

## Aceites vegetales como medios de recuperación de antihistamínicos mediante la técnica de extracción líquido-líquido.

Vegetable oils as recovery media for antihistamines by liquid-liquid extraction technique.

Flores Núñez María Elena<sup>1</sup>, García Rincón Milagros<sup>1</sup>, Rocha Romo Cesar Roberto<sup>1</sup>, Rodríguez Núñez Flavio Cesar<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.  
gomupi@ugto.mx <sup>1</sup> teresarazo@ugto.mx <sup>1</sup>

### Resumen

La clorfenamina es un fármaco de la clase de los antihistamínicos de primera generación, que se utiliza para ayudar a aliviar los síntomas de las reacciones alérgicas potenciadas por la liberación de histamina, sin embargo, la clorfenamina también es considerado como un contaminante farmacéutico, ya que, en todo el mundo, se ha observado su presencia en aguas superficiales, dándose a conocer reportes de contaminación cada vez más frecuentes durante los últimos años. En este estudio se presenta una opción para tratar aquellas aguas que fueron contaminadas con CPM mediante el método de extracción líquido-líquido, utilizando aceites vegetales como medio de extracción.

**Palabras clave:** Clorfenamina; Extracción líquido-líquido; Aceite de maíz; Aceite de girasol; Aguas residuales; Extracción; Desextracción; Solubilidad; Disolvente orgánico.

### Introducción

Actualmente, uno de los desafíos de mayor escala a nivel mundial es garantizar la calidad de recursos hídricos, ya que constantemente se vierten a los diferentes ecosistemas acuáticos distintos desechos residuales y productos utilizados día a día para el bienestar del humano. El uso exponencial de este tipo de sustancias ha desencadenado una descarga continua de agentes activos, excipientes y metabolitos al medio ambiente, además de todos los agentes químicos utilizados en la industria farmacéutica, desechados directamente en aguas residuales con nulo control. Cerca del 54% de las aguas residuales en México no son tratadas, por lo que, la gran mayoría se usa para riego agrícola y eso puede afectar gravemente la salud de la población.

La contaminación del agua por Ingredientes Farmacéuticos Activos (API) es un riesgo potencial para el medio ambiente, ya que existe un crecimiento de contaminación de parte de la industria de la salud debido a las crecientes necesidades y usos de los productos farmacéuticos. Entre los APIs detectados, destaca el Maleato de Clorfeniramina (CPM) por su amplia prescripción en México y el mundo. <sup>1</sup>

La CPM es un fármaco de la clase de los antihistamínicos de primera generación, que se utiliza para ayudar a aliviar los síntomas de las reacciones alérgicas potenciadas por la liberación de histamina. Se presenta en forma de polvo cristalino blanco, inodoro y amargo. En la composición de medicamentos, la clorfeniramina se utiliza principalmente en la forma racémica (maleato de clorfeniramina). Al ser ingerido, el cuerpo humano asimila alrededor del 50% de la dosis ingerida, y el resto es excretado por los riñones a la red municipal de aguas residuales, donde se descargarán a los cuerpos de agua superficiales, alterando los procesos metabólicos de los organismos que residen en ellos. <sup>2</sup>

Los aceites han sido utilizados desde épocas antiguas por los humanos como parte de su alimentación y como combustibles. Éstos pueden ser productos de origen vegetal o animal, en los cuales los componentes principales son triésteres de ácidos grasos y el glicerol y se les denomina como "triglicéridos". Un aceite puede estar conformado por un sólo tipo de triglicérido o por una mezcla de éstos. Dependiendo del tipo de aceite, puede haber una cantidad significativa de ácidos grasos esenciales. Estos son ácidos grasos que no podemos producir por nosotros mismos y debemos obtener a través de la dieta. Dos ejemplos importantes son el ácido linoleico (omega-6) y el ácido alfa-linolénico (omega-3). El ácido linoleico es el precursor del ácido

araquidónico, mientras que el ácido alfa-linolénico es el precursor de los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA). Estos ácidos son importantes para la salud cardiovascular y el desarrollo cerebral. Además de los ácidos grasos, los aceites de uso doméstico también contienen diversos compuestos bioactivos, como fitosteroles, fitoestrógenos, flavonoides, carotenoides y tocoferoles. Estos compuestos tienen propiedades beneficiosas para la salud, más allá de su valor nutricional básico

El aceite de girasol se caracteriza principalmente por tener una alta relación de ácido linoleico y bajo contenido ácido alfa linoléico (1.052/1). Este aceite vegetal se caracteriza por presentar un perfil lipídico distintivo, con una composición típica en la que el ácido linoleico (omega-6) representa entre el 63-78% del total de ácidos grasos, mientras que el ácido oleico (monoinsaturado) se encuentra en proporciones que oscilan entre el 14-35%. Por su parte, el ácido esteárico (saturado) se encuentra en concentraciones del 2-7%. Cabe destacar que el contenido de ácido linoléico (omega-3) es muy bajo, alcanzando tan solo alrededor del 0,06% del total de ácidos grasos. Esta composición se traduce en una relación excepcionalmente elevada entre el ácido linoleico (omega-6) y el ácido linoléico (omega-3), alcanzando valores cercanos a 1.052:1. Esto define al aceite de girasol como un aceite rico en ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-6. Una dieta enriquecida con aceite de girasol puede ayudar a disminuir triglicéridos plasmáticos, así como para disminuir la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina.<sup>3</sup>

El aceite de maíz es un subproducto de la molienda húmeda del maíz. La composición típica del mismo es: palmítico (11%), esteárico (2%), oleico (24,1%), linoleico (61,9%), linoléico (0,7%). En menor proporción (<1%) contiene otros ácidos grasos como láurico (12:0), mirístico (14:0), palmitoleico (16:1), araquidónico (20:0) y erúxico (22:1). Una característica importante de los aceites de maíz es su elevado nivel de ácidos grasos insaturados (18:1 y 18:2) y sus bajos niveles de ácidos grasos saturados (16:0 y 18:0). A pesar de su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, el aceite de maíz es estable dado que posee escaso porcentaje del ácido graso inestable 18:3 y niveles relativamente altos de antioxidantes naturales.<sup>4</sup>

La técnica de extracción líquido-líquido (ELL) se presenta como una metodología capaz de aplicarse en el tratamiento de aguas residuales. Este método se compone de 2 fases: una orgánica y una acuosa. La fase orgánica generalmente se constituye por un diluyente y un extractante. Los diluyentes usualmente son solventes orgánicos, tales como los derivados del petróleo, los cuales suelen ser tóxicos, flamables, volátiles y caros. Y los extractantes, sustancias activas cuya función es la de extraer el soluto de interés hacia fase orgánica, también se tratan de compuestos con propiedades tóxicas. Por lo anterior, es necesario encontrar alternativas que generen el mismo resultado y que sean más amigables con el medio ambiente. Así, en el presente proyecto, se propone el uso de aceites vegetales (de maíz y de girasol) como diluyentes y extractantes, que sean capaces de recuperar especies contaminantes (tales como la clorfeniramina) presentes en soluciones acuosas, dentro de la técnica de Extracción Líquido-Líquido.

## Metodología

Para la evaluación de la extracción, se realizaron extracciones por el método líquido-líquido usando partes iguales de fase orgánica y de fase acuosa. Para las fases orgánicas se utilizó aceite de maíz y aceite de girasol mientras que la fase acuosa consistió en clorfenamina 50 mg/L disuelta en una disolución de fosfato monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1M) ajustado a diferentes valores de pH en un intervalo de 5.5 a 10. El sistema de extracción se mezcló en un agitador ping-pong durante 60 minutos para posteriormente proceder a la separación de fases para cuantificar el fármaco en la fase acuosa mediante la técnica de espectroscopía UV-Visible a una longitud de onda de 262 nm, además, se midió el pH utilizando un potenciómetro Oakton pH 700

Para calcular los porcentajes de extracción se utilizó la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Extraccion} = \frac{[ppm]FA_{inicial} - [ppm]FA_{final}}{[ppm]FA_{inicial}} \times 100$$

Donde:

[ppm]FA<sub>inicial</sub> = Concentración inicial de fármaco en fase acuosa, antes de extracción.

[ppm]FA<sub>final</sub> = Concentración final de fármaco en fase acuosa, después de extracción.

Una vez que se encontró el pH óptimo para una extracción completa, se realizó la cinética de extracción en donde se fue variando el tiempo de agitación en intervalos de 10 segundos hasta 60 minutos y de la misma forma se usó el protocolo anterior descrito para la cuantificación del fármaco.

Así mismo, para la evaluación de la desextracción del fármaco se usó como fase acuosa HCl a diferentes concentraciones (0.0001 – 0.1M). Los sistemas se prepararon usando partes iguales de fase orgánica cargada con fármaco y de fase acuosa de desextracción y colocándolos en agitación durante un tiempo de 60 minutos. Posteriormente, se separaron las fases, se midió el pH y se cuantificó la fase acuosa.

$$\% \text{ Desextracción} = \frac{[\text{ppm}]FO_{\text{inicial}} - [\text{ppm}]FO_{\text{final}}}{[\text{ppm}]FO_{\text{inicial}}} \times 100$$

Donde:

[ppm]FO<sub>inicial</sub> = Concentración inicial de fármaco en fase orgánica, antes de la desextracción.

[ppm]FO<sub>final</sub> = Concentración final de fármaco en fase orgánica, después de la desextracción.

Después de haber encontrado las condiciones óptimas para una desextracción completa, se realizaron los ensayos necesarios para la cinética de desextracción variando el tiempo de agitación de 10 segundos a 60 minutos

## Resultados y Discusión

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para los sistemas de extracción y desextracción de clorfenamina usando como fase orgánica aceite de maíz y aceite de girasol, así mismo, también se expondrán los resultados arrojados para las cinéticas de los sistemas anteriormente enunciados.

### Influencia del pH en el rendimiento de extracción

Los resultados que se obtuvieron para el aceite de maíz en función del pH se graficaron en la Figura 1

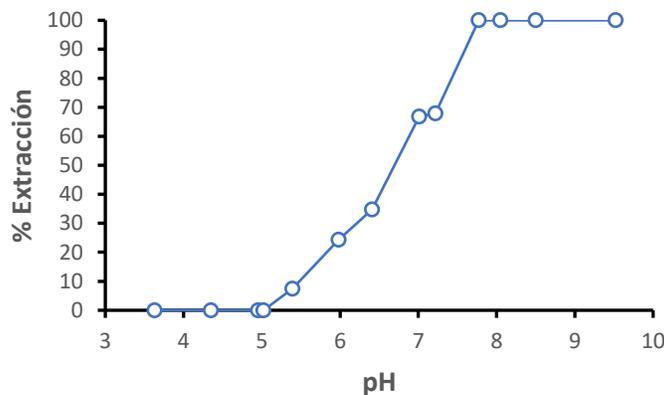


Figura 1. Porcentaje de extracción de CPM en función del pH. Fase orgánica: aceite de maíz, Fase acuosa: CPM 50 mg/L en agua desionizada a diferentes valores de pH. Tiempo de agitación 60 min

Los resultados que se obtuvieron para el aceite de girasol en función del pH se graficaron en la Figura 2

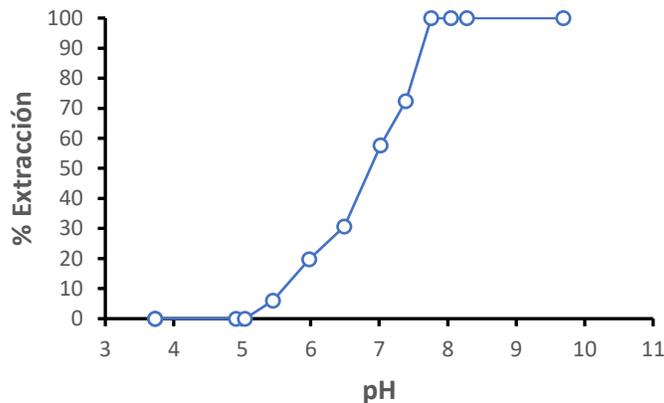


Figura 2. Porcentaje de extracción de CPM en función del pH. Fase orgánica: aceite de girasol, Fase acuosa: CPM 50 mg/L en agua desionizada a diferentes valores de pH. Tiempo de agitación 60 min

Analizando los gráficos podemos observar el comportamiento de la transferencia de la clorfenamina a la fase orgánica, la cual va incrementando con el aumento del pH. Esta tendencia puede ser explicada por las propiedades ácido-base del fármaco, que de acuerdo con el diagrama de distribución de especies (Figura 3) podemos encontrar que la especie iónica  $(CPMH_2)^{2+}$  predomina a pH menores de 4, mientras que la especie iónica  $(CPMH)^+$  se encuentra entre los valores de pH de 4 y 9.2 y, la forma neutra (CPM) se presenta a pH superiores a 9.25. Tomando en cuenta este comportamiento, sabemos que el fármaco al estar en su forma neutra se verá favorecido para su transferencia hacia fase orgánica mediante un mecanismo de solvatación.

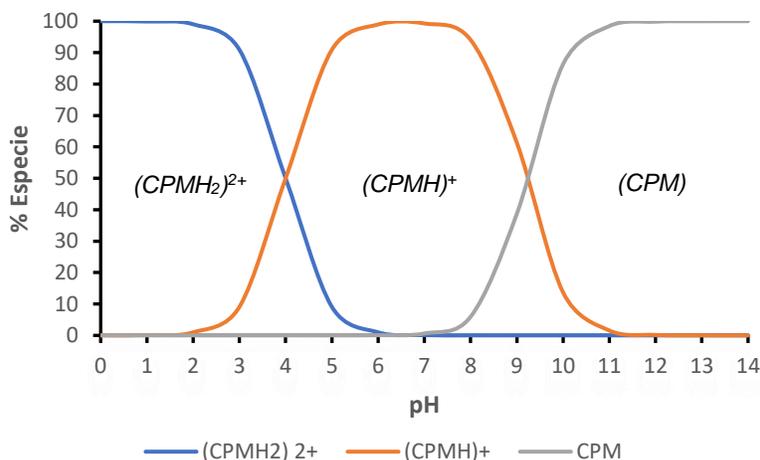


Figura 3: Diagrama de distribución de especies de Clorfenamina <sup>4</sup>

A partir de los resultados obtenidos, se determinó que se es necesario un pH mayor o igual a 8 para garantizar una extracción total de la clorfenamina, por lo que se optó por usar estas condiciones para realizar los estudios posteriores.

### Influencia de la concentración de HCl en el proceso de desextracción

Como observamos en la Figura 4 y en la Figura 5, se aprecian los porcentajes de desextracción de CPM obtenidos a partir del contacto entre las fases orgánicas cargadas con fármaco y la fase acuosa de desextracción, la cual consistió en diversas concentraciones de HCl (0.0001 – 0.2M).

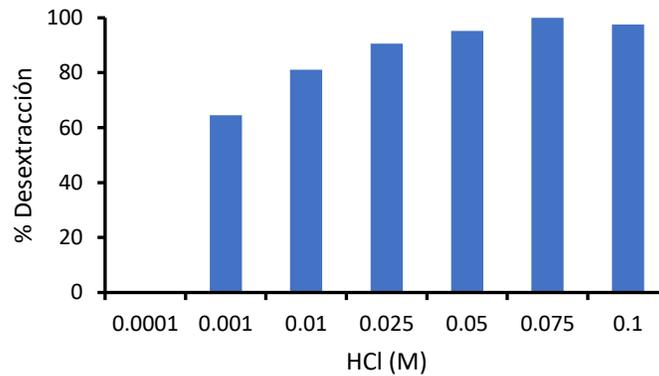


Figura 4.. Porcentaje de desextracción de CPM en función de la concentración de HCl. Fase orgánica: Aceite de maíz + CPM, Fase acuosa desextracción: HCl a diferentes concentraciones. Tiempo de agitación 60 minutos.

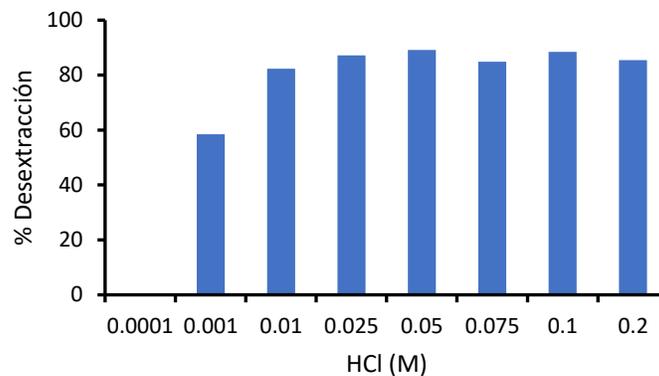


Figura 5. Porcentaje de desextracción de CPM en función de la concentración de HCl. Fase orgánica: Aceite de girasol + CPM, Fase acuosa desextracción: HCl a diferentes concentraciones. Tiempo de agitación 60 minutos.

Como se puede apreciar en ambos gráficos, conforme va aumentando la concentración de HCl, aumenta de igual manera el porcentaje de desextracción. Esto se puede deber a que a valores de pH bajos la interacción entre el aceite y el fármaco se ve interrumpida por lo que su solubilidad en la fase orgánica disminuye y aumenta en la fase acuosa. Los gráficos nos muestran de una forma clara que los porcentajes más altos de extracción se obtuvieron a una concentración de 0.1 M para ambos aceites, por lo que se eligió esta como la óptima.

### Cinéticas de extracción y desextracción de la clorfenamina

Los porcentajes de extracción para la clorfenamina usando como fase orgánica el aceite de maíz y el aceite de girasol en se muestran en las Figuras 6 y 7, respectivamente.

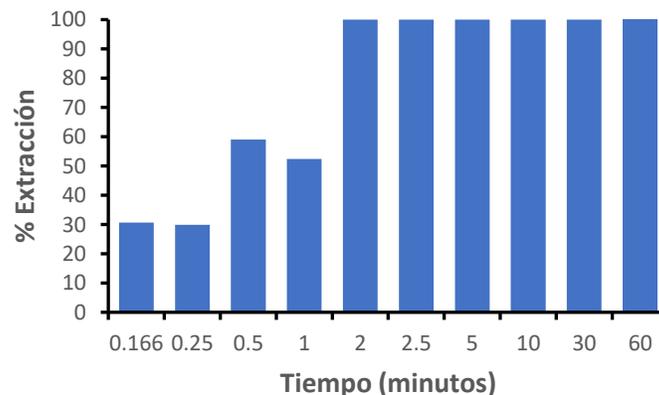


Figura 6: Cinética de extracción de CPM. Fase orgánica: aceite de maíz., Fase acuosa: CPM (50mg/L) en  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.1M a pH 8

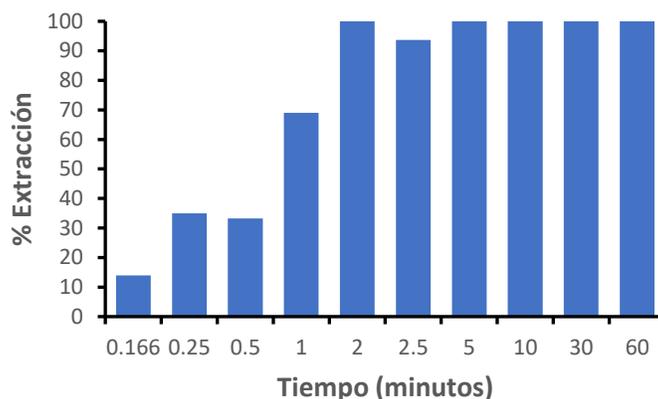


Figura 7: Cinética de extracción de CPM. Fase orgánica: aceite de girasol, Fase acuosa: CPM (50mg/L) en  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.1M a pH 8

Como se puede observar en las figuras anteriores, se obtiene una transferencia completa hacia la fase orgánica a partir de los 2 minutos de agitación para el sistema donde se utilizó aceite de maíz, mientras que a partir de los 5 minutos se puede garantizar una extracción total del fármaco para el sistema donde se utilizó como fase orgánica el aceite de girasol.

Los porcentajes de desextracción para la clorfenamina usando como fase orgánica el aceite de maíz y el aceite de girasol, y como fase acuosa HCl 0.1 M se muestran en las Figuras 8 y 9, respectivamente.

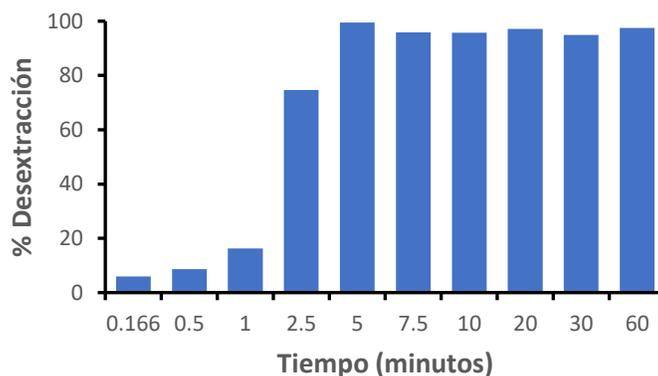


Figura 8. Cinética de desextracción de CPM. Fase orgánica: Aceite de maíz + CPM, Fase acuosa: HCl 0.1 M

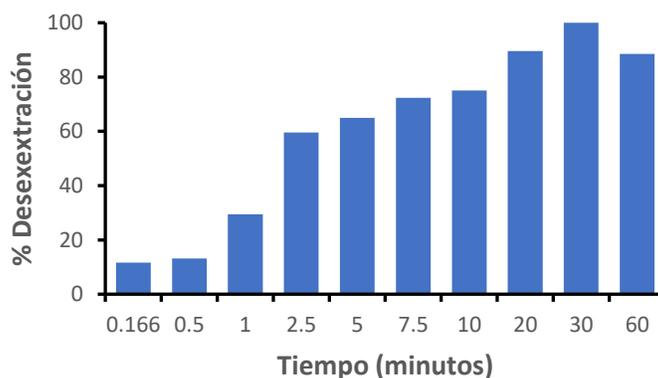


Figura 9. Cinética de desextracción de CPM. Fase orgánica: Aceite de girasol + CPM, Fase acuosa: HCl 0.1 M

Como se puede apreciar en la Figura 8, la transferencia de CPM desde la fase orgánica hacia la fase acuosa de desextracción, tuvo un mayor rendimiento a partir de los 5 minutos. Este es un proceso que ocurre de manera rápida lo cual favorece la eficacia y eficiencia del sistema.

En cuanto a la cinética de desextracción de CPM desde la fase orgánica compuesta por aceite de girasol, tuvo su mayor porcentaje de desextracción a partir de los 30 minutos. A diferencia del sistema con aceite de maíz, este resulta requerir un tiempo mayor para obtener porcentajes de extracción favorables, este comportamiento es observado debido a la viscosidad de los aceites, maíz: aproximadamente 30-35 cP y girasol 30-45 cP, en donde el aceite de girasol presenta un valor mayor ocasionando de esta manera una mayor resistencia a la transferencia de masa hacia esta fase orgánica. Es decir, a mayor viscosidad mayor resistencia a la transferencia masa y, por lo tanto, mayor tiempo para alcanzar un alto porcentaje de extracción.

Lo anterior tiene un resultado favorable enfocado en el objetivo del proyecto, ya que se puede tener un proceso de recuperación y/o separación de clorfenamina, presente en emanaciones acuosas, en altos porcentajes utilizando disolventes verdes tales como los aceites de maíz y girasol.

## Conclusión

La recuperación de clorfenamina es posible bajo condiciones muy específicas de pH y tiempo, mismas que se trabajaron durante este proyecto. Los aceites de maíz y girasol resultaron ser un buenos extractantes orgánicos para CPM obteniendo porcentajes altos de extracción, ambos a un pH 8.0. De igual manera, se observó que conforme los valores de pH eran menores los porcentajes de extracción iban disminuyendo, esto por las propiedades ácido-base de la clorfenamina; por otro lado, un aumento en el pH superior a 8.0, no afecta la extracción de CPM.

La transferencia de clorfenamina entre la fase acuosa y la fase orgánica varía dependiendo del aceite empleado, así para el maíz a partir de 2 minutos se obtuvo una extracción completa, mientras que para el aceite de girasol a fue a partir de 5 minutos. Ahora bien, para la desextracción, se concluye que el HCl 0.1 M fue ideal para llevarla a cabo en altos rendimientos, mostrando algunas diferencias en cuanto al tiempo, ya que para el aceite de maíz se obtuvieron altos porcentajes de desextracción a partir de 5 minutos, mientras que para el aceite de girasol fue a partir de los 30 minutos. El aceite de maíz mostró ser el disolvente más eficiente y rápido en el proceso de recuperación del fármaco presente en soluciones acuosas.

## Bibliografía/Referencias

1. Cavazos-Cuello, L. A., Dávila-Guzmán, N. E., Botello-González, J., Ocampo-Pérez, R., Leura-Vicencio, A. K., & Salazar Rábago, J. J. (2023). Mechanistic evaluation in the removal of chlorpheniramine and ciprofloxacin on activated carbons. *Environmental Research*, 238, 117196. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117196>
2. Serra Grabulosa, J. M., Sánchez Turet, M., & Grau Fonollosa, C. (2002). Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central. *Revista de Neurología*, 34(12), 1178. <https://doi.org/10.33588/rn.3412.2001506>
3. Durán Agüero, S., Torres García, J., & Sanhueza Catalán, J. (2015). Aceites vegetales de uso frecuente en Sudamérica: características y propiedades. *Nutrición Hospitalaria*, 32(1), 11-19. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.8874>
4. Delucchi, C., Percibaldi, M., Trejo, M., & Eyherabide, G. (2019). Mejoramiento genético del perfil de ácidos grasos del aceite de maíz. *RIA. Revista de investigaciones agropecuarias*, 45(2), 159-181.
5. Razo-Lazcano, T. A., González-Muñoz, P., Stambouli, M., Pareau, D., Reyes-Aguilera, J. A., & Avila-Rodriguez, M. (2020). Distribution modeling of diazepam and chlorpheniramine between aqueous and non-polar phases in the presence of soy lecithin. *Journal of Molecular Liquids*, 303(112653), 112653. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112653>

6. Ali, S. N. F., El-Shafey, E-S., Al Busafi, S., & Al Lawati, H. (2019). Adsorption of chlorpheniramine and ibuprofen on surface functionalized activated carbons from deionized water and spiked hospital wastewater. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(1), [102860]. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.102860>
7. 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>
8. Wennersten, D. (2004). Extraction of Organic Compounds. En 'Solvent extraction, principles and practices. Cap. 10. Editores Rydberg J, Musikas C, Choppin GR, Cox M. 2a ed. New York: Marcel Dekker.