



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**TESIS**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE POLÍMEROS DE IMPRONTA  
MOLECULAR PARA LA ADSORCIÓN DE DICLOFENACO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA**

**GUADALUPE TONANZIN TAPIA TORRES**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JESÚS GRACIA MORA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO**

**AÑO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Armando Marín Becerra**

**VOCAL:**               **Profesor: Jesús Gracia Mora**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Baldomero Gómez Reyes**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: María Josefa Bernad Bernad**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: María Kenia Zamora Rosete**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO 100 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA.

**ASESOR DEL TEMA:**

**DR. JESÚS GRACIA MORA**

**SUSTENTANTE:**

**GUADALUPE TONANZIN TAPIA TORRES**

## ABREVIATURAS

Polímero de impronta molecular.....	MIP
Polímero no improntado.....	NIP
Diclofenaco.....	DFC
4-Vinilpiridina.....	4-Vy
Ácido metacrílico.....	AMC
Dimetacrilato de etilenglicol.....	EGDMA
2,2'-Azobis(2-methylpropionitrilo) o azoisobutironitrilo .....	AIBN
Trifluorometanosulfonato de zinc.....	Zn(OTf) <sub>2</sub>
Espectroscopia uv-visible.....	UV-Vis
Espectroscopia de infrarrojo.....	IR
Hidróxido de sodio.....	NaOH
Acetonitrilo.....	MeCN
Tetrahidrofurano.....	THF
Antiinflamatorio no esteroideo.....	AINE

## CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
ÍNDICE DE TABLAS .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
ANTECEDENTES .....	9
Diclofenaco.....	9
Impronta molecular .....	15
Interacciones covalentes y no covalentes presentes en polímeros de impronta molecular.....	22
Polímeros de impronta molecular con centro metálico.....	23
Polímeros de impronta molecular covalentes y no covalentes .....	25
Isotermas de adsorción.....	29
HIPÓTESIS .....	33
OBJETIVO GENERAL .....	33
OBJETIVOS PARTICULARES.....	33
METODOLOGÍA .....	34
Síntesis del polímero improntado no covalente (MIPnc).....	34
Síntesis del polímero no improntados no covalente (NIPnc).....	34
Síntesis del polímero improntado de coordinación (MIPc) .....	34
Síntesis del polímeros no improntado de coordinación (NIPc).....	34
Procedimiento de extracción del diclofenaco de los polímeros improntados no covalente y de coordinación. ....	35
Caracterización de los polímeros improntados y no improntados.....	36
Esquemas de síntesis del MIP no covalente: .....	38
Esquemas de síntesis del MIP covalente: .....	39
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	40
CONCLUSIONES .....	58

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	60
----------------------------------	----

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del diclofenaco sódico. ....	9
Figura 2. Ciclo de consumo de fármacos. ....	11
Figura 3. Modelo de la llave y el cerrojo de Emil Fisher. ....	17
Figura 4. Esquema general de síntesis de polímeros de impronta molecular. ...	18
Figura 5. Estructuras de algunos monómeros funcionales que se utilizan en impronta molecular. ....	19
Figura 6. Estructuras de entrecruzadores usados en la impronta molecular. ....	20
Figura 7. Reacción de formación de radicales libres a partir de AIBN.....	21
Figura 8. A; sitios de unión homogéneo y B; sitios de unión heterogéneos. ....	29
Figura 9. Preparación de MIPnc para el DFC (a), lavado para la extracción del DFC (b) y reconocimiento de DFC de MIPnc (c). ....	38
Figura 10. Preparación de MIPc para el DFC (a), lavado para la extracción del DFC (b), centro metálico de regeneración de polímero usando $Zn(OTf)_2$ (c) y reconocimiento de DFC de MIPc (d). ....	39
Figura 11. Extracción del diclofenaco del polímero improntado mediante lavados con metanol, donde L representa el número de lavado. ....	42
Figura 12. Lavados del polímero no improntado con metanol, donde L representa el número de lavados. ....	43
Figura 13. Extracción del diclofenaco del polímero improntado mediante lavados con sosa (NaOH) y agua (H <sub>2</sub> O). ....	44
Figura 14. Espectro UV-Vis del polímero no improntado, lavados con sosa (NaOH) y agua (H <sub>2</sub> O). ....	45
Figura 15. Espectro de IR del polímero de impronta molecular no covalente. ..	47
Figura 16. Espectro de IR del polímero no improntado no covalente (NIPnc). ...	48
Figura 17. Espectro de IR del polímero improntado de coordinación, MIPc. ....	49
Figura 18. Espectro de IR del polímero no improntado de coordinación. ....	50
Figura 19. Isotermas de enlace para los polímeros no covalentes. ....	52
Figura 20. Isotermas de enlace del MIP y NIP de coordinación. ....	55

Figura 21. Afinidad por el DFC de los MIPs de coordinación y no covalentes.... 57

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores isotérmicos $R^2$ para los diferentes modelos .....	51
Tabla 2. Datos de la curva de calibración para los polímeros no covalentes.....	52
Tabla 3. Datos obtenidos a partir del modelo de isoterma de Freundlich para el MIP y para el NIP no covalentes. ....	53
Tabla 4. Datos de la curva de calibración para los polímeros de coordinación. ....	54
Tabla 5. Datos obtenidos a partir del modelo de isoterma de Freundlich para el MIPc para el NIPc. ....	55
Tabla 6. Datos obtenidos a partir del modelo de Freundlich para el MIPnc y el MIPc .....	57

## INTRODUCCIÓN

Los “contaminantes emergentes”, son aquellos contaminantes no regulados, que por sus efectos nocivos en el medio ambiente como en la salud son causa de preocupación, por lo que deben ser controlados, un ejemplo de estos contaminantes son los productos farmacéuticos, entre los que se encuentra el diclofenaco. Este fármaco es considerado como sustancia bioacumulable, es decir, que no es metabolizado completamente y se acumula en el organismo o en el ecosistema causando diversas alteraciones en el medio ambiente.

Este fármaco es ampliamente utilizado en la medicina humana y veterinaria, para aliviar dolor y como antiinflamatorio, por estos y otros usos el diclofenaco es muy recetado e incluso su venta no requiere de prescripción médica, esto ha provocado un problema en el abuso del diclofenaco, teniendo como consecuencias la acumulación de grandes cantidades de residuos de este en el medio ambiente, el ecosistema más afectado es el acuático, en consecuencia los alimentos regados con aguas contaminadas por el DFC pueden causar en los seres vivos enfermedades e incluso la muerte, por estas consecuencias es importante eliminar los residuos de diclofenaco en el medio ambiente.

El trabajo de investigación de la presente tesis se basa en un método simple, rápido y selectivo para la separación del diclofenaco, mediante polímeros de impronta molecular. Este método consiste en sintetizar polímeros con alta afinidad por el diclofenaco, para ello se hacen polímeros improntados (MIP) y no improntados (NIP) de tipo no covalente y de coordinación.

Todos los polímeros se prepararon por polimerización por radicales libres, el MIP de tipo covalente se preparó usando DFC como molécula horma, dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como entrecruzador, ácido metacrílico (AMC) como monómero funcional y 2,2'-Azobisisobutironitrilo



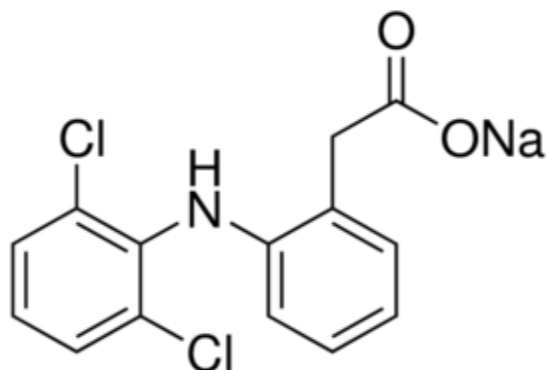
(AIBN) como iniciador de radicales libres, las interacciones de asociación fueron no covalentes, el MIP de coordinación se prepara mediante: un centro metálico utilizando trifluorometanosulfonato de zinc ( $Zn(OTf)_2$ ), 4-vinilpiridina (4-Vy) como monómero funcional, EGDMA como entrecruzador, DFC el cual se utiliza como molécula horma y AIBN como iniciador de radicales libres. Los NIPs se sintetizaron sin DFC y de forma análoga a los MIPs y la síntesis de polímeros no improntados es necesaria para poder comparar la efectividad de la afinidad de los polímeros improntados por el diclofenaco, la que se analizó mediante isothermas usando espectroscopia UV-Vis.

## ANTECEDENTES

### Diclofenaco

La sal sódica de diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, AINE por sus siglas en inglés, (figura 1), actúa como un inhibidor competitivo e irreversible de la prostaglandina sintetasa.<sup>1</sup> Sus actividades analgésicas y antiinflamatorias se basan en la prevención de la síntesis de metabolitos del araquidonato mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, (COX-1 y COX-2). Se sabe que impide la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que median el proceso inflamatorio. El diclofenaco sódico también funciona como un eliminador de radicales libres <sup>2</sup>

Los principales metabolitos son el 4'-hidroxidiclofenaco y el 5'-hidroxidiclofenaco.<sup>3</sup>



**Figura 1.** Estructura del diclofenaco sódico.

- Sinónimos: Sal sódica de diclofenaco, Sal de sodio del ácido 2 - [(2,6 - diclorofenil) amino] bencenoacético.<sup>1,2</sup>
- Formula empírica: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>.<sup>1</sup>
- Masa molecular: 318.13 g/mol. <sup>1</sup>

## Usos del diclofenaco

El DFC es un analgésico que se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y lesiones deportivas,<sup>4,5</sup> además en algunos países se utiliza como medicina veterinaria, aprobado para uso en vacas, cerdos y caballos, sin embargo es utilizando ilegalmente con dichos fines,<sup>6</sup> los usos irresponsables de este fármaco conllevan al amento de la contaminación del medio ambiente.

## Contaminación por diclofenaco.

### **Productos químicos antropogénicos**

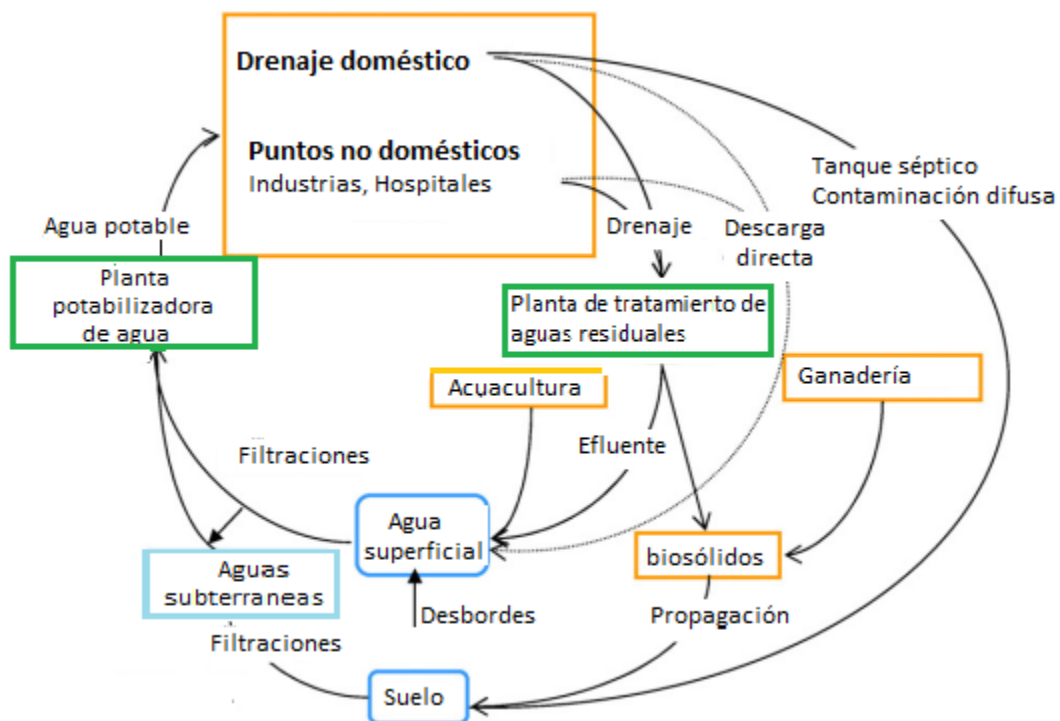
Los productos químicos presentes en los mantos acuáticos abarcan un amplio espectro de productos químicos antropogénicos, es decir, aquellos sintetizados o indirectamente producidos por la actividad humana que tienen el potencial para causar efectos amenazadores para el ambiente como para todo ser vivo.<sup>7</sup> Estos contaminantes se han dispersado ampliamente en el ambiente y están “emergiendo” en las aguas superficiales y subterráneas.<sup>8</sup>

### **Contaminantes emergentes**

Corresponden en la mayoría de los casos a contaminantes no regulados que pueden ser candidatos a regulación futura, dependiendo de los resultados de las investigaciones sobre sus efectos potenciales en la salud y los datos de monitoreo con respecto a su incidencia. Los compuestos que han emergido recientemente son los surfactantes, productos farmacéuticos, productos para el cuidado personal, aditivos de las gasolinas, retardantes de fuego, antisépticos, aditivos industriales, esteroides, hormonas y productos para la desinfección del agua.<sup>8</sup> Es importante remarcar que estos compuestos se encuentran en bajas concentraciones, generalmente en partes por millón, estos contaminantes siguen sin estar regulados o reglamentados por la mayoría de los países.<sup>9</sup>

### **Introducción del diclofenaco al ecosistema acuático y terrestre**

El agua de alcantarillados es el principal punto de entrada del DFC a los ambientes acuáticos (se ha encontrado una concentración media de  $21 \pm 722 \text{ ng L}^{-1}$ )<sup>10</sup> debido a que el fármaco es administrado, metabolizado y excretado, ya sea en hogares u hospitales, también llega por la mala eliminación del medicamento no utilizado. Cuando las aguas residuales se someten al tratamiento, los fármacos activos como el diclofenaco difícilmente son eliminados, estas aguas tratadas son usadas para riego en pastizales o tierras de cultivo<sup>11</sup>. Este ciclo se puede observar con más detalle en la figura 2. Esto sucede para todos los fármacos como para alimentos procesados, así como cosméticos, repelentes, entre otros, por lo que es de suma importancia tenerlo en cuenta para ser conscientes de la problemática y atacarla.



**Figura 2.** Ciclo de consumo de fármacos<sup>12</sup>.

Un estudio tuvo como objetivo la evaluación de riesgo ambiental a causa de los AINEs (diclofenaco e ibuprofeno), donde se evalúa el consumo de estos fármacos por la población, así como los desechos del DFC en las aguas, se encontró que el cuerpo humano elimina a través de la orina el

65% de diclofenaco. Concluyeron que las cantidades liberadas al medio acuático sin duda han aumentado, debido al aumento de la población.<sup>11</sup>

### **Efectos nocivos del diclofenaco**

Los animales han presentado toxicidad aguda y sobre todo crónica por efecto del DFC, como daños en los tejidos de las branquias, daños hepáticos y renales.<sup>13,14</sup>

En el sudeste asiático se ha encontrado que algunas poblaciones de aves están disminuyendo a causa del consumo indirecto de medicamentos. En específico, se ha documentado el envenenamiento de algunas especies de buitres por diclofenaco, utilizado por los veterinarios para el tratamiento de inflamación, dolor y fiebre en ganado doméstico. El DFC puede bioacumularse induciendo toxicidad a lo largo de las cadenas tróficas. Se observó que su uso veterinario en ganado provocó un devastador declive en varias poblaciones de buitres del subcontinente asiático<sup>15</sup>. Los buitres ingieren accidentalmente diclofenaco cuando se alimentan de los cadáveres del ganado que ha sido tratado con dicho antiinflamatorio poco antes de su muerte.<sup>16</sup>

En España un estudio ha identificado la presencia de 20 medicamentos en las aguas del río Ebro, algunos de ellos son antibióticos, antidepresivos, analgésicos y antiinflamatorios, en los que destaca el DFC, que ha tenido como consecuencia daños hepáticos y renales en los peces, principalmente las truchas, que al exponerlas 21 días generaron necrosis tubular en el riñón.<sup>17</sup>

En Alemania científicos del centro Helmholtz, en Leipzig han vinculado bajas concentraciones de diclofenaco con el desarrollo de una respuesta inflamatoria en células sanguíneas, lo cual puede afectar negativamente a las más diversas enfermedades cardíacas, infecciones, artritis, entre

otras. Por su parte la bióloga Sandra Steingraber, del New York Ithaca College, apunta que debe considerarse no sólo la dosis sino el momento en el que uno se ve expuesto, así como el efecto conjunto del "cóctel" de sustancias que afectan al mismo tiempo.<sup>17</sup>

Se ha realizado un estudio sobre la toxicidad aguda y crónica del diclofenaco empleando biomarcadores para las esporas de helecho (*Polystichum setiferum*) y embriones de pez cebra (*Danio rerio*) concluyeron que los efectos agudos no se presentan en concentraciones inferiores a 3 µg/l, no obstante a mayores concentraciones se observa una disminución progresiva de la actividad mitocondrial y cantidad de ADN que indica el efecto letal por el diclofenaco<sup>18</sup>.

Se estudió también el efecto del DFC en la supervivencia y la eclosión en embriones de pez cebra y como afecta en su desarrollo. Se observó que el aumento del DFC en los ecosistemas acuáticos afecta a las etapas tempranas de la vida del pez cebra, además observaron que a concentraciones mayores a 100 mg/L de diclofenaco causó la mortalidad del 100% de los embriones.<sup>19</sup>

Otro estudio realizado a partir de una planta modelo *Lemna minor* (lenteja de agua) demostró que el DFC puede provocar riesgos ecológicos, debido a que provocó cambios en la planta de tipo bioquímicos e histoquímicos, disminución en la actividad fotosintética, de la oxidorreductasa y deshidrogenasa, el aumento en el apagado no fotoquímico, la cantidad de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno en las raíces; el aumento de la peroxidación lipídica y alteración de la integridad de la membrana. Concluyeron que el DFC afecta a plantas como son *Lupinus luteus*, *Pisum sativum* y *Lens esculenta*, reduciendo el crecimiento de estas, así como el cambio en la actividad enzimática.<sup>20,13</sup>

## Tratamientos de agua potable

### Tratamientos fisicoquímicos

Un estudio realizado a nivel laboratorio para la eliminación de contaminantes emergentes se utilizaron diferentes tratamientos como procesos de coagulación, flotación, cloración y obtuvieron un buen resultado con carbón activado granular y oxidación por ozono y cloración, sin embargo la coagulación resultó ineficiente para la eliminación de DFC, carba, ibuprofeno, azepina y ketoprofeno.<sup>9</sup>

### Procesos biológicos

Entre estos procesos se encuentran los sistemas con lodos activados o filtros biológicos, que pueden convertir diversos compuestos orgánicos en biomasa que posteriormente por medio de clasificadores pueden ser separados. En un agua residual de una planta tratadora en Suiza se encontraron compuestos con DFC, naproxeno y carbamazepina, con una eficiencia de remoción de un 69, 45 y 7% respectivamente.<sup>9</sup>

### Procesos de oxidación

Se utilizan procesos de oxidación avanzados (POA) como ozono con peróxido de hidrógeno ( $O_3/H_2O_2$ ) para tratar ibuprofeno y diclofenaco, donde se logró la eliminación del 80% de estos compuestos, sin embargo, para obtener estos resultados de eliminación de los contaminantes el proceso tarda un periodo de 120 días.<sup>21</sup>

Otro método utilizado para la adsorción de contaminantes emergentes es la ultrafiltración de membrana, adsorción de carbón activado e irradiación de ultrasonido el cual se caracteriza por emplear irradiación de ultrasonidos y se intercala con un proceso de carbón activo como técnica de adsorción para la eliminación de diclofenaco y la filtración a través de una membrana. Las membranas poseen un tamaño de poro uniforme o cutt off (corte), equivalente al peso molecular de una molécula patrón de la cual se obtiene una retención de más del 95%, sin embargo este

método tiene la desventaja inevitable de ensuciar el agua al ser aplicado. Los procesos de carbón activado se han considerado eficaces para eliminar el traza de contaminantes orgánicos, pero las columnas de adsorción pueden ser costosas y los contactores de lotes requieren un paso de separación adicional.<sup>22</sup>

Cabe destacar que estas metodologías son costosas y su metodología no es fácil.

A pesar de que el diclofenaco se encuentra en muy bajas concentraciones sus efectos son significativos, por lo que es necesario implementar adecuados diseños de tratamientos de aguas para su eficiente remoción, a pesar de los diversos tratamientos que ya se usan, este trabajo propone usar polímeros de impronta molecular para la remoción del DFC, los cuales serán más eficiente además de ser una técnica más económica.

## **Impronta molecular**

### **Historia**

A principios de los años treinta el químico soviético M.V. Polykov, introdujo la técnica de impronta molecular, Polykov al preparar un gel de sílice en presencia de un disolvente, observo que la sílice resultante mostraba una capacidad de enlace preferente por el disolvente, este mecanismo fue revisado por la comunidad científica, debido a que era la primera vez que experimentos de este tipo iban acompañados de explicaciones de esta naturaleza, este mecanismo paso desapercibido por la comunidad científica.<sup>23</sup>

Se considera que la sílice de Dickey es el primer material de impronta molecular, por sus estudios en 1949, en la universidad de CALTECH, Frank Dickey, alumno de Linus Pauling, observó que al remover el patrón de colorante, la sílice absorbía preferentemente ese colorante con respecto a otros, se involucró en la interacción entre matrices de sílice y diversos colorantes, este experimento produjo una importancia mayor sobre la



sílice que en el experimento de Polykov, ya que la plantilla se introduce después de formar la sílice. Por eso la metodología utilizada por Dickey es semejante a la que se utiliza actualmente.<sup>24 23</sup>

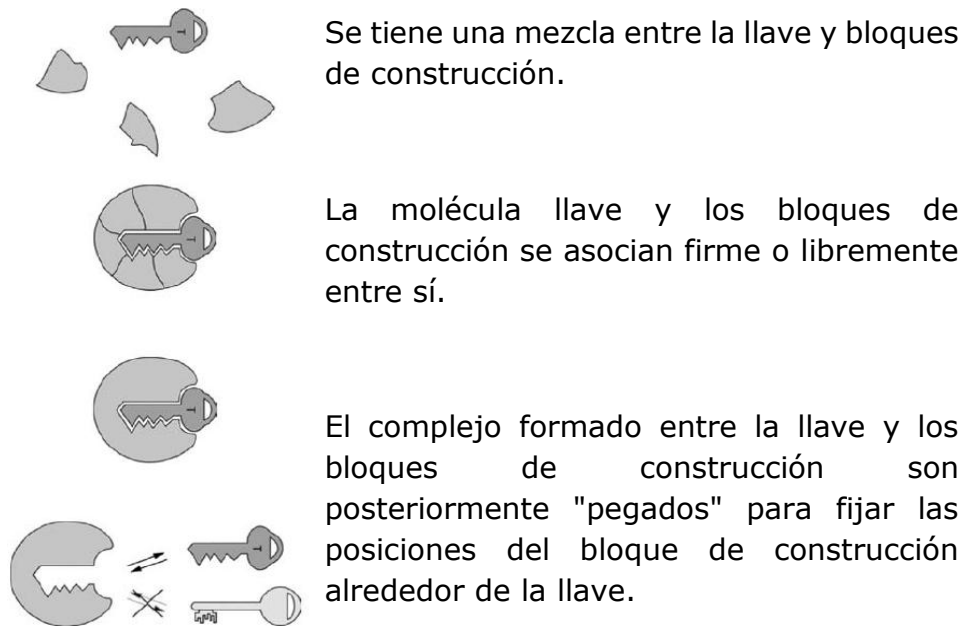
La impronta basada en sílice continuó hasta finales de los años sesenta y el número de publicaciones, mayormente dedicadas a cromatografía, era bastante bajo, sobre todo debido a las limitaciones en cuanto a estabilidad y reproducibilidad de los materiales de impronta en sílice.<sup>25</sup>

A principios de los setenta se dejó de utilizar sílice para usar polímeros orgánicos por ser más eficientes y selectivos. Los primeros polímeros de impronta molecular fueron reportados por Wulf, Shea y Mosbach y a partir de entonces la investigación relacionada con la impronta molecular creció significativamente.<sup>26</sup>

### **Teoría de la impronta molecular**

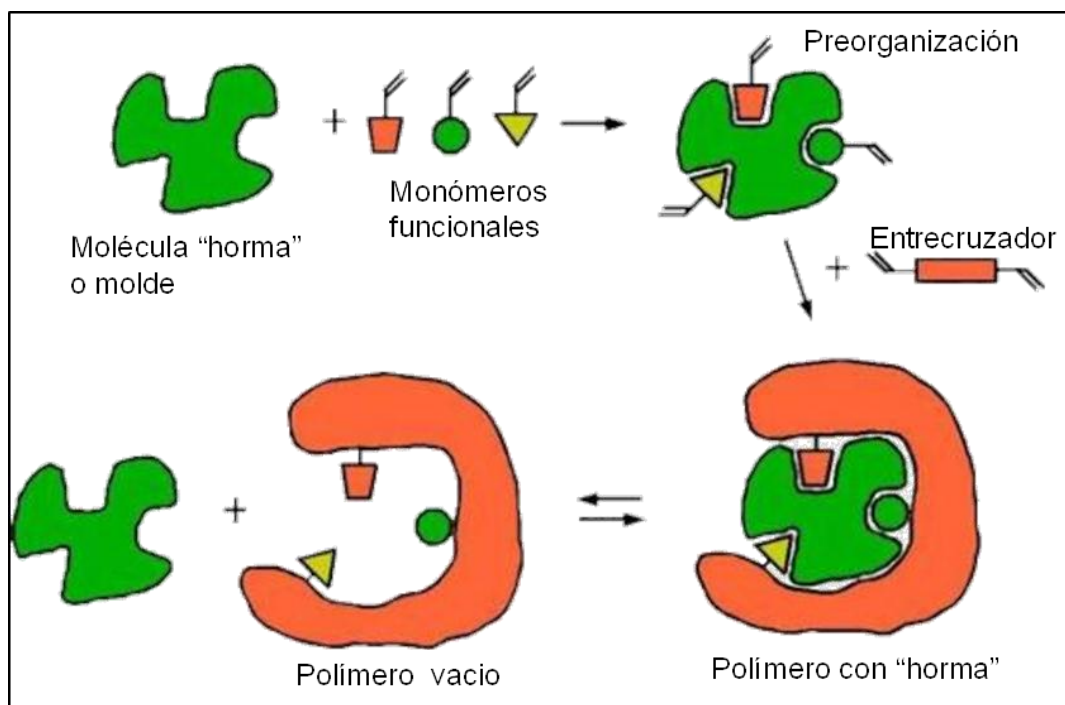
Las enzimas son sistemas y modelos catalíticos capaces de reconocer moléculas, siguiendo este mecanismo, en 1894 el químico alemán Emil Fisher planteó una analogía entre el funcionamiento de una enzima y el modelo de la llave y el cerrojo (Figura 3), Al igual que en muchas otras disciplinas, en la química se buscado replicar lo que ocurre en la naturaleza, naciendo así los polímeros de impronta molecular.

Los MIPs funcionan de una forma análoga al modelo de la llave y el cerrojo, ya que se busca realizar un polímero con huecos específicos a una cierta molécula.<sup>25,26</sup>



**Figura 3.** Modelo de la llave y el cerrojo de Emil Fisher.

La impronta molecular es una técnica que permite tener un material sólido que tiene huecos específicos tanto en geometría como en interacciones para un sustrato en particular (figura 4). Para obtener estos polímeros se prepara una matriz selectiva a una sustancia sustrato, estas sustancias sustratos pueden ser casi cualquier molécula como aminoácidos, esteroides, iones metálicos o moléculas mucho mayores como polipéptidos o proteínas, incluso podrían ser células o virus.<sup>27</sup>



**Figura 4.** Esquema general de síntesis de polímeros de impronta molecular.

Brevemente, el monómero funcional permite, en presencia de un entrecruzador la formación de un complejo con la molécula horma. Luego, el complejo se polimeriza para estabilizar la posición de los grupos funcionales. Después se elimina la molécula horma, dejando libres los sitios de unión que son complementarios en tamaño, forma y funcionalidad química a la molécula horma. El polímero molecularmente impreso resultante (MIP, por sus siglas en inglés) es capaz de unirse de manera reversible con la molécula horma debido a las interacciones intermoleculares como enlaces de hidrógeno, dipolo-dipolo e interacciones iónicas entre la molécula horma y los grupos funcionales presentes en la matriz polimérica impulsan los fenómenos de reconocimiento molecular.<sup>25,28,29</sup>

### **Polímeros no improntados**

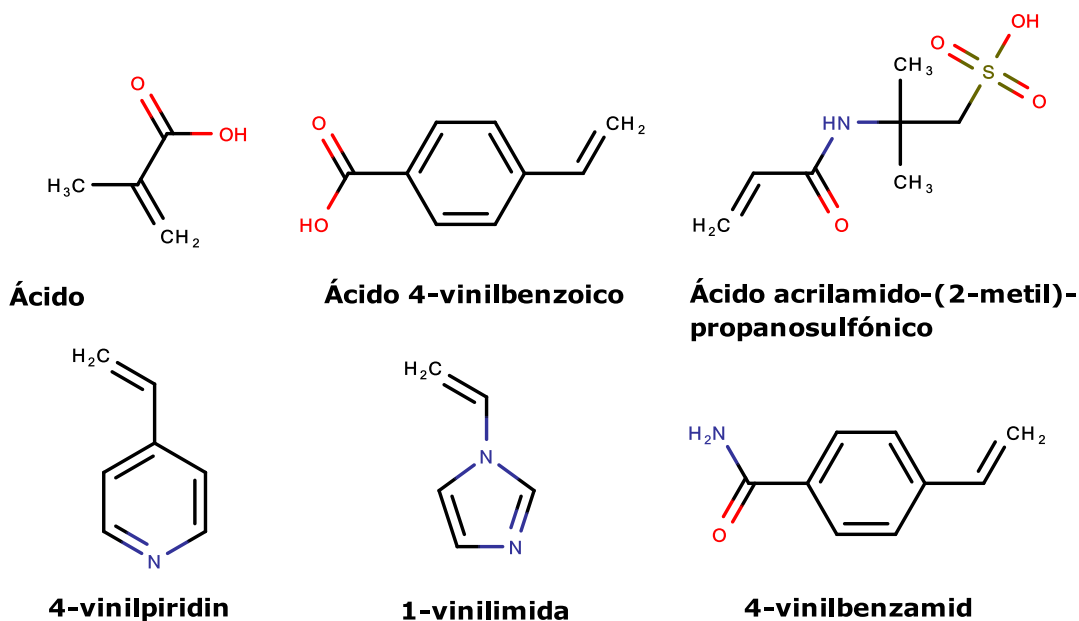
Los polímeros no improntados por sus siglas en inglés (NIP) se sintetizan en ausencia de la molécula horma, son importantes en la técnica de

impronta molecular ya que permiten compara y analizar la eficiencia de adsorción que tiene el MIP por la molécula horma.<sup>26</sup>

## Factores que intervienen en la síntesis del polímero de la impronta molecular

### Monómero funcional

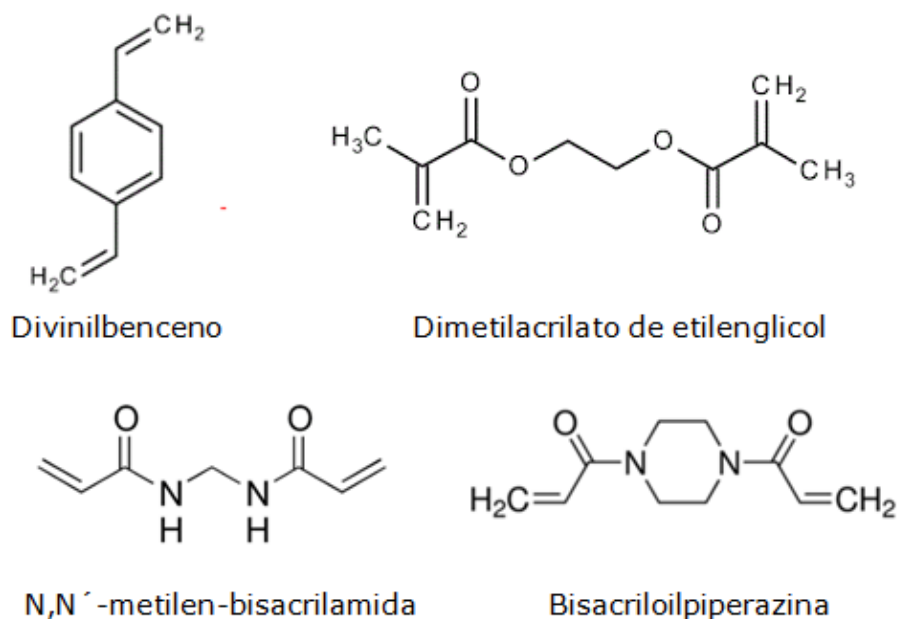
El proceso de auto ensamblaje se rige por interacciones atractivas entre el monómero y la molécula horma, por lo que la elección del monómero es importante para lograr una buena impronta. En general se elige al monómero que complemente a los grupos que existen en la molécula horma, es decir, si la molécula horma tiene grupos ácido carboxílico o ácido sulfónico, se selecciona un monómero que contenga un grupo amina, para formar fuertes interacciones iónicas con la molécula horma. Por el contrario, los grupos básicos en la molécula horma pueden formar fuertes interacciones iónicas con un monómero ácido funcional.<sup>26</sup> En la figura 5 se muestran algunos monómeros funcionales.



**Figura 5.** Estructuras de algunos monómeros funcionales que se utilizan en impronta molecular.

## Entrecruzador

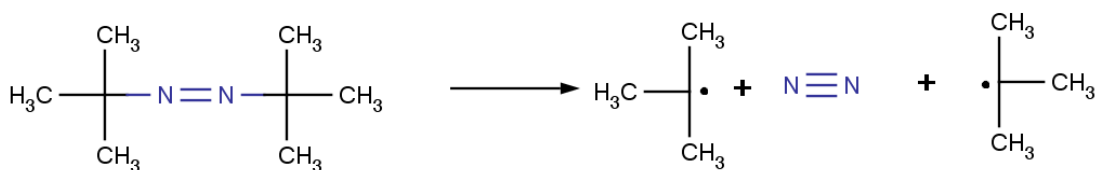
El entrecruzador es importante para la estabilidad física y química de los MIP además permite hacer el enlace entre una cadena polimérica y otra, estos enlaces pueden ser covalentes o iónicos. Los compuestos normalmente contienen grupos vinilo para promover la polimerización de los monómeros funcionales. Algunos ejemplos de entrecruzadores más comunes se muestran en la figura 6.<sup>28</sup>



**Figura 6.** Estructuras de entrecruzadores usados en la impronta molecular.

## Iniciador

Un iniciador es un compuesto que a cierta temperatura o expuesto a radiación electromagnética de cierta longitud de onda es capaz de formar radicales libres que inicien la polimerización. El iniciador más común es el azoisobutironitrilo (AIBN) que se descompone fácilmente en una molécula de nitrógeno gas y dos radical 2-cianopropil, como se muestra en la figura 7.<sup>25</sup>



**Figura 7.** Reacción de formación de radicales libres a partir de AIBN

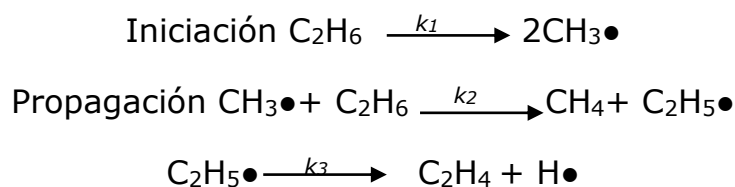
## Disolvente

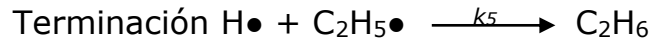
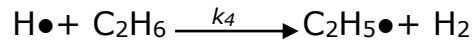
La elección del disolvente, es fundamental para lograr una buena impronta y buenos resultados de isotermas. Se utilizan disolventes orgánicos apróticos que tengan baja polaridad para evitar que interfieran con las interacciones iónicas y las fuerzas de van der Waals que ocurren entre el monómero funcional y la molécula horma. Si el disolvente es capaz de interaccionar fuertemente con la molécula horma, se puede destruir el complejo preorganizado entre la horma y los monómeros funcionales, dando como resultado un material con mala capacidad de reconocimiento molecular. Sin embargo, la elección del disolvente adecuado suele realizarse tras varias pruebas, como de solubilidad, ya que es necesario ajustar las condiciones según la molécula horma y el monómero, es muy importante que se tenga una fase homogénea para que se pueda llevar a cabo la impronta.<sup>25,26</sup>

## Método de impronta molecular por radicales libres

### Radicales libres

Los radicales libres son especies químicas que contienen un electrón desapareado. Debido a la presencia del electrón desapareado, los radicales libres tienden a ser extremadamente reactivos. En 1934, Rice y Herzfel propusieron el mecanismo de descomposición, como sigue:





La primera etapa elemental en el mecanismo implica la creación de dos radicales, en la etapa de iniciación, los radicales se producen a partir de especies precursoras. Las tres siguientes etapas del mecanismo se denominan etapas de propagación, en las que un radical reacciona con otra especie para producir un radical y productos no radicales, y los productos radicales participan en las reacciones subsecuentes. La etapa final de mecanismo es una etapa de terminación en la que dos radicales se recombinan para producir un producto no radical.<sup>30</sup>

### **Polimerización por radicales libres**

En este proceso, se activa un monómero a través de la reacción con un radical iniciador, creando un radical monómero. El radical monómero reacciona con otro monómero para crear un radical dímero. Entonces el radical dímero reacciona con otro monómero y el proceso continúa, resultando la formación de una cadena de polímero.<sup>30</sup>

Es importante mencionar que la polimerización se lleva a cabo en presencia de un entrecruzador y la molécula horma quedando "encapsulada" dentro de la red polimérica al final del proceso.<sup>31</sup>

### **Interacciones covalentes y no covalentes presentes en polímeros de impronta molecular**

Existen fundamentalmente dos tipos de impronta molecular, la impronta con interacciones no covalentes y con interacciones covalentes.

En la impronta molecular de tipo no covalente se presentan interacciones como las fuerzas de van der Waals (fuerzas dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión), puentes de hidrógeno, que es un tipo de interacción dipolo-dipolo, interacciones iónicas y fuerzas hidrofóbicas. Estas interacciones son débiles comparadas con las interacciones

covalentes, sin embargo, cuando muchas interacciones débiles ocurren al mismo tiempo conducen a una fuerte unión entre dos entidades, un ejemplo de ello es el par biotina-avidina donde la fuerte unión entre estas corresponde a 90 kJ/mol.<sup>26</sup>

En la impronta no covalente, la interacción favorable entre el monómero funcional y la molécula horma se ve limitada por la baja constante de asociación entre la molécula horma y los monómeros funcionales, normalmente compensada por un exceso estequiométrico del monómero con respecto a la molécula horma. El problema radica en que a pesar de tener algunos huecos suficientemente específicos, hay muchos huecos no específicos, haciendo a estos polímeros menos eficientes.<sup>25</sup>

Las interacciones covalentes, por su parte permiten que, durante la polimerización, el enlace entre la molécula horma y el monómero sea muy estable, lo cual es una ventaja con respecto a los polímeros no covalentes.

Los enlaces de coordinación son un tipo de enlace covalente (un enlace en el que dos electrones se comparten por dos átomos), en los cuales el ligante dona pares de electrones al metal, lo que resulta en una fuerza de enlace alta entre el monómero y la molécula horma.

Los polímeros de coordinación son utilizados principalmente para analizar muestras biológicas, como materiales de separación, sensores, anticuerpos, receptores y como modelos de enzimas entre otras.<sup>32</sup>

### **Polímeros de impronta molecular con centro metálico**

El uso de metales de transición en la preparación de polímeros de impronta molecular aumenta considerablemente la eficiencia de adsorción del polímero resultante. En general, el enlace de coordinación muestra energías de enlace superiores a las interacciones intermoleculares no enlazantes, lo que aumenta la constante de estabilidad MIP-sustrato. En general, es rápido el proceso de sustitución de ligantes, en particular, con iones  $M^{2+}$ , esto hace sitios eficientes en reconocimiento molecular.



El uso de centros metálicos en impronta molecular permite que los sitios de reconocimiento y la catálisis sean más selectivos, ya que permiten un mejor control sobre el arreglo específico de los hueco.<sup>25,33</sup>

Los compuestos de coordinación con zinc se utilizan en la impronta molecular adoptan geometrías octaédricas y/o tetraédricas, pero se han observado y registrado casos en los que presenta una geometría cuadrada o pentacoordinada. Los compuestos de coordinación con zinc pueden adoptar diversas geometrías distorsionadas sin que la energía cambie mucho,<sup>34</sup> los compuestos de coordinación con zinc se han convertido en objetivo central de muchas investigaciones referentes a química de materiales, catálisis, medicina, biología y en el desarrollo de polímeros de impronta.<sup>35,36</sup>

El  $Zn^{2+}$  es diamagnético por ser un ion  $d^{10}$ , es decir, no tiene electrones desapareados, cualquier cambio de configuración de espín es muy poco probable, por consiguiente, es menos probable que interfiera en la reacción de polimerización por radicales libres, a diferencia de los iones paramagnéticos que pueden reaccionar fácilmente con los radicales libres modificando el proceso de polimerización.<sup>37</sup>

Además el zinc (II) es un centro metálico considerado como ácido duro y es ideal para la coordinación con donadores N y O. Se ha estudiado que los ligantes piridinil (bases de Lewis) forman compuestos tetracoordinados y hexacoordinados aunque es más común encontrar compuestos tetraédricos, se ha demostrado que la estabilidad de estos compuestos aumenta linealmente conforme aumenta la basicidad del derivado de piridina. La formación de complejos con zinc (II) es más favorable si se lleva a cabo en disolventes poco polares debido a que la solvatación del ión metálico es menor.<sup>38</sup>

**Características a tomar en cuenta a la hora de generar un sitio con centro metálico en polímeros de impronta molecular:**

- a) Compatibilidad con las condiciones de polimerización: si la polimerización se lleva a cabo por radicales libres, el metal no debe inhibir o participar en los pasos de iniciación o propagación.
- b) El centro metálico debe tener una esfera de coordinación bien definida. Los metales de transición con geometrías variadas pueden resultar en arreglos poco definidos de los grupos funcionales en la horma.
- c) El enlace entre el metal y la molécula horma debe ser estable en las condiciones de polimerización y al mismo tiempo suficientemente lábil como para que se pueda remover la molécula horma y dejar el hueco libre.<sup>26</sup>

### **Polímeros de impronta molecular covalentes y no covalentes**

Los polímeros de impronta molecular (MIP) han sido ampliamente investigados en las últimas décadas, debido a su diversas aplicaciones en diferentes áreas, existiendo aproximadamente 7,012 publicaciones al respecto,<sup>39</sup> la mayoría de las publicaciones se enfocan en su uso como captador de moléculas contaminantes y en la extracción de otros moléculas para su análisis.<sup>40</sup> Sin embargo, existen pocos estudios de polímeros improntados con centro metálico. A continuación, se presentan, brevemente, algunos estudios relacionados con los polímeros de impronta molecular con y sin centro metálico.

El trabajo realizado por Madikizela, Lawrence Mzukisi y Chimuka Luke,<sup>41</sup> es un ejemplo de polímero no covalentes sin centro metálico donde se investigó la eliminación selectiva de productos farmacéuticos ácidos del medio acuoso, donde el propósito del trabajo fue utilizar un polímero con múltiples moléculas horma, para la extracción del naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco. Para sintetizar este polímero se usó el método de polimerización en masa. Los resultados demostraron que el MIP tiene un potencial para eliminar el naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco de las

aguas residuales, plantas de tratamiento de agua y río, además el MIP presentó mayor selectividad por el diclofenaco.

Una desventaja que tiene la polimerización en masa es que el producto obtenido es un monolito de polímero sólido, que necesita procesamiento adicional, es decir, trituración y tamizado a un tamaño de partícula apropiado, ya que las partículas resultantes son irregulares en tamaño y forma, y es una desventaja en muchas aplicaciones. Además el método de polimerización es bastante lento y laborioso.<sup>42</sup>

El siguiente trabajo hecho por Recillas Mota, J. J., Bernad Bernad M. J., Mayoral-Murillo J. A. y Gracia Mora J.<sup>43</sup>, ha estudiado polímeros de impronta molecular de tipo covalente con zinc como centro metálico, donde se sintetizó un complejo metálico de ligando mixto, como molécula horma, con el fin de generar sitios de reconocimiento mejorados en el polímero. El MIP con y sin el centro de metal en los sitios de reconocimiento y NIP han sido preparados y caracterizados mediante estudios de RMN, análisis elemental, IR. Obtuvieron como resultados dos sitios de unión diferentes en los polímeros impresos, mientras que para el NIP solo reveló un tipo de sitio de unión. Además los resultados muestran que los MIP tienen una afinidad más alta por la enrofloxacin que los NIP, y que los polímeros de coordinación o covalentes muestran mayor interacción y mayor número de sitios que los de tipo no covalente, concluyeron también que esta afinidad es proporcionada por el centro metálico ya que generan un mejor reconocimiento de sitios en el polímero de impronta molecular.

Longo L., Scorrano S. y Vasapollo G.,<sup>44</sup> prepararon polímeros altamente selectivos de impronta molecular con centro de reconocimiento basado en ftalocianina como receptores para el nucleósido de ARN. Se sintetizó una ftalocianina de zinc sustituida con grupos metacrílicos que se utilizó como monómero funcional en combinación con ácido metacrílico (AMC), con el

objetivo de obtener MIPs que tuvieran capacidad de unión y selectividad mejorada para nucleósidos, se usó como molécula horma Tri-O-acetiladenosina (TOAA) en la preparación de los MIPs. Obtuvieron como resultados, que el MIP preparado utilizando tanto la ftalocianina de zinc como el AMC mostró una mayor capacidad de unión frente a TOAA en comparación con los MIP preparados usando solo AMC, o su combinación con la ftalocianina no metalizada. Los resultados sugieren que el nucleósido está específicamente unido al polímero a causa tanto de la coordinación del nucleósido con el metal de la ftalocianina como por los de enlace de hidrógeno y las interacciones electrostáticas con AMC. En cuanto a la selectividad, los MIP exhibieron afinidades de unión relativamente altas para TOAA mientras que no mostraron ninguna capacidad de unión para los otros nucleósidos de ARN. Este estudio muestra la posibilidad de obtener MIPs con afinidad y selectividad mejoradas hacia los nucleósidos de ARN usando una combinación de AMC y una ftalocianina de zinc sustituida periféricamente con grupos metacrílicos como monómeros funcionales.

Czulak J., Jakubiak-Marcinkowska A. y Trochimczuk A.,<sup>27</sup> presentan la preparación y propiedades de los polímeros de impronta molecular con centros catalíticos que imitan los sitios activos de las metaloenzimas. La síntesis de MIP se basó en la polimerización en suspensión de monómeros funcionales (4-vinilpiridina y acrilonitrilo) con trimetacrilato de trimetilolpropano como entrecruzador en presencia de iones de metal de transición y alcohol 4-metoxibencílico como molécula horma. Se eligieron cuatro iones metálicos para imprimir entre los microelementos que son los más comunes en las enzimas nativas:  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ . Los catalizadores improntados se utilizaron con éxito para la oxidación de la hidroquinona en presencia de peróxido de hidrógeno. Obtuvieron como resultado que el  $\text{Cu}^{2+}$  MIP mostró la mayor eficiencia. En el caso de los catalizadores de Cobre y Co-MIP, su actividad se incrementó

adicionalmente mediante el uso de la técnica de impronta molecular superficial. Los catalizadores preparados utilizando polímeros de impronta molecular con los iones Cu (II) exhibieron la actividad más alta en H<sub>2</sub>O, para la oxidación en comparación con los catalizadores con otros iones.

Otro trabajo relacionado fue realizado por Pebdani A. A., Shabani A. M. H. y Dadfarnia S.<sup>45</sup>, en el que se desarrollaron polímeros magnéticos de impronta molecular selectivo para la separación, preconcentración y determinación de DFC en diversas matrices, basado en la combinación de extracción del DFC y análisis a través de un espectrofotómetro de fibra óptica lineal. Los MIP se prepararon mediante polimerización por precipitación, utilizando como componentes magnéticos nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> revestidas con SiO<sub>2</sub>, DFC como molécula horma, 4-vinilpiridina (4-VP) como monómero funcional y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) como entrecruzador. Los MIP sintetizados se caracterizaron por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y microscopía electrónica de barrido (SEM). Se optimizaron los principales parámetros que afectaron las recuperaciones de extracción, incluyendo el tipo y volumen del disolvente de desorción, el tiempo de desorción, el pH de la muestra y el tiempo de extracción. Como resultados obtuvieron a partir del análisis de Scatchard la formación de dos clases de sitios de unión, además, una buena selectividad y afinidad por el DFC. Este método se aplicó con éxito en la determinación de DFC en muestras de agua, suero sanguíneo humano, muestra de orina y ampollas farmacéuticas. Encontraron también que el MIP sintetizado tiene excelentes características de regeneración y se puede utilizar más de nueve veces sin ninguna significativa pérdida de la capacidad de unión.

Los trabajos anteriores muestran el interés que se tiene por extraer el DFC del agua potable, ya que tiene muchas consecuencias por no tener un control sobre este fármaco y presenta un problema de salud en el que

se ha hecho muy poco para solucionarlo. Sin embargo, los estudios hechos hasta el momento solo han explorado los MIPs no covalentes y no se encontró ningún trabajo en el que se utilice el zinc como centro metálico en los polímeros de impronta molecular para la adsorción del DFC, lo que representa la posibilidad de hacer materiales con una mejor capacidad de unión y por lo tanto una posibilidad de extracción más apropiada, para ser una solución al problema de la contaminación de DFC.

### Isotermas de adsorción

Las isotermas de adsorción son generalmente usadas para describir la relación entre concentración de adsorbato en solución (fase líquida) y el adsorbente (fase sólida) a una temperatura constante bajo condiciones dadas (pH, fuerza iónica y masa fija).<sup>46</sup>

### Sitios de unión y su distribución

La formación de complejos horma de monómeros en impronta depende del equilibrio. Por consiguiente, la impronta produce una amplia distribución de sitios de unión. Un sistema heterogéneo contiene sitios de unión con afinidad selectiva y variable como se ilustra en la figura 8.<sup>23</sup>



**Figura 8.** A; sitios de unión homogéneo y B; sitios de unión heterogéneos.

Los estudios de caracterización se basan en una distribución homogénea de sitios de unión que poseen afinidad. Así, dos constantes de afinidad de sitios de unión ( $n$  y  $K$ ) se obtienen a partir de los parámetros de ajuste. Las variables de  $n$  y  $K$  corresponden al número *sitios* de unión y la constante de asociación estos sitios respectivamente.<sup>23</sup>

Una de las razones por las cuales el sitio de reconocimiento del polímero es heterogéneo, es que en la polimerización, las cadenas poliméricas

formadas por los entrecruzadores alrededor de la molécula horma son aleatorias y, por lo tanto, hay diferentes grados de entrecruzamiento, lo que deriva en diferencias de afinidad, integridad y constantes de asociación entre los sitios de reconocimiento.<sup>25</sup>

La caracterización de los sitios de reconocimiento, consiste, en dejar que llegue al equilibrio una mezcla que tiene una disolución de concentración conocida de la molécula horma y el polímero, se filtra, se mide la concentración de molécula horma que permanece en disolución y por diferencia se obtiene la concentración de la molécula horma adsorbida en el polímero.

### **Isoterma de Langmuir.**

Es el modelo más simple, después del modelo lineal, y el más frecuentemente usado en estudios de adsorción. La ecuación teórica de Langmuir fue desarrollada asumiendo: (1) un número fijo de sitios accesibles están disponibles en la superficie adsorbente; (2) la adsorción es reversible; (3) una vez que el adsorbato ocupa un sitio, no se puede producir más adsorciones en ese sitio y (4) no hay interacción entre las especies adsorbidas.

Ecuación de Langmuir:

$$q_e = (Q^{\circ}_{\max} K_L C_e) / (1 + K_L C_e)$$

Donde  $q_e$  es la cantidad de DFC consumida en equilibrio (objeto de estudio) y tiene unidades de (mg/g),  $Q^{\circ}_{\max}$  (mg/g) es la capacidad máxima de adsorción de la monocapa saturada,  $K_L$  (L/mg) es la constante de Langmuir y relaciona la afinidad entre un adsorbente y el adsorbato,  $C_e$  tiene unidades (mg/L) es la concentración de DFC en solución al equilibrio.<sup>46</sup>

Una desventaja de este sistema es que no proporciona una descripción más detallada del comportamiento de unión de enlaces no covalente.<sup>23</sup>

### **Isoterma de Freundlich**

La primera ecuación empírica propuesta por Freundlich (1932) es útil para describir datos de equilibrios y características de adsorción para una superficie heterogénea. A diferencia de Langmuir, la ecuación de Freundlich no se aproxima linealmente a bajas concentraciones de adsorbato (alta dilución) ni a una capacidad (fija) de adsorción limitante a medida que la concentración alcanza la saturación. Esto significa que la isoterma de Freundlich no tiene limitación de saturación. Por lo tanto, la cobertura de superficie infinita se predice matemáticamente, además este modelo muestra multicapas de adsorción en la superficie heterogénea y es representada por la siguiente ecuación:

$$q_e = K_F C_e^{1/n}$$

Donde  $K_F$   $(\text{mg/g})(\text{L/mg})^{1/n}$  es la constante de Freundlich y  $1/n$  (adimensionales;  $0 < n < 10$ ) es un parámetro de intensidad de Freundlich, que indica la magnitud de adsorción y la heterogeneidad de la superficie respectivamente,  $q_e$  (para el nuestro objeto de estudio) es la cantidad de DFC consumida en equilibrio y tiene unidades de  $(\text{mg/g})$ ,  $C_e$  tiene unidades  $(\text{mg/L})$  es la concentración de DFC en solución al equilibrio. Cuando el valor de  $n$  es mayor que 10 la isoterma de adsorción se aproxima a la llamada isoterma rectangular (análoga a una isoterma irreversible).<sup>46</sup>

El parámetro  $1/n$  es el índice de heterogeneidad, de 0 a 1, donde 1 es un sistema homogéneo.<sup>47</sup>

La desventaja que presenta este sistema es que solo es específico en un intervalo de concentración específica, no puede producir los parámetros globales de unión tales como el número de sitios totales de unión o la total afinidad media constante, para ello se requiere de modelos híbridos.<sup>23</sup>

### **Isoterma de Langmuir-Freundlich**



La isoterma de Langmuir-Freundlich es un modelo híbrido que se expresa de la forma:

$$B = \frac{N_t K_0^n C^n}{1 + K_0^n C^n}$$

Donde  $B$  es la concentración de la horma adsorbida,  $C$  es la concentración de la horma libre,  $N_t$  es el número total de sitios;  $K_0$  es la afinidad media de enlace,  $n$  es el parámetro de heterogeneidad.

Una de las principales ventajas de aplicar el modelo de Langmuir-Freundlich es que las propiedades de unión pueden ser fácilmente medidas: como el número total de sitios de unión, constante de asociación y heterogeneidad. Estos parámetros permiten la comparación directa de las propiedades de unión de MIPs, incluso cuando los polímeros que se comparan tienen diferentes distribuciones de sitios de unión.<sup>48</sup>

## **HIPÓTESIS**

La síntesis de polímeros de impronta molecular hechos a base de ácido metacrílico, EGDMA como entrecruzador y empleando al diclofenaco como molécula horma, generarán materiales capaces de enlazar selectivamente a este fármaco.

La posibilidad de generar huecos geométricamente específicos para el diclofenaco en un polímero y que estos contengan un centro metálico hará que estos sitios muestren una interacción más fuerte, con respecto a los mismos materiales que muestran únicamente interacciones débiles, lo que provocará una constatación de unión mayor con respecto a los polímeros sin centro metálico, aumentando de esta manera la capacidad de unión del material.

## **OBJETIVO GENERAL**

Síntesis y caracterización de polímeros de impronta molecular que tengan la capacidad de enlazar al diclofenaco.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Sintetizar y caracterizar polímeros de impronta molecular no covalentes con diclofenaco como molécula hormadora, ácido metacrílico como monómero funcional, y Dimetacrilato de etilenglicol como entrecruzador.
- Sintetizar y caracterizar polímeros de impronta molecular empleando como horma un compuesto de coordinación de diclofenaco y ligantes funcionalizados con acrilatos
- Caracterizar los sistemas elaborados.
- Caracterizar la afinidad de los polímeros preparados hacia el diclofenaco a través de isothermas de adsorción

## **METODOLOGÍA**

### **Síntesis del polímero improntado no covalente (MIPnc)**

La síntesis del polímero improntado se hizo por el método de polimerización por radicales libres. Se pesó: 0.1690g equivalente a 1 mol de DFC , más 2 mL, equivalentes a 20 mol de EGDMA, 0.18 mL que corresponde a 4 mol de AMC y 0.017 g equivalente a 0.1 mol de AIBN, a esta mezcla se adiciona 10 mL de THF y se agita hasta que la mezcla sea homogénea. Para elegir el disolvente se realizaron pruebas de solubilidad para el diclofenaco presentando mayor solubilidad en THF.<sup>49</sup>

### **Síntesis del polímero no improntados no covalente (NIPnc)**

Para la síntesis del NIP nc se hizo una reacción parecida a la del MIP nc pero sin adicionar el diclofenaco. Se pesó 2 mL equivalentes a 20 mol de EGDMA, 0.18 mL que corresponde a 4 mol de AMC y 0.017g equivalentes a 0.1 mol de AIBN, a esta mezcla se adiciona 10 mL de THF y se agita hasta que la mezcla sea homogénea.

### **Síntesis del polímero improntado de coordinación (MIPc)**

El polímero de coordinación se sintetizó por polimerización por radicales libres usando, 2 mL (10mol) de EGDMA, 0.571 mL (5 mol) de 4-Vy, 0.0174 g (0.1 mol) de AIBN, 0.3853 g (1 mol) de Zn(OTf)<sub>2</sub> y 0.3371 g (1 mol) de DFC, los reactivos se mezclan en 10 mL de acetonitrilo con agitación magnética, se hace uso de este disolvente ya que el Zn(OTf)<sub>2</sub> es soluble en dicho disolvente.

Reacción de la síntesis del MIPc:

### **Síntesis del polímeros no improntado de coordinación (NIPc)**

Para la preparación del NIPc se proponen la reacción se utilizó 2 mL (10 mol) de EGDMA, 0.571 mL (5 mol) de 4-Vy, 0.0174 g (0.1 mol) de AIBN y 0.3853 g (1 mol) de Zn(OTf)<sub>2</sub> los reactivos se mezclan en 10 mL de acetonitrilo con agitación magnética.

Todas las reacciones se realizan en atmosfera de nitrógeno para polimerizar por el método de polimerización por radicales libres, una vez burbujeado el nitrógeno a las mezclas, se colocan en baño de aceite a una temperatura de 60° C por 24 horas.

Obtenidos los polímeros se muelen para que tengan una consistencia en polvo.<sup>50</sup>

### **Procedimiento de extracción del diclofenaco de los polímeros improntados no covalente y de coordinación.**

Para extraer la molécula horma del polímero improntado de tipo no covalente, se puede usar un disolvente polar, por que interrumpe electrostáticamente los enlaces iónicos o puentes de hidrogeno, compitiendo contra los sitios de unión por la molécula horma, utilizar disolventes volátiles facilita la eliminación de los reactivos y el secado del polímero.

#### **Extracción del diclofenaco del polímero improntado no covalente.**

Se realizaron prueba de solubilidad al diclofenaco en disolventes orgánicos volátiles polares, mostrando una mayor solubilidad en metanol, por lo que se utilizó este disolvente para extraer al diclofenaco del polímero por medio de lavados.

#### **Extracción del diclofenaco del polímero improntado de coordinación.**

Para eliminar el DFC del polímero fue necesario primero extraer el centro metálico, en este caso el diclofenaco se encuentra coordinado con el metal zinc y la 4-Vy, debido a que presenta interacciones más fuertes por los enlaces de tipo covalente, por lo que se realizaron lavados con una base fuerte como el hidróxido de sodio (NaOH) para formar hidróxido de zinc y de esta forma romper los enlaces covalentes, retirado el metal se

continua con lavados de agua y metanol para eliminar residuos de hidróxido de sodio y diclofenaco.

Por último, se restituye el centro metálico, esto se hace pesando 0.4838 g de  $Zn(OTf)_2$ , es decir, colocando la misma cantidad que se adicionó de este reactivo al inicio de la síntesis, usando las mismas condiciones de reacción, la extracción del diclofenaco se comprobó por espectroscopia UV-VIS.

Para tener una similitud entre el polímero improntados con los no improntados se realizan los mismos lavados correspondientes.

### **Caracterización de los polímeros improntados y no improntados**

Los cuatro polímeros (MIPnc, NIPnc, MIPc y NIPc) se caracterizaron mediante las siguientes técnicas:

#### **Espectroscopia infrarroja**

Para esta técnica se usó el Espectrofotómetro de FTIR / FIR, modelo Spectrum 400 de Perkin-Elmer, para comprobar que no haya DFC en los polímeros improntados y que existe copolimerización para el polímero improntado de coordinación.

#### **Adsorción del DFC por los polímeros de impronta molecular no covalente**

Se hacen 10 disoluciones con diferente concentración de diclofenaco en agua que van desde concentraciones de  $1 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$  a  $5.5 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ , con estas disoluciones se hace una curva de calibración.

El siguiente paso es suspender en matraces volumétricos por separado 10 mg de polímero en 5 mL de cada disolución, se ponen en agitación por dos horas a temperatura ambiente, después las suspensiones son centrifugadas y filtradas.

## **Adsorción del DFC por los polímeros de impronta molecular de coordinación**

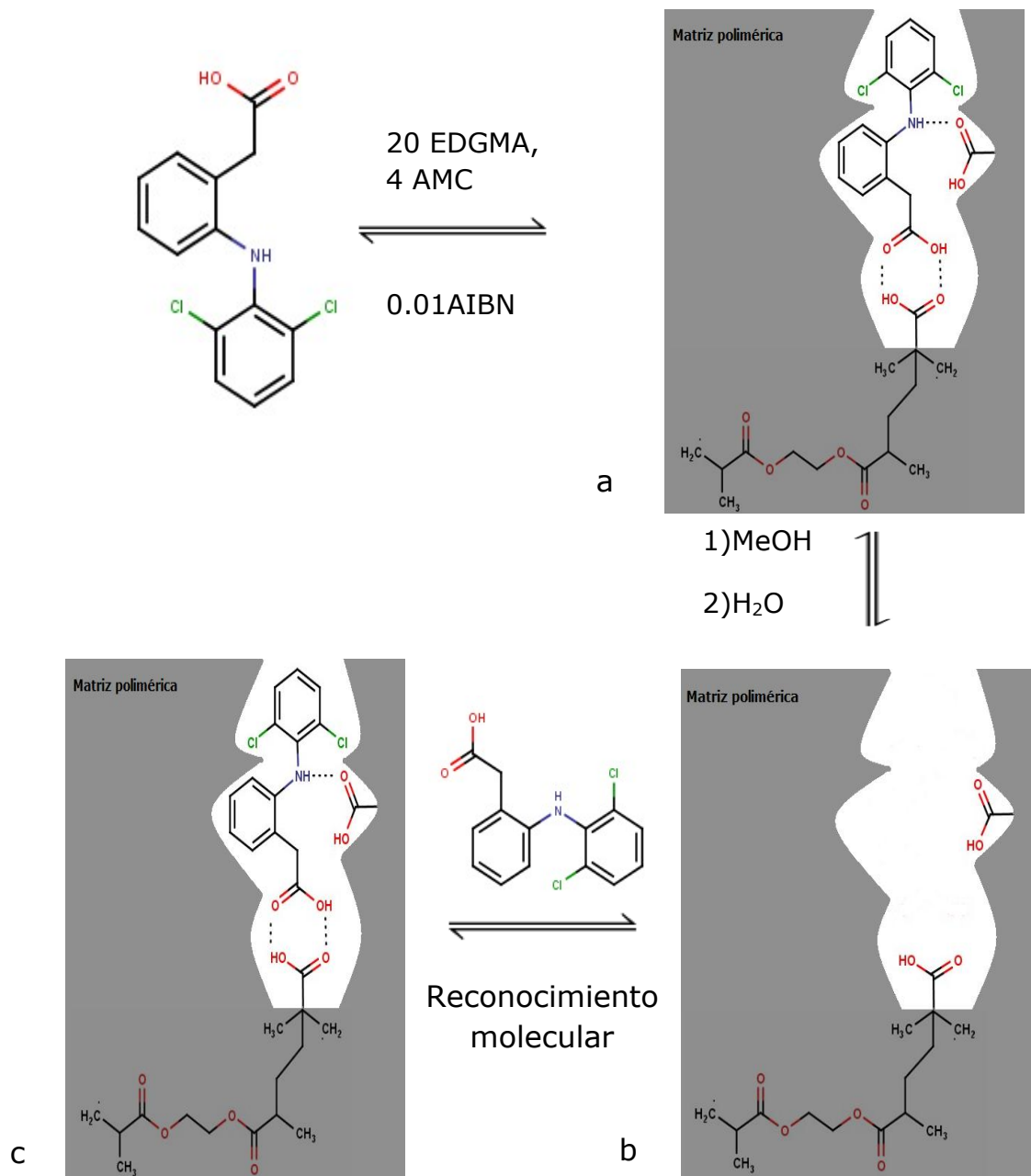
Se hace una disolución de 30 mL de acetonitrilo por 70 mL de agua, con el nuevo disolvente menos polar se preparan 8 disoluciones con diferente concentración de DFC ( $8 \cdot 10^{-5}$  –  $1.2 \cdot 10^{-6}$  mg L<sup>-1</sup>), se ponen en agitación magnética por dos horas a temperatura ambiente, trascurrido ese tiempo las suspensiones se centrifugan y se filtran.

Se cambió la polaridad del disolvente para disminuir efecto hidrofóbico que existe entre el agua con el polímero.

## **Isotermas de enlace**

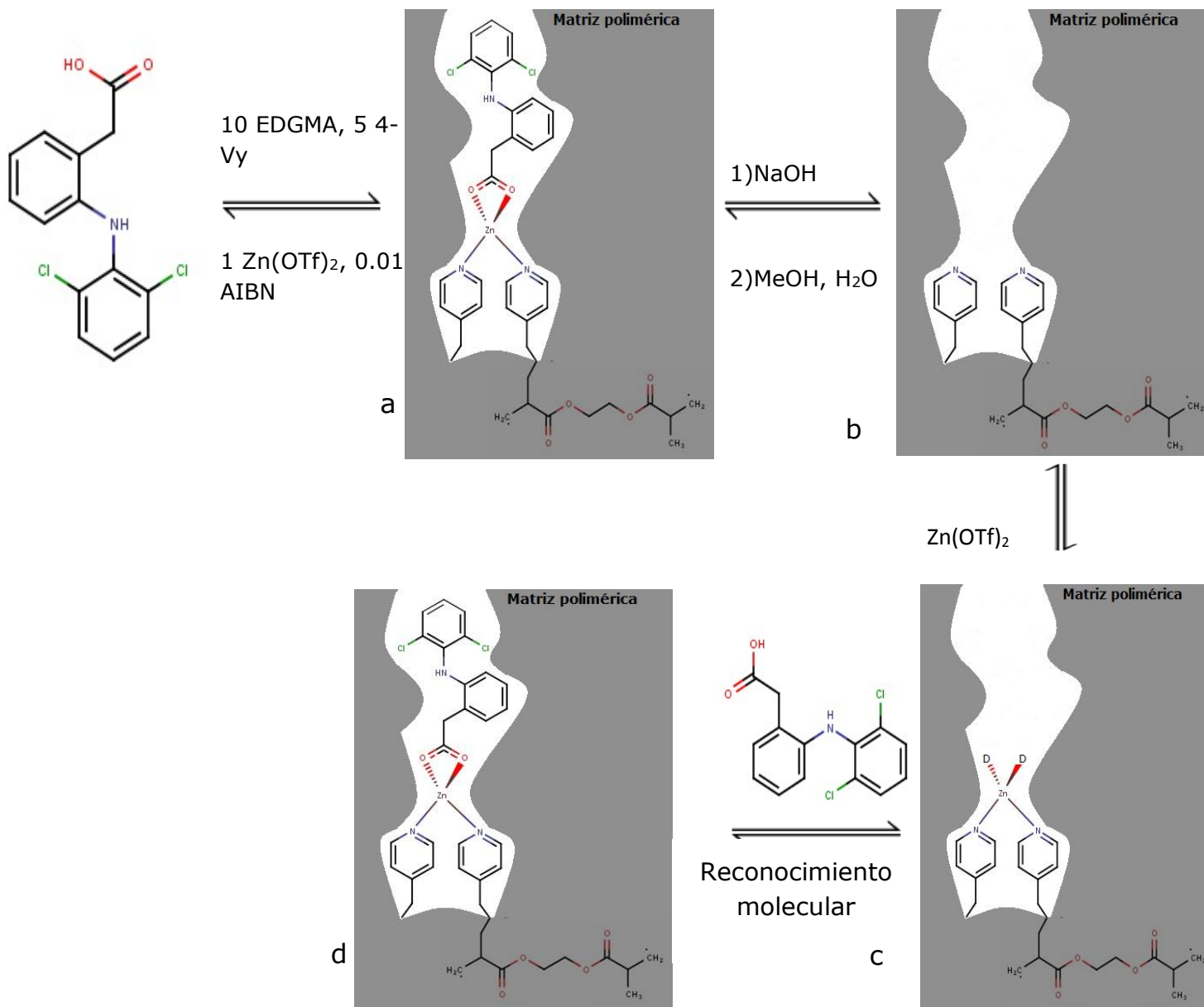
Después de filtrar las suspensiones anteriores se comparó la afinidad del polímero por el DFC a partir de la técnica espectroscópica UV-Vis y el modelo de Freundlich, ya que los polímeros presentaron un mejor ajuste a este modelo.

## Esquemas de síntesis del MIP no covalente:



**Figura 9.** Preparación de MIPnc para el DFC (a), lavado para la extracción del DFC (b) y reconocimiento de DFC de MIPnc (c).

## Esquemas de síntesis del MIP covalente:



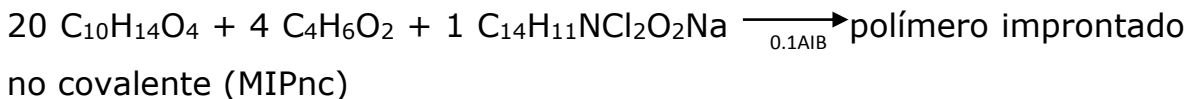
**Figura 10.** Preparación de MIPc para el DFC (a), lavado para la extracción del DFC (b), centro metálico de regeneración de polímero usando Zn(OTf)<sub>2</sub> (c) y reconocimiento de DFC de MIPc (d).



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Síntesis del polímero improntado no covalente (MIPnc)

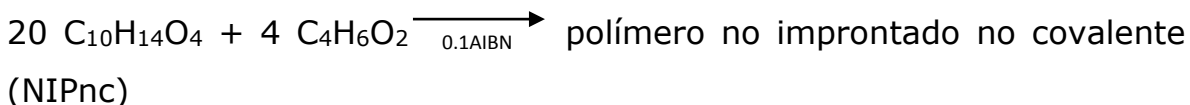
La síntesis del polímero improntado se hizo por el método de polimerización por radicales libres, de acuerdo a la siguiente reacción:



Dimetacrilato de etilenglicol ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ), ácido metacrílico ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ ) y diclofenaco sódico ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NCl}_2\text{O}_2\text{Na}$ )

### Síntesis del polímero no improntados no covalente (NIPnc)

Para la síntesis del NIPnc se efectuó la siguiente reacción:

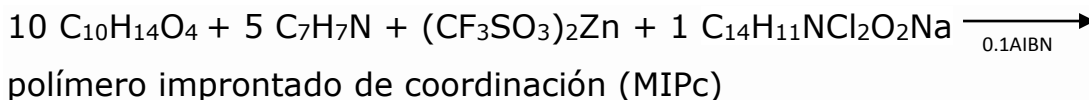


Dimetacrilato de etilenglicol ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ) y ácido metacrílico ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$ )

Se sintetizó también por el método de polimerización por radicales libres, y sin la molécula horma.

### Síntesis del polímero improntado de coordinación (MIPc)

El polímero de coordinación se sintetizó por polimerización por radicales libres, de acuerdo a la siguiente reacción



Dimetacrilato de etilenglicol ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ), 4-vinilpiridina ( $5\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$ ), triflato de zinc ( $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Zn}$ ) y diclofenaco sódico ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NCl}_2\text{O}_2\text{Na}$ )

## Síntesis del polímeros no improntado de coordinación (NIPc)

Para la preparación del NIPc es similar a la del MIPc a excepción de que no se adiciona el DFC como molécula horma, como se muestra en la siguiente reacción:

$10 \text{ C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4 + 5 \text{ C}_7\text{H}_7\text{N} + (\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Zn} \xrightarrow{0.1\text{AIBN}}$  polímero no improntado (NIPc) de coordinación.

Dimetacrilato de etilenglicol ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ), 4-vinilpiridina ( $5\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$ ) y triflato de zinc ( $(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{Zn}$ )

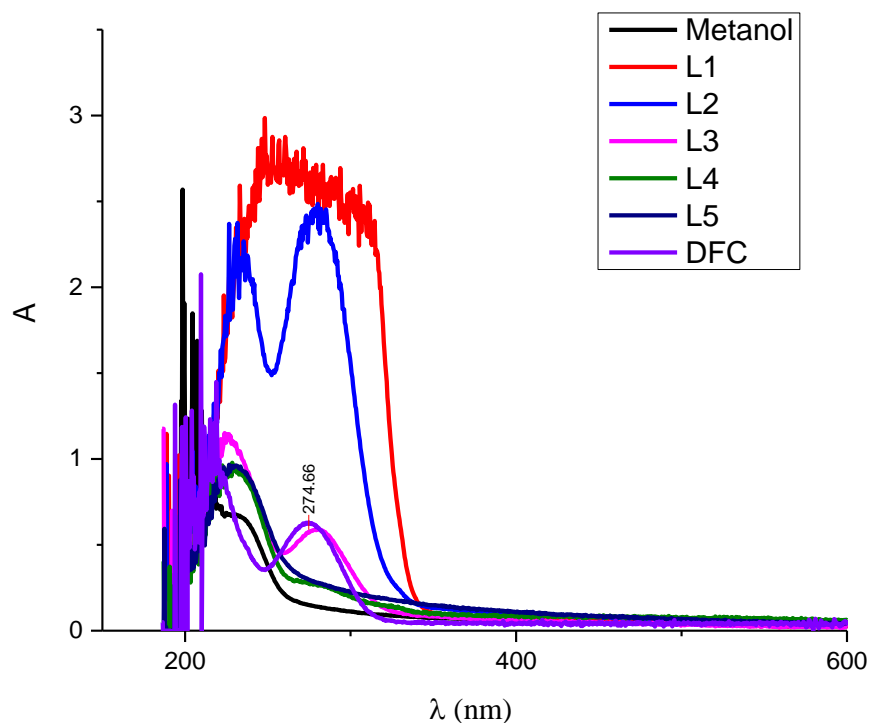
Obtenidos los polímeros se muelen para que tengan una consistencia en polvo.

### Extracción del diclofenaco del polímero improntado no covalente.

Para poder caracterizar la eficiencia de adsorción por el DFC es necesario extraer el fármaco y el conjunto de sustancias resultado de la polimerización, como monómeros, oligómeros de bajo peso molecular, disolvente, etc., para poder tener los huecos específicos libres, por lo que el polímero se lava con metanol, se utilizó este disolvente debido a que el DFC presenta alta solubilidad en él. Cada lavado se caracteriza por medio de espectroscopia UV-Vis.

- **MIPnc**

El espectro de la figura 11, muestra que por cada lavado la presencia de DFC disminuye.

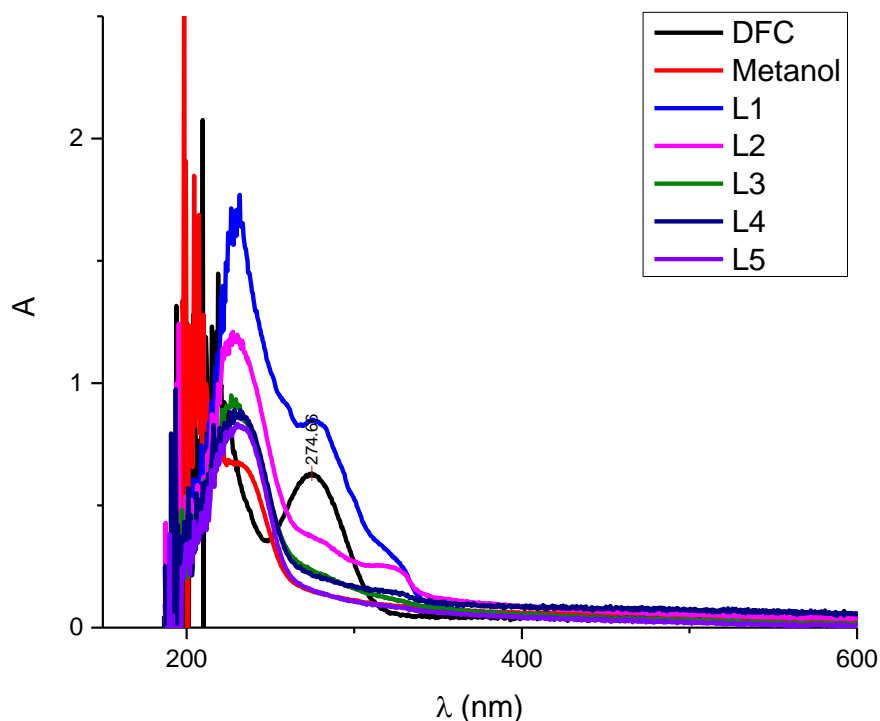


**Figura 11.** Extracción del diclofenaco del polímero improntado mediante lavados con metanol, donde L representa el número de lavado.

Los simples lavados sucesivos con este disolvente remueven al fármaco del polímero debido a las fuerzas intermoleculares, como las interacción dipolo-dipolo, el metanol es un disolvente polar que tiene la capacidad de vencer fuerzas electrostáticas, además, forma enlaces de tipo puente de hidrógeno con el polímero, es decir, compite con molécula horma por los sitios de unión.<sup>51</sup>

- **NIPnc**

Es necesario hacer los mismos lavados para el NIP, si bien el NIP no tiene al DFC como molécula horma, sin embargo, puede tener algún contaminante como resultado de la polimerización, tal como monómeros, oligómeros de bajo peso molecular, disolvente, y otras más. La figura 12 muestra el progreso de este procedimiento.



**Figura 12.** Lavados del polímero no improntado con metanol, donde L representa el número de lavados.

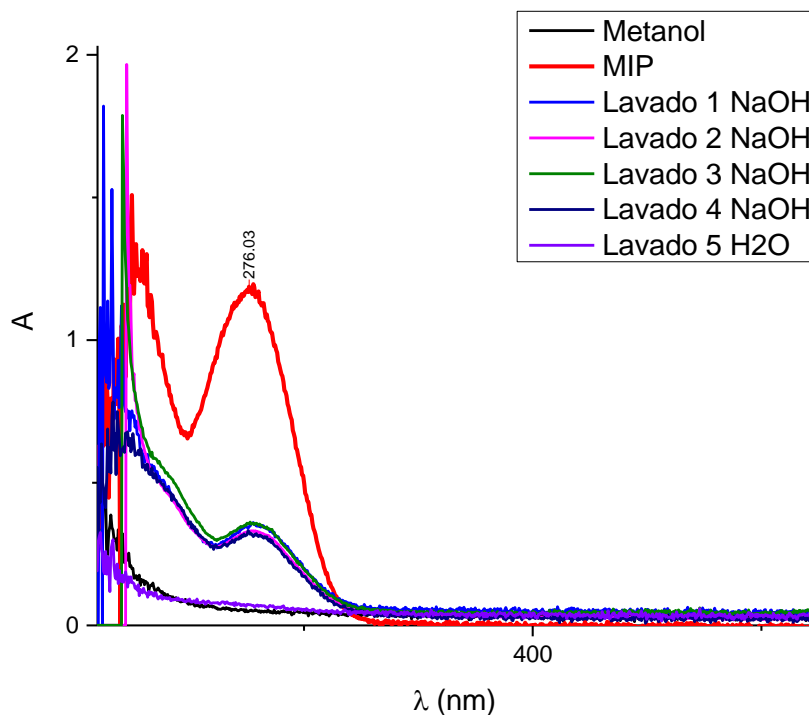
### **Extracción del diclofenaco del polímero improntado de coordinación.**

Para eliminar el DFC del polímero fue necesario primero extraer el centro metálico. Se realizaron lavados con una base fuerte, hidróxido de sodio (NaOH) a una concentración de 1 M, para formar hidróxido de zinc y de esta manera romper los enlaces covalentes, retirado el metal se continua con lavados de agua y metanol para eliminar residuos de hidróxido de sodio y diclofenaco.

### **MIPc**

Como el DFC se encuentra coordinado con el metal zinc y la 4-Vy se realizan lavados con NaOH para formar el hidróxido de zinc y poder retirar

el metal del polímero, así como el DFC. De esta forma, queda únicamente el polímero unido con la 4-Vy.

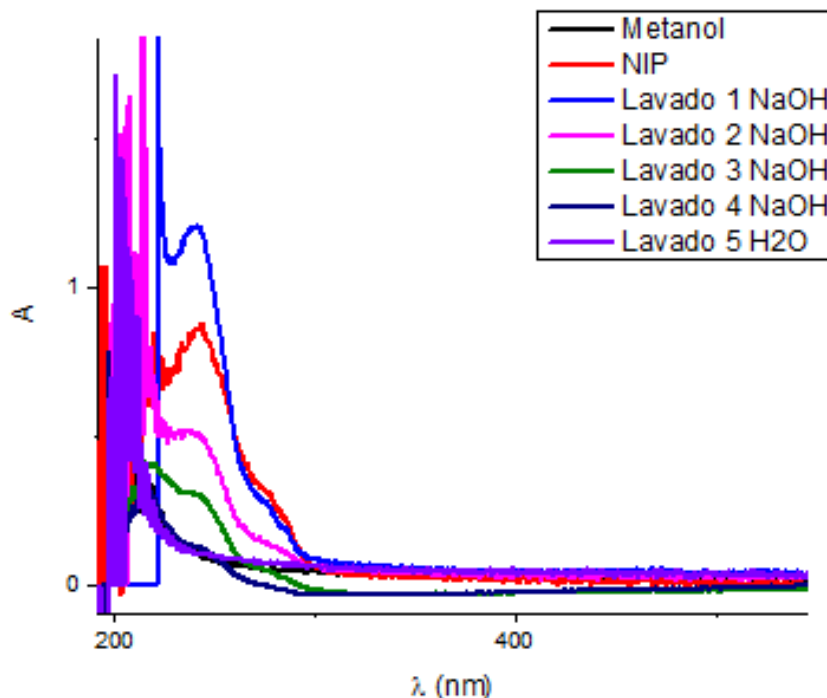


**Figura 13.** Extracción del diclofenaco del polímero imprintado mediante lavados con sosa (NaOH) y agua (H<sub>2</sub>O).

El espectro de la figura 13, confirma la extracción del DFC a partir de la disminución de la intensidad de la banda ancha presente en 276 nm, en espectroscopia UV-Vis la mayor parte de la absorción de los compuestos orgánicos resulta de la presencia de enlaces  $\pi$ . Un cromóforo es un grupo funcional que, normalmente, contiene un enlace  $\pi$ . El diclofenaco presenta cromóforos, como el grupo carboxilo, el que presenta su máximo de absorción en 204 nm. Sin embargo, la posición del máximo no es fija, depende del entorno molecular del cromóforo y del disolvente en el que pueda disolverse la muestra. Otros parámetros, como pH y temperatura, también causan cambios en la intensidad y en la longitud de onda de los máximos de absorción.<sup>52</sup>

## NIPc

Es necesario hacer el mismo número de lavados con sosa metanol y agua con el fin de tener una similitud entre ambos polímeros, además, de eliminar contaminantes como resultado de la polimerización, tal como monómeros, oligómeros de bajo peso molecular, disolvente, y otras más. La figura 14 muestra el progreso de este procedimiento.



**Figura 14.** Espectro UV-Vis del polímero no improntado, lavados con sosa (NaOH) y agua (H<sub>2</sub>O).

A partir de los lavados realizados se observa que para NIP se eliminaron contaminantes.

El polímero improntado de coordinación presento más dificultad al extraer la molécula horma, debido a su naturaleza, por lo que fue necesario realizar una reacción ácido-base para poder extraer el centro metálico y la molécula horma.

## **Restitución del centro metálico**

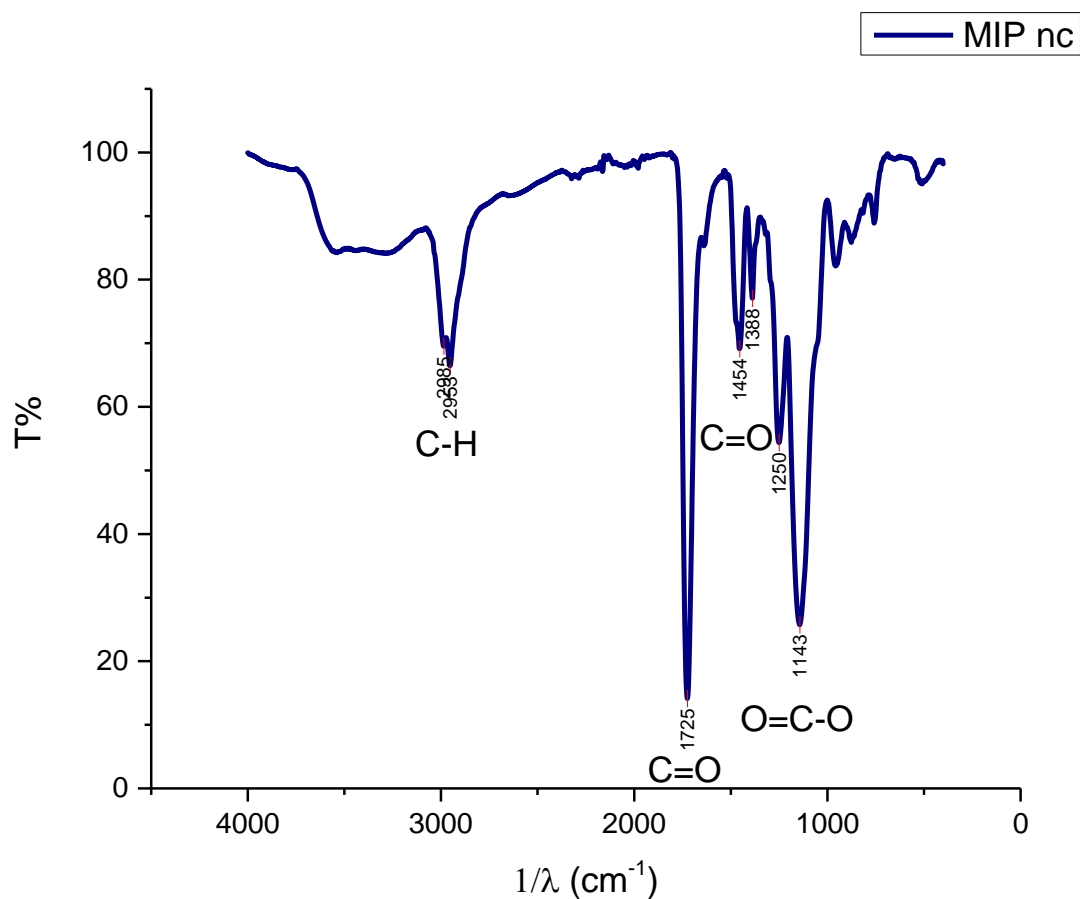
Una vez teniendo los polímeros limpios y sin la molécula horma, se procede a restituir el centro metálico; para coordinarlo sobre la 4-Vy copolimerizada, se adiciona la misma cantidad del  $Zn(OTf)_2$  que se utilizó en la síntesis del polímero, en las mismas condiciones de reacción.<sup>43</sup>

## **Caracterización por espectroscopia infrarroja**

Después de extraer la molécula horma mediante los lavados se obtuvieron los espectros de IR para confirmar que la molécula no se encuentre presente en los polímeros.

### **MIPnc**

El espectro mostrado en la figura 15, corresponde al MIPnc sin la molécula horma presente, donde se observan bandas en  $2953$  y  $2985\text{ cm}^{-1}$  que se asignan a la extensión del enlace C-H, además, presenta una señal intensa en  $1725\text{ cm}^{-1}$  que es característica del grupo carbonilo (C=O) correspondiente al grupo éster presente en el entrecruzador, la torsión estiramiento del carboxilo se observa en  $1388$  y  $1454\text{ cm}^{-1}$  también se observan dos bandas, una de mayor intensidad en  $1143$  y  $1250\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a un alquil éster.<sup>53,54</sup> Por las señales presentes en el espectro se puede concluir que el sólido se encuentra copolimerizado entre el ácido metacrílico y el dimetracrílico de etilenglicol.

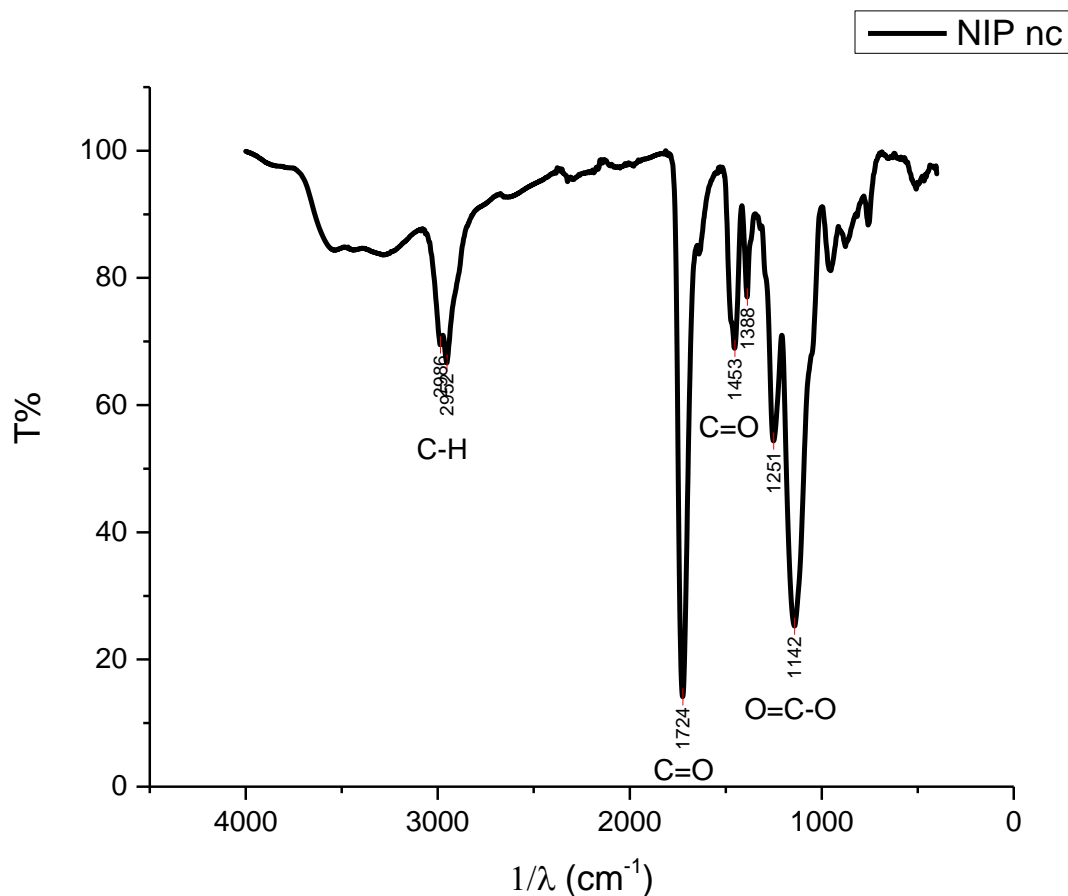


**Figura 15.** Espectro de IR del polímero de impronta molecular no covalente.

### NIPnc

El espectro de IR, figura 16, corresponde al NIPnc después de hacer los lavados, se observan bandas en 2953 y 2985  $\text{cm}^{-1}$  que se presentan por la extensión del enlace C-H, presenta una señal intensa en 1724  $\text{cm}^{-1}$  que es característica del grupo carbonilo (C=O) correspondiente al grupo éster presente en el entrecruzador, la torsión de estiramiento del carboxilo se observa en las señales 1388 y 1453  $\text{cm}^{-1}$  además se observan dos bandas, una de mayor intensidad en 1142 y 1251  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden al



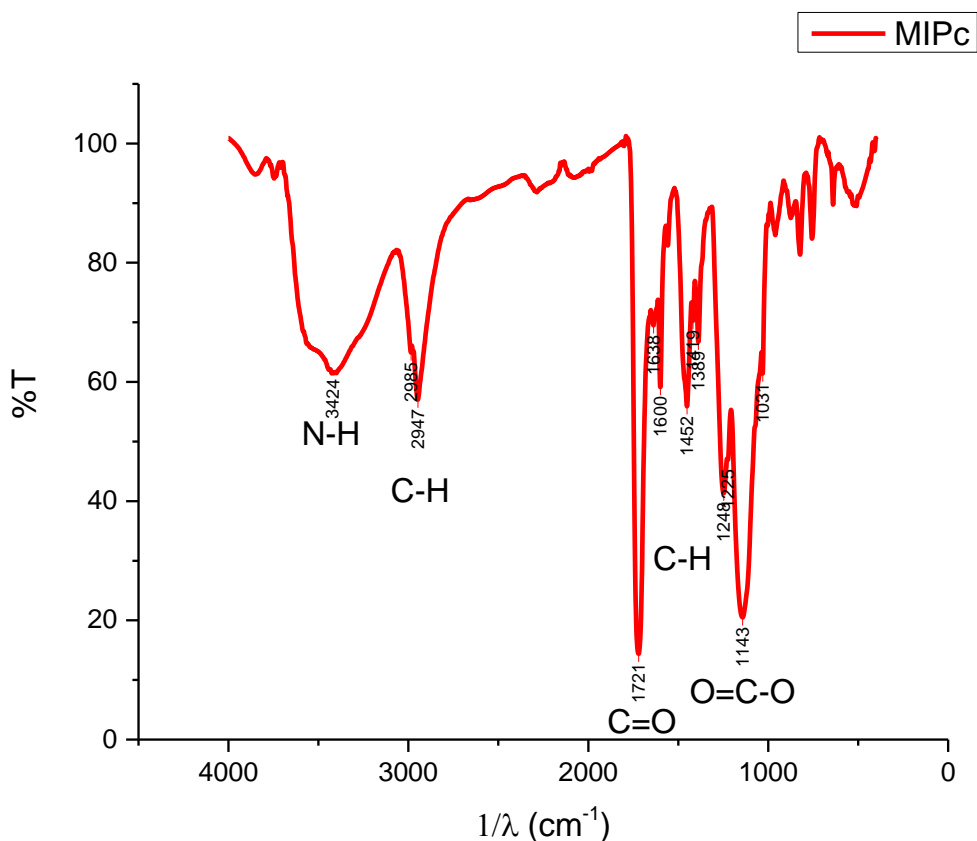


**Figura 16.** Espectro de IR del polímero no improntado no covalente (NIPnc).

Los espectros de infrarrojo del MIP y NIP no covalentes son similares ya que se han sintetizado de la misma manera a excepción de que el MIP se hizo con DFC,<sup>55</sup> sin embargo las señales correspondientes al DFC no se observan ya que el análisis se realizó después de la extracción del diclofenaco. Por esta razón es de esperar que su composición química sea igual, mas no su microestructura, sin embargo, esto no se puede observar en infrarrojo.

- **MIPc**

El espectro de de la figura 17 confirma la no existencia de la molécula horma, ya que no se observan las bandas características de los grupos funcionales del DFC.

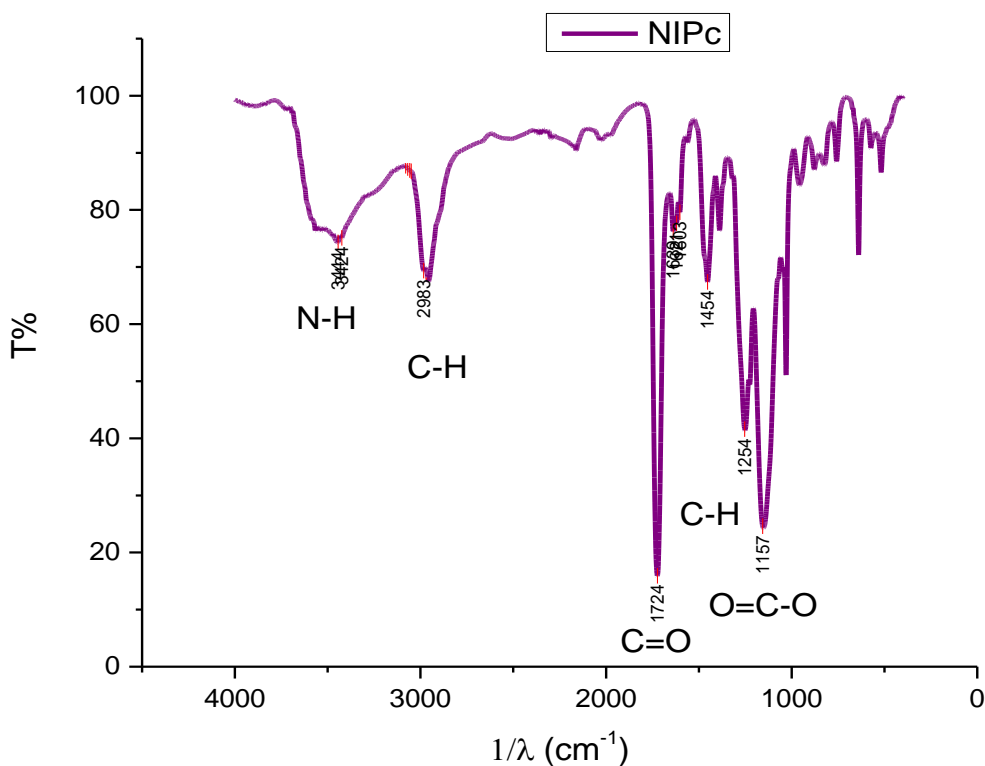


**Figura 17.** Espectro de IR del polímero improntado de coordinación, MIPc.

La banda ancha que se observa aproximadamente  $3424\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del enlace N-H, las señales presentes en 2985 y 2947 corresponden a los metilos o metilenos, presenta una señal intensa en 1721 que es característica del grupo carbonilo (C=O) correspondiente al grupo éster presente en el entrecruzador, las señales en 1452 y 1389 están presentes por la torsión del enlace entre el carbono e hidrógeno (C-H), las señales en 1143 de mayor intensidad y 1248 corresponde a señales que corresponden al estiramiento asimétrico y simétrico de a un alquil ester.<sup>54,56</sup>

## NIPc

Con la finalidad de comparar y observar la coordinación de la 4-vinilpiridina con el centro metálico, el polímero se caracterizó por la técnica de espectroscopia IR del polímero no improntado obteniendo el espectro que se muestra en la figura 18:



**Figura 18.** Espectro de IR del polímero no improntado de coordinación.

El espectro del NIPc presenta, una banda ancha que se observa aproximadamente en  $3424 \text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del enlace N-H, la señal presente en  $2983 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a los metilos o metilenos. Se observa una señal intensa en  $1724 \text{ cm}^{-1}$  que es característica del grupo carbonilo (C=O) correspondiente al grupo éster presente en el entrecruzador, la señal en  $1454 \text{ cm}^{-1}$  está presente por la torsión del enlace entre el carbono e hidrógeno (C-H), las señales en

1157  $\text{cm}^{-1}$  de mayor intensidad y 1254  $\text{cm}^{-1}$  corresponden al estiramiento asimétrico y simétrico de un alquil éster.<sup>54,56</sup>

Para los espectros anteriores se afirma que se obtuvo correctamente la polimerización, ya que no hay señal de la 4-vinilpiridina<sup>53</sup> en 1597  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al vinilo, es decir, el polímero interacciona con el vinilo de la 4-Vy.

### Isotermas de adsorción

Después de caracterizar los polímeros se realizaron las isotermas de adsorción se usaron diferentes modelos como Langmuir-Freundlich, Langmuir y Freundlich para determinar el comportamiento de adsorción de los sistemas, en la tabla 1 se observan los valores de los coeficientes de correlación obtenidos para cada modelo:

Modelo	R <sup>2</sup> MIPnc	R <sup>2</sup> NIPnc	R <sup>2</sup> MIPc	R <sup>2</sup> NIPc
Langmuir-Freundlich	No converge	No converge	No converge	No converge
Langmuir	-0.5	0	0	0
Freundlich	0.96113	0.99814	0.99559	0.99334

**Tabla 1.** Valores isotérmicos R<sup>2</sup> para los diferentes modelos

Se obtuvo un mejor ajuste al modelo de Freundlich para los sistemas de estudio y los otros modelos o dieron pobre convergencia o simplemente no se logró el ajuste al modelo no lineal. Esto implica que la adsorción de diclofenaco por los polímeros sigue el modelo de Freundlich, es decir, los sistemas no son muy homogéneos y no hay límite para la cantidad adsorbida.

### Polímeros de impronta molecular no covalente

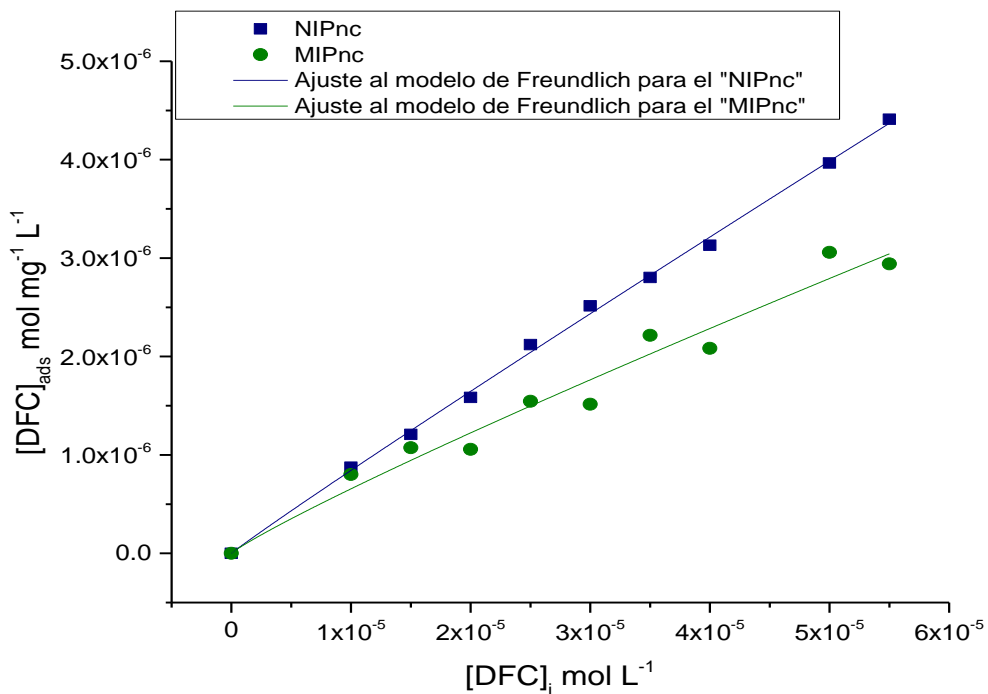
A partir de las disoluciones de DFC se hace una curva de calibración, obteniendo los datos de la tabla 2:

**Tabla 2.** Datos de la curva de calibración para los polímeros no covalentes.

Ecuación	$r^2$	Ordenada al origen	Pendiente
$Y = b + mx$	0.99814	0.03673	10770.28986

La linealidad de esta curva ( $r^2$ ), permite obtener resultados analíticos que son directamente proporcionales a la concentración de la muestra problema.

La pendiente obtenida en la tabla 2, corresponde al coeficiente de extinción molar, este valor se utiliza para obtener la concentración en el medio a partir de la ley de Lambert y Beer, después esta concentración es restada de la concentración inicial de diclofenaco ( $[DFC]_i$ ) para obtener los valores de la concentración absorbida de diclofenaco ( $[DFC]_{ads}$ ) por cada polímero (10 mg), estos datos son graficados y analizados obteniendo la gráfica de la figura 19:



**Figura 19.** Isotermas de enlace para los polímeros no covalentes.

En el gráfico se observa que a mayor concentración de DFC el NIP absorbe más al DFC que el MIP. Este resultado no era el esperado, sin embargo, muchos polímeros de impronta molecular no covalente muestran este comportamiento. Se debe a que la superficie del polímero interacciona de forma inespecífica con el diclofenaco, el número de sitios es grande por lo que la cantidad de diclofenaco adsorbido también lo es.

Se obtuvieron los siguientes datos a partir del modelo de Freundlich:

Polímero	Ecuación	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub>	m=1/n
<b>MIP no covalente</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.96113	0.0208	0.90024
<b>NIP no covalente</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.99814	0.05623	0.96476

**Tabla 3.** Datos obtenidos a partir del modelo de isoterma de Freundlich para el MIP y para el NIP no covalentes.

El parámetro “K<sub>F</sub>” es un factor pre exponencial experimental que depende del número de sitios disponibles en el polímero por unidad de volumen.<sup>47</sup> Como se observa en la tabla 3, el valor de “K<sub>F</sub>” para el NIP es casi el triple con respecto al de MIP, es decir, que este último presenta menos sitios de unión, este resultado se puede deber a que al moldear el polímero improntado se reducen los sitios inespecíficos, obteniendo tanto sitios específicos como no específicos, ya que los sitios específicos requieren por lo general mayor área, como todos los casos intermedios, es decir, sitios parcialmente moldeados, en consecuencia en el MIP hay mayor heterogeneidad, y se comprueba con el resultado obtenido en la tabla 3, ya que el índice de heterogeneidad (m) es menor a 1, sabiendo que uno corresponde a un sistema con sitios homogéneos.

### **Polímeros de impronta molecular de coordinación**

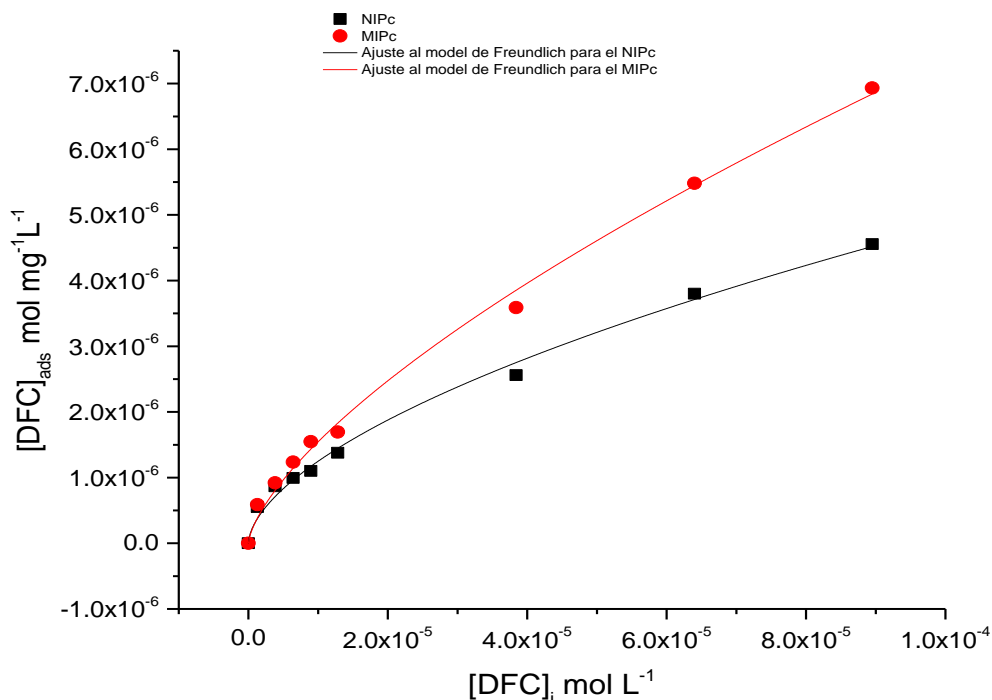
Para observar mejor el efecto de impronta se cambió la polaridad del disolvente, para aumentar la disociación del Pol-DFC, y así disminuir el efecto hidrofóbico, es decir, en mezclas de disolvente agua-disolvente

orgánico la competencia entre el DFC-disolvente en comparación con el Pol-DFC es mayor, de esta forma se observarán solo el DFC que se una a sitios de mayor afinidad, ya que el DFC unido a sitios más específicos no es desplazado fácilmente por el disolvente. Esto se hizo a partir de una disolución de 30 mL de acetonitrilo por 70 mL de agua, con este disolvente menos polar se preparan 8 disoluciones con diferente concentración de DFC ( $8.10^{-5}$  –  $1.2 \times 10^{-6}$  mg L<sup>-1</sup>), con estos datos se hace una curva de calibración, obteniendo los siguientes resultados:

Ecuación	r <sup>2</sup>	Ordenada al origen	Pendiente
Y= b + mx	0.99934	0.01397	11978.95163

**Tabla 4.** Datos de la curva de calibración para los polímeros de coordinación.

Con los resultados de la tabla 4 se pudo obtener la concentración en el medio, a partir de la ley de Lambert y Beer mediante el coeficiente de extinción molar (la pendiente), esta concentración es restada de la concentración inicial de diclofenaco y así tener los valores de la concertación absorbida de DFC por cada polímero, estos datos son graficados y analizados obteniendo la gráfica de la figura 20:



**Figura 20.** Isotermas de enlace del MIP y NIP de coordinación.

Se estudió la capacidad de unión del MIP para DFC mediante la isoterma Freundlich. La gráfica de la isoterma de unión de DFC en MIP indica que la cantidad de unión de DFC al MIP aumentó por un aumento en la concentración inicial de DFC, también está claro que la cantidad de unión de DFC al MIP es más alta que el del polímero no improntado (NIP).<sup>4</sup>

A partir de esta caracterizaron se obtuvieron los siguientes datos:

Polímero	Ecuación	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub>	m=1/n
<b>MIP de coordinación</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.99559	0.00382	0.67849
<b>NIP de coordinación</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.99334	0.001	0.586

**Tabla 5.** Datos obtenidos a partir del modelo de isoterma de Freundlich para el MIPc para el NIPc.

De acuerdo a los resultados de la tabla 5, en ambos casos se trata de sistemas heterogéneos ya que el índice de heterogeneidad (m) es menor a 1.<sup>47</sup>



Esta caracterización arrojó un valor mayor del parámetro  $K_F$ , en el caso del NIP hay sitios de interacción por puente de hidrógeno y sitios con posible coordinación y sus posibles variantes debido a la heterogeneidad propia del polímero. En el caso del MIP además de las equivalentes al NIP, están los sitios con moldeo ya sea de coordinación y los de no coordinación. Además presenta mayor afinidad del MIP por el DFC. Este resultado es notoriamente mejor con respecto a los polímeros no covalentes, puede deberse a la introducción del centro de coordinación.

### Comparación entre el MIP de tipo covalente y el MIP de coordinación

En la figura 21 se realizó la comparación entre las isothermas de enlace del MIPnc y la isoterma de enlace del MIPc para observar y confirmar si la afinidad por el DFC de un polímero con centro metálico y huecos específicos es mayor que la de un polímero no covalente con huecos específicos por el DFC.

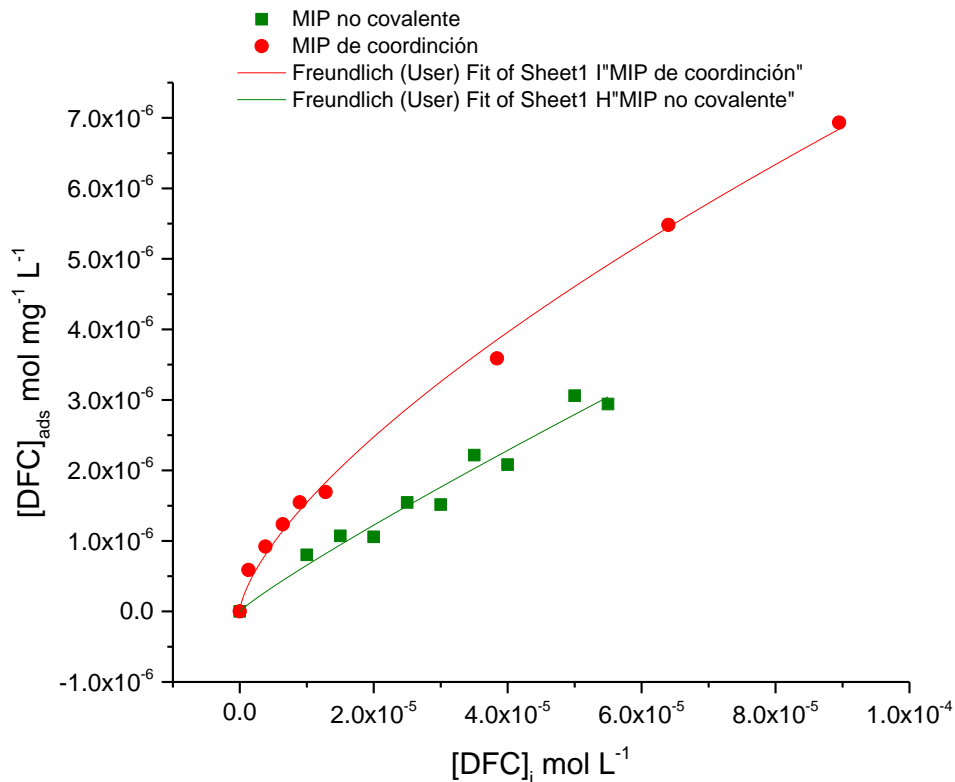


Figura 21. Afinidad por el DFC de los MIPs de coordinación y no covalentes.

Polímero	Ecuación	R <sup>2</sup>	K <sub>F</sub>	m=1/n
<b>MIP no covalente</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.96113	0.0208	0.90024
<b>MIP de coordinación</b>	<b>Y = K<sub>F</sub>*x<sup>m</sup></b>	0.99559	0.00382	0.67849

**Tabla 6.** Datos obtenidos a partir del modelo de Freundlich para el MIPnc y el MIPc

En comparación con los casos donde no hay centro metálico, la heterogeneidad es menor, este resultado es de esperarse ya que el caso MIPnc las interacciones son por puente de hidrógeno. Y en el caso del MIPc hay interacciones de coordinación, de no coordinación además de interacción por puente de hidrógeno y sus posibles variantes debido a la heterogeneidad propia del polímero. El parámetro "K<sub>F</sub>" que se observa en la tablas 6, muestra que para el MIPc es mucho menor que el MIPnc, esto se puede deber al tamaño de la horma, sin embargo presenta sitios de mejor reconocimiento molecular que el MIPnc además de mayor afinidad por el DFC.

## CONCLUSIONES

Se sintetizaron los polímeros de impronta molecular de tipo no covalente con ácido metacrílico como monómero funcional, EDGMA como entrecruzador y diclofenaco como molécula horma. También se prepararon polímeros de impronta molecular de coordinación con 4-vinilpiridina como monómero funcional, EDGMA como entrecruzador, empleando al trifluorometanosulfonato de zinc  $Zn(OTf)_2$  y DFC como molécula horma. Estos polímeros se caracterizaron por espectroscopia IR, se encontró lo esperado, que se trata de copolímeros. La afinidad de los materiales preparados hacia el DFC se hizo mediante estudios de isothermas de adsorción con la técnica de espectroscopia Uv-vis como método de cuantificación del diclofenaco libre.

Se generaron materiales capaces de enlazar selectivamente al diclofenaco.

El modelo de isoterma que se ajustó mejor fue el de Freundlich. En medio acuoso, para el NIP y el MIP de coordinación las isothermas no presentaron diferencia una de la otra, fue necesario disminuir la polaridad de disolvente con mezclas agua- acetonitrilo, la presencia del disolvente orgánico afectó las interacciones hidrofóbicas aumentando la disociación del Pol-DFC y disminuyendo el efecto hidrofóbico, es decir, la competencia entre el disolvente y el polímero por el DFC fue mayor, así, solo se observó el DFC que se une a sitios de mayor afinidad en el polímero.

Se sintetizaron polímeros de impronta molecular de tipo no covalente y de coordinación que, presentan huecos geoméricamente específicos con interacciones por el diclofenaco, sin embargo los polímeros con centro metálico presentan mayor afinidad por el DFC que los polímeros de tipo no covalente.

Un estudio hecho por Pebdani A. A., Shabani A. M. H. y Dadfarnia S.<sup>45</sup> , hacen polímeros magnéticos específicos para el DFC con EDGMA como entrecruzador y 4-vinilpiridina como monómero funcional. Estos autores encontraron una constante de asociación de  $11.62 \text{ mg L}^{-1}$ , si se compara este valor con el de  $0.003811.62 \text{ mg L}^{-1}$  informado en este trabajo que es un polímero de impronta molecular con centro metálico, coincide con la argumentación de Pebdani la cual es que los polímeros magnéticos presentan mayor afinidad que los no magnéticos, esto puede deberse al método de preparación de los polímeros, forma de polimerización, además de que el DFC está presente como sal sódica. Es importante determinar cuáles son las variables más importantes en el proceso de síntesis de los polímeros de impronta molecular para aumenta el reconocimiento se los sustratos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Ku, E. C., Wsvary, J. M. & Cash, W. D. Diclofenac sodium (GP 45840, voltaren), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. *Biochemical Pharmacology* **24**, 641-643, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(75\)90186-0](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(75)90186-0) (1975).
- 2 Alok, A., Adhikari, J. S. & Chaudhury, N. K. Radioprotective role of clinical drug diclofenac sodium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **755**, 156-162, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.06.015> (2013).
- 3 SIGMA-ALDRICH. *Diclofenaco*, <[http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/d6899?lang=es&region=MX&gclid=Cj0KEQjwk-jGBRCbxoPLld\\_bp-IBEiQAqJaftZ4J3M7nHnabXXkwpGmhV\\_VuTjA8cFzmkPMPH0ItLyYaApj98P8HAQ](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/d6899?lang=es&region=MX&gclid=Cj0KEQjwk-jGBRCbxoPLld_bp-IBEiQAqJaftZ4J3M7nHnabXXkwpGmhV_VuTjA8cFzmkPMPH0ItLyYaApj98P8HAQ)> (2017).
- 4 Sayen, S., Carlier, A., Tarpin, M. & Guillon, E. A novel copper(II) mononuclear complex with the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Structural characterization and biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* **120**, 39-43, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.12.002> (2013).
- 5 Dimiza, F. *et al.* Interaction of copper(II) with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and diclofenac: Synthesis, structure, DNA- and albumin-binding. *Journal of Inorganic Biochemistry* **105**, 476-489, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.08.013> (2011).
- 6 Bártíková, H., Podlipná, R. & Skálová, L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere* **144**, 2290-2301, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137> (2016).
- 7 Sorensen, J. P. *et al.* Emerging contaminants in urban groundwater sources in Africa. *Water research* **72**, 51-63, doi:10.1016/j.watres.2014.08.002 (2015).
- 8 Becerril Bravo, J. E. Contaminantes emergentes en el agua. *Revista Digital Universitaria* **10**, 1-7 (2009).
- 9 García-Gómez, C., Gortáres-Moroyoqui, P. & Droguí, P. Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción. *Revista Química Viva*, 96-105 (2011).
- 10 Acuña, V. *et al.* Balancing the health benefits and environmental risks of pharmaceuticals: Diclofenac as an example. *Environment International* **85**, 327-333, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.023> (2015).
- 11 Gamarra Jr, J. S., Godoi, A. F. L., de Vasconcelos, E. C., de Souza, K. M. T. & Ribas de Oliveira, C. M. Environmental Risk Assessment (ERA) of diclofenac and ibuprofen: A public health perspective. *Chemosphere* **120**, 462-469,

- doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.08.020>  
(2015).
- 12 Mompelat, S., Le Bot, B. & Thomas, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International* **35**, 803-814, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.10.008> (2009).
- 13 Arroyave, M. D. P. Duckweed (*Lemna minor* L.): a promising aquatic plant. 33-38 (2004).
- 14 Hoeger, B., Köllner, B., Dietrich, D. R. & Hitzfeld, B. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta* f. *fario*). *Aquatic Toxicology* **75**, 53-64, doi:<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.07.006> (2005).
- 15 Swan, G. E. *et al.* Toxicity of diclofenac to &em>Gyps&lt;/em> vultures. *Biology Letters* **2**, 279 (2006).
- 16 Oaks, J. L. *et al.* Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* **427**, 630-633, doi:[http://www.nature.com/nature/journal/v427/n6975/supinfo/nature02317\\_S1.html](http://www.nature.com/nature/journal/v427/n6975/supinfo/nature02317_S1.html) (2004).
- 17 FODESAM. *Fármacos contaminantes*, <<http://www.fondosaludambiental.org/?q=node/137>> (
- 18 Feito, R., Valcárcel, Y. & Catalá, M. Biomarker assessment of toxicity with miniaturised bioassays: diclofenac as a case study. *Ecotoxicology* **21**, 289-296, doi:10.1007/s10646-011-0790-2 (2012).
- 19 Hallare, A. V., Köhler, H. R. & Triebkorn, R. Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO. *Chemosphere* **56**, 659-666, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.04.007> (2004).
- 20 Kummerová, M., Zezulka, Š., Babula, P. & Tříška, J. Possible ecological risk of two pharmaceuticals diclofenac and paracetamol demonstrated on a model plant *Lemna minor*. *Journal of Hazardous Materials* **302**, 351-361, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.057> (2016).
- 21 Zwiener, C., Glauner, T. & Frimmel, F. H. Biodegradation of Pharmaceutical Residues Investigated by SPE-GC/ITD-MS and On-Line Derivatization. *Journal of High Resolution Chromatography* **23**, 474-478, doi:10.1002/1521-4168(20000801)23:7/8<474::AID-JHRC474>3.0.CO;2-B (2000).
- 22 Secondes, M. F. N., Naddeo, V., Belgiorno, V. & Ballesteros Jr, F. Removal of emerging contaminants by simultaneous application of membrane ultrafiltration, activated carbon adsorption, and ultrasound irradiation. *Journal of Hazardous Materials* **264**, 342-349, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.11.039> (2014).

- 23 Walsh, R. *Development and characterisation of molecularly imprinted suspension polymers.*, (2010).
- 24 Albela, B. & Bonneviot, L. Surface molecular engineering in the confined space of templated porous silica. *New Journal of Chemistry* **40**, 4115-4131, doi:10.1039/c5nj03437j (2016).
- 25 Tapia, A. R. *Reconocimiento específico de análogos de tricotecnos con polímeros de impronta molecular*, UNAM, (2013).
- 26 Yan, M. *Molecularly imprinted materials: science and technology*. 2-4, 13-19, 29-30 (CRC press, 2004).
- 27 Czulak, J., Jakubiak-Marcinkowska, A. & Trochimczuk, A. Polymer catalysts imprinted with metal ions as biomimics of metalloenzymes. *Advances in Materials Science and Engineering* **2013**, doi:10.1155/2013/464265 (2013).
- 28 Ertürk, G. & Mattiasson, B. From imprinting to microcontact imprinting—A new tool to increase selectivity in analytical devices. *Journal of Chromatography B* **1021**, 30-44, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.12.025> (2016).
- 29 Murray, A. & Örmeci, B. Application of molecularly imprinted and non-imprinted polymers for removal of emerging contaminants in water and wastewater treatment: a review. *Environmental Science and Pollution Research* **19**, 3820-3830, doi:10.1007/s11356-012-1119-2 (2012).
- 30 Reid, T. E. y. P. *Química Física*. 544 (PEARSON EDUCACION S.A. Madrid, 2006, 2006).
- 31 Vasapollo, G. *et al.* Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective. *International Journal of Molecular Sciences* **12**, 5908 (2011).
- 32 Zhang, L. T., Ito, K., Vasudevan, V. K. & Yamaguchi, M. Molecularly imprinted polymers: New tailor-made materials for selective solid-phase extraction. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* **20**, 477-486, doi:10.1016/S0165-9936(01)00062-0 (2001).
- 33 Sellergren, B. *Molecularly Imprinted Polymers*. Vol. 23 582 (Elsevier Science, 2001).
- 34 Huheey, J. E., Keiter, E. A. & Keiter, R. L. *Inorganic Chemistry: Principles of structure and reactivity*. 4th edition edn, (Harper Collins College Publishers, Inc., 1993).
- 35 Yan, M. & Ramström, O. *Molecularly Imprinted Materials: Science and Technology*. (Marcel Dekker, 2005).
- 36 Erdem, M., Say, R., Ersöz, A., Denizli, A. & Türk, H. Biomimicking, metal-chelating and surface-imprinted polymers for the degradation of pesticides. *Reactive and Functional Polymers* **70**, 238-243, doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2009.12.005 (2010).
- 37 Catherine E. Housecroft, A. G. S. *Química Inorgánica*. 2 nd edn, 555-588, 639-640 (PEARSON 2006).
- 38 McCleverty, J. A. & Meyer, T. J. *Comprehensive Coordination Chemistry II*. Second Edition edn, Vol. Vol. 6 (ELSEVIER, 2005).

- 39 Beltran, A., Borrull, F., Marcé, R. M. & Cormack, P. A. G. Molecularly-imprinted polymers: useful sorbents for selective extractions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **29**, 1363-1375, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2010.07.020> (2010).
- 40 Yu, J. C. C. & Lai, E. P. C. Molecularly Imprinted Polymers for Ochratoxin A Extraction and Analysis. *Toxins* **2**, 1536 (2010).
- 41 Madikizela, L. M. & Chimuka, L. Synthesis, adsorption and selectivity studies of a polymer imprinted with naproxen, ibuprofen and diclofenac. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **4**, 4029-4037, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.012> (2016).
- 42 Renkecz, T. & Horvath, V. in *Synthetic Antibodies: Methods and Protocols* (ed Thomas Tiller) 341-352 (Springer New York, 2017).
- 43 Recillas Mota, J. J., Bernad Bernad, M. J., Mayoral-Murillo, J. A. & Gracia Mora, J. Synthesis and characterization of molecularly imprinted polymers with metallic zinc center for enrofloxacin recognition. *Reactive and Functional Polymers* **73**, 1078-1085, doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2013.04.002 (2013).
- 44 Longo, L., Scorrano, S. & Vasapollo, G. RNA nucleoside recognition by phthalocyanine-based molecularly imprinted polymers. *Journal of Polymer Research* **17**, 683-687, doi:10.1007/s10965-009-9356-x (2010).
- 45 Pebdani, A. A., Shabani, A. M. H. & Dadfarnia, S. Selective separation and determination of diclofenac via magnetic molecularly imprinted polymer and spectrophotometry. *Journal of the Iranian Chemical Society* **13**, 155-164, doi:10.1007/s13738-015-0723-8 (2016).
- 46 Tran, H. N., You, S.-J. & Chao, H.-P. Thermodynamic parameters of cadmium adsorption onto orange peel calculated from various methods: A comparison study. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **4**, 2671-2682, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.05.009> (2016).
- 47 Wang, T., Tong, J., Sun, M. & Chen, L. Fast and selective extraction of chloramphenicol from soil by matrix solid-phase dispersion using molecularly imprinted polymer as dispersant. *Journal of Separation Science* **34**, 1886-1892, doi:10.1002/jssc.201100046 (2011).
- 48 Umpleby, R. J., 2nd, Baxter, S. C., Chen, Y., Shah, R. N. & Shimizu, K. D. Characterization of molecularly imprinted polymers with the Langmuir-Freundlich isotherm. *Anal Chem* **73**, 4584-4591 (2001).
- 49 Zhang, X., Xu, S., Lim, J. M. & Lee, Y. I. Molecularly imprinted solid phase microextraction fiber for trace analysis of catecholamines in urine and serum samples by capillary electrophoresis. *Talanta* **99**, 270-276, doi:10.1016/j.talanta.2012.05.050 (2012).
- 50 Theodoridis, G. *et al.* Molecular imprinting of natural flavonoid antioxidants: Application in solid-phase extraction for the sample pretreatment of natural products prior to HPLC analysis. *Journal of*



- Separation Science* **29**, 2310-2321, doi:10.1002/jssc.200500492 (2006).
- 51 Robert Thornton Morrison, R. N. B. *Química Orgánica* 5ta edn.
- 52 Owen, T. *Fundamentos de la espectroscopía UV-visible moderna*, <<https://www.agilent.com/cs/library/primers/public/5980-1397ES.pdf>> (2000).
- 53 (AIST), N. I. o. A. I. S. a. T. *Spectral Database for Organic Compounds SDBS*, <[http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)> (2017).
- 54 Callejas, F. R. Tablas de Espectroscopía Infrarroja.
- 55 Zulfikar, M. A., Wahyuningrum, D., Mukti, R. R. & Setiyanto, H. Molecularly imprinted polymers (MIPs): a functional material for removal of humic acid from peat water. *Desalination and Water Treatment* **57**, 15164-15175, doi:10.1080/19443994.2015.1069218 (2016).
- 56 Johnson, D. J. P. y. C. R. *Determinación de estructuras orgánicas*. (Reverté, S. A., 2003).