

# Recuperación de antiinflamatorios y antihistamínicos empleando componentes naturales mediante la técnica de extracción líquido-líquido.

## Parte I: Antihistamínicos.

Campos Magallanes Lucía<sup>1</sup>, Moreno Soria Leonardo Daniel<sup>1</sup>, Piñón Ortega Genaro<sup>1</sup>, Reyes de la Cruz Fryda Itzel del Carmen<sup>1</sup>, González Muñoz María del Pilar<sup>1</sup>, Razo Lazcano Teresa Alejandra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Química, sede Pueblito de Rocha, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Cerro de la Venada s/N, C.P. 36040, Guanajuato, Guanajuato, México.  
gomupi@ugto.mx <sup>1</sup> teresarazo@ugto.mx <sup>1</sup>

## Resumen

La clorfeniramina (CPM) es un antihistamínico antagonista de receptores H1 y se utiliza para aliviar síntomas de reacciones alérgicas por histamina. Este fármaco representa un riesgo ambiental, debido a su alta solubilidad en agua que le permite ser transportado con facilidad a través de efluentes acuosos, siendo así detectado en aguas residuales y, además, ocasionando daños a la salud en los seres vivos. En este trabajo se presenta una alternativa para el tratamiento de estas aguas contaminadas con CPM mediante la técnica de extracción líquido-líquido empleando aceite de soya como fase orgánica al ser más amigable con el medio ambiente. Se obtuvo que la extracción con aceite de soya es del 100% a partir de un pH 8 y se da de manera rápida, con un tiempo de extracción de 2.5 minutos, de igual forma, los resultados para la desextracción muestran que el HCl 0.1 M es la mejor alternativa para desextraer CPM de fase orgánica, donde la desextracción es del 100% a partir de 7.5 minutos.

**Palabras clave:** Clorfeniramina; Extracción líquido-líquido; Aceite de soya; Aguas residuales; Desextracción.

## Introducción

Ciertas sustancias de uso cotidiano como son fármacos, pesticidas, detergentes, aditivos alimenticios y productos de cuidado personal son conocidas al encontrarse en el medio ambiente como contaminantes orgánicos emergentes, (EOCs). Durante los últimos años la preocupación de la existencia de EOCs en aguas residuales ha ido en aumento debido a que no son del todo conocidas las consecuencias perjudiciales y ecotóxicas de su presencia en el ambiente. Los fármacos han sido detectados en aguas residuales de numerosos países siendo los más comunes analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, hormonas, antidepressivos y ansiolíticos [1 –3].

La 3-(4-Clorofenil)-N,N-dimetil- 3-piridin-2-il-propan-1-amina o clorfeniramina (CPM) es un antihistamínico de primera generación antagonista de los receptores H1, perteneciente al grupo de las alquilaminas, es utilizado comúnmente para aliviar los síntomas de reacciones alérgicas potenciadas por liberación de histamina, además de contar con leves efectos sedantes. CPM se incluye en la formulación de numerosos medicamentos de venta libre para el alivio de resfriados con múltiples síntomas por lo que es ampliamente utilizado [4]. Su peso molecular es de 274.79 g/mol, su punto de ebullición de 142°C, su densidad  $1.107 \pm 0.06 \text{ g/cm}^3$  a 20 °C, 1 atm [5] y sus valores de pka son  $\text{pka}_1 = 4$  y  $\text{pka}_2 = 9.2$ . [6]

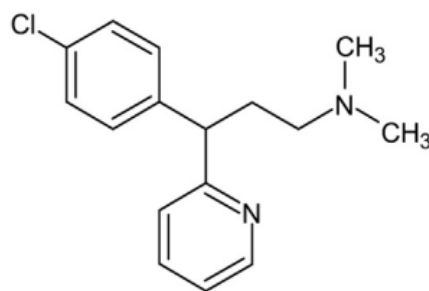


Figura 1. Estructura química de la clorfeniramina ( $C_{16}H_{19}ClN_2$ ) [4].

La elevada solubilidad de la clorfeniramina (50 mg/ml) explica su fácil transporte en fase acuosa y la razón por la cual este fármaco ha sido encontrado en aguas residuales de diferentes zonas del mundo, por ejemplo, se ha reportado una concentración de 0.29 ng/l de clorfeniramina en aguas residuales en un hospital de Muscat (capital de Omán), de igual forma se ha reportado presencia del mismo fármaco en aguas residuales de la zona de Asia-Pacífico con una concentración de 3.36 ng/l [7]. La CPM es considerada un fármaco de prioridad para futuros estudios de potenciales peligros en ambientes acuáticos [8, 9]. La exposición a CPM produce en animales efectos sedativos o de hiperexcitabilidad [10] y puede formar N-nitrosodimetilamina durante algunos procesos de tratamiento de agua [11] siendo la N-nitrosodimetilamina una sustancia cancerígena que puede provocar cáncer en diversos órganos y tejidos como lo son los pulmones, cerebro, hígado, riñón, vejiga, estómago y esófago [12, 13].

Las Plantas Tratadoras de Aguas Residuales (PTAR) tienen como objetivo cumplir con los lineamientos para el control de la calidad del agua, para su uso en diferentes actividades como agua potable o descarga en alcantarillado, los criterios máximos permitidos para el tratamiento de agua vienen regulados por la NOM-001-SEMARNAT-2021, publicada en el Diario Oficial de la Federación [14]. Estos se resumen en 4 puntos importantes: pretratamiento de aguas residuales para eliminar fragmentos grandes como basura, hojas y ramas de árboles, le sigue el tratamiento primario, que consiste en la separación de grasa, aceite y/o arenas mediante técnicas de filtración y sedimentación, el siguiente punto es el tratamiento secundario donde se elimina materia orgánica biodegradable, el último punto es el tratamiento terciario donde se quitan agentes patógenos o materia orgánica disuelta. Actualmente se ha demostrado que los tratamientos convencionales de las PTAR no son capaces de remover al cien por ciento todos los compuestos orgánicos (tales como los fármacos), metales o patógenos presentes en aguas residuales. Así, la lista de fármacos encontrados en aguas residuales es bastante amplia, entre ellos se encuentran: antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, reguladores de lípidos, psicoestimulantes y antihistamínicos. Lo anterior pone en riesgo la calidad del agua y supone una gran problemática ambiental por lo que es indispensable hacer uso de otras técnicas para la remoción de estos contaminantes del agua [15, 16].

En años recientes se han contemplado diversos procesos fisicoquímicos con el fin de eliminar medicamentos de aguas residuales, destacando entre ellos la extracción líquido-líquido (ELL) debido a su simplicidad, bajo coste y sencillo aumento de escala [8]. La ELL es una técnica de separación en la cual al poner en contacto dos fases líquidas inmiscibles se transfiere un compuesto de una fase a otra, esta técnica aprovecha la diferencia de solubilidad en ambas fases de dicho compuesto, por ello cuanto mayor sea la solubilidad del soluto en el disolvente orgánico, mayor será el rendimiento de extracción [17]. La ELL comprende básicamente tres etapas: a) Establecimiento de un contacto íntimo entre la mezcla (la fase que contiene el o los solutos, generalmente acuosa) y el disolvente (generalmente fase orgánica) al cual se quiere transferir el soluto de interés. b) Separación de las dos fases resultantes una vez que se ha alcanzado el equilibrio entre ambas. c) Desextracción del disolvente de cada fase con el propósito de transferir el soluto hacia una nueva fase acuosa distinta a la utilizada inicialmente y reutilizar la fase orgánica para procesos posteriores [18]. Para esta técnica usualmente se utilizan disolventes orgánicos volátiles como lo son hidrocarburos, alcoholes, glicoles, éteres, ésteres y cetonas los cuales proporcionan rendimientos excelentes, pero son tóxicos y nocivos para el medio ambiente además de ser en su mayoría inflamables [17]. Por ello se propone el uso de solventes más amigables con el medio ambiente tal como los aceites domésticos (aceite de soya). Así, el objetivo del proyecto es desarrollar un método de separación mediante la técnica de ELL, que permita la recuperación de clorfeniramina presente en soluciones acuosas, utilizando como diluyente aceite de soya.

## Metodología

Para la evaluación de la extracción, se realizaron extracciones líquido-líquido con cantidades iguales de fase orgánica y fase acuosa. Para la fase orgánica se utilizó aceite de soya y la fase acuosa consistió en clorfeniramina 50 mg/l disuelta en una solución de fosfatos 0.1 M ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) ajustada a diferentes valores de pH en un intervalo de 5.5 a 10. Así mismo, se trabajó en condiciones ácidas con CPM 50 mg/l diluido en HCl a concentraciones de  $1 \times 10^{-3}$  M y  $1 \times 10^{-4}$  M. La fase orgánica y la fase acuosa se pusieron en contacto y se mezclaron en un agitador ping-pong durante 60 minutos, después de esto, se realizó la separación de fases y se cuantificó el fármaco en la fase acuosa mediante la técnica de espectroscopía UV-Visible a una longitud de onda de 262 nm, además, se midió el pH utilizando un potenciómetro marca Oakton pH 700.

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

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

Donde:

$[\text{ppm}]FA_{\text{inicial}}$  = Concentración inicial de fármaco en fase acuosa, antes de extracción.

$[\text{ppm}]FA_{\text{final}}$  = Concentración final de fármaco en fase acuosa, después de extracción.

Una vez obtenida la extracción total del fármaco en un pH óptimo, se realizó la cinética de extracción, en donde se varió el tiempo de agitación (10 s – 60 min) y se procedió con el mismo protocolo antes descrito.

La desextracción de CPM se llevó a cabo con una fase acuosa de desextracción de HCl (0.0001 - 0.1M). Para llevar a cabo este proceso se pusieron en contacto volúmenes iguales de fase orgánica cargada con fármaco y de fase acuosa de desextracción durante un tiempo de 60 minutos. Posteriormente se separaron fases, se midió el valor de pH y la concentración de fármaco de igual manera que en las extracciones.

Para la obtención de los porcentajes de desextracción se hizo uso de la siguiente ecuación:

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

Donde:

$[\text{ppm}]FO_{\text{inicial}}$  = Concentración inicial de fármaco en fase orgánica.

$[\text{ppm}]FO_{\text{final}}$  = Concentración final de fármaco en fase orgánica.

Después de obtener los resultados de las desextracción variando concentración de HCl, se realizó la cinética de desextracción variando el tiempo de agitación de 10 s – 60 min.

## Resultados y Discusión

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la extracción y desextracción de CPM empleando aceite de soya en la fase orgánica, de igual manera, se muestran también los resultados de la cinética de extracción y desextracción.

### Influencia del pH en el rendimiento de extracción.

Los resultados obtenidos en función del valor de pH se presentan en la Figura 2.

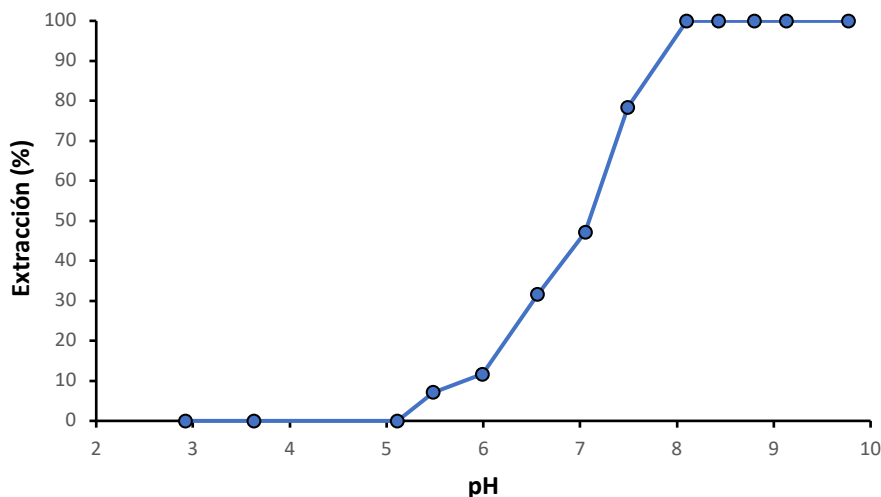


Figura 2. Porcentaje de extracción de CPM en función de pH. Fase orgánica: aceite de soya, Fase acuosa: CPM 50 mg/l en agua desionizada a diferentes valores de pH. Tiempo de agitación 60 min.

Se puede observar que la transferencia del fármaco a la fase orgánica incrementa con el aumento del pH, esto puede ser explicado por las propiedades ácido-base de CPM, de acuerdo con el diagrama de distribución de especies (figura 3) podemos encontrar 2 especies iónicas,  $(CPMH_2)^{2+}$  que predomina a pH menores a 4 y  $(CPMH)^+$  que se encuentra entre pH 4 y 9.2 y la molécula neutra (CPM) que predomina a pH superiores a 9.2 [19]. Así cuando la molécula se encuentra en su forma neutra se favorece su transferencia a la fase orgánica mediante un mecanismo de solvatación.

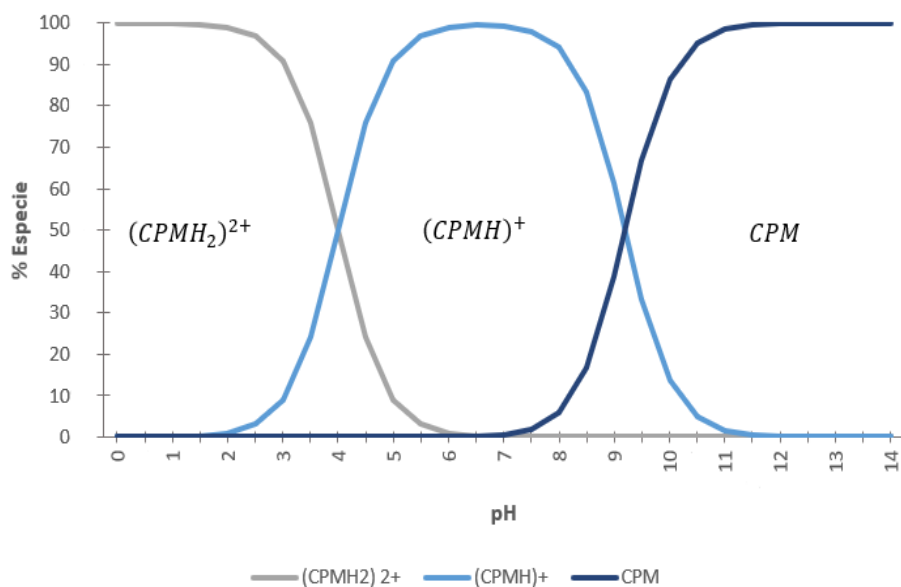


Figura 3. Diagrama de distribución de especies de la Clorfeniramina [19].

Se determinó que la extracción de CPM es total a partir de un pH 8.0, por lo que se decidió seleccionar este valor para realizar los estudios posteriores.

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

En la Figura 4, se muestran los porcentajes de desextracción de CPM obtenidos a partir del contacto de las fases orgánicas cargadas con fármaco con la fase acuosa de desextracción, la cual consistió en HCl a diversas concentraciones.

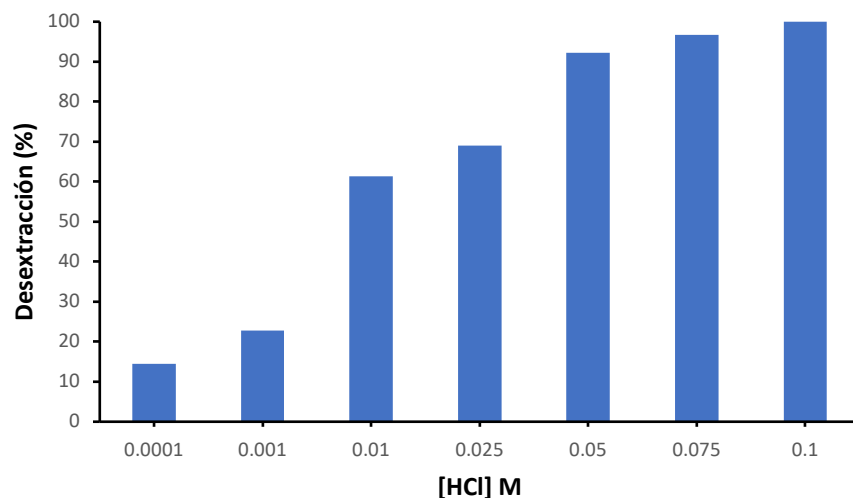


Figura 4. Porcentaje de desextracción de CPM en función de la concentración de HCl. Fase orgánica: Aceite de soya + CPM, Fase acuosa de desextracción: HCl 0.0001 - 0.1 M. Tiempo de agitación 60 min.

En la Figura 4 podemos observar que a mayor concentración de HCl mayor porcentaje de desextracción, esto se puede deber a que a valores de pH bajos la interacción entre el aceite y el fármaco se ve interrumpida por lo que su solubilidad en la fase orgánica disminuye y aumenta en la fase acuosa. La figura además muestra que la concentración 0.1 M de HCl es la que presenta un mayor porcentaje de extracción por lo que se determinó como la óptima.

Cinéticas de extracción y desextracción de la clorfeniramina.

Los porcentajes de extracción y desextracción del fármaco utilizando como fase orgánica y de desextracción al aceite de soya y HCl 0.1M, respectivamente, son presentados en la Figuras 5 y 6.

Como se puede observar en la Figura 5, la transferencia de CPM es del cien por ciento a partir de los dos minutos y medio de agitación, un proceso que ocurre de forma rápida lo cual favorece la eficiencia del sistema.

En cuanto a la cinética de desextracción se aprecia que, al igual que la extracción, es un proceso rápido, obteniendo porcentajes de 100% a partir de 7.5 minutos de contacto entre las fases.

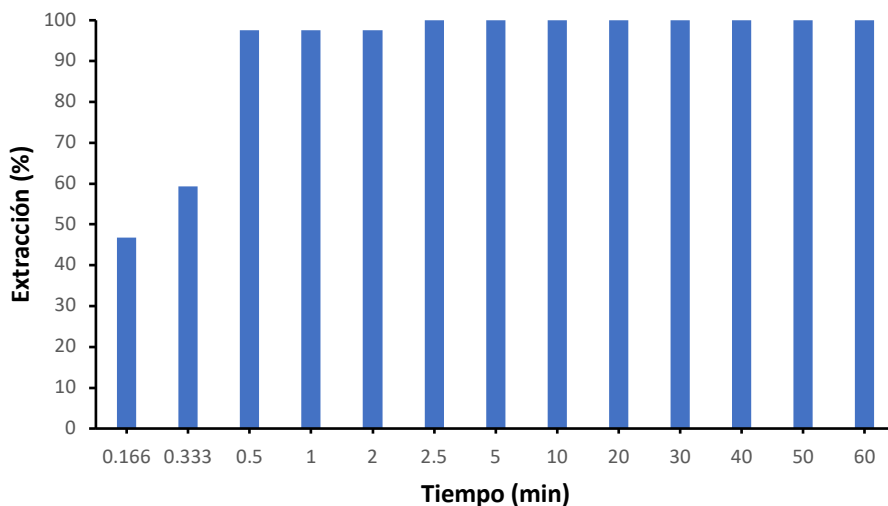


Figura 5. Cinética de extracción de CPM. Fase orgánica: aceite de soya; fase acuosa: CPM (50 mg/l) en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1 M pH 8.

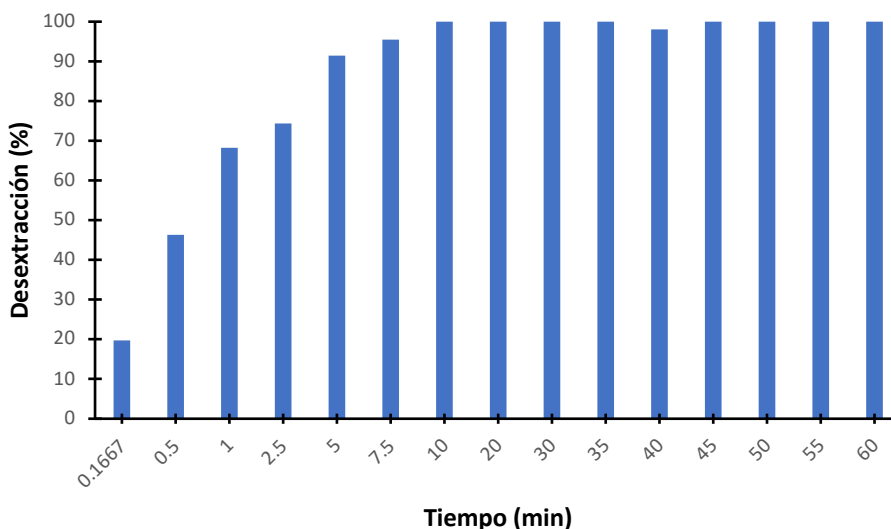


Figura 6. Cinética de desextracción de CPM. Fase orgánica: aceite de soya + CPM, Fase acuosa: HCl 0.1 M.

Lo anterior resulta favorable para el objetivo del proyecto, ya que se puede tener un proceso de recuperación y/o separación de clorfeniramina, presente en efluentes acuosos, en altos porcentajes en un corto periodo de tiempo y, además, utilizando un disolvente menos contaminante como lo es el aceite de soya.

## Conclusión.

La recuperación de Clorfeniramina es posible bajo condiciones específicas de pH y tiempo, mismas que se trabajaron en este proyecto. El aceite de soya mostró ser un buen extractante orgánico para la CPM obteniendo extracciones del 100% a pH 8. Se observó que a menores valores de pH los porcentajes de extracción van disminuyendo y, por otro lado, un aumento en el pH superior a 8 no afecta la recuperación de CPM, debido a que los porcentajes de extracción siguen siendo completos. La transferencia de fármaco entre

fases es rápida obteniendo extracciones del 100% desde los 2.5 min de agitación. En la desextracción se concluye que el HCl 0.1 M es el ideal para lograr una recuperación completa del fármaco a partir de 7.5 minutos de contacto entre las fases. Las condiciones encontradas para este fármaco pueden ser aplicadas para llevar a cabo la recuperación y/o separación de los antihistamínicos de forma general, esto debido a las propiedades semejantes que comparten dicho grupo de fármacos.

## Referencias

- [1] Lukač Reberski, J., Terzić, J., Maurice, L. D., & Lapworth, D. J. (2022). Emerging organic contaminants in karst groundwater: A global level assessment. *Journal of Hydrology*, 604, 127242. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2021.127242>
- [2] Mukhopadhyay, A., Duttagupta, S., & Mukherjee, A. (2022). Emerging organic contaminants in global community drinking water sources and supply: A review of occurrence, processes and remediation. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(3), 107560. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.107560>
- [3] Miège, C., Choubert, J., Ribeiro, L., Eusèbe, M., & Coquery, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environmental Pollution*, 157(5), 1721–1726. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.11.045>
- [4] Hall, E., & Hall, G. (2014). Chlorpheniramine. *Encyclopedia of Toxicology*, 923–924. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.00711-9>
- [5] Minigh, J. (2008). Chlorpheniramine. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.61447-3>
- [6] Curvale, Rolando A., & Pappano, Nora B., & Debattista, Nora B. (2006). Determinación simultánea de pK1 y pK2 y parámetros termodinámicos del maleato de clorfeniramina por espectrofotometría. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 37 (1), 13-17. [fecha de Consulta 21 de Julio de 2022]. ISSN: 1870-0195. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57937103>
- [7] Ali, S. N. F., El-Shafey, E-S., Al Busafi, S., & Al Lawati, H. (2019). Adsorption of chlorpheniramine and ibuprofen on surface functionalized activated carbons from deionized water and spiked hospital wastewater. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(1), [102860]. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.102860>
- [8] Boxall, A. B. A. (2004). The environmental side effects of medication. *EMBO reports*, 5(12), 1110–1116. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400307>
- [9] Hilton, M. J., Thomas, K. V., & Ashton, D. (2003). Targeted monitoring programme for pharmaceuticals in the aquatic environment. Bristol: Environment agency.
- [10] Swanson-Biearman, B. (2005). Chlorpheniramine. *Encyclopedia of Toxicology*, 577–578. <https://doi.org/10.1016/b0-12-369400-0/00226-x>
- [11] Lv, J., Wang, L., Song, Y., & Li, Y. (2015). N-nitrosodimethylamine formation from ozonation of chlorpheniramine: Influencing factors and transformation mechanism. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 584–594. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.07.062>
- [12] Ray, S. D., & Mehendale, H. M. (2005). N-Nitrosodimethylamine. *Encyclopedia of Toxicology*, 255–258. <https://doi.org/10.1016/b0-12-369400-0/00661-x>
- [13] Robles, H. (2014). Nitrosamines. *Encyclopedia of Toxicology*, 584–585. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.00523-6>
- [14] Anónimo, (2021). Norma oficial mexicana nom-001-semarnat-2021 publicado en el diario oficial de la federación el 11/03/2022. [https://www.Dof.Gob.Mx/nota\\_detalle.PhpCodigo=5645374&fecha=11/03/2022#gsc.Tab=0](https://www.Dof.Gob.Mx/nota_detalle.PhpCodigo=5645374&fecha=11/03/2022#gsc.Tab=0)
- [15] Mar, AF. (2020). Empleo de xerogeles orgánicos de carbono en la remoción de clorfenamina mediante foto fenton-like solar [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León] <http://eprints.uanl.mx/20191/1/1080313987.pdf>
- [16] Diaz, F. (2020). Remoción de fármacos emergentes en aguas residuales mediante un biorreactor con biomasa inmovilizada acoplado a un sistema de filtración con membranas sumergidas. [Tesis de maestría, Instituto Mexicano de Tecnología del Agua] [http://repositorio.imta.mx/bitstream/handle/20.500.12013/2246/T\\_094.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.imta.mx/bitstream/handle/20.500.12013/2246/T_094.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- [17] García Fernández, Carlos (2019). Extracción de tetraciclina de medios acuosos empleando nuevos disolventes. Proyecto Fin de Carrera / Trabajo Fin de Grado, E.T.S.I. Industriales (UPM).
- [18] Castañeda Juárez, M. (2020). Remoción de diclofenaco y paracetamol por procesos de oxidación avanzada. [Tesis doctoral, Universidad Autónoma del Estado de México. Repositorio Institucional de tesis de la UAEM. <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/105682>
- [19] Razo-Lazcano, T. A., González-Muñoz, P., Stambouli, M., Pareau, D., Reyes-Aguilera, J. A., & Avila-Rodriguez, M. (2020). Distribution modeling of diazepam and chlorpheniramine between aqueous and non-polar phases in the presence of soy lecithin. *Journal of Molecular Liquids*, 303(112653), 112653. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112653>