

Extracción de ibuprofeno empleando dicarboxilato de celulosa nanocristalina Extraction of ibuprofen with dicarboxylated hairy cellulose nanocrystals

T. Montesinos-Vázquez , S. Rojas-Lima , J. A. Rodríguez-Ávila , C. A. Galán-Vidal , J. Acuña-Nicolás 
M. E. Páez-Hernández *

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Colonia Carboneras, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo.

Resumen

La celulosa al reaccionar con periodato de sodio se oxida parcialmente produciendo un dialdehído que se conoce en inglés como "hairy cellulose". Este tipo de celulosa se compone de un cuerpo cristalino, que proporciona resistencia fisicoquímica, y cadenas de celulosa amorfas en los extremos las cuales tienen disposición para ser modificadas químicamente. Una de estas modificaciones se realiza con clorito de sodio el cual oxida selectivamente a aldehídos produciendo el dicarboxilato de celulosa nanocristalina (DCCN), este material con gran carga electrostática se ha empleado principalmente para la extracción de metales y en menor proporción para compuestos orgánicos. Por esta razón, en este trabajo se empleó como sorbente en la preconcentración de ibuprofeno. Se evaluaron diferentes condiciones como pH, concentración inicial, masa del sorbente y la presencia de otros fármacos (naproxeno y diclofenaco). A pH 7 empleando 10 mg del DCCN se logró retener más del 80% del fármaco en solución acuosa y una capacidad máxima de 176.7 mg·g⁻¹.

Palabras Clave: dicarboxilato de celulosa nanocristalina, celulosa cristalina tipo Janus, ibuprofeno, extracción.

Abstract

Cellulose is partially oxidized with sodium periodate to produce a dialdehyde known as "hairy cellulose". This type of cellulose is composed of a crystalline body, which provides physicochemical resistance, and amorphous cellulose chains at the end which allow chemical modifications. One of these modifications is made with sodium chlorite which selectively oxidizes the aldehydes producing dicarboxylic nanocrystalline cellulose (DCCN), this material with high electrostatic charge has been used mainly for the extraction of metals and to a lesser extent for organic compounds. For this reason, in this work it was used as a sorbent for the extraction of ibuprofen. Different conditions such as pH, initial concentration, sorbent mass and the presence of other drugs (naproxen and diclofenac) were evaluated. At pH 7 using 10 mg of DCCN it was possible to retain more than 80% of the drug in aqueous solution and with a capacity of 176.7 mg·g⁻¹.

Keywords: dicarboxylated cellulose nanocrystals, hairy cellulose, ibuprofen, extraction.

1. Introducción

La producción global de plástico ha aumentado considerablemente en las últimas décadas y se estima que en el 2060 sea de 155 a 265 millones de toneladas. El aumento en la producción de plástico ocasiona que sea más difícil su eliminación, reciclaje y reutilización adecuados, por lo que ha aumentado la cantidad de materiales acumulables en el ambiente creando un problema ecológico. Para reducir el impacto de estos materiales se ha promovido el desarrollo de polímeros biodegradables, los cuales pueden descomponerse

en sustancias más pequeñas por la acción de micro y/o macroorganismos o enzimas. La mayoría de estos polímeros provienen de fuentes naturales renovables como plantas, animales o microorganismos. Entre los biopolímeros más comunes se encuentran los polisacáridos, siendo el más abundante la celulosa (Lebreton y Andrady, 2019; Yin y Yang, 2020).

La celulosa es un polisacárido conformado por moléculas de glucosa unidas por enlaces glicosídicos β-1,4. Además de las dos unidades terminales, cada molécula de glucosa tiene tres grupos hidroxilo, dos secundarios (C3 y C4) y uno

*Autor para la correspondencia: paezh@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: mo233519@uaeh.edu.mx (Tanese Montesinos-Vázquez), lima@uaeh.edu.mx (Susana Rojas-Lima), josear@uaeh.edu.mx (Jose Antonio Rodríguez-Ávila), galanv@uaeh.edu.mx (Carlos Andrés Galán-Vidal), ac339710@uaeh.edu.mx (Jessica Acuña-Nicolás), paezh@uaeh.edu.mx (María Elena Páez-Hernández)

Historial del manuscrito: recibido el 03/12/2022, última versión-revisada recibida el 12/03/2023, aceptado el 27/03/2023, publicado el 28/04/2023. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v11iEspecial.10343>



primario (C6), los cuales son propensos a modificaciones químicas. Estos grupos -OH también estabilizan la cadena polimérica mediante enlaces por puente de hidrógeno intra- e intermoleculares lo que da origen a la estructura cristalina de la celulosa (French *et al.*, 2018; Jiang, 2020).

En la mayoría de las plantas la celulosa cristalina se encuentra unida a zonas amorfas de manera alternada en lo que se conoce como fibrilla elemental. A partir de esta estructura elemental se va formando la estructura jerárquica característica de las fibras de celulosa macroscópicas. Tanto el grado de cristalinidad como las dimensiones de los cristales varían según el organismo del que provenga la celulosa y los factores ambientales, físicos y químicos a los que haya estado expuesto (French *et al.*, 2018; Kargarzadeh *et al.*, 2017).

Diversos modelos de la fibrilla elemental se han empleado para representar la estructura supramolecular de la celulosa. El modelo más adecuado indica que las fibrillas están construidas por dominios cristalinos y amorfos distribuidos a lo largo de la fibrilla, además de una capa cristalina localizada en la superficie del centro cristalino. Este modelo explica propiedades fisicoquímicas y bioquímicas de la celulosa natural; la zonas amorfas que contienen enlaces débiles por puente de hidrógeno contribuyen al aumento de hidrofiliidad y accesibilidad de los materiales de celulosa, mientras que las zonas cristalinas tienen mayor resistencia a sustancias como el agua y otros agentes químicos (French *et al.*, 2018; Kargarzadeh *et al.*, 2017).

La diferencia en reactividad entre las regiones cristalinas y amorfas es la base de las rutas de síntesis de diferentes nanomateriales de celulosa. Los materiales más comunes sintetizados a partir de la celulosa son los cristales y las fibras; ambos pueden tener tamaños del orden de micras o nanómetros y de acuerdo con esto tienen diferentes denominaciones, siendo las más comunes: nanocelulosa amorfa, fibras de celulosa (nano y micrométricas) y cristales de celulosa (nano y micrométricos) (Kargarzadeh *et al.*, 2017).

Se ha desarrollado métodos de oxidación controlada de fibras de celulosa para desintegrar parcialmente las cadenas amorfas, pero manteniendo la estructura cristalina intacta. A este tipo de celulosa se le denomina en inglés como hairy cellulose, denominada en este trabajo como celulosa nanocristalina con cadenas amorfas libres (Koshani *et al.*, 2022).

La celulosa nanocristalina con cadenas amorfas libres (HCN) está compuesta por una región cristalina (100-200 nm de largo y 5 nm de diámetro) con cadenas amorfas que emergen de los extremos. Estas regiones amorfas proveen propiedades únicas como estabilidad estérica y electrostática, mayor densidad de grupos funcionales y mayor reactividad (Koshani, *et al.*, 2022; Nia *et al.*, 2020).

La síntesis de la HCN se lleva a cabo mediante la ruptura selectiva del enlace entre el carbono 2 y 3 de cada unidad de glucosa. Para este proceso usualmente se emplea periodato de sodio el cual reacciona selectivamente con los grupos hidroxilo del C2 y C3 para convertirlos en aldehídos y simultáneamente romper el enlace entre los carbonos. Al producto de esta reacción se le conoce como dialdehído de celulosa nanocristalina (DACN) (Figura 1). Las cadenas producidas son eléctricamente neutras y proveen estabilidad estérica a la dispersión de las partículas (Van de Ven y Sheikhi, 2016; Muthami *et al.*, 2021a).

Debido a la alta reactividad de los grupos aldehído, la DACN puede emplearse como precursor para la funcionalización con otros grupos químicos: por ejemplo, al emplear clorito de sodio el DACN se oxida para producir carboxilatos, por otro lado, puede reaccionar con una amina para formar una base de Schiff, además, la amina adicionada puede contener otro grupo funcional adicional lo que aumenta la diversidad de funcionalizaciones que pueden realizarse (Van de Ven y Sheikhi, 2016; Muthami *et al.*, 2021a).

Se han fabricado diversos materiales derivados de la HCN como películas, hidrogeles, aerogeles, membranas y nanocompositos. Estos materiales se han empleado en la liberación controlada de fármacos, ingeniería de tejidos, sensores, lente de contacto y purificación (floculación de microalgas y partículas de arcilla). La HCN es una candidata ideal para la modificación superficial, siendo apta para aplicaciones médicas, seguridad alimenticia, almacenamiento de energía y remediación ambiental (Muthami *et al.*, 2021b).

Los estudios sobre capacidad de remoción de la HCN hacia ciertos contaminantes presentes en agua se han enfocado en metales como Hg(II), As(III), Pd(II) y Cu(II). Para la remoción de estos metales se ha modificado la HCN con cisteína, cisteamina, lisina y carboxilato. La capacidad de sorción de estos materiales se atribuye principalmente a la gran área superficial, a la estabilidad de dispersión que permite mayor contacto entre la solución y el analito, y a la mejora de los sitios activos por la presencia de nitrógeno (aminas), azufre (tioles) y oxígeno (alcoholes y carboxilatos) (Sheikhi, *et al.*, 2015; Chen, *et al.*, 2019; Li, *et al.*, 2019; Abou-Zeid, *et al.*, 2021; Sun, *et al.*, 2022).

También se aprovechan las propiedades de la HCN para la remoción de sustancias orgánicas como colorantes (azul de metileno), surfactantes y fármacos (Tavakolian, *et al.*, 2019; Nia, *et al.*, 2020).

El uso de la HCN para remover o facilitar la cuantificación de analitos aún se encuentra en desarrollo por lo que en este trabajo se propone el uso de este material para la extracción de ibuprofeno. Este contaminante presente en el ambiente puede provocar graves afectaciones a la salud de diversos organismos, por esta razón es necesario su oportuna detección y remoción.

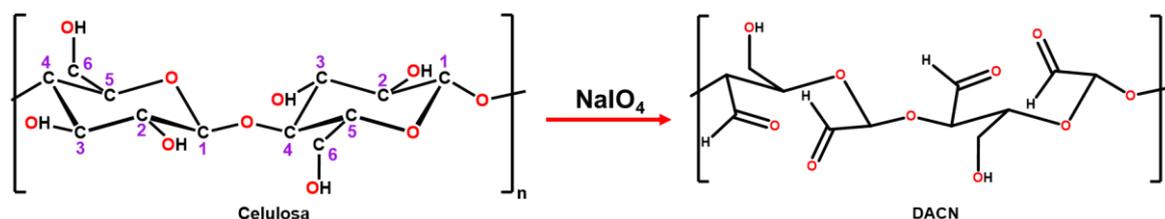


Figura 1: Oxidación de celulosa para producir el DACN.

2. Metodología

2.1. Reactivos e instrumentos

Para la síntesis del DACN se empleó celulosa (Sigma, fibras), metaperiodato de sodio (NaIO_4) (Analytika, 98%), cloruro de sodio (NaCl) (J.T. Baker), agua desionizada con una resistividad de $18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ (Milli-Q Academic, Millipore) y etilenglicol (Aldrich, 99%). En el proceso de caracterización se empleó hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) (Merck, 99%) e hidróxido de sodio (NaOH) (Sigma-Aldrich, >98%). En la síntesis del DCCN se usó clorito de sodio (NaClO_2) (Sigma-Aldrich, 80%), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (Supelco, 30%) y etanol (J.T. Baker, 99.9%). Para la caracterización conductimétrica se empleó un conductímetro Corning 441.

Además, se empleó para la caracterización fisicoquímica un espectrómetro infrarrojo de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) Perkin Elmer Frontier con un accesorio Pike GladiATR y también se realizaron análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDS) empleando un microscopio Jeol IT 300.

Para el proceso de extracción de ibuprofeno (sal de sodio), las disoluciones preparadas del fármaco se almacenaron a 4°C hasta su uso. Para evitar errores por contaminación o degradación del fármaco, se prepararon soluciones nuevas cada 3 semanas. Después del proceso de extracción las disoluciones resultantes se filtraron con membranas de nylon de $0.45 \mu\text{m}$ (Millipore) y se analizaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector DAD (Agilent 1200 Series) a 200 nm , con una columna C18 (Agilent Eclipse Plus). Como fase móvil se empleó una mezcla de metanol (J.T. Baker, >99%) y ácido acético al 1% (J.T. Baker) con una proporción de 65:35 y un flujo de $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

2.2. Síntesis del DCCN

Primero se sintetizó el DACN, para esto se mezcló celulosa con agua y se mantuvo en agitación por al menos 3 días, esto con el propósito de humectar las fibras y facilitar la reacción posterior.

La celulosa húmeda se colocó con 1.3 equivalentes (por mol de unidades de anhidroglucosa) de NaIO_4 , 10.6 equivalentes de NaCl y 100 mL de agua desionizada por gramo de celulosa; esta mezcla se recubrió con aluminio para evitar la descomposición del periodato. La reacción se mantuvo durante 96 horas a 105 rpm a temperatura ambiente y finalmente se detuvo la reacción agregando 1 mL de etilenglicol por gramo de celulosa. El etilenglicol reacciona con el periodato residual para detener la reacción con la celulosa. El producto de la reacción se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos. El sólido recuperado se lavó 3 veces con 20 mL de agua para eliminar el exceso de periodato. Finalmente, el producto obtenido (DACN) se almacenó a 4°C hasta su uso.

Posteriormente, se sintetizó el DCCN, para esto se colocó 1 mol del DACN (mol de aldehído) con 2.7 moles de NaClO_2 y 8.3 moles de NaCl . Mientras se agitaba la solución a 105 rpm se agregaron 0.04 moles de H_2O_2 . La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente manteniendo el pH en 5 durante al menos las primeras 4 horas.

La solución resultante se centrifugó durante 10 minutos a 4000 rpm. El sobrenadante se separó, se agregó 0.16 gramos

de etanol por gramo de sobrenadante y se centrifugó a 4000 rpm por 10 minutos. Después de separar las fases, al sobrenadante obtenido se le agregó etanol (1 gramo por gramo de sobrenadante) y se agitó durante 15 minutos, posteriormente la solución se centrifugó a 4000 rpm por 10 minutos. Se realizaron lavados con 10 mL de etanol:agua (1:1) y finalmente el sólido obtenido (DCCN) se almacenó a 4°C hasta su uso.

2.3. Caracterización del DACN y DCCN

El producto de la oxidación con NaIO_4 se secó a temperatura ambiente, se pulverizó y analizó mediante ATR-FTIR, los espectros se obtuvieron en un rango de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$. Además, el DACN se analizó mediante SEM y EDS para conocer su morfología y composición química.

Determinación de aldehído. Para determinar la cantidad de aldehído presente en el DACN, el producto obtenido se hizo reaccionar con hidroxilamina. La reacción se llevó a cabo mezclando 30 mg del DACN con 10 mL de agua desionizada y 10 mL de $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, la mezcla se ajustó a pH 3.5 y se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución final se tituló con $\text{NaOH} 0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ hasta pH 3.5. Como blanco se empleó celulosa siguiendo el mismo proceso de reacción y titulación descritos previamente. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

El sólido recuperado de la oxidación del DACN con NaClO_2 (DCCN) se secó a temperatura ambiente y después de ser pulverizado se analizó mediante ATR-FTIR, SEM y EDS.

Determinación de carboxilatos. El DCCN se valoró conductimétricamente para determinar la cantidad de carboxilatos presente. Para esto, se colocaron 0.01 gramos del DCCN con 25 mL de agua desionizada y se ajustó el pH a 3.5. Esta solución se agitó durante 24 horas para asegurar la protonación de todos los grupos carboxílicos. La solución resultante se colocó en agitación en un baño de agua a 25°C y se valoró con $\text{NaOH} 7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$). La solución se tituló hasta un valor de pH constante (~ 10). Este proceso se realizó empleando celulosa y DACN. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

El DCCN sólido se secó a temperatura ambiente y después de ser pulverizado se analizó mediante ATR-FTIR, SEM y EDS.

2.4. Extracción de ibuprofeno

La extracción de ibuprofeno se llevó a cabo mezclando 10 mg del DCCN con 1 mL de la disolución del fármaco, esta mezcla se colocó en tubos de centrifuga y se agitó mecánicamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó 1 mL de etanol para precipitar el DCCN, la mezcla se centrifugó durante 10 minutos a 13000 rpm y después de separar las fases, el sobrenadante se evaporó y se reconstituyó con 1 mL de metanol. Finalmente, la disolución resultante se filtró y analizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

La cantidad necesaria de etanol para precipitar el DCCN después del proceso de extracción se evaluó previamente. La proporción más adecuada fue de 1:1 (etanol:disolución acuosa, v/v).

Se evaluaron diversas variables en el proceso de extracción como el pH (4, 7 y 9), los miligramos de DCCN (5, 10, 20 mg)

y la concentración inicial de ibuprofeno ($10\text{-}2000\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$). Se evaluó el efecto de la presencia de otros fármacos como naproxeno y diclofenaco en relaciones molares respecto al ibuprofeno de 1:2, 1:1 y 2:1. Estos fármacos se cuantificaron a una longitud de onda de 220 y 280 nm, respectivamente.

Adicionalmente, se estudió la extracción de ibuprofeno empleando la materia prima del material (celulosa) y el DACN precursor del DCCN. Para este proceso se emplearon 10 miligramos de cada sólido y se pusieron en contacto con 1 mL de la solución de ibuprofeno ($10\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$), esta mezcla se agitó mecánicamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Las soluciones iniciales y finales se analizaron mediante HPLC empleando las condiciones descritas en la sección 2.1.

3. Resultados

3.1. Caracterización mediante ATR-FTIR

De la síntesis de DACN se obtuvo un gel color blanco insoluble en agua. Para corroborar la presencia de dialdehído se realizó el análisis infrarrojo de la celulosa y el DACN. En la Figura 2 se muestran los espectros obtenidos. Correspondiente a la celulosa, se observa una banda de estiramiento del $-\text{OH}$ en 3300 cm^{-1} y de $-\text{CH}_2$ y $-\text{CH}_3$ en 2886 y 1420 cm^{-1} . Al producirse el DACN las bandas descritas previamente disminuyen debido a la oxidación y ruptura de los enlaces C-C; como bandas características se observan en 1730 cm^{-1} de carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) y de hemiacetal en 880 cm^{-1} . Esto se complementa con la determinación de aldehídos a partir de la reacción con NH_2OH donde se obtuvo una cantidad de $5.42(6.1)\text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$, restando la cantidad obtenida del blanco (celulosa). Estos resultados concuerdan con estudios previos referentes a las características físicas y químicas del DACN sintetizado (Van de Ven y Sheikhi, 2016; Muthami *et al.*, 2021a). El contenido de dialdehído reportado varía desde 2.32 a $12.5\text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ con 48 y 160 horas de reacción respectivamente; el contenido reportado en este trabajo se encuentra en dentro de lo esperado a las 96 horas de reacción con periodato, aumentar el tiempo de reacción puede provocar que la zona cristalina se degrade y disminuya la resistencia que esta confiere al material (Conley *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2020).

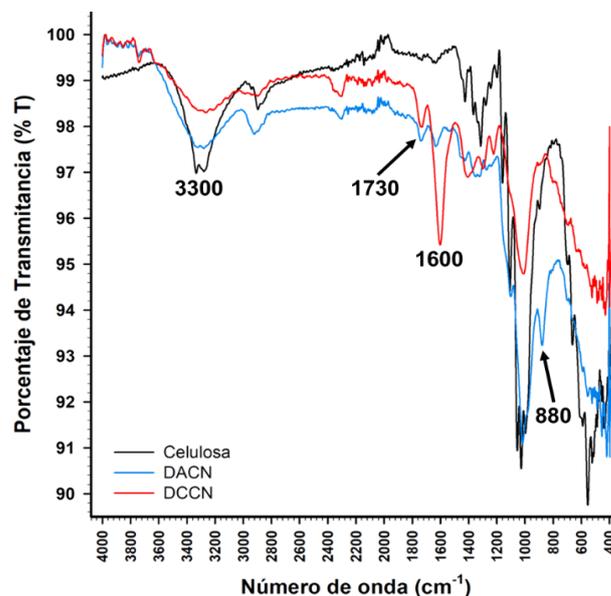


Figura 2: Espectros de ATR-FTIR de celulosa, DACN y DCCN.

Posteriormente se sintetizó y caracterizó el DCCN. El producto obtenido fue un gel ligeramente translúcido soluble en agua. En la Figura 2 se muestra en color rojo el espectro correspondiente. Se corroboró la presencia de grupos carboxilato por la presencia bandas en 1600 cm^{-1} ($-\text{CO}_2\text{H}$) y 1400 cm^{-1} ($-\text{COO}-$). Tanto el aspecto físico como las bandas observadas en el análisis IR son similares a lo reportado previamente (Sheikhi, *et al.*, 2015; Tavakolian, *et al.*, 2019).

3.2. Caracterización mediante SEM-EDS

Las microscopías obtenidas mediante SEM de la celulosa, DACN y del DCCN se muestran en la Figura 3. Se puede apreciar el cambio de las fibras de celulosa (Fig. 3a) respecto al DACN (Fig. 3c), del que se observa un conglomerado de lo que podrían ser partículas más pequeñas, mientras que el DCCN se observa como estructuras completamente lisas; en ambos casos el tamaño es mayor a $100\text{ }\mu\text{m}$. Morfológicamente estas estructuras no corresponden a la celulosa nanocrystalina con cadenas amorfas, ya que esta tiene forma de aguja con

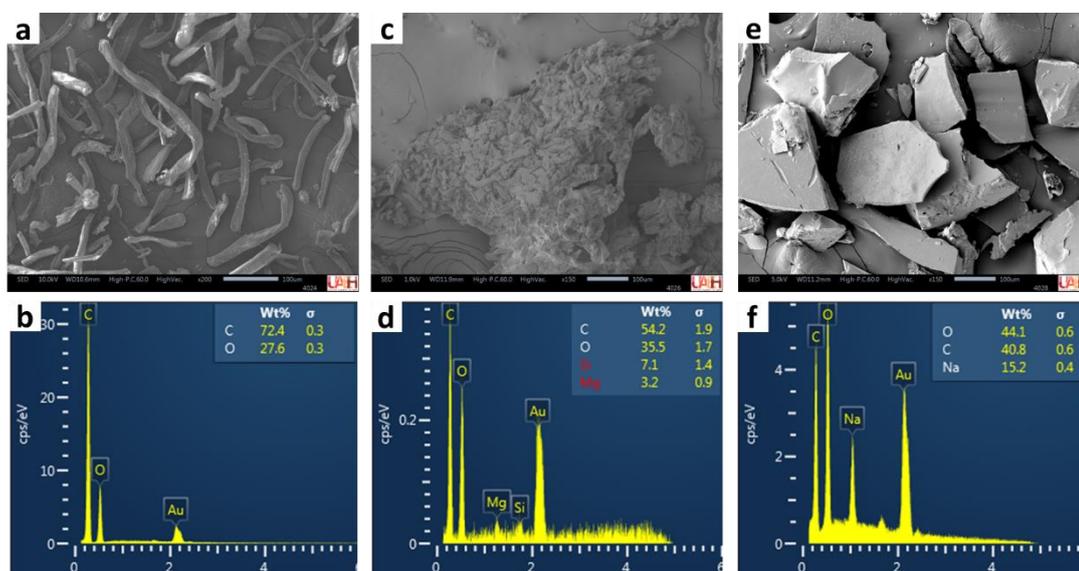


Figura 3: Microscopías SEM y análisis EDS de celulosa (a y b), DACN (c y d) y DCCN (e y f).

protuberancias en los extremos y su tamaño es de orden nanométrico (Muthami *et al.*, 2021a). Es posible que esta discrepancia se deba a que los sólidos obtenidos son una aglomeración de la celulosa nanocrystalina y por lo tanto no puedan observarse de manera individual, por lo que es necesario el uso de otras técnicas como TEM y AFM.

A pesar de que la morfología no corresponde con lo detallado en la literatura, el análisis EDS de la celulosa, el DACN y del DCCN sí concuerda con lo esperado de cada especie; al oxidar celulosa a DACN aumenta la proporción de oxígeno como puede observarse en las Figuras 3b y 3d. Al oxidar el DACN a DCCN también aumenta el oxígeno ya que se oxidaron aldehídos a carboxilatos y esto se aprecia en la proporción de oxígeno en la Figura 3f. La presencia de sodio indica que el DCCN se encuentra como especie iónica.

3.3. Determinación de carboxilatos en el DCCN

Para calcular el volumen de gasto de la titulación conductimétrica se calculó la primera y segunda derivada de la curva original obtenida, sin embargo, la representación gráfica resultante no fue concluyente por lo que se realizó un suavizado siguiendo el método propuesto por Savitzky y Golay (1964).

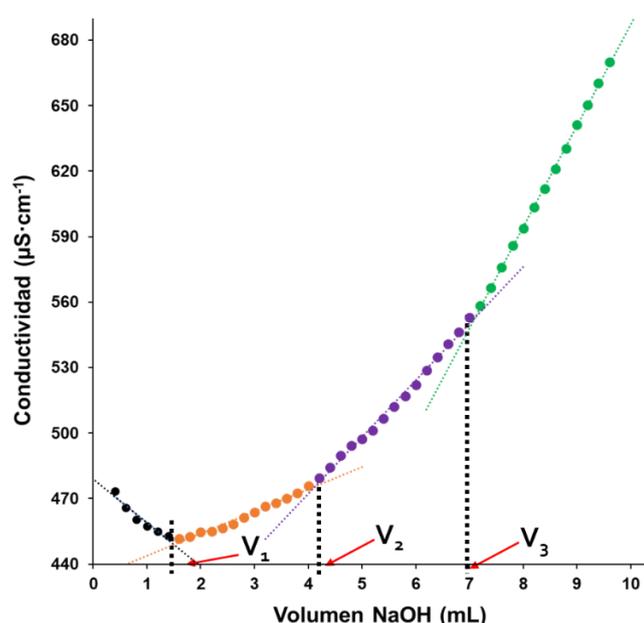


Figura 4: Curva conductimétrica de DCCN valorada con NaOH.

De esta manera se obtuvo la curva presentada en la Figura 4, donde se observan 3 puntos de equivalencia que no se podían apreciar inicialmente. La zona en negro representa el inicio de la reacción de neutralización en la que predominan los H^+ (primer punto de equivalencia), la zona naranja y morada representan la reacción de neutralización de los carboxilatos presentes en el DCCN (segundo y tercer punto de equivalencia) y la zona verde representa el exceso de iones OH^- y Na^+ . Por el método de mínimos cuadrados se determinaron las ecuaciones de la rectas de cada zona y al igualar las rectas consecutivas se obtuvo el volumen (mL) de cada punto de equivalencia (V). Los volúmenes experimentales promedio fueron de: $V_1=1.55$, $V_2=4.71$ y $V_3=7.05$ mL. Considerando la concentración molar de NaOH (C_{NaOH}) y la masa en gramos de

DCCN (m) empleada se usó (1) para determinar una cantidad de carboxilato (C.C) equivalente a $2.49(3.98)$ mmol·g⁻¹; esta cantidad es la diferencia de lo obtenido del DCCN y el blanco (DACN). La C.C reportada en otros estudios varía desde 1.3 hasta 6.5 mmol·g⁻¹ dependiendo de la cantidad de aldehído presente en el precursor. En cualquier caso, se considera que es un grado de funcionalización alto para este tipo de materiales (Sheikhi, *et al.*, 2015; Van de Ven y Sheikhi, 2016; Tavakolian, *et al.*, 2019).

$$C.C = \frac{(V_2 - V_1) \cdot C_{NaOH}}{m} \text{ o } \frac{(V_3 - V_2) \cdot C_{NaOH}}{m} \quad (1)$$

3.4. Extracción de ibuprofeno

Efecto del pH. El porcentaje de extracción no se vio afectado en ningún valor de pH evaluado (4, 7 y 9), en los tres casos, el ibuprofeno se extrajo prácticamente en su totalidad (>82.7%, LD: 1.34 mg·L⁻¹, LC: 4.48 mg·L⁻¹). Considerando estos resultados se descarta que el mecanismo de retención principal sea por interacción electrostática entre el ibuprofeno y el DCCN, ya que al considerar los valores de pKa de ambos (4.9 ibuprofeno, 4.6 y 8 DCCN (Amos Sibeko *et al.*, 2019; Youssefian; 2019)) a pH mayores a 4 existiría una repulsión aniónica entre el DCCN y el ibuprofeno. La retención del ibuprofeno podría atribuirse a un conjunto de interacciones como enlaces por puente de hidrógeno tanto de los grupos -OH presentes en las cadenas amorfas libres como en la estructura cristalina. Una de las interacciones más importantes en la extracción serían las cadenas amorfas libres, ya que al emplear DACN se extrajeron un 35.07% del ibuprofeno, mientras que al emplear celulosa como sorbente se retiene el 14.67%.

Considerando los resultados anteriores, se eligió para los siguientes experimentos un valor de pH de 7, ya que no es necesario modificar las disoluciones.

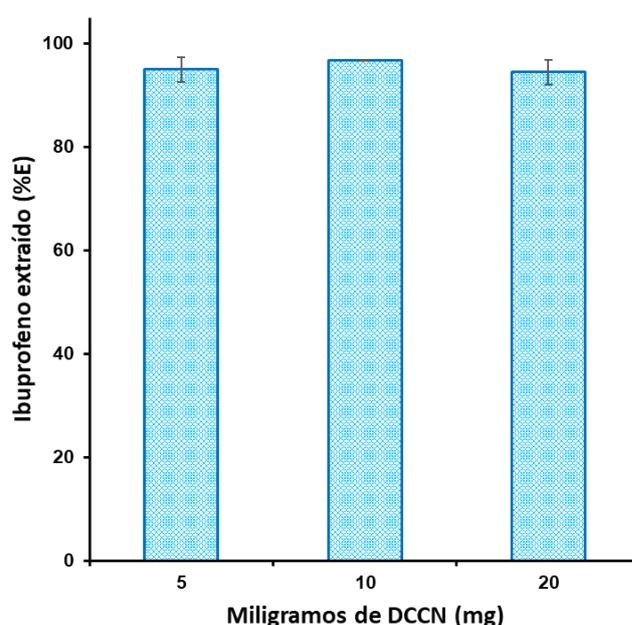


Figura 5: Efecto de la masa de DCCN en la extracción de ibuprofeno.

Efecto de la cantidad de DCCN en la extracción. La extracción de ibuprofeno no fue afectada por la cantidad de DCCN empleado, obteniéndose porcentajes de extracción

mayores al 82.7% como puede observarse en la Figura 5. Esto puede atribuirse a la gran capacidad de retención que tiene el material, como se muestra en la sección siguiente.

Se seleccionó una cantidad de 10 mg para los experimentos siguientes ya que es una cantidad fácil de manipular y se mantiene al mínimo el gasto del sorbente.

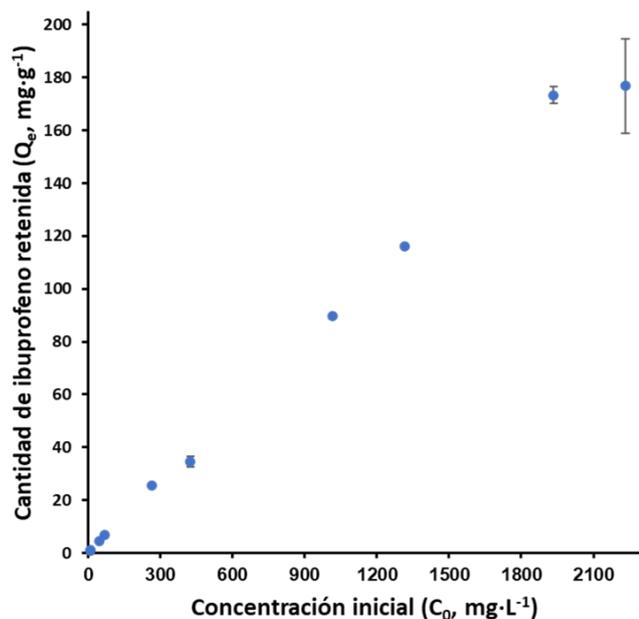


Figura 6: Efecto de la masa de DCCN en el porcentaje de extracción.

Efecto de la concentración inicial de ibuprofeno en la extracción. En la Figura 6 se muestra la cantidad de ibuprofeno retenido en la fibra en relación con la concentración inicial, se observa que la cantidad máxima de adsorción corresponde a una concentración de $2000 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, a partir de ésta los sitios activos de la fibra disminuyen y el sorbente se encuentra saturado. La cantidad de ibuprofeno en el DCCN (Q_e) se calculó con (2), donde C_0 y C_e ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) es la concentración inicial y final (al equilibrio) respectivamente, V es el volumen expresado en litros y m (g) es la masa de DCCN empleada. La cantidad máxima de ibuprofeno retenido fue de $176.7 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$.

$$Q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad (2)$$

En este sentido el DCCN es competitivo con otros materiales (vermiculita, materiales derivados de carbono, quitosano, silano) que han reportado capacidades máximas de retención desde 18.7 hasta $166.7 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ (Asgharinezhad y Ebrahimzade, 2016; Paradis-Tanguay *et al.*, 2019; Kollarahithlu y Balakrishnan, 2019; Batista *et al.*, 2021, Rajamehala *et al.*, 2023).

Efecto de la presencia de otros fármacos. En la Figura 7 se muestra la extracción de ibuprofeno al mezclarlo con naproxeno y diclofenaco. El ibuprofeno se extrae prácticamente por completo, pero considerando el límite de detección se reporta como más del 82.7%.

En la primera mezcla (relación molar 2:1 (ibuprofeno:interferentes)) se ve afectada la extracción de naproxeno. Esto puede atribuirse a que el ibuprofeno y el diclofenaco interactúan para mejorar la retención de ambos en el sorbente interfiriendo con la extracción del naproxeno.

Al aumentar la concentración de estos fármacos (relación molar 1:1), los porcentajes de extracción aumentan, lo que podría relacionarse con la capacidad de retención del DCCN y con interacciones intermoleculares entre los tres fármacos lo que mejoraría su retención.

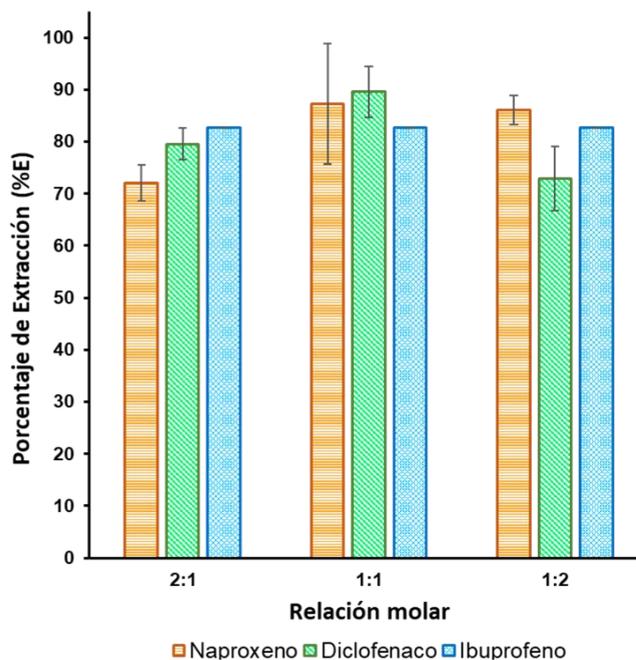


Figura 7: Extracción de ibuprofeno en la presencia de naproxeno y diclofenaco.

Finalmente, al duplicar la concentración de los interferentes respecto al ibuprofeno se observa que no hay un cambio importante en la extracción de naproxeno, pero sí una disminución en la extracción de diclofenaco; esto podría ser consecuencia de la mayor facilidad de las moléculas más pequeñas de interactuar con los sitios activos y consigo mismas impidiendo la interacción con el diclofenaco.

Puede observarse que en cualquier mezcla la extracción de ibuprofeno es la misma y tanto el naproxeno como el diclofenaco son retenidos en más del 70% de manera simultánea. Aunque el material no es selectivo, podría emplearse para la remoción de diversos fármacos.

Con el propósito de evaluar si existe pérdida de los analitos en el proceso de preparación de la muestra, se preparó una disolución control de cada fármaco y una alícuota de éstas se trató como las muestras previo a su cuantificación mediante cromatografía de líquidos. Las concentraciones encontradas de las disoluciones control y de las alícuotas no tuvieron diferencias importantes.

4. Conclusiones

Los productos obtenidos de DACN y DCCN presentan características fisicoquímicas similares a las que se han descrito en otros trabajos. Los análisis de ATR-FTIR, SEM-EDS y conductimétricos permiten concluir que se han obtenido los productos deseados.

Hasta ahora la mayoría de los trabajos que emplean al DCCN como sorbente se enfocan en la remoción de iones metálicos, por lo que se planteó evaluar la afinidad del DCCN hacia analitos orgánicos como fármacos, y específicamente

hacia el ibuprofeno.

El DCCN removió más del 82% de ibuprofeno en la disolución, e incluso removió más del 70% de otros fármacos de manera simultánea. Respecto a esto, el material sintetizado podría emplearse para la remoción de fármacos de medios acuosos; para esto son necesarios más estudios sobre la extracción individual de naproxeno y diclofenaco y también de otras sustancias que pueden encontrarse en muestras de agua de diferente naturaleza y complejidad, como metales y otros compuestos orgánicos.

También existe la posibilidad de evaluar la elución de los fármacos retenidos, con el objetivo de preconcentrar y poder emplear técnicas más económicas que HPLC para su cuantificación.

Agradecimientos

T.M.V agradece a CONACyT por la beca otorgada para realizar sus estudios de doctorado. S.R.L., J.A.R.A, C.A.G.V. y M.E.P.H. agradecen al S.N.I. la distinción de reconocimiento otorgado.

Referencias

- Abou-Zeid, R.E., Ali, K.A., Gawad, R.M., Kamal, K.H., Kamel, S., Khiari, R., (2021) Removal of Cu (II), Pb (II), Mg (II), and Fe (II) by adsorption onto alginate/nanocellulose beads as bio-sorbent. *Journal of Renewable Materials*, 9(4), pp.601-613.
DOI: 10.32604/jrm.2021.014005
- Amos Sibeko, P., Naicker, D., Mdluli, P.S., Madikizela, L.M., (2019) Naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in river water, sediments and Eichhornia crassipes of Mbokodweni river in South Africa: an initial screening. *Environmental Forensics*, 20(2), pp.129-138.
DOI: 10.1080/15275922.2019.1597780
- Asgharinezhad, A.A., Ebrahimzadeh, H., (2016) Poly (2-aminobenzothiazole)-coated graphene oxide/magnetite nanoparticles composite as an efficient sorbent for determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in urine sample. *Journal of Chromatography A*, 1435, pp.18-29.
DOI: 10.1016/j.chroma.2016.01.027
- Batista, L.F.A., de Mira, P.S., De Presbiteris, R.J., Grassi, M.T., Salata, R.C., Melo, V.F., Abate, G., (2021) Vermiculite modified with alkylammonium salts: Characterization and sorption of ibuprofen and paracetamol. *Chemical Papers*, 75(8), pp.4199-4216.
DOI: 10.1007/s11696-021-01643-646
- Chen, H., Sharma, S.K., Sharma, P.R., Yeh, H., Johnson, K., Hsiao, B.S., (2019) Arsenic (III) removal by nanostructured dialdehyde cellulose–cysteine microscale and nanoscale fibers. *ACS omega*, 4(26), pp.22008-22020.
DOI: 10.1021/acsomega.9b03078
- Conley, K., Whitehead, M.A., van de Ven, T.G., (2016) Chemically peeling layers of cellulose nanocrystals by periodate and chlorite oxidation. *Cellulose*, 23(3), pp.1553-1563.
DOI: 10.1007/s10570-016-0922-1
- French A.D, Pérez, S., Bulone, V., Rosenau, T., Gray D., (2018) Cellulose. *Encyclopedia of polymer science and technology*, pp. 1–69.
DOI: 10.1002/0471440264.pst042.pub2
- Jiang, F. (2020) Cellulose fibers. In: Hu, J., Kumar, B., Lu, J. (Eds.), *Handbook of Fibrous Materials*. John Wiley & Sons, Vol1. Ch. 4, pp. 95-124. ISBN: 978-3-527-34259-4
- Koshani, R., Eiyegbenin, J.E., Wang, Y., van de Ven, T.G., (2022) Synthesis and characterization of hairy aminated nanocrystalline cellulose. *Journal of Colloid and Interface Science*, 607, pp.134-144.
DOI: 10.1016/j.jcis.2021.08.172
- Kargarzadeh, H., Ahmad, I., Thomas, S., Dufresne, A., (2017) *Handbook of Nanocellulose and Cellulose Nanocomposites*. Vol. 1. John Wiley & Sons.
DOI: 10.1002/9783527689972
- Kim, S., Seo, A.Y., Lee, T.G., (2020) Functionalized cellulose to remove surfactants from cosmetic products in wastewater. *Carbohydrate Polymers*, 236, p.116010.
DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.116010
- Kollarahithlu, S.C., Balakrishnan, R.M., (2019) Adsorption of ibuprofen using cysteine-modified silane-coated magnetic nanomaterial. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(33), pp.34117-34126.
DOI: 10.1007/s11356-018-3272-8
- Lebreton, L., Andrady, A., (2019) Future scenarios of global plastic waste generation and disposal. *Palgrave Communications*, 5(1), pp.1-11.
DOI: 10.1057/s41599-018-0212-7
- Li, W., Ju, B., Zhang, S., (2019) Preparation of cysteamine-modified cellulose nanocrystal adsorbent for removal of mercury ions from aqueous solutions. *Cellulose*, 26(8), pp.4971-4985.
DOI: 10.1007/s10570-019-02420-1
- Muthami, J., Wamea, P., Pitcher, M., Sakib, M.N., Liu, Z., Arora, S., Kennedy, D., Chang, Y.J., Sheikhi, A., (2021a) Hairy cellulose nanocrystals: chemistry and fundamentals. In: Thakur, V.K., Frollini, E., Scott, J. (Eds.), *Cellulose Nanoparticles*. Vol. 1. Chemistry and Fundamentals. Royal Society of Chemistry. Ch. 1, pp. 1-36.
DOI: 10.1039/9781788019521-00001
- Muthami, J., Wamea, P., Pitcher, M., Sakib, M.N., Liu, Z., Arora, S., Kennedy, D., Chang, Y.J., Sheikhi, A., (2021b) Hairy cellulose nanocrystals: from synthesis to advanced applications in the water–energy–health–food nexus. In: Thakur, V.K., Frollini, E., Scott, J. (Eds.), *Cellulose Nanoparticles*. Vol. 2: Synthesis and Manufacturing. Royal Society of Chemistry, Ch. 1, pp. 1-37.
DOI: 10.1039/9781788019545-00001
- Nia, M.H., Tavakolian, M., Kiasat, A.R., van de Ven, T.G., (2020) Hybrid aerogel nanocomposite of dendritic colloidal silica and hairy nanocellulose: an effective dye adsorbent. *Langmuir*, 36(40), pp.11963-11974.
DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c02090
- Paradis-Tanguay, L., Camiré, A., Renaud, M., Chabot, B., Lajeunesse, A., (2019) Sorption capacities of chitosan/polyethylene oxide (PEO) electrospun nanofibers used to remove ibuprofen in water. *Journal of Polymer Engineering*, 39(3), pp.207-215.
DOI: 10.1515/polyeng-2018-0224
- Rajamehala, M., Pandian, A.M.K., Rajasimman, M., Gopalakrishnan, B., (2023) Porous nanocomposites for sorptive elimination of ibuprofen from synthetic wastewater and its molecular docking studies. *Environmental Research*, 218, p.114984.
DOI: 10.1016/j.envres.2022.114984
- Savitzky, A., Golay, M.J. (1964) Smoothing and differentiation of data by synthesized least squares procedures. *Analytical Chemistry*, 36 (8), pp.1627-1639.
DOI: 10.1021/ac60214a047
- Sheikhi, A., Safari, S., Yang, H., Van De Ven, T.G. (2015) Copper removal using electrosterically stabilized nanocrystalline cellulose. *ACS applied materials & interfaces*, 7(21), pp.11301-11308.
DOI: 10.1021/acsami.5b01619
- Sun, X., Yang, Y., He, Q., Li, J., Li, R., Chen, H. (2022) Adsorption properties and cost of dicarboxylic nanocellulose on copper ions for wastewater treatment. *Journal of Renewable Materials*, 10(3), p.751.
DOI: 10.32604/jrm.2022.016933
- Tavakolian, M., Wiebe, H., Sadeghi, M. A., van de Ven, T.G., (2019) Dye removal using hairy nanocellulose: experimental and theoretical investigations. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(4), pp.5040-5049.
DOI: 10.1021/acsami.9b18679
- Van De Ven, T.G., Sheikhi, A., (2016) Hairy cellulose nanocrystalloids: a novel class of nanocellulose. *Nanoscale*, 8(33), pp.15101-15114.
DOI: 10.1039/C6NR01570K
- Yin, G.Z., Yang, X.M., (2020) Biodegradable polymers: a cure for the planet, but a long way to go. *Journal of Polymer Research*, 27(2), pp.1-14.
DOI: 10.1007/s10965-020-2004-1
- Youssefian, S., (2019) Conformational transformation of pH-responsive hairy cellulose nanocrystalloids in salt-free dilute solutions. *Biomacromolecules*, 20(7), pp.2839-2851.
DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00592