A336}}{[F^-]} \cdot \frac{1}{A336^{+n}} \quad \text{Ec. 8}$$

$$= D \cdot \frac{1}{A336^{+n}}$$

## Resultados y Discusión

$$\log K = \log D - \log \overline{A336}^n \quad \text{Ec. 9}$$

$$\log D = \log K - n\overline{A336}^+ \quad \text{Ec. 10}$$



**Figura 4.11** Gráfico de  $\log D$  vs  $pA336$  para la estimación de la constante de complejación de losartán y A336.

### 4.2.6 Extracción de losartán con diferentes técnicas de impregnación

Para ratificar que las fibras de polisulfona son necesarias para contribuir al proceso de extracción y no solo como soporte para el extractante, se evaluaron diferentes métodos para incorporar el extractante.

Los resultados obtenidos al emplear diferentes técnicas de impregnación para extraer losartán se muestran en la Tabla 4.3. Empleando los métodos alternativos (2 y 3) se obtuvieron porcentajes de extracción menores que con el método 1. La

disminución en la extracción empleando el método 2 puede atribuirse a que parte del A336 pasa a través de las fibras sin ser retenido. Para corroborar lo anterior se calculó la cantidad de A336 en las fibras por diferencia de peso antes y después de eluir con metanol, se obtuvo una cantidad de 13.3 mg<sub>A336</sub> por g<sub>fibra</sub>, considerablemente menor a la cantidad retenida en las fibras PS-A336 del método 1 (237 mg<sub>A336</sub> por g<sub>fibra</sub>). Empleando el método 3 el porcentaje de extracción de losartán disminuyó considerablemente debido a la ausencia de fibras y por lo tanto a la disminución del área superficial.

Con los resultados obtenidos se comprobó la necesidad de las fibras de PS-A336 fabricadas con el método 1, ya que la incorporación inicial del A336 y el área superficial facilitan la interacción con el fármaco.

**Tabla 4.3** Porcentaje de extracción de losartán empleando métodos diferentes.

Método 1	Método 2	Método 3	
		Batch	Columna
>90	61.22 (7.78)	8.89 (0.20)	22.10 (6.92)

Condiciones: 10 mg del material PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de losartán 10 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6. CV entre paréntesis, n=3.

#### **4.2.7 Elución del losartán retenido en la fibra**

Para eluir el losartán se consideró la disminución de pH empleando HCl o HAc para favorecer la protonación del losartán y disminuir la interacción con el A336 en la fibra. El factor de preconcentración empleando diferentes eluyentes se muestran en la Tabla 4.4. Al aumentar la concentración de HCl aumenta el factor de preconcentración, esto se atribuye a la disminución del pH ya que el losartán es protonado y eluído con facilidad. Con el propósito de mejorar la elución y el factor de preconcentración se emplearon mezclas de HCl-NaCl y HAc-NaCl, el NaCl se

## Resultados y Discusión

empleó con la finalidad de interferir entre la interacción de la amina del A336 y el losartán. Como puede observarse, con las disoluciones de HAc-NaCl se pudo preconcentrar menos de 3 veces el losartán retenido en la fibra y de la misma manera al emplear las mezclas de HCl-NaCl. En el caso de la disolución de HAc, aunque la disolución tiene un pH menor a 3 no eluye al losartán por ser un ácido débil y además el NaCl puede disminuir la actividad del H<sup>+</sup> evitando la elución, un efecto similar ocurre con las disoluciones de HCl-NaCl. El factor de preconcentración más alto se obtuvo empleando HCl 1 mol·L<sup>-1</sup> (*FP* =3.40) con un porcentaje de reextracción del 78.4%. El losartán puede eluirse ya que se encuentra completamente protonado (pH<3) por lo que la interacción con el A336 en la fibra disminuye.

**Tabla 4.4** Factor de preconcentración de losartán empleando diversos eluyentes.

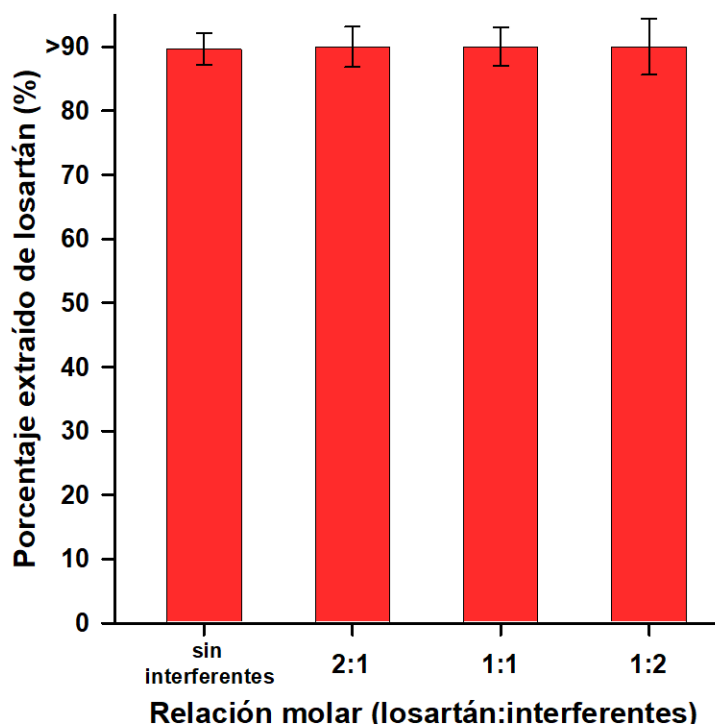
Eluyente	Factor de preconcentración	Eluyente	Factor de preconcentración
HCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	3.40 (9.01)	HCl 1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	2.04 (5.42)
HCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	2.53 (12.02)	HCl 1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	2.99 (8.35)
HCl 0.2 mol·L <sup>-1</sup>	2.27 (4.08)	HCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	1.84 (2.35)
HCl 0.1 mol·L <sup>-1</sup>	1.97 (0.32)	NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup> HAc 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	0.26 (12.49)
NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	0.91 (17.45)	NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup> HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	2.36 (5.35)
HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	0.39 (3.53)	NaCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup> HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	1.37 (9.34)

Condiciones: 10 mg de las fibras de PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de losartán 2 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6. Volumen eluyente: 1 mL. CV entre paréntesis, n=3.

Se evaluaron concentraciones mayores de HCl  $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  pero se obtuvieron resultados con poca repetibilidad y las soluciones presentaban turbidez. Esto se debe a la lixiviación del A336 ya que al aumentar la concentración de HCl aumenta la solubilidad en el mismo [81] por lo que emplear soluciones más concentradas para eluir el losartán afectara la cuantificación mediante espectroscopía UV-Vis.

#### **4.2.8 Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de losartán**

Los resultados de la extracción al evaluar la mezcla de todos los interferentes junto con el losartán en relación molar 1:1, 2:1 y 1:2 (losartán:interferentes) se muestran en la Figura 4.12, la mezcla de los interferentes no afectó la extracción de losartán en ninguna relación molar.



**Figura 4.12** Efecto de la mezcla de interferentes en la extracción de losartán. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de losartán  $4.30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

Ciertos interferentes en mezcla binaria (losartán:interferente) afectaron la extracción como en el caso de la urea en una relación molar 1:1. Se obtuvo un porcentaje de extracción del  $81.1 \pm 10.1\%$  que puede deberse a la interacción entre el carbonilo y aminas de la urea con el A336 y el losartán, respectivamente, impidiendo la interacción A336-losartán.

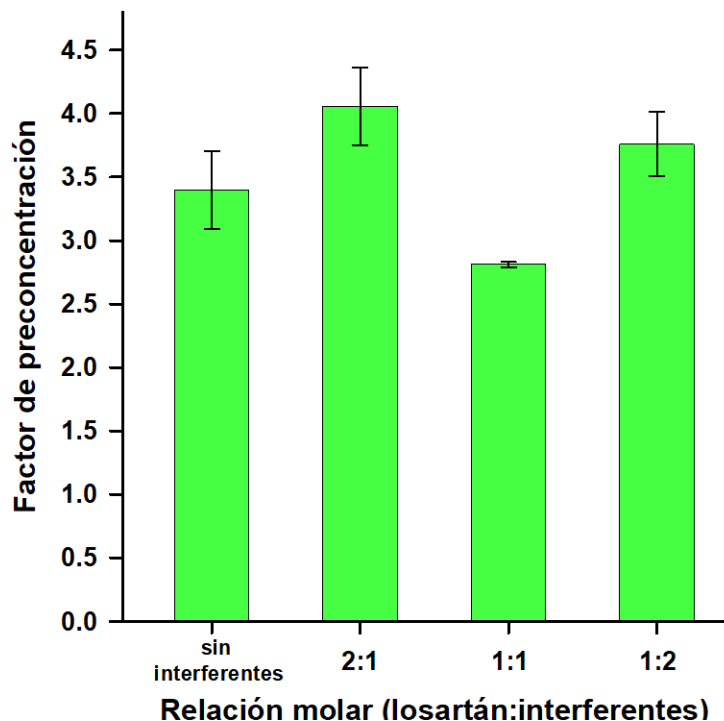
Al emplear  $\text{CaCl}_2$  con una relación molar 2:1, el porcentaje de extracción disminuye a aproximadamente al 88%, esto se debe a la interacción entre los iones  $\text{Cl}^-$  y el A336 y entre los iones  $\text{Ca}^{2+}$  con el losartán ocasionando que la interacción entre el extractante y el fármaco disminuya. Al emplear  $\text{CaCl}_2$  con el doble de concentración molar respecto a losartán se observa que la extracción disminuyó a  $75.3 \pm 5.2\%$ , de manera individual este interferente es el que tuvo un efecto más notable. Al tener una cantidad equimolar del compuesto, es posible que el  $\text{Ca}^{2+}$  interactúe con el  $\text{Cl}^-$  del A336, permitiendo la interacción de la amina cuaternaria con el losartán, mientras que, al aumentar la concentración, el exceso de ambos iones dificulta la interacción y disminuye la extracción.

Al evaluar el efecto de interferentes en la preconcentración se observó que el  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{NaCl}$  afectaron considerablemente la elución del losartán ( $\text{FP} < 3$ ), esto se puede atribuir a que la actividad del  $\text{HCl}$  ( $\text{H}^+$ ) disminuye por lo que el losartán no puede ser protonado y esto evita que sea eluido de las fibras.

Aunque la urea afectó en la extracción de losartán, sobre todo en una relación molar 1:1, se observó que el  $\text{FP}$  aumentó a 4.52 ya que se logra reextraer todo el losartán retenido en la fibra, esto es posible por las interacciones que tiene la urea con el A336 y el losartán facilitando su elución.

En la Figura 4.13 se muestra el factor de preconcentración obtenido al evaluar el efecto de todos los interferentes en mezcla con el losartán. La preconcentración al emplear la mezcla de interferentes, solo se ve afectada al evaluar una concentración de losartán mayor respecto a los interferentes, lo que en muestras reales es poco

probable, considerando estos resultados es favorable la preconcentración de losartán en muestras reales.



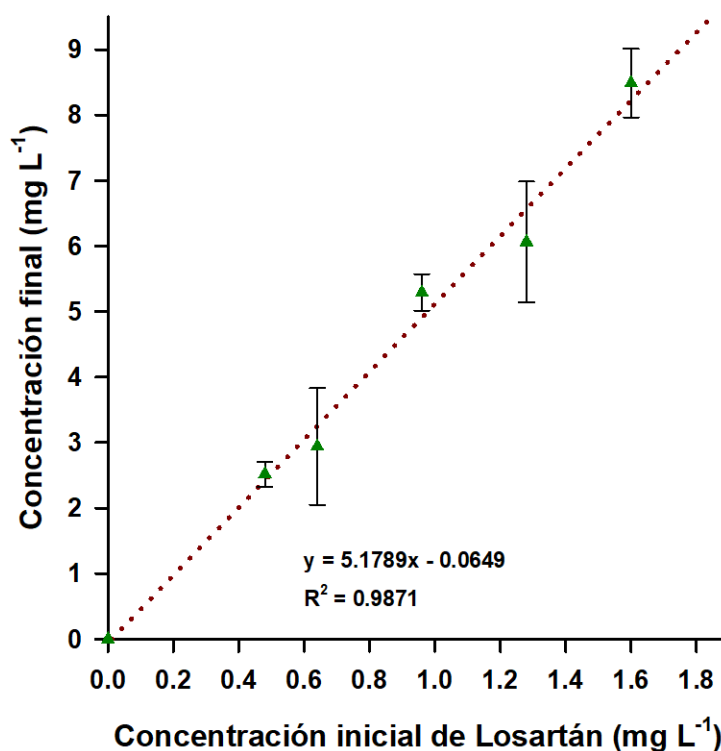
**Figura 4.13** Efecto de interferentes en la preconcentración de losartán. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de losartán  $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . 1 mL eluyente ( $\text{HCl } 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

#### **4.2.9 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de losartán de muestras acuosas**

Al emplear agua de presa y agua de grifo se observó la disminución considerable de la señal de losartán en la solución después de extraer, sin embargo, no fue posible la cuantificación de los resultados de la preconcentración, debido a que no es posible distinguir la señal del fármaco en el análisis espectrofotométrico. Esta interferencia puede atribuirse a la presencia de contaminantes orgánicos en las muestras.

## Resultados y Discusión

Se evaluó la preconcentración de losartán en agua desionizada empleando como eluyente HCl 1 mol·L<sup>-1</sup>; como se observa en la Figura 4.14 se obtuvo una correlación de los datos de preconcentración de 0.9871. La preconcentración permite el análisis de concentraciones de hasta 0.48 mg·L<sup>-1</sup>.



**Figura 4.14** Preconcentración de losartán en agua desionizada. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de losartán, pH=6. Volumen eluyente: 1 mL.

El análisis con agua residual sintética dio resultados favorables, obteniendo un porcentaje de extracción mayor al 95% y un factor de preconcentración de 3.55, similar al obtenido en agua desionizada (3.4).

Debido a la interferencia presentada en matrices como agua de presa y de llave, se realizó el estudio en HPLC para facilitar la identificación del losartán.

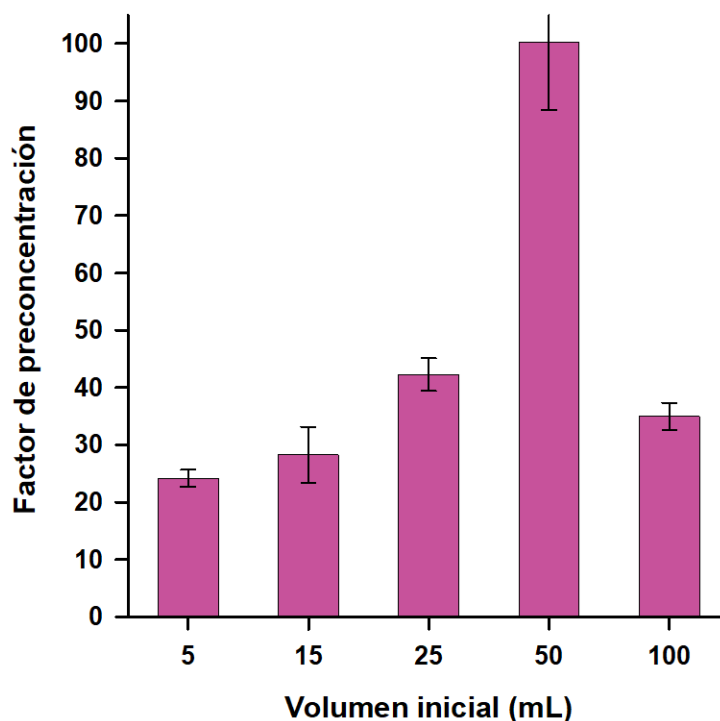


#### 4.2.10 Análisis de losartán mediante HPLC

Para evaluar la preconcentración de losartán y el análisis en HPLC se varió el volumen inicial de la disolución del fármaco y también se estudió la preconcentración en matrices complejas.

Los resultados de la evaluación del volumen inicial para preconcentrar losartán se muestran en la Figura 4.15. El volumen con el que se obtuvieron mejores resultados fue de 50 mL ( $FP=100.3$ ) pero, con el fin de hacer más práctico el proceso se emplearon 25 mL de la solución inicial de losartán en los experimentos empleando diferentes matrices.

Se realizaron experimentos en agua desionizada, agua de grifo, agua de presa y agua residual sintética para analizar el efecto en la preconcentración de losartán.



**Figura 4.15** Variación del volumen inicial. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de losartán  $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ .  $0.01 \text{ mL}$  eluyente ( $\text{HCl } 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

Como se observa en la Tabla 4.5, al emplear agua desionizada y agua de grifo los resultados son similares mientras que, al emplear agua residual sintética y agua de presa el factor de preconcentración disminuye, esto se atribuye principalmente a la carga orgánica en este tipo de muestras.

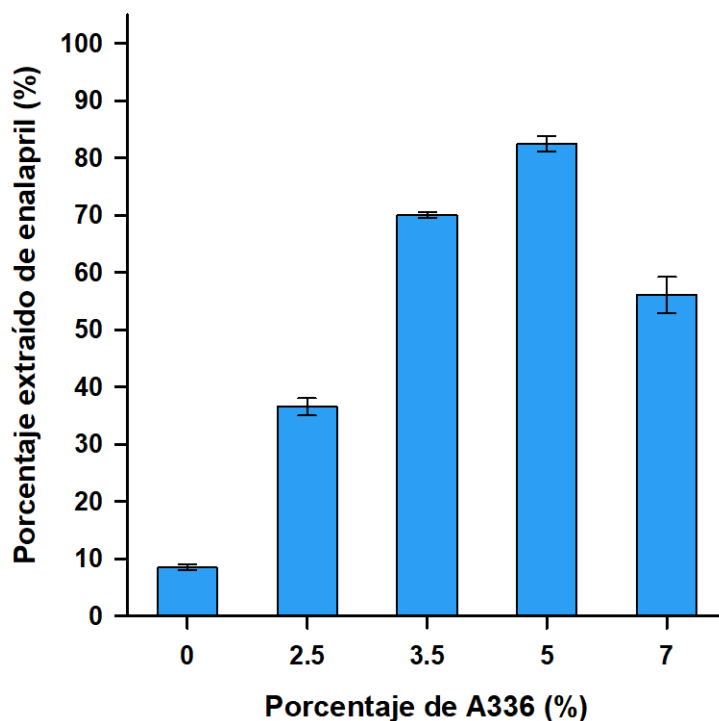
**Tabla 4.5** Preconcentración de losartán en diferentes matrices.

<b>Muestra</b>	<b>Factor de preconcentración</b>
Agua desionizada	42.25
Agua de llave	42.60
Agua residual sintética	20.08
Agua de presa	16.07

### **4.3 Extracción y preconcentración de enalapril**

#### **4.3.1 Variación del porcentaje de A336**

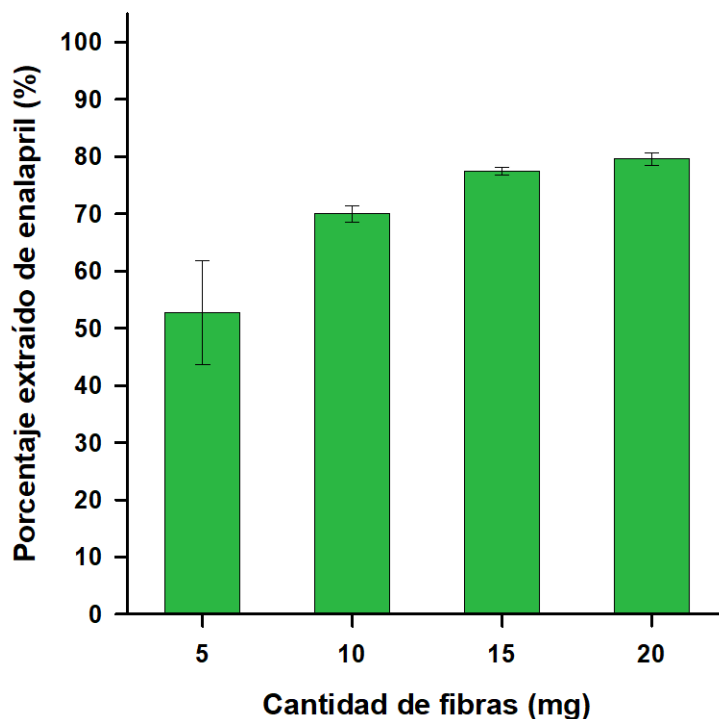
En la Figura 4.16 se muestran los resultados obtenidos de la extracción de enalapril al evaluar el porcentaje de A336 en la fibra. Al emplear fibras sin extractante se obtuvieron porcentaje de extracción menores al 10% y al aumentar la cantidad de A336 en la fibra de hasta 5% el porcentaje de extracción de enalapril también aumenta y disminuye al emplear un porcentaje de 7%. Como se mostró en la microscopía de las fibras la cantidad de nódulos es mayor a partir del 5% de A336, aunque no se observó disminución en la extracción del fármaco, las soluciones eran ligeramente turbias por la lixiviación del A336. Al emplear 3.5% no se percibió turbidez, por lo que se eligió este porcentaje para realizar los experimentos siguientes.



**Figura 4.16** Extracción de enalapril empleando diferentes porcentajes de A336 en las fibras. Condiciones: 10 mg de las fibras de PS (9%)-A336, 5 mL de la disolución de enalapril 10 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6. Límite de cuantificación: 0.51 mg·L<sup>-1</sup>. Límite de detección: 0.15 mg·L<sup>-1</sup>.

#### **4.3.2 Efecto de la cantidad de masa de fibras empleada**

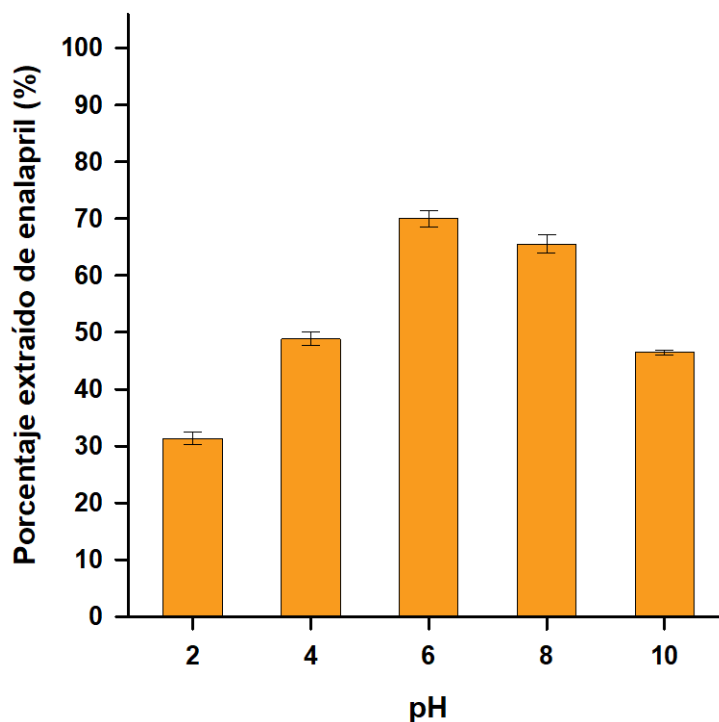
La extracción del enalapril se favorece al aumentar la cantidad de fibras empleada ya que aumentan los sitios activos. Como se muestra en la Figura 4.17, se obtuvieron porcentajes de extracción mayores al 55% empleando sólo 5 mg de la fibra, al aumentar la cantidad fibra desde 10 mg la extracción de enalapril fue mayor al 70%. Se emplearon 10 mg para los experimentos siguientes ya que se obtuvieron porcentajes de extracción adecuados empleando una cantidad mínima de las fibras.



**Figura 4.17** Extracción de enalapril variando la masa de fibras PS-A336. Condiciones: PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de enalapril  $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , pH=6.

### 4.3.3 Efecto del pH de la disolución inicial

En la Figura 4.18 se muestran los resultados obtenidos al evaluar el efecto del pH en la extracción de enalapril. A un pH de 2 el enalapril se encuentra completamente protonado por lo que disminuye la interacción con el A336 en la fibra disminuyendo el porcentaje de extracción. El ácido carboxílico del enalapril a pH 4 se encuentra en forma aniónica, pero la amina aún está protonada y con carga positiva por esta razón el porcentaje de extracción es menor al 50%. En disoluciones básicas (pH 8 y 10) el enalapril se encuentra en su forma aniónica pero los aniones  $\text{OH}^-$  evitan la interacción adecuada con el A336 y por lo tanto disminuye el porcentaje de extracción. A pH 6 se observó el mejor porcentaje de extracción ( $70.04 \pm 1.4\%$ ) ya que el enalapril se encuentra en su forma aniónica y puede interactuar fácilmente con el A336 sin la presencia de iones interferentes (Figura 4.19).

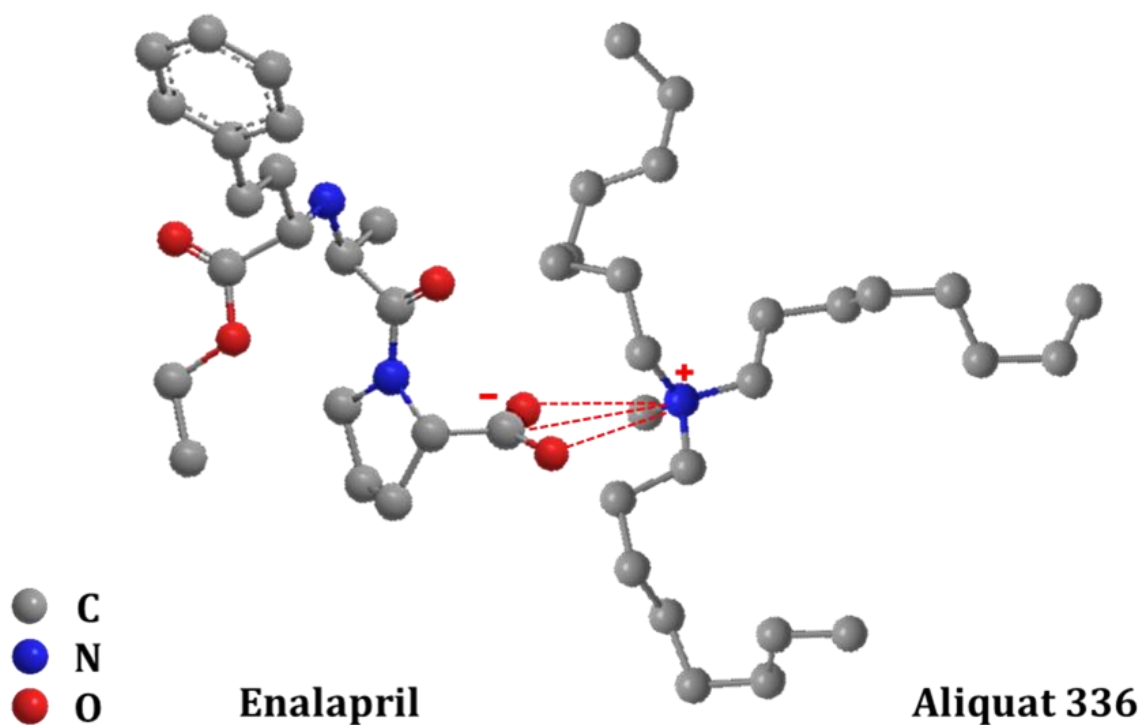


**Figura 4.18** Efecto del pH en la extracción de enalapril. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de enalapril 10 mg·L<sup>-1</sup>.

#### 4.3.4 Variación de la concentración de enalapril e isothermas de adsorción

La cantidad de enalapril en la fibra ( $q_e$ ) en función de la concentración inicial se muestra en la Figura 4.20. La cantidad máxima de enalapril en la fibra de PS-A336 fue de 14.31 mg·g<sup>-1</sup>. A partir de una concentración inicial de 60 mg·L<sup>-1</sup> la cantidad retenida en la fibra no cambia significativamente, por lo que se considera que la fibra está saturada.

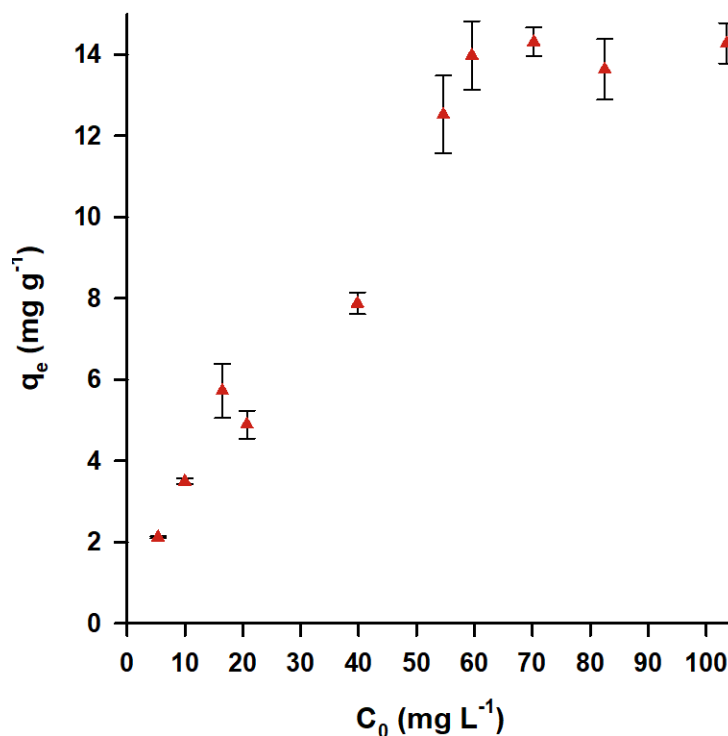
Al evaluar el fenómeno de adsorción se observó que la extracción de enalapril se ajustó mejor al modelo de Freundlich ( $R^2=0.9266$ ) indicando que la adsorción se lleva a cabo de manera heterogénea y en más de una capa. De acuerdo con el valor de  $n$  obtenido la adsorción es buena ya que se encuentra entre 2 y 10 (Tabla 4.6).



**Figura 4.19** Mecanismo propuesto de la interacción entre el enalapril y A336 a pH 6. ( $pK_{a1}=3.0$ ,  $pK_{a2}=5.5$  [17])

**Tabla 4.6** Parámetros termodinámicos de las isotermas para losartán a 25 °C

Langmuir		Freundlich	
$Q_{máx} (mg \cdot g^{-1})$	17.22	$n$	2.08
$K_L (L \cdot mg^{-1})$	0.07	$K_F (mg \cdot g^{-1}) \cdot (L \cdot g^{-1})^{1/n}$	2.09
$R_L$	0.121		
$R^2$	0.9093	$R^2$	0.9266



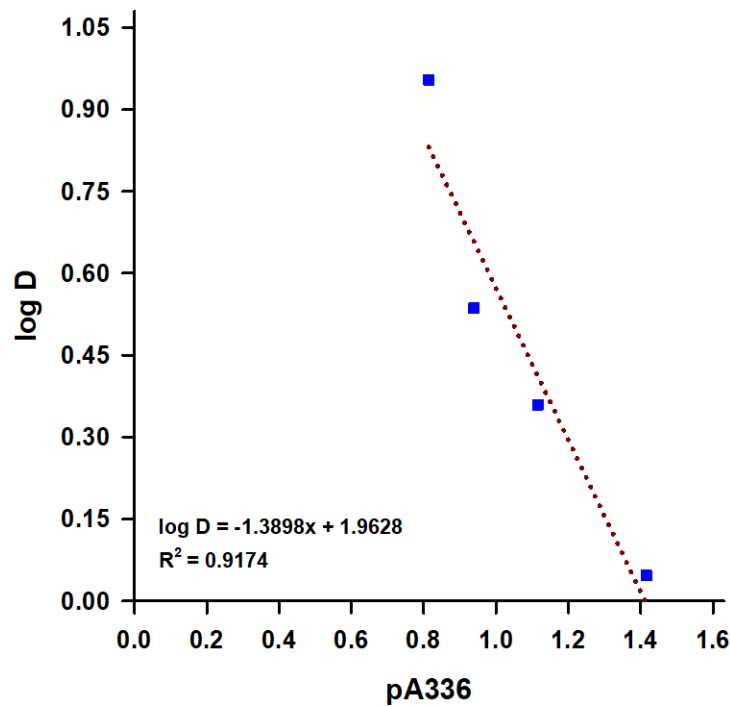
**Figura 4.20** Cantidad de enalapril retenido en la fibra PS-A336 respecto a la concentración inicial. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de enalapril.

#### 4.3.5 Estimación de la constante de complejación enalapril-A336

La constante de complejación se calculó empleando la Ec. 9 para graficar el log D vs pA336 (Figura 4.21). De la regresión lineal se obtuvo un valor de  $1.96 \pm 0.32$  para el logaritmo de la constante de complejación y un coeficiente de correlación de 0.9174.

El valor de la constante explica el porcentaje de extracción menor de enalapril en comparación con el porcentaje de extracción de losartán (70 y >90%, respectivamente). Esto es solo considerando las interacciones con el A336, es posible que existan otras interacciones (puente de hidrógeno) entre los oxígenos presentes en la estructura del enalapril y los hidrógenos alifáticos en el A336.

## Resultados y Discusión



**Figura 4.21** Gráfico de log D vs pA336 para la estimación de la constante de complejación de enalapril y A336.

### 4.3.6 Extracción de enalapril con diferentes técnicas de impregnación

**Tabla 4.7** Porcentaje de extracción de enalapril empleando métodos diferentes.

Método 1	Método 2	Método 3	
		Batch	Columna
70.04 (1.42)	17.80 (0.20)	12.47 (11.63)	6.52 (0.66)

Condiciones: 10 mg del material PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de enalapril 10 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6. CV entre paréntesis, n=3.

La extracción de enalapril fue menor al emplear la fibra impregnada y la membrana (métodos 2 y 3) que con el método 1 (Tabla 4.7). Como se mencionó anteriormente,



la disminución de la extracción se atribuye a la cantidad de A336 en la fibra (método 2) y a la disminución del área superficial (método 3).

#### 4.3.7 Elución del enalapril retenido en la fibra

Al evaluar la elución de enalapril con HCl se observó que es más fácil eluirlo al aumentar la concentración del ácido hasta 1 mol·L<sup>-1</sup>. La elución del enalapril es posible por la disminución del pH, lo que ocasiona que el enalapril se encuentre protonado y no interactúe con el extractante.

**Tabla 4.8** Factor de preconcentración de enalapril empleando diversos eluyentes.

Eluyente	Factor de preconcentración	Eluyente	Factor de preconcentración
HCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	3.54 (4.13)	HCl 1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	0.73 (4.70)
HCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	1.75 (6.57)	HCl 1 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	0.59 (5.05)
HCl 0.2 mol·L <sup>-1</sup>	1.51 (4.04)	HCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup> NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	1.36 (11.94)
HCl 0.1 mol·L <sup>-1</sup>	1.33 (4.05)	NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup> HAc 0.5 mol·L <sup>-1</sup>	3.47 (8.04)
NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup>	1.06 (5.19)	NaCl 1 mol·L <sup>-1</sup> HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	2.47 (5.77)
HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	--	NaCl 0.5 mol·L <sup>-1</sup> HAc 1 mol·L <sup>-1</sup>	2.10 (8.24)

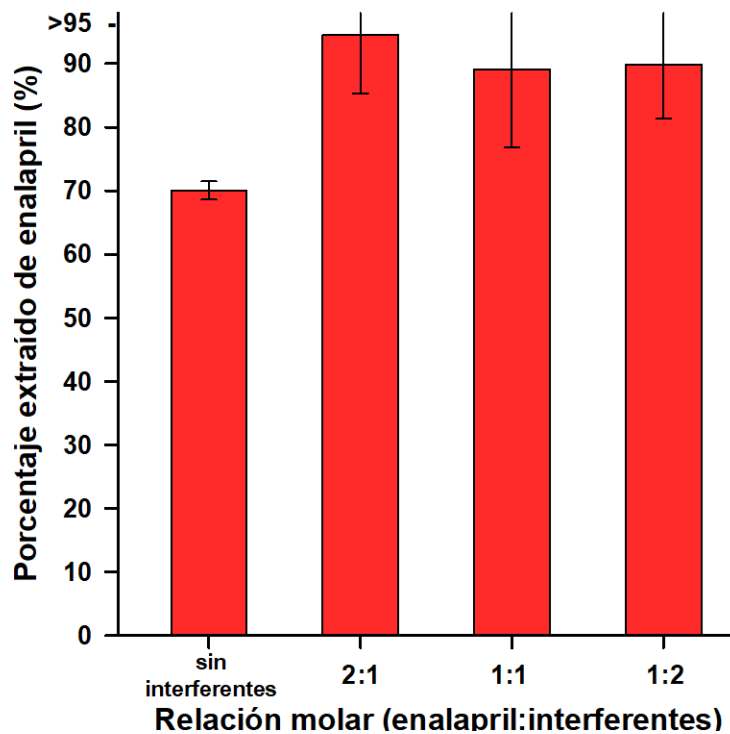
Condiciones: 10 de las fibras de PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de enalapril 2 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6. Volumen eluyente: 1 mL. CV entre paréntesis, n=3.

Se intentó mejorar la preconcentración empleando mezclas de HAc-NaCl y HCl-NaCl. Las disoluciones de HCl-NaCl tuvieron factores de preconcentración menores a 2 mientras que con la mezcla de NaCl 1 mol·L<sup>-1</sup>-HAc 0.5 mol·L<sup>-1</sup> se obtuvo un factor de 3.47. Se eligió como eluyente al HCl 1 mol·L<sup>-1</sup> por el *FP* obtenido (3.54), logrando reextraer el 75.92% del enalapril retenido en la fibra.

### 4.3.8 Efecto de interferentes en la extracción y preconcentración de enalapril

En la Figura 4.22 se muestran los resultados obtenidos al evaluar el efecto de la mezcla de interferentes en la extracción de enalapril. La extracción con la mezcla de interferentes se favoreció en todos los casos, esto puede sugerir que la aplicación de las fibras de PS-A336 para la extracción de enalapril en muestras reales es factible.

En mezcla binaria (enalapril:interferente) la urea (relación molar 2:1) y la glucosa (relación molar 1:2) favorecieron la extracción de enalapril. En estos casos la presencia de estos compuestos favorece la desprotonación del enalapril mejorando la interacción con el A336 en las nanofibras. Otro efecto importante se observó con el NH<sub>4</sub>Cl en una relación molar 2:1(enalapril:interferente), considerando que con los otros interferentes de cloruros no se observó una afectación importante en la extracción, se puede atribuir el efecto negativo al NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, al ser un catión más pequeño, comparado con el A336, su interacción con el enalapril es más efectiva disminuyendo la extracción del fármaco.



**Figura 4.22** Efecto de la mezcla de interferentes en la extracción de enalapril. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución de enalapril  $5.31 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

En el proceso de preconcentración la mayoría de los interferentes evaluados afectaron considerablemente la elución del enalapril en la fibra. La presencia de los iones interviene en la protonación del enalapril por lo que es más difícil que la interacción con el A336 se debilite, disminuyendo la elución y preconcentración. Por otro lado, al tener en mezcla los interferentes la preconcentración se favoreció al emplear los sistemas con relación molar 2:1 y 1:2 (Figura 4.23).

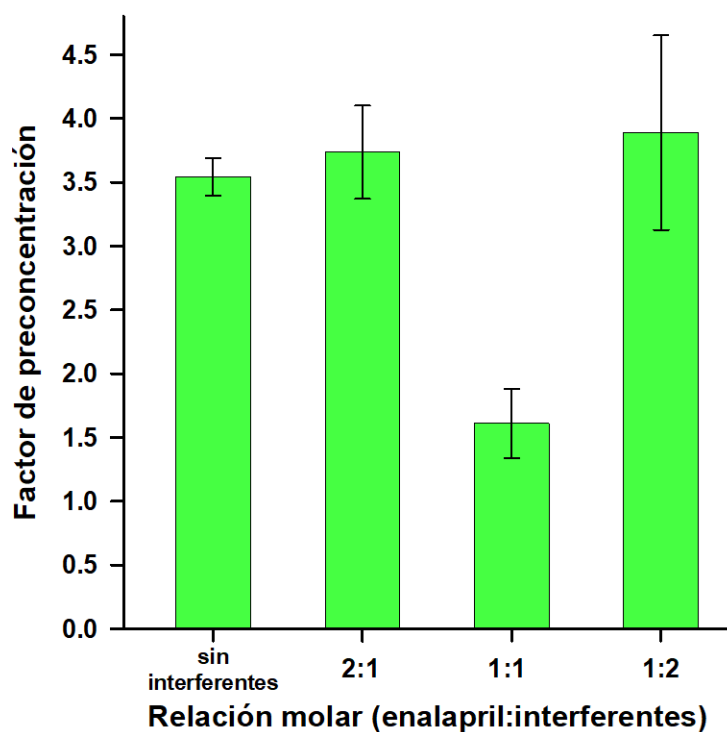
#### 4.3.9 Aplicación de las fibras de PS-A336 en la preconcentración de enalapril de muestras acuosas

De la misma manera que en el proceso de losartán, al emplear agua de presa y grifo la cuantificación no se pudo llevar a cabo. La preconcentración de enalapril en agua desionizada se puede cuantificar a partir de  $0.64 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , empleando

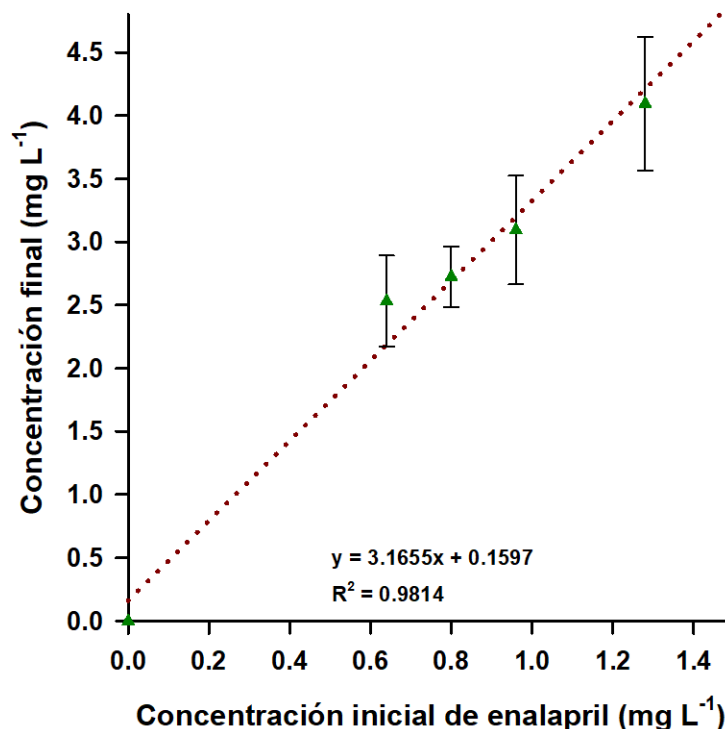
## Resultados y Discusión

concentraciones menores se observaron inconsistencias en el balance de masa (Figura 4.24). El coeficiente de correlación obtenido fue de 0.9814.

Al analizar en agua residual sintética se obtuvo un porcentaje de extracción del  $30.2 \pm 11.7\%$ , este porcentaje es menor a lo esperado de acuerdo con la mezcla de interferentes en relación molar 1:2 de experimentos previos, pero al tener concentraciones de los interferentes hasta 10 veces mayores es posible que los iones intervengan en la interacción de forma negativa. Debido al porcentaje de extracción bajo, se obtuvo un factor de preconcentración de 0.86.



**Figura 4.23** Efecto de interferentes en la preconcentración de enalapril. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de enalapril  $2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ . 1 mL eluyente ( $\text{HCl } 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ).



**Figura 4.24** Preconcentración de enalapril en agua desionizada. Condiciones: 10 mg de fibras PS-A336 (9-3.5%), 5 mL de la disolución inicial de enalapril, pH=6. Volumen eluyente: 1 mL.

#### 4.4 Comparación con otros métodos de extracción de losartán y enalapril

Se ha reportado la extracción de losartán con fibras de polianilina inmovilizada en policaprolactama [71], se emplearon 2 mg de las fibras para un volumen de muestra de 5 mL, aunque necesitó de un potencial para llevar a cabo el proceso. Estas fibras fueron fabricadas con la técnica de electrohilado y se usó HPLC-UV-Vis para la cuantificación. Las fibras de PS-A336 son competitivas con el trabajo mencionado, ya que el método de fabricación es más sencillo y económico, el tamaño de las fibras es mayor (0.75  $\mu\text{m}$  comparadas con 0.15  $\mu\text{m}$ ) pero se logran resultados de extracción muy similares.

La extracción y preconcentración de enalapril empleando materiales no comerciales es escasa, pero puede compararse con algunos métodos que emplean sorbentes

## ***Resultados y Discusión***

para preparar muestras y preconcentrar el fármaco. Para esto se emplean cantidades de sorbente que varían desde 60-200 mg empleando hasta 1000 mL de las disoluciones a diferencia del método desarrollado en este trabajo en el que se emplean solo 10 mg. Aunque se emplearon hasta 100 mL de las disoluciones estas tienen concentraciones mayores a las reportadas, por lo que al emplear concentraciones iniciales menores de los fármacos es posible aumentar el volumen sin saturar las fibras y aumentar el factor de preconcentración.

La principal ventaja sobre los métodos reportados para losartán y enalapril es el uso de una técnica de cuantificación más económica (UV-Vis) en comparación con técnicas como HPLC-MS/MS y, además, aún puede mejorarse el factor de preconcentración con las fibras de PS-A336.

# **5. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

La fabricación de fibras de PS y PS-A336 pudo llevarse a cabo con el método de soplado, se observó el efecto de la presión y de la cantidad de polímero y extractante empleadas. La formación de nódulos disminuyó considerablemente al emplear una presión de 40 psi y un porcentaje de polisulfona del 9%. Con estas condiciones se evaluó la incorporación del extractante obteniendo mejores resultados al emplear aliquat 336. Las fibras obtenidas tuvieron diámetros entre 0.5 y 3.6  $\mu\text{m}$  lo que concuerda con lo reportado en la literatura para el método de soplado.

La aplicación de las fibras de PS-A336 en la extracción de enalapril y losartán tuvo resultados favorables. En ambos casos los procesos se ven afectados significativamente por el pH, debido a las propiedades ácido-base de los fármacos. En las condiciones adecuadas (9% PS, 3.5% A336, pH 6, 10 mg de fibra) se obtuvo un porcentaje de extracción mayor al 90% y de 70% para losartán y enalapril respectivamente. La diferencia de extracción se debe a la estructura de los fármacos: a diferencia del enalapril, el losartán tiene un anillo de tetrazol que al estar ionizado la deslocalización de la carga facilita la interacción con la amina cuaternaria del A336. Al calcular la constante de complejación se corroboró que hay una mayor afinidad hacia el losartán ( $\log K=5.3$ ) que hacia el enalapril ( $\log K=1.96$ ). Se necesitan más estudios para determinar con más exactitud la interacción de los fármacos con el A336, ya que en el caso del losartán la interacción puede no ser en relación 1:1 de acuerdo con los resultados obtenidos de la regresión lineal.

Se corroboró la utilidad y necesidad de realizar las fibras con extractante empleando el método de soplado, ya que, al emplear fibras impregnadas después de su fabricación o la preparación de una membrana, no se obtuvieron mejores resultados. Esto resalta la necesidad de los sitios para que el extractante se impregne, además de la ventaja del tamaño de las fibras para tener un área superficial alta.

La preconcentración de los fármacos pudo llevarse a cabo empleando HCl con una concentración  $1 \text{ mol L}^{-1}$ , se pudieron cuantificar concentraciones de losartán de hasta  $0.48 \text{ mg L}^{-1}$  y de enalapril de  $0.64 \text{ mg L}^{-1}$  en agua desionizada. Para hacer



## ***Conclusiones y perspectivas***

posible la cuantificación de concentraciones más pequeñas mediante espectroscopía UV-Vis puede emplearse un volumen inicial mayor de la muestra para aumentar el factor de preconcentración.

La extracción y preconcentración de los fármacos no se ve afectada de manera importante por la presencia de interferentes en mezcla reportados en agua sintética residual (relación molar 1:2), sin embargo, al evaluar concentraciones reales la extracción disminuye considerablemente afectando la preconcentración. Para facilitar la determinación de los fármacos en espectroscopía UV-Vis puede realizarse un pretratamiento de las disoluciones empleando solo la fibra de PS sin extractante a pH ácidos, de esta manera los fármacos no serán retenidos y se disminuirá el efecto de interferentes en la preconcentración. La polisulfona es empleada en procesos de filtración de agua, por lo que el uso de las fibras para eliminar interferentes en las muestras es factible.

Se utilizó como alternativa el análisis en HPLC para losartán, evaluando la preconcentración en muestras dopadas. En este procedimiento se logró preconcentrar hasta 100 veces el fármaco retenido. Empleando esta técnica es posible aumentar aún más el factor de preconcentración al disminuir el volumen de reconstitución, además también puede emplearse para evaluar el efecto de otros fármacos en la extracción y preconcentración.

Estudios preliminares con enalapril en HPLC mostraron que, debido a su polaridad y a la naturaleza de la columna y solvente empleados, el fármaco se eluye con rapidez por lo que, para cuantificar enalapril mediante HPLC es necesario ajustar las condiciones ya sea empleando otro tipo de columna, solvente o incluyendo un compuesto que al interactuar con el enalapril modifique su polaridad. También es posible emplear otra técnica como electroforesis capilar o técnicas electroquímicas para facilitar cuantificación junto con el uso de las fibras de PS-A336.

Finalmente, es necesario corroborar los análisis y realizar la validación del método empleando estándares de los fármacos.

# **6. REFERENCIAS**

**Desarrollo y Evaluación de Nanofibras de Polisulfona-Aliquat 336 para la Preconcentración de  
Fármacos Antihipertensivos**

- [1] López Tapia, J.D. (2015) *Urgencias. Conceptos esenciales*. México: Editorial Alfil, pp. 39-40.
- [2] Salguero Bodes, R., Jurado Román, A., Martín Asenjo, R. (2016) *Manual CTO de Medicina y Cirugía*. (Segunda ed.) México: Grupo CTO, pp. 230-240.
- [3] Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). [En línea] Julio 15, 2017; <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201707/203>. Consultado el 10 de abril del 2020.
- [4] Organización Mundial de la Salud (OMS). [En línea] 2017; <https://www.who.int/data/gho/data/indicators>. Consultado el 10 de abril del 2020.
- [5] Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). [En línea] 2018; <https://ensanut.insp.mx/>. Consultado el 10 de abril del 2020.
- [6] Jarari, N., Rao, N., Peela, J.R., Ellafi, K.A., Shakila, S., Said, A.R., Nelapalli, N.K., Min, Y., Tun, K.D., Jamallulail, S.I., Rawal, A.K. (2015) A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clinical Hypertension*, 22(1).
- [7] Ishida, T., Oh, A., Hiroi, S., Shimasaki, Y., Tsuchihashi, T. (2018). Current prescription status of antihypertensive drugs in Japanese patients with hypertension: Analysis by type of comorbidities. *Clinical and Experimental Hypertension*, 41(3), pp.203-210.
- [8] Jeong, S.M., Kim, S., Wook Shin, D., Han, K., Hyun Park, S., Hyuk Kim, S., Kim, Y.H., Kwon, Y.C. (2020) Persistence and adherence to antihypertensive drugs in newly treated hypertensive patients according to initial prescription. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- [9] Alba-Leonel, A., Carvajal, A., Fierro, I., Castillo-Nájera, F., Campos-Ramos, O., Villa-Romero, A., Molina-Guarneros, J. (2016). Prescription patterns of antihypertensives in a community health centre in Mexico City: a drug utilization study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 30(3), pp.276-281.
- [10] Park, C., Wang, G., Durthaler, J.M., Fang, J. (2017) Cost-effectiveness analyses of antihypertensive medicines: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*, 53(6), pp. S131-S142.
- [11] Sharma, J.K., Parmar, S.P., Trivedi, H.R. (2018) A study of prescribing pattern of antihypertensive drugs in hypertensive patients with co morbid diabetes in a tertiary care teaching hospital. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 7(3), pp.375-380.

## Referencias

- [12] Alkaabi, M.S., Rabbani, S.A., Rao, P.G., Ali, S.R. (2019) Prescription pattern of antihypertensive drugs: an experience from a secondary care hospital in the United Arab Emirates. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 8(2), pp.92-100.
- [13] Muszalska, I., Sobczak, A., Dołhań, A., Jelińska, A. (2014) Analysis of sartans: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(1), pp.2-28.
- [14] Lemke, T.L., Williams, D.A. (2013) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. (Séptima ed.) Lippincott Williams and Wilkins, pp. 751-764.
- [15] Al-Majed, A.R.A., Assiri, E., Khalil, N.Y., Abdel-Aziz, H.A. (2015) Losartan: comprehensive profile. En *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Academic Press, vol. 40, pp. 159-194.
- [16] Dowd, F.J., Johnson, B., Mariotti, A. (2016) *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry-E-Book*. Elsevier Health Sciences, pp.33-348.
- [17] Loftsson, T., Thorisdottir, S., Fridriksdottir, H., Stefansson, E. (2010) Enalaprilat and enalapril maleate eyedrops lower intraocular pressure in rabbits. *Acta Ophthalmologica*, 88(3), pp.337-341.
- [18] Enna, S.J., Bylund, D.B. (2008) *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier, pp 5427-5432.
- [19] Matsuo, H., Sakamoto, H., Arizono, K., Shinohara, R. (2011) Behavior of pharmaceuticals in waste water treatment plant in Japan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87(1), pp.31-35.
- [20] Gurke, R., Rößler, M., Marx, C., Diamond, S., Schubert, S., Oertel, R., Fauler, J. (2015) Occurrence and removal of frequently prescribed pharmaceuticals and corresponding metabolites in wastewater of a sewage treatment plant. *Science of the Total Environment*, 532, pp.762-770.
- [21] Kot-Wasik, A., Jakimska, A., Śliwka-Kaszyńska, M. (2016) Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants. *Environmental Monitoring and Assessment*, 188(12), p.661.
- [22] Botero-Coy, A.M., Martínez-Pachón, D., Boix, C., Rincón, R.J., Castillo, N., Arias-Marín, L.P., Manrique-Losada, L., Torres-Palma, R., Moncayo-Lasso, A., Hernández, F. (2018) An investigation into the occurrence and removal of pharmaceuticals in Colombian wastewater. *Science of the Total Environment*, 642, pp.842-853.

- [23] Mezzelani, M., Gorbi, S., Regoli, F. (2018) Pharmaceuticals in the aquatic environments: evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Marine Environmental Research*, 140, pp.41-60.
- [24] Bayer, A., Asner, R., Schüssler, W., Kopf, W., Weiß, K., Sengl, M. Letzel, M. (2014) Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(18), pp.10830-10839.
- [25] Moreno-González, R., Rodríguez-Mozaz, S., Gros, M., Barceló, D., León, V.M. (2015) Seasonal distribution of pharmaceuticals in marine water and sediment from a mediterranean coastal lagoon (SE Spain). *Environmental Research*, 138, pp.326-344.
- [26] Osorio, V., Larrañaga, A., Aceña, J., Pérez, S., Barceló, D. (2016) Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. *Science of the Total Environment*, 540, pp.267-277.
- [27] Cantwell, M.G., Katz, D.R., Sullivan, J.C., Shapley, D., Lipscomb, J., Epstein, J., Juhl, A.R., Knudson, C., O'Mullan, G.D. (2018) Spatial patterns of pharmaceuticals and wastewater tracers in the Hudson River Estuary. *Water Research*, 137, pp.335-343.
- [28] Castro, G., Carpinteiro, I., Rodríguez, I., Cela, R. (2018) Determination of cardiovascular drugs in sewage sludge by matrix solid-phase dispersion and ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(26), pp.6807-6817.
- [29] Cortez, F.S., da Silva Souza, L., Guimarães, L.L., Almeida, J.E., Pusceddu, F.H., Maranhão, L.A., Mota, L.G., Nobre, C.R., Moreno, B.B., de Souza Abessa, D.M., Cesar, A. (2018) Ecotoxicological effects of losartan on the brown mussel *Perna perna* and its occurrence in seawater from Santos Bay (Brazil). *Science of the Total Environment*, 637, pp.1363-1371.
- [30] Ashfaq, M., Li, Y., Rehman, M.S.U., Zubair, M., Mustafa, G., Nazar, M.F., Yu, C.P., Sun, Q. (2019) Occurrence, spatial variation and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in urban wastewater, canal surface water, and their sediments: A case study of Lahore, Pakistan. *Science of the Total Environment*, 688, pp.653-663.
- [31] Castro, G., Rodríguez, I., Ramil, M., Cela, R. (2019) Selective determination of sartan drugs in environmental water samples by mixed-mode solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chemosphere*, 224, pp.562-571.

## Referencias

- [32] Miossec, C., Lancelleur, L., Monperrus, M. (2019) Multi-residue analysis of 44 pharmaceutical compounds in environmental water samples by solid-phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 42(10), pp.1853-1866.
- [33] Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman Jr, C.U., Mohan, D. (2019) Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chemical Reviews*, 119(6), pp.3510-3673.
- [34] Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J. y Rodriguez-Pinzón, M. (2019) Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management*, 237, pp.408-423.
- [35] Riva, F., Zuccato, E., Castiglioni, S. (2015) Prioritization and analysis of pharmaceuticals for human use contaminating the aquatic ecosystem in Italy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 106, pp.71-78.
- [36] Castiglioni, S., Davoli, E., Riva, F., Palmiotto, M., Camporini, P., Manenti, A., Zuccato, E. (2018) Mass balance of emerging contaminants in the water cycle of a highly urbanized and industrialized area of Italy. *Water Research*, 131, pp.287-298.
- [37] Al-Qaim, F.F., Abdullah, M.P., Othman, M.R., Mussa, Z.H., Zakaria, Z., Latip, J., Afiq, W.M. (2015) Investigation of the environmental transport of human pharmaceuticals to surface water: A case study of persistence of pharmaceuticals in effluent of sewage treatment plants and hospitals in Malaysia. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26(6), pp.1124-1135.
- [38] Oliveira, T.S., Murphy, M., Mendola, N., Wong, V., Carlson, D., Waring, L. (2015) Characterization of pharmaceuticals and personal care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. *Science of the Total Environment*, 518, pp.459-478.
- [39] Stankiewicz, A., Giebułtowicz, J., Stankiewicz, U., Wroczyński, P., Nałęcz-Jawecki, G. (2015) Determination of selected cardiovascular active compounds in environmental aquatic samples—Methods and results, a review of global publications from the last 10 years. *Chemosphere*, 138, pp.642-656.
- [40] Chiarello, M., Minetto, L., Della Giustina, S.V., Beal, L.L., Moura, S. (2016) Popular pharmaceutical residues in hospital wastewater: quantification and qualification of degradation products by mass spectroscopy after treatment with membrane bioreactor. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(16), pp.16079-16089.

- [41] Fantuzzi, G., Aggazzotti, G., Righi, E., Predieri, G., Castiglioni, S., Riva, F., Zuccato, E. (2018) Illicit drugs and pharmaceuticals in swimming pool waters. *Science of the Total Environment*, 635, pp.956-963.
- [42] Lesser, L.E., Mora, A., Moreau, C., Mahlknecht, J., Hernández-Antonio, A., Ramírez, A.I., Barrios-Piña, H. (2018) Survey of 218 organic contaminants in groundwater derived from the world's largest untreated wastewater irrigation system: Mezquital Valley, Mexico. *Chemosphere*, 198, pp.510-521.
- [43] Mhuka, V., Dube, S., Nindi, M.M. (2020) Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in wastewater and receiving waters in South Africa using LC-Orbitrap™ MS. *Emerging Contaminants*, 6, pp.250-258.
- [44] Zhang, M., Wei, F., Zhang, Y.F., Nie, J., Feng, Y.Q. (2006) Novel polymer monolith microextraction using a poly (methacrylic acid-ethylene glycol dimethacrylate) monolith and its application to simultaneous analysis of several angiotensin II receptor antagonists in human urine by capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1102(1-2), pp.294-301.
- [45] Farnoudian-Habibi, A., Kangari, S., Massoumi, B., Jaymand, M. (2015) Determination of losartan potassium in the presence of hydrochlorothiazide via a combination of magnetic solid phase extraction and fluorometry techniques in urine samples. *RSC Advances*, 5(124), pp.102895-102903.
- [46] Pebdani, A.A., Dadfarnia, S., Shabani, A.M.H., Khodadoust, S. (2016) Application of modified stir bar with nickel: zinc sulphide nanoparticles loaded on activated carbon as a sorbent for preconcentration of losartan and valsartan and their determination by high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1437, pp.15-24.
- [47] Asiabi, H., Yamini, Y., Shamsayei, M., Mehraban, J.A. (2018) A nanocomposite prepared from a polypyrrole deep eutectic solvent and coated onto the inner surface of a steel capillary for electrochemically controlled microextraction of acidic drugs such as losartan. *Microchimica Acta*, 185(3), p.169.
- [48] Babarahimi, V., Talebpour, Z., Haghghi, F., Adib, N., Vahidi, H. (2018) Validated determination of losartan and valsartan in human plasma by stir bar sorptive extraction based on acrylate monolithic polymer, liquid chromatographic analysis and experimental design methodology. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 153, pp.204-213.
- [49] Farajzadeh, M.A., Yadeghari, A., Abbaspour, M. (2019) Dispersive Solid Phase Extraction Using Magnetic Nanoparticles Performed in a Narrow-Bored Tube for



## Referencias

- Extraction of Atorvastatin, Losartan, and Valsartan in Plasma. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(1), p.138.
- [50] Gholami, H., Ghaedi, M., Ostovan, A., Arabi, M., Bagheri, A.R. (2019) Preparation of hollow porous molecularly imprinted and aluminum (III) doped silica nanospheres for extraction of the drugs valsartan and losartan prior to their quantitation by HPLC. *Microchimica Acta*, 186(11), p.702.
- [51] Heidari, H., Limouei-Khosrowshahi, B. (2019) Magnetic solid phase extraction with carbon-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles coupled to HPLC-UV for the simultaneous determination of losartan, carvedilol, and amlodipine besylate in plasma samples. *Journal of Chromatography B*, 1114, pp.24-30.
- [52] Bagheri, A.R., Ghaedi, M. (2020) Green preparation of dual-template chitosan-based magnetic water-compatible molecularly imprinted biopolymer. *Carbohydrate Polymers*, p.116102.
- [53] Lim, C.T. (2017) Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in Polymer Science*, 70, pp.1-17.
- [54] Barhoum, A., Pal, K., Rahier, H., Uludag, H., Kim, I.S., Bechelany, M. (2019) Nanofibers as new-generation materials: From spinning and nano-spinning fabrication techniques to emerging applications. *Applied Materials Today*, 17, pp.1-35.
- [55] Patil, J.V., Mali, S.S., Kamble, A.S., Hong, C.K., Kim, J.H., Patil, P.S. (2017) Electrospinning: A versatile technique for making of 1D growth of nanostructured nanofibers and its applications: An experimental approach. *Applied Surface Science*, 423, pp.641-674.
- [56] Háková, M., Havlíková, L.C., Solich, P., Švec, F., Šatínský, D. (2019) Electrospun nanofiber polymers as extraction phases in analytical chemistry—The advances of the last decade. *Trends in Analytical Chemistry*, 110, pp.81-96.
- [57] Daristotle, J.L., Behrens, A.M., Sandler, A.D., Kofinas, P. (2016) A review of the fundamental principles and applications of solution blow spinning. *Applied Materials & Interfaces*, 8(51), pp.34951-34963.
- [58] Stojanovska, E., Canbay, E., Pampal, E.S., Calisir, M.D., Agma, O., Polat, Y., Simsek, R., Gundogdu, N.S., Akgul, Y., Kilic, A. (2016) A review on non-electro nanofibre spinning techniques. *RSC Advances*, 6(87), pp.83783-83801.
- [59] Háková, M., Havlíková, L.C., Chvojka, J., Solich, P., Šatínský, D. (2018a) An on-line coupling of nanofibrous extraction with column-switching high performance liquid



- chromatography—A case study on the determination of bisphenol A in environmental water samples. *Talanta*, 178, pp.141-146.
- [60] Ifegwu, O.C., Anyakora, C., Chigome, S., Torto, N. (2015) Electrospun nanofiber sorbents for the pre-concentration of urinary 1-hydroxypyrene. *Journal of Analytical Science and Technology*, 6(1), pp.1-10.
- [61] Bagheri, H., Khanipour, P., Asgari, S. (2016) Magnetic field assisted  $\mu$ -solid phase extraction of anti-inflammatory and loop diuretic drugs by modified polybutylene terephthalate nanofibers. *Analytica Chimica Acta*, 934, pp.88-97.
- [62] Arabsorkhi, B., Sereshti, H. (2018) Determination of tetracycline and cefotaxime residues in honey by micro-solid phase extraction based on electrospun nanofibers coupled with HPLC. *Microchemical Journal*, 140, pp.241-247.
- [63] Feizbakhsh, A., Ehteshami, S. (2017) Modified magnetic nanoparticles as a novel sorbent for dispersive magnetic solid-phase extraction of triazine herbicides in aqueous media. *Journal of AOAC International*, 100(1), pp.198-205.
- [64] Chen, R., Yang, Y., Wang, N., Hao, L., Li, L., Guo, X., Zhang, J., Hu, Y., Shen, W. (2015) Application of packed porous nanofibers—Solid-phase extraction for the detection of sulfonamide residues from environmental water samples by ultra high performance liquid chromatography with mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 38(5), pp.749-756.
- [65] Moein, M.M., Javanbakht, M., Karimi, M., Akbari-adergani, B. (2015) Fabrication of a novel electrospun molecularly imprinted nanomembrane coupled with high-performance liquid chromatography for the selective separation and determination of acesulfame. *Journal of Separation Science*, 38(8), pp.1372-1379.
- [66] Asiabi, M., Mehdinia, A., Jabbari, A. (2017) Electrospun biocompatible Chitosan/MIL-101 (Fe) composite nanofibers for solid-phase extraction of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in whole blood samples using Box-Behnken experimental design. *Journal of Chromatography A*, 1479, pp.71-80.
- [67] Cao, W., Yang, B., Qi, F., Qian, L., Li, J., Lu, L., Xu, Q. (2017) Simple and sensitive determination of atrazine and its toxic metabolites in environmental water by carboxyl modified polyacrylonitrile nanofibers mat-based solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-diode array detection. *Journal of Chromatography A*, 1491, pp.16-26.
- [68] Chu, L., Zheng, S., Qu, B., Geng, S., Kang, X. (2017) Detection of  $\beta$ -agonists in pork tissue with novel electrospun nanofibers-based solid-phase extraction followed ultra-

## Referencias

- high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 227, pp.315-321.
- [69] Háková, M., Raabová, H., Havlíková, L.C., Chocholouš, P., Chvojka, J., Šatínský, D. (2018b) Testing of nylon 6 nanofibers with different surface densities as sorbents for solid phase extraction and their selectivity comparison with commercial sorbent. *Talanta*, 181, pp.326-332.
- [70] Háková, M., Havlíková, L.C., Chvojka, J., Erben, J., Solich, P., Švec, F., Šatínský, D. (2018c) A comparison study of nanofiber, microfiber, and new composite nano/microfiber polymers used as sorbents for on-line solid phase extraction in chromatography system. *Analytica Chimica Acta*, 1023, pp.44-52.
- [71] Esfandiarnajad, R., Sereshti, H., Farahani, A. (2019) Polyaniline immobilized on polycaprolactam nanofibers as a sorbent in electrochemically controlled solid-phase microextraction coupled with HPLC for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human blood plasma. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(16), pp.3631-3640.
- [72] Serbanescu, O.S., Voicu, S.I., Thakur, V.K. (2020) Polysulfone functionalized membranes: Properties and challenges. *Materials Today Chemistry*, 17, p.100302.
- [73] Mashayekhi, F., Hazrati, H., Shayegan, J. (2018) Fouling control mechanism by optimum ozone addition in submerged membrane bioreactors treating synthetic wastewater. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(6), pp.7294-7301.
- [74] Bakaraki, N., Chormey, D.S., Bakirdere, S., Engin, G.O. (2016) Development of a sensitive liquid-liquid extraction method for the determination of N-butyryl-L-homoserine lactone produced in a submerged membrane bioreactor by gas chromatography mass spectrometry and deuterated anthracene as the internal standard. *Analytical Methods*, 8(12), pp.2660-2665.
- [75] Zhang, D., Trzcinski, A.P., Kunacheva, C., Stuckey, D.C., Liu, Y., Tan, S.K., Ng, W.J. (2016) Characterization of soluble microbial products (SMPs) in a membrane bioreactor (MBR) treating synthetic wastewater containing pharmaceutical compounds. *Water Research*, 102, pp.594-606.
- [76] Kim, D.I., Kim, J., Shon, H.K., Hong, S. (2015) Pressure retarded osmosis (PRO) for integrating seawater desalination and wastewater reclamation: energy consumption and fouling. *Journal of Membrane Science*, 483, pp.34-41.
- [77] Tosco, P., Rolando, B., Fruttero, R., Henchoz, Y., Martel, S., Carrupt, P.A., Gasco, A. (2008) Physicochemical profiling of sartans: a detailed study of ionization constants and distribution coefficients. *Helvetica Chimica Acta*, 91(3), pp.468-482.

- [78] Karim, M.R., Aijaz, M.O., Alharth, N.H., Alharbi, H.F., Al-Mubaddel, F.S., Awual, M.R. (2019) Composite nanofibers membranes of poly (vinyl alcohol)/chitosan for selective lead (II) and cadmium (II) ions removal from wastewater. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 169, pp.479-486.
- [79] Khayyun, T.S., Mseer, A.H. (2019) Comparison of the experimental results with the Langmuir and Freundlich models for copper removal on limestone adsorbent. *Applied Water Science*, 9(8), p.170.
- [80] Llorca, M., Schirinzi, G., Martínez, M., Barceló, D., Farré, M. (2018) Adsorption of perfluoroalkyl substances on microplastics under environmental conditions. *Environmental Pollution*, 235, pp.680-691.
- [81] Haque, J., Srivastava, V., Verma, C., Lgaz, H., Salghi, R., Quraishi, M.A. (2017) N-Methyl-N, N, N-trioctylammonium chloride as a novel and green corrosion inhibitor for mild steel in an acid chloride medium: electrochemical, DFT and MD studies. *New Journal of Chemistry*, 41(22), pp.13647-13662.