





Estudio del comportamiento electroquímico del diclofenaco en su forma aniónica y ion-par en un medio acuoso sobre un ultramicroelectrodo de fibra de carbono Study of the electrochemical behavior of diclofenac in its anionic form and pair ion in an aqueous medium on a carbon fiber ultramicroelectrode

M. D. Moreno-Islas ^a, L. H. Mendoza-Huizar ^{a,*}, G. A. Álvarez-Romero ^a, I. S. Ibarra-Ortega ^a

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Pachuca, Hidalgo, México.

Resumen

En el presente trabajo se realizó un estudio voltamperométrico del proceso de redox del diclofenaco (DCF) en un medio acuoso a partir un baño electrolítico de composición 0.001 M DCF y 0.1 M de Na₂SO₄ a un pH= 7, y sobre un electrodo de fibra de carbono de 7 μm de diámetro. Los procesos de oxidación se relacionaron al diclofenaco en su forma aniónica (DCF-A), mientras que los de reducción al par ion {DCF-A – Na⁺}⁰. Las tendencias lineales de la corriente de pico vs la raíz cuadrada de la velocidad de barrido, indican que ambos procesos se encuentran controlados por difusión. La evaluación de los parámetros cinéticos a partir de los trazados de Tafel indican un coeficiente de transferencia catódico de 0.46, y el anódico es de 0.54. La comparación de las propiedades electrónicas de la especie protonada y {DCF-A – Na⁺}⁰ sugiere que el proceso de reducción registrado durante el estudio voltamperométrico, se debe al par ion formado bajo nuestras condiciones experimentales.

Palabras Clave: diclofenaco, oxidación, reducción, voltametría, PM7.

Abstract

In this work, an electrochemical study of the diclofenac (DCF) redox process, in an aqueous medium, was carried out employing an electrolyte bath containing 0.001 M DCF and 0.1 M Na₂SO₄ at pH=7, and a carbon fiber electrode of 7 μm of diameter. The oxidation processes were related to diclofenac in its anionic form (DCF-A), whereas the reduction processes were related to the par ion {DCF-A – Na⁺}⁰. The linear tendencies observed on the plot of density current peak vs the square scan rate indicate that both processes are diffusional controlled. The evaluation of the charge transfer coefficient employing the Tafel's equation indicate that the cathodic coefficient value is 0.46, while the anodic is 0.56. The comparison of the electronic properties of the protonated species and {DCF-A – Na⁺}⁰ suggests that the par ion formed under our experimental conditions is responsible for the reduction process observed during the voltamperometric study.

Keywords: diclofenac, oxidation, reduction, voltammetry, PM7.

1. Introducción

El ácido 2-(2(2,6-diclorofenilamino)fenil)acético (DCF) (**Figura 1**) es un fármaco de venta libre en todo el mundo, inhibidor sobresaliente de la ciclooxigenasa y de la producción de leucotrienos (Lagos Quezada et al. 2019), su acción esta principalmente enfocada hacia la enzima COX-2 (Martínez Ruiz 2014), se receta por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, y más del 50% del total de la dosis

de diclofenaco es excretada en la orina a la par de sus metabolitos (Pérez and Barceló 2008). Este compuesto se ha catalogado ya como contaminante emergente, debido a que se detecta en el agua debido a su alto consumo y la baja eficiencia de remoción por métodos tradicionales como las plantas de tratamiento de agua residual. Por ejemplo, en México el diclofenaco se ha detectado en agua superficial (28-32 ng/L) (Félix-Cañedo, Durán-Álvarez, and Jiménez-Cisneros 2013), en agua residual (1720-6360 ng/L) (Gibson et al. 2007), y en

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

Correo electrónico: mo277623@uaeh.edu.mx (Mitzi Daniela Moreno-Islas), hhuizar@uaeh.edu.mx (Luis Humberto Mendoza-Huizar), giaan@uaeh.edu.mx (Giaan Arturo Álvarez-Romero), israel_ibarra@uaeh.edu.mx (Israel Samuel Ibarra Ortega).

la trucha arcoíris, la cual como consecuencia de la contaminación de su hábitat sufre alteraciones citológicas en el hígado, riñón y branquias, con una concentración de 1000 ng/L de este AINE (antiinflamatorio no esteroideo) (Saravanan et al. 2011).

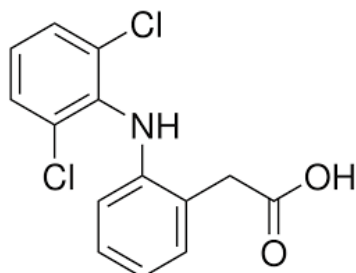


Figura 1: Diclofenaco en su forma neutra en medio acuoso.

Dado lo anterior no es extraño que en la literatura se hayan reportado diferentes técnicas para cuantificarlo. Entre estas se encuentran las basadas en métodos HPLC, cromatografía de gases (Sioufi, Pommier, and Godbillon 1991), espectrofotometría (De Souza and Tubino 2005), cromatografía en capa delgada (Bhushan, R., Gupta, D., & Mukherjee 2007), espectrofluorometría (Carreira et al. 1995), electroforesis capilar de zona (Jin and Zhang 2000) y las basadas en técnicas electroquímicas (Zhao et al. 2009).

Específicamente, la detección y cuantificación del diclofenaco por vía electroquímica se ha llevado a cabo empleando métodos voltamperométricos. Entre los electrodos utilizados se encuentran: electrodos de carbono modificados con impresión molecular (Blanco-López et al. 2003), electrodo de grafito pirolítico con nanotubos de carbono de pared simple (Dang et al. 2020), electrodo de grafito pirolítico (Goyal, Chatterjee, and Rana 2010), dopado con Cu-dopado zeolita-expandida grafito-epoxi (Manea et al. 2010) entre otros. Sin embargo, basado con la revisión bibliográfica no se han empleado electrodos a base de fibra de carbón, a pesar de su capacidad para detectar concentraciones de partes por millón en medios acuosos (Huffman and Venton 2009). Lo anterior, probablemente debido a que, hasta hace poco el acceso a este tipo de electrodos se encontraba restringido por su costo económico o las dificultades técnicas asociadas a su construcción. Sin embargo, es importante mencionar que, en todos estos electrodos, la reacción clave para la detección del diclofenaco es la oxidación de su forma iónica de acuerdo a la siguiente reacción (Boumya et al. 2021):

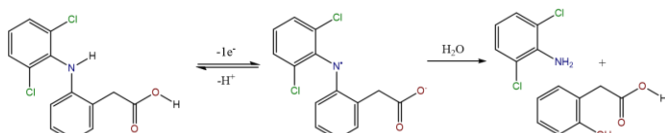


Figura 2: Mecanismo de oxidación del diclofenaco en medio acuoso (Boumya et al. 2021).

En este sentido, se ha reportado que a valores de pH mayores a 4.2, la especie predominante es la aniónica (DCF-A) (Lara-Pérez et al. 2020) (Guzmán-Hernández et al. 2017) (Cid-Cerón et al. 2016) (Goyal, Chatterjee, and Agrawal 2010).

No obstante, recientemente se ha reportado que las especies aniónicas de diclofenaco se pueden reorganizar en medios acuosos para formar dímeros hidratados ($2\text{DCF-A} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) con un aumento de la eficiencia de transferencia de carga

intramolecular (Shishkina et al. 2022). Por otro lado, también se ha reportado que el DFC-A, es capaz de formar pares iónicos de carga cero en soluciones acuosas, bajo la presencia de cationes orgánicos e inorgánicos (Fini et al. 1999). Lo anterior sugiere que los procesos de oxidación del diclofenaco podrían no solo involucrar al DCF-A. Más aún, la formación de complejos neutros mediante la formación de pares iónicos abre la posibilidad de desarrollo de nuevos métodos electroquímicos para la detección y degradación del diclofenaco. Hasta donde sabemos, no se ha reportado en la literatura un estudio que analice el comportamiento electroquímico del diclofenaco bajo la influencia de medios que puedan formar pares iónicos en soluciones acuosas. Por lo que, en este trabajo realizamos un estudio electroquímico en un medio de este tipo, con la intención de identificar los procesos electroquímicos involucrados en esta clase de sistemas.

2. Método experimental

2.1. Método y material.

Todos los experimentos electroquímicos se llevaron a cabo a través del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 (pH=7.0, T=25 °C). Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico de la marca Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación previa. Los experimentos electroquímicos se realizaron utilizando un potenciostato-galvanostato y el control de los experimentos se llevó a cabo a través del software Basi Epsilon CE. La celda electroquímica fue una de tres electrodos, como referencia se utilizó un electrodo de Ag/AgCl (KCl saturado), una barra de grafito como electrodo auxiliar y el electrodo de trabajo fue un ultramicroelectrodo de fibra de carbón de 7 μm de diámetro. Este electrodo UME-FC se construyó empleando la metodología reportada por nosotros en la literatura (Bravo-Rodríguez et al. 2022). Antes de cada experimento el UME-FC se pulió y la superficie limpia se expuso a una solución de etanol para eliminar la posibilidad de contaminantes (Gevaerd et al. 2020). Antes de cada experimento la solución presente en la celda electroquímica se burbujeó con nitrógeno de ultra alta pureza durante 15 minutos para eliminar el oxígeno presente en la solución.

3. Método teórico

Las geometrías iniciales del diclofenaco en su forma aniónica, protonada e ion-par se construyeron empleando el software GaussView (Dennington, R. D.; Keith, T. A. & Millam 2008). Todos los cálculos aquí reportados se realizaron utilizando un cluster con 14 núcleos Xeon 3.0 GHZ y 12 GB de memoria, en el nivel semiempírico PM7 (Stewart 2013) con el software MOPAC 2016 (Stewart, 2016), y se visualizaron con el software Gabedit (Allouche 2011) y GaussView (Dennington, R. D.; Keith, T. A. & Millam 2008). En todos los cálculos se fijó un criterio de convergencia de $0.0001 \text{ kcal mol}^{-1}$ y un gradiente de $0.0001 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$, para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos. Se evaluaron también los parámetros globales de reactividad global a través de las siguientes ecuaciones (Pearson 1986):

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (1)$$

$$\chi = -\mu \quad (2)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{V(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(r)} = (I - A) \quad (3)$$

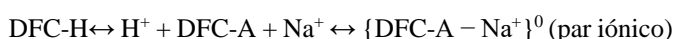
$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

4. Resultados

En una solución, la distribución del equilibrio químico de las formas no disociadas y disociadas del diclofenaco puede determinarse mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach, ec. (5) (Po and Senozan 2001):

$$pH = pK_a + \log \frac{[DFC-A]}{[DFC-H]} \quad (5)$$

donde pK_a es el logaritmo de la constante de disociación del ácido y pH es el logaritmo del recíproco de la actividad del ion hidrógeno. Si uno considera el valor del pK_a del DCF de 4.2, esta ecuación predice que a valores de pH de 7 la especie predominante debe ser DFC-A. Aquí es importante mencionar que de acuerdo con Fini et al. (Fini et al. 1999) es posible inducir la formación de pares iónicos a partir del DCF-A, en soluciones acuosas, agregando cationes inorgánicos como el Na^+ . Note que la formación del par iónico causa un cambio en la distribución en el equilibrio químico de las formas aniónicas y neutras. En este sentido, se ha reportado que a concentraciones de 0.1 M de Na^+ es factible formar pares iónicos con DFC-A para obtener un complejo de carga neutra, (Andraws and Trefi 2020), lo que estaría de acuerdo con la siguiente reacción:



Lo anterior indica que a un pH mayor de 4.2, en una solución acuosa y con concentraciones altas de Na^+ , las especies químicas predominantes deben ser el DFC-A y el $\{DFC-A - Na^+\}^0$, ver **Figura 3**:

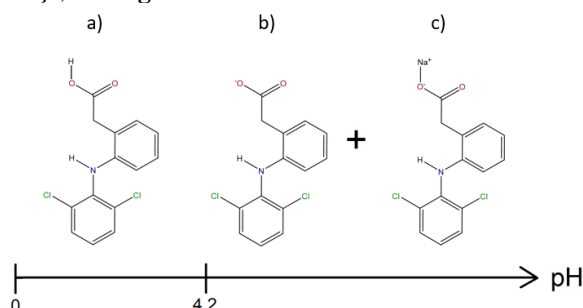


Figura 3: Diagrama unidimensional de predominancia de especies químicas a un pH mayor de 4.2 a) DCF-H, b) DCF-A, y c) $\{DFC-A - Na^+\}^0$ (par iónico).

Por lo que, en nuestras condiciones experimentales, debería ser factible registrar la presencia de procesos de reducción y oxidación que involucren a las especies mostradas en la **Figura 3**.

4.1. Estudio voltamperométrico del diclofenaco en el UME de fibra de carbono.

Con la intención de evaluar el comportamiento electroquímico del diclofenaco en el medio estudiado, se realizó un estudio voltamperométrico. En la **Figura 4**, se reporta un voltamperograma cíclico típico obtenido a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 ($pH=7$) a $25^\circ C$ a una velocidad de barrido de 10 mVs^{-1} . El barrido de potencial se inició en 0.8 V en dirección catódica. En el barrido catódico se pudo detectar un pico A en -0.470 V , mientras que en la región anódica se detectó el pico B en 0.073 V . La comparación directa con el voltamperograma obtenido a partir del electrolito soporte (sistema UME-FC/ 0.1 M de Na_2SO_4 ($pH=7$) a $25^\circ C$), indica que las señales electroquímicas A y B están relacionadas con procesos de reducción y oxidación, respectivamente, de las especies de diclofenaco presentes en el medio electrolítico.

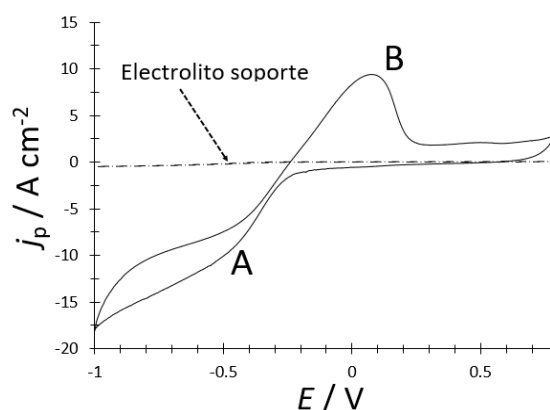


Figura 4: Voltamperograma cíclico obtenido a 10 mVs^{-1} obtenido a partir del sistema (—) UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 y (---) UME-FC/ 0.1 M de Na_2SO_4 , a un $pH=7$ y $25^\circ C$.

Aquí es importante mencionar que, en la literatura, se ha indicado que la reducción del diclofenaco se lleva a cabo a través del DCF-H (Goyal, Chatterjee, and Agrawal 2010). Sin embargo, a valores de pH de 7 la especie predominante es la aniónica (Cid-Cerón et al. 2016) (Guzmán-Hernández et al. 2017). Sin embargo, bajo nuestras condiciones experimentales se formó el par iónico, $\{DFC-A - Na^+\}^0$ ver figura 3c. Por lo que proponemos que la reducción del diclofenaco a un pH de 7, y en altas concentraciones de Na^+ sigue el mecanismo propuesto en la **Figura 5**.

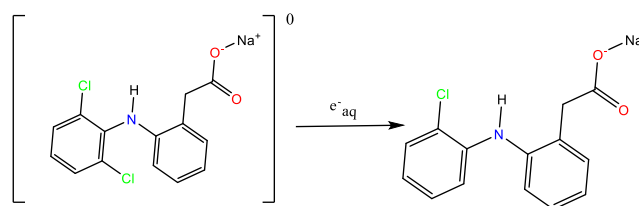


Figura 5: Mecanismo de reducción propuesto para el par iónico $\{DFC-A - Na^+\}^0$.

Con el fin de determinar el tipo de control que gobierna al sistema electroquímico UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 . Se realizó un estudio voltamperométrico a diferentes velocidades de barrido, ver **Figura 6**. A partir de estos voltamperogramas se trazó

el valor máximo de la densidad de corriente asociada a cada pico en función de $v^{1/2}$, ver **Figura 7**. En ambos casos se encontró una relación lineal, lo que indica que tanto el proceso anódico como el catódico se encuentran controlados por difusión (J. E. B. Randles 1947) (A. Sevcik 1948).

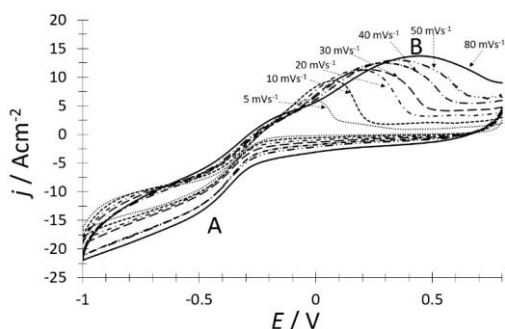
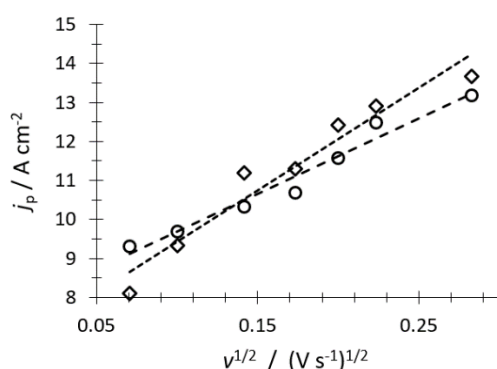


Figura 6: Voltamperogramas cíclicos obtenidos a partir del sistema UME-FC/0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 a $\text{pH}=7$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ y diferentes velocidades de barrido.



Figuras 7: Trazado de j_p vs $v^{1/2}$ de acuerdo con la ecuación de Randles-Sevcik (J. E. B. Randles 1947) (A. Sevcik 1948).

Adicionalmente se analizó la influencia del proceso de adsorción en el sistema electroquímico, a través del trazado de $\log j_p$ vs $\log v$ (Bard, Allen J.; Faulkner, Larry R.; White 1980). A partir de los datos reportados en la **Figura 8**, se obtuvieron valores adimensionales para las pendientes catódica y anódica de 0.2 y 0.13 para el proceso anódico y catódico respectivamente; y considerando que en ambos casos el valor de la pendiente es menor de 0.5, con una correlación mayor del 95% en ambos casos (ver ecuaciones insertas en el gráfico); se puede concluir que no existe influencia del proceso de adsorción con los procesos electroquímicos detectados (Bard, Allen J.; Faulkner, Larry R.; White 1980).

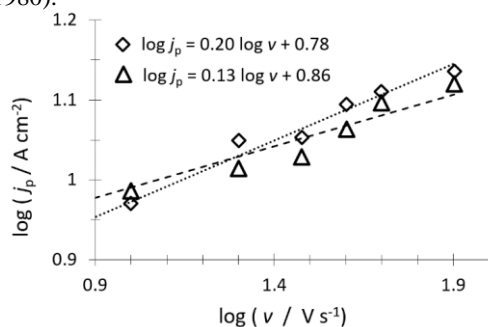


Figura 8: Trazado de $\log j_p$ vs $\log v$

Los parámetros cinéticos asociados a los procesos de oxidación y reducción, se evaluaron mediante las ecuaciones de Tafel (Tafel 1905) ver ecuaciones (2) y (3).

$$\ln j_c = \ln j_0 + \frac{(1-\alpha_c)F}{RT} \eta \quad (6)$$

$$\ln j_a = \ln j_0 + \frac{\alpha_c F}{RT} \eta \quad (7)$$

En estas ecuaciones j_c and j_a son la densidad de corriente catódica y anódica, respectivamente, j_0 es la densidad de corriente de intercambio, α_c es el coeficiente de transferencia catódica y α_a el coeficiente de transferencia anódico. El trazado del logaritmo de la corriente versus el sobre potencial aplicado cerca del punto de equilibrio, se reporta en la **Figura 9**. Los datos de las ramas anódica y catódica se obtuvieron a través de un voltamperograma registrado a una velocidad de 5 mVs^{-1} . El ajuste de la parte lineal de estas ramas a las ecuaciones de Tafel, arrojó un valor del coeficiente de transferencia catódica de 0.46, mientras que el coeficiente de transferencia anódica es de 0.54. Lo anterior sugiere que la velocidad con la que se lleva a cabo el proceso anódico es similar al catódico.

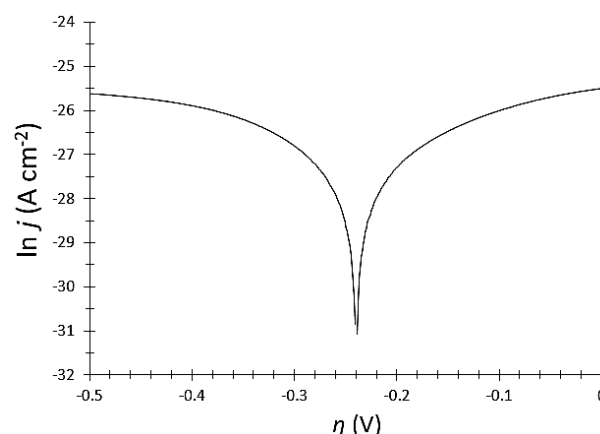


Figura 9: Trazados de Tafel a partir de un voltamperograma obtenido del sistema UME-FC/0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 a $\text{pH}=7$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ y a 5 mVs^{-1} .

Estudio teórico

Con la intención de identificar la similitud entre las propiedades redox de las especies protonada y el par iónico del diclofenaco, desde el punto de vista molecular, realizamos un estudio teórico en el nivel semiempírico PM7 (Stewart 2013), en medio acuoso. En la **Figura 10**, se reportan las estructuras optimizadas de DCF-H y el par iónico $\{\text{DFC-A} - \text{Na}^+\}^0$. La estructura de la especie protonada compara favorablemente con los valores experimentales reportados en la literatura (Castellari and Ottani 1997). En el caso del par iónico, $\{\text{DFC-A} - \text{Na}^+\}^0$, y estos los parámetros estructurales no se han reportado.

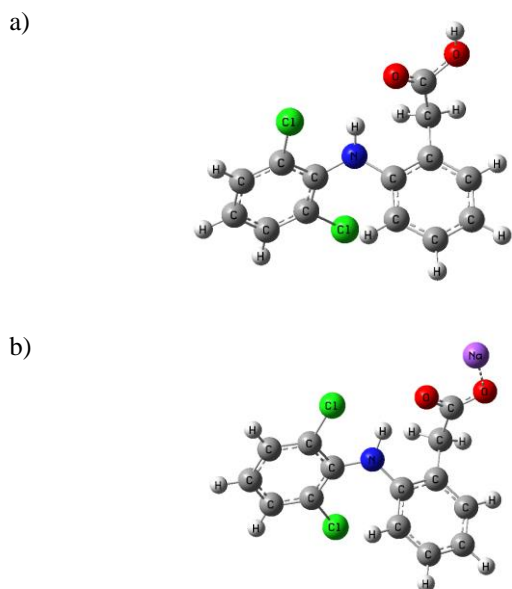


Figura 10: Estructuras optimizadas en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H con distancias de enlace: N-C:1.41, N-H:1.03, C=O:1.21, C-O:1.35, O-H:0.99, C-Cl:1.70 y b) $\{DFC-A - Na^+\}^0$ N-C:1.41, N-H:1.04, C=O:1.27, C-O:1.26, O-Na:2.30, C-Cl:1.70.

En la **Figura 11** y **12**, se reporta la distribución de los orbitales frontera HOMO y LUMO, respectivamente, para las especies protonada y par iónico. Es claro que ambos sistemas presentan distribuciones espaciales similares de estos orbitales frontera, lo que revela la existencia de regiones de probabilidad o reactividad equivalente donde es posible encontrar los electrones más externos. Al ser semejantes estas regiones de probabilidad o reactividad, los mecanismos de redox que involucran a los electrones relacionado con estos orbitales frontera deben ser similares.

Los valores de los parámetros de reactividad global se reportan en la **Tabla 1**. Note que los valores de dureza, potencial químico, electronegatividad y electrofilicidad son cercanos entre sí, lo que sugiere una reactividad similar, al comparar ambas especies químicas. Lo anterior sugiere que a valores de pH superiores a 4.2, el par iónico respectivo permitiría la reducción del diclofenaco.

Tabla 1: Parámetros de reactividad global para las especies protonada y par iónico del DCF en el nivel semiempírico PM7.

	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV
DCF-H	-8.48	-0.46	-3.80	5.89	3.80	1.23
$\{DFC-A - Na^+\}^0$	-7.76	0.03	-3.87	5.71	3.87	1.31

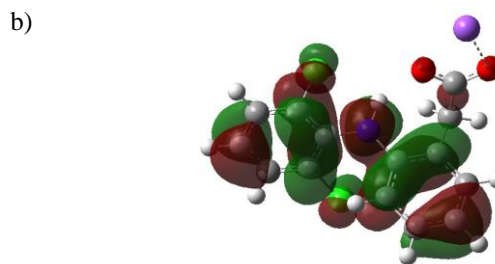
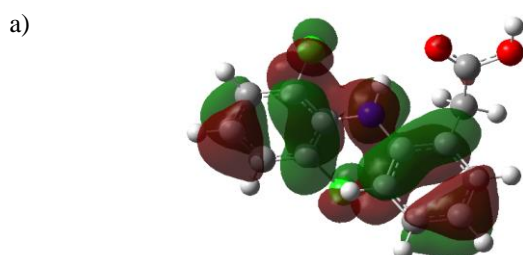


Figura 11: Distribución del orbital frontera HOMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a.³, en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) $\{DFC-A - Na^+\}^0$.

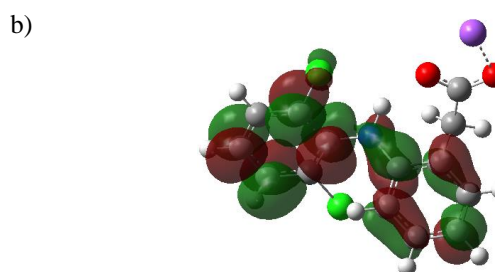
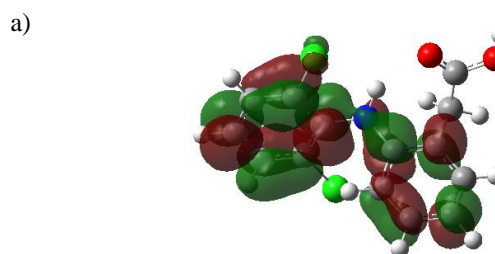


Figura 12. Distribución del orbital frontera LUMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a.³, en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) $\{DFC-A - Na^+\}^0$.

5. Conclusiones

Los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na₂SO₄ (pH=7) a 25 °C se encuentran controlados por la transferencia de masa. A un pH=7, los procesos de oxidación se relacionaron al diclofenaco en su forma aniónica (DCF-A), mientras que los de reducción al par ion $\{DFC-A - Na^+\}^0$, en donde esto último coincide con lo obtenido teóricamente a partir de cálculos semiempíricos PM7. La evaluación de los parámetros cinéticos mediante las ecuaciones de Tafel sugieren que las velocidades de los procesos de oxidación y reducción son similares.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo el financiamiento otorgado para la realización del presente trabajo a través del Proyecto PAO-2022-1389 UAEH. Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica

brindados, a través del proyecto No. 202203072N. Se agradece los recursos de supercómputo proporcionados a través del proyecto CONACyT 123732.

Referencias

- A. Sevcik. 1948. "Oscillographic Polarography with Periodical Triangular Voltage." *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 13: 349–77.
- Allouche, Abdul Rahman. 2011. "Gabedita - A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares." *Journal of Computational Chemistry* 32(1): 174–82.
- Andraws, Georgeos, and Saleh Trefi. 2020. "Ionisable Substances Chromatography: A New Approach for the Determination of Ketoprofen, Etoricoxib, and Diclofenac Sodium in Pharmaceuticals Using Ion – Pair HPLC." *Heliyon* 6(8).
- Bard, Allen J.; Faulkner, Larry R.; White, Henry S. 1980. "Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications - Google Libros."
- Bhushan, R., Gupta, D., & Mukherjee, A. 2007. "Liquid Chromatographic Analysis of Certain Commercial Formulations for Non-Opioid Analgesics." *Biomedical Chromatography* 21(12): 1284–90.
- Blanco-López, M. Carmen, María Jesús Lobo-Castañón, Arturo J. Miranda-Ordieres, and Paulino Tuñón-Blanco. 2003. "Voltammetric Response of Diclofenac-Molecularly Imprinted Film Modified Carbon Electrodes." *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 377(2): 257–61.
- Boumya, Wafaa et al. 2021. "Electrochemical Sensors and Biosensors for the Determination of Diclofenac in Pharmaceutical, Biological and Water Samples." *Talanta Open* 3(December).
- Bravo-Rodríguez, Adrian S. et al. 2022. "Palladium Electrodeposition Onto a Carbon Fiber Ultramicroelectrode." *Croatica Chemica Acta* 95(2).
- Carreira, L. A. et al. 1995. "Europium(III) Ion Probe Spectrofluorometric Determination of Diclofenac Sodium." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 13(11): 1331–37.
- Castellari, Carlo, and Stefano Ottani. 1997. "Two Monoclinic Forms of Diclofenac Acid." *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 53(6): 794–97.
- Cid-Cerón, M. M. et al. 2016. "NEW INSIGHTS on the KINETICS and MECHANISM of the ELECTROCHEMICAL OXIDATION of DICLOFENAC in NEUTRAL AQUEOUS MEDIUM." *Electrochimica Acta* 199: 92–98.
- Dang, Chenyuan et al. 2020. "Pre-Accumulation and in-Situ Destruction of Diclofenac by a Photo-Regenerable Activated Carbon Fiber Supported Titanate Nanotubes Composite Material: Intermediates, DFT Calculation, and Ecotoxicity." *Journal of Hazardous Materials* 400(June): 123225.
- Dennington, R. D.; Keith, T. A. & Millam, J. M. 2008. "GaussView 5.0.8, Gaussian."
- Félix-Cañedo, Thania E., Juan C. Durán-Álvarez, and Blanca Jiménez-Cisneros. 2013. "The Occurrence and Distribution of a Group of Organic Micropollutants in Mexico City's Water Sources." *Science of the Total Environment* 454–455: 109–18.
- Fini, A. et al. 1999. "Formation of Ion-Pairs in Aqueous Solutions of Diclofenac Salts." *International Journal of Pharmaceutics* 187(2): 163–73.
- Gevaerd, Ava et al. 2020. "A Carbon Fiber Ultramicroelectrode as a Simple Tool to Direct Antioxidant Estimation Based on Caffeic Acid Oxidation." *Analytical Methods* 12(28): 3608–16. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/ay/d0ay01050b> (June 8, 2022).
- Gibson, Richard, Elías Becerril-Bravo, Vanessa Silva-Castro, and Blanca Jiménez. 2007. "Determination of Acidic Pharmaceuticals and Potential Endocrine Disrupting Compounds in Wastewaters and Spring Waters by Selective Elution and Analysis by Gas Chromatography-Mass Spectrometry." *Journal of Chromatography A* 1169(1–2): 31–39.
- Goyal, Rajendra N., Sanghamitra Chatterjee, and Bharati Agrawal. 2010. "Electrochemical Investigations of Diclofenac at Edge Plane Pyrolytic Graphite Electrode and Its Determination in Human Urine." *Sensors and Actuators, B: Chemical* 145(2): 743–48.
- Goyal, Rajendra N., Sanghamitra Chatterjee, and Anoop Raj Singh Rana. 2010. "The Effect of Modifying an Edge-Plane Pyrolytic Graphite Electrode with Single-Wall Carbon Nanotubes on Its Use for Sensing Diclofenac." *Carbon* 48(14): 4136–44.
- Guzmán-Hernández, D. S. et al. 2017. "Taking Advantage of CTAB Micelles for the Simultaneous Electrochemical Quantification of Diclofenac and Acetaminophen in Aqueous Media." *RSC Advances* 7(64): 40401–10.
- Huffman, Megan L., and B. Jill Venton. 2009. "Carbon-Fiber Microelectrodes for in Vivo Applications." *Analyst* 134(1): 18–24.
- J. E. B. Randles. 1947. "Kinetics of Rapid Electrode Reactions." *Discussions of the Faraday Society* 1(11).
- Jin, Wenrui, and Jie Zhang. 2000. "Determination of Diclofenac Sodium by Capillary Zone Electrophoresis with Electrochemical Detection." *Journal of Chromatography A* 868(1): 101–7.
- Lagos Quezada, Diana Vanessa et al. 2019. "Reacciones Sistémicas Causadas Por La Toxicidad Del Diclofenaco." *Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud* 5(1): 41–49.
- Lara-Pérez, Carmen et al. 2020. "Photocatalytic Degradation of Diclofenac Sodium Salt: Adsorption and Reaction Kinetic Studies." *Environmental Earth Sciences* 79(11): 1–13.
- Manea, Florica et al. 2010. "Electrochemical Determination of Diclofenac Sodium in Aqueous Solution on Cu-Doped Zeolite-Expanded Graphite-Epoxy Electrode." *Electroanalysis* 22(17–18): 2058–63.
- Martínez Ruiz, M.C. Roxana de Jesús. 2014. "EFECTIVIDAD DE LA ANALGESIA EN POSOPERADAS DE CESAREA CON TRAMADOL PERIDURAL ASOCIADO A : KETOROLACO IV (COX-1) vs DICLOFENACO IV (COX-2) vs PARACETAMOL IV (COX-3) IV. "
- Pearson, Ralph G. 1986. "Absolute Electronegativity and Hardness Correlated with Molecular Orbital Theory." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83(22): 8440–41.
- Po, Henry N., and N. M. Senozan. 2001. "The Henderson-Hasselbalch Equation: Its History and Limitations." *Journal of Chemical Education* 78(11): 1499–1503.
- Saravanan, Manoharan, Subramanian Karthika, Annamalai Malarvizhi, and Mathan Ramesh. 2011. "Ecotoxicological Impacts of Clofibrac Acid and Diclofenac in Common Carp (Cyprinus Carpio) Fingerlings: Hematological, Biochemical, Ionoregulatory and Enzymological Responses." *Journal of Hazardous Materials* 195: 188–94.
- Shishkina, Anastasia V., Alexander Ksenofontov, Nikita V. Penkov, and Mikhail V. Vener. 2022. "Diclofenac Ion Hydration: Experimental and Theoretical Search for Anion Pairs." *Molecules* 27(10): 1–19.
- Sioufi, A., F. Pommier, and J. Godbillon. 1991. "Determination of Diclofenac in Plasma and Urine by Capillary Gas Chromatography-Mass Spectrometry with Possible Simultaneous Determination of Deuterium-Labelled Diclofenac." *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 571(1–2): 87–100.
- De Souza, Rafael Leandro, and Matthieu Tubino. 2005. "Spectrophotometric Determination of Diclofenac in Pharmaceutical Preparations." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 16(5): 1068–73.
- Stewart, James J. P. 2013. "Optimization of Parameters for Semiempirical Methods VI: More Modifications to the NDDO Approximations and Re-Optimization of Parameters." *Journal of Molecular Modeling* 19(1): 1–32. <http://link.springer.com/10.1007/s00894-012-1667-x> (March 4, 2020).
- Stewart, James J. P., 2016. "Stewart Computational Chemistry - MOPAC Home Page."
- Tafel, Julius. 1905. "Julius Tafel." *Society, Journal of the Chemical* 88: 668–76.
- Zhao, Xu et al. 2009. "Electro-Oxidation of Diclofenac at Boron Doped Diamond: Kinetics and Mechanism." *Electrochimica Acta* 54(17): 4172–79.