

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Área Académica de Química

“Desarrollo de Estrategias Electroquímicas para la Cuantificación de Ibuprofeno en Medio Acuoso”

Tesis

Que para obtener el grado de

Maestro en Química

Presenta

Q. A Selene Irisais Rivera Hernández

Asesor:

Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero

Mineral de la Reforma; Hidalgo.

Enero, 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DIRECCIÓN

M. en C. Julio César Leines Medécigo
Director de Administración Escolar
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al Candidato a Maestro en Química, **Q.A. Selene Irisais Rivera Hernández**, quien presenta el trabajo "**Desarrollo de estrategias electroquímicas para la cuantificación de Ibuprofeno en medio acuoso**", después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

PRESIDENTE: Dr. Carlos Andrés Galán Vidal (AAQ)
SECRETARIO: Dra. María Elena Páez Hernández (AAQ)
VOCAL: Dr. Gian Arturo Álvarez Romero (AAQ)
SUPLENTE: Dra. Silvia Corona Avendaño (UAM Azcapotzalco)

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hgo., a 12 de enero de 2015


Dr. Orlando Ávila Pozos
Director del ICBI



Ciudad Universitaria Carretera Pachuca-Tulancingo
Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184
Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.
Tel: (771)7172000 ext. 2230 , 2231



*El arte de la vida consiste en sacrificar una pasión,
baja por una más alta.*

François Mauriac.

A mis padres,

*Que leyeron para mí cuando no sabía hacerlo y
pusieron en mis manos un libro cuando aprendí.*

Con Amor

Selene Irisaís

Este trabajo se realizó en:

El laboratorio 2 del Área Académica Química de la Universidad Autónoma del Estado
Laboratorio Interdisciplinario de Electroquímica e Ingeniería de los Materiales de la
Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Azcapotzalco

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para la
realización de la Maestría 286216

Agradecimientos

Creo en el destino, de alguna manera siento que hay partes de nuestra vida que ya han sido trazadas, sólo nos corresponde elegir si las transitamos con alegría o con pena y tristeza; hace mucho no hubiera imaginado estar viviendo este momento; sin embargo, por alguna razón, la vida no se equivoca y me ha mostrado que es esto lo que Dios planeó para mí.

Papá, Mamá: Gracias por todo lo que me han brindado a lo largo de mi vida, gracias por la exigencia, por creer y confiar en mí, por ayudarme a ser mejor día a día. Gracias por todas las enseñanzas, por caminar junto conmigo y no soltar mi mano jamás. De ustedes he aprendido que con pasión, entrega, constancia y disciplina se pueden lograr todas las metas trazadas. Gracias por haber apoyado un sueño más. Los amo.

Alejandra y Alan: Ustedes son un ejemplo para mí, gracias por las sonrisas, las bromas, el apoyo que día a día me regalaron. Me ayudaron a hacer esto más fácil, no me dejaron sola nunca y estuvieron al pendiente de los avances, gracias por compartir la alegría de un propósito más, son la razón de mi vida. Gracias por todo hermanis.

A mi familia: Por todo el apoyo que tuvieron, la paciencia y las palabras de ánimo que nunca faltaron, mil gracias de corazón, cada uno de ustedes ha contribuido en mi formación, espero nunca fallarles. Mil gracias.

Dr. Giaan: ¿Cómo se le agradece una de las personas más especiales de tu vida? No tengo palabras para decirte todo lo que quiero expresar. Gracias por creer en mí, en mis sueños, por presionarme al límite, por las exigencias, eres un gran asesor y mejor persona, eres de los amigos que se llevan en el alma. Gracias por aceptarme en la Maestría y por permitirme participar en este proyecto que me hizo aprender y hacerme entender que siempre se puede dar más. Gracias Doctor, por compartir todo lo que sabes, por los consejos que me diste, por entenderme. Gracias porque en este mundo no es fácil encontrar a una persona con tu luz, gracias por ayudarme a ser mejor en todos los aspectos. ¡Gracias mil!

A los integrantes del comité tutorial: **Dra. Silvia Corona Avendaño:** Muchísimas gracias por haberme recibido en la UAM-A, por todo el aporte para lograr este trabajo, gracias por todo el conocimiento

compartido, por aceptar ser parte de mi formación y por toda la enseñanza, es un placer trabajar con personas tan gratas como usted.

Dra. María Elena Páez Hernández: Mil gracias por todo, por las aportaciones a esta tesis, por los comentarios realizados y por el apoyo brindando. Gracias por la calidez y por ser una excelente persona de la que día a día se aprende.

Dr. Carlos Andrés Galán Vidal: Por todo el conocimiento brindado para lograr este trabajo, por compartir el conocimiento y por los comentarios. Gracias.

Lupita, eres una gran chica, muy inteligente, astuta y paciente, gracias por todo lo que hemos compartido, por ser cómplices, amigas y compañeras. Te quiero mucho.

A cada uno de los amigos que hice en el laboratorio, gracias por los consejos, la ayuda, las risas, los momentos tan gratos que he vivido con cada uno de ustedes los llevo en el corazón. Los quiero mucho.

Daniel, Yu, Irmity, Evelin, Gaby, Acela, Carlos, Miriam, Gaby chiquita, Nan, Andrés, Angie, Oscar, Julio, Pris e Isra, cada uno de ustedes siempre me apoyó y contribuyó para lograr esta meta. También agradezco a los amigos que esta experiencia de la maestría me dejó, **Erick y Beto,** por su ayuda siempre, gracias.

Sol no podría dejar de agradecerte, eres una gran amiga, me has apoyado desde que te conozco y has creído en mí, has apoyado cada sueño y estás siempre que te necesito. Gracias por ayudarme a entender que las cosas que más quieres son las que más cuestan, eres increíble, te mega quiero Sunshine.

A mis amigos que me animaron, que siguieron conmigo este trayecto, gracias por su cariño, comprensión y amistad que jamás me faltó, he aprendido que los amigos siempre comparten alegrías y momentos difíciles, **Selene, Yhos, Antonio, Manola, Fabiola, Imelda,** gracias por ser pilares que me sostienen, gracias por creer y estar aquí. **Los hiper mega amo.**

Bart, Karlita y Geovanni , los quiero muchísimo, se han convertido en personas muy importantes para mí, su cariño me ha ayudado a lograr un sueño más, gracias por toda su ayuda, por su amistad y por los momentos gratos que hemos compartido. Los quiero mil. Son increíbles y maravillosos.

A los **Doctores** que han sido parte de mi formación y que siempre tuvieron un consejo, que nunca me negaron una asesoría y compartieron todo lo que saben conmigo, **Dr. Joseantonio Godoy Reyes,**

Dr. Jose Antonio Rodríguez Ávila, Dr. Javier Añorve Morga, Dra Elizabeth Contreras López y Dra. Araceli Castañeda Ovando. Gracias por todo lo que me han enseñado.

Al **Dr. Francisco Zuno**, por todo el apoyo brindado.

Antonieta y Roberto ustedes son un ejemplo para mí, algún día quiero seguir los pasos y la huella que han dejado, gracias por todo, por la amistad, los consejos, el apoyo, por hacerme ver el potencial que hay en mí, por exigirme de alguna manera a ser mejor. Los admiro, los quiero y sé que siempre podré contar con ustedes, Je les aime. Merci.

A las personas que hicieron que en la estancia en **UAM-A** fuera más grata, **Iván, Anabelle, Tere y Dra Araceli Ezeta**, mil gracias por todo.

A **Phoebus**, por su amor incondicional, por acompañarme en las noches mientras escribía y por alegrarme los días, gracias por existir.

Y a todos y cada una de las personas con las que he compartido momentos de mi vida y han estado para decirme ¡Si se puede! Gracias, porque sin ustedes no estaría en el lugar en el que ahora me encuentro.

Índice general

1. Introducción	1
2. Resumen	3
3. Antecedentes generales	5
3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	6
3.2 Ibuprofeno	6
3.2.1 Historia y desarrollo del ibuprofeno	6
3.2.2 Propiedades fisicoquímicas del Ibuprofeno	8
3.3 Cuantificación de ibuprofeno	8
3.3.1 Métodos oficiales de cuantificación	8
3.3.2 Otros métodos para la cuantificación de ibuprofeno	9
4. Justificación	10
5. Objetivos	12
5.1 Objetivo general	13
5.2 Objetivos específicos	13
6. Estrategias potenciométricas	14
6.1 Antecedentes	15
6.1.1 Electrodos indicadores	15
6.1.2 Electrodos Selectivos a iones modificados con polímeros conductores	20
6.1.3 Uso de los electrodos selectivos a iones para la cuantificación de ibuprofeno	22
6.2 Desarrollo de un electrodo de segundo tipo basado en el par plata/Ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu)	23
6.2.1 Reactivo y soluciones	23
6.2.2 Materiales y equipo	23
6.2.3 Metodología experimental	24
6.2.3.1 Obtención del par RedOx Plata/Ibuprofenato de plata	24
6.2.3.2 Obtención de los parámetros analíticos	25
6.2.3.3 Repetibilidad	26
6.2.3.4 Estudio de la respuesta a variaciones de pH del medio	26

6.2.3.5	Tiempo de respuesta, estabilización y deriva	26
6.2.3.6	Análisis de interferentes	26
6.2.3.7	Análisis en una muestra real	27
6.2.4	Resultados	28
6.2.4.1	Perfil electroquímico del sistema Plata/Ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu)	28
6.2.4.2	Optimización del electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu	29
6.2.4.3	Parámetros analíticos: Límite de detección, sensibilidad e intervalo de linealidad	31
6.2.4.4	Repetibilidad	32
6.2.4.5	Estudio de pH	32
6.2.4.6	Tiempo de estabilización, respuesta y deriva	33
6.2.4.7	Análisis de interferentes	34
6.2.4.8	Análisis en una muestra real	35
6.2.5	Conclusiones	36
6.3	Electrodo Selectivo a Iones basado en una membrana Ppy-Ibuprofenato	37
6.3.1	Metodología Experimental	37
6.3.1.1	Reactivos y soluciones	37
6.3.1.2	Materiales y equipo	37
6.3.1.3	Construcción del electrodo de trabajo	38
6.3.1.4	Perfil electroquímico del Ibuprofeno, del Py y de Ppy-Ibuprofenato utilizando el electrodo de barra de grafito	38
6.3.1.5	Electropolimerización y optimización de la membrana Ppy-Ibuprofenato	39
6.3.1.6	Obtención de los parámetros analíticos	40
6.3.1.7	Estudio de la repetibilidad y la reproducibilidad	40
6.3.2	Resultados	41
6.3.2.1	Perfil electroquímico del Ppy-Ibuprofenato	41
6.3.2.2	Electropolimerización y optimización de la película Ppy-Ibuprofenato	43
6.3.2.3	Obtención de los parámetros analíticos	44

6.3.2.4 Estudio de la reproducibilidad	45
6.3.3 Conclusiones	46
7. Estrategias voltamperométricas	47
7.1 Antecedentes	48
7.1.1 Electrodo de trabajo utilizados en la voltamperometría	51
7.1.1.1 Electrodo de carbono	52
7.1.1.2 Electrodo de pasta	53
7.1.1.3 Electrodo <i>composite</i> y nanotubos de carbono	54
7.1.1.4 Electrodo de trabajo utilizados en VDP para la determinación de ibuprofeno	57
7.2 Desarrollo de una metodología voltamperométrica utilizando un electrodo de barra de grafito	59
7.2.1 Reactivos y soluciones	59
7.2.2 Materiales y equipo	59
7.2.3 Metodología experimental	60
7.2.3.1 Construcción del electrodo de trabajo	60
7.2.3.2 Perfil electroquímico del ibuprofeno sobre la barra de grafito y elección del electrolito soporte	60
7.2.3.3 Análisis de pH	60
7.2.3.4 Estudio electroquímico del ibuprofeno	61
7.2.3.5 Repetibilidad de la señal analítica	61
7.2.4 Resultados	61
7.2.4.1 Elección de las condiciones de trabajo	61
7.2.4.2 Perfil electroquímico del Ibuprofeno utilizando una barra de grafito como electrodo indicador	63
7.2.4.3 Estudio de la velocidad de barrido	65
7.2.4.4 Uso de la VDP para la cuantificación de ibuprofeno	68
7.2.4.5 Repetibilidad de la señal analítica	69
7.2.5 Conclusiones	69
7.3 Desarrollo de una metodología utilizando un electrodo <i>composite</i> PC-NTCMP	71
7.3.1 Reactivos y soluciones	71

7.3.2 Materiales y equipo	72
7.3.3 Metodología Experimental	72
7.3.3.1 Construcción del electrodo <i>composite</i> PC-NTCMP	72
7.3.3.2 Comportamiento electroquímico del ibuprofeno	73
7.3.3.3 Comparación de un EPC-NTCMP activándolo electroquímicamente y sin aplicar este tratamiento	74
7.3.3.4 Optimización hacia la máxima intensidad de corriente anódica	74
7.3.3.5 Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP	74
7.3.3.6 Repetibilidad	75
7.3.3.7 Análisis de interferentes	75
7.3.3.8 Análisis en muestras reales	76
7.3.4 Resultados	76
7.3.4.1 Comportamiento electroquímico del ibuprofeno	76
7.3.4.2 Estudio electroquímico del ibuprofeno	77
7.3.4.3 Influencia del pH sobre la señal analítica	78
7.3.4.4 Comparación de la señal analítica obtenida entre un electrodo <i>composite</i> PC-NTCMP con pretratamiento electroquímico y sin él	78
7.3.4.5 Optimización de los parámetros de la VDP hacia la obtención de la máxima intensidad de corriente anódica	79
7.3.4.6 Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP	80
7.3.4.7 Análisis de interferentes	81
7.3.4.8 Análisis de muestras reales	82
7.3.5 Conclusiones	83
8. Conclusiones generales	85
9. Perspectivas	87
10. Anexos	90
11. Referencias	101

Índice de tablas

I.	Historia del desarrollo del ibuprofeno	7
II.	Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno	8
III.	Valores de pendiente, desviación estándar y coeficiente de correlación obtenidos a diferentes potenciales para el electrodo de segundo tipo	30
IV.	Parámetros estadísticos obtenidos a diferentes tiempos de imposición de potencial para el electrodo de segundo tipo	30
V.	Parámetros analíticos utilizando el electrodo de segundo tipo	31
VI.	Valores de las constantes potenciométricas para algunos iones calculados con el método del potencial emparejado	35
VII.	Resultados obtenidos con el electrodo de Ag/AgIbu	35
VIII.	Fronteras utilizadas para la optimización de la membrana Ppy-ibuprofenato.	39
IX.	Condiciones experimentales para el primer Simplex	40
X.	Parámetros óptimos obtenidos a través del simplex modificado para la membrana Ppy-Ibuprofenato	44
XI.	Valores de la pendiente con su desviación estándar para cada electrodo construido	46
XII.	Diferencias entre los nanotubos de carbono multipared y nanotubos de carbono de pared sencilla	56
XIII.	Parámetros obtenidos a través de realizar el ajuste no lineal	68
XIV.	Porciones de grafito y NTCMP utilizadas para realizar las mezclas del electrodo <i>composite</i>	75
XV.	Parámetros óptimos a través del MultiSimplex© para la VDP	80
XVI.	Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP	81
XVII.	Porcentaje de interferencia para algunos iones y excipientes	82
XVIII.	Resultados obtenidos con el electrodo <i>composite</i> PC-NTCMP y con la metodología oficial	83

Índice de figuras

1. Estructura química del Ppy dopado con el anión A ⁻	21
2. Modificación del electrodo de plata mediante la cronoamperometría para la obtención del par Ag/AgIbu	25
3. Voltamperograma cíclico obtenido utilizando un electrodo de barra de grafito para el sistema Ibuprofenato /NaNO ₃	29
4. Voltamperograma cíclico utilizando el electrodo de Ag para el sistema ibuprofenato/NaNO ₃	29
5. Curva de calibrado para el electrodo Ag/AgIbu	31
6. Diagrama de distribución de especies químicas para la familia del ibuprofeno	32
7. Variación del potencial obtenido con el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu en función del pH	33
8. Cambio en la respuesta del electrodo en función del tiempo y al añadir diferentes concentraciones del ion ibuprofenato utilizando el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu como electrodo de trabajo	34
9. Electrodo de barra de grafito	38
10. Voltamperograma cíclico obtenido para el sistema ibuprofenato/NaNO ₃ utilizando un electrodo de barra de grafito	41
11. Voltamperograma cíclico obtenido para el sistema Py/NaNO ₃ utilizando barra de grafito como electrodo de trabajo	42
12. Voltamperogramas cíclicos obtenidos con el electrodo de barra de grafito para el sistema Ppy-Ibuprofenato	43
13. Curva de calibrado utilizando un electrodo selectivo a iones Ppy-Ibuprofenato	44
14. Voltamperograma cíclico para un sistema reversible	49
15. Voltamperograma cíclico para A) un proceso irreversible, B) un proceso quasi-rreversible	49
16. Estructura cristalina del grafito	53
17. a) Estructura de un NTCPS, b) nanotubos de carbonos, las tres diferentes estructuras	57

18. Voltamperograma cíclico para el sistema ibuprofenato/ NaNO_3 utilizando una barra de grafito como electrodo de trabajo	62
19. Voltamperograma cíclico para el sistema ibuprofenato/ NaCl utilizando un electrodo de grafito	62
20. Diferencias entre un electrodo recién pulido y el electrodo utilizado al realizar las mediciones	63
21. Perfil electroquímico del ibuprofeno utilizando un electrodo de grafito	64
22. Proceso de oxidación del ibuprofeno con el reactivo de Fenton	65
23. Voltamperogramas cíclicos obtenidos utilizando un intervalo de velocidades de barrido de 0.010 a 0.020 V s^{-1} .	65
24. Ajuste lineal al graficar logaritmo V vs log de intensidad de corriente anódica	66
25. Voltamperograma experimental y voltamperograma obtenido mediante una simulación	68
26. Voltamperogramas obtenidos con voltamperometría diferencial de pulsos utilizando un electrodo de grafito	69
27. Electrodo composite PC-NTCMP	73
28. Voltamperograma cíclico para el sistema Na_2SO_4 / solución amortiguadora de fosfatos/ibuprofenato	77
29. Voltamperogramas obtenidos a diferentes velocidades de barrido. b) Ajuste lineal al graficar la máxima intensidad de corriente anódica en función de la raíz cuadrada de la velocidad de barrido	78
30. Voltamperogramas obtenidos a través de la VDP al comparar un electrodo con pretratamiento electroquímico y sin él	79

Símbolos y abreviaturas

a	Actividad
A	Amperes
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
A	Área del electrodo
Cox	Ciclooxigenasa
D	Coeficiente de difusión
K^{pot}	Coeficiente de selectividad potenciométrico
F	Constante de Faraday
R	Constante de los gases ideales
K_{ow}	Constante de partición octanol-agua
K_{ps}	Constante del producto de solubilidad
ip	Corriente de pico
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
ESI	Electrodo selectivo a iones
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
FDA	Food and Drugs Administration
FEM	Fuerza electromotriz
AgIbu	Ibuprofenato de plata
mM	Milimolar
mV	miliVolts
NTC	Nanotubos de carbono
NTCPS	Nanotubos de carbono de pared sencilla
NTCMP	Nanotubos de carbono multipared
Z	Número de carga
n	Número de electrones intercambiados
PC	Pasta de carbono
Py	Pirrol
Ag/AgIbu	Plata/Ibuprofenato de plata
Ppy	Polipirrol
PVC	Polivinilcloruro

E°	Potencial Estándar
Polipirrol	Ppy
T	Temperatura
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
VC	Voltamperometría cíclica
VDP	Voltamperometría diferencial de pulsos
V	Volts

1. Introducción

En la actualidad el ibuprofeno es uno de los fármacos más consumidos en el mundo debido a su triple acción terapéutica, además, al considerarse un medicamento seguro su venta no requiere receta médica. Dado el control de calidad que debe efectuarse en la industria farmacéutica en cuanto a la cantidad de ibuprofeno en los medicamentos, se hace imperativo el desarrollo de técnicas analíticas que permitan su cuantificación de manera precisa y exacta.

En este trabajo se presenta el desarrollo de estrategias electroquímicas que permitan la cuantificación de este fármaco y está estructurado de la siguiente forma:

En primer lugar se muestra un resumen con los resultados más importantes de este trabajo, posteriormente se presentan los antecedentes generales necesarios para entender las diversas técnicas y métodos desarrollados a lo largo del trabajo. Una vez planteados los antecedentes, se establece la justificación de la investigación así como los objetivos tanto general como específicos.

Posteriormente, se presenta el desarrollo de las técnicas potenciométricas para la cuantificación de ibuprofeno basadas en un electrodo de segundo tipo y en un electrodo selectivo a base de polipirrol.

Una vez descritas las estrategias potenciométricas, se establecen en la siguiente sección las estrategias voltamperométricas utilizadas para la cuantificación de ibuprofeno en medio acuoso.

Una vez presentados los desarrollos experimentales con sus resultados y discusiones, se establecen las conclusiones generales y perspectivas que se derivan de este trabajo.

También se agregan algunos anexos por si el lector quisiera profundizar en algunos aspectos importantes relacionados con los métodos usados para lograr los objetivos del trabajo, y se finaliza con la relación de referencias consideradas para la investigación.

2. Resumen

En este trabajo se presenta el desarrollo de estrategias electroquímicas para la cuantificación de ibuprofeno en medio acuoso. Se construyeron dos sensores químicos potenciométricos: un electrodo de segundo tipo y un electrodo selectivo a iones. También se planteó el uso de la voltamperometría utilizando un electrodo de barra de grafito y un electrodo *composite* pasta de carbono-nanotubos de carbono multipared PC-NTCMP.

Para el caso del electrodo de segundo tipo, que está basado en el par Plata/Ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu), se obtuvieron los siguientes parámetros analíticos: sensibilidad -0.0417 ± 0.0016 V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$, con un límite de detección 0.8 mM y un intervalo de cuantificación de 0.12-8.98 mM. En la prueba de repetibilidad se obtuvo un porcentaje de error relativo de 2.39%, y al realizar el análisis de interferentes utilizando algunos iones presentes en agua y excipientes comunes en los fármacos, se comprobó que la mayoría de estos no causan interferencias en las mediciones. Con este electrodo potenciométrico se logró la cuantificación de ibuprofeno en una muestra real.

Para el electrodo potenciométrico selectivo a iones (ESI), el cual es una membrana de polipirrol (Ppy) dopada con los iones ibuprofenato, se obtuvieron dos zonas de linealidad, para cada una se obtuvieron los parámetros analíticos. Para la primera zona se encuentra una sensibilidad de -0.023 V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$, y un intervalo de cuantificación de 6.88×10^{-3} -0.721 mM; mientras que para la segunda zona la sensibilidad fue de -0.044 V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$, y un intervalo de linealidad de 1.32-100 mM. En la prueba de reproducibilidad al construir cinco electrodos, se encontraron diferencias muy marcadas entre las sensibilidades encontradas para cada electrodo, lo que indica una pobre reproducibilidad.

Para la estrategia voltamperométrica, con el electrodo de barra de grafito se realizó un estudio electroquímico en donde se observó que el proceso de oxidación del ibuprofeno está regido por la adsorción; debido a esto entre cada medición fue necesario pulir la superficie del electrodo. Sin embargo, no fue posible controlar la repetibilidad de la señal analítica, por lo que no se pudo establecer una metodología cuantitativa confiable. Usando el electrodo *composite* PC-NTCMP el análisis electroquímico mostró que el proceso de oxidación está regido por la difusión del ibuprofeno a la superficie del electrodo, mientras que para la cuantificación de esta molécula se encontró una sensibilidad de 385.98 ± 18.68 mA mol⁻¹ L⁻¹, un límite de detección de 0.0118 mM y un límite de cuantificación de 0.0394 mM con un intervalo de linealidad entre 0.0394-0.103 mM. En la prueba de repetibilidad expresada como el porcentaje de error relativo se encontró un valor de 5.35%. Finalmente, con esta estrategia, se logró la cuantificación de ibuprofeno en muestras reales.

3. Antecedentes generales

3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES se encuentran dentro de los medicamentos más prescritos en el mundo debido a sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas¹. Pertenecen a una amplia familia de compuestos heterogéneos ya que sus estructuras químicas difieren entre sí, aunque poseen propiedades terapéuticas muy similares².

Los AINES se utilizan para tratar una gran variedad de enfermedades, entre las que se encuentran la fiebre, la artritis, los dolores musculares, la lumbalgia, la inflamación y la dismenorrea³, lo anterior debido a la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas Cox-1 y Cox-2 que llevan a cabo la síntesis de las prostaglandinas causantes del dolor moderado y la inflamación⁴.

Desde el punto de vista químico, los AINES son ácidos orgánicos débiles con valores de pKa entre 3 y 5, los ácidos precursores de estos fármacos son los ácidos carboxílicos, el ácido acético, el oxicam y los piranozoles⁵.

Dentro de los ácidos carboxílicos se encuentran los derivados del ácido propiónico, entre los que destacan el naproxeno, fenoprofeno, oxaprocina, ketoprofeno y el ibuprofeno⁶, siendo este último uno de los medicamentos más prescritos en la actualidad.

3.2 Ibuprofeno

El ibuprofeno, medicamento perteneciente a la clasificación de los AINES, es uno de los fármacos más utilizados y prescritos en todo el mundo, se calcula que la producción de ibuprofeno es de 15,000 toneladas por año. Aunque sus propiedades antiinflamatorias son menos eficaces en comparación con otros AINES, el ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la Cox-1 y Cox-2 por lo que es utilizado en casos de dolor leve a moderado, artritis reumatoide, dolor dental, cefaleas, migraña y dismenorrea⁷. Se encuentra comercialmente disponible en presentaciones de 200, 400 y 800 mg, en forma de tabletas, en gel o para el caso de los infantes en suspensión⁸.

3.2.1 Historia y desarrollo del Ibuprofeno

El descubrimiento inicial de los efectos terapéuticos del ibuprofeno se realizó utilizando conejillos de indias el 19 de diciembre de 1961 por el Dr. Stewart Adams, el Dr. John Nicholson (quién fue el encargado de sintetizar el fármaco), Mr. Colin Burrows y la compañía Boots Company, UK; el equipo

buscaba desarrollar un medicamento con propiedades semejantes a la aspirina pero sin los efectos gastrointestinales que esta causa. En la tabla I se muestra un resumen del desarrollo del ibuprofeno⁹.

Tabla I. Historia del desarrollo del ibuprofeno. Fuente: Rainsford, K.; 2011.

Año	Evento
1953	Stewart Adams inicia la búsqueda de un medicamento que remplace a la aspirina
1955	Se prueba la actividad antiinflamatoria en conejillos de indias a los que se les produce inflamación utilizando rayos UV
1956	Inicio del desarrollo de los compuestos químicos propuestos por el Dr. Nicholson (se habían sintetizado 200 derivados de salicilatos)
1960	Se buscan compuestos antiinflamatorios con actividad antipirética y analgésica
1961	Se prueba el ácido fenil acético, pero provocó erupciones en el 41% de los pacientes. Se descubre la actividad antiinflamatoria del Ibuprofeno, UK busca patentarlo; esto se consigue en Septiembre de 1964
1962	En un ensayo clínico es utilizado el <i>Iso</i> -butil-fenil acetato <i>Ibufenaco</i> , los pacientes no presentaron erupciones, sin embargo en 1968 es retirado de UK por la toxicidad que presenta en el hígado.
1964	El <i>Ibuprofeno</i> (ácido fenil propiónico) ya se considera un producto hecho, se compara con la actividad de la aspirina, es más potente en actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica
1969	En febrero de este año es lanzado al mercado de UK el Ibuprofeno con el nombre de Brufen®
1970	Se llevó a cabo en el Royal Collage Physicians, en Londres, el primer simposio de Ibuprofeno
1974	En USA el Ibuprofeno se convierte en candidato, lo aprueba la FDA y es lanzado al mercado bajo el nombre de Motrin®
1983	El Ibuprofeno es aprobado en UK para que se venda en sin prescripción médica, en ese mismo año la compañía Crook Products lo lanza al mercado con el nombre de Nurofen®

1984	La FDA aprueba que el Ibuprofeno sea un medicamento de venta libre, se comercializa con el nombre de Advil®
Años recientes	En 82 países el Ibuprofeno es un medicamento que no requiere receta médica

3.2.2 Propiedades fisicoquímicas del Ibuprofeno

El ibuprofeno se encuentra en forma de polvo blanco o cristales incoloros con una consistencia parecida a la de la cera, las propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno se muestran en la tabla II.¹⁰⁻¹²

Tabla II. Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno.

Nombre químico	Ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil propanoico]
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Peso molecular (g/mol)	206.3
Número CAS	15687-27-1
Temperatura de fusión (°C)	75-77.5
Solubilidad (mg L⁻¹) (25 °C)	21
Log K_{ow}	3.44*
pKa (agua 20 °C)	4.52
pKa (acetoniitrilo-agua, 25°C)	4.31±(0.04)
pKa (metanol-agua, 25°C)	4.45±(0.04)
Presión de vapor (Pa)	2.47x10 ⁻²
Constante de Henry (atm m³ mol⁻¹)	1.5x10 ⁻⁷

*K_{ow} Coeficiente de partición octanol-agua

3.3 Cuantificación de ibuprofeno

3.3.1 Métodos oficiales de cuantificación

Las Farmacopeas de cada nación son las encargadas de establecer el método por el cual se realiza la cuantificación de los diversos fármacos. Para el caso del ibuprofeno, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) ¹³ utiliza para su determinación Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC), utilizando como fase móvil una mezcla de agua:acetoniitrilo (1340:680) ajustando a un valor de pH de

2.5, la solución de ibuprofeno se prepara en acetonitrilo conteniendo cerca de 5mg mL^{-1} y la detección se realiza utilizando un detector de longitud de onda a 241 nm. A pesar de ser una metodología que permite una cuantificación precisa, posee la desventaja de que al ser un método instrumental, el precio del análisis es elevado, se requiere personal entrenado y un previo tratamiento de la muestra.

Por otra parte la Farmacopea Europea¹⁰ utiliza un método volumétrico, una titulación ácido-base, en donde se utiliza NaOH, y fenoftaleína como indicador, la muestra es disuelta en metanol y por estequiometría se obtiene la cantidad de ibuprofeno en la muestra, aunque es una técnica sencilla y de menor costo presenta la gran desventaja de que no puede ser aplicada a comprimidos coloreados, puesto que se presentarían interferencias con el indicador.

3.3.2 Otros métodos para la cuantificación de Ibuprofeno

En la literatura también han sido reportadas otras metodologías para la cuantificación de Ibuprofeno, basadas en: HPLC¹⁴⁻¹⁶, métodos espectrométricos¹⁷⁻¹⁸ y electroforesis capilar¹⁹. Al ser métodos instrumentales poseen diversas ventajas como lograr límites de detección y cuantificación más bajos y la gran sensibilidad que tienen; sin embargo presentan desventajas como el alto costo inicial, el mantenimiento del equipo, la capacitación del personal y el costo de los reactivos para los tratamientos previos.

Frente a estas desventajas se ha propuesto el uso de técnicas electroquímicas, debido a que son técnicas más sencillas en su uso, son rápidas, menos costosas y se logran parámetros analíticos competitivos. Dentro de estos métodos, se encuentran la potenciometría y la voltamperometría, técnicas que debido a sus características son ideales para la cuantificación de Ibuprofeno en medio acuoso.

4. Justificación

En la actualidad, el ibuprofeno es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial debido a que es auxiliar en el tratamiento del dolor provocado por algunas enfermedades como las lumbalgias, las cefaleas o la dismenorrea. Se considera un fármaco seguro ya que el cuerpo humano es capaz de degradarlo a sus principales metabolitos y posteriormente excretarlos a través de la orina, es por esta razón que su venta no requiere prescripción médica; sin embargo, para asegurar que no existan riesgos en la salud del consumidor es necesario que en la industria farmacéutica se lleve a cabo un estricto control de la calidad para ello es imperativo desarrollar metodologías analíticas que permitan la cuantificación exacta y precisa del fármaco.

Existen metodologías oficiales para la cuantificación de Ibuprofeno, basadas en Métodos Volumétricos y HPLC, sin embargo presentan desventajas como el alto costo del equipo, de su mantenimiento, de los reactivos necesarios para su uso, y una capacitación concienzuda del personal que lo utilizará. Frente a estas desventajas se ha propuesto el uso de técnicas electroanalíticas, ya que por sus características, pueden resolver las desventajas antes planteadas y son capaces de cuantificar al ibuprofeno en las concentraciones presentes en los preparados farmacéuticos. Dentro de estas técnicas se encuentra la potenciometría y la voltamperometría, técnicas en donde se hace el uso de electrodos de trabajo los cuales, en general son sencillos de fabricar y pueden miniaturizarse. Estas técnicas presentan buenos parámetros analíticos como límites de detección y cuantificación bajos y alta sensibilidad, además de ser selectivos hacia la especie a cuantificar; es por esto que en este trabajo se propone el desarrollo de dos sensores químicos potenciométricos y una metodología voltamperométrica para la cuantificación de ibuprofeno en medio acuoso.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Desarrollar estrategias potenciométricas y voltamperométricas para la cuantificación de ibuprofeno en medio acuoso utilizando diversos electrodos de trabajo.

5.2 Objetivos específicos

- Construir un electrodo de segundo tipo basado en el par plata/ ibuprofenato de plata y caracterizarlo analíticamente para lograr la cuantificación potenciométrica de los iones ibuprofenato.
- Construir un electrodo selectivo a iones basado en una membrana de Ppy dopada con iones ibuprofenato para la cuantificación de ibuprofeno en medio acuoso.
- Desarrollar una metodología voltamperométrica utilizando un electrodo de barra de grafito y un electrodo *composite* PC-NTCMP y caracterizarlos analíticamente para la cuantificación de ibuprofeno.

6. Estrategias potenciométricas

6.1 Antecedentes

En las técnicas potenciométricas, la información de la muestra se obtiene a través del potencial aparente que se obtiene entre dos electrodos. El equipo requerido para las mediciones potenciométricas directas consta de un electrodo indicador, el electrodo de referencia y un potenciómetro. El electrodo de referencia debe mantener un potencial estable por un período de tiempo prolongado, mientras que el electrodo de trabajo es un electrodo indicador capaz de medir selectivamente la actividad de ciertas especies iónicas denominadas analito o ion primario²⁰.

La ecuación de Nernst es una expresión de la actividad dependiente de la fuerza electromotriz (FEM) en una celda electroquímica y se utiliza para calcular los potenciales de celda en condiciones diferentes a las estándar (1 atm, 25°C).

Para la semireacción



en donde *Ox* es la especie que será reducida a *Red* y *n* el número de electrones intercambiados en la reacción, el potencial de la semicelda *E* está dado por la ecuación de Nernst^{21, 22}:

$$E = E^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{Ox}}{a_{Red}} \quad \text{Ecuación 2.}$$

Donde:

E° = Potencial estándar

R= Constante de los gases ideales (8.3144 J K⁻¹mol⁻¹)

F= Constante de Faraday (9.6485x10⁴ C mol⁻¹)

T= Temperatura (°K)

n= número de electrones intercambiados

6.1.1 Electrodo indicadores

Dentro de los electrodos indicadores hay dos tipos: se encuentran los electrodos metálicos y los de membrana, para el grupo de los electrodos metálicos existen cuatro categorías²³

a) Electroodos metálicos de primera especie

Se define como electrodo de primera especie a un electrodo metálico puro que se encuentra en equilibrio directo con su catión en solución, en este caso el equilibrio que se da entre un metal X y su catión X^{n+} se representa de la siguiente manera:



Generalmente, el potencial del electrodo indicador se expresa en términos de la función p del catión ($pX = -\log a_{X^{n+}}$), por lo que la expresión de Nernst a condiciones estándar queda expresada de la siguiente manera:

$$E_{ind} = E_{X^{n+}/X}^o + \frac{0.0592}{n} \log a_{X^{n+}} = E_{X^{n+}/X}^o - \frac{0.0592}{n} pX \quad \text{Ecuación 4.}$$

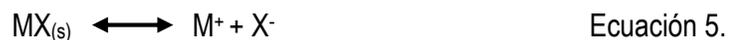
Dentro de la potenciometría, estos electrodos no se utilizan con frecuencia debido a que no son muy selectivos, ya que en ocasiones no responden sólo a sus propios cationes, sino también a otros cationes cuya reducción es más fácil. Los electrodos metálicos de primera especie que han sido utilizados en potenciometría con buenos resultados son: Ag/Ag^+ y Hg/Hg^{2+} en soluciones neutras, mientras que para soluciones desgasificadas: Cu/Cu^{2+} , Zn/Zn^{2+} , Cd/Cd^{2+} , Bi/Bi^{3+} , Tl/Tl^+ y Pb/Pb^{2+} .

b) Electroodos metálicos de segunda especie

Los metales no sirven únicamente como electrodos indicadores de sus propios cationes, responden también a las actividades de los aniones que forman precipitados poco solubles o complejos estables con dichos cationes, es por eso que en el caso de un electrodo $Ag/AgCl$, el potencial se relaciona con la actividad de los iones cloruro en una solución saturado con cloruro de plata²³.

Los electrodos de segundo tipo son sistemas en donde una varilla o barra del metal es cubierta con una capa de sales poco solubles o de óxidos y la solución contiene aniones de dicha sal (para el caso de los óxidos iones OH^-).

Para un electrodo de segundo tipo se tiene el siguiente equilibrio:



En donde:

M= metal

X=anión

El precipitado $MX_{(s)}$ tiene asociado un valor K_{ps} por lo que el potencial del electrodo puede ser expresado de la siguiente manera:

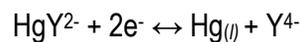
$$E = E_{M^+}^0 + 0.05916 \log K_{ps} - 0.05916 \log [X^-] \quad \text{Ecuación 6.}$$

$$E = E_{M, MX}^0 - 0.05916 \log [X^-] \quad \text{Ecuación 7.}$$

Este tipo de electrodos mantienen un potencial fijo sólo si la concentración del anión se mantiene constante, usualmente son utilizados como electrodos de referencia²⁴⁻²⁵ (Ver Anexo A).

c) *Electrodos de tercera especie*

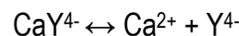
En este tipo de electrodos, el catión que deriva del electrodo y otro ion forman una sal insoluble o un complejo; el potencial dependerá entonces del segundo ion, por ejemplo, un electrodo de mercurio se puede utilizar para la determinación del calcio en presencia de EDTA.²⁵ Cuando se añade una cantidad pequeña de HgY^{2-} a una solución que contiene Y^{4-} , la semirreacción que ocurre en el electrodo de mercurio es:



en donde la ecuación de Nernst es:

$$E_{ind} = E^0 - \frac{0.0592}{n} \log a_{Y^{4-}} / a_{HgY^{2-}} \quad \text{Ecuación 8.}$$

y el electrodo de tercera especie responde de acuerdo al equilibrio:



$$\frac{1}{K_f} = \frac{[Ca^{2+}][Y^{4-}]}{[CaY^{4-}]} \quad \text{Ecuación 9.}$$

$$E_{ind} = E^0 - \frac{0.0592}{n} \log \frac{[CaY^{2-}]}{K_f} - \frac{0.0592}{n} \log \frac{1}{[Ca^{2+}]} \quad \text{Ecuación 10.}$$

Si CaY^{2-} es constante, se cumple:

$$E_{ind} = E^0 - \frac{0.0592}{n} \log [Ca^{2+}] \quad \text{Ecuación 11.}$$

d) Electroodos RedOx

Los electrodos metálicos RedOx llamados también electrodos para sistemas de óxido-reducción se constituyen por electrodos inertes de Pt, Au o Pd, ya que su potencial depende del sistema de óxido-reducción de la solución en donde se encuentran sumergidos.²⁶

e) Electroodos selectivos a iones (ESI)

Son sensores electroquímicos que permiten la determinación potenciométrica de la actividad de los iones de interés en presencia de otros iones, normalmente son utilizados en medio acuoso aunque también se pueden usar en medios poco polares.²⁷

Estos dispositivos electroanalíticos constan de una membrana selectiva las cuales contienen un electrolito soporte el cual puede estar en estado líquido, sólido o gaseoso. Estos electrolitos usualmente tienen una conductividad de electrones insignificante, bajo las condiciones en las cuales se lleva a cabo la medición.

Los ESI's poseen diversas ventajas: a) no afectan la solución en la que se realiza la medición, b) son portables, c) son adecuados para realizar determinaciones directas y como sensores en las titulaciones y d) a diferencia de otros métodos son baratos²⁸.

Los ESI miden actividades iónicas, por este motivo se utilizan sales para llevar las muestras a una fuerza iónica alta y constante para lograr que el potencial esté relacionado de forma directa con la concentración²⁹. La ecuación que se utiliza para medir la respuesta de los ESI's es la propuesta por Nikolsky-Eisenman³⁰.

$$E = constante + \frac{2.303RT}{Z_{AF}} \log[a_A + K_{A,B}^{pot} a_B^{Z_A/Z_B} + K_{A,C}^{pot} a_C^{Z_A/Z_B} + \dots] \quad \text{Ecuación 12.}$$

en donde:

E= Diferencia de potencial de celda galvánica del ESI, determinado experimentalmente cuando las únicas variables son las actividades en la solución.

R= Constante de los gases ideales (8.3144 J K⁻¹mol⁻¹)

T= Temperatura (°K)

F= Constante de Faraday (9.6485x10⁴ C mol⁻¹)

a_A = Actividad del ion A

a_B & a_C = Actividades de los iones interferentes B y C, respectivamente

$K_{A,B}^{pot}$ = Coeficiente de selectividad potenciométrico para el ion B con respecto al ion A

Z_A = El número de carga, correspondiente a la carga del ion principal

Z_B & Z_C = Número de carga de los iones B y C, respectivamente

Es importante señalar que si $K_{A,C}^{pot}$ es mayor que 1, generalmente el ESI responderá de forma mucho más selectiva a los iones interferentes que al ion primario, se espera entonces que $K_{A,C}^{pot}$ tenga un valor menor de 1, es decir, que el electrodo responda a los iones primarios de forma selectiva.

La ecuación de Nikolsky-Eisenman asume una respuesta Nernstiana no sólo para el ion primario, también para los iones interferentes y obviamente la $K_{A,C}^{pot}$ se asume como un valor constante. Diversos métodos experimentales para la determinación del coeficiente de selectividad se basan en esta ecuación, siendo el recomendado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) desde 1995 el Método del Potencial Emparejado³⁰.

La mayor parte de los electrodos selectivos se pueden clasificar en algunas de las siguientes clases:

- a) **Membranas de vidrio para H⁺**. La membrana selectiva es una fina pared de vidrio hidratado, que separa dos soluciones a pH distinto: la interna cuya actividad permanece constante y la de la muestra de actividad desconocida. La membrana tiene su elemento de reconocimiento implementado en la química selectiva que logra hacer permselectiva la membrana. Es decir, es una reacción química de reconocimiento, que generalmente implica un reactivo inmovilizado e integrado a la membrana, la que consigue la selectividad. El lugar donde ocurre este reconocimiento es en la interface muestra/membrana.
- b) **Electrodos de estado sólido**. Este tipo de electrodos están basados en el uso de sales inorgánicas, estos electrodos se dopan para crear vacantes aniónicas dentro del cristal, así el anión adyacente a una vacante puede ocuparla por difusión, dejando nuevamente una vacante, de esta manera los iones difunden de un lado a otro.

- c) **Electrodos basados en líquidos.** Los ESI basados en líquidos utilizan un portador móvil para transportar un ion determinado a través de una membrana, que se encuentra impregnada con una solución del portador.
- d) **Electrodos compuestos.** Este tipo de electrodos contienen un electrodo convencional rodeado de una membrana que mantiene aislado al ion al cual responde el electrodo. Generalmente este tipo de electrodos se utiliza para medir gases en solución o en fase gaseosa. Dentro de esta categoría se han ideado también diversos electrodos compuestos que incorporan enzimas. Estos dispositivos constan de un electrodo convencional cubierto de una enzima que cataliza la reacción del analito; el producto de la reacción es detectado por el electrodo³¹.

6.1.2 Electrodos selectivos a iones modificados con polímeros conductores

Algunos de los electrodos mencionados con anterioridad presentan algunas desventajas como el uso de ionóforos, plastificantes, el uso de una solución interna, no son sencillos en su construcción, algunos son costosos y además en las mediciones interfieren algunos iones presentes. Por dichas desventajas, se han ideado estrategias que permitan el desarrollo de ESIs de manera más sencilla y más selectiva. Una alternativa para lograrlo es el uso de polímeros conductores como membrana selectiva ya que son de bajo costo, y tienen propiedades eléctricas y electroquímicas muy particulares³².

Los polímeros convencionales como los plásticos presentan resistencia a la conducción eléctrica, por lo que son utilizados como aislantes o material dieléctrico. A partir del descubrimiento y desarrollo de estos materiales; las aplicaciones en la electrónica y en el uso de sensores químicos han ido en aumento.

Las propiedades de estos materiales incluyen un intervalo amplio de conductividad eléctrica, flexibilidad mecánica y alta estabilidad térmica³³. Para que un polímero conductor pueda tener dichas propiedades es necesario que en su estructura exista un sistema conjugado de electrones π .

Estos polímeros son fácilmente oxidados o reducidos a través del uso de agentes transferentes de carga (dopantes), que actúan como donadores o receptores de electrones, obteniendo como resultado radicales poli-(cationes) o poli-(aniones) dopados, utilizados como materiales conductores con

propiedades semejantes a las de los metales. Los electrones son removidos o adicionados al sistema de electrones π lo que provoca un paso de corriente a través de toda la cadena; el dopante tiene un rol adicional ya que es el agente que causa la oxidación o reducción del polímero, actúa como un puente o conexión para la transferencia de carga entre las cadenas de los polímeros³⁴.

Dentro de los polímeros conductores más utilizados se encuentran el poliacetileno, la polianilina (PANI), politiofeno (PTH), poliparafenileno, poliparafenilvinileno, polifluoreno, policarbazol, poliindol y el polipirrol (Ppy)³⁵, siendo éste último el que ha encontrado una vasta gama de aplicaciones en el desarrollo de membranas selectivas para su aplicación en ESIs³⁶⁻⁴¹.

El Ppy se forma a través de la oxidación del monómero de pirrol, el mecanismo descrito por *Díaz et al* (Anexo B) es el que más ha sido reportado en la literatura, posteriormente Waltman y Bargon confirmaron dicho mecanismo con estudios teóricos basados entre la correlación entre la reactividad y los densidad electrónica de los radicales cationes³⁸. Para su aplicación como membrana selectiva, los métodos electroquímicos son los preferidos para la oxidación del mismo ya que se pueden controlar mejor las propiedades finales del material. Durante la polimerización se forman radicales catiónicos que atraen hacia el seno del material a los aniones que se encuentren en la interfase del electrodo, lo que hace que la película se dope con estos aniones (Figura 1). Esto hace que se forme una especie de tamiz molecular que le provee al material la selectividad al anión cuando se usa como material para sensores potenciométricos^{42, 43}.

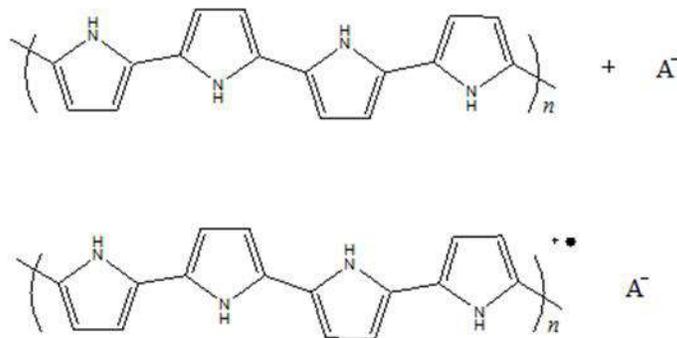


Figura 1. Estructura química del Ppy dopado con el anión A^- .

Los electrodos de trabajo que se han utilizado como soporte para la membrana selectiva de Ppy son materiales resistentes a la corrosión y que son estables a altos potenciales anódicos: Acero³⁹, Pt⁴⁰, Au, Pd, Rh, Ir, membranas de vidrio de ln_2O_3 ³⁸ y de materiales carbonáceos como el grafito o carbón

vítreo⁴¹, al mezclar polvo de grafito con la resina epóxica se obtiene un electrodo *composite*³⁷⁻³⁹, los cuales se han utilizado también para la electrosíntesis del material.

6.1.3 Uso de los electrodos selectivos a iones para la cuantificación de ibuprofeno

Debido a las ventajas y a la utilidad que representa el uso de la potenciometría en la literatura se ha reportado el desarrollo de electrodos selectivos a iones para la cuantificación de ibuprofeno.

*Sousa et al*⁴⁴ prepararon las membranas selectivas mezclando PVC, plastificantes y ciclodextrina, a estas membranas les añadieron diversos aditivos con la finalidad de proveer a la membrana de sitios catiónicos, los cuales permitirán el reconocimiento del ibuprofeno. Los autores utilizaron el sensor construido para monitorear la concentración de ibuprofeno en preparados farmacéuticos y agua.

*Lenik et al*⁴⁵ en el año 2009 reportaron la construcción de membranas para la determinación de ibuprofeno utilizando diferentes plastificantes: diisobutil ftalato (DIBP), *o*-nitrofenil octil éter (*o*-NPOE), dioctil sebacato (DOS) y tetraoctil amonio 2-(4-isobutilfenilpropionato). Los electrodos construidos fueron probados para la determinación de ibuprofeno en tabletas.

Otros sensores potenciométricos reportados en la literatura son los desarrollados por *Hassan et al*⁴⁶, en donde haciendo uso de matrices como PVC y poliuretano se incorporan diferentes cantidades de tetrafenilporfirinato de indio (III) y como agente plastificante se utiliza el dibutilsebacato; los autores utilizaron el sensor para la cuantificación de ibuprofeno en muestras farmacéuticas efectuando el control de calidad.

Un electrodo de segundo tipo reportado por *Santini et al*⁴⁷ funciona de acuerdo a la siguiente configuración: Pt|Hg|Hg₂(IBP)₂|grafito. Los autores reportan que este es un electrodo fácil de construir y con tiempos de respuesta rápidos, ya que responde en un intervalo de 15 a 30 s, los resultados obtenidos fueron validados utilizando el método de la USP, el electrodo fue utilizado para la determinación del ibuprofeno en tabletas comerciales.

A pesar de sus ventajas, estos electrodos utilizan para su construcción reactivos tóxicos o costosos, por lo que es necesario plantear el desarrollo de electrodos selectivos al ion ibuprofenato, de bajo costo, rápidos, sencillos y confiables.

6.2 Desarrollo de un electrodo de segundo tipo basado en el par plata/ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu).

6.2.1 Reactivos y soluciones

Todos los reactivos utilizados son de grado analítico

- Nitrato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Sal sódica de ibuprofeno (Sigma-Aldrich)
- Ibuprofeno (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich, 98%)
- Ácido nítrico (Sigma-Aldrich 70%)
- Fosfato de sodio monobásico (Sigma-Aldrich 99.0%)
- Fosfato de sodio dibásico (Sigma-Aldrich)
- Sulfato de sodio (Sigma-Aldrich 99.0%)
- Benzoato de sodio (Fluka, 99.0%)
- Oxalato de amonio (J.T. Baker, 99.6%)
- Acetato de sodio (Baker Analyzed, 99.6%)
- Cloruro de sodio (J. T. Baker, 99.0%)
- Glicina (Sigma-Aldrich, >98.5%)
- Manitol (Sigma-Aldrich, 99.6%)
- Glucosa (Sigma-Aldrich 99.5%)
- Bicarbonato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.5%)
- Carbonato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.5%)
- Tabletas de ibuprofeno comerciales (200, 400 mg)
- Suspensión de ibuprofeno comercial (40mg mL⁻¹)

6.2.2 Materiales y equipo

- Electrodo de trabajo: Alambre de plata de alta pureza (>99.99%)
- Electrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Electrodo de Ag/AgCl con capilar de Luggin (BASi)

- Electrodo de referencia Ag/AgCl, KCl (saturado, Orion 900200)
- Potenciostato (Epsilon-BAsi)
- Potenciómetros (pH/ion meter 450)
- Potenciómetro Seven Multi (Mettler-Toledo).

6.2.3 Metodología experimental

Las soluciones utilizadas para los experimentos fueron preparadas utilizando agua desionizada a 18.2 MΩ y se burbujearon con nitrógeno por un minuto por cada mL de solución.

Las soluciones fueron preparadas el mismo día de su utilización.

6.2.3.1 Obtención del par RedOx Plata/Ibuprofenato de plata

Para la formación del par plata/ ibuprofenato de plata se realizó un experimento preliminar en el cual se mezcló NaNO₃ con AgNO₃, de esta reacción se obtuvo un precipitado blanco el cual es el ibuprofenato de plata, una vez que se estableció la formación de este precipitado se procedió a la modificación del electrodo de plata.

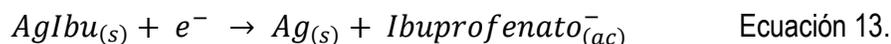
Para la obtención del par plata/ibuprofenato de plata fue necesaria la modificación del electrodo de plata. Para lograrlo se utilizaron diversas técnicas: la voltamperometría cíclica, la cronopotenciometría y la cronamperometría; siendo esta última técnica con la cual se obtuvieron los mejores resultados, ya que se logró la modificación total del alambre de plata al depositarse sobre él ibuprofenato de plata.

Los parámetros evaluados para lograr la obtención del par RedOx a través del uso de la cronoamperometría son el tiempo de imposición y el potencial impuesto. El electrodo se modificó en una solución 0.05 M de ibuprofenato de sodio en 0.1 M de nitrato de sodio como electrolito soporte. En la Figura 2 se muestra el sistema empleado para realizar la modificación del electrodo de plata.



Figura 2. Modificación del electrodo de plata mediante la cronoamperometría para la obtención del par Ag/AgIbu. Se utilizó una solución 0.05 M de ibuprofenato de plata en 0.1 M de NaNO_3 .

El electrodo de segundo tipo responde al siguiente equilibrio:



en donde

$$E_{ind} = E_{\text{AgIbu/Ag}}^o - 0.0592 \log a_{\text{Ibuprofenato}} \quad \text{Ecuación 14.}$$

Al observar dicha ecuación se puede observar por qué los electrodos de segunda especie son capaces de sensar a los aniones; sin embargo es necesario recordar que la ecuación de Nikolsky-Eisenman (Ecuación 12) es la más correcta al considerar el efecto interferente.

Para lograr el comportamiento Nernstiano en el electrodo de segundo tipo, fue necesario realizar una optimización puntual; los parámetros a optimizar fueron los propios de la técnica, el potencial impuesto y el tiempo de imposición del potencial.

Para conocer los parámetros óptimos se construyeron curvas de calibrado y se eligieron como óptimos los valores en donde la sensibilidad (expresada como la pendiente) fue lo más cercana a 0.059 V/década a_{ion} .

6.2.3.2 Obtención de los parámetros analíticos

Para la construcción de las curvas de calibrado se utilizaron soluciones con actividades (calculadas mediante la ecuación de Debye-Hückel simplificada) del orden de 10^{-4} a 10^{-3} M. Se ajustaron linealmente las actividades de diferentes soluciones de ibuprofenato de sodio con los potenciales experimentales medidos a través del método de los mínimos cuadrados utilizando el electrodo de segundo tipo optimizado. La pendiente registrada representa la sensibilidad del electrodo, mientras

que se pretende calcular el límite de detección y el intervalo lineal a través del uso de métodos gráficos. El método gráfico para calcular el límite de detección consiste identificar la intersección entre la mejor recta encontrada por mínimos cuadrados en la calibración del sistema y una tangente a la parte lineal de la curva superior y una tangente a la parte lineal inferior, de forma paralela al eje X⁴⁸.

6.2.3.3 Repetibilidad

El estudio de repetibilidad se llevó a cabo midiendo el potencial generado con el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu vs Ag/AgCl. Se realizaron 30 mediciones de forma consecutiva en una solución 8.98 mM de ibuprofenato de sodio. Se registraron las lecturas en Volts (V) y con los datos obtenidos se calculó la media, la desviación estándar y el porcentaje de error relativo.

6.2.3.4 Estudio de la respuesta a variaciones de pH del medio

Puesto que el electrodo responde a la forma ionizada del ibuprofeno se debe trabajar en un valor en el cual este se encuentre en la forma de ibuprofenato. El valor en el que se puede trabajar es a partir del valor de pKa, que es de 4.52, por lo que el intervalo estudiado comprende de 5.0 a 9.0. El valor de pH se varió utilizando NaOH y HNO₃.

6.2.3.5 Tiempo de respuesta, estabilización y deriva

Para determinar el tiempo en que tarda el electrodo en estabilizarse se colocó en una solución 0.1 M de NaNO₃ y se monitoreó el tiempo que tardó en mantener un potencial constante. Una vez que la variación en la lectura no se modificó, se añadió ibuprofenato sódico para tener en el sistema una actividad de 0.12 mM, la cual es la actividad más baja del intervalo lineal y se toma el tiempo que tarda en estabilizarse el electrodo; después se añadió la concentración más alta (8.98 mM) y se repitió el procedimiento.

La deriva se define como el cambio lento no aleatorio del potencial de un electrodo selectivo a iones, manteniendo la solución a concentración y temperatura constante⁴⁹. El estudio de la deriva se realizó mediante un ajuste lineal de un conjunto de datos obtenidos en un período de tiempo determinado.

6.2.3.6 Análisis de interferentes

Este análisis se realizó utilizando el Método del Potencial Emparejado que es el recomendado por la IUPAC³⁰.

Se calculó el coeficiente de selectividad potenciométrica (K^{pot}) de la siguiente manera: se añade cierta cantidad del ion primario (a_A) a una solución estándar que contiene una actividad fija (a_B) de iones primarios, y se mide la diferencia de potencial (ΔE). Posteriormente, a la solución de referencia se le adiciona el ion interferente hasta alcanzar el cambio de potencial registrado con anterioridad con la adición del ion primario. El K^{pot} se calcula a través de la siguiente ecuación.

$$K_{A,B}^{pot} = a_{A'} - a_A / a_B$$

Los iones utilizados para la prueba de interferentes se seleccionaron basándonos en los reportes existentes en la literatura para electrodos potenciométricos utilizados en la cuantificación de ibuprofeno⁴⁴⁻⁴⁷.

6.2.3.7 Análisis en una muestra real

Se utilizó una muestra farmacéutica líquida (suspensión de ibuprofeno para niños); de esta suspensión se tomó una alícuota y se llevó a dilución utilizando un buffer de fosfatos para mantener la muestra a un valor de pH 7.0

Las mediciones se efectuaron utilizando el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu utilizando el método de la adición estándar, en donde para el caso de potencimetría se utiliza la siguiente fórmula:

$$C_p = \frac{C_s \frac{V_s}{V_p + V_s}}{10^{\frac{E_{ps} - E_p}{s}} - \frac{V_p - V_s}{V_p}} \quad \text{Ecuación 15.}$$

En donde:

C_p = Concentración de Ibuprofeno en la muestra (M)

C_s = Concentración del estándar de Ibuprofeno (M)

V_p = Volumen de la muestra (mL)

V_s = Volumen añadido del estándar (mL)

E_p = Potencial medido en la muestra (V)

E_{ps} = Potencial medido en la solución enriquecida (V)

La concentración del estándar de ibuprofenato es 100 mM mientras que la concentración de ibuprofeno en la muestra es de 2.54 mM.

Una vez realizadas las mediciones se realizó una prueba estadística *t* de *Student* para verificar si existía una diferencia significativa entre los mg de ibuprofeno reportados en el marbete de la muestra y los mg encontrados a través del uso de la adición patrón.

6.2.4 Resultados

6.2.4.1 Perfil electroquímico del sistema Plata/Ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu)

Para conocer la actividad RedOx del ibuprofeno se realizó Voltamperometría Cíclica bajo las siguientes condiciones: el barrido se llevó a cabo en sentido anódico en una ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl de doble camisa, utilizando una velocidad de barrido de 0.1 V s^{-1} . Como electrodo de trabajo se utilizó un electrodo de barra de grafito, el cual se sumergió en una solución de ibuprofenato de sodio 0.1 M utilizando NaNO_3 0.1 M como electrolito soporte.

A través del voltamperograma obtenido (Figura 3) se puede observar que bajo dichas condiciones no existen picos de oxidación asociados a la molécula ibuprofeno y cuando el sentido del barrido es invertido no se encuentran picos de reducción, por lo que se puede establecer que bajo las condiciones de estudio no hay procesos redox asociados al ibuprofeno.

Al cambiar el electrodo de trabajo por un alambre de plata pura y realizar la voltamperometría cíclica bajo las siguientes condiciones: ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V barriendo a una velocidad de 0.1 V s^{-1} , utilizando una solución 0.05 M de ibuprofenato sódico en 0.1 M de NaNO_3 como electrolito soporte. En el voltamperograma cíclico se observa un pico anódico asociado a la oxidación de Ag en un valor de 0.57 V, cuando el sentido del barrido es invertido se observa un pico catódico asociado a la reducción del ion Ag^+ en un valor de -0.22 V (Figura 4). Cuando la oxidación de la plata se lleva a cabo, se observa en el electrodo un depósito blanco, el cual es asociado a la presencia del ibuprofenato de plata, obteniéndose así el par Ag/AgIbu.

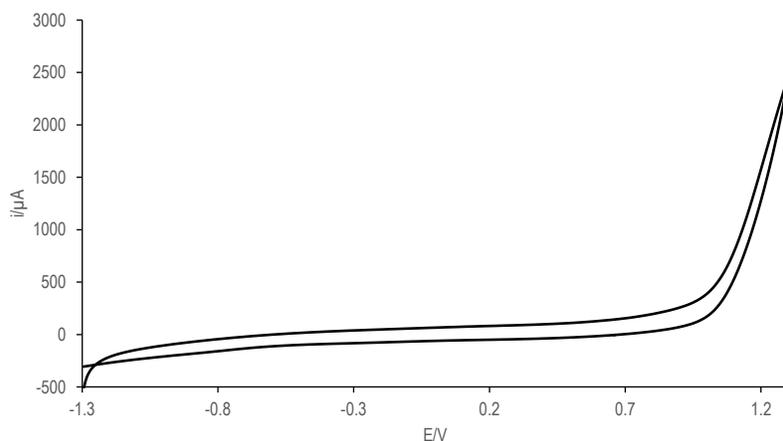


Figura 3. Voltamperograma cíclico obtenido utilizando un electrodo de barra de grafito. Ventana de potencial -1.3 a 1.3 vs Ag/AgCl. Velocidad de barrido 0.1 V s^{-1} . Se empleó una solución 0.05 M de ibuprofenato sódico en 0.1 M de NaNO_3 como electrolito soporte.

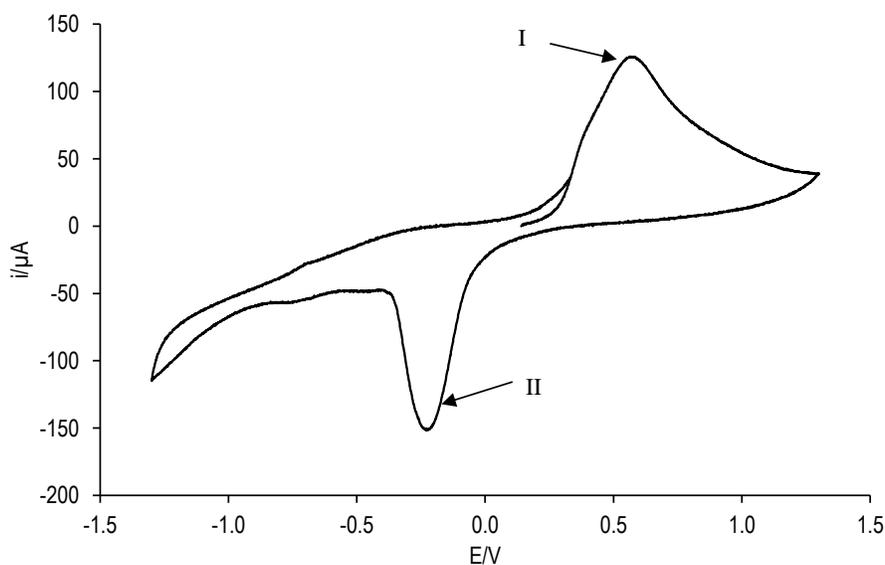


Figura 4. Voltamperograma cíclico utilizando el electrodo de Ag. Ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl. Velocidad de barrido 0.1 V s^{-1} . En una solución 0.05 M de ibuprofenato sódico en 0.1 M de NaNO_3 como electrolito soporte. I) Proceso de oxidación asociado a la Ag^0 , II) pico de reducción Ag^+ .

6.2.4.2 Optimización del electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu

Como se mencionó en la sección 6.2.3.1, la síntesis de AgIbu se realizó utilizando cronoamperometría debido a que al utilizar VC y cronopotenciometría no se logró la modificación completa del electrodo.

Las variables a optimizar fueron el potencial y tiempo de imposición, de forma que la sensibilidad se acerque hacia un valor Nernstiano; al ser un electrodo potenciométrico debe seguir el comportamiento Nernstiano, es decir, la sensibilidad (expresada a través de la pendiente) debe ser 0.059 V/década de actividad.

Para modificar el electrodo de plata y obtener el par redox (Ag/AgIbu) se empleó la técnica de cronoamperometría imponiendo potenciales en el intervalo de 0.60 a 1 V, y se construyeron las respectivas curvas de calibrado, de las cuales se obtuvieron los valores de pendiente con su desviación estándar y el coeficiente de correlación. Los resultados se muestran en la tabla III, de estos valores se puede concluir que el potencial óptimo de trabajo es 0.8 V, a pesar de que no se alcanza el valor de $-0.059 \text{ V década}^{-1} a_{\text{ibuprofenato}}$ teniendo un comportamiento subnernstiano.

La optimización del tiempo de imposición se realiza modificando el electrodo a 0.8 V durante diferentes tiempos, los cuales escogen en un intervalo de 5 a 30 s, puesto que a tiempos mayores el depósito de ibuprofenato de plata no se mantiene adherido al electrodo. Como se observa en la tabla IV la pendiente óptima se obtiene a un tiempo de 30 s.

Tabla III. Valores de pendiente, desviación estándar y coeficiente de correlación obtenidos a diferentes potenciales para el electrodo de segundo tipo.

Potencial (V)	Pendiente (V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$)	Desviación estándar	R ²
0.60	-0.015	0.008	0.9966
0.70	-0.033	0.009	0.9193
0.80	-0.036	0.008	0.9465
0.90	-0.018	0.002	0.9791
1.0	-0.028	0.003	0.9873

Tabla IV. Parámetros estadísticos obtenidos a diferentes tiempos de imposición de potencial para el electrodo de segundo tipo.

Tiempo (s)	Pendiente (V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$)	Desviación estándar	R ²
5	-0.035	0.005	0.9775
10	-0.036	0.005	0.9997
15	-0.035	0.009	0.9277
30	-0.047	0.002	0.9976

6.2.4.3 Parámetros analíticos: Límite de detección, sensibilidad e intervalo lineal

Con los parámetros de potencial y tiempo de imposición optimizados se construyó la curva de calibración (Figura 5). A partir de esta curva se calcularon los parámetros analíticos: sensibilidad (pendiente de la curva), límite de detección e intervalo lineal, los cuales son mostrados en la tabla V.

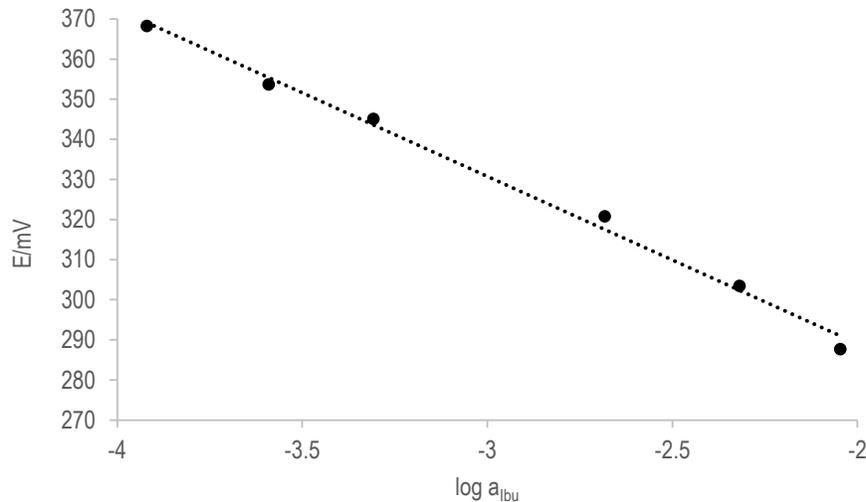


Figura 5. Curva de calibrado para el electrodo Ag/AgIbu, imponiendo un potencial de 0.80 V durante 30 s.

Tabla V. Parámetros analíticos utilizando el electrodo de segundo tipo.

Electrodo	Límite de detección (mM)	Intervalo de linealidad (mM)	Sensibilidad (V/década $a_{ibuprofenato}$)	Coefficiente de correlación
Ag/AgIBu	0.08	0.12-8.98	-0.0417	0.994

Como se puede observar en la tabla, los parámetros analíticos son aceptables para poder realizar la cuantificación de ibuprofeno en fármacos; además, a comparación de los electrodos reportados en la literatura el electrodo de Ag/AgIbu es más sencillo de construir, puesto que modificar el alambre de plata para la obtención del par sólo toma 30 s; mientras que la construcción de los otros sensores potenciométricos involucra diversos pasos, usan plastificantes para la construcción de las membranas selectivas y en ocasiones se emplean reactivos tóxicos como el mercurio.

6.2.4.4 Repetibilidad

La repetibilidad se define como la cercanía entre los resultados de mediciones sucesivas de un mismo sistema y se estima estadísticamente.

Al tomar 30 lecturas con el electrodo de segundo tipo en una solución fija de ibuprofenato y calcular la media se obtuvo un valor promedio de 0.246 V, con una desviación estándar de 0.005 V y un porcentaje de error relativo de 2.39%. Este valor indica que el electrodo resulta útil para realizar de manera continua 30 mediciones y que es repetible puesto que el porcentaje de error obtenido fue menor al 5%⁴¹.

6.2.4.5 Estudio de pH

Se realizó el análisis de pH para conocer la influencia que tiene sobre la respuesta del electrodo. El pH puede influir debido a que el ibuprofeno se considera un ácido débil y el pH puede provocar que se pierda el predominio de la especie ibuprofenato que es la que detecta el electrodo. En la Figura 6 se muestra el diagrama de distribución de especies químicas para la familia del ibuprofeno, considerando un valor de pKa de 4.52.

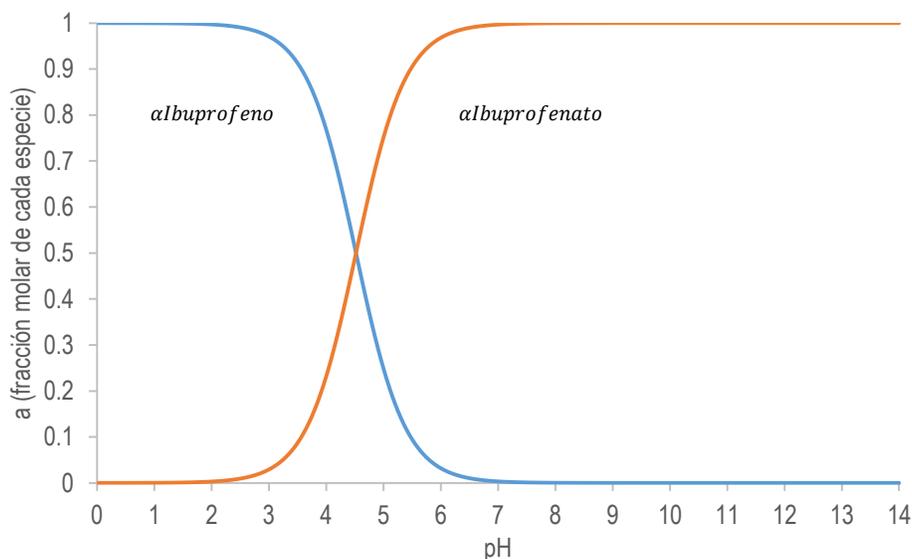


Figura 6. Diagrama de distribución de especies químicas para la familia del ibuprofeno. pKa=4.52

Al variar el pH se tomaron las lecturas de los potenciales obtenidos con el electrodo de segundo tipo y se obtuvo el gráfico (Figura 7), en donde se observa que el pH tiene efecto sobre las lecturas, ya que al ir aumentando el pH el potencial medido disminuye.

Dados los resultados, se decidió amortiguar el sistema a un valor de pH de 7.0 para no tener variaciones provocadas por este parámetro. Es importante mencionar que en este valor de pH el ibuprofeno se encuentra de forma ionizada. Se utiliza entonces un buffer de fosfatos a una concentración 0.1 M.

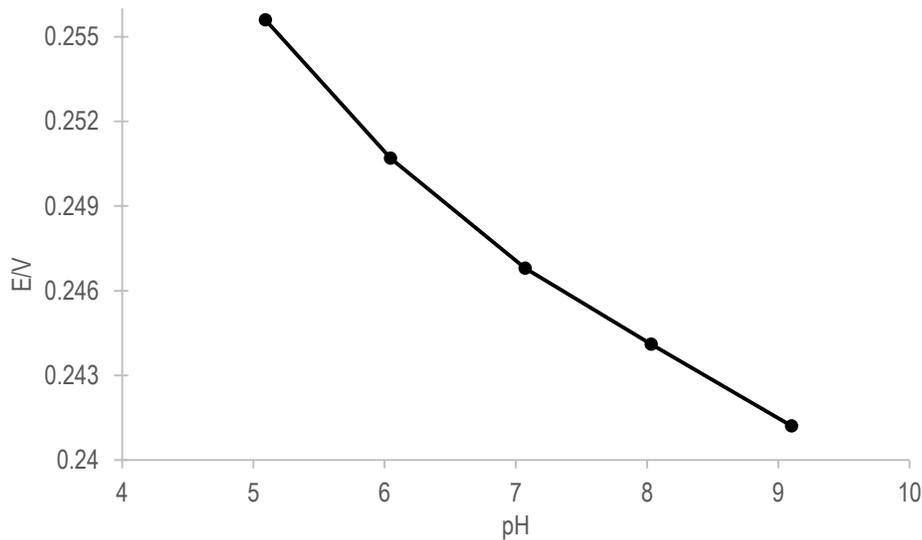


Figura 7. Variación del potencial obtenido con el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu en función del pH.

6.2.4.6 Tiempo de estabilización, respuesta y deriva

Para este análisis se graficó el potencial registrado en función del tiempo (Figura 8) en donde se obtuvieron los siguientes resultados:

Se obtuvo para el tiempo de estabilización un valor de 189 s, una vez que no hubo variación en el potencial, al sistema se le adicionó ibuprofenato de sodio para obtener una actividad del ion ibuprofenato 0.12 mM, se tomó el tiempo en que tardó en responder y mantener una respuesta constante, el cual fue de 246 s. Este mismo procedimiento se aplicó para la actividad más alta del intervalo lineal 8.98 en donde tomó 199 s en obtenerse una respuesta estable.

Como se observa, los tiempos en los que tarda en estabilizarse y responder el electrodo Ag/AgIbu son relativamente cortos, por lo que se considera que el electrodo responde de manera rápida, permitiendo realizar un análisis en un menor tiempo.

En cuanto a la deriva, se obtuvo realizando un ajuste lineal a una serie de datos del gráfico obtenido, en donde se obtuvo un valor de 0.0001 V s^{-1} , este valor indica que el electrodo de segundo tipo requiere una calibración constante si el tiempo de experimentación es prolongado.

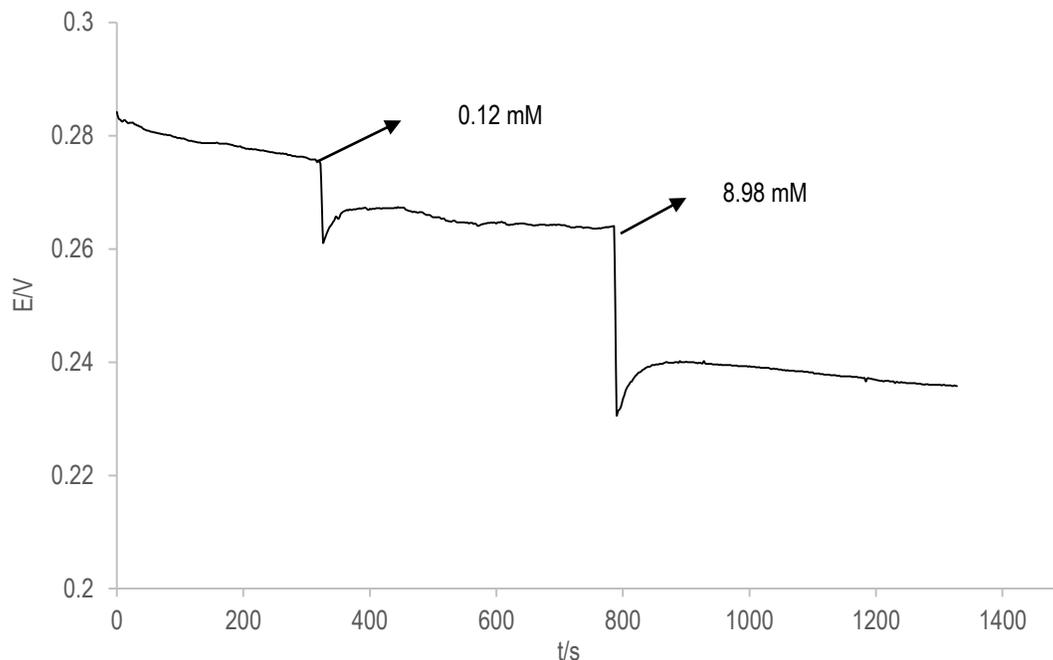


Figura 8. Cambio en la respuesta del electrodo en función del tiempo y al añadir diferentes concentraciones del ion ibuprofenato utilizando el electrodo de segundo tipo Ag/AgIbu como electrodo de trabajo. pH de trabajo 7.0.

6.2.4.7 Análisis de interferentes

Para este análisis se utilizaron iones comúnmente encontrados en agua y algunos de los excipientes utilizados en los preparados farmacéuticos. Se trabajó amortiguando el pH a un valor de 7.0 con un buffer de fosfatos. En la tabla VI se muestran los valores de K^{pot} obtenidos a través del método del potencial emparejado.

Tabla VI. Valores de las constantes potenciométricas para algunos iones calculados con el método del potencial emparejado.

Interferente	Valor de K^{pot} ($\times 10^{-3}$)
Nitrato	7.22
Sulfato	7.22
Benzoato	9.63
Oxalato	3.22
Acetato	3.62
Cloruro	14.4
Glicina	5.79
Manitol	7.22
Glucosa	9.63

Dados los resultados obtenidos se puede decir que el electrodo de segundo tipo es más afín al ion ibuprofenato que a los iones estudiados como interferentes.

6.2.4.8 Análisis en una muestra real

Con base en los resultados descritos anteriormente, se procedió por probar el electrodo en una muestra real de acuerdo a lo explicado en la sección 6.2.3.7. Para efectuar la medición se utilizó el método de adición patrón utilizado en potenciometría, en donde se realizaron adiciones de un estándar de ibuprofeno al sistema y se tomó el potencial obtenido.

Se calculó la concentración encontrada con el electrodo y se realizó una prueba estadística t de *Student* para efectuar la comparación entre lo reportado y lo encontrado con el electrodo, el resultado es presentado en la tabla VII. Se observa que no existe evidencia de diferencia significativa entre los mg encontrados de ibuprofeno utilizando el electrodo de segundo tipo y lo reportado por el marbete.

Tabla VII. Resultados obtenidos con el electrodo de Ag/AgIbu.

mg mL ⁻¹ marbete	mg mL ⁻¹ encontrados	t_{exp}	t_{crit}
40	38.95	1.34	4.3

6.2.5 Conclusiones

De los resultados anteriores, se puede concluir que, se pudo establecer una metodología cronoamperométrica para la síntesis electroquímica de ibuprofenato de plata con lo cual se logró la modificación de un electrodo de plata para la obtención del par RedOX plata/ibuprofenato de plata (Ag/AgIbu). Con este electrodo y a través de curvas de calibrado fue posible establecer los parámetros analíticos, los cuales, a pesar de presentar un comportamiento subnernstiano, son competitivos y permiten la cuantificación de ibuprofeno en fármacos. Lo anterior se pudo comprobar mediante la cuantificación de ibuprofeno en una suspensión comercial, con lo que se demuestra la utilidad del electrodo propuesto.

6.3 Electrodo Selectivo a Iones basado en una membrana Ppy-Ibuprofenato

6.3.1 Metodología experimental

Las soluciones utilizadas para los experimentos fueron preparadas utilizando agua desionizada a 18.2 MΩ y se burbujearon con nitrógeno por un minuto por cada mL de solución.

Las soluciones fueron preparadas el mismo día de su utilización.

6.3.1.1 Reactivos y soluciones

- Pirrol (Sigma-Aldrich, 98.0%)
- Nitrato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Sal sódica de ibuprofeno (Sigma-Aldrich)
- Ibuprofeno (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich, 98%)
- Ácido nítrico (Sigma-Aldrich, 70%)
- Ácido sulfúrico (Sigma-Aldrich, 98%)
- Araldite© 506 resina epóxica(Sigma-Aldrich, Viscosidad : 500-700 cps)
- Catalizador HY (Aldrich)

6.3.1.2 Materiales y equipo

- Electrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) 3 mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Contraelectrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Electrodo de Ag/AgCl con capilar de Luggin (BASi)
- Electrodo de referencia Ag/AgCl, KCl (saturado, Orion 900200)
- Potenciostato (Epsilon-BAsi)
- Potenciómetros (pH/ion meter 450)
- Potenciómetro Seven Multi (Mettler-Toledo).
- Estufa (Linderberg/Blue)

6.3.1.3 Construcción del electrodo de trabajo

Para la construcción del electrodo se tomó una barra de grafito la cual se colocó en una punta de micropipeta de 100 μL , la punta se rellenó con una mezcla de resina epóxica Araldit-HY y se dejó curar en la estufa por 24 h a 60 $^{\circ}\text{C}$. Una vez que el electrodo curó se lijó para eliminar los residuos de la resina y exponer el grafito, la superficie expuesta se pulió utilizando papel abrasivo 1200 y hojas de papel bond de alta blancura hasta lograr un acabado de espejo. En la Figura 9 se muestra el electrodo construido.



Figura 9. Electrodo de barra de grafito.

Antes de realizar los experimentos se realizó un pretratamiento electroquímico al electrodo de trabajo, el cual consiste en colocarlo en una solución 0.1 M de H_2SO_4 y realizar VC con 10 barridos en sentido anódico en una ventana de potencial de 0.0 a 2.0 V a una velocidad de barrido de 0.2 V s^{-1} .

6.3.1.4 Perfil electroquímico del Ibuprofeno, del Py y de Ppy-Ibuprofenato utilizando el electrodo de barra de grafito

Para conocer la electroactividad del ibuprofeno se realizó VC en una ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl, partiendo del potencial de corriente nula; a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} en sentido anódico. Se utilizó el electrodo de barra de grafito en una solución 0.1 M de ibuprofenato sódico en 0.1 M de NaNO_3 como electrolito soporte. Una vez realizado dicho experimento se obtuvo el perfil electroquímico del Py.

Con el fin de conocer el potencial en el cual el Py comienza a oxidarse y con ello dar inicio a la polimerización, se realizó VC en una solución 0.1 M de Py en NaNO_3 0.1 M, donde las condiciones fueron las siguientes: ventana de potencial de -1.0 a 1.5 V s^{-1} y una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} realizando el barrido en sentido anódico.

Finalmente se realizó la VC en sentido anódico en una ventana de potencial de -1.0 V a 1.5 V a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} del sistema constituido por Py e ibuprofenato de sodio 0.1 M en una

solución 0.1 M de NaNO_3 , esto con el fin de obtener datos sobre el proceso de polimerización del Ppy en presencia de los iones ibuprofenato.

6.3.1.5 Electropolimerización y optimización de la membrana Ppy-Ibuprofenato

Para la obtención de la membrana de Ppy dopada con los iones ibuprofenato se probaron tres técnicas electroquímicas, la VC, la cronopotenciometría y la cronoamperometría, siendo esta última con la que se logró que la película de Ppy-ibuprofenato cubriera totalmente la superficie del electrodo.

Debido que el comportamiento la membrana de Ppy-ibuprofenato se rige bajo la ecuación de Nernst, es necesario que la sensibilidad tenga un valor cercano a 0.059 V década $a_{\text{ibuprofenato}}$, por lo que tuvo que realizarse una optimización de la membrana; para llevarla a cabo se empleó el método del Simplex modificado, utilizando el software MultiSimplex©.

Se optimizaron cuatro variables considerando también los parámetros de la técnica: la concentración del monómero Py, la concentración del ibuprofenato, el potencial impuesto y el tiempo de imposición del potencial. Las fronteras utilizadas para la optimización se muestran en la tabla VIII.

Tabla VIII. Fronteras utilizadas para la optimización de la membrana Ppy-ibuprofenato.

Parámetro	Fronteras
Potencial (V)	0.4-0.65
Tiempo de imposición (s)	250-500
[Py] M	0.05-0.1
[Ibuprofenato de sodio] M	1×10^{-4} -0.1

Las fronteras para el valor del potencial impuesto y el tiempo de imposición se establecieron a partir de la información obtenida a través de los voltamperogramas cíclicos, para el caso de las concentraciones se utilizó la máxima solubilidad de los reactivos.

Para iniciar la optimización, las condiciones para el Simplex de inicio, se presentan en la Tabla IX.

Tabla IX. Condiciones experimentales para el primer Simplex.

Parámetro	Exp 1	Exp 2	Exp 3	Exp 4	Exp 5
Potencial (V)	0.52	0.51	0.52	0.52	0.51
Tiempo de imposición (s)	310	310	310	290	290
[Py] M	0.24	0.23	0.23	0.23	0.24
[Ibuprofenato de sodio] M	0.0097	0.0097	0.0103	0.0097	0.0103

Con los experimentos propuestos y con el software MultiSimplex© se realizaron curvas de calibrado buscando la sensibilidad cercana al $0.059 \text{ V década}^{-1} a_{\text{ibuprofenato}}$.

6.3.1.6 Obtención de los parámetros analíticos

Los parámetros analíticos se obtienen a partir de las curvas de calibrado construidas con el electrodo ya optimizado; se utilizaron soluciones de ibuprofenato de sodio cuyas actividades estuvieran en un intervalo de 10^{-6} -0.1 M.

Los parámetros analíticos se calculan como se menciona en la sección 6.2.3.2.

6.3.1.7 Estudio de la repetibilidad y reproducibilidad

La evaluación de la reproducibilidad se realizó de la siguiente manera: utilizando los parámetros óptimos se construyeron cinco electrodos de trabajo y con ellos se realizaron curvas de calibrado. Al obtener las curvas de calibrado se calculó la sensibilidad y la desviación estándar para cada electrodo construido.

Para la repetibilidad se utilizó sólo un electrodo de trabajo, con el cual se intentó realizar curvas de calibrado consecutivas; sin embargo al realizar el segundo experimento el electrodo mostró inestabilidad, ya que al adicionar las cantidades de ibuprofenato sódico al sistema y registrar la lectura del potencial generado este parámetro presentó fluctuaciones, por lo que no se pudo realizar el ajuste lineal para la obtención de los parámetros analíticos.

6.3.2 Resultados

6.3.2.1 Perfil electroquímico del Ppy-Ibuprofenato

Para conocer el comportamiento electroquímico de los sistemas ibuprofeno, Ppy y Ppy-Ibuprofenato se utilizó un electrodo de barra de grafito y se realizó VC.

Para el sistema en donde sólo se tiene al ibuprofeno se obtuvo el voltamperograma que se presenta en la Figura 10, bajo las siguientes condiciones: ventana de potencial -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} llevando a cabo el barrido en sentido anódico. Se observó que el ibuprofeno no presenta electroactividad, en las condiciones señaladas anteriormente.

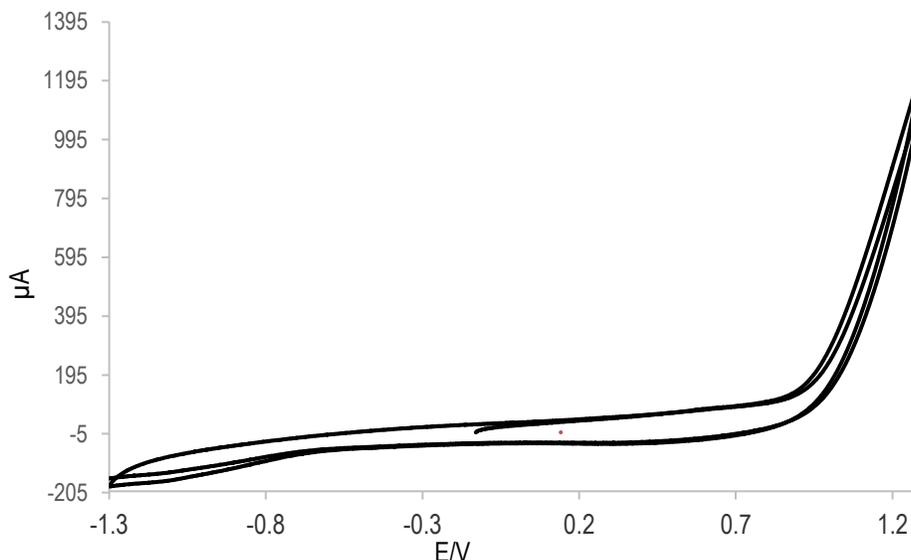


Figura 10. Voltamperograma cíclico obtenido para el ibuprofeno, utilizando una solución 0.1 M de ibuprofenato sódico y NaNO_3 0.1 M como electrolito soporte utilizando una ventana de potencial -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . Se empleó una barra de grafito como electrodo de trabajo.

Una vez que se comprobó que bajo estas condiciones no hay actividad RedOx, se procedió a realizar el voltamperograma cíclico de una solución de pirrol 0.1 M en NaNO_3 0.1 M, en donde las condiciones para realizar la VC fueron las siguientes: ventana de potencial de -1.0 a 1.5 V vs Ag/AgCl, velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . Se observa que en un valor de 0.8 V se aprecia un aumento típico en la oxidación, cuando el sentido del barrido es invertido se observa en el voltamperograma la reducción del polímero Ppy al monómero Py. (Figura 11).

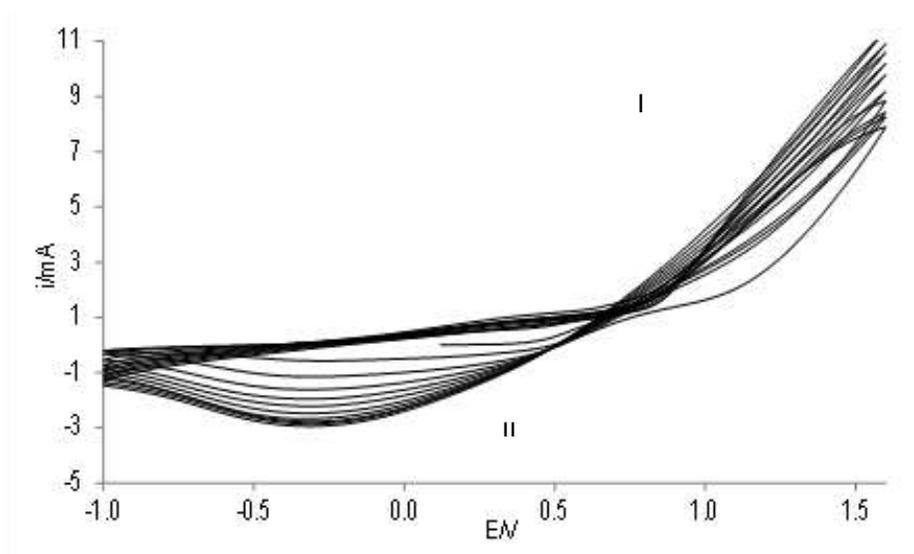


Figura 11. Voltamperograma cíclico obtenido utilizando una solución de Py 0.1 M Utilizando una ventana de potencial de -1.0 a 1.5 V vs Ag/AgCl, a una velocidad de barrido de 0.05 V s⁻¹. Se realizaron 10 ciclos. Se utilizó un electrodo de grafito. I) Oxidación del monómero Py a partir de 0.8 V. II) Reducción de Ppy a Py en un valor de -0.3 V.

Finalmente, para conocer el perfil electroquímico del sistema, cuando se añade ibuprofenato de sodio 0.1 M y Py 0.1 M al electrolito soporte y se realiza la VC, en una ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V vs Ag/AgCl utilizando una velocidad de barrido 0.05 V s⁻¹, se observa un aumento en la intensidad de corriente generada (Figura 12), lo que indica que el monómero está siendo electropolimerizado para obtener la película de Ppy, la cual está siendo dopada con los iones ibuprofenato, los cuales al quedar ocluidos dentro de la membrana, (para compensar la carga positiva de la película de Ppy) proporcionan la selectividad hacia el ion interferente.

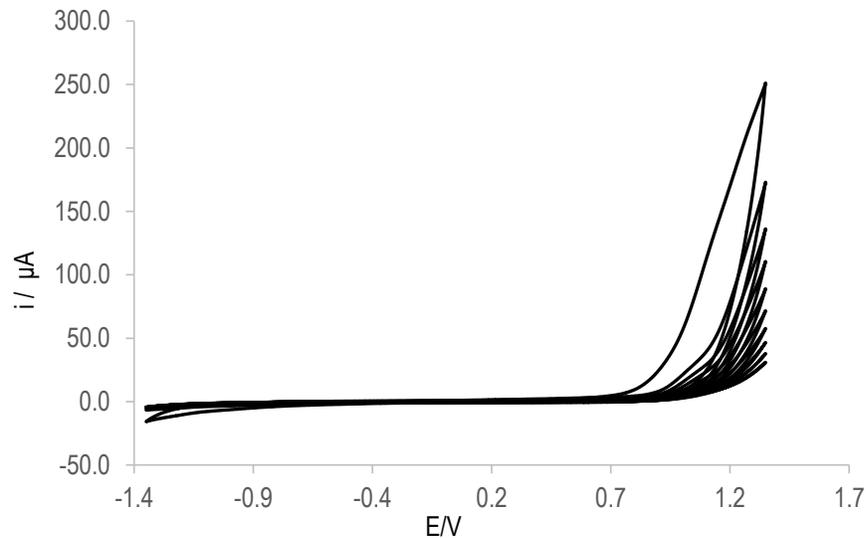


Figura 12. Voltamperogramas cíclicos (se realizaron 10 barridos) obtenidos con el electrodo de barra de grafito para el sistema Ppy-Ibuprofenato. Se realizó en una ventana de potencial de -1.3 a 1.3 V utilizando una velocidad de barrido 0.05 V s^{-1} .

6.3.2.2 Electropolimerización y optimización de la película de Ppy-Ibuprofenato

A pesar de que al utilizar la VC se observa una modificación de la superficie del electrodo de trabajo, con esta técnica no se logra que la película de Ppy cubra totalmente la superficie de trabajo, ya que a simple vista se observan partes sin cubrir por el Ppy. Se realizaron experimentos haciendo uso de la cronopotenciometría y la cronoamperometría, siendo esta última técnica la adecuada para lograr una película de Ppy que cubra completamente la superficie del electrodo de barra de grafito. Se llevó a cabo la optimización de los parámetros para lograr una membrana de Ppy-ibuprofenato cuya pendiente tuviera el valor Nernstiano.

La optimización se realizó a través del uso del software MultiSimplex©, partiendo de los siguientes valores discutidos en la sección 6.3.1.5 y en donde los parámetros con los cuales se logró un valor de pendiente cercano al $0.059 \text{ V/década } a_{\text{ibuprofenato}}$ son los mostrados en la tabla X.

Tabla X. Parámetros óptimos obtenidos a través del simplex modificado para la membrana Ppy-Ibuprofenato.

Parámetro	Valor
Potencial (V)	0.518
Tiempo (s)	300
[Py] M	0.24
[Ibu] M	0.01

6.3.2.3 Obtención de los parámetros analíticos

Con el electrodo modificado con la película de Ppy-ibuprofeno se construyeron curvas de calibrado, en donde fue posible observar dos zonas de linealidad. En la primera zona el sensor puede detectar al ion ibuprofenato en un intervalo de 6.88×10^{-3} a 0.72, con un coeficiente de correlación de 0.998 y una sensibilidad de $-0.023 \text{ V década}^{-1} a_{\text{ibuprofenato}}$, mientras que para el segundo intervalo de linealidad se obtuvieron los resultados siguientes: intervalo de linealidad de 1.32 a 100 y una pendiente de $-0.044 \text{ V/década } a_{\text{ibuprofenato}}$. (Figura 13).

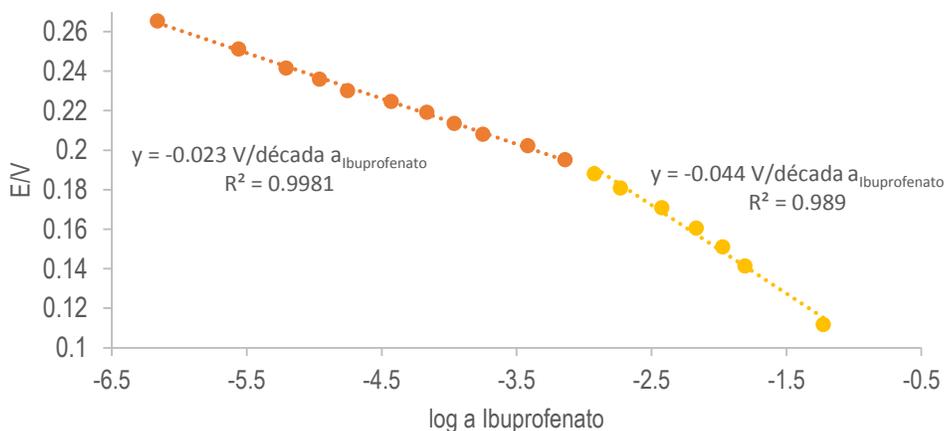


Figura 13. Curva de calibrado utilizando un electrodo selectivo a iones Ppy-Ibuprofenato.

El electrodo de Ppy dopado con los iones ibuprofenato es capaz de sensar y obtener respuesta hacia este anión debido a que, como se explicó antes, al realizar la síntesis de la película de forma electroquímica, en la solución que contiene al monómero Py, se encuentra presente también el ion ibuprofenato, el cual queda ocluido dentro de la membrana de Ppy formando cavidades en donde sólo el ion ibuprofenato es capaz de entrar, es decir se forma una especie de tamiz molecular.

6.3.2.4 Estudio de la reproducibilidad

Se realizaron mediciones con la membrana Ppy-ibuprofenato para evaluar la repetibilidad; sin embargo no se pudo realizar dicho análisis ya que al tratar de repetir el experimento, no fue posible estabilizar el electrodo y al realizar algunas adiciones, se obtuvo un comportamiento anómalo, ya que no se presentó un comportamiento lineal.

Por otra parte, al construir cinco electrodos para evaluar la reproducibilidad de la membrana y construir las curvas de calibrado para cada uno, se observó que presentan pendientes muy diferentes entre sí, lo que indica que no son reproducibles (tabla XI).

Dados los resultados en la repetibilidad y reproducibilidad, al no controlarse estos parámetros no se pudo continuar con la metodología propuesta.

La inestabilidad de las membranas de Ppy-ibuprofenato se puede atribuir a la degradación de la película de Ppy, a cinéticas asociadas al ibuprofeno o a fenómenos difusionales del polímero. Para esclarecer lo anterior, es necesario realizar un estudio más profundo para conocer si la morfología de las películas varía con el tiempo o si se deben controlar algunos otros parámetros como la exposición a la luz, la elección al electrolito soporte, el pH, etc.

Tabla XI. Valores de la pendiente con su desviación estándar para cada electrodo construido.

Electrodo	Sensibilidad V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$ Zona a	Desviación estándar de la zona a	Sensibilidad V/década $a_{\text{ibuprofenato}}$ Zona b	Desviación estándar de la Zona b
1	-0.0223	0.0006	-0.0420	0.0007
2	-0.0104	0.0040	-0.0512	0.0020
3	-0.0227	0.0006	-0.0549	0.0015
4	-0.0174	0.0006	-0.0441	0.0020
5	-0.0138	0.0002	-0.0271	0.0012

6.3.3 Conclusiones

Se logró sintetizar mediante estrategias electroquímicas una película de Ppy con la cual se modificó la superficie de un electrodo de barra de grafito dopándola con iones ibuprofenato, para obtener así una membrana selectiva a estos iones con la que se puede detectar a la especie química en solución. Se pudo caracterizar el sistema RedOx para el crecimiento del material polimérico. A pesar de que con esta electrodo potenciométrico modificado se obtuvieron parámetros analíticos aceptables, no hubo buenos resultados durante la caracterización de la reproducibilidad y repetibilidad, pues se pierde la respuesta y las sensibilidades llegan a variar de un electrodo a otro, por lo que no fue posible continuar con la metodología planteada para lograr la cuantificación de ibuprofeno en muestras reales.

7. Estrategias voltamperométricas

7.1 Antecedentes

El término *voltamperometría* es aplicado al conjunto de técnicas electroquímicas en donde la corriente (medida en Amperes (A)) que fluye a través de la celda electroquímica es medida en función de un barrido de potencial, el término fue utilizado por primera vez por Kolthoff en 1940, proviene de las unidades de los parámetros eléctricos medidos *volt-am-(pere)-metry*⁴⁹.

La voltamperometría comprende un grupo de métodos electroanalíticos que proporcionan información sobre el analito a partir de la medida de la corriente en función de un barrido de potencial, en condiciones que promueven la polarización de un electrodo indicador o de trabajo.

Esta técnica es muy utilizada para estudios fundamentales de procesos de oxidación y reducción en diferentes medios, procesos de adsorción sobre la superficie de los electrodos y mecanismo de transferencia de electrones en la superficie de los electrodos modificados químicamente⁵⁰.

La voltamperometría cíclica es una de las técnicas más utilizadas para obtener información cualitativa acerca de las reacciones electroquímicas, sirve para proveer de forma rápida información de la termodinámica de los procesos RedOx que se llevan a cabo, de la cinética de reacciones heterogéneas de la transferencia de electrones y de las reacciones químicas acopladas o de los procesos de adsorción. Generalmente la VC es el primer experimento que se realiza en el estudio electroquímico, puesto que ofrece una localización rápida de los potenciales RedOx de las especies electroactivas.

La VC consiste en un barrido lineal del potencial utilizando un electrodo estacionario y una solución sin agitar, la señal de excitación de VC tiene forma triangular. Dependiendo de la información buscada se pueden aplicar uno o múltiples ciclos. Durante el barrido de potencial, el potencióstato mide la corriente resultante del potencial aplicado, la gráfica corriente-potencial es denominada voltamperograma cíclico.

Por medio de las formas de los voltamperogramas cíclicos se puede obtener información sobre si el sistema es reversible (Figura 14), irreversible o *quasi-reversible*⁵¹. (Figura 15).

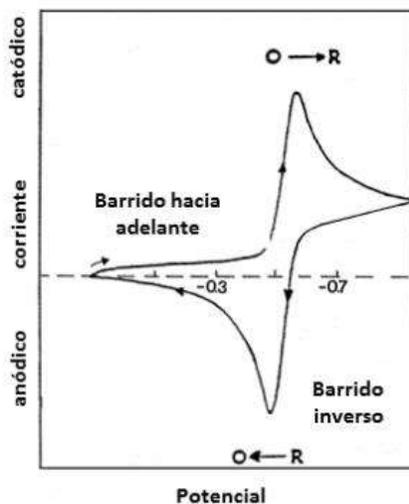


Figura 14. Voltamperograma cíclico para un sistema reversible.

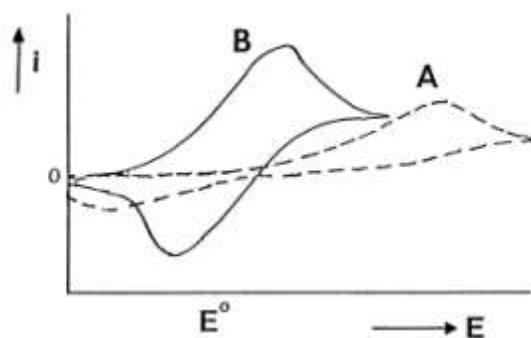


Figura 15. Voltamperograma cíclico para A) un proceso irreversible, B) un proceso *quasi*-reversible.

La voltamperometría diferencial de pulsos (VDP) es una técnica muy utilizada para la determinación de cantidades traza, generalmente es utilizada para sistemas reversibles. En la VDP se impone una serie de pulsos, los cuales son impuestos al iniciar la medición y antes de finalizar la medición. La medición de la corriente se realiza dos veces, la primera justo cuando se aplica el primer pulso y al terminar el segundo (generalmente después de 40 ms cuando la corriente ha decaído). Lo que se mide en esta técnica es la diferencia de corrientes a través de la siguiente ecuación:

$$\Delta i = i(t_2) - i(t_1) \quad \text{Ecuación 16.}$$

En donde:

Δi =Diferencia de corriente

t_2 =Corriente del segundo pulso

t_1 = Corriente del primer pulso

Esta diferencia de corrientes es graficada para obtener el voltamperograma en donde se observan los picos de corriente; es importante mencionar que en esta técnica, la altura del pico de corriente es proporcional a la concentración de los analitos de acuerdo a la siguiente ecuación²⁰:

$$i_p = \frac{nFAD^{1/2}C}{\sqrt{\pi t_m}} \left(\frac{1-\sigma}{1+\sigma} \right) \quad \text{Ecuación 17.}$$

En donde:

i_p = corriente del pico

n= número de electrones

F= constante de Faraday

A= área del electrodo

D= Coeficiente de difusión

t_m tiempo de aplicación del pulso

$$\sigma = \exp\left(\frac{nF}{RT}\right) \Delta E / 2$$

ΔE = Amplitud del pulso

m=velocidad de caída de la gota de mercurio

$(1-\sigma)/(1+\sigma)$ = El máximo valor que se puede obtener de la amplitud del pulso

El potencial del pico (E_p) puede ser utilizado para identificar las especies debido al potencial de media onda:

$$E_p = E_{1/2} - \Delta E / 2 \quad \text{Ecuación 18.}$$

Al utilizar la VDP se obtiene una señal más definida debido a que se resta la corriente de fondo, la cual puede ser descrita de la siguiente manera:

$$\Delta i_c \approx - 0.00567 C_i \Delta E m^{2/3} t^{-1/3} \quad \text{Ecuación 19.}$$

donde C_i es la capacitancia debida a que la contribución de corriente de fondo es más pequeña que la corriente obtenida de la voltamperometría diferencial. Al eliminar la corriente de fondo la VDP permite realizar mediciones a concentraciones del orden de 10^{-8} M (acerca de $1 \mu\text{g/L}$).

Utilizar VDP hace que se obtenga una mayor resolución y es posible observar a dos especies con potenciales RedOx similares, incluso se pueden realizar mediciones entre picos con una separación de 50 mV. Es importante mencionar que la cuantificación no corresponde sólo a los potenciales de pico también depende del ancho del pico ya que se relaciona con la estequiometría de los electrones:

$$W_{1/2} = \frac{3.52RT}{nF} \quad \text{Ecuación 20.}$$

Por ejemplo, un valor de 30.1 mV da como resultado $n = 1$.

En la VDP la selección de los parámetros de amplitud de pulso y velocidad de barrido requieren una compensación entre la sensibilidad, resolución y velocidad, por ejemplo, una gran amplitud hace que se obtengan picos anchos El intervalo de amplitud más utilizado es de 25-50 mV con una velocidad de barrido de 5 mV s^{-1} .

Para los sistemas RedOx irreversibles generalmente se obtienen picos anchos y corrientes bajas. El uso de la VDP permite también conocer información acerca de los estados de oxidación y la complejación^{20,52}

7.1.1 Electrodo de trabajo utilizados en la voltamperometría

Los electrodos de trabajo utilizados en la voltamperometría se pueden clasificar de acuerdo a la conductividad del material, la geometría, el tamaño, el comportamiento hidrodinámico bajo el cual operan y las modificaciones químicas de las superficies activas de los electrodos.

Los electrodos de trabajo más utilizados son los electrodos metálicos y de materiales carbonáceos. En soluciones acuosas los electrodos de oro y platino son de los más utilizados para potenciales positivos, mientras que el de mercurio es útil para potenciales negativos.

Otros electrodos utilizados en la voltamperometría son rodio, paladio, germanio y galio; sin embargo es necesario considerar la ventana de potencial de trabajo de los electrodos y considerando que existen especies que pueden causar interferencias con la superficie de los electrodos⁵³.

Los materiales carbonáceos son ampliamente utilizados en las determinaciones electroquímicas debido a la variedad de formas en las que se encuentra el grafito, a la estabilidad química, al bajo costo y la facilidad de modificación química de la superficie.

7.1.1.1 Electroodos de carbono

Los electrodos de carbono poseen una ventana de potencial de trabajo más amplia, que por ejemplo, los electrodos de platino, ya que se pueden utilizar en determinaciones de -1.3 a 1.3 V vs ECS en un valor de pH neutro. Los electrodos de carbón más utilizados son los siguientes⁵⁴.

- a) **Grafito:** Se utiliza en forma de barras, ya que se pueden cortar al tamaño deseado, además para renovar la superficie es necesario solamente pulir la superficie. Generalmente las barras de grafito presentan de un 15 a 30% de porosidad. Debido a las propiedades del grafito es por mucho el material carbonáceo más importante en las aplicaciones electroquímicas. Es una de las formas más cristalinas del carbón, después del diamante y los fulerenos. El grafito es un material suave de color gris a negro, presenta propiedades semejantes a las del metal, como la conductividad eléctrica y la estabilidad térmica y propiedades no metálicas como el ser inerte, la resistencia a altas temperaturas y el poder lubricante.

El grafito consiste en partículas policristalinas o gránulos, cuando el grafito es de origen natural los cristales están orientados en una dirección establecida, mientras que cuando el grafito es sintético esta orientación es aleatoria. La estructura cristalina puede ser descrita como capas paralelas de anillos hexagonales⁵⁵. (Figura 16).

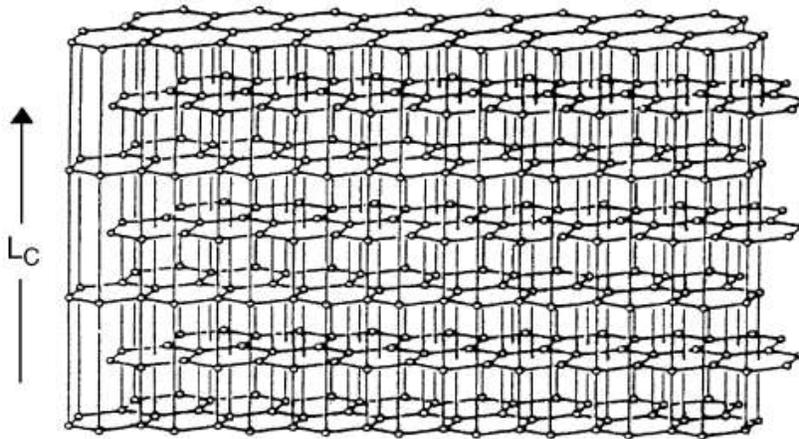


Figura 16. Estructura cristalina del grafito.

- b) **Electrodos de grafito cubiertos con cera o parafina:** Para disminuir los problemas causados por la porosidad del electrodo, se han ideado estrategias como rellenar los poros de la barra con un material no conductor como la cera. La fabricación de estos electrodos consiste en sumergir la barra de grafito en cera fundida y después aplicar vacío para rellenar los poros.
- c) **Grafito pirolítico:** Es un carbón policristalino, el cual es preparado por deposición de vapor de carbono sobre diversos sustratos. Este material se caracteriza por tener una superficie que permite obtener señales analíticas reproducibles.
- d) **Electrodo de carbón vítreo:** Este es de los electrodos más utilizados debido a su alta resistencia a los tratamientos electroquímicos, alta conductividad, es un material no poroso, presenta impermeabilidad ante los gases y alta pureza. Es uno de los electrodos con una ventana de trabajo más amplia.
- e) **Fibras de carbono:** Su principal utilidad es para la fabricación de microelectrodos, miden de 5 a 25 μm .

7.1.1.2 Electrodos de pasta de carbono

En este tipo de electrodos se utiliza una mezcla de polvo de grafito y aceite mineral inerte, pertenecen a los electrodos *composite*. A este tipo de electrodos se les puede incorporar diversos componentes para modificarlos.

En los últimos 50 años se han utilizado los electrodos de pasta de carbono (EPC) los cuales se elaboran a partir de una mezcla de polvo de grafito y un aglutinante para lograr la consistencia pastosa. El polvo de grafito es el principal componente de los EPC ya que asegura el funcionamiento del electrodo al realizar las mediciones electroquímicas.

Las características que debe cumplir un material carbonáceo para ser utilizado en los EPC son: a) el tamaño de partícula en el orden de los micrómetros, b) uniformidad en la distribución de las partículas, c) alta pureza química y d) baja capacidad de adsorción.

Naturalmente, el tipo y la calidad del grafito se verán reflejados en la cantidad que se necesitará para la elaboración de la pasta, así como las propiedades que tendrá la mezcla.

Dentro de los materiales carbonáceos que se han utilizado para la construcción de los EPC se encuentran: hollín, carbón vegetal, negro de acetileno, polvos de carbón vítreo, diamante pulverizado, plantillas de carbono, espuma de carbono y microesferas de carbono; en años más recientes se han incorporado a las pastas los fulerenos, nanofibras de carbono y los nanotubos de carbono.

Los EPC contienen líquidos orgánicos que unen mecánicamente las partículas de grafito. Las características que deben cumplir los aglutinantes son: químicamente inertes y sin actividad electroquímica, alta viscosidad y baja volatilidad, mínima solubilidad en soluciones acuosas e inmiscibilidad en líquidos orgánicos.

Los aglutinantes con mayor de frecuencia son aceites minerales como el nujol o aceite para espectroscopía y el uvasol. Aunque también se pueden utilizar hidrocarburos alifáticos y aromáticos, vaselinas, silicón o líquidos iónicos.

Utilizar EPC proporciona diversas ventajas ya que son electrodos de fácil preparación, la superficie es fácilmente renovable además es posible obtener mejores resultados⁵⁶.

7.1.1.3 Electrodo *composite* y nanotubos de carbono

Cuando a los EPC se les añade algún otro agente en la mezcla polvo de grafito-aglutinante, se habla de mezclas de pasta de carbono o electrodos *composite*, los elementos que se pueden añadir son nanopartículas, nanofibras o nanotubos de carbono.

Los nanotubos de carbono (NTC) son moléculas cilíndricas constituidas sólo por una o más láminas de átomos de carbono enrolladas sobre sí mismas. Los diámetros de estas láminas varían desde uno hasta decenas de nanómetros por otra parte la longitud de los NTC alcanzan varios cientos de nanómetros hasta una micra, incluso mayores⁵⁷.

Los nanotubos de carbono se observaron por primera vez en 1991 por Sumio Iijima al observar a través de microscopía hollín generado al realizar la síntesis de fullerenos a través del arco eléctrico. Lo que observó fueron varias capas concéntricas de nanotubos⁵⁸.

Los NTC son estructuras moleculares que podrían imaginarse como una monocapa de átomos de grafito (grafeno) formando una red atómica hexagonal con un átomo de carbono en cada vértice de los hexágonos, doblada sobre sí misma para formar un tubo molecular.

Dependiendo de la relación angular entre el eje del tubo que se pliega sobre sí mismo y los vectores unitarios de la red cristalina hexagonal del grafeno que se encuentra plegado, se pueden obtener tubos de diversas características⁵⁹.

Los nanotubos de carbono se clasifican en dos tipos, los nanotubos de carbono de pared simple (NTCPS) y los nanotubos de carbono multipared (NTCMP), en la tabla XII elaborada por Saifuddin *et al.* se muestran algunas diferencias entre los NTCPS y NTCMP⁶⁰.

Tabla XII. Diferencias entre los NTCPS y NTCMP

NTCPS	NTCMP
Capa simple de grafeno	Multicapas de grafeno
Para sus síntesis se requieren catalizadores	Se pueden obtener sin la presencia de catalizadores
Para su síntesis se requiere un control del crecimiento de los nanotubos y de las condiciones atmosféricas	La síntesis se realiza de manera fácil
No se dispersan totalmente	Se dispersan de forma homogénea
Presentan resistividad en un intervalo de 10^{-4} - 10^{-3} Ω .m.	El intervalo de resistividad que presentan va de 1.8×10^{-5} - 6.1×10^{-5} Ω .m.
Se obtiene una pureza pobre. En los NTCPS preparados por deposición de vapor se obtiene un porcentaje de pureza de 30 a 50%, la pureza puede aumentar a 80% utilizando el arco eléctrico	La pureza es alta, utilizando la deposición de vapor se obtiene de 35-90% de pureza
Durante la funcionalización se pueden presentar defectos	Durante la funcionalización se presenta una menor cantidad de defectos
La caracterización es sencilla	Presentan estructuras complejas
Son flexibles y pueden ser torcidos fácilmente	No se pueden torcer con facilidad

Los NTCMP consisten en diversas capas de grafeno enrolladas en cilindros concéntricos. Cada nanotubo es una molécula simple de millones de átomos y la longitud de estas moléculas va de 10 micrómetros de largo con un diámetro de 0.7 nm.

Los NTC pueden adoptar tres estructuras dependiendo de la forma en la que se encuentren enrollados, las tres estructuras son en forma de silla, zigzag y nanotubos quirales. En la Figura 17 se observan las estructuras de los NTCMP, así como las tres estructuras formadas y los NTCPS⁶¹.

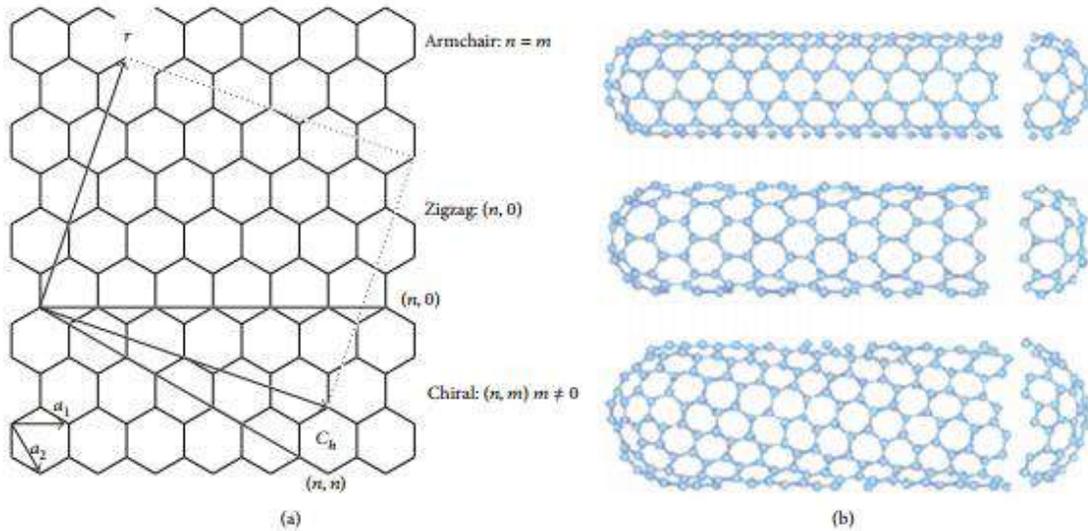


Figura 17. a) Estructura de un NTCPS, b) estructuras de NTCMP y las tres diferentes estructuras. Fuente: Saifuddin *et al* 2012.

En años recientes los NTC se han incorporado a los sensores electroquímicos debido a sus propiedades electrónicas y una cinética rápida en la interface del electrodo, presentan estabilidad química, resistencia mecánica y alta conductividad; por lo que los electrodos que incorporan NTC presentan sensibilidades más altas, límites de detección más bajos y la cinética de la transferencia de los electrodos es más rápida. Sin embargo, es necesario optimizar diversas variables para lograr un electrodo competitivo elaborado a base de NTC⁶¹.

7.1.1.4 Electrodos de trabajo utilizados en VDP para la determinación de Ibuprofeno

En años recientes se han reportado trabajos utilizando VDP para la determinación de ibuprofeno. En 2013 Lima *et al*⁶² reportaron la oxidación electroquímica del ibuprofeno así como su determinación voltamperométrica utilizando un electrodo de diamante dopado con boro (EDDB), este electrodo es ampliamente utilizado debido a la superficie inerte, es menos susceptible a los procesos de adsorción además de tener una amplia ventana de trabajo, por estas características ha sido usado para la degradación de compuestos orgánicos como el ibuprofeno. Para el uso del electrodo los autores realizan un tratamiento previo en donde la superficie se activa de forma electroquímica aplicando VC en presencia de ibuprofeno en una solución de H₂SO₄ 0.1 M a 10% (v/v) en etanol.

Al realizar el pretratamiento electroquímico (tratamiento anódico) reportaron que la oxidación del ibuprofeno da inicio en un potencial de 1.55 V encontrando el pico de oxidación en 1.65 V mientras que para el tratamiento catódico el proceso inicia en 1.60 V y no logran definir el pico de oxidación. Para la VDP realizaron una optimización en donde los parámetros óptimos fueron los siguientes: 50 mV de amplitud del pulso 500 ms de período del pulso, y 10 mV de ancho de pulso y una velocidad de barrido de 20 mV s⁻¹.

Los autores reportaron también los valores encontrados al comparar la metodología propuesta contra la metodología establecida por la farmacopea Británica para tabletas de ibuprofeno en donde no encuentran diferencias entre ambas metodologías.

Otro reporte para la determinación de ibuprofeno es del año 2012 en donde *Motoc et al*⁶³ realizaron la detección electroquímica utilizando un electrodo *composite* de nanotubos de carbono.

Para la determinación de ibuprofeno probaron un electrodo *composite* modificado con NTCMP, nanopartículas de plata y zeolita trabajando en una ventana de potencial de -0.5 a 1.2 V ya que el potencial de oxidación de ibuprofeno lo encontraron en 1.1 V vs Ag/AgCl, y utilizando un intervalo lineal de 1 a 10 mg L⁻¹. Los parámetros electroquímicos usados fueron: amplitud de pulso de 0.2 V con una velocidad de barrido de 0.025 V s⁻¹ y un paso de potencial de 0.025 V.

*Manea et al*⁶⁴ reportaron para la determinación de ibuprofeno un electrodo *composite* utilizando nanofibras de carbono funcionalizadas con plata. Se probaron dos electrodos un electrodo de nanofibras de carbono con plata y zeolita y el electrodo de nanofibras de carbono con nanopartículas de plata.

Al utilizar la VDP observaron que la mayor sensibilidad se obtuvo para el electrodo de nanofibras de carbono con plata y zeolita.

En los trabajos reportados se lograron parámetros analíticos aceptables, no en todos los casos se probaron en muestras reales. A pesar de lo anterior, resultan ser electrodos costosos o requieren modificaciones que hacen más difícil su utilización, por lo que una buena alternativa es el uso de electrodos *composite* de pasta de carbono, por las ventajas que ofrecen, son de menor costo, la superficie se renueva con facilidad, son de fácil construcción y se les pueden añadir agentes como los NTC que mejoren las propiedades electroquímicas.

7.2 Desarrollo de una metodología voltamperométrica utilizando un electrodo de barra de grafito

7.2.1 Reactivos y soluciones

- Nitrato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Sal sódica de ibuprofeno (Sigma-Aldrich)
- Ibuprofeno (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich, 98%)
- Ácido nítrico (Sigma-Aldrich, 70%)
- Ácido sulfúrico (Sigma-Aldrich, 98%)
- Araldite© 506 resina epóxica(Sigma-Aldrich, Viscosidad : 500-700 cps)
- Cloruro de potasio (Sigma-Aldrich, 99 %)
- Sulfato de sodio (Sigma-Aldrich, 98%)
- Catalizador HY (Aldrich)

7.2.2 Materiales y equipo

- Electrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) 3 mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Electrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) 6 mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Contraelectrodo de barra de grafito (Sigma-Aldrich) 6 mm de \varnothing x 150 mm de largo, 99.99%, baja densidad)
- Electrodo de Ag/AgCl con capilar de Luggin (BASi)
- Electrodo de referencia Ag/AgCl, KCl (saturado, Orion 900200)
- Potenciostato (Epsilon-BAsi)
- Potenciómetros (pH/ion meter 450)
- Potenciómetro Seven Multi (Mettler-Toledo).
- Estufa (Linderbeg/Blue)

7.2.3 Metodología Experimental

Las soluciones utilizadas para los experimentos fueron preparadas utilizando agua desionizada a 18.2 M Ω y se burbujearon con nitrógeno por un minuto por cada mL de solución.

Las soluciones fueron preparadas el mismo día de su utilización.

7.2.3.1 Construcción del electrodo de trabajo

El electrodo de trabajo se construyó utilizando la barra de grafito de 3 mm \varnothing como se describe en la sección 6.3.1.3, al cual se le aplicó el mismo pretratamiento electroquímico.

El electrodo de barra de grafito de 6 mm de \varnothing se construyó barnizándolo con resina con la finalidad de controlar el área expuesta.

7.2.3.2 Perfil electroquímico del ibuprofeno sobre la barra de grafito y elección del electrolito soporte

Para conocer la actividad RedOx del ibuprofeno utilizando la barra de grafito se utilizó VC en una ventana de potencial de -1.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl, utilizando una velocidad de barrido de 0.05 V s⁻¹, el barrido se realizó en sentido anódico. Se utilizó una solución de 0.1 M de ibuprofenato sódico, utilizando como electrolito soporte NaNO₃ 0.1 M.

Puesto que utilizando NaNO₃ no se obtuvieron los resultados esperados se realizó una revisión bibliográfica ^{12,63,65} para elegir el electrolito soporte en donde se encontró que el más utilizado para la oxidación del ibuprofeno es el Na₂SO₄, por lo que se realizaron experimentos utilizándolo; se hizo uso de la VC en una ventana de potencial de -0.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.01 V s⁻¹.

7.2.3.3 Análisis de pH

Haciendo uso de la VC se realizó el análisis de la influencia de pH sobre la oxidación del ibuprofeno utilizando una ventana de potencial -1.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s⁻¹, barriendo en sentido anódico. Se utilizó un intervalo de pH de 7.0 a 13.7, ajustando con soluciones de NaOH y HCl.

7.2.3.4 Estudio electroquímico del ibuprofeno

Utilizando Na_2SO_4 0.5 M como electrolito soporte en un buffer de fosfatos 0.5 M, con pH de 7.02 se realizó VC en una ventana de potencial de -0.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.01 V s^{-1} . Para conocer la electroactividad del ibuprofeno se utilizó una solución 1 mM de ibuprofenato de sodio. A través de este análisis se estableció el potencial de oxidación del ibuprofeno.

Posteriormente para conocer si el proceso se rige por adsorción o difusión se realizó un estudio de velocidad de barrido, utilizando las soluciones descritas con anterioridad en un intervalo de velocidades de barrido de 0.010 a 0.2 V s^{-1} . A partir de cada velocidad se obtuvo un voltamperograma y posteriormente se registró la máxima intensidad de corriente anódica. Se grafica entonces la máxima intensidad de corriente anódica en función de la velocidad de barrido y se realiza el ajuste lineal correspondiente.

7.2.3.5 Repetibilidad de la señal analítica

Una vez establecido el potencial de oxidación, se decidió usar VDP para establecer la metodología voltamperométrica. Se utilizó VDP en una ventana de potencial de 0.5 a 1.2 V, sin embargo al realizar los barridos de forma consecutiva se observó la pasivación del electrodo por lo que fue necesario realizar los experimentos puliendo la superficie entre cada medición, para ello se probaron diversas formas de pulido; sin embargo no se obtuvieron los resultados esperados y al no tener repetibilidad no fue posible realizar los estudios posteriores.

7.2.4 Resultados

7.2.4.1 Elección de las condiciones de trabajo

Se utilizó una solución de ibuprofenato sódico 0.1 M en NaNO_3 0.1 M como electrolito soporte, se utilizó VC bajo las siguientes condiciones: ventana de potencial de -1.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} (Figura 18) en donde se observa el pico de oxidación en un valor de 1.14 V, sin embargo al realizar el segundo barrido el pico de oxidación decrece.

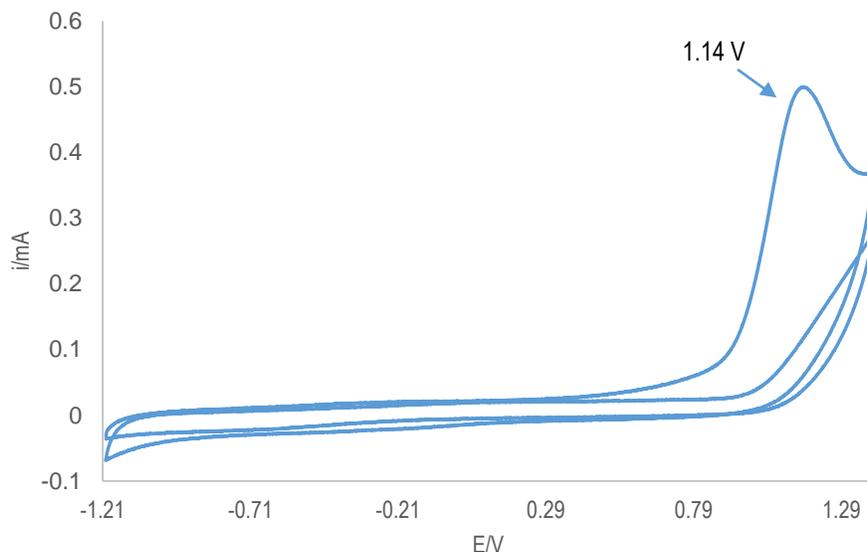


Figura 18. Voltamperograma cíclico para el sistema ibuprofenato sódico 0.1 M en NaNO_3 0.1 M. ventana de potencial -1.2 a 1.4 vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . Se realizaron dos barridos.

Se probó también el NaCl 0.1 M y se realizó la VC utilizando una ventana de potencial de 0 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . En donde se observa en 1.26 el pico de oxidación del ibuprofeno. Al realizar el segundo barrido se nota un decremento en el pico de oxidación. (Figura 19). Utilizando este electrolito soporte el pico de oxidación no está definido.

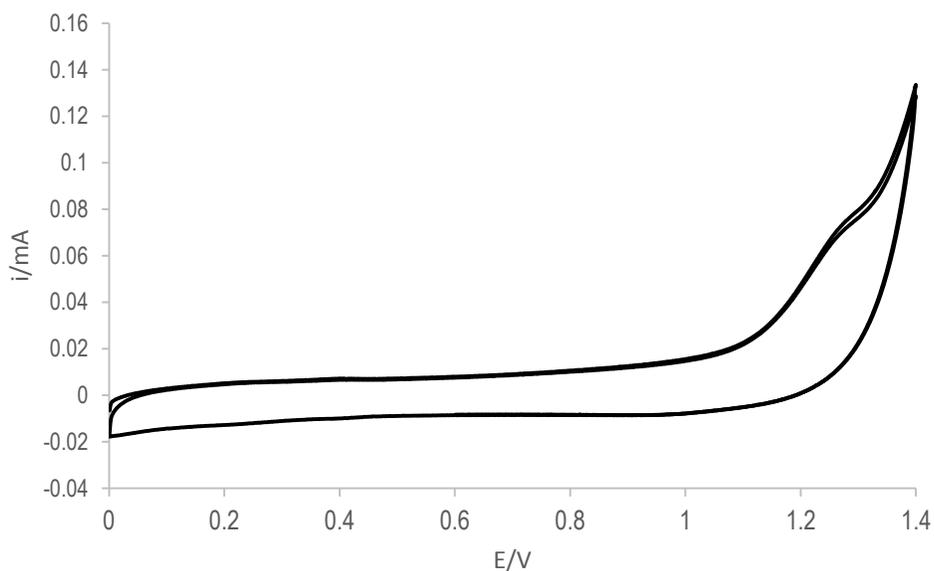


Figura 19. Voltamperograma cíclico para el sistema ibuprofenato sódico 0.1 M en NaCl 0.1 M. Se trabajó en una ventana de potencial de 0 a 1.4 V vs Ag/AgCl, velocidad de barrido 0.05 V s^{-1} . Se realizaron dos barridos.

Debido a que con el NaCl y NaNO₃ no se obtuvieron los resultados esperados, ya que al realizar barridos continuos se mostró una pasivación del electrodo, se realizó una revisión bibliográfica^{12,62-64} para elegir el electrolito soporte que permitiera evitar o minimizar dicho efecto. Se encontró que el electrolito que muestra mejores resultados en los procesos de oxidación del ibuprofeno es el Na₂SO₄. Por lo anterior se realizaron algunas pruebas y se optó por trabajar con dicho electrolito para obtener una mejor respuesta.

Con la finalidad de conocer si el pH es un parámetro que influya sobre la máxima intensidad de corriente anódica en la oxidación del ibuprofeno, se realizó un análisis variando el valor de pH, desde de 6 hasta llegar a 13.7 obteniendo la mayor intensidad de corriente anódica en un valor de 13.7. Sin embargo, es de importancia señalar que a valores de pH altos, el electrodo presentó una modificación sobre la superficie de trabajo (Figura 20), en una comparación entre el electrodo con el cual se realizaron los barridos y un electrodo recién pulido. Esta modificación es posiblemente la causante de la pasivación del electrodo, ya sea porque el ibuprofeno o el producto de oxidación están siendo adsorbidos en su superficie, lo que hace que para mediciones posteriores no exista la misma área de trabajo.



Figura 20. Se muestran las diferencias entre un electrodo recién pulido y el electrodo utilizado al realizar las mediciones, en donde se observa una modificación de la superficie del electrodo.

Basándonos en los resultados obtenidos se optó por trabajar en un valor de pH 7, ya que es fácil conseguir este valor amortiguando el sistema mediante el uso de un buffer de fosfatos.

7.2.4.2 Perfil electroquímico del Ibuprofeno utilizando una barra de grafito como electrodo indicador

Con el uso de la VC y utilizando el electrodo de barra de grafito de 3 mm de Φ como electrodo de trabajo se obtuvo el voltamperograma cíclico mostrado en la Figura 19 en donde al utilizar una ventana de potencial de -0.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.01 V s⁻¹, utilizando Na₂SO₄ como electrolito soporte, se observa un pico de oxidación en un valor de potencial de 1.15 V asociado

al ibuprofeno. Cuando el sentido del barrido se invirtió no se encontraron picos de reducción, por lo que se establece que la oxidación del ibuprofeno es un proceso irreversible.

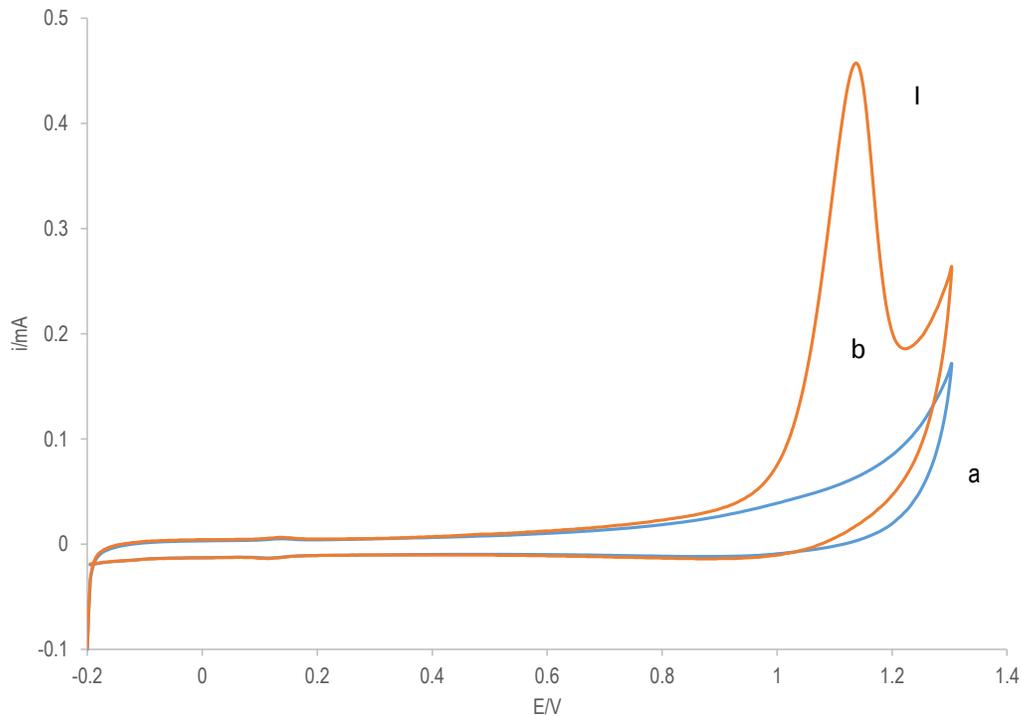


Figura 21. Perfil electroquímico del ibuprofeno. a) Voltamperograma cíclico obtenido para el blanco, buffer de fosfatos y sulfato de sodio 0.5 M. b) Voltamperograma cíclico para el sistema en presencia de ibuprofenato, l) Pico de oxidación asociado al ibuprofeno. Se realizó en una ventana de potencial de -0.2 a 1.4 V vs Ag/AgCl a una velocidad de barrido de 0.01 V s^{-1}

En la literatura⁶³⁻⁶⁴ se ha reportado que el mecanismo de oxidación de ibuprofeno es similar al proceso que ocurre en el naproxeno: al contener el ibuprofeno en su estructura un ácido carboxílico se asume que se forma un catión radical, seguido del proceso de descarboxilación, en donde se transfiere un electrón. De acuerdo a lo que se encontró en reportes bibliográficos, el producto de oxidación es el 1-(1-hidroxietil)-4-isobutil-benceno⁶⁶ (Figura 22), sin embargo es necesario realizar un estudio más profundo que permita asegurar cuál es el producto que se está obteniendo, puesto que lo reportado en la literatura ha sido para procesos de oxidación avanzada consecuencia de la adición del reactivo de Fenton.

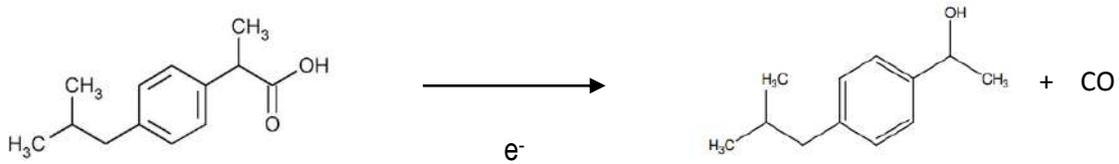


Figura 22. Proceso de oxidación del ibuprofeno con el reactivo de Fenton, al transferir un electrón se obtiene como producto de oxidación el (1-hidrooxietil)-4-isobutil-benceno.

7.2.4.3 Estudio de la velocidad de barrido

Una vez que se conoció el sistema, se procedió a realizar un estudio de la velocidad de barrido, con la finalidad de establecer si el proceso se rige por difusión, adsorción o es un proceso mixto. Se obtuvieron voltamperogramas cíclicos a velocidades de barrido en el intervalo de 0.010 a 0.2 $V s^{-1}$ para posteriormente registrar la máxima intensidad de corriente anódica en función de la velocidad de barrido (Figura 23). Al realizar un ajuste lineal se observa un coeficiente de correlación de 0.9835, lo que indica que el proceso se rige por adsorción. (Ver Anexo C).

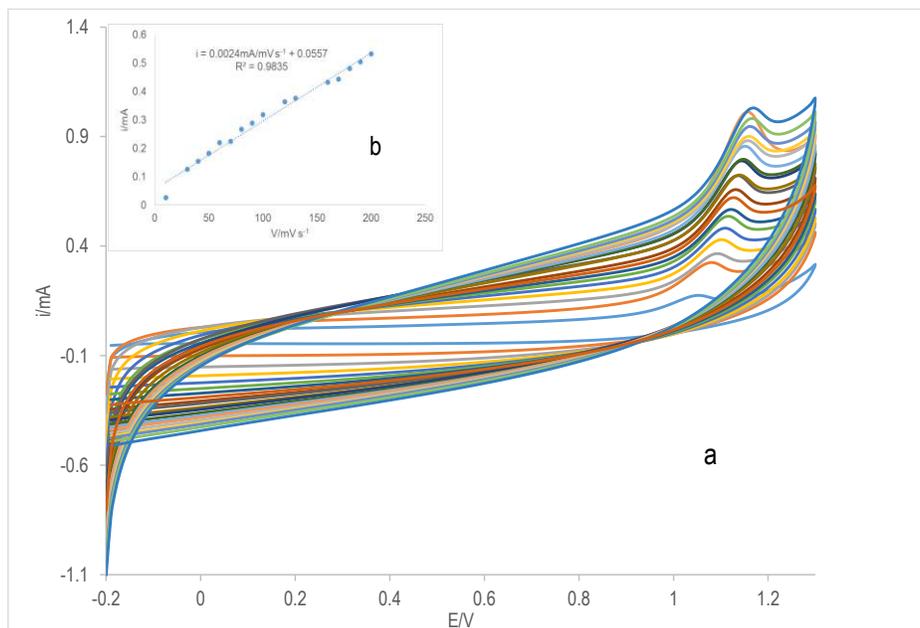


Figura 23. a) Voltamperogramas cíclicos obtenidos utilizando un intervalo de velocidades de barrido de 0.010 a 0.020 $V s^{-1}$, vs Ag/AgCl, b) ajuste lineal al graficar la máxima intensidad de corriente anódica en función de la velocidad de barrido.

Para confirmar que el proceso se rige por adsorción se graficó también el logaritmo de la velocidad de barrido $V s^{-1}$ vs el logaritmo de la máxima intensidad de corriente anódica i (Figura 24) y del ajuste

lineal se obtuvo una pendiente con valor 0.9132, por lo que se confirma que el proceso se rige mediante adsorción.

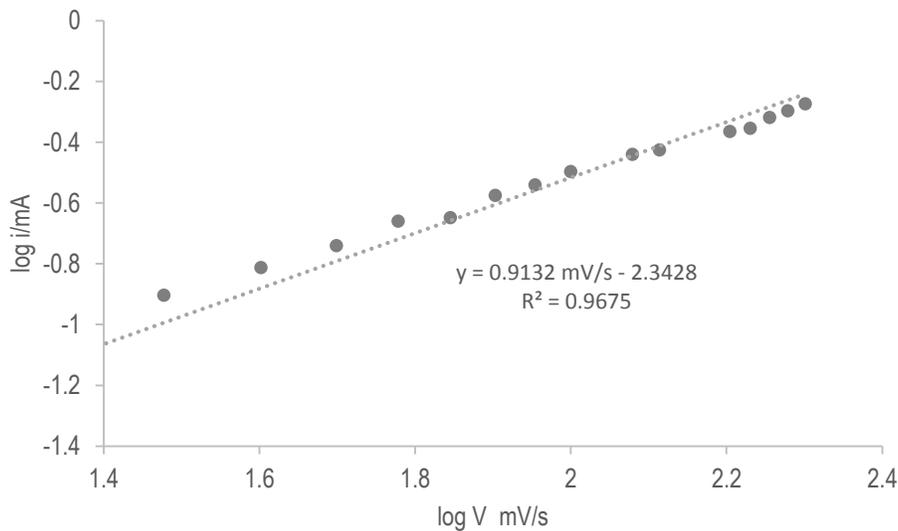


Figura 24. Ajuste lineal al graficar $\log V$ vs $\log i$.

Debido a que el ajuste lineal mostró que el proceso se rige por adsorción, se realizó un ajuste no lineal a través del software Origin® para calcular el número de electrones que se transfiere durante la oxidación del ibuprofeno. Para realizar la simulación a través del ajuste no lineal se ocupó la siguiente ecuación⁶⁶:

$$i = \frac{n^2 F^2}{RT} \frac{\nu A \tau_0^* (b_0/b_R) \exp[(nF/RT)(E-E'^0)]}{\{1+(b_0/b_R) \exp[(nF/RT)(E-E'^0)]\}^2} \quad \text{Ecuación 21.}$$

En donde:

τ_0 = Superficie recubierta

$b_0 = \exp(-\Delta G_{\text{ads}, O}^\circ)$

$b_R = \exp(-\Delta G_{\text{ads}, R}^\circ)$

El potencial y corriente de pico son:

$$E_p = E^o - \left(\frac{RT}{nF}\right) \ln\left(\frac{b_0}{b_R}\right)$$

$$i_{p=} = \frac{n^2 F^2}{4RT} \nu A \tau_0$$

Posteriormente se realiza una sustitución quedando la siguiente expresión:

$$i = \frac{4i_p (b_o/b_r) \exp[(nF/RT)(E-E^o)]}{\{1 + (b_o/b_r) \exp[(nF/RT)(E - E^o)]\}} \quad \text{Ecuación 22.}$$

Que al parametrizar se convierte en:

$$i = \frac{P_1 P_2 \exp[P_3(E-P_4)]}{\{1 + P_2 \exp[P_3(E-P_4)]\}^2} \quad \text{Ecuación 23.}$$

Donde:

$$P_1 = 4i_p$$

$$P_2 = b_o/b_r$$

$$P_3 = nF/RT$$

$$P_4 = E^o$$

El ajuste no lineal se realizó de la siguiente manera: de los voltamperogramas obtenidos al realizar el estudio de velocidad de barrido se graficaron los datos del pico de oxidación utilizando Origin®. Usando la ecuación parametrizada se realiza el ajuste no lineal proponiendo diferentes valores a los parámetros P_1 , P_2 , P_3 y P_4 hasta obtener un ajuste de la curva teórica y la curva experimental estadísticamente equivalente. Con los valores de los parámetros obtenidos mediante el ajuste se obtienen las variables electroquímicas deseadas.

Se graficó el voltamperograma experimental correspondiente a la velocidad de barrido de 0.010 V s^{-1} y el obtenido en la simulación (Figura 25). En la tabla XIII se muestran los parámetros obtenidos de la simulación.

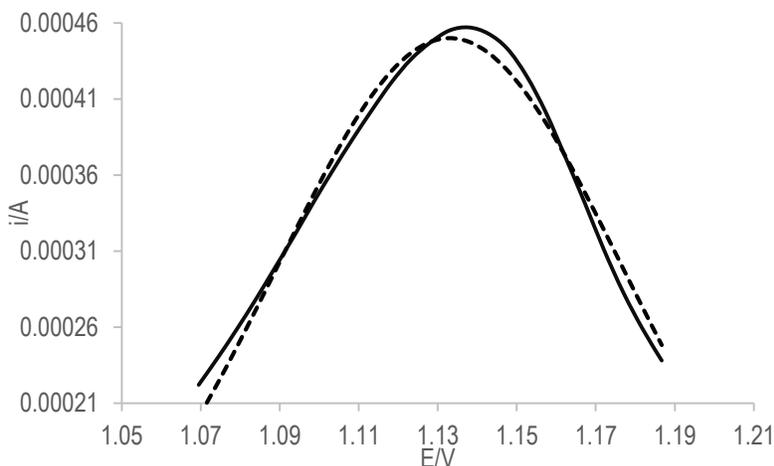


Figura 25. (—) Voltamperograma cíclico experimental. Ventana de potencial -0.2 a 1.2 V vs Ag/AgCl. Velocidad de barrido 0.010 V s⁻¹. Solución 1 mM de ibuprofenato sódico en 0.5 M de buffer de fosfatos a pH 7.02 en 0.5 M de Na₂SO₄. (---) Voltamperograma cíclico obtenido a través de la simulación.

Tabla XIII. Parámetros obtenidos a través de realizar el ajuste no lineal

Parámetro	Valor
P ₁	0.0018
P ₂	0.00018
P ₃	30.21467
P ₄	0.84766

A partir del parámetro P₃ es posible calcular el número de electrones. Cuando se realizó el despeje correspondiente se obtuvo un valor de n=1.

7.2.4.4 Uso de la VDP para la cuantificación de ibuprofeno

La VC nos permitió conocer el comportamiento electroquímico del ibuprofeno; sin embargo es la VDP la técnica con la cual se pretende realizar la cuantificación de ibuprofeno, ya que existe una relación lineal entre la máxima intensidad de corriente generada y el analito de interés en la solución.

Se aplicaron 10 barridos de forma consecutiva en una ventana de potencial de 0.5 a 1.2 V y se observó que la señal analítica va disminuyendo (Figura 26). Esto es debido a la adsorción que se da sobre la superficie del electrodo teniendo como consecuencia que la superficie del electrodo se va pasivando, por lo que es necesario realizar los experimentos puliendo el electrodo entre cada medición.

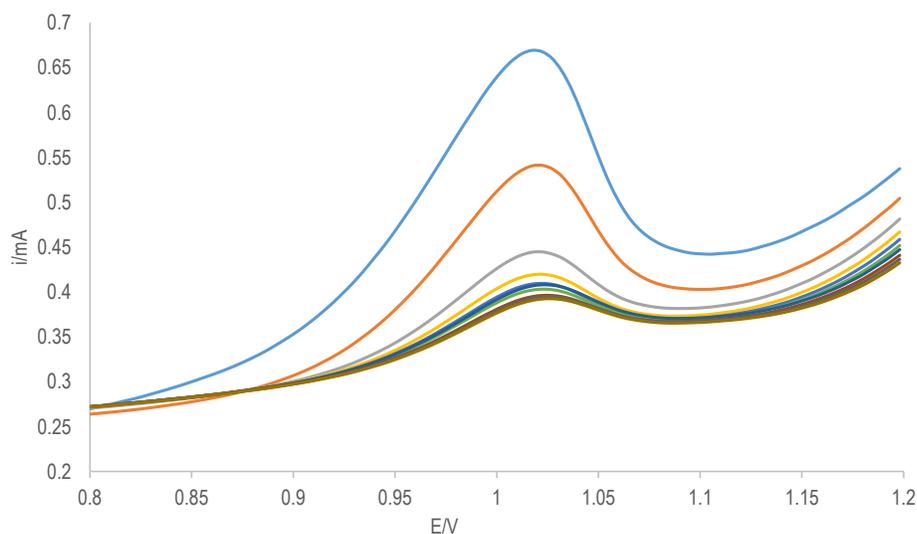


Figura 26. VDP ventana de potencial de 0.5 a 1.2 V vs Ag/AgCl, velocidad de barrido 0.012 V s^{-1} , se utilizó una solución 1 mM de ibuprofenato sódico en un buffer 0.5 M de fosfatos a pH 7.02 en Na_2SO_4 0.5 M como electrolito soporte.

7.2.4.5 Repetibilidad de la señal analítica

Para mejorar la repetibilidad de la señal analítica se probaron diversas formas de pulido, la primera consistió en pulir la superficie en forma de “ochos” entre cada medición, primero sobre papel abrasivo 1200 y posteriormente en alúmina para lograr el acabado de espejo. Sin embargo, al realizar las mediciones utilizando la VDP bajo las condiciones descritas en la metodología, se obtuvo un valor de 18.35% para el porcentaje de error relativo, el cual es muy alto, pues para considerar que la señal sea repetible es necesario que el error sea menor al 10%. Posteriormente se ideó otra estrategia la cual consiste en colocar el electrodo en metanol, con la finalidad de solubilizar el producto adsorbido sobre la superficie del electrodo y llevarlo al ultrasonido por dos minutos, sin embargo el porcentaje de error relativo continua siendo de más de 10%.

7.2.5 Conclusiones

Se demostró que a las condiciones experimentales se logra la oxidación del ibuprofeno sobre el electrodo de barra de grafito. La caracterización electroquímica del sistema permitió establecer que el proceso de oxidación de ibuprofeno es irreversible y está regido por la adsorción, por lo que fue necesario pulir la superficie entre cada medición utilizando la VDP. Sin embargo, con las estrategias propuestas no fue posible controlar la repetibilidad del método al aplicarlo para la cuantificación de

ibuprofeno, lo que lleva a errores muy grandes por lo que se descartó el uso de este electrodo para la cuantificación del fármaco.

7.3 Desarrollo de una metodología voltamperométrica utilizando un electrodo composite PC-NTCMP

7.3.1 Reactivos y soluciones

- Polvo de grafito (Fluka, 99.0%)
- Aceite mineral (Sigma-Aldrich, $d = 0.862 \text{ mg mL}^{-1}$)
- Nanotubos de carbono multipared (Sigma-Aldrich, $0.5 \times 6-9 \text{ nm} \times 5 \text{ } \mu\text{m} > 95\%$)
- Nitrato de sodio (Sigma-Aldrich, 99.0%)
- Sal sódica de ibuprofeno (Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich, 98%)
- Ácido nítrico (Sigma-Aldrich, 70%)
- Fosfato de sodio monobásico (Sigma-Aldrich 99.0%)
- Fosfato de sodio dibásico (Sigma-Aldrich)
- Sulfato de sodio (Sigma-Aldrich 99.0%)
- Cloruro de potasio (Sigma-Aldrich, 99.0)
- Ácido sulfúrico (Sigma-Aldrich, 98.0%)
- Benzoato de sodio (Fluka, 99.0%)
- Oxalato de amonio (J.T. Baker, 99.6%)
- Acetato de sodio (Baker Analyzed, 99.6%)
- Cloruro de sodio (J. T. Baker, 99.0%)
- Glicina (Sigma-Aldrich, >98.5%)
- Nitrito de sodio (Sigma-Aldrich, 97.0%)
- Manitol (Sigma-Aldrich, 98%)
- Glucosa (Sigma-Aldrich 99.5%)
- Povidona (Sigma-Aldrich, USP)
- Polietilenglicol (Sigma-Aldrich)
- Óxido de silicio (Sigma-Aldrich)
- Lactosa (Sigma-Aldrich)
- Ácido ascórbico
- Sorbitol (Sigma-Aldrich, 99.5%)
- Sacarosa

- Celulosa microcristalina
- Tabletas de ibuprofeno (200, 400 mg)
- Suspensión de ibuprofeno (40mg mL⁻¹)
- Metanol (Sigma-Aldrich, grado HPLC)
- Fenoftaleína (Fluka, 99 %)

7.3.2 Materiales y equipo

- Potenciostato EPSILON-BASi
- Potenciostato AUTOLAB (Software GEPS)
- Potenciómetro pH/ion meter 450
- Electrodo de referencia Ag/AgCl con capilar de Luggin
- Contraelectrodo barra de grafito 6mm=∅ (Sigma-Aldrich 99.99%, L 150 mm)
- Parrilla de agitación
- Agitador magnético

7.3.3 Metodología Experimental

Las soluciones utilizadas para los experimentos fueron preparadas utilizando agua desionizada a 18.2 MΩ y se burbujearon con nitrógeno por un minuto por cada mL de solución.

Las soluciones fueron preparadas el mismo día de su utilización.

7.3.3.1 Construcción del electrodo composite PC-NTCMP

Como electrodo de trabajo se utilizó un *composite* que consiste en un electrodo de pasta de carbono con nanotubos de carbono multipared (NTCMP). El electrodo se construyó de la siguiente manera: se preparó una mezcla de polvo de grafito (70%) con NTCMP (30%), se homogenizaron y posteriormente se les añadió la cantidad necesaria de aceite mineral para lograr la consistencia pastosa.

Con la pasta se rellenó el soporte del electrodo (tubo de plástico 2.5 cm de longitud) y se colocó un contacto de cobre, el cual se gira cada vez que la superficie se renueva. En la Figura 27 se muestra el electrodo construido.



Figura 27. Electrodo *composite* PC-NTCMP. Se empleó una proporción de 70% de polvo de grafito y 30% de NTCMP.

El sistema voltamperométrico se completó utilizando un contraelectrodo de barra de grafito y un electrodo de referencia de Ag/AgCl con un capilar de Luggin.

7.3.3.2 Comportamiento electroquímico del ibuprofeno

Se utilizó VC para conocer el comportamiento redox del ibuprofeno. Para ello se utilizó como electrodo de trabajo el electrodo *composite*, en una solución 1 mM de ibuprofenato sódico tamponada con un buffer de fosfatos y Na_2SO_4 como electrolito soporte.

El voltamperograma cíclico se obtuvo de la siguiente forma: el barrido se realizó en sentido anódico en una ventana de potencial de -0.2 a 1.6 V vs Ag/AgCl utilizando una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} .

Una vez establecido el potencial de oxidación se llevó a cabo el estudio de velocidad de barrido, en donde se utilizó un intervalo de velocidades de 0.010 a 0.14 V s^{-1} , en una ventana de potencial de -0.2 a 1.6 V utilizando una solución 1 mM de ibuprofeno sódico en un buffer de fosfatos 0.5 M a un valor de pH 7.02 y sulfato de sodio 0.5 M como electrolito soporte. Una vez que se obtuvieron los voltamperogramas se graficó la máxima intensidad de corriente anódica en función de la velocidad de barrido, posteriormente se realizó un ajuste lineal para conocer si la transferencia de masa hacia la interface del electrodo está regido por adsorción o difusión o si es un proceso mixto.

7.3.3.3 Comparación de un EPC-NTCMP activándolo electroquímicamente y sin aplicar este tratamiento.

Se realizó una comparación de la respuesta obtenida entre un electrodo *composite* aplicando previamente el tratamiento electroquímico descrito en la sección 6.3.4 y el electrodo sin dicho tratamiento. Con los electrodos se realizó la VDP utilizando una solución 3.96×10^{-4} M de ibuprofenato de sodio y se comparó la respuesta obtenida con ambos electrodos.

7.3.3.4 Optimización hacia la máxima intensidad de corriente anódica

Usando el método de Simplex Modificado se optimizaron los parámetros propios de la VDP: ancho de pulso, paso del potencial, amplitud del pulso y período del pulso, buscando la mayor intensidad de corriente anódica. En donde se utilizaron fronteras que permitieran establecer una velocidad de barrido entre 0.05 - 0.200 V s⁻¹.

Para la optimización se utilizó una solución 3.96×10^{-4} M de ibuprofenato de sodio, en Na₂SO₄ como electrolito soporte y en un buffer de fosfatos, ambos en una concentración 0.5 M.

Las VDP se efectuaron por triplicado, para evitar problemas de repetibilidad y a través de alimentar el software MultiSimplex© con la respuesta de los experimentos propuestos y realizados, se optimizó hasta alcanzar la mayor intensidad de corriente anódica.

7.3.3.5 Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP

Se probaron diversas mezclas variando la cantidad de polvo de grafito y NTCMP (tabla XIV) para obtener una mejor señal analítica.

Tabla XIV. Porciones de grafito y NTCMP utilizadas para realizar las mezclas del electrodo *composite*.

Porción de polvo de grafito (%)	Porción de nanotubos de carbono multipared (%)
50	50
60	40
70	30
80	30
90	10

Posteriormente con cada electrodo de trabajo construido se realizaron curvas de calibrado para obtener la sensibilidad, la prueba se realizó renovando la superficie entre cada medición y sin renovar buscando una mejora en la sensibilidad.

7.3.3.6 Repetibilidad

Para este experimento se utilizó una concentración fija de 3.96×10^{-4} M de ibuprofenato sódico. Posteriormente se realizaron las VDPs, en donde entre cada medición se renovó la superficie del electrodo como se describe a continuación: el contacto de cobre se giró para tener un sobresaliente fino de la pasta (una oblea), la cual se cortó con una navaja, para posteriormente presionar el electrodo sobre papel y dejar la superficie homogénea.

Se registró la respuesta obtenida en cada medición y se realizó la estadística necesaria para calcular el porcentaje de error relativo.

7.3.3.7 Análisis de interferentes

Para este experimento se utilizaron algunos iones posibles de encontrar en agua y algunos excipientes utilizados en las muestras farmacéuticas.

Se fijó una concentración 3.96×10^{-4} M de ibuprofenato sódico en un buffer de fosfatos 0.5 M en un valor de pH 7.02 M y Na_2SO_4 0.5 M. Se utilizó la VDP para medir la máxima intensidad de corriente anódica obtenida.

Posteriormente se midió una solución que contenía al ibuprofenato y al ion interferente en la misma concentración, se realizó la VDP y se registró la lectura.

Este mismo procedimiento se repitió al añadir a la solución fija del ibuprofenato una concentración 10 y 100 veces mayor del ion interferente.

Para calcular el porcentaje de interferencia, se restó la máxima intensidad de corriente anódica obtenida del ibuprofenato, a la señal obtenida con el interferente y el valor se multiplicó por 100, para expresar el porcentaje de interferencia.

7.3.3.8 Análisis en muestras reales

La preparación de la muestras se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se tomaron tabletas de 200 mg las cuales se pulverizaron, se disolvió el polvo en el buffer de fosfatos 0.5 M y el Na_2SO_4 0.5 M y para quitar la parte no soluble se filtró al vacío.

El filtrado obtenido se llevó a un aforo de 50 mL y se tomó una alícuota para obtener una concentración conocida.

Posteriormente se realizaron las mediciones de la siguiente forma: se midió la señal obtenida con el blanco, la señal proporcionada por la muestra y se añadieron diferentes cantidades de un estándar, el cálculo de la concentración se efectuó a través del método de adición patrón.

7.3.4 Resultados

7.3.4.1 Comportamiento electroquímico del Ibuprofeno

A través de la VC fue posible conocer el comportamiento redox del ibuprofeno utilizando el electrodo *composite* de PC-NTCMP. La voltamperometría se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: ventana de potencial de -0.2 a 1.6 V vs Ag/AgCl, velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . La VC se realizó para la solución utilizada como blanco, la cual es un buffer de fosfatos 0.5 M a pH 7.02 y el Na_2SO_4 0.5 M como electrolito soporte para comprobar que bajo las condiciones de la VC no presenta electroactividad (Figura 28 a). Posteriormente se realiza VC ahora para el sistema conteniendo ibuprofenato sódico en una concentración $1 \times 10^{-3} \text{ M}$; el barrido se llevó a cabo en sentido anódico y se observa en 1.35 V el pico de oxidación asociado al ibuprofeno (Figura 28 b), al invertir el sentido del barrido ningún pico de reducción se aprecia, por lo cual al igual que en el electrodo de barra de grafito, la oxidación del ibuprofeno corresponde a un proceso irreversible.

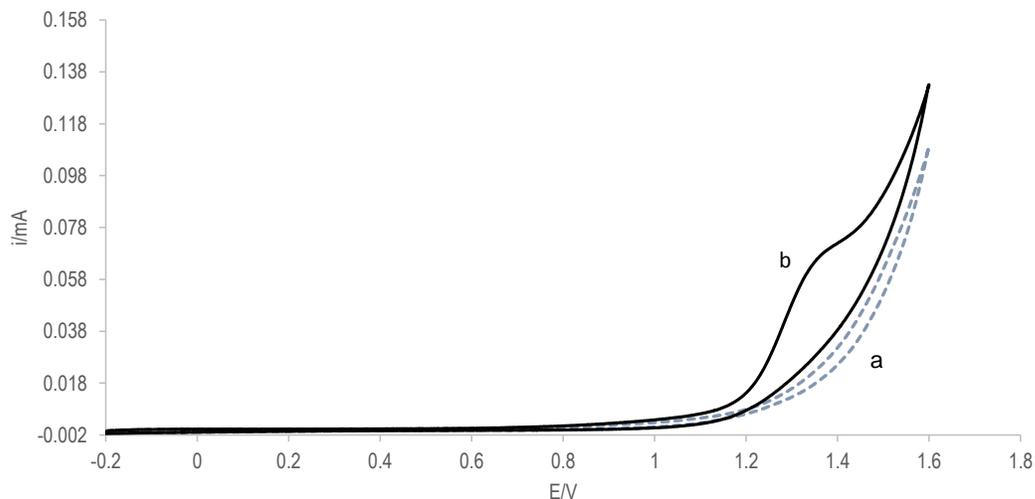


Figura 28. a) Voltamperograma cíclico para el sistema 0.5 M de Na_2SO_4 , 0.5 M de buffer de fosfatos, no se observan procesos redox asociados al electrolito soporte, b) voltamperograma cíclico para el sistema con ibuprofeno, se utilizó una ventana de potencial de -0.2 a 1.6 V a una velocidad de barrido de 0.05 V s^{-1} . El barrido se realizó en sentido anódico.

7.3.4.2 Estudio electroquímico del ibuprofeno

Utilizando el electrodo *composite* PC-NTCMP, se efectuó el estudio de la velocidad de barrido, con la finalidad de conocer si el proceso se rige mediante adsorción, difusión o si llegara a existir un proceso mixto. Se utilizó un intervalo de velocidades de barrido de 0.010 a 0.14 V s^{-1} y cada voltamperograma obtenido fue graficado para determinar el valor de máxima intensidad de corriente anódica (Figura 29 a) y posteriormente realizar el ajuste lineal al graficar dicho valor en función de la raíz cuadrada de la velocidad de barrido. El valor obtenido del coeficiente de correlación fue de 0.9995 (Figura 29 b), por lo que de acuerdo a lo establecido por Randles-Sevcik el proceso se rige por difusión; además es posible observar que a la forma del pico de oxidación utilizando el *composite* PC-NTCMP es diferente a los obtenidos con el electrodo de barra de grafito. Esta diferencia se debe al efecto catalítico que proporciona la presencia de los NTCMP en el electrodo de trabajo.

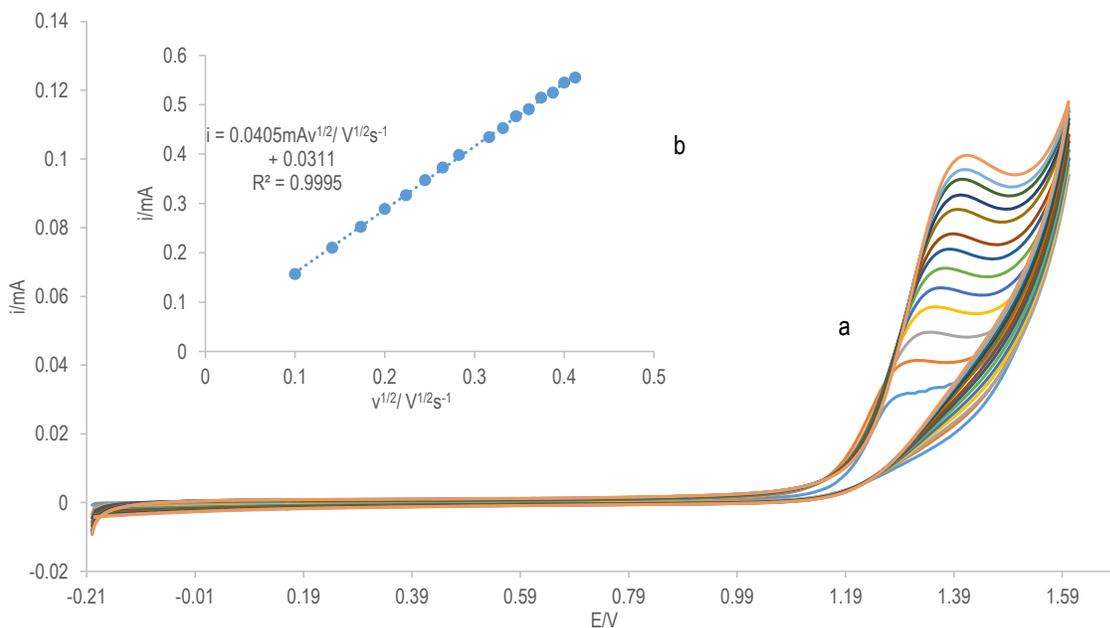


Figura 29. a) Voltamperogramas obtenidos a diferentes velocidades de barrido. b) Ajuste lineal al graficar la máxima intensidad de corriente anódica en función de la raíz cuadrada de la velocidad de barrido.

7.3.4.3 Influencia del pH sobre la señal analítica

Para la cuantificación del ibuprofeno se utiliza la técnica de VDP por lo que es necesario saber si el pH tiene influencia sobre la respuesta generada al aplicar el barrido de potencial.

El intervalo de pH estudiado fue de 5 a 12; entre los valores de 5 y 6 el experimento no se realizó satisfactoriamente pues el ibuprofeno no se encontró totalmente soluble. Para valores de 8 a 12, se obtuvo una mayor intensidad de corriente anódica generada; sin embargo, el pico de oxidación se ensanchó demasiado y el valor del potencial de oxidación se recorrió a potenciales anódicos muy cercanos al muro, lo cual no es recomendable, así que se decidió desarrollar la metodología voltamperométrica en pH 7 ya que es un valor que se impone fácilmente.

7.3.4.4 Comparación de la señal analítica obtenida entre un electrodo composite PC-NTCM con pretratamiento electroquímico y sin él.

Como se hizo mención en la sección del electrodo selectivo a iones Ppy-Ibuprofenato, el aplicar un pretratamiento electroquímico permite una superficie más homogénea por lo cual la señal es más repetible, asimismo, sobre la superficie de los electrodos se forman grupos funcionales que al interactuar con la molécula de interés permite una mayor respuesta. Por lo que se decidió comparar

la respuesta obtenida entre un electrodo *composite* PC-NTCMP al que previamente se le aplicó el tratamiento vs un electrodo sin dicho pretratamiento. En la Figura 30 se observan los resultados obtenidos, en donde podemos percatarnos que, a diferencia de lo esperado, la mejor respuesta se obtiene al utilizar el *composite* al que no se le realizó ningún pretratamiento. Esto se puede deber o se asocia a que la molécula de ibuprofeno no es afín a los sitios generados sobre la superficie del electrodo, por lo que se descartó la idea de realizar algún tratamiento.

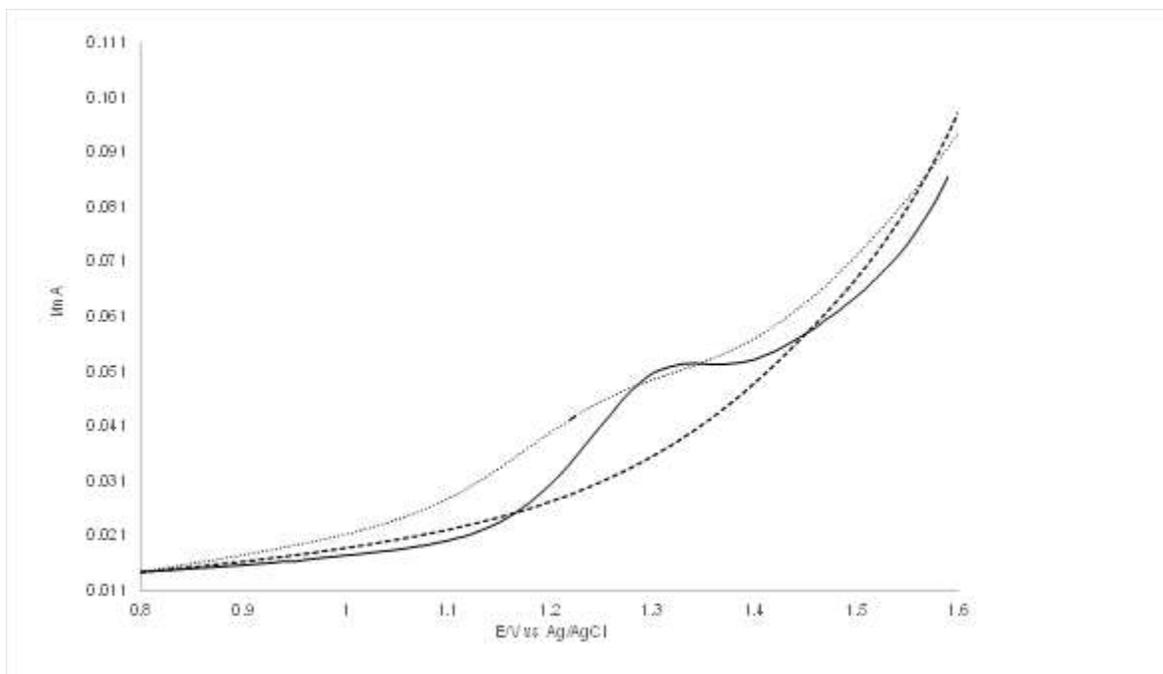


Figura 30. Voltamperogramas obtenidos a través de la VDP, (---) blanco, (.....) electrodo *composite* PC-NTCMP realizando un pretratamiento electroquímico, (—) electrodo *composite* sin el pretratamiento establecido. Se utilizó una ventana de potencial de -0.2 a 1.6 V. se utilizó una solución 3.96×10^{-4} M de ibuprofenato de sodio.

7.3.4.5 Optimización de los parámetros de la VDP hacia la obtención de la máxima intensidad de corriente anódica

La optimización de los parámetros de la VDP se efectuó con la finalidad de obtener una mayor intensidad de corriente anódica en la oxidación del ibuprofeno y por ende en una mejora de los parámetros analíticos.

Los experimentos propuestos por el MultiSimplex© se realizaron a una concentración fija de ibuprofenato sódico (3.96×10^{-4} M), cada experimento propuesto se realizó por triplicado y se obtuvo la mayor intensidad de corriente anódica con los parámetros mostrados en la tabla XV.

Tabla XV. Parámetros óptimos a través del MultiSimplex© para la VDP.

Parámetro	Valor
Paso del potencial (V)	0.015
Ancho del pulso (s)	0.072
Período del pulso (s)	0.095
Amplitud del pulso (V)	0.084

Con la optimización se obtuvo una velocidad de barrido de 0.15 V s^{-1} , la cual es una velocidad de barrido elevada; sin embargo el pico de oxidación asociado al ibuprofeno se define bien, pero con la finalidad de lograr una mayor respuesta se procedió a una optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP para la construcción del *composite*.

7.3.4.6 Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP

Se construyeron diversos electrodos de trabajo variando las proporciones de polvo de grafito y NTCMP. Al variar estas cantidades, la cantidad de nujol adicionada también se vio afectada. En la tabla XVI se muestran las proporciones utilizadas así como los parámetros analíticos encontrados con cada electrodo.

Al realizar mediciones continuas utilizando la VDP el electrodo mostró pasivación, por lo cual se realizaron mediciones consecutivas renovando el electrodo entre cada adición del estándar de ibuprofeno. Como se observa en la tabla, la mayor sensibilidad se alcanza con el electrodo con composición 10% de NTCMP y 90% de polvo de grafito. Estos resultados se deben a que se necesita una cantidad mayor del aceite mineral para lograr la consistencia pastosa, por lo que la presencia del aglomerante afecta también la respuesta, ya que se obtienen electrodos más resistivos.

Tabla XVI. Optimización de la mezcla polvo de grafito-NTCMP.

	Porción (%NTCMP/polvo de grafito)	Sensibilidad (mA/mol L ⁻¹)	LOD (M)	LOQ (M)	Intervalo de linealidad (M)
Renovando la superficie entre medición EPC	30-70	127.01	2.25x10 ⁻⁵	7.50x10 ⁻⁵	7.50x10 ⁻⁵ - 2.42x10 ⁻⁴
	10-90	385.98	1.18x10⁻⁵	3.94x10⁻⁵	3.94x10⁻⁵- 1.03x10⁻⁴
		59.353	1.08x10 ⁻⁴	1.89x10 ⁻⁴	1.89x10 ⁻⁴ - 2.42x10 ⁻⁴
Sin renovar la superficie	30-70	62.204	1.09x10 ⁻⁵	3.64x10 ⁻⁵	3.64x10 ⁻⁵ - 2.42x10 ⁻⁴
	40-60	36.747	4.70x10 ⁻⁵	1.56x10 ⁻⁴	1.56x10 ⁻⁴ - 2.42x10 ⁻⁴
	20-80	132.03	7.69x10 ⁻⁶	2.56x10 ⁻⁵	2.56x10 ⁻⁵ - 2.42x10 ⁻⁴
	10-90	216.17	1.21x10 ⁻⁵	4.04x10 ⁻⁵	4.04x10 ⁻⁵

14.7 Estudio de la repetibilidad de la señal analítica

Se realizó una prueba de repetibilidad considerando la renovación del electrodo previo a cada medición, en donde se fija una concentración de ibuprofenato de sodio 3.96×10^{-4} M. Se realizaron ocho mediciones utilizando VDP y una vez obtenidos los voltamperogramas (Figura 29) se registró la máxima intensidad de corriente anódica para cada voltamperograma, posteriormente se calculó el valor promedio y la desviación estándar para estimar el porcentaje de error relativo, el cual fue de 5.35%, por lo que se considera que la señal obtenida es repetible.

7.3.4.7 Análisis de interferentes

En la tabla XVII se presentan los valores de interferencia expresados en porcentaje. Como interferentes se probaron algunos iones presentes en agua además algunos excipientes comunes en los fármacos. Se utilizaron concentraciones iguales del ibuprofenato y del interferente, así como 10 y 100 veces más concentradas. Algunos excipientes como la povidona, el polietilenglicol, el óxido de silicio y la microcelulosa, se analizaron utilizando su valor de solubilidad en agua y se comprobó que no presentan actividad redox en el valor de potencial de oxidación del ibuprofeno.

Los interferentes RedOx fueron los analitos que presentaron actividad al mismo potencial de oxidación de nuestro analito de interés. En el caso del ácido ascórbico el potencial de oxidación es menor, sin embargo, ejerce efecto sobre la señal del ibuprofeno pues el potencial de oxidación es desplazado hacia el muro.

Para el caso de las moléculas orgánicas con valores altos de porcentaje de interferencia, esta puede deberse a la afinidad que tienen para adsorberse sobre la superficie del electrodo; para los iones la interferencia puede relacionarse con un aumento de la conductividad.

Tabla XVII. Porcentaje de interferencia para algunos iones y excipientes.

Interferente/ [M]	3.96×10^{-4}	3.96×10^{-3}	3.96×10^{-2}
Acetato	21.31	22.20	-10.98
Nitrato	13.71	-2.23	23.84
Nitrito	NC	NC	NC
Oxalato	NC	NC	NC
Benzoato	-18.64	-20.62	-22.62
Ácido Ascórbico	NC	NC	NC
Lactosa	14.62	10.14	14.02
Sorbitol	3.28	7.46	7.76
Sacarosa	-0.59	-11.04	-12.83
Manitol	-23.88	-8.35	-3.58

NC: no es posible realizar la cuantificación.

7.3.4.8 Análisis en muestras reales

Debido a los resultados satisfactorios obtenidos se utilizó la metodología voltamperométrica desarrollada para realizar la cuantificación en muestras reales, utilizando tabletas de ibuprofeno comerciales de 200 mg. En la tabla XVIII se muestran los resultados obtenidos con la metodología propuesta y los obtenidos a través de la metodología establecida por la farmacopea Europea¹⁰. Para comprobar que no exista diferencia significativa entre ambos métodos se realizó una prueba estadística *t* de student asumiendo que son de varianzas semejantes.

También se realizó la prueba *F* de Fisher con la finalidad de comprobar que no existan diferencias significativas entre las varianzas.

Tabla XVIII. Resultados obtenidos con el electrodo *composite* PC-NTCMP y con la metodología oficial.

Muestra	mg obtenidos con el <i>composite</i> PC-NTCM	mg obtenidos con la metodología oficial	t_{exp}	t_{crit}	F_{exp}	F_{crit}
1	0.1878	0.1850	0.019	2.78	0.093	39
2	0.1877	0.1854	1.73	2.78	0.046	39
3 (coloreada)	0.1770	0.1691	2.1	2.78	0.0077	39

En donde para $t_{crit} = n_1+n_2-2$ para obtener los grados de libertad, para la t_{exp} se calculó comparando el valor de dos medias.

Las muestras utilizadas fueron comprimidos de ibuprofeno de 200 mg, a pesar de ser de la mismo gramaje, algunas muestras mostraron incluso el doble de su peso en excipiente. Al leer los marbetes de los fármacos se observó también que algunos utilizan más de cinco sustancias como excipientes como: lactosa, sorbitol, microcelulosa cristalina, lacas, colorantes, almidón, manitol, sacarosa entre otros.

7.4.5 Conclusiones

Se logró construir un electrodo *composite* a base de nanotubos de carbono y polvo de grafito, optimizando las proporciones necesarias para lograr una cuantificación confiable de ibuprofeno. Mediante la caracterización electroquímica se pudo establecer que el perfil del electrodo *composite* es diferente al observado con el electrodo de grafito, pues en este caso el proceso de oxidación de ibuprofeno se rige por la difusión de la especie hacia la superficie del electrodo y es irreversible.

A diferencia de lo observado para el electrodo de grafito, en este caso se lograron obtener parámetros analíticos confiables que permitieron la cuantificación de ibuprofeno mediante adición patrón para eliminar el posible efecto interferente.

Mediante la comparación de la metodología propuesta con la aceptada en la Farmacopea Europea, se puede establecer estadísticamente que el electrodo *composite* propuesto representa una

alternativa viable para la cuantificación rápida, precisa y exacta de ibuprofeno en preparados farmacéuticos.

8. Conclusiones generales

Considerando todo el trabajo experimental, los resultados, las discusiones y las conclusiones de cada parte, se puede concluir en esta tesis lo siguiente:

El electrodo de segundo tipo fue la estrategia potenciométrica que funcionó para la cuantificación confiable de ibuprofeno, y representa una alternativa significativa con respecto a otras estrategias potenciométricas reportadas en la literatura al ser un electrodo sencillo en su uso, fácil de construir, y que no utiliza reactivos y aditivos tóxicos.

En el caso del electrodo a base de polipirrol, se pudieron establecer estrategias para su electrosíntesis sobre un electrodo de grafito, sin embargo, a pesar de que este material es capaz de sensar al ion ibuprofenato en solución, la cuantificación no resulta confiable dados los problemas en la repetibilidad y reproducibilidad. Más investigación debe realizarse sobre este sistema para establecer las razones de este comportamiento y en su caso poder resolverlo y proponer a este electrodo potenciométrico como una alternativa viable para la cuantificación del ibuprofeno.

En cuanto a las estrategias voltamperométricas, con los resultados obtenidos queda claro que el uso del electrodo *composite* con NTCMP es la alternativa más viable para la cuantificación del ibuprofeno. Con el electrodo *composite* se logró establecer una metodología que reportó resultados estadísticamente equivalentes a los obtenidos con la metodología aceptada por la Farmacopea Europea. Quedó demostrado también, que las características electroquímicas del sistema son muy diferentes a las que se encontraron para el uso de un electrodo de barra de grafito, con el que no fue posible lograr establecer una metodología cuantitativa por problemas en la repetibilidad.

9. Perspectivas

Trabajar con una molécula como el ibuprofeno no fue tarea fácil, para el caso de los sensores potenciométricos existen diversos reportes, en donde obtienen parámetros analíticos competitivos, sin embargo en este trabajo nos enfrentamos a diversos retos, por lo cual se plantean diversas perspectivas para lograr mejores resultados.

En el caso del electrodo de segundo tipo, es indispensable realizar un análisis de difracción de rayos X para conocer como se está coordinando la plata con el ibuprofenato para lograr el complejo, podría también cambiarse el electrolito soporte para ver si se logra un intervalo de linealidad más amplio y lograr límites de detección más bajos.

Para la membrana de Ppy-Ibuprofenato surgen diversas dudas, pues al realizar el crecimiento de la película y la optimización los resultados eran los esperados, sin embargo, debemos realizar un estudio más a fondo sobre la morfología y características de la película de Ppy dopada con los iones ibuprofenato, ya que no se sabe que es lo que está ocasionando que la membrana no se pueda utilizar. Se podría realizar también un estudio del electrolito soporte, ya que puede ser que, como en el caso de la barra de grafito utilizada en la voltamperometría este tenga cierto efecto al dopar la membrana.

También se podrían realizar otros pretratamientos electroquímicos que permitan una membrana más reproducible.

El sistema en donde se presentaron la mayor cantidad de contratiempos fue en la barra de grafito para la metodología voltamperométrica, conociendo el sistema ahora, se podría plantear realizar microscopia electrónica de barrido para conocer cómo cambia la morfología de la superficie de trabajo al realizar el pretratamiento electroquímico y realizar el barrido utilizando la VDP para saber porque cambia la señal a comparación de un electrodo sin tratar, también utilizando dichas técnicas se podría conocer que es lo que se adsorbe sobre la superficie del electrodo. Es de importancia plantear una metodología que permita obtener una señal repetible para continuar con el desarrollo de la voltamperometría.

Para el electrodo de barra de grafito es necesario también modificar la construcción del electrodo, pues en ocasiones se llegaban a distinguir tres o incluso cuatro señales de oxidación, y al realizar el barrido sobre el blanco no se observaba ninguna, por lo que no podría estar asociado a una impureza sobre la superficie de trabajo; para identificar las ondas asociadas a los productos de oxidación de ibuprofeno se podría hacer una análisis simultaneo con técnicas espectroscópicas.

En el caso del electrodo *composite* se obtuvieron los mejores resultados, sin embargo es necesario conocer porque a pesar de ser un proceso regido por difusión, el electrodo se pasiva y sobretodo tener claro un mecanismo de oxidación de la molécula de ibuprofeno, así como el conocer porque el sulfato de sodio es el electrolito ideal, como también saber porque a pesar de controlar la reproducibilidad e imponer fuerza iónica parece ser que todos los iones interfieren.

Es importante mencionar que también se realizaron estudios de voltamperometría de onda cuadrada utilizando la barra de grafito como electrodo indicador y voltamperometría de redisolución anódica utilizando el alambre de plata como electrodo de trabajo en donde no se obtuvieron los resultados esperados, por lo que también se sugiere controlar al sistema o realizar los experimentos con las variables que permitieron llevar a cabo la cuantificación.

La cuantificación de ibuprofeno podría llevarse a cabo también modificando la geometría de los electrodos o bien podría probarse utilizando un electrodo de disco rotatorio, ya que cuando se realizaron algunas pruebas agitando la solución se obtuvieron señales bien definidas.

Como se observa, son diversas las dudas que deja esta tesis, y se necesita plantear estrategias que permitan afrontar los retos establecidos, trabajar con una molécula compleja como el ibuprofeno, siempre dejará más preguntas que respuestas, sin embargo se logró el objetivo, cuantificarlo en medio acuoso.

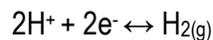
10. Anexos

Anexo A: Electroodos de Referencia

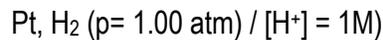
En la mayoría de los experimentos electroquímicos es indispensable que uno de los electrodos de la celda electroquímica mantenga un potencial constante. Este electrodo, denominado *electrodo de referencia* permite que se lleven a cabo las mediciones del electrodo de trabajo en las técnicas potenciométricas.

Los electrodos de referencia deben de cumplir con ciertas características: a) deben ser química y electroquímicamente reversibles (el potencial no debe cambiar con el tiempo y se rige por la ecuación de Nernst), b) el electrodo no debe ser polarizable cuando se aplique una corriente, el cambio debe ser mínimo y tiene que volver al valor original después de haber aplicado la corriente, c) el coeficiente térmico del potencial debe permanecer constante⁶⁷.

Diversos electrodos son utilizados como electrodos de referencia, uno de ellos es el electrodo estándar de hidrógeno (ESH), la semirreacción se representa de la siguiente manera:



El ánodo del electrodo de hidrógeno puede ser representando como:



Los componentes del electrodo de hidrógeno están en condiciones estándar, sin embargo no es fácil de manejarse, es por esta razón que es más usual utilizar electrodos secundarios de referencia, comúnmente el electrodo de Ag/AgCl o el de calomelanos⁶⁸.

El electrodo de plata-cloruro de plata consiste en un alambre de plata o una varilla que ha sido revestida con $\text{AgCl}_{(\text{s})}$, esta se encuentra inmersa en una solución de cloruro de actividad constante, que establece el potencial de la semicelda, la ecuación de Nernst para el electrodo Ag/AgCl es la siguiente:

$$E_{\text{Ag}/\text{AgCl}} = E_{\text{Ag}/\text{AgCl}}^{\circ} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{\text{AgCl}}}{a(\text{Ag})a(\text{Cl})} \quad \text{Ecuación A.1.}$$

Puesto que AgCl y Ag son sólidos, sus actividades son iguales a la unidad, por lo tanto el potencial de la semicelda está controlado por la actividad de los iones cloruro en solución que están en contacto con el electrodo:

$$E_{Ag/AgCl} = E_{Ag/AgCl}^0 - \frac{RT}{nF} \ln aCl^- \quad \text{Ecuación A.2.}$$

El elemento externo del electrodo Ag/AgCl está en contacto con una solución de concentración elevada de una sal soluble de cloruros, generalmente se utiliza KCl saturado⁶⁹.

Anexo B: Polipirrol y su mecanismo de polimerización

El Ppy se obtiene a través de la síntesis del monómero pirrol (Py), que consiste en un anillo de 5 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno; al ser una molécula orgánica la polimerización ocurre al producirse la oxidación del monómero. La primera vez que se sintetizó el Ppy por vía química fue en el año de 1916, oxidando el monómero de pirrol a través de la adición de peróxido de hidrógeno. Posteriormente en el año de 1968 Dall'Ollio⁷⁰ *et al.* sintetizaron el Ppy por primera vez por vía electroquímica utilizando una solución acuosa y ácido sulfúrico, para llevar depositar una capa de Ppy sobre un electrodo de platino. A partir de este crecimiento a través de la vía electroquímica, se han realizado más utilizando una gran variedad de sustratos y soluciones para llevar a cabo el depósito de películas de Ppy⁷⁰.

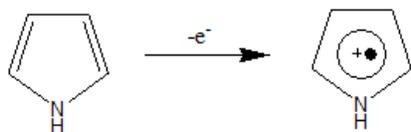
La película de Ppy que obtuvo Dall'Ollio³⁵⁻⁷⁰ en 1968 presentó un valor de conductividad de 8 S cm^{-1} , posteriormente en 1979 Díaz *et al.*⁴² preparó el polímero en medio acuoso y obtuvieron películas con una conductividad de 100 S cm^{-1} . Las películas de Ppy se obtienen de forma directa dopándolas en el curso de la síntesis, en donde se presentan dos procesos de forma paralela, la obtención del Ppy y la adición a la película de los contraiones.

La electropolimerización del pirrol se puede realizar a través de diversas formas: potencioestática, galvanostática, potenciodinámica y por pulsos; las propiedades mecánicas de las películas, morfología y comportamiento electroquímico dependerán de las condiciones de preparación, incluyendo la naturaleza del solvente, el pH del electrolito, la pureza y concentración inicial del monómero y de la sal utilizada para dopar la película³⁵.

Para comprender la electropolimerización del pirrol, se han propuesto diversos mecanismos, ya que las diferentes reacciones que integran el proceso se llevan a cabo a velocidades muy rápidas, además, la naturaleza no cristalina del monómero de pirrol y su insolubilidad en medio acuoso hace que el análisis físico y estructural resulte difícil de realizar.

De manera general, el mecanismo descrito por Diaz⁴² inicia con la transferencia de electrones seguida por diversas reacciones químicas y de transferencia de electrones.

La primer etapa del mecanismo implica la oxidación del monómero R en la superficie del electrodo para la formación del catión radical $R^{+\cdot}$ (Figura B.1).

Figura B.1. Formación del catión radical $R^{\bullet+}$

En la figura B.2 se pueden observar las formas de resonancia del catión.

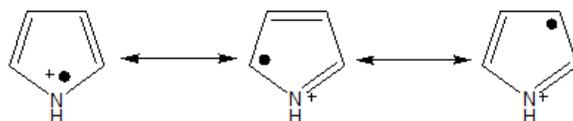


Figura B.2 Formas de resonancia del catión radical

Debido a que el monómero es oxidado a $R^{\bullet+}$ la reacción de transferencia de electrones se da con mayor rapidez que la difusión de R presente en la solución hacia la superficie del electrodo; lo que da como resultado que en el potencial aplicado los monómeros presentes se encuentren en la forma oxidada $R^{\bullet+}$, lo que conlleva a tener una elevada concentración de estos radicales y de acuerdo a su reactividad pueden presentar diferentes reacciones:

- Cuando $R^{\bullet+}$ es relativamente estable, puede difundir en la solución y reaccionar para formar productos solubles con bajo peso molecular.
- Cuando $R^{\bullet+}$ presenta inestabilidad, puede reaccionar rápidamente cerca del electrodo con el solvente o el anión presente para formar productos de bajo peso molecular.
- Entre estos dos extremos $R^{\bullet+}$ puede llegar a formar dímeros.

En la segunda etapa del mecanismo el catión radical $R^{\bullet+}$ posee una mayor densidad de electrones no apareados en la posición α , que dimeriza a través de las formas de resonancia (Figura B.3). De la formación de un enlace entre las posiciones α resulta un acoplamiento que da la formación del dicatión.

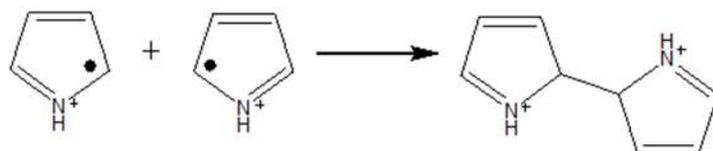


Figura B.3 Segunda etapa del mecanismo de oxidación del Ppy.

En el paso número tres se observa la pérdida de dos protones del dímero de carácter aromático, esta es la etapa de estabilización. (Figura B.4).

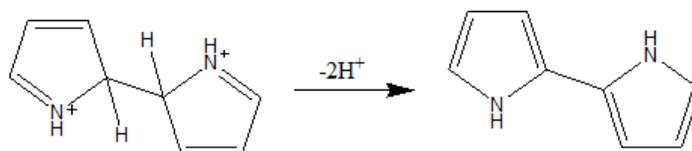


Figura B.4. Tercer etapa del mecanismo de oxidación del Ppy. Es la etapa de estabilización.

La etapa cuatro consta de la polimerización seguida de la oxidación del dímero en un catión radical $R^{+\bullet}$; debido a que el electrón no apareado se sitúa sobre los dos anillos, el potencial de oxidación del dímero es menor que el correspondiente al monómero; esta etapa implica también que el catión radical comienza a ser menos reactivo que el monómero. (Figura B.5).

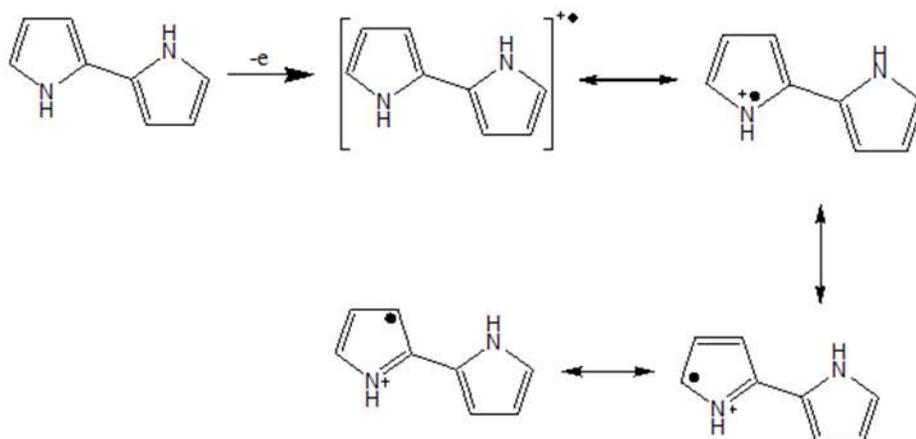


Figura B.5 Etapa cuatro del mecanismo de electropolimerización de Ppy

Para la quinta etapa la forma de resonancia reacciona en la posición 5 con un catión monomérico para convertir al dicatión en un trímero, el cual se desprotonará para formar a la especie neutra. (Figura B.6).

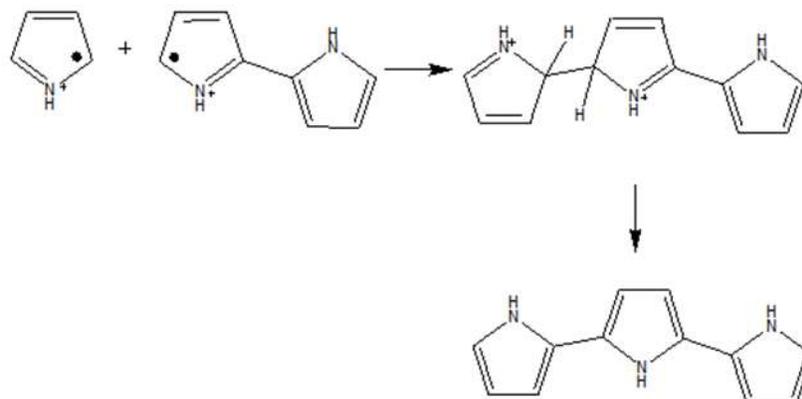


Figura B.6 Formación del trímero.

En la sexta etapa del mecanismo de electrooxidación, el trímero ubicado en las posiciones α y β , puede experimentar reacciones de acoplamiento con los oligómeros presentes en el sistema, incluso aún si las posiciones β son estéricamente inaccesibles. Es importante señalar que el acoplamiento en la posición α , resulta siempre el predominante; sin embargo la cadena de oligómeros como la deslocalización de los pares de electrones no apareados aumenta progresivamente y el acoplamiento en α , ya no será el único acoplamiento posible, entre mayor sea la longitud de la cadena, más alto es el número de enlaces en la posición β . (Figura B.7).

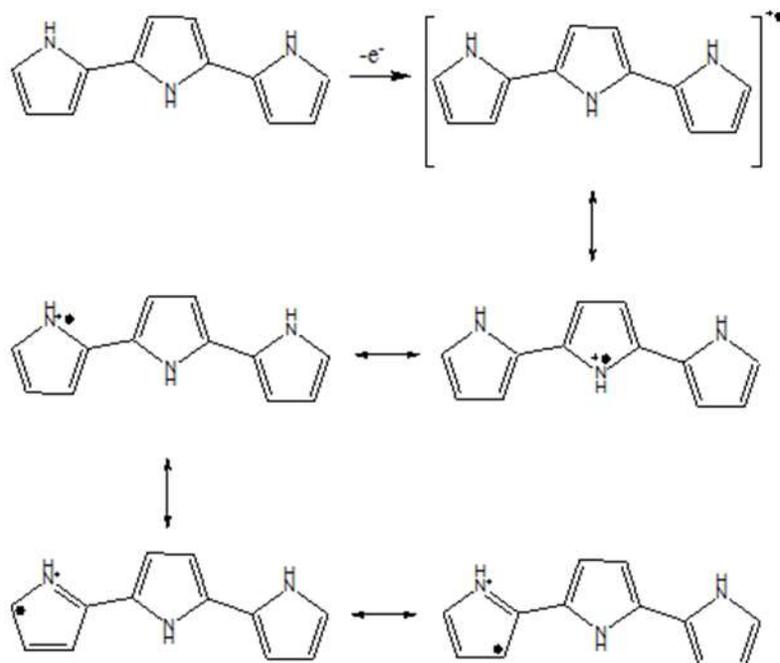


Figura B.7. Estructuras de resonancia del trímero.

En la etapa siete continúa la prolongación de la cadena a través de la misma vía, oxidación, acoplamiento, desprotonación, hasta la obtención del polímero. (Figura B.8).

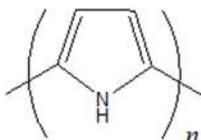


Figura B.8. Etapa siete de la electropolimerización del Ppy.

En el paso ocho, la electropolimerización no da como resultado al Ppy en su forma neutra, se obtiene en la forma oxidada, es decir se encuentra dopada. El final de la cadena polimérica presenta una carga positiva cada 3 o 4 unidades de pirrol, la que es compensada por un anión.

La estructura del polímero dopado se observa en la figura B.9. En donde el anión del electrolito es representado por A. Las películas obtenidas consisten aproximadamente en un 65% del polímero y 35% del anión.

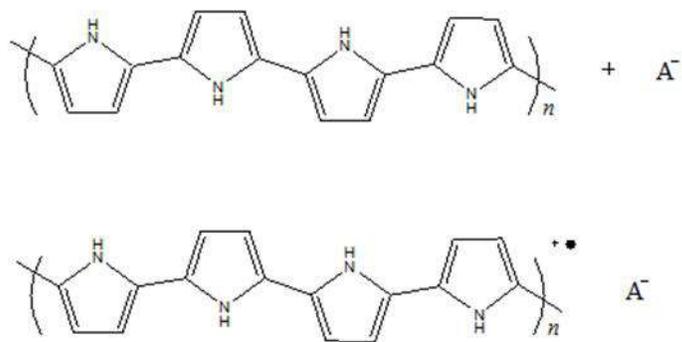


Figura B.9. Estructura del Ppy dopada.

Anexo C: Voltamperometría cíclica, procesos reversibles, irreversibles y quasi-reversibles

C.1 Sistemas reversibles

La corriente de pico para un par redox reversible (25°C) está dado por la ecuación de Randles-Sevcik (Ecuación C.1).

$$i_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} A C D^{1/2} \nu^{1/2} \quad \text{Ecuación. C.1}$$

En donde:

n= número de electrones

A= área del electrodo (cm²)

C= concentración (mol/cm³)

D= Coeficiente de difusión (cm²/s)

ν = velocidad de barrido (V/s)

De acuerdo a la ecuación, la corriente es proporcional a la concentración e incrementa con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido. Esta dependencia de la velocidad de barrido es un indicativo que la reacción sobre la superficie del electrodo es controlada por transporte de masa. La relación que se da entre los picos de oxidación y reducción en un sistema reversible i_{po}/i_{pr} es la unidad. Es importante señalar que la relación entre los picos puede ser afectada por reacciones acopladas al proceso redox.

La posición de los picos en el eje del potencial (E_p) está relacionada con el potencial formal E° del proceso redox. El potencial formal de un par reversible está dado por la ecuación C.2.

$$E^\circ = \frac{E_{p.a} + E_{p.c}}{2} \quad \text{Ecuación C.2.}$$

En donde la separación entre el potencial de los picos está dado por la ecuación C.3.

$$\Delta E_p = E_{p.a} - E_{p.c} = \frac{0.059}{n} V \quad \text{Ecuación. C.3}$$

De este modo la separación entre los picos puede ser utilizada para determinar el número de electrones transferidos y como criterio de un comportamiento Nernstiano. Un proceso rápido de la

transferencia de un electrón muestra un ΔE_p de 59 mV aproximadamente y ambos picos, el catódico y anódico son independientes de la velocidad de barrido.

Para una multitransferencia de electrones se observan en los voltamperogramas los distintos picos de los procesos reversibles que se están llevando a cabo.

C.2 Sistemas irreversibles y quasi-reversibles

Para un proceso irreversible (en donde el intercambio de electrones es muy lento), los picos individuales son reducidos en tamaño y extensamente separados, un sistema totalmente irreversible se caracteriza por un desplazamiento en el potencial del pico con la velocidad de barrido. (Ecuación C.4).

$$E_p = E^0 - \frac{RT}{\alpha n_a F} \left[0.78 - \ln \frac{k^0}{D^{1/2}} + \ln \left(\frac{\alpha n_a F v}{RT} \right) \right] \quad \text{Ecuación. C.4}$$

En donde:

α = Coeficiente de transferencia

n_a = número de electrones involucrados en la transferencia de carga.

Puesto que el E_p ocurre a potenciales más altos que E^0 con un sobrepotencial relacionado con k^0 y el valor de α .

La corriente está dada por la ecuación C.5.

$$i_p = (2.99 \times 10^5) n (\alpha n_a) A C D^{1/2} v^{1/2} \quad \text{Ecuación. C.5.}$$

donde la corriente es proporcional a la concentración del bulk de la solución aunque la altura es menor.

Para un sistema *quasi-reversible* ($10^{-1} > k^0 > 10^{-5}$ cm/s) la corriente es controlada tanto por transferencia de carga y transporte de masa. La forma del voltamperograma cíclico es en función de $k^0 / \sqrt{\pi \alpha D}$ en donde $\alpha = nFv/RT$. Como $k^0 / \sqrt{\pi \alpha D}$ incrementa, el proceso se aproxima a un caso reversible. Para valores pequeños de $k^0 / \sqrt{\pi \alpha D}$ el sistema presenta un comportamiento irreversible. En general, los voltamperogramas de un sistema *quasi-reversible* son más extensos y muestran una separación más grande entre los potenciales de los picos²⁰.

11. Referencias

1. Ong, C.K.S., Lirk, P., Tan, C.H., Seymour, R.A. (2007). An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*. 5:(1) 19-34.
2. Monassier. (2005). Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens. *Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Générale*. Chapitre 22.
3. Sabbagh, M. (2008). Alzhéimer, Guía Práctica. Robin Book. 1ª Ed. Barcelona. 212.
4. Dugowson, C. E., Gnanashanmugam, P. (2006). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 17 347-354.
5. Langlade, A., Bonnet, F. (1997). Efficacité Comparée des Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens. Département d'Anesthésie Réanimation.
6. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., Portolés, A. (2008). Farmacología básica y clínica. 18ª Ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp 514.
7. Bushra R., Nousheen A. (2010). An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*. 25(3):161.
8. Stora, D. (2010). Pharmacologie B.P. Classes Pharmacologiques. 4ª Ed. Wolters Kluwer. Francia. pp 86.
9. Rainsford, K. (2011). Fifty years since the discover of ibuprofen. *Inflammopharmacology*. 19:293-297.
10. Ibuprofen. European Pharmacopoeia 5.0. 01/2005:0721.
11. Myers, R. L. (2007). The 100 most important chemical compounds. Greenwood Publishing Group. Estados Unidos. pp 150-151.
12. Loaiza Ambuludi. (2012). Étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'ibuprofène par l'oxydation avancée electrochimique et photochimique. Univeristé Paris-est. École doctorale sie. Tesis de doctorado.
13. USP 31, Official Monographs/Ibuprofen
14. Reddy, B.P., Reddy, MS. (2009). RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Paracetamol and Ibuprofen in Tablets. *Asian Journal Research in Chemistry*. 2(1).
15. Ramos, P. M., Bello, L. M. A., Fernández-Torres, R., Pérez B. J. L., Callejón, M. M. (2009). HPLC determination of ibuprofen, diclofenac and salicylic acid using hollow fiber-based liquid phase microextraction (HF-LPME). *Analytical Chimica Acta*. 653(2):184-190.

16. Loockwood, G. F., Wagner, J. G. (1982). High-Performance Liquid Chromatography Determination of Ibuprofen and its Major Metabolites in Biological Fluids. *Journal of Chromatography*. 232:335-343.
17. Hassan, S. W. (2008). Determination of Ibuprofen and Paracetamol in Binary Mixture Using Chemometric-Assisted Spectrophotometric Methods. *American Journal of Applied Sciences*. 5(8): 1005-1012.
18. Khoshayand, M. R., Abdohalli, H., Shariatpanahi, M., Saadatfard, A., Mohammadi, A. (2008). Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol, ibuprofen and caffeine in pharmaceuticals by chemometric methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 70(3): 491-499.
19. Glówka, F. K., Karazniewicz, M. (2005). High performance capillary electrophoresis method for determination of ibuprofen enantiomers in human serum and urine. *Analytica Chimica Acta*. 540(1):95-102.
20. Wang, J. (2006). Analytical Electrochemistry. 3ª Ed. WILEY-VCH. New Jersey. pp 166.
21. Göpel, W., Hesse, J., Zemel, J. N. (1991). Sensors. A Comprehensive Survey. Volúmen 2. Alemania. pp 241.
22. Ewing's Analytical Instrumentation Handbook. 3ª Edición. Editado por Jack Cazes. pp 512.
23. Skoog, A. D., Holler, J. F., Crouch, S. R. (2008). Principios de Análisis Instrumental. 6ª Edición. México DF. CENAGE Learning.
24. Mermet, J. M., Otto, M., Widmer, H.M. (1998). Analytical Chemistry. 1ª Edición. WILEY. Alemania pp 286.
25. Rodríguez, R., Cortés, G. A., Rodríguez F. R. (2006). Los residuos mineros metalúrgicos en el medio ambiente. Madrid. Instituto Geológico y Minero de España.
26. Gómez, C. V., López, C. O., Laína, E., Martín, A. C. (n.d). Ciencia y tecnología de los alimentos. Obtenida de Universidad Autónoma de Madrid, de http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/manchi/alim/trabajos1011/trabajo3.pdf
27. Morf, W. E. (1981). The Principles of Ion-Selective Electrodes and of Membrane Transport. 1ª Ed. Elsevier. Hungría. pp 2.
28. Koryta, J. (1986). ION Selective Electrodes. Annual Review of Materials Science. 16(13:27)

29. Constants and symbols. Equation for emf. Response of Ion-selective Electrode Cells and Definitions of $K_{A, B}^{pot}$. Obtenida de http://www.iupac.org/publications/analytical_compendium/Cha08sec323.pdf
30. Umezawa, Y., Bühlmann, P., Umezawa, K., Tohda, K., Amemiya, S. (2000). Potentiometric Selectivity Coefficients of Ion Selective Electrodes. Part I. Inorganic Cations. Technical Report. *International Union of Pure and Applied Chemistry. Analytical Chemistry Division. Commission on Electroanalytical Chemistry*. 72(10): 1851-2082.
31. Harris, D. C. (2003). *Análisis químico cuantitativo*. 3ª Edición. Editorial REVERTÉ.
32. Foridbod, F., Ganjali, R. M., Dinarvand, R., Norouzi, P. (2008). Developments in the Field of Conducting and Non-conducting Polymer Based Potentiometric Membrane Sensors for Ions Over the Past Decade. *Sensors*. 8:2331-2412.
33. Hesketh, P. J., Misra, D. (2012). *Conducting Polymers and Their Applications*. *Interface*. The Electrochemical Society. 61.
34. Odian, G. (2004). *Principles of Polymerization*. 4ª Edición. Ed. Wiley-Interscience. New Jersey. pp 168.
35. Virkutyte, J., Varma, R. S., Jegatheesan, V. (2010). *Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater*. 1ª Edición. IWA Publishing. Londres. Pp 212.
36. Tonelli, D., Ballarin, B., Guadagnini, L., Mignani, A., Scavetta, E. (2011). A novel potentiometric sensor for L-ascorbic acid based in molecularly imprinted polypyrrole. *Electrochimica Acta*. 56 (20): 7149-7154.
37. Álvarez, R. G., Lozada, A. S., Rodríguez, A. J., Galán, V. C., Páez, H. M. (2010). Potentiometric quantification of saccharin by using a selective membrane formed by polypyrrole electropolymerization. *Food Chemistry*. 120 (4): 1250-1254.
38. Ameer, Q., Adeloju, B. S. (2009). Development of a potentiometric catechol biosensor by entrapment of tyrosinase within polypyrrole film. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 140 (1): 5-11.
39. Álvarez, R. G. A., Palomar, P. M. E., Ramírez, S. M. T. (2007). Development of a novel nitrate selective composite sensor based on doped polypyrrole. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 387 (4): 1533-1541.

40. Álvarez R. G. A., Ramírez, S. M. T., Galán, V. C. A., Páez, H. M. E. Romero, R. M. A. (2010). Development of a chloride ion selective solid state sensor based on doped polypyrrole-graphite-epoxy composite. *Electroanalysis*. 22 (14): 1650-1654.
41. Aguilar, L. G. Y., Álvarez, R. G. A., Licona, S. T de J., Páez, H. M. E., Galán, V. C. A., Romero, R. M. A. (2013). Potentiometric Quantification of the Benzoate Ion in Nonalcoholic Beverages Using a Solid Electrode Modified with a Polypyrrole –Based Selective Membrane. *ELECTROANALYSIS*. 25:1-9.
42. Sadki, S., Schottland, P., Brodie N., Sabouraud, G. (2000). The mechanisms of pyrrole electropolymerization. *Chemical Society Review*. 29:283-293.
43. Yang, J., Li, Y. (1996). Effect of ultrasonic wave on the electropolymerization of pyrrole. *Chinese Journal of Polymer Science*. 14(3), 270-276.
44. Sousa, T.F.A., Amorim C.G., Montenegro, M.C. B. S. M., Araújo, A. N. (2013). Cyclodextrin based potentiometric sensor for determination of ibuprofen in pharmaceuticals and waters. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 176: 660-666
45. Lenik, J., Wardak, C. (2010). Properties of ibuprofen ion-selective electrodes based on the ion pair complex of tetraoctylammonium cation. *Central European Journal of Chemistry*. 8 (2): 382-391
46. Hassan, S. S. M., Mahmoud, W. H., Elmosallamy, M. A. F., Almarzooqui, M. H. Novellbuprofen Potentiometric Membrane Sensors Based on Tetraphenylporphyrinato Indium (III). *Analytical Sciences*.19:675-679
47. Santini, A. O., De Oliveira, J. E., Pezza, H. R., Pezza, L. (2006). A new potentiometric ibuprofenate ion sensor immobilized in a graphite matrix for determination of ibuprofen in tablets. *Microchemical Journal*. 84 (1-2): 44-49.
48. Bier, A. W. Introduction to Ion-selective Measurement. Hache-Lange. Application Specialist.
49. Thomas F., Henze. G. (2001). Introduction to Voltammetric Analysis: Theory and Practice. (1a Ed). CSIRO. Australia. pp 1.
50. Skoog. A. D., West. M. D., Holler, J. (2001). Fundamentos de Química Analítica, Volumen II. 2ª reimpresión. Editorial REVERTÉ. Barcelona, España. pp 472.
51. Montiel, L. J. M. (2013). Desarrollo de un método de análisis voltamperométrico para la cuantificación de acetaminofén empleando electrodos modificados con polipirrol. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Tesis de Maestría.

52. Bard, A. J., Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical Methods. Fundamentals and applications*. 2a Edición. WILEY. Estados Unidos de América. pp 286.
53. Komorsky-Lovrić, S. (2010). *Electroanalytical methods*. 2a Edición. Springer-Verlag. Berlin.
54. Hubbard, A. T. (2002). *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. Volume 1. 1a Edición: Marcel Dekker. Suiza. pp 753.
55. Wissler, M. (2006). Graphite and carbon powders for electrochemical applications. *Journal of Power Sources*. 156: 142-150.
56. Svancara, I., Vytras, K., Kalcher, K., Walcarius, A., Wang, J. (2008). Carbon Paste Electrodes in Facts, Numbers, and Notes: A Review on the Occasion of the 50-Years Jubilee of Carbon Paste in Electrochemistry and Electroanalysis. *Electroanalysis*. 21(1): 7-28.
57. Ansón, C. A. (2005). *Nanotubos de carbono: estructura porosa y sus implicaciones en el campo de la energía*. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Instituto de Carboquímica.
58. Les nanotubes de carbone. Chapitre 1. pp 12 (Obtenida de : http://prmarcoux.free.fr/pdf_files/chap%201%20Les%20nanotubes%20de%20carbone.pdf) Diciembre 01, 2014.
59. Barro, A. S., Bugarín, D. A. J. (2002). *Fronteras de la computación*. 1ª Edición. DINTEL. Madrid.
60. Saifuddin, N., Raziah, A. Z., Junizah, A. R. (2012). Carbon nanotubes: A Review on Structure and their Interaction with Proteins. *Journal of Chemistry*.
61. Jacob, C. B., Peairs, M. J., Venton, B. J. (2010). Review: Carbon nanotube based electrochemical sensors for biomolecules. *Analytica Chimica Acta*. 662: 105-122.
62. Lima, B. A., Faria, E. O., Montes, R. H.O., Cunha, R. R., Ricther, E. M., Munoz, R. A. A. Dos Santos, W. T.P. (2013). Electrochemical Oxidation of Ibuprofen and Its Voltammetric Determination at a Boron-Doped Diamond Electrode. *Electroanalysis*. 25(7):1585-1588.
63. Motoc, S., Remes, A., Pop, A., Manea, F., Schooman, J. (2012). Electrochemical detection and degradation of ibuprofen from water on multi-walled carbon nanotubes-epoxy composite electrode. *Journal of environmental sciences*. 25(4):838-847.
64. Manea, F., Motoc, S., Pop, A., Remes, A., Shooman, J. (2012). Silver-functionalized carbon nanofiber composite electrodes for ibuprofen detection. *Nanoscale Research letters*. 7(331).
65. Méndez-Arriga, F., Esplugas, S., Giménez J. (2010). Degradation of the emerging contaminant Ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Research*. 44(2010):589-595.

66. Corona-Avenida, S., Alarcón-Ángeles, G., Ramírez-Silva, M.T., Rosquete-Pina, G., Romero-Romo, M., Palomar-Pardavé, M. (2007). On the electrochemistry of dopamine in aqueous solution. Part I: The role of [SDS] on the voltammetric behaviour of dopamine on a carbon paste electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 609: 17-26
67. Scholz, F. (2010). *Electroanalytical Methods. Guide to Experiments and Applications*. 2ª Edición. Springer. Alemania. pp 291.
68. Ahuja, S., Jespersen, N. (2006). *Modern Instrumental Analysis. Volume 47. Comprehensive Analytical Chemistry*. 1ª Edición. Wilson & Wilsons. pp 627.
69. Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Bruns, D. A. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5ª Edición. Elsevier.
70. Hamilton, A. (2012). *The Formation and Characterisation of a Polypyrrole Based Sensor for the Detection Urea*. National University of Ireland Maynooth. Department of Chemistry. Tesis Doctoral.