

# Recuperación de antiinflamatorios y antihistamínicos empleando componentes naturales mediante la técnica de extracción líquido-líquido.

## Parte II: Antiinflamatorios.

Campos Magallanes Lucía<sup>1</sup>, Moreno Soria Leonardo Daniel<sup>1</sup>, Piñón Ortega Genaro<sup>1</sup>, Reyes de la Cruz Fryda Itzel del Carmen<sup>1</sup>, González Muñoz María del Pilar<sup>1</sup>, Razo Lazcano Teresa Alejandra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Química, sede Pueblito de Rocha, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Cerro de la Venada s/N, C.P. 36040, Guanajuato, Guanajuato, México.  
teresarazo@ugto.mx, gomupi@ugto.mx<sup>1</sup>

## Resumen

Por medio de la técnica de Extracción Líquido-Líquido (ELL) se realizó la separación de diclofenaco, DCF, presente en medio acuoso utilizando como extractante aceite de soya comercial. El DCF es uno de los contaminantes emergentes detectados recientemente en aguas residuales. Diversas variables fueron estudiadas para encontrar el mejor sistema de extracción tal como el valor de pH, la naturaleza de la fase de desextracción y los tiempos de agitación. La técnica de ELL comprende al menos tres partes, la extracción, la separación y la desextracción. Se encontró una extracción completa del fármaco bajo las condiciones de fase acuosa a pH 5 y tiempo de agitación de 10 min. En la desextracción los mejores resultados fueron al emplear  $\text{NaHCO}_3$  0.1 M con tiempos de agitación mayores a 20 min. Como técnica analítica para determinar las concentraciones del fármaco en cada experimento se empleó la Espectroscopía Ultravioleta-Visible.

**Palabras clave:** Diclofenaco, Extracción Líquido-Líquido, Aguas Residuales, Aceite de soya, Desextracción.

## Introducción

En la investigación de los contaminantes emergentes detectados recientemente, la clasificación de aquellos compuestos basados en especies orgánicas ha adquirido gran importancia con respecto a su efecto en el medio ambiente, tal es el caso de los fármacos que persisten y se identifican en medios acuosos [1]. Los medicamentos de tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se presentan ampliamente en los efluentes debido a su consumo elevado. Se detectan en aguas superficiales (río, lago, mar, océano), aguas subterráneas, aguas residuales (municipales, industriales, hospitalarias), suelos, sedimentos, agua potable, nieve y glaciares antárticos [2]. Dentro de este grupo de fármacos de los AINEs, el diclofenaco (DCF) (Figura 1) es uno de los más consumidos en el mundo [3].

El diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético, es un agente analgésico, antiinflamatorio y no esteroideo recomendado para su uso en la artritis reumatoide, enfermedad articular degenerativa, espondilitis anquilosante y afecciones afines, y en el tratamiento del dolor resultante de cirugía menor, trauma y dismenorrea [4], con un uso global anual que alcanza hasta 940 toneladas [2]. Se distribuye comercialmente bajo distintos nombres y presentaciones, sea en tabletas o en gel para el tratamiento de traumatismos moderados, así puede encontrarse como Voltarén, Voltarol, Voldal, Voveran u Orthophen [5].

El diclofenaco sódico es un polvo cristalino inodoro, de color blanco a blanquecino, ligeramente higroscópico que presenta un peso molecular de 318.13 g/mol [6] y un punto de fusión de 285°C [7]. También se describe con los siguientes nombres químicos: 1) Sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil) amino] bencenoacético, 2) Sal sódica del ácido [0-(2,6-dicloroanilino) fenil] acético y 3) acetato de [0-(2,6-diclorofenil) amino] fenil] sodio [4]. El pka del diclofenaco sódico en agua es 4.15 y presenta una solubilidad de 50 mg/ml [4, 8].

Se han detectado concentraciones significativas (hasta 20  $\mu\text{g/l}$ ) de diclofenaco en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales en África y Europa [1]. Además, un estudio realizado en los cuerpos de agua alrededor de la región de Moscú reveló la presencia del compuesto farmacéutico en aguas residuales tratadas

en una concentración entre 153,8 y 750 ng/l [9]. A su vez, se revelaron cambios estacionales en el nivel de diclofenaco durante el tratamiento de aguas residuales: sus concentraciones promedio en verano e invierno fueron 335 y 510–550 ng/l, respectivamente [10]. También se ha observado DCF en una concentración de hasta 270,0 ng/l en aguas superficiales de San Petersburgo, la región de Leningrado y la República de Carelia [11].

En México, ha sido encontrado en efluentes de Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTAR), en estados como Morelos en concentraciones de 258–1398 ng/L [12], y en Chihuahua con concentraciones de 160 ng/l [13].

Los daños que causa el DCF se presentan cuando su concentración es mayor a 1 µg/l, en animales puede causar efectos crónicos, como en la trucha que causa lesiones renales o alteraciones en las escamas, y en el buitre en el que causa efectos tóxicos letales aun cuando se han detectado concentraciones de DCF en agua superficial (0.5 µg/l) [2, 14] mientras que en los humanos causa tumores en la tiroides y cambios hemodinámicos [15].

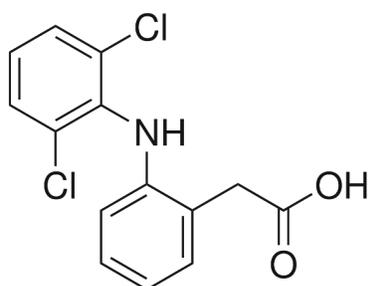


Figura 1. Estructura química del diclofenaco. (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

Generalmente las PTAR son incapaces de eliminar el diclofenaco en su totalidad (de 21 a 40% de eliminación) con las técnicas tradicionales que actualmente emplean, por lo que ha surgido el interés en buscar alternativas para eliminar este tipo de fármacos [2]. Una de las técnicas estudiadas para la separación de fármacos de medios acuosos es la extracción líquido-líquido (ELL). Esta técnica se basa en las solubilidades relativas en dos líquidos inmiscibles diferentes, generalmente agua (polar) y un solvente orgánico (no polar), para la transferencia de un compuesto de un medio a otro [8].

La técnica de ELL comprende básicamente tres etapas: a) Establecimiento de un contacto íntimo entre la mezcla (la fase que contiene el o los solutos, generalmente acuosa) y el disolvente (generalmente fase orgánica) al cual se quiere transferir el soluto de interés. b) Separación de las dos fases resultantes una vez que se ha alcanzado el equilibrio entre ambas. c) Desextracción del disolvente de cada fase con el propósito de transferir el soluto hacia una nueva fase acuosa distinta a la utilizada inicialmente y reutilizar la fase orgánica para procesos posteriores [15].

La velocidad global que alcanza el proceso de extracción líquido-líquido depende de dos etapas: velocidad de formación de las especies a extraer y la velocidad de transferencia de éstas de una fase a la otra [15].

En los procesos de extracción líquido-líquido generalmente la fase orgánica, o disolvente, debe tener ciertas características para realizar una buena extracción, tales características tienen relación con: la solubilidad, la inmiscibilidad, la densidad, la viscosidad. Generalmente, en la ELL suelen usarse disolventes orgánicos volátiles como lo son los hidrocarburos, alcoholes, glicoles, éteres, ésteres y cetonas, ya que satisfacen los aspectos económicos, pero suelen ser inflamables, tóxicos o no biodegradables [4, 15]. Debido a esto, en este trabajo se propone el aceite de soya comercial, como un buen disolvente ya que en comparación con los disolventes anteriormente mencionados este genera una menor contaminación.

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos en la separación de diclofenaco de un medio acuoso hacia la fase orgánica compuesta por aceite de soya utilizando la técnica de extracción líquido-líquido, evaluando la efectividad del sistema modificando variables como el pH de la fase acuosa, la naturaleza de la fase de desextracción y los tiempos de extracción y desextracción.

## Metodología

Se realizaron distintas pruebas en las que se varió la composición de la fase acuosa para cada una, evaluando su efectividad en el sistema de extracción por medio de la Espectroscopía UV/Visible. También se utilizó el potenciómetro para determinar el pH de cada fase acuosa, tanto inicial como final.

La fase acuosa fue preparada a partir de una disolución de diclofenaco de 50 mg/l aforada con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.1 M ajustado a diferentes valores de pH (4.5 a 8.5). La fase orgánica consistió en todos los casos de aceite de soya.

Se pusieron en contacto volúmenes iguales de fase acuosa y fase orgánica, y permanecieron en agitación por 1 hora. Posteriormente se realizó la separación de las fases. A las fases acuosas separadas, FAE (fase acuosa de extracción), se les midió el valor de pH y se les cuantificó el fármaco mediante la técnica de Espectroscopía UV/Visible, para calcular posteriormente el rendimiento de extracción mediante la relación:

$$\% \text{Extracción} = \frac{[\text{ppm}]_{FA_{inicial}} - [\text{ppm}]_{FA_{final}}}{[\text{ppm}]_{FA_{inicial}}}$$

Ecuación 1.

$[\text{ppm}]_{FA_{inicial}}$  = concentración inicial de fármaco en fase acuosa, antes de extracción

$[\text{ppm}]_{FA_{final}}$  = concentración final de fármaco en fase acuosa, después de extracción

La segunda parte de la experimentación trató del estudio de la cinética de extracción, para observar la variación en el rendimiento de extracción con el tiempo, se dispusieron en el sistema de extracción volúmenes iguales de fase acuosa (DCF 50 mg/l) y fase orgánica (aceite de soya) en agitación variando el tiempo (15 s – 60 min).

Finalmente se realizó la desextracción, colocando volúmenes iguales de fase orgánica cargada con fármaco y de fase acuosa de desextracción. Se utilizó como fase acuosa de desextracción tanto bicarbonato de sodio (0.1, 0.01 y 0.001 M) como hidróxido de sodio (0.001 y 0.0001 M). El sistema se dejó 1 hora en agitación y posteriormente fueron separadas las fases para el análisis mediante la técnica de Espectroscopía UV/Vis de la fase acuosa de desextracción (FAD).

En seguida se comparó el rendimiento de desextracción en distintas muestras modificando el tiempo de contacto de las fases (10 s – 60 min) y se calculó el rendimiento de desextracción con la ecuación 2.

$$\% \text{Desextracción} = \frac{[\text{ppm}]_{FO_{inicial}} - [\text{ppm}]_{FO_{final}}}{[\text{ppm}]_{FO_{inicial}}}$$

Ecuación 2.

$[\text{ppm}]_{FO_{inicial}}$  = concentración inicial de fármaco en fase orgánica

$[\text{ppm}]_{FO_{final}}$  = concentración final de fármaco en fase orgánica

## Resultados y discusión

La siguiente sección aborda los resultados obtenidos en los experimentos realizados. Así, se analiza la extracción de DCF al modificar el pH de la fase acuosa del sistema y se muestra la cinética de extracción. A su vez, se exponen las condiciones óptimas encontradas para la desextracción del mismo fármaco y el tiempo de contacto de las fases.

### Influencia del valor de pH

En el estudio del efecto del pH en la transferencia de DCF, se encontró que el porcentaje de extracción disminuye al aumentar el pH del sistema, encontrándose el mayor porcentaje de extracción (aproximadamente 99.99 %) para los valores en el rango de pH de 4.7 a 5.5. En la Figura 2 se observa dicha relación. Así, se eligió el valor de pH 5 como el óptimo para llevar a cabo el proceso de extracción debido a las condiciones encontradas en efluentes acuosos naturales en donde los valores de pH rondan en el intervalo de 5 a 8 [14].

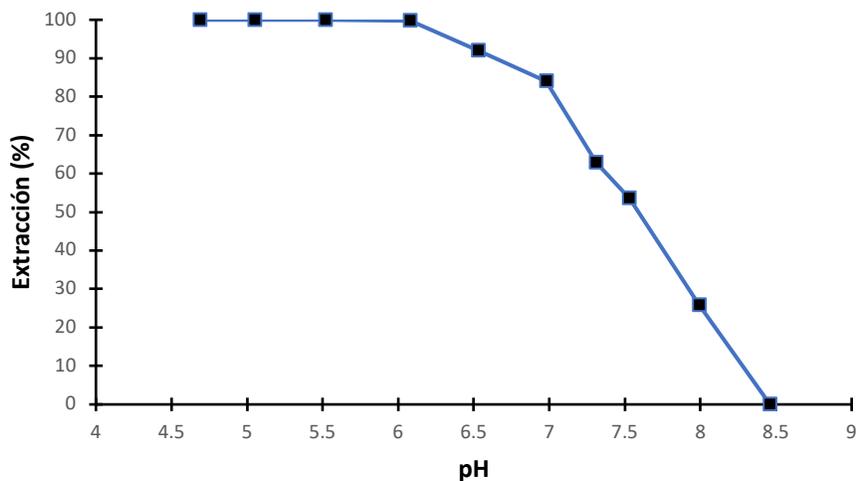


Figura 1 Rendimiento de extracción de DCF en función del pH. Fase orgánica: aceite de soya, Fase acuosa: DCF 50 mg/l en  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a diferentes valores de pH. Tiempo de agitación: 60 min.

Para explicar este comportamiento observado anteriormente, es necesario analizar las posibles especies que se forman en el medio acuoso a los diferentes valores de pH. Dado el valor de la constante de disociación del diclofenaco,  $\text{p}K_a$  4.15, este presenta dos especies con respecto al pH del medio en que se encuentre. En la Figura 3 se observa que a valores de pH inferiores a 4.15 predomina la especie neutra, favoreciéndose su transferencia hacia fase orgánica, y a valores de pH superiores predomina la especie aniónica, evitando su extracción hacia dicha fase [6]. Observándose el diagrama de la Figura 3, se puede apreciar que aún a pH 5 la especie predominante del DCF es neutra, lo que demuestra la efectividad en la transferencia a este pH.

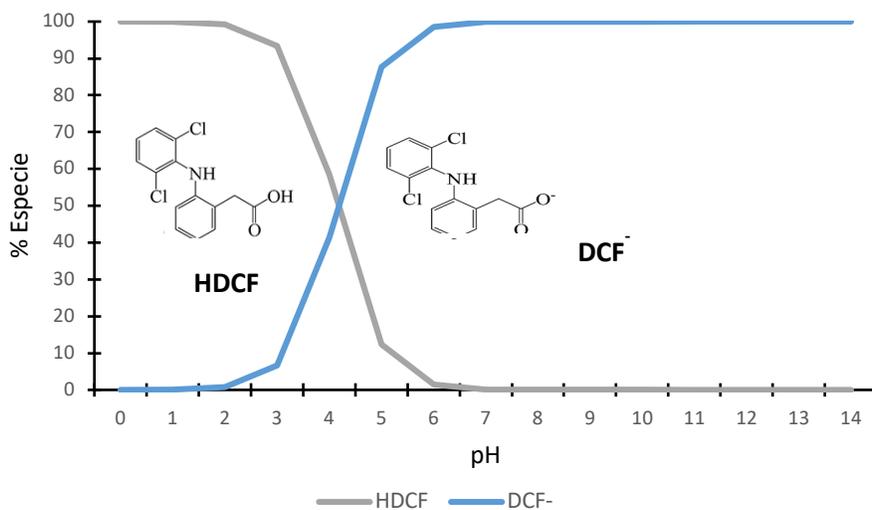


Figura 2 Diagrama de distribución de especies DCF [6].

#### Influencia de la naturaleza de la fase de desextracción.

Para la etapa de desextracción se evaluó la naturaleza de la fase acuosa de despojo,  $\text{NaHCO}_3$  ó  $\text{NaOH}$ . Se utilizaron dichos compuestos debido a que por sus propiedades alcalinas permiten la ruptura del solvato

formado entre el DCF y el aceite de soya en el proceso de extracción, provocando la formación de la especie iónica del fármaco y evitando de esta manera su regreso hacia fase orgánica. En la Tabla 1 y 2 se observan los resultados obtenidos con el  $\text{NaHCO}_3$  y el  $\text{NaOH}$  respectivamente. Se observa que el rendimiento de desextracción disminuye conforme se usan concentraciones menores. Además, se encontró que el mejor rendimiento se obtiene para concentraciones de 0.1 M para  $\text{NaHCO}_3$  y 0.001 M para  $\text{NaOH}$ .

**Tabla 1.** Rendimiento de desextracción de DCF en función de la concentración de  $\text{NaHCO}_3$

$\text{NaHCO}_3$ [M]	%Desextracción
0.1	100
0.01	44.71
0.001	24.37

**Tabla 2.** Rendimiento de la desextracción de DCF en función de la concentración de  $\text{NaOH}$

$\text{NaOH}$ [M]	%Desextracción
0.001	100
0.0001	34.46

Aunque para ambas especies ( $\text{NaOH}$  y  $\text{NaHCO}_3$ ) se observaron desextracciones completas a la concentración de 0.1 M, se eligió como fase acuosa de desextracción el bicarbonato de sodio debido a la naturaleza de su basicidad, pues es más débil y tiene menor efecto adverso para el ambiente comparado con el hidróxido de sodio.

#### Cinética de extracción y desextracción.

El estudio cinético de la extracción del fármaco mostró una tendencia hacia una extracción completa conforme el tiempo de contacto de las fases aumenta. Para un mejor ajuste de los resultados se realizaron pruebas a un tiempo mínimo de 7 s y máximo de 60 minutos. En el menor tiempo se encontró el rendimiento de extracción más bajo registrado (40.22 %) a partir del cual, al aumentar el tiempo de contacto de las fases se observó que el rendimiento aumentó a valores de 99 % como se observa en la Figura 4. Esto demuestra un comportamiento de extracción relativamente rápido en el sistema estudiado.

En la segunda parte, para la cinética de desextracción, una vez encontrada la concentración óptima para la fase acuosa del sistema ( $\text{NaHCO}_3$  0.1M), se estudió el rendimiento comparando el tiempo de contacto de las fases desde 10 s hasta 60 min. Se observó que el porcentaje de desextracción cambió en forma creciente hasta los 20 minutos donde se obtuvo un 99 %. Lo anteriormente mencionado se puede ver ilustrado en la Figura 6.

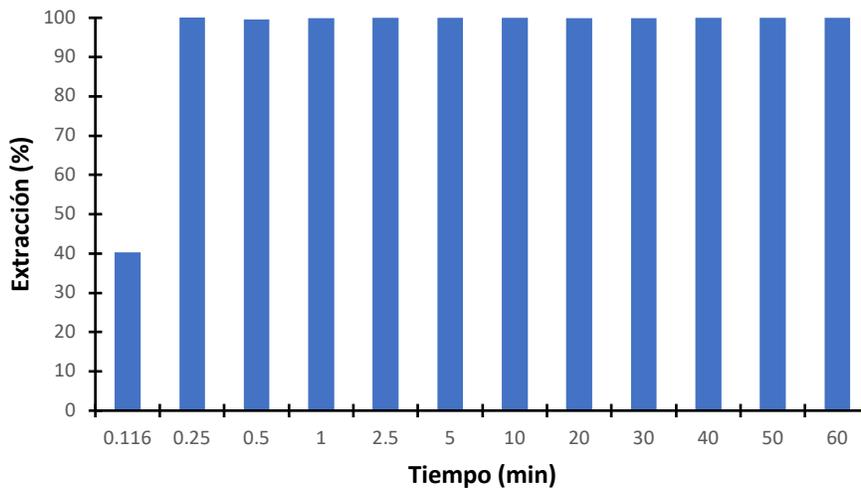


Figura 4. Cinética de extracción de DCF. Fase orgánica: aceite de soya; fase acuosa: DCF (50 mg/l) en  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.1 M pH 5.

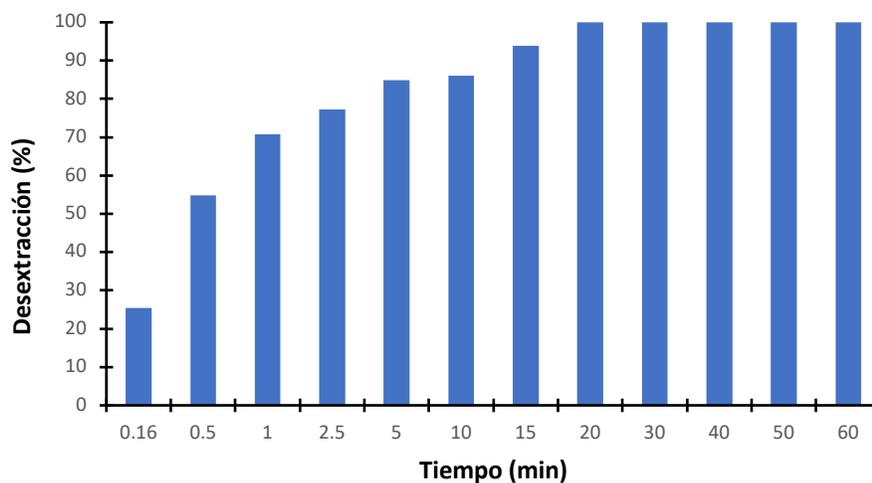


Figura 6. Cinética de desextracción. Fase orgánica: aceite de soya + DCF; fase acuosa de desextracción:  $\text{NaHCO}_3$  0.1 M.

Los resultados obtenidos en la cinética tanto de extracción como de desextracción muestran una transferencia rápida del DCF entre las fases que entran en contacto. Esto permite la aplicación de la técnica estudiada en efluentes para la separación del fármaco en altos porcentajes y cortos periodos de tiempo.

## Conclusiones

La extracción de diclofenaco con aceite de soya se lleva a cabo al establecer condiciones particulares de pH y tiempo. Se encontró que el pH óptimo en el que la extracción de diclofenaco se ve favorecida es 5, como se observó experimentalmente, la extracción del fármaco no se lleva a cabo en medios básicos (pH 8), debido a las propiedades ácido-base del DCF. Por otro lado, en la desextracción la concentración a la cual la fase acuosa extrae con el mayor rendimiento el fármaco de la fase orgánica es a 0.1 M utilizando  $\text{NaHCO}_3$ . Con respecto a la cinética, se encontró el mejor tiempo de extracción tras los 15 s de contacto de fases y de desextracción a partir de los 20 minutos. El tiempo es un factor determinante en la transferencia del fármaco de una fase a otra. El sistema estudiado basado en la extracción con aceite de soya presenta ciertas ventajas en su aplicación, como el bajo costo y la alta disponibilidad del extractante y sus características amigables

con el ambiente comparadas con otros. Además, las condiciones encontradas en este sistema no solamente son aplicables para el caso del diclofenaco, sino para todos los compuestos farmacéuticos pertenecientes al grupo de los antiinflamatorios no esteroides pues comparten propiedades fisicoquímicas semejantes.

## Referencias

- [1] E. A. Tyumina, G. A. Bazhutina, A. d. P. Cartagena Gómez, and I. B. Ivshina, "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Emerging Contaminants," *Microbiology (N Y)*, vol. 89, no. 2, pp. 148–163, Mar. 2020, doi: 10.1134/S0026261720020125.
- [2] M. D. G. de Luna, Murniati, W. Budianta, K. K. P. Rivera, and R. O. Arazo, "Removal of sodium diclofenac from aqueous solution by adsorbents derived from cocoa pod husks," *Journal of Environmental Chemical Engineering*, vol. 5, no. 2, pp. 1465–1474, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.jece.2017.02.018.
- [3] Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., & Gutiérrez, O. D. (2021, diciembre). *Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. Producción + Limpia*, 7(2). Recuperado 21 de julio de 2022, de <http://www.scielo.org.co/pdf/pml/v7n2/v7n2a05.pdf>
- [4] C. M. Adeyeye and P. K. Li, "Diclofenac Sodium," *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, vol. 19, no. C, pp. 123–144, 1990, doi: 10.1016/S0099-5428(08)60366-4
- [5] S. Bae, D. Kim, and W. Lee, "Degradation of diclofenac by pyrite catalyzed Fenton oxidation," *Applied Catalysis B: Environmental*, vol. 134–135, pp. 93–102, May 2013, doi: 10.1016/j.apcatb.2012.12.031.
- [6] Y. Zhang, S.-U. Geißen, and C. Gal, "Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies," *Chemosphere*, vol. 73, no. 8, pp. 1151–1161, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.07.086.
- [7] Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs*. 1980 Jul;20(1):24-48. doi: 10.2165/00003495-198020010-00002. PMID: 6772422.
- [8] ThermoFisher. (2020, 23 diciembre). *FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD DICLOFENACO*. Recuperado 21 de julio de 2022, de <https://www.fishersci.es/store/msds?partNumber=12317163&productDescription=10GR+Diclofenac+sodium%2C+98%25&countryCode=ES&language=es>
- [9] DrugBank. (s. f.). *Diclofenac sodium | DrugBank Online*. Recuperado 20 de julio de 2022, de <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000466>
- [10] José Abraham Rivera-Jaimes, Cristina Postigo, Rosa María Melgoza-Alemán, Jaime Aceña, Damia Barceló, Miren López de Alda. *Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment*. Science of The Total Environment. Volumes 613–614. 2018. Pages 1263-1274. ISSN 0048-9697. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.134>.
- [11] L. G., Bernadac-Villegas. (2019). *Identificación y cuantificación de diclofenaco en aguas residuales de Ciudad Juárez*. Revista Latinoamericana de Recursos Naturales. 15(2), 59–70. <https://www.itson.mx/publicaciones/rlrn/Paginas/Vol15.aspx>
- [12] Hernando Ortega, N. (2017) *Estudio de la eliminación de Diclofenaco en aguas residuales mediante fotocátalisis heterogénea con TiO<sub>2</sub>*. Proyecto Fin de Carrera / Trabajo Fin de Grado, Universidad de Valladolid.
- [13] HELCOM, BASE project 2012–2014: Pilot Activity to Identify Sources and Flow Patterns of Pharmaceuticals in St. Petersburg to the Baltic Sea, 2014.
- [14] Contreras Rivera, D. (2018). *Uso de membranas líquidas emulsionadas para la recuperación de naproxeno*. Universidad de Guanajuato. Guanajuato, Gto.
- [15] Castañeda Juárez, M. (2020). *Remoción de diclofenaco y paracetamol por procesos de oxidación avanzada*. [Tesis doctoral, Universidad Autónoma del Estado de México. Repositorio Institucional de tesis de la UAEM. <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/105682>
- [16] García Fernández, Carlos (2019). *Extracción de tetraciclina de medios acuosos empleando nuevos disolventes*. Proyecto Fin de Carrera / Trabajo Fin de Grado, E.T.S.I. Industriales (UPM).