

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

COLEGIO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA

Facultad de Ingeniería Mochis

Programa de Maestría en Ciencias de la Ingeniería



“Detección de contaminantes farmacéuticos en solución por medio del empleo de sensores de tipo éster borónico”

TESIS

Que como requisito para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

Presenta

Ing. Alejandra Yadira Delgado Zavala

Director de tesis

Dra. Adriana Cruz Enríquez

Los Mochis, Sinaloa, Septiembre de 2023



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Sinaloa, Facultad de Ingeniería Mochis, por mi formación académica y facilitar sus instalaciones para realizar la mayoría del trabajo de investigación.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el apoyo económico al otorgarme la beca de manutención en maestría para la realización de este trabajo de investigación, No. de becario 802119.

Al Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico Nacional, campus Tijuana, por su apoyo para complementar parte de la caracterización del trabajo de tesis.

A la Dra. Adriana Cruz Enríquez, como directora de esta tesis, por su paciencia, disponibilidad e impartir conocimientos, apoyo y orientación durante mi formación científica.

Al comité de tesis: Dr. José de Jesús Campos Gaxiola, Dra. Blanca Alicia García Grajeda, Dr. Rody Abraham Soto Rojo y Dr. Héctor José Peinado Guevara, por su gran aporte y labor como revisores y evaluadores de este trabajo.

A mis amigos y compañeros de maestría, por su apoyo incondicional en esta etapa, por compartir sus conocimientos y hacer más amena esta etapa de aprendizaje.

DEDICATORIA

Mi tesis está dedicada con todo mi esfuerzo y cariño a:

A dios, por no dejar rendirme, quien ha sido mi guía, fortaleza y ha estado conmigo hasta el día de hoy permitiéndome culminar una etapa más de mi vida.

A mis padres Evangelina Zavala y Enrique Delgado, quienes me dieron un futuro laboral y me apoyaron en todo, siempre creyendo en mí, quienes me inculcaron el valor del conocimiento y el esfuerzo, gracias por su amor incondicional y por ser mi pilar en cada paso del camino.

A mis hermanas Fernanda y Eva, por su amor y apoyo incondicional durante este proceso, por estar siempre ahí y apoyarme en todos los aspectos de mi vida. A toda mi familia, porque con sus oraciones, consejos y ánimos me han hecho una mejor persona y de una forma u otra han estado conmigo en cada paso de mis sueños y metas.

A mi amiga Narda Rosas, por hacer un buen equipo y apoyarnos de manera incondicional a lo largo de esta etapa crucial en mi vida, quiero expresar mi profundo agradecimiento por la amistad que me ha sido fundamental para culminar con éxito este logro académico.

A mis profesores: Dra. Adriana Cruz, Dr. José de Jesús Campos y Dr. Jorge Luis Almaral, por su confianza, les agradezco por compartir sus conocimientos y dedicación a mi crecimiento académico, quienes con su sabiduría y guía me han forjado como profesional.

A todos aquellos que han marcado mi camino, les dedico este trabajo con profundo agradecimiento, por haber llegado a mi vida y compartir momentos agradables, que este trabajo sea un testimonio de mi gratitud y aprecio hacia cada uno de ustedes.

RESUMEN

DETECCIÓN DE CONTAMINANTES FARMACÉUTICOS EN SOLUCIÓN POR MEDIO DEL EMPLEO DE SENSORES DE TIPO ÉSTER BORÓNICO.

Los antibióticos y antiinflamatorios son denominados contaminantes emergente (CEs) farmacéuticos de mayor consumo para tratar la inflamación, el dolor, la fiebre e infecciones bacterianas en medicina veterinaria y humana. Su uso excesivo puede producir residuos en los productos alimenticios de origen animal (incluida la leche), lo que afecta negativamente a la salud del consumidor y propaga cepas resistentes de bacterias de origen animal.

Es por esto que surgió la idea de realizar una investigación sobre este tema, por lo que en este trabajo se desarrollaron dos sensores moleculares de tipo éster borónico **EB1** y **EB2** a partir de los ácidos 3- y 4-piridinborónico (**3PBA** y **4PBA**, respectivamente) con 8-hidroxi-5-quinolinsulfónico (**8HQSA**), para la detección de los fármacos: amoxicilina, **AM**, ciprofloxacina, **CIP**, ibuprofeno, **IB** y diclofenaco, **DIC** en solución. Este análisis fue evaluado por espectroscopia de UV-Vis mediante el cual se obtuvieron los límites de detección (LD) para: **AM** (5.044, 1.037 mg/L), **CIP** (2.616, 1.509 mg/L), **IB** (0.722, 0.737 mg/L) y **DIC** (2.262, 2.938 mg/L), respectivamente.

Los sensores **EB1** y **EB2** muestran una respuesta analítica de absorbancia y un alto nivel de linealidad, en intervalos de 0-6 mL. Los sensores interaccionan por enlaces de hidrógeno, mediante los grupos $-\text{SO}_3^-$ y/o NH^+ (piridinio) con los fármacos a través de sus grupos $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, COO^- , lo que afecta las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$ y las propiedades ópticas del sensor.

De acuerdo con lo anterior, se estableció un método analítico para la detección de los fármacos **AM**, **CIP**, **IB** y **DIC**, usando los sensores **EB1** y **EB2**, con potencial aplicación en muestras de leche semidescremada.

Palabras clave: Esteres borónicos, sensores moleculares, detección analítica, UV-Vis, fármacos.

ABSTRACT

DETECTION OF PHARMACEUTICAL CONTAMINANTS IN SOLUTION USING BORONIC ESTER-TYPE SENSORS.

Antibiotics and anti-inflammatory are called pharmaceuticals emerging contaminants (ECs), the most consumed to treat inflammation, pain, fever and bacterial infections in veterinary and human medicine. Their excessive use can produce residues in food products of animal origin (including milk), negatively affecting consumer health and spreading resistant strains of animal-derived bacteria.

Because of this, the idea of conducting research on this subject arose, so in this work two molecular sensors of boronic ester type, **EB1** and **EB2** were developed from 3- and 4-pyridinboronic acids (**3PBA** and **4PBA**, respectively) with 8-hydroxyquinolin-5-sulfonic acid (**8HQSA**), for the detection of the drugs: amoxicillin, **AM**, ciprofloxacin, **CIP**, ibuprofen, **IB** and diclofenac, **DIC** in solution. This analysis was evaluated by UV-Vis spectroscopy by which the limits of detection (LOD) were determined for: **AM** (5.044, 1.037 mg/L), **CIP** (2.616, 1.509 mg/L), **IB** (0.722, 0.737 mg/L) and **DIC** (2.262, 2.938 mg/L), respectively.

EB1 and **EB2** sensors exhibit an analytical absorbance response and a high level of linearity in ranges of 0-6 mL. The sensors interact by hydrogen bonds, through their groups: $-\text{SO}^3^-$ and/or NH^+ (pyridinium) between the groups of pharmaceuticals: $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, COO^- , which affects the $n-\pi^*$ and $\pi-\pi^*$ electronic transitions and the optical properties of the sensor.

According to the above, an analytical method was developed for the detection of **AM**, **CIP**, **IB** and **DIC** pharmaceuticals, using the **EB1** and **EB2** sensors, with potential application in semi-skimmed milk samples.

Keywords: Boronic ester, molecular sensors, analytical detection, UV-Vis, pharmaceuticals.

OBJETIVOS

Objetivo General

Detectar por medio de compuestos moleculares de tipo éster borónico contaminantes emergentes farmacéuticos en solución.

Objetivos Específicos

- **Sintetizar** ésteres borónicos a partir de los ácidos 3- y 4-piridinborónico (**3PBA** y **4PBA**) con 8-hidroxi-5-quinolinsulfónico (**8HQSA**).
- **Caracterizar** por espectroscopia de infrarrojo (IR) los compuestos obtenidos (**3PBA-8HQSA**), **EB1** y (**4PBA-8HQSA**), **EB2** para obtener las bandas características de los enlaces.
- **Corroborar** las propiedades ópticas de los ésteres borónicos obtenidos por medio de espectroscopia de ultravioleta visible (UV-Vis) y luminiscencia en solución.
- **Calibrar** los sistemas analíticos de los ésteres borónicos **EB1** y **EB2** en solución.
- **Determinar** las condiciones para la detección de los analitos ibuprofeno (**IB**), diclofenaco (**DI**), amoxicilina (**AM**), y ciprofloxacina (**CIP**), por medio de los ésteres borónicos en solución mediante UV-Vis.
- **Determinar** el límite de detección, (**LD**) y cuantificación, (**LC**) de los sistemas analíticos por UV-Vis.
- **Evaluar** la detección de fármacos en muestra real de leche comercial por medio de **EB1** y **EB2** mediante UV-Vis.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Generalidades	1
1.2	Antecedentes y estado del arte.	4
2	ASPECTOS TEÓRICOS	8
2.1	Contaminantes emergentes	8
2.1.1.	Contaminantes emergentes farmacéuticos	9
2.1.2.	Principales vías de entrada de los fármacos a diversos ecosistemas	15
2.1.3.	Impacto de los residuos farmacéuticos en el medio ambiente y salud	16
2.1.4.	Presencia de CE farmacéuticos en producto de origen animal: Leche	18
2.1.5.	Marco regulatorio de los CE farmacéuticos en México	19
2.2.	Ácidos borónicos y esteres borónicos	20
2.3.	Química supramolecular	21
2.3.1.	Reconocimiento molecular	23
2.3.1.1.	Interacciones supramoleculares	24
2.3.1.2.	Sensores	27
2.4.	Técnicas de caracterización.	27
2.4.1.	Espectroscopía de ultravioleta visible (UV-Vis)	28
2.4.2.	Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	31
2.4.3.	Espectroscopia de luminiscencia	34
2.5.	Parámetros analíticos	36
2.5.1.	Calibración y estandarización	36
2.5.2.	Método de adición de estándar	38
2.5.3.	Límite de detección (LD)	40

2.5.4.	Límite de cuantificación (LC)	40
3	METODOLOGÍA	41
3.1	Material requerido	41
3.1.1	Reactivos utilizados	41
3.1.2	Materiales utilizados	41
3.2	Infraestructura	41
3.2.1	Laboratorios y equipos	41
3.3	Técnicas de caracterización	42
3.3.1	Espectroscopia de infrarrojo, IR	42
3.3.2	Espectroscopia de ultravioleta visible, UV-Vis	42
3.3.3	Espectroscopia de luminiscencia.	42
3.4	Experimentación	43
3.4.1	Síntesis de ésteres borónicos nitrogenados	43
3.4.2	Caracterización por espectroscopia de infrarrojo, (IR) de los sistemas	44
3.4.3	Caracterización por espectroscopia de UV-Vis y luminiscencia de los sistemas	44
3.4.5	Preparación de las soluciones del fármaco en estudio	45
3.4.6	Reconocimiento molecular de EB1 ó EB2 con el fármaco en estudio	45
3.4.7	Determinación del límite de detección, LD y cuantificación, LC	47
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
4.1.	Síntesis y caracterización de ésteres borónicos	48
4.1.1	Espectroscopia de infrarrojo, (IR)	48
4.1.2	Espectroscopia de ultravioleta visible, (UV-Vis)	51
4.1.3	Espectroscopia de luminiscencia	52

4.1.4	Calibración de los sistemas EB1 y EB2	53
4.2	Evaluación y reconocimiento de fármacos con EB1 y EB2	57
4.2.1	Caracterización por UV-Vis de los fármacos en estudio	57
4.2.2	Pruebas preliminares con EB1 y EB2: Laboratorio	59
4.2.3	Pruebas en muestra real con EB1 y EB2: leche semidescremada	68
4.3.	Comparación con el resto de los trabajos publicados	79
5.	CONCLUSIONES	80
6.	TRABAJO A FUTURO	82
7	BIBLIOGRAFÍA	83

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de contaminantes emergentes (CEs) con ejemplos específicos de sustancias para cada uno identificado [33,34].	8
Tabla 2. Antibióticos mayormente utilizados a nivel mundial.	11
Tabla 3. Fármacos de tipo AINES (Antiinflamatorios no esteroides).	13
Tabla 4. Tipos de interacciones supramoleculares [72].	24
Tabla 5. Preparación de disoluciones con EB1 ó EB2 para la detección de fármacos en leche semidescremada.	46
Tabla 6. Datos de IR seleccionados para EB1 (3PBA-8HQSA), EB2 (4PBA-8HQSA) y sus correspondientes materiales de partida [21].	49
Tabla 7. Límites de detección (LD) y cuantificación (LC) para: 1. AM , 2. CIP , 3. IB y 4. DIC , mediante el empleo de EB1 y EB2	68
Tabla 8. Comparación entre los métodos de detección publicados para la determinación de AM , CIP , DIC e IB con el método propuesto en este presente trabajo.	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de contaminantes emergentes, (CE). Fuente: Internet.	1
Figura 2. Posibles vías de entradas de los contaminantes emergentes a diversos ecosistemas. Fuente: internet	2
Figura 3. Sensores moleculares (SM) a base de ácidos borónicos para la detección de: a) Cu^{2+} [25], b) F^- [22] y c) Cu^{2+} y Cu^{2+} [27].	5
Figura 4. Sensores moleculares (SM) a base de compuestos que estructuralmente incluyen grupos cromóforos y auxocromos para la detección de fármacos: A) AM [28], B) CIP [29], C) CIP [10], D) DIC [18] y E) IB [30].	7
Figura 5. Clasificación de los grupos farmacéuticos de mayor consumo [40].	10
Figura 6. Estructura de los grupos hidroxilo en ácido borónico [68].	21
Figura 7. Proceso de reconocimiento molecular: receptor-analito (recuperado [19]).	24
Figura 8. Enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua donde el lado positivo de una (átomo de hidrógeno) se asocia con el lado negativo de otra (un átomo de oxígeno).	25
Figura 9. Situaciones en donde una matriz de tres donantes (DDD) frente a tres aceptores (AAA) solo tiene interacciones: a) atractivas entre grupos adyacentes y b) repulsivas [72]	26
Figura 10. Transiciones y niveles de energía electrónica.	29
Figura 11. Tipos de espectrofotómetros para medir la absorción de radiación UV-Vis, formada por: a) un instrumento de un solo haz, b) de doble haz y c) de doble haz temporal [75].	30
Figura 12. Tipos de desplazamientos en longitudes de onda y absorbancia en un espectro de UV-Vis.	31
Figura 13. Tipos de espectrómetros de infrarrojos: a) instrumentos dispersivos y b) de transformada de Fourier (FT) [75,77].	33
Figura 14. Diagrama que muestra los procesos que ocurren durante a) la absorción de radiación incidente, b) la relajación no radiactiva y c) la emisión de fluorescencia por una especie molecular conformada por tres estados de energía electrónica, E_0 (estado basal), E_1 y E_2 (estados excitados), cada uno muestra cuatro niveles vibracionales excitados [76].	35

Figura 15. Tipos de instrumentos para fluorescencia; a) fluorómetro y b) espectrofluorómetro [76].	36
Figura 16. Representación gráfica de la curva de calibrado.	37
Figura 17. Curva de adiciones estándar [75].	39
Figura 18. Complejos EB1 y EB2 cristalizados, visualizados por medio de: a) microscopio y b) cámara UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	48
Figura 19. Espectros de IR comparativos de EB1 , EB2 y de sus reactivos de partida correspondientes (3PBA , 4PBA y 8HQSA).	50
Figura 20. Espectros de absorción de EB1 y EB2 en solución de EtOH a 1×10^{-5} M, evaluados de manera: a) Experimental y b) teórica [21].	52
Figura 21. Espectros de emisión de: a) EB1 y b) EB2 , evaluados en solución en EtOH a 1×10^{-5} M con ($\lambda_{exc} = 389$ nm).	53
Figura 22. Espectros de absorción de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) EB1 y b) EB2 , para cada uno se presenta el color bajo radiación UV ($\lambda_{exc} = 365$ nm).	54
Figura 23. Curvas de calibrado para: a) EB1 y b) EB2 , en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	55
Figura 24. Espectros de emisión de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) EB1 y b) EB2 , bajo una radiación de excitación con $\lambda_{exc} = 389$ nm.	56
Figura 25. Curvas de calibrado obtenidas por luminiscencia para: a) EB1 y b) EB2 , en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	57
Figura 26. Espectros de absorción de los fármacos: a) amoxicilina (AM), b) ciprofloxacina (CIP), c) ibuprofeno (IB) y d) diclofenaco (DIC), evaluados en solución a 1×10^{-5} M, para cada fármaco se muestra su molécula y color bajo radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	59
Figura 27. Detección de AM : a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB2 con volúmenes de AM (de 0 a 6 mL con variación de 0.5 mL) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	60

Figura 28. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de AM vs promedios para: a) EB1 y b) EB2 obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	61
Figura 29. Detección por UV-Vis de CIP mediante EB1 y EB2 en MeOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 y EB2 con volúmenes de CIP (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	62
Figura 30. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de CIP vs promedios para: a) EB1 y b) EB2 obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	63
Figura 31. Detección por UV-Vis de IB mediante EB1 y EB2 en EtOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 y EB2 con volúmenes de IB (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm)	64
Figura 32. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de IB vs promedios para: a) EB1 y b) EB2 obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	65
Figura 33. Detección de DIC mediante EB1 y EB2 en EtOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 y EB2 con volúmenes de DIC (de 0 a 19.20 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	66
Figura 34. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de DIC vs promedios para: a) EB1 y b) EB2 obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).	67
Figura 35. Espectros de absorción correspondientes a la evaluación de la muestra real de leche semidescremada (M) con: EB1 y EB2	69
Figura 36. Detección de AM mediante EB1 y EB2 en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 ó EB2 con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de AM (de 0 a 22.20 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	70

Figura 37. Curvas de adición estándar, expresada por: concentración de AM y promedios, para: a) EB1 y b) EB2 , respectivamente.	71
Figura 38. Detección de CIP mediante EB1 y EB2 en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 ó EB2 con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de CIP (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.65 ml/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	72
Figura 39. Curvas de adición estándar, expresada por: concentración de CIP y promedios, para: a) EB1 y b) EB2 , respectivamente.	73
Figura 40. Detección de IB mediante EB1 y EB2 en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 ó EB2 con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de IB (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.05 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).	75
Figura 41. Curvas de adición estándar expresadas por la concentración de IB (de 0 a 12.60 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) EB1 ($\lambda_{m\acute{a}x}=218$ nm) y b) EB2 ($\lambda_{m\acute{a}x}=217$ nm).....	76
Figura 42. Detección de DIC mediante EB1 y EB2 en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 y EB2 con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de DIC (de 0 a 16 mg/L con variación de 1.60 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm)	77
Figura 43. Curvas de adición estándar expresadas por la concentración de DIC (de 0 a 16 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) EB1 ($\lambda_{m\acute{a}x}=280$ nm) y b) EB2 ($\lambda_{m\acute{a}x}=281$ nm).....	78

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

Los contaminantes emergentes (CE), son los no regulados, que incluyen compuestos de diferente origen y naturaleza química (**Figura 1**), tales como fármacos, pesticidas, productos de cuidado personal e industrial, etc., que debido a las bajas concentraciones en que se encuentran, pueden ser un riesgo para el medio ambiente y salud humana [1]. De todos los CE, los de mayor interés son los medicamentos (fármacos), y, por lo tanto, es una de las prioridades de investigación de las principales organizaciones ambientales y de salud pública, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia de Protección Ambiental o la Comisión Europea [2].

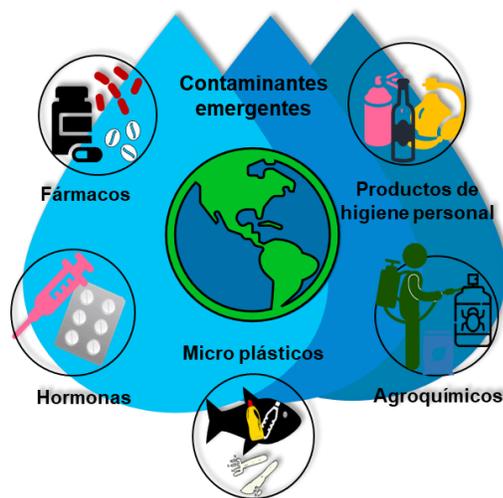


Figura 1. Tipos de contaminantes emergentes, (CE). Fuente: Internet.

La contaminación por fármacos está relacionada esencialmente con el consumo, excreción y eliminación de medicamentos caducos o no consumidos. Las vías de entrada al medio ambiente son a través de aguas residuales (domésticas, hospitalarias, industriales) [3], la agricultura (suelo) y la ganadería (animales) como se observa en la **Figura 2**, después su consumo, el cuerpo los absorbe y metaboliza hasta finalmente excretarlos en pequeñas cantidades, otros, se acumulan en el tejido adiposo de los animales (por su alta solubilidad en grasas) ascendiendo en la cadena alimenticia, también llegan asentarse en el suelo por la reutilización de desechos orgánicos, y luego filtrarse a aguas superficiales y subterráneas

[2,4], se descomponen a medida que los organismos los digieren y metabolizan, sufriendo fotodegradación o biotransformación (por microorganismos). En esta última, no se degradan e incluso se intercambian entre los diferentes compartimentos medioambientales, en función de sus propiedades y condiciones [5,6].

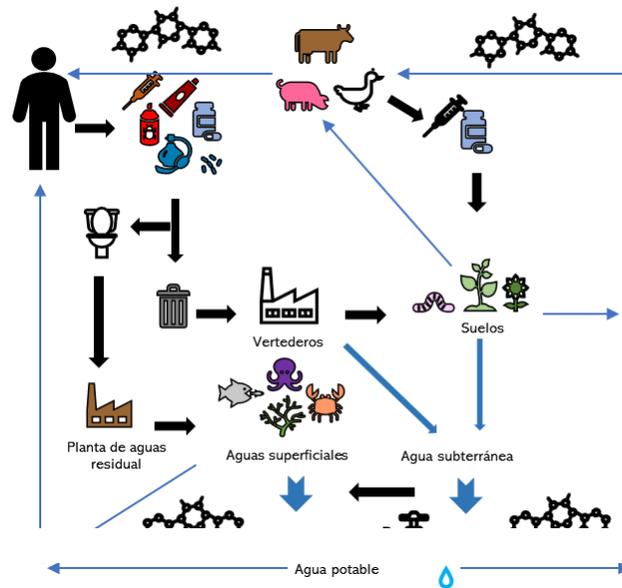


Figura 2. Posibles vías de entradas de los contaminantes emergentes a diversos ecosistemas. Fuente: internet

Los fármacos son un amplio grupo de compuestos químicos que se utilizan en grandes cantidades y de diversas formas, como antihiperlipidémicos, estimulantes, antiinflamatorios, psiquiátricos, antibióticos y reguladores de lípidos, sin embargo, el análisis del comportamiento de estas sustancias en el medio ambiente y en la salud ha despertado interés en los últimos años [4,7]. Los medicamentos de mayor consumo son los antibióticos y antiinflamatorios [8], su uso excesivo en humanos provoca complicaciones médicas mortales, como mutaciones genéticas, disfunción hepática e incluso hematuria, debido a que no se metabolizan por completo y sus residuos se acumulan en el organismo convirtiéndose en una amenaza para su salud [9,10], además, pueden causar daños ecológicos, como ralentizar el crecimiento de los peces y reducir la población de algas afectando el equilibrio hídrico [4], originando preocupación con respecto a algunos de ellos, como, diclofenaco, ibuprofeno, amoxicilina y ciprofloxacina [7,11], los cuales se utilizan para tratar la inflamación, dolor, fiebre e infecciones bacterianas en medicina veterinaria y humana [7,9].

Se ha encontrado diclofenaco en especies de buitres envenenados por consumir cadáveres de ganado con presencia del fármaco [8], ibuprofeno en aguas superficiales y residuales [12], ciprofloxacina en suelos agrícolas, estiércol animal y cuerpos de agua [6,9], amoxicilina en sistemas acuáticos [6], y antibióticos en la leche [13–15] esto puede inhibir a los microorganismos usados para el desarrollo de acidez, sabor y características de coagulación en productos procesados [16].

Los CE farmacéuticos no se encuentran controlados por normas sanitarias y ambientales, pues hasta el momento no han sido considerados una amenaza [4,9] debido a bajas concentraciones en que se encuentran en el medio ambiente, oscilando entre ng/L y µg/L, aun cuando se encuentran en forma de residuos en productos de origen animal (leche, huevos o carne) lo que superpone un riesgo para la salud del consumidor [6,14], por esto se requiere un control constante y sanciones severas para ser detectados y cuantificados de manera efectiva [16].

Las tecnologías para detección de CE farmacéuticos como espectroscopia de movilidad de iones, difracción de rayos X de dispersión de energía, cromatografía de gases, espectrometría de masas, espectroscopia raman y técnicas electro analíticas son costosas y complejas, por lo tanto, su uso es limitado, por lo que se requieren nuevas alternativas [17,18], como los sensores moleculares (SM), o también llamados quimiosensores, que son moléculas de origen abiótico con grupos cromóforos (sistema de electrones deslocalizados con dobles enlaces conjugados) y auxocromos (grupos funcionales capaces de donar electrones) para interactuar con analitos de interés, cuyo reconocimiento molecular esta dado entre la interacción de dos o más moléculas por medio de enlaces no covalentes (enlaces de hidrógeno, de coordinación, fuerzas hidrofóbicas y de van der Waals, interacciones π - π , etc.). La especificidad y sensibilidad del SM es confirmada por la técnica espectroscópica de ultravioleta visible (UV-Vis) permitiendo obtener información adicional para la cuantificación e identificación inequívoca del analito con límites de detección (LD) bajos que requieren pequeños volúmenes de muestra [19].

El receptor (SM) es la molécula que lleva a cabo el reconocimiento (SM) y el sustrato (analito) son aquellas que son reconocidas por el SM, por lo que, para que exista un buen

reconocimiento receptor-fármaco, es importante tener en cuenta los grupos funcionales o sitios de reconocimiento al diseñar un SM, debido que son responsables de la formación de interacciones no covalentes, así como la disposición de sitios del reconocimiento para que exista una complementariedad entre la interacción del receptor y el fármaco [19]. En este contexto, los ácidos borónicos pueden ser utilizados como SM, al reaccionar con dioles (-OH) o compuestos nitrogenados (como el ácido 8-hidroxiquinolin-5-sulfónico) presentes en moléculas orgánicas forman ésteres borónicos (compuestos moleculares) mediante un enlace covalente reversible (B-O-R) o covalente coordinado N→B, respectivamente [20,21]. Tanto a nivel de síntesis como de identidad molecular, la presencia de dos grupos -OH en el ácido borónico es crucial, esta característica se ha aprovechado para usarlos como SM, además de la estructura que representan, al contar con distintos tipos de átomos donadores (O, N, S) presentes en grupos funcionales que les permiten formar interacciones mediante enlaces de hidrógeno de manera intermolecular [20,22]. Tanto los ácidos borónicos como los ésteres borónicos son sensores debido a la interacción ácido-base de Lewis (el boro es deficiente en electrones).

1.2 Antecedentes y estado del arte.

En este contexto se analizan diversas especies orgánicas estudiadas como receptores moleculares (SM) basados en el empleo de ácidos borónicos para la detección de analitos importantes en sistemas naturales como: metales pesados, iones, sacáridos, aminoácidos, péptidos, explosivos, [23], catecolaminas, especies reactivas de oxígeno, etc. [24]. Se ha reportado un SM a base de ácido 1-tiantrenilborónico (**TTB**), que estructuralmente consta de 3 anillos de seis miembros con un grupo de ácido borónico y 26 átomos (12C, 9H, 1B, 2S, 2O) y se empleó para la detección de carbohidratos (como fructosa) y iones de Cu²⁺ de manera teórica y experimental por técnicas espectroscópicas como UV-Vis (**Figura 3A**) [25]. Un sensor fue diseñado a base de bis(éster borónico), **BL**, para la detección de iones F⁻ y Cu²⁺, el cual tiene anillos aromáticos, grupos funcionales como fenólico (-OH) e imina (-C=N), átomos donadores (O y N) y de boro (B), su comportamiento de receptor-ion se analizó por medio de UV-vis, determinado que el grupo fenólico y el grupo imina fueron participe para el sitio de unión Cu²⁺, mientras que el átomo de B y el grupo fenólico como el sitio de

unión del F^- (**Figura 3B**) [22]. Tres compuestos de imina-borónicos con piridina fueron evaluados como sensores colorimétricos para la detección selectiva de iones Fe^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} monitoreado por UV-Vis. Los compuestos constan de 3 anillos aromáticos de seis miembros, grupos funcionales como imina y piridina, átomos donadores (O, N, F, Br) y un átomo de boro tricoordinado [26]. El sensor **BNP** fue diseñado para la detección de iones de Cu^{2+} con el uso de naftalimida y ácido 2-formilfenilborónico, que estructuralmente consta anillos conjugados, grupos funcionales como hidroxilo (-OH) y amino (NH), átomos donadores (O y N) y un grupo de ácido borónico, mostró una fuerte banda de absorción a 450 nm, tras la adición de Cu^{2+} con un aumento en la absorción y desplazamiento al rojo a 465 nm lo que indicó la formación de **BNP-Cu²⁺** (**Figura 3C**) [27].

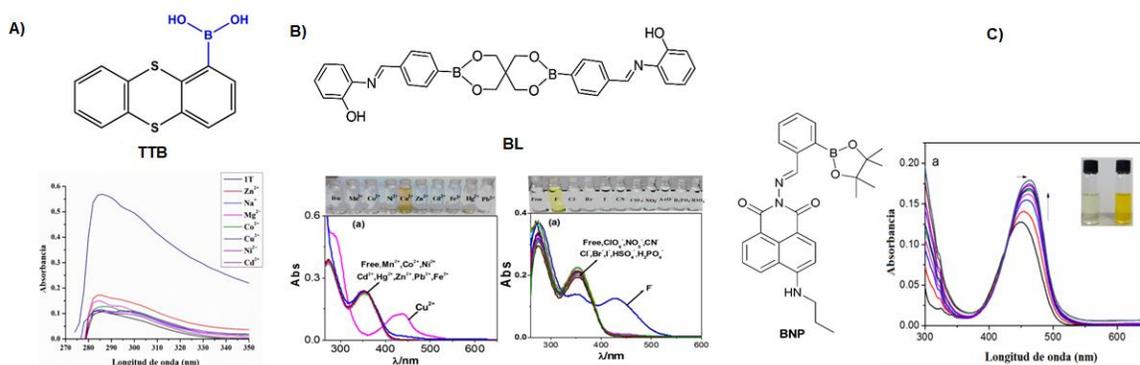


Figura 3. Sensores moleculares (SM) a base de ácidos borónicos para la detección de: a) Cu^{2+} [25], b) F^- [22] y c) Cu^{2+} y Cu^{2+} [27].

Se han desarrollado SM a base de compuestos que estructuralmente incluyen grupos cromóforos y auxocromos para la detección de fármacos. Por ejemplo, un complejo organometálico de rodio-bifenílico-imidazol-fenantrolina (**BIP-MC**), mostró ser selectivo para el fármaco amoxicilina (**AM**), observándose por medio de UV-Vis dos bandas anchas a 247, 276 y 343 nm, atribuidas a la formación de enlaces de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno de la **AM** y **BIP-MC** (**Figura 4A**) [28]. La detección selectiva del antibiótico ciprofloxacina (**CIP**) mediante el empleo de un sideróforo fluorescente de pioverdina (**PVD**) purificado, cuyos espectros de absorción mostraron dos bandas con $\lambda_{m\acute{a}x} = 218$ y 384 nm, y con la adición de **CIP** aparecieron dos nuevos picos a $\lambda_{m\acute{a}x} = 252$ y 384 nm, confirmando así la selectividad y sensibilidad de **PVD** hacia **CIP** (**Figura 4B**), por las interacciones no covalentes entre los grupos funcionales carboxilo y amina [29]. Para la detección selectiva

de **CIP**, se desarrollaron dos receptores fluorescentes a base de triazina **T1** y **T2** con ácido pícrico (**PA**), a través de los estudios de UV-vis, observando un cambio hipercrómico y la desaparición completa de los máximos de absorción desplazados hacia el rojo de **T1-PA** y **T2-PA** (378 y 379 nm, respectivamente) (**Figura 4C**), confirmado por la liberación del PA de los receptores y la formación del complejo **PA-CIP** debido a que el grupo NH/COOH de **CIP** interacciona con el protón hidroxilo de **PA** en comparación con las unidades de sondas -NH y C=O **T1** y **T2** [10]. La selectividad de diclofenaco (**DIC**) se evaluó mediante quimiosensor de porfirina con rodamina B (**PRB**) por UV-Vis, los espectros mostraron cambios hipocrómicos y batocrómicos tras el reconocimiento de **DIC** (**Figura 4D**), resultado de la interacción con la unidad de rodamina (interacciones electrostáticas) como con la plataforma tetrapirrólica (π - π y fuerzas de dispersión de London), este reconocimiento molecular se produjo con la formación de estructuras agregadas impulsadas por la saturación de las cargas electrónicas positivas de **PRB**, a medida de evaluación en muestras reales de agua de grifo y plasma humano, **PRB** mostró un aumento en la intensidad de absorción cuando se mezcló con diclofenaco, con límite de detección de 10 μ M [18]. Otro SM a base de 1,2,3-triazol (**TIZ**) mostró la capacidad de reconocer selectivamente a **DIC**, los espectros de UV-Vis del sensor mostraron una absorción a 280 nm, tras la adición de **DIC** se observó un ligero desplazamiento hipercrómico [18]. El reconocimiento de Ibuprofeno (**IB**) se analizó con el empleo de **Eu(Kaol-Pa)**, un sensor químico de materiales híbridos de caolinita (Kaol) y ácido piridin-2-carboxílico (picolínico)(Pa) con Eu(III), los espectros de UV-Vis mostraron dos máximos de absorción a 214 y 267 nm (**Figura 4E**), atribuidas a la interacción del grupo OH del ácido carboxílico de **IB** al coordinarse con el metal a través de interacciones de Van der Waals [30].

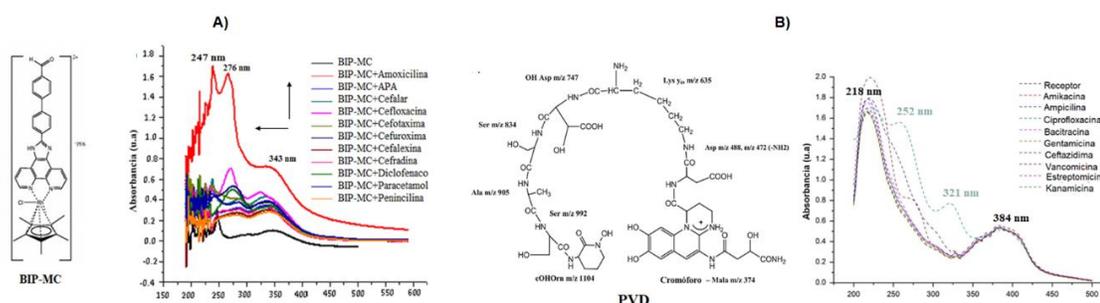


Figura 4. Sensores moleculares (SM) a base de compuestos que estructuralmente incluyen grupos cromóforos y auxocromos para la detección de fármacos: A) **AM** [28], B) **CIP** [29], C) **CIP** [10], D) **DIC** [18] y E) **IB** [30].

Hasta el momento no se han encontrado reportes donde los ácidos o ésteres borónicos hayan sido empleados como SM para la detección de fármacos. En el presente estudio, consiste en emplear por primera vez dos complejos de boro zwitteriónicos, **EB1** y **EB2** a partir de la reacción del ácido 3-piridinborónico (**3PBA**) ó ácido 4-piridinborónico (**4PBA**) con el ácido 8-hidroxiquinolin-5-sulfónico (**8HQSA**), para la detección de CE farmacéuticos, como antiinflamatorios (ibuprofeno y diclofenaco) y antibióticos (amoxicilina y ciprofloxacina).

2 ASPECTOS TEÓRICOS

2.1 Contaminantes emergentes

La presencia de compuestos de origen antropogénicos ahora conocidos como contaminantes emergentes (CEs) ha llamado la atención de la comunidad científica, ya que han sido identificados recientemente en el medio ambiente [31], su existencia no es necesariamente nueva pero las posibles consecuencias de la misma causan preocupación; “son compuestos de diferente origen y naturaleza química”, algunos de los cuales son desconocidos o no reconocidos [32] al liberarse como residuos en concentraciones de ng/L a µg/L [1]. Se denominan emergentes porque a pesar de que se conoce su presencia en el medio, sus efectos a la salud humana y la vida silvestre son desconocidos y no existen pautas establecidas para el monitoreo ambiental, son un grupo muy diverso sin una clasificación clara, ya que muchos de ellos pueden ser adscritos a varias categorías, incluyendo una amplia gama de compuestos químicos (**Tabla 1**) [33,34] que se utilizan en cantidades grandes, como productos farmacéuticos, de cuidado personal, esteroides, hormonas, drogas de abuso, químicos industriales, pesticidas y los microplásticos [1,31].

Tabla 1. Tipos de contaminantes emergentes (CEs) con ejemplos específicos de sustancias para cada uno identificado [33,34].

Clase de contaminante emergente (CE).	Ejemplos:
Productos de cuidado personal	
Perfumes	Fragancias, macrocíclicos, policíclicos, etc.
Agentes de protección solar	Benzofenona, metilbencilideno alcanfor, etc.
Repelentes de insectos	N,N-dietiltoluamida, etc.
Fármacos	
Antibióticos	Sulfametoxazola, trimetoprim, amoxicilina, ciprofloxacina, ofloxacino, cloranfenicol, etc.
Analgésicos y antiinflamatorios	Ketoprofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diclofenaco, codeína, etc.
Drogas de abuso (psiquiátricas)	Diazepam, doxepin, sertralina, citalopram.
Reguladores de lípidos	Bezafibrato, ácido clofibrico, atorvastatina, etc.
Esteroides y hormonas	Estradiol, estrona, estriol, dietilelbestrol, testosterona, etc.
Aditivos y químicos industriales	Agentes quelantes (EDTA), sulfonatos aromáticos.
Retardantes de flama	Difenil ésteres polibrominados, tetrabromo bisfenol, etc.
Microplásticos	Polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliestireno, policarbonato y las poliamidas.

Los CEs tienen una amplia distribución de compuestos, los fármacos son causa de mayor preocupación e investigación en los últimos años, debido su alto consumo y producción a nivel mundial [11,35] .

2.1.1. Contaminantes emergentes farmacéuticos

Un medicamento (fármaco) es un producto que se utiliza para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, consta principalmente de dos sustancias: activa y excipiente. La sustancia activa puede ser única o múltiple y es responsable del efecto terapéutico en el organismo, el excipiente son sustancias inactivas que se añaden a la sustancia activa para la administración de los fármacos, por lo tanto, el término fármaco solo debe referirse a la sustancia activa, no al producto farmacéutico, esta sustancia activa se relaciona con las actividades de elaboración y fabricación, la cual entra en contacto con los sistemas biológicos [36,37].

Los fármacos no necesitan permanecer mucho tiempo en el medio ambiente para causar efectos negativos, ya que su metabolismo puede ser compensado con continuas liberaciones al medio ambiente, por medio de su producción, distribución, consumo y eliminación descontrolada (medicamentos caducados) [9,38]. Incluyen compuestos que presentan moléculas grandes y químicamente complejas, difiriendo en su peso molecular, estructura y funcionalidad, según el compuesto, su capacidad para sobrevivir en el medio ambiente puede variar, pero puede persistir durante varios años, por lo que pueden acumularse hasta el nivel de actividad biológica [38].

Los fármacos se pueden administrar de diferentes maneras [39]:

- Vía oral (por la boca): Pastillas, cápsulas o líquido.
- Vía ótica (por la oreja) y oftálmica (Por los ojos): Gotas.
- Vía nasal (Por la nariz): Gotas o nebulizador.
- Tópicamente: En crema, aerosol o ungüento que se aplique en la piel.
- Inyección o por vía intravenosa: Utilizado para infecciones más graves.

En la **Figura 5**, se muestran la clasificación de los grupos farmacéuticos de mayor consumo, que han sido reportados en 134 artículos (entre 1997 y 2009), donde, los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y antibióticos son los más abundantes en el ambiente con un 16% y 15%, respectivamente en comparación a los demás grupos de fármacos [40], siendo comúnmente recetados y utilizados en el ámbito de la salud humana y veterinaria [8].

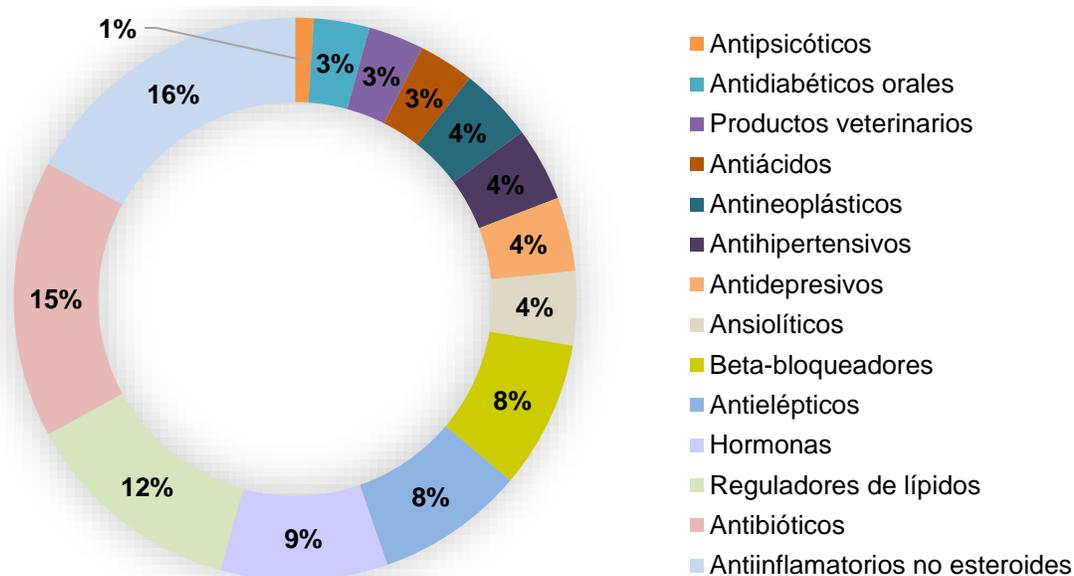


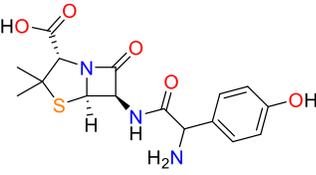
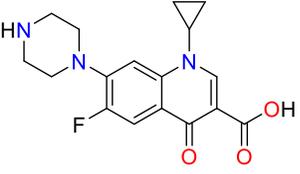
Figura 5. Clasificación de los grupos farmacéuticos de mayor consumo [40].

2.1.1.1. Antibióticos

Los antibióticos son compuestos químicos creados para tratar enfermedades bacterianas en humanos y animales, actúan como inhibidores en el crecimiento o eliminación de bacterias [9,36], además, son utilizados en la conservación de alimentos lo que ha incrementado su producción y consumo [11], son una clase diversa de medicamentos cuya eficacia en el tratamiento de enfermedades infecciosas ha impedido en gran medida que sean la principal causa de muerte en los países desarrollados [41]. El progresivo uso de antibióticos, junto con su posterior liberación al medio ambiente, son responsables de la rápida y generalizada resistencia de algunos organismos y microorganismos patógenos, altera la estructura de la comunidad microbiana en la naturaleza y por tanto afecta a los productos alimenticios. En la **Tabla 2** se presentan los fármacos amoxicilina (**AM**) y ciprofloxacina (**CIP**) pertenecientes

a la clase de antibióticos mayormente utilizados a nivel mundial para los cuales se muestra su estructura, fórmula química y presencia ambiental [31,36]:

Tabla 2. Antibióticos mayormente utilizados a nivel mundial.

Fármaco	Estructura y fórmula química	Presencia ambiental
Amoxicilina (AM)	 <p style="text-align: center;">$C_{16}H_{19}N_3O_5S$</p>	Se encuentra comúnmente en ambientes acuáticos [42] como aguas residuales: [43] industriales y domésticas [44].
Ciprofloxacina (CIP)	 <p style="text-align: center;">$C_{17}H_{18}FN_3O_3$</p>	En suelos agrícolas, en desechos animales [9], ríos, afluentes, efluentes y lodos de plantas de tratamiento, y efluentes hospitalario [42], así como en diferentes cuerpos de agua [9], también se ha encontrado en la leche (aprox. el 90 % del residuo total) [15].

Los antibióticos se pueden clasificar de acuerdo con su composición química o mecanismo de acción en β -lactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas u otros compuestos, estos, son moléculas complejas que tienen diversos grupos funcionales, que de acuerdo al nivel de pH, se pueden clasificar como neutros, catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos [45].

La amoxicilina (AM) es un medicamento genérico de la familia de los β -lactámicos y se usa comúnmente para tratar infecciones bacterianas como neumonía, infecciones del tracto urinario y de la piel. Estructuralmente, es anfótera porque tiene grupos funcionales como $-NH_2$, $-COOH$ y $-OH$ [43], su mecanismo de acción no mata las bacterias pero evita su multiplicación y proliferación al formar paredes a su alrededor necesarias para proteger a las bacterias del medio ambiente y mantener unidas las sustancias dentro de la célula bacteriana

[45]. El riesgo potencial de la acción biológica directa sobre los microorganismos que conducen a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos se ha observado en la transmisión de animales a humanos [43], su uso excesivo, abuso y aplicación inadecuada, ha dado lugar a la acumulación de antibióticos en sistemas acuáticos, así como la resistencia cruzada, la inhibición de la flora en aguas residuales y una contaminación potencial significativa [46].

Otro antibiótico utilizado es la ciprofloxacina (ciprofloxacino, **CIP**), antibiótico de tercera generación que, aunque solo está aprobado para tratar infecciones bacterianas en humanos [47], pertenece al grupo de las fluoroquinolonas [9], las cuales, poseen propiedades beneficiosas como actividad antimicrobiana rápida y de amplio espectro que la hacen adecuada para uso veterinario, en el tratamiento de Infecciones en aves, ganado vacuno, porcinos y acuícola [15,29]. La actividad antibacteriana se ve influenciada por el tamaño del agente patógeno, el medio de cultivo o la presencia de suero [47]. Los microorganismos tóxicos, como las bacterias, cianobacterias y algas, pueden tener un impacto en el equilibrio del ecosistema al influir en su crecimiento y disminución de la población debido a la pérdida de organismos que pueden afectar los ciclos biogeoquímicos y las cadenas alimentarias [9].

2.1.1.2. Antiinflamatorios

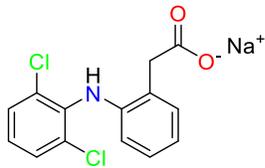
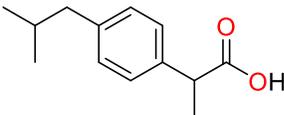
La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico del cuerpo al ataque que pueden ser causados por organismos extraños, traumatismos, enfermedades agudas o crónicas, etc. [48], se manifiesta como fiebre, enrojecimiento de la piel, hinchazón, pérdida de la función física y dolor cuando las células inmunitarias y la sangre entran en escena [49]. Algunos medicamentos tienen propiedades antiinflamatorias específicas, pero, solo dos grandes clases se consideran antiinflamatorios: esteroideos y no esteroideos [48,49].

- Los esteroides son corticosteroides naturales o semisintéticos con propiedades similares; sin embargo, debido a sus graves efectos secundarios y efectos metabólicos, no se utilizan ampliamente [48], este tipo de fármacos se encuentra en la categoría de los CE como hormonas y esteroides [31].

- Los no esteroideos o también conocidos como AINE (Antiinflamatorios no esteroideos), son fármacos que se utilizan para aliviar el dolor, la inflamación y fiebre mediante efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos [48].

Los antiinflamatorios no esteroideos son uno de los grupos farmacéuticos más consumidos en el mundo, en muchos casos se usan en exceso o se abusa de ellos y, a veces, no requieren receta médica [50,51]. Estos compuestos están químicamente relacionados porque son ácidos orgánicos, lipofílicos en medios ácidos y tienen una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, lo que determina su distribución selectiva en los tejidos inflamados y sus efectos en sus usos farmacológicos [52]. En **Tabla 3**, se presentan los fármacos diclofenaco de sodio (**DIC**) e ibuprofeno (**IB**), dos tipos de AINES de mayor consumo, para cada uno se muestra su composición química y presencia ambiental [31,36]:

Tabla 3. Fármacos de tipo AINES (Antiinflamatorios no esteroides).

Compuesto	Estructura y fórmula química	Presencia ambiental
Diclofenaco de sodio (DIC)	 $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$	En ríos, afluentes, efluentes y lodos de plantas de tratamiento, efluentes hospitalarios e industriales [42,53,54] en suelos e incluso en el agua potable [55].
Ibuprofeno (IB)	 $C_{13}H_{18}O_2$	Se han encontrado en agua residual, de mar, en ríos y canales [42,53].

Los AINEs se pueden clasificar como ácidos o no ácidos según su estructura química; la acidez puede afectar su distribución. Los AINEs con grupos funcionales ácidos (diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno) y un alto grado de unión a proteínas se acumulan y persisten selectivamente en los sitios de inflamación, mientras que los no ácidos (paracetamol, celecoxib, rofecoxib) tienden a distribuirse uniformemente por todo el cuerpo [56].

Los AINEs “clásicos” o “no selectivos” como el ibuprofeno, el diclofenaco o el naproxeno bloquean la acción de las enzimas ciclooxigenasas (COX), a diferencia los llamados COX-2 que inhiben específicamente la COX [48,57] de manera que impide la síntesis de varios eicosanoides a partir del ácido araquidónico. Los eicosanoides están a cargo de muchos procesos fisiológicos y de su inhibición, lo que resulta tanto en los efectos beneficiosos como perjudiciales de estos medicamentos, se encargan de los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre [53]. La COX, en cambio, se divide en tres partes: COX-1 constitutiva, COX-2 constitutiva e inducida; la COX-1 funciona como una enzima constitutiva y relaciona la participación de las prostaglandinas y el tromboxano para el control de las funciones fisiológicas, la COX-2 exhibe características de una enzima inducible en algunas células en condiciones patológica debido a la competencia de varias citocinas y mediadores inflamatorios, que se encuentran principalmente en tejidos dañados o inflamados [56,57].

Los AINE son generalmente similares químicamente (ácidos débiles relativamente solubles en lípidos), pero pueden tener diferentes propiedades farmacocinéticas, la mayoría se absorben por completo, tienen un metabolismo hepático de primer paso insignificante, se unen estrechamente a las proteínas séricas y tienen volúmenes de distribución pequeños, pero sufren varias transformaciones hepáticas [54,56].

El diclofenaco sódico (**DIC**) es un medicamento ácido no biodegradable [54], inhibidor de la ciclooxigenasa relativamente no selectivo que reduce inflamaciones, porque alivia el dolor de traumatismos menores y dolores intensos como la artritis. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas y otros prostanoides es importante en su mecanismo de acción, a través de la inhibición competitiva y reversible de la enzima ciclooxigenasa, reduce la formación del precursor de prostaglandina tromboxano y ácido araquidónico [55]. Su presencia en aguas residuales, aguas municipales, aguas superficiales, aguas subterráneas y agua potable ha sido reportada en concentraciones que van desde ng/L a mg/L [18,51]. No tiene un efecto tóxico inmediato en los organismos vivos, aunque puede causar daños al medio ambiente después de una exposición continua [58].

El ibuprofeno (**IB**) es un ácido débil debido al grupo carboxilo en su estructura, para aumentar su capacidad de absorción y disolución se encuentra en forma de sal de potasio o sodio, posee baja solubilidad en agua, y es utilizado para el alivio del dolor por su alta relación eficacia/seguridad, su mecanismo de acción está asociado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que son mediadoras del dolor mediante la inhibición de la ciclooxigenasa que produce prostaglandinas. El **IB** tiene efectos antiinfecciosos, actúa sobre el sistema nervioso central, especialmente la médula espinal [59], y tiene una persistencia media, lo que le permite movilizarse en el medio ambiente e interactuar con los organismos vivos antes de descomponerse; cuanto más persistente sea una sustancia, más peligrosa es y mayor es el riesgo de ser introducidas en los ciclos biogeoquímicos, especialmente el agua, que puede trasladarse a lugares distintos de donde proviene [60].

2.1.2. Principales vías de entrada de los fármacos a diversos ecosistemas

Los fármacos se utilizan principalmente en medicina humana y veterinaria, entran al medio ambiente a través de los desechos industriales, heces y eliminación de medicamentos caducados o sin usar, luego de su ingestión y metabolismo, son excretados e ingresan a las alcantarillas, donde se distribuyen y transportan en el medio acuático, aéreo, suelo o sedimento, dependiendo de las propiedades físico-químicas del producto y las propiedades del ambiente receptor [8,42].

Los fármacos se pueden encontrar en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (domésticas, hospitalarias, industriales, agrícolas y ganaderas), plantas de fabricación y, por lo tanto, en varios cuerpos de agua siendo estos los más susceptibles a la contaminación [11,42]. Las plantas de tratamiento de aguas residuales son la entrada principal de residuos de fármacos en el medio ambiente estas no están diseñadas para eliminar estos micro contaminantes, por lo que, pueden llegar a las aguas superficiales (ríos y lagos), subterráneas y seres vivos a través de una variedad de canales. Dependiendo de las condiciones del suelo, los medicamentos también pueden llegar a las aguas subterráneas desde las fosas sépticas [5,8]. Las aguas subterráneas y superficiales están estrechamente relacionadas y, por lo tanto, estas partes pueden contaminarse entre sí [8].

El estiércol animal y los lodos (orina y heces) son una fuente importante de contaminación, ya que en su mayoría son utilizados en medicina veterinaria y terminan en las heces, se almacenan y utilizan directamente como fertilizantes en los campos agrícolas, esparciéndose en suelos, sus ingredientes activos no metabolizados o sus metabolitos biológicamente activos, dependiendo de su capacidad para moverse por el suelo, pueden representar un peligro para las aguas subterráneas [8,61].

La acuicultura es otra fuente cada vez más importante, donde, los medicamentos utilizados como aditivos para piensos se liberan directamente en el agua como sedimento cerca de áreas acuícolas, lo que facilita el crecimiento de bacterias resistentes, dando lugar a infecciones incurables [43,61].

2.1.3. Impacto de los residuos farmacéuticos en el medio ambiente y salud

En la actualidad, se sabe poco sobre el impacto y los efectos negativos que ocasiona la presencia a corto y largo plazo de los fármacos en el medio ambiente y en la salud, sin embargo, la investigación ha demostrado que su presencia puede afectar negativamente a animales y humanos, pues existen miles de compuestos que interactúan constantemente entre sí [62] sufriendo una serie de cambios y reacciones degenerativas que alteran su movilidad, persistencia y destino [40]. Las clases terapéuticas más consumidas en el mundo son las utilizadas para reducir el dolor y la inflamación, como los antiinflamatorios; que actúan sobre el sistema endocrino, y antibióticos; sobre el sistema nervioso central [5,8,31].

2.1.3.1. Antibióticos: medio ambiente y salud

Los antibióticos son un grupo de fármacos de gran importancia ecológica debido a su amplio espectro de acción, aplicación y alta solubilidad, siendo en su mayoría (hasta el 90%) excretados por medio de la orina en su forma original [5], incluyen efectos ambientales como: diversidad microbiana reducida, resistencia de bacterias patógenas que incluso pueden ser transcritas por otras bacterias, exposición microbiana del biorreactor y desestabilización de lodos activados en plantas de tratamiento de aguas residuales [9]. Al evaluar los riesgos ambientales, se tienen en cuenta cuatro componentes del medio ambiente: agua, sedimentos,

suelo y biota, los cuales están interconectados de tal manera que, el flujo y balance de contaminantes entre cada compartimento está determinado no solo por la cantidad de contaminación sino también por sus características y las del compartimento al que ingresa [6].

En ambientes acuáticos, exhiben una gran resistencia, reduciendo la fuerza protectora de algunas especies en el ecosistema y aumentando en otras, cambiando la selección gradual de poblaciones microbianas o rasgos de competencia en el ambiente. En terrestres, su capacidad de moverse, transportarse y degradarse depende de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico, del tipo de suelo o de las condiciones climáticas, siendo las especies más sensibles los microorganismos, lo que provoca variación significativa en cuanto a la biomasa y su actividad, en algunos casos los antibióticos matan microorganismos, mientras que otros contribuyen a su crecimiento, desarrollo y actividad. Las especies de plantas también son susceptibles a los antibióticos y se ha demostrado que inhiben la germinación y/o el crecimiento, aunque algunas especies, como los pepinos, son más resistentes a los antibióticos [5,6,31,46].

Los efectos en la salud incluyen estrés oxidativo, daño celular, efectos teratogénicos, efectos hormonales y hepatotoxicidad. En el agua potable, la exposición a largo plazo y bajas concentraciones causa efectos adversos, sin embargo, en mujeres embarazadas y niños, se tiene un patrón de transmisión específico y alteraciones del microbioma a una edad temprana y puede afectar el metabolismo [9].

2.1.3.2. Antiinflamatorios: medio ambiente y salud

La toxicidad de los antiinflamatorios (AINEs) en diferentes niveles tróficos ha sido demostrada, siendo mayor en los ecosistemas acuáticos que en los terrestres. Fármacos como ibuprofeno [51] y diclofenaco, son resistentes a la fotólisis, hidrólisis y biodegradación [5], por lo que se ha informado que el diclofenaco tiene un impacto en el tejido branquial y riñones en los peces, lo que causa un riesgo para este tipo de población [53], el ibuprofeno cambia la reproducción de peces, su toxicidad crónica se debe principalmente a sus metabolitos más tóxicos que el compuesto original. Los efectos a largo plazo en la reproducción y la biología (hígado, riñón y músculo) son principalmente observados en

crustáceos y peces. En sistemas terrestres, solo se dispone de datos de toxicidad aguda, que muestran cambios en el crecimiento y la germinación de las plantas debido a la absorción por las raíces y la muerte de las lombrices de tierra, lo que demuestra que los AINEs no afectan la fotosíntesis de las plantas, pero aumentan la capacidad de la absorber nutrientes [5]. En especies, como buitres, se observó que el riñón era el principal órgano que sufre daño por este compuesto al observar el depósito de ácido úrico en los órganos internos, en embriones de pez cebra, el diclofenaco no afecta el desarrollo embrionario, pero sí retrasa el período de incubación [63]. El diclofenaco, además de sus efectos sobre los riñones de los mamíferos, se ha relacionado (por su uso veterinario) con la extinción del buitre blanco en India y Pakistán, un desastre ecológico [32]. En la salud, causan complicaciones gastrointestinales, renales y cardiovasculares, con aumento de la mortalidad secundaria por hemorragia digestiva, insuficiencia coronaria, cardíaca o renal, y accidentes cerebrovasculares [64].

2.1.4. Presencia de CE farmacéuticos en producto de origen animal: Leche

Una fuente importante de liberación de fármacos y productos de metabolización son los que provienen de residuos producidos por animales, de la industria alimentaria y los productos de origen animal [9]. Según organismos internacionales de referencia, la leche y sus derivados se encuentran entre los productos que presentan mayor riesgo para la salud pública, no solo por ser alimentos básicos y de gran consumo, sino también porque son altamente contagiosos por la presencia de microorganismos y contaminantes tales como medicamentos veterinarios [13]. La leche es un producto universal debido a su alto valor nutricional y alta digestibilidad, es de gran importancia en la nutrición humana, por ello, su control sanitario e higiénico debe ser llevado a cabo cuidadosamente por las autoridades [9].

La leche es la principal fuente de residuos de antibióticos, estos se utilizan la producción ganadera de tres formas principales: curativos, preventivos y estimulantes del crecimiento. Como tal, los antibióticos se han utilizado para tratar la mastitis en las vacas lecheras, así como para aumentar su rendimiento, por lo que en los últimos años se han convertido en un problema y preocupación para la comunidad científica, por lo que, se hace necesario

identificarlos y detectarlos en productos (alimentos) y subproductos de origen animal destinados al consumo humano [65].

Los residuos de antibióticos en la leche afectan su industrialización, dado que la mayoría de estos residuos aumentan, detienen o retardan el crecimiento de las bacterias de ácido láctico y provocan cambios en la materia prima, costos de fabricación y en el programa de producción reduciendo así las ganancias de la empresa [13], por lo que, controlar los residuos de antibióticos en los alimentos es crucial para prevenir el desarrollo de resistencia de estos en humanos como resultado del consumo de leche contaminada, un problema reciente de salud pública mundial. [65]

Los derivados de la leche fermentada como el queso y el yogur son muy sensibles a las bajas concentraciones de antibióticos, por lo que los residuos presentan problemas de salud para los consumidores, como la aparición de múltiples resistencias en patógenos cuando se exponen a bajas concentraciones y suponen una amenaza para la industria láctea [65].

La presencia en origen animal es uno de los casos más comunes, una exposición crónica de todos hace de los antibióticos una de las contaminaciones más interesantes en el mundo [16].

2.1.5. Marco regulatorio de los CE farmacéuticos en México

México no cuenta con una ley o lineamientos específicos que consideren, controlen y determinen los límites máximos permisibles de la presencia de CE en el medio ambiente [11,31], sin embargo, existen Normas Oficiales Mexicanas como la NOM-001-SEMARNAT-2021 que consideran “la presencia y liberación de otros contaminantes en el ambiente, así como límites máximos permisibles de otro tipo de contaminantes provenientes de diversas fuentes de descargas de aguas residuales a cuerpos receptores, donde se encuentran desechos de industrias farmacéuticas, producción de plásticos, jabones, detergentes y a su vez, contempla variables físicas y químicas, así como metales pesados y cianuros”. La presencia y/o liberación de microcontaminantes orgánicos, como, los productos de cuidado personal, plastificantes, ingredientes activos de medicamentos entre otros de consumo diario y sus derivados, no están cubiertos por las normas a pesar de su implementación [31].

La farmacéutica es una industria dedicada a la producción, elaboración y comercialización de productos químicos para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades, tiene como objetivo principal mejorar la salud de los clientes, sin embargo, es uno de los sectores más contaminantes del mundo [66]. La contaminación ambiental ocasiona diversas enfermedades en los humanos, aun cuando la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), “organismo encargado de regular estos residuos en México, promueve la regulación sanitaria, investigación e innovación y el desarrollo económico”. Los CEs farmacéuticos afectan indirectamente la vida de personas, debido que existen diversos residuos tóxicos como agentes químicos, radioactivos, infecciosos, y residuos de medicamentos (vacunas y fármacos caducados o no utilizados) [67].

La Ley General de Residuos Sólidos (Ley No. 27314), “establece los derechos, obligaciones y responsabilidades de la sociedad en su conjunto para garantizar el manejo adecuado, higiénico y ecológico de los residuos conforme a los principios de reducción de residuos y prevención de riesgos ambientales para la protección de la salud y bienestar humano”. Esta se aplica a los desechos hospitalarios (fármacos), pero su aplicación e implementación no se ha concretado en su totalidad, en muchos casos debido al costo y falta de involucramiento de las autoridades competentes [67].

2.2. Ácidos borónicos y esteres borónicos

El ácido borónico fue sintetizado por primera vez en 1860 por Edward Frankland, se utilizan como componente básico e intermedio sintético, su aplicación en química sintética se debe a su versátil reactividad, estabilidad y baja toxicidad, además, el ácido borónico continúa descomponiéndose en ácido bórico, un "compuesto verde", que luego es eliminado por el cuerpo [20]. Estos estructuralmente poseen, un átomo de boro trivalente, dos grupos hidroxilo (-OH) y un grupo R (R = alquilo o arilo) que forman sintones (homodiméricos y heterodiméricos) por medio de enlaces de hidrógeno y compuestos a través de enlaces covalentes reversibles ó enlaces covalentes coordinados, lo que permite la formación de bloques de construcción. Al ser ácidos de Lewis, pueden formar enlaces con átomos donadores como oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. En **Figura 6**, se muestran los tipos de estructuras que pueden optar los grupos OH en los ácidos borónicos ya que son altamente

direccionales, siendo estas de tipo syn-syn, syn-anti y/o anti-anti con geometría trigonal plana o tetraédrica [68].

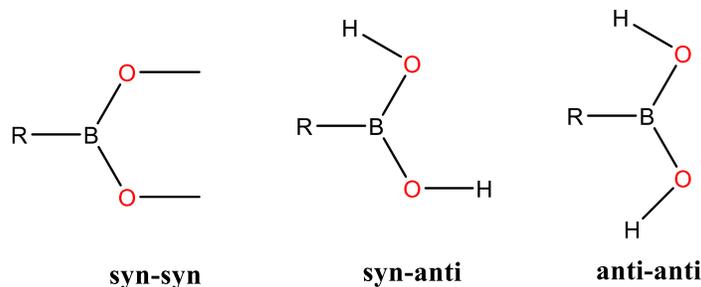


Figura 6. Estructura de los grupos hidroxilo en ácido borónico [68].

Los ácidos borónicos forman ésteres borónicos cuando interactúan con dioles (-OH) ó compuestos nitrogenados que se encuentran presentes en moléculas orgánicas, a través de enlaces covalentes reversibles (B-O-R) o coordinados $N \rightarrow B$, respectivamente. La presencia de dos grupos -OH es importante para la síntesis como para el reconocimiento molecular, característica que se ha aprovechado para usarlos como SM además de la estructura que representan [20]. Aunque esta formación se ve facilitada por la eliminación de agua en la mezcla de reacción entre el ácido borónico y el alcohol diol, la estabilidad termodinámica del enlace covalente B-O es cinéticamente inestable y su formación está restringida bajo ciertas condiciones y por la acción de factores externos [69].

El diseño de receptores basados en ácido borónico se originó cuando Lorand y Edwards utilizaron la disminución del pH observada al agregar sacáridos a los ácidos borónicos para determinar sus constantes de asociación, debido a la acidez inherente del ácido borónico aumento, cuando los 1,2-, 1,3- o 1,4-dioles reaccionaron con ácidos borónicos para formar ésteres borónicos cíclicos (anillos de 5, 6 o 7 miembros) en medio acuoso, y estas interacciones forman la piedra angular de los receptores basados en diol utilizados en la construcción de sensores y sistemas de separación [69].

2.3. Química supramolecular

La química en general se ocupa de la estructura y transformación de la materia, como tal, la química molecular es el estudio de las unidades obtenidas mediante la combinación de

átomos o moléculas, mientras que, la química supramolecular es otro paso adelante [70], es un campo de la química que se encarga de estudiar las interacciones intermoleculares, los factores termodinámicos y cinéticos en la formación de complejos supramoleculares; teniendo como objetivo desarrollar sistemas químicos basados en las interacciones intermoleculares no covalentes de sus componentes. Algunas definiciones incluyen frases como "la química del enlace no covalente" o "la química no molecular". Por esta razón, se le conoce como "la química más allá de las moléculas". El tema de la química supramolecular surge de la combinación espontánea de un gran número de componentes en una fase particular [71].

En el desarrollo de este campo científico ha habido grandes reconocimientos, otorgando así, en 1987 el desarrollo y uso de moléculas con interacciones y selectividades específicas llevaron a Donald J. Crumb, Jean-Marie Lane y Charles J. Pedersen a obtener el Nobel de Química. En la actualidad, la "química supramolecular" se está desarrollando dinámicamente en todo el mundo y se ha consolidado significativamente como una dirección científica independiente. El diseño y la síntesis de máquinas moleculares, que elevaron el listón de la química, fueron posibles gracias a los científicos Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart y Bernard Lucas Feringa, galardonados con el Premio Nobel de Química de 2016 [70].

Los avances en este campo científico han sido muy apreciados, por ejemplo, en 1987 el desarrollo y uso de moléculas con interacciones y selectividades específicas llevaron a Donald J. Crumb, Jean-Marie Lane y Charles J. Pedersen a obtener el Nobel de Química. Hoy en día, la "química supramolecular" se está desarrollando dinámicamente en todo el mundo y se ha consolidado claramente como una dirección científica independiente. Sus logros son tan notables que a los científicos Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart y Bernard Lucas Feringa se les atribuye el diseño y la síntesis de máquinas moleculares que han llevado la química al siguiente nivel. Ganador del Premio Nobel de 2016.

La química supramolecular es el estudio de compuestos supramoleculares, no de moléculas, se basa en procesos de ensamblaje molecular por medio de enlaces intermoleculares. Las supramoléculas son la combinación de dos o más moléculas para formar sistemas más

grandes y complejos, las cuales están débilmente unidos por enlaces conocidos como interacciones intermoleculares de naturaleza reversible que incluyen interacciones electrostáticas, de dispersión, enlaces de hidrógeno y efectos hidrofóbicos o solvofóbicos [72]. Estos tipos de fuerzas juegan un papel importante en la formación de complejos donador-aceptor, en el control de estados agregados, y son esenciales para lo que ahora se conoce como ingeniería de cristales. La formación de estructuras supramoleculares es un proceso espontáneo más que gradual e implica un proceso conocido como reconocimiento molecular [70].

2.3.1. Reconocimiento molecular

La capacidad de un receptor para reconocer e identificar una especie química específica se conoce como reconocimiento molecular, que implica como el transporte de moléculas a través de las membranas, los procesos enzimáticos, las respuestas inmunitarias inducidas por una infección o la respuesta del organismo a la infección por un determinado fármaco, entre otros procesos [72], esto mediante interacciones entre dos moléculas conocidas como anfitrión-huésped, candado-llave o receptor-analito (**Figura 7**). El reconocimiento no se define simplemente como un evento de unión o complementario, sino que requiere selectividad entre ambas moléculas (receptor y analito), esta característica adicional convierte a un receptor en un sensor molecular (SM) [70,73]. El receptor (SM) es la molécula encargada de llevar a cabo el reconocimiento y el analito es aquel compuesto que es identificado y reconocido selectivamente, existen factores que influyen en el reconocimiento molecular; siendo el principal los parámetros estructurales de las moléculas, tales como su tamaño, forma, conectividad, conformación, configuración, dinámica molecular y número de sitios de interacción, así como la naturaleza de las interacciones que pueden establecer, y el distribución espacial de las moléculas y su capacidad de organización [72], por tanto, además de la disposición espacial, a la hora de diseñar el SM se deben tener en cuenta los grupos funcionales o sitios de reconocimiento responsables de la formación de interacciones no covalentes para que haya un buen reconocimiento receptor-analito, lo que resulta en complementariedad entre los sitios de reconocimiento de estos sistemas [19]. Entre las fuerzas en juego se encuentran los enlaces no covalentes, las interacciones electrostáticas iónicas, las interacciones ion-dipolo y dipolo-dipolo, los enlaces de hidrógeno, las

transferencias de carga, las interacciones hidrófobas y las interacciones de van der Waals, estas interacciones sólo pueden ocurrir cuando el analito y el receptor tienen superficies moleculares cercanas y complementarias, así que, cualquier modificación de la estructura molecular del fármaco puede alterar su especificidad y eficacia [19,70].

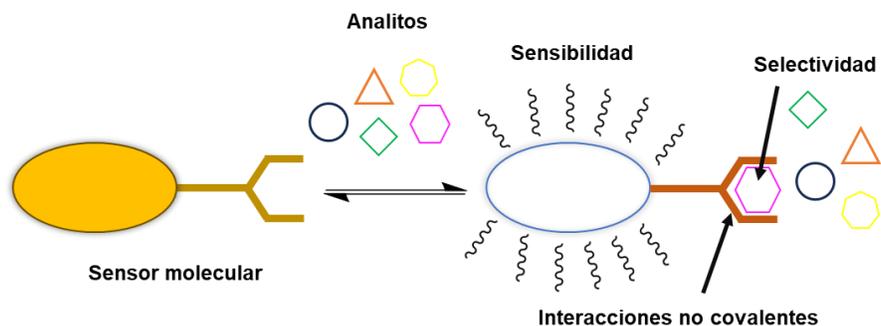


Figura 7. Proceso de reconocimiento molecular: receptor-analito (recuperado [19]).

2.3.1.1. Interacciones supramoleculares

Las interacciones no covalentes son la energía que une a las especies supramoleculares, aunque, son más débiles que los enlaces covalentes, estas interacciones juntas pueden formar complejos supramoleculares estables. En la **Tabla 4** se resumen los tipos de fuerzas de atracción y repulsión que se encuentran dentro del término "no covalente" [72,73].

Tabla 4. Tipos de interacciones supramoleculares [72].

Interacción	Fuerza (Kj mol^{-1})
Ion-ion	200-300
Ion- dipolo	50-200
Dipolo-dipolo	5-50
Enlace de hidrógeno	4-120
cación-π	5-80
$\pi - \pi$	0-50
Van der waals	< 5 pero variable según la superficie
Hidrofóbica	Relacionado con la energía de interacción solvente-solvente

Los enlaces de hidrogeno son las interacciones supramoleculares más comunes, donde el átomo de hidrogeno de una molécula se une intermolecularmente con a un átomo electronegativo de otra molécula vecina [70]. Debido a su fuerza y alto grado de directividad,

el enlace de hidrógeno un factor importante en el diseño de estructuras supramoleculares [74], son un tipo de interacción dipolo-dipolo entre un donante (D) y un aceptor (A) de electrones. Los donantes contienen con un átomo de hidrógeno (H) unido a un átomo electronegativo (como el nitrógeno o el oxígeno), formando así un dipolo con H que tiene carga positiva. Los aceptores de enlaces de hidrógeno son dipolos con átomos aceptores de electrones mediante con los que puede interactuar un átomo de hidrógeno cargado positivamente, por ejemplo, la interacción entre dos moléculas de agua (**Figura 8**) [72].

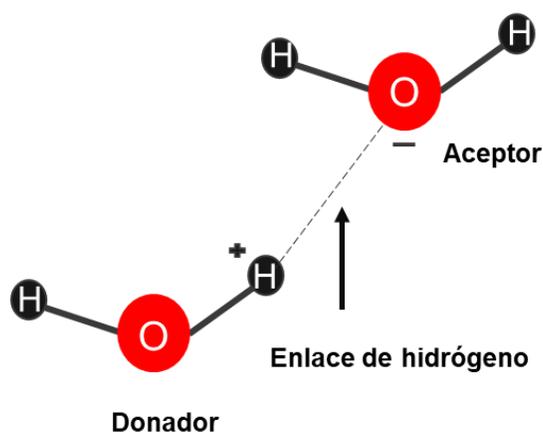


Figura 8. Enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua donde el lado positivo de una (átomo de hidrógeno) se asocia con el lado negativo de otra (un átomo de oxígeno).

La fuerza de los enlaces de hidrógeno puede ser muy diferente entre varios sistemas y depende del tipo de átomo electronegativo al que esté unido el H^+ y de la geometría que adopte el enlace de hidrógeno en la estructura. La fuerza de los enlaces de hidrógeno puede variar mucho en diferentes sistemas y depende del tipo de átomo con carga negativa y la geometría en la estructura al que se una el H^+ . Los tipos de geometrías que se pueden asumir en los enlaces de hidrógeno son interacciones: primarias y secundarias. En las primarias existe una interacción directa entre el grupo donante y el grupo receptor, y en las secundarias entre grupos vecinos. Una carga parcial en átomos adyacentes puede aumentar la fuerza del enlace debido a la atracción entre cargas opuestas o disminuir la afinidad por la repulsión entre cargas similares [72,74]. En la **Figura 9** se muestra dos situaciones en donde una matriz de tres donantes (DDD) frente a tres aceptores (AAA) solo tiene interacciones: a) atractivas entre grupos adyacentes y, por tanto, la unión se intensifica en tal situación y b) repulsivas,

donde los arreglos mixtos aceptor-donante (ADA, DAD) son repelidos por cargas parciales del mismo signo muy cercano debido a interacciones primarias [72].

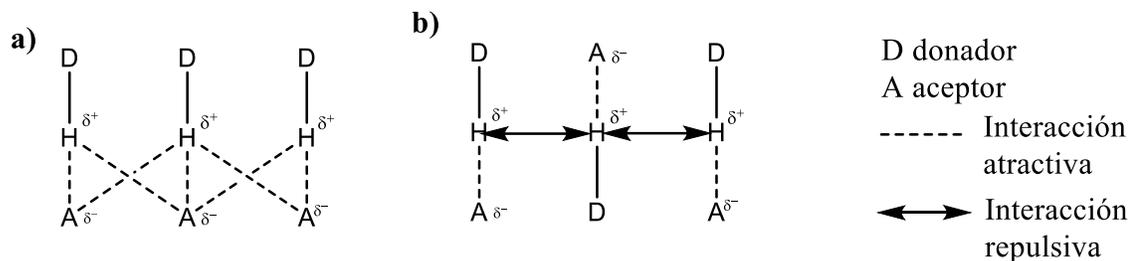


Figura 9. Situaciones en donde una matriz de tres donantes (DDD) frente a tres aceptores (AAA) solo tiene interacciones: a) atractivas entre grupos adyacentes y b) repulsivas [72].

Las interacciones de enlaces de hidrógeno se pueden dividir en tres amplias categorías: fuerte, moderada y débil, las cuales se describen a continuación [72]:

- Fuerte: son de naturaleza similar a los enlaces covalentes, donde el átomo de hidrógeno ubicado cerca del centro del átomo donante y aceptor se forma entre dos bases fuertes, por ejemplo: el ion HF_2^- , que estructuralmente los dos átomos de flúor $[\text{F} \cdots \text{H} \cdots \text{F}]^-$ son lineales con el átomo H^+ .
- Moderada: se forma a través de pares de electrones individuales entre los grupos donantes y aceptores neutros, no tienen una geometría lineal sino ligeramente doblada, los enlaces de hidrógeno lineales requieren una posición fija del átomo de hidrógeno en relación con el aceptor, mientras que los enlaces de hidrógeno no lineales tienen múltiples posiciones que pueden formar un cono alrededor de la posición lineal. Un ángulo de unión más grande da como resultado una conicidad más grande, por lo que hay más sitios posibles para la unión.
- Débiles: pueden ocurrir de interacciones verticales cuando la linealidad es aún menor, como las interacciones $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ entre anillos aromáticos, esto, cuando los enlaces C-H se dirigen hacia el sistema conjugado.

La naturaleza altamente direccional de las interacciones por puentes de hidrógeno, junto con las combinaciones específicas de donantes y aceptores, resultan útiles en el diseño de sistemas supramoleculares [72].

2.3.1.2. Sensores

Un sensor es un dispositivo que debe responder de manera sensible, selectiva, continua, reversible y, lo más rápido posible a los cambios en la concentración de una especie específica en una muestra a largo plazo. Esta definición implica por tanto que el sensor debe tener elementos de reconocimiento iónico o molecular que le den la capacidad de reaccionar selectivamente [73]. Por otro lado, es importante señalar la diferencia entre sensor y sensor molecular; un sensor molecular es una entidad molecular que realiza una reacción analítica y un sensor es un dispositivo en el que se incorpora un sensor molecular [19].

El simple reconocimiento no implica capacidad sensorial del receptor, lo importante es que el reconocimiento implica un cambio en una propiedad física que un observador puede reconocer fácilmente, incluso el sistema receptor más sofisticados es inútil si el este no puede interactuar con el analito para informar a un operador externo que se ha producido la identificación [19]. La unidad de señalización funciona únicamente como un mero traductor, transformando los fenómenos de reconocimiento en señales expresadas a través de cambios en las propiedades de esta unidad. La utilización de la absorción como herramienta de señalización presenta como ventaja gran sensibilidad, permitiendo obtener respuestas excelentes del sensor trabajando a bajas concentraciones de analito. En este tipo de sensores moleculares, un aumento o disminución de la densidad electrónica da como resultado un desplazamiento batocrómico o hipsocrómico en las bandas que aparecen en el espectro de absorbancia del receptor [19].

2.4. Técnicas de caracterización.

Espectroscopia es un término general para la ciencia que estudia la interacción de diferentes tipos de radiación con la materia [75]. La radiación electromagnética es solo una forma de transportar energía mediante campos magnéticos y eléctricos que se mueven en ángulo recto, es decir, mediante ondas. A través de la perturbación que se produce en un punto, la onda transmite energía [76]. La energía asociada a la radiación electromagnética se define como [76]:

$$E=h\nu$$

Donde:

E = energía de radiación (Joules),

h = la constante de Planck (6.62×10^{-34} Js)

ν = la frecuencia (en segundos).

Debido que, la radiación electromagnética actúa como una onda esta puede clasificarse según la longitud de onda o la frecuencia que están relacionadas por la siguiente formula [75]:

$$\nu = c/\lambda$$

Donde:

ν = frecuencia (en segundos)

c = velocidad de la luz (3×10^8 ms⁻¹)

λ = longitud de onda (en metros)

Por lo tanto, se determina que la radiación con longitud de onda pequeña tiene mayor energía y a longitud de onda más grande tiene menor energía [75].

2.4.1. Espectroscopía de ultravioleta visible (UV-Vis)

La técnica de espectroscopía de UV-Vis se basa en la absorción de la radiación electromagnética durante su interacción con la materia, en el entorno de longitudes de onda (190 y 800 nm). La absorción de energía hace que los átomos o moléculas que constituyen el material pasen de un estado de baja energía (estado basal o fundamental) a un estado de mayor energía (estado excitado) lo que provoca transiciones electrónicas. Cuando una molécula absorbe energía, un electrón se moverá del orbital ocupado (HOMO) al orbital desocupado (LUMO). Existen tipos de absorciones de energía dependiendo de la naturaleza de los enlaces en una molécula. Por ejemplo, los electrones en las moléculas pueden estar en los enlaces fuertes σ , en los débiles π , o no estar en ningún enlace (n). Cuando la energía es absorbida todos estos tipos de electrones pueden ser excitados a estados anti-enlazantes los cuales se representan en la **Figura 10** con un asterisco [77,78].

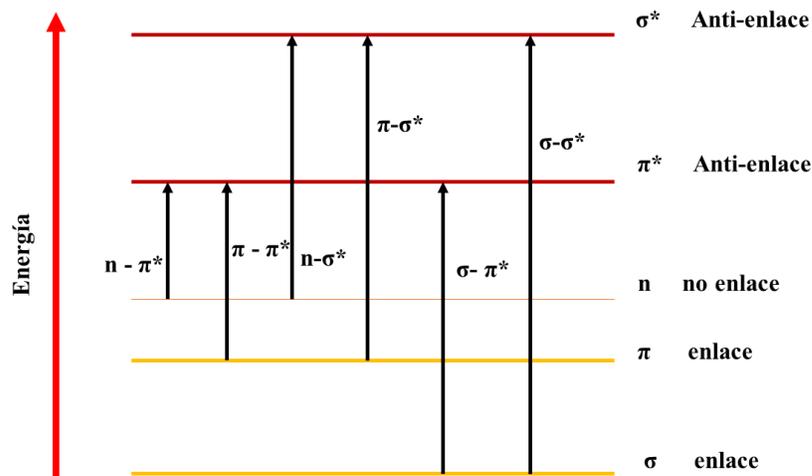


Figura 10. Transiciones y niveles de energía electrónica.

El espectrofotómetro es un instrumento que se utiliza para medir la absorción de radiación UV-Vis, consta de una fuente de luz, un monocromador y un detector, donde, la fuente de luz está constituida por una lámpara de deuterio, que emite radiación electromagnética desde la región ultravioleta y una lámpara de tungsteno, para longitudes de onda en la región visible. El monocromador (rejilla de difracción) transmite un haz de luz que enfoca la longitud de onda deseada en la celda de muestra y llega al detector que registra la intensidad de la luz transmitida. El detector es un tubo fotomultiplicador, aunque en los instrumentos modernos también se utilizan fotodiodos. La luz proveniente de la fuente se divide en el haz de muestra y el haz de referencia en un instrumento típico de doble haz. Cuando no hay una celda de muestra en el haz de referencia, la luz detectada se considera igual a la intensidad de la luz que ingresa a la muestra. Las celdas de vidrio o plástico son generalmente adecuadas, sin embargo, para mediciones en la región ultravioleta del espectro, el vidrio y el plástico no pueden usarse porque absorben la radiación ultravioleta, por lo que se deben usar celdas de cuarzo ya que este material no absorbe radiación en esta región [77].

En la **Figura 11** se muestran los tipos de espectrofotómetros para medir la absorción de radiación UV-Vis, formada por: a) un instrumento de un solo haz, b) de doble haz y c) de doble haz temporal. La radiación del monocromador o filtro en a) pasa a través de una celda de referencia o muestra antes de chocar con el fotodetector, y en b) atraviesa simultáneamente

una celda de referencia y la celda de la muestra dividiéndose en haces antes de chocar con los fotodetectores que se han hecho corresponder. En c) la celda de referencia y la que contiene la muestra reciben el haz de forma secuencial antes de incidir en el fotodetector, la diferencia entre ellos es de solo unos milisegundos de [75].

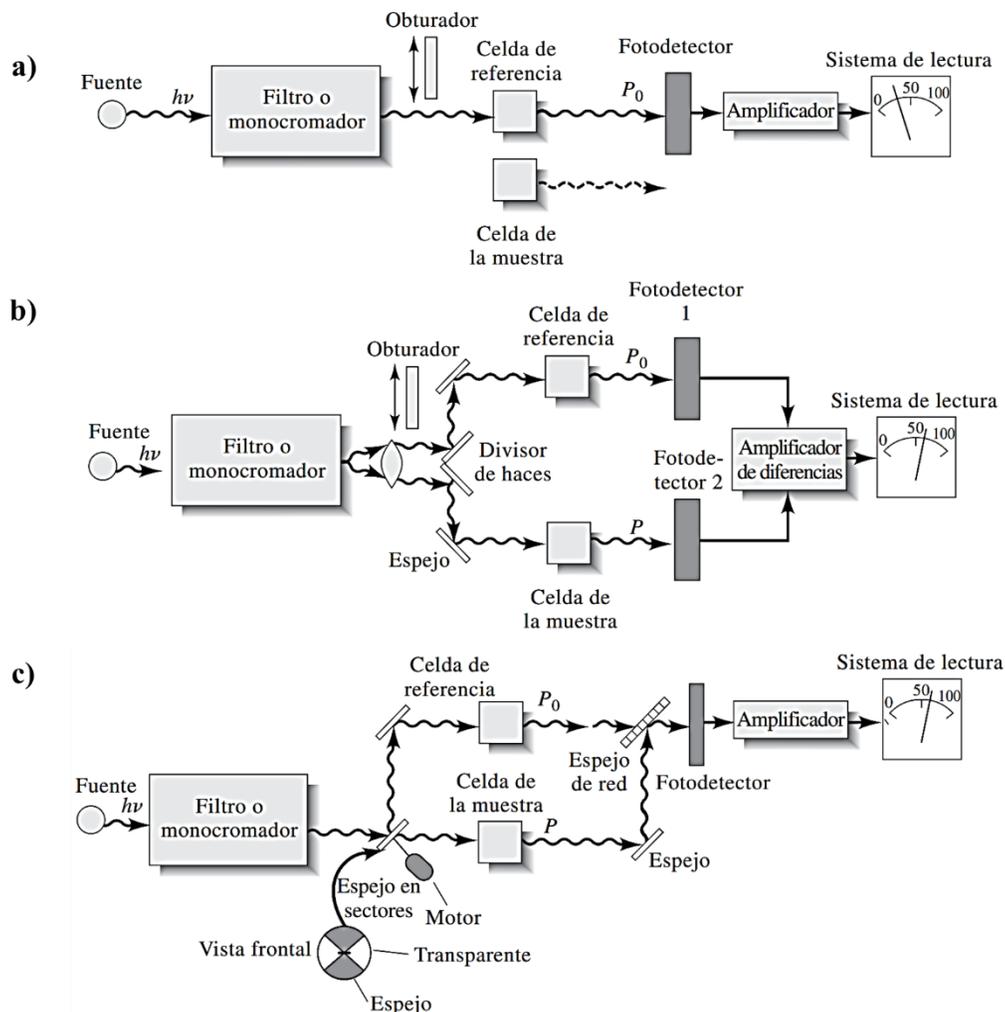


Figura 11. Tipos de espectrofotómetros para medir la absorción de radiación UV-Vis, formada por: a) un instrumento de un solo haz, b) de doble haz y c) de doble haz temporal [75].

La espectroscopia de UV-Vis permite representar gráficamente la absorción de la luz (energía: como longitud de onda, en nm) contra la intensidad de la absorción (como absorbancia, A , o coeficiente de extinción molar, ϵ) de un compuesto en solución. Los compuestos con grupos cromóforos o insaturados son visibles en esta región. Un cromóforo es cualquier grupo de átomos que absorbe luz, coloreada o no, aunque también puede

contener un grupo auxocromo (potenciador del color) que prolonga la conjugación del cromóforo por interferencia de electrones libres. La máxima absorción se debe a la presencia de grupos cromogénicos en la molécula y la conjugación entre dos o más cromóforos tiende a desplazar el pico de absorción hacia longitudes de onda más largas [75]. La unión de grupos sustituyentes en una estructura cromófora básica cambia la posición y la intensidad de una banda de absorción del cromóforo, estos pueden no dar lugar a la absorción de la radiación ultravioleta por sí mismos, pero su presencia modifica la absorción del cromóforo principal. Los sustituyentes que aumentan la intensidad de la absorción, y posiblemente la longitud de onda, se denominan auxocromos y pueden presentar desplazamientos en longitudes de onda y absorbancia en un espectro de UV-Vis (**Figura 12**), siendo estos desplazamientos; batocrómicos (a mayor longitud de onda o hacia el rojo), hipsocromicos (a menor longitud de onda o hacia el azul), hiperocrómicos (incremento en la señal analítica e hipocrómico (disminución de la intensidad en la señal analítica) [77].

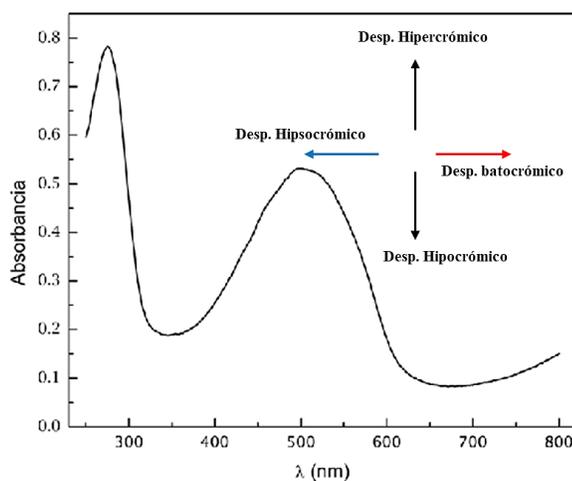


Figura 12. Tipos de desplazamientos en longitudes de onda y absorbancia en un espectro de UV-Vis.

2.4.2. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)

La espectroscopia de IR se basa en la absorción de energía de una molécula en la región infrarroja del espectro electromagnético para niveles de mayor energía (de 8 a 40 kJ/mol), sin embargo, no todos los enlaces en una molécula son capaces de absorber energía infrarroja, solo los enlaces con momentos dipolares son capaces de absorber la radiación infrarroja

[75,77]. Durante la absorción, las frecuencias de tal radiación infrarroja que se absorben coinciden con las frecuencias vibratorias naturales de la molécula bajo consideración, y la energía absorbida se usa para aumentar la amplitud de las vibraciones de los enlaces en la molécula, dado que cada tipo de enlace tiene una frecuencia natural de vibración diferente y dos enlaces del mismo tipo en dos compuestos diferentes se encuentran en entornos ligeramente diferentes, no puede haber dos moléculas con estructuras diferentes que presente la misma absorción infrarroja [75].

El espectro infrarrojo nos brinda información estructural sobre una molécula, como posiciones y tamaños de todas las absorciones, o picos, en la región infrarroja y traza gráficamente en una hoja de papel la intensidad de absorción vs número de onda (o, a veces, la longitud de onda). Para extraer información estructural de la espectroscopia IR, es necesario conocer la frecuencia con la que se absorben los diferentes grupos funcionales, para esto se puede utilizar como referencia las tablas de correlación de infrarrojos, que brindan toda la información conocida sobre dónde se absorben los diferentes grupos funcionales [75,77].

El espectro de IR es determinado mediante un espectrómetro de infrarrojos o, también llamado, espectrofotómetro. En la **Figura 13** se muestran dos tipos de espectrómetros de infrarrojos: a) instrumentos dispersivos y b) de transformada de Fourier (FT). Ambos proporcionan espectros de compuestos en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} y aunque producen espectros casi idénticos para un compuesto dado, los espectrómetros infrarrojos FT proporcionan infrarrojos mucho más rápido que los dispersores [75,77]. En a) el instrumento produce un haz de radiación infrarroja a partir de un hilo caliente y, por medio de espejos, lo divide en dos haces paralelos de radiación de igual intensidad, la muestra se coloca en un haz y se usa otro como referencia, este se transmite a un monocromador que los dispersa en un espectro de frecuencias de luz infrarroja, el monocromador consta de un área de rotación rápida (chopper de haz) que pasa los dos haces alternativamente a una rejilla de difracción que gira lentamente varía la frecuencia o la longitud de onda de la radiación que llega al detector de termopar y detecta la relación entre las intensidades de los haces de referencia y de muestra. De esta forma, el detector determina qué frecuencias han sido absorbidas por la

muestra y qué frecuencias no se ven afectadas por la luz que pasa a través de la muestra, después de amplificar la señal del detector, el registrador dibuja el espectro resultante de la muestra en un gráfico. El espectro se registra como una frecuencia (número de onda, cm^{-1}) relativa a la luz transmitida, no a la luz absorbida, este valor se registra como un porcentaje de transmitancia (%T). En b) la trayectoria óptica produce un patrón llamado interferograma, que es un gráfico de intensidad vs tiempo, y su patrón de ondas contiene todas las frecuencias que componen el espectro IR, sin embargo, un químico está más interesado en un espectro de intensidad vs frecuencia, por lo que mayormente se utiliza una operación matemática conocida como Transformada de Fourier (FT) que separa las frecuencias de absorción individuales del interferograma, y produce un espectro prácticamente idéntico al obtenido con un espectrómetro dispersivo. Este tipo de instrumento se conoce como espectrómetro infrarrojo por transformada de Fourier, o FT-IR. La ventaja del FT-IR es que adquiere el interferograma en menos de un segundo por lo que es posible recoger decenas de interferogramas de la misma muestra y acumularlos en la memoria de un ordenador. Cuando se realiza una transformada de Fourier sobre la suma de los interferogramas acumulados, se puede trazar un espectro con una mejor relación señal-ruido [75,77].

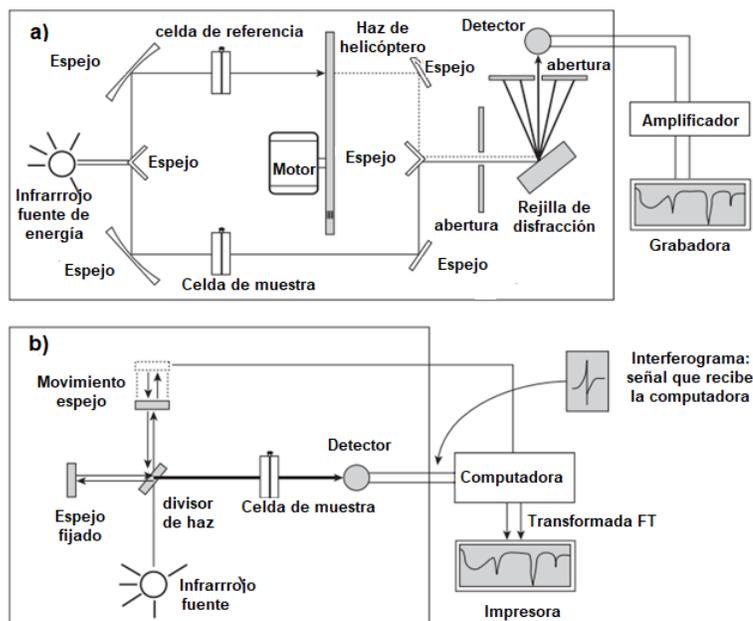


Figura 13. Tipos de espectrómetros de infrarrojos: a) instrumentos dispersivos y b) de transformada de Fourier (FT) [75,77].

2.4.3. Espectroscopia de luminiscencia

La espectroscopia de luminiscencia o fluorescencia es una técnica que se basa en el análisis de la intensidad de fluorescencia de una muestra que involucra el uso de un haz de luz ultravioleta también llamado longitud de excitación, que promueve la excitación de los electrones en ciertas moléculas o átomos y causa la emisión de luz [78]. Aunque el uso de láseres se ha vuelto importante debido que estas fuentes de radiación monocromática pueden tener intensidades relativas significativas, las moléculas pueden excitarse mediante una variedad de fuentes UV continuas [76].

La **Figura 14** muestra un diagrama que representa los procesos que tienen lugar durante a) la absorción de radiación incidente, b) la relajación no radiactiva y c) la emisión de fluorescencia por especies moleculares conformadas por tres estados de energía electrónica, E_0 (estado basal), E_1 y E_2 (estados excitados), cada uno muestra cuatro niveles vibracionales excitados. Cuando una especie química es irradiada por radiación electromagnética se pueden producir procesos de energía diferentes, en a) de absorción que implica un proceso de excitación del átomo (de los electrones) desde el nivel de energía más baja (E_0) hasta un nivel de energía más alta (estado excitado, E_1 y E_2), al excitarse a E_1 o E_2 provocan la pérdida de energía en una molécula, en b) ocurre la denominada conversión interna (flechas con ondas largas), tipo de relajación entre se lleva a cabo en los niveles vibracionales más bajos de un estado electrónico excitado y los niveles vibracionales más altos de otro estado electrónico. En c) se lleva a cabo la relajación (proceso de fluorescencia) desde el nivel vibracional más bajo (E_1) hacia el estado basal (E_0). La conversión interna y la relajación vibratoria también son muy rápidas en comparación con la fluorescencia, por ello, las bandas de fluorescencia tienen longitudes de onda más largas, una frecuencia más alta y, en consecuencia, menos energía que la banda de radiación absorbida [76].

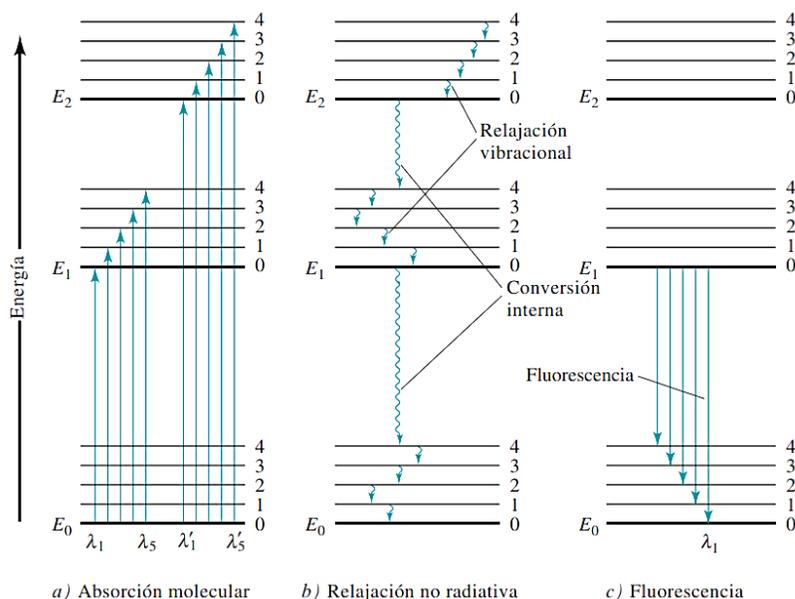


Figura 14. Diagrama que muestra los procesos que ocurren durante a) la absorción de radiación incidente, b) la relajación no radiativa y c) la emisión de fluorescencia por una especie molecular conformada por tres estados de energía electrónica, E_0 (estado basal), E_1 y E_2 (estados excitados), cada uno muestra cuatro niveles vibracionales excitados [76].

La fluorescencia, o la energía de la luz emitida que está relacionada con la diferencia en los niveles de energía entre los dos estados electrónicos involucrados (estado excitado y estado fundamental), se mide mediante varios instrumentos como el fluorómetro (fluorímetro) y el espectrofluorómetro. En la **Figura 15** se muestran dos equipos diferentes para medir fluorescencia; a) fluorómetro y b) espectrofluorómetro. En a) la radiación se emite en todas las direcciones y el detector no puede ver la fuente porque los dos selectores de longitud de onda son filtros y la emisión se mide en ángulo recto con respecto a la fuente, una lámpara de arco de mercurio. En b) utilizan dos monocromadores de rejilla que permiten escanear un espectro de excitación (con una λ_{emi}) y espectros de emisión (con una λ_{exc}), que a su vez y detecta la emisión en ángulos rectos [76].

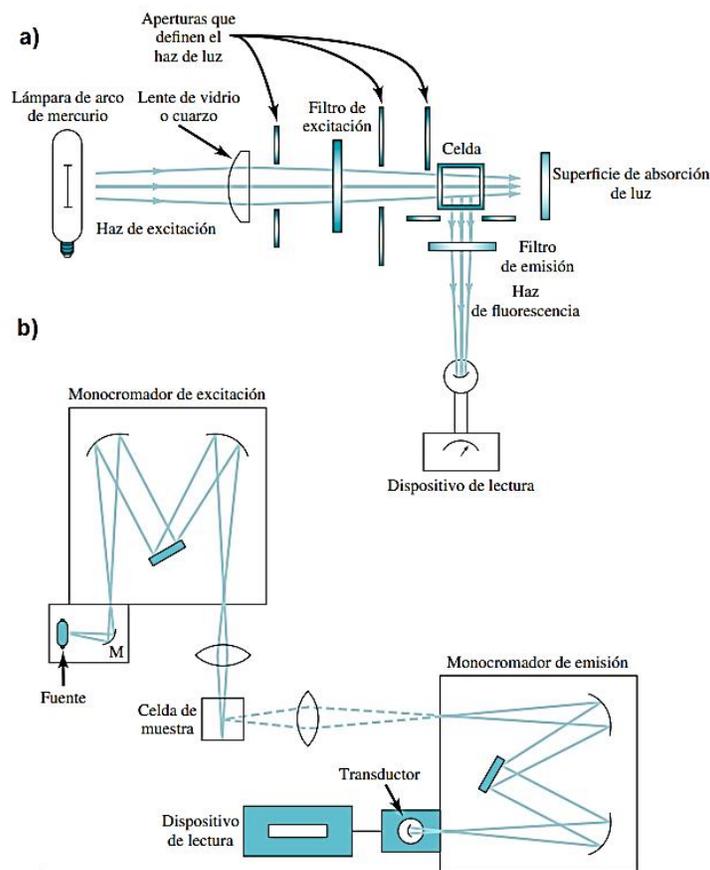


Figura 15. Tipos de instrumentos para fluorescencia; a) fluorómetro y b) espectrofluorómetro [76].

2.5. Parámetros analíticos

2.5.1. Calibración y estandarización

La calibración y estandarización son una parte fundamental para un análisis cuantitativo; la calibración determina la relación entre la respuesta del analito y la concentración del analito que incluye la construcción de una curva de calibrado que representa la señal del instrumento de medición en función de la concentración del analito, incluida la elección del modelo matemático para evaluar los parámetros (como LD y LC), determinar la linealidad de dicha curva y, por lo tanto, la capacidad del método analítico para producir resultados confiables en un cierto intervalo [75,79]. En este procedimiento, las características del analito se comparan con estándares conocidos para concentraciones de la misma sustancia, la comparación, es necesaria utilizar métodos y equipos adecuados para resolver el problema de acuerdo con el analito a determinar [75].

La mayoría de los métodos analíticos se basan en una curva de calibrado, donde se mide la concentración conocida “x” de una serie de patrones o estándares y se grafica en función de la señal analítica (absorbancia, “y”), posteriormente se obtiene la corrección analítica con el empleo de un modelo matemático, el cual consiste en encontrar una línea que mejor ajuste todos los puntos experimentales a una recta (ecuación de la recta), donde cada punto está determinado por una variable "x" y la variable "y". La línea recta está determinada por las coordenadas del origen (b) y la pendiente (m) según la **Ecuación 1** [79]:

$$y = mx + b \quad \text{Ecuación 1}$$

La relación entre la señal (y) y la concentración (x) del analito en la muestra se define como estandarización, donde, la calibración analítica se reduce a encontrar estimaciones de los coeficientes de la expresión matemática (intersección y pendiente), así como garantizar el ajuste exacto de la línea encontrada a los puntos experimentales (es decir, asegurarse de que no haya diferencia) para posteriormente determinar el coeficiente de regresión (R^2). El método de mínimos cuadrados es el más utilizado para encontrar los coeficientes de la curva estándar, ya que proporciona buena exactitud y confiabilidad estadística [75,79], se basa en “minimizar la suma de los cuadrados de la diferencia entre los puntos experimentales y los puntos predichos por el modelo”, este determina una curva de calibración (**Figura 16**) donde la suma de los cuadrados de las distancias longitudinales entre cada punto de prueba y la línea de calibrado es mínima o tiende a ser cero denominado residual [78,79].

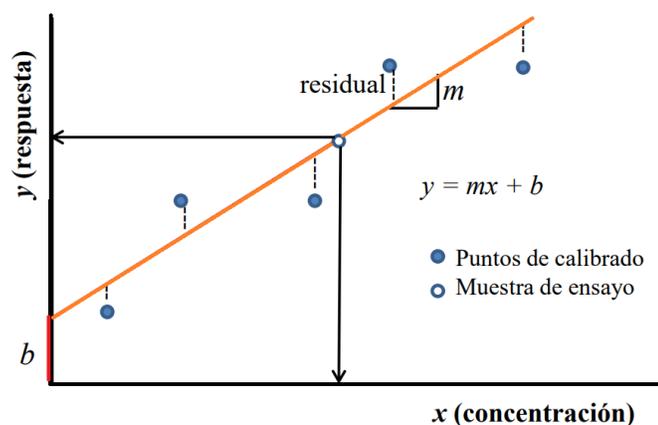


Figura 16. Representación gráfica de la curva de calibrado.

La curva de calibrado se construye a partir de la preparación de soluciones que contienen una concentración conocida del analito, llamada solución estándar o patrón, estas se prepararán independientemente de una o más soluciones; el número de puntos a seleccionar dependerá de la curva de calibración utilizada. Aunque se puede dibujar una curva usando dos puntos, estadísticamente se requieren al menos seis puntos para que la curva sea razonable; este número generalmente se aplica a métodos de rutina bien establecidos y probados (un procedimiento mediante el cual las pruebas de laboratorio demuestran la capacidad de un método para cumplir con los requisitos para el uso analítico previsto) [79].

2.5.1.1. Ley de Beer-Lamber

Las técnicas analíticas utilizadas en espectrofotometría se basan en la ley de Beer, que describe la proporcionalidad entre absorbancia y concentración, dicha relación obtiene una curva de calibrado de absorbancia vs concentración de varios estándares [76]. La cantidad de luz visible (400 a 800 nm) que una sustancia es capaz de absorber se denomina absorbancia, a esta sustancia se le conoce como cromóforo (grupo portador del color), que depende de la concentración del compuesto y de la distancia de propagación del haz luminoso [79].

Según la ley de Beer, que se ilustra en la **Ecuación 2**, “la absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de especies absorbentes, c , y a la longitud de la trayectoria, b , del medio absorbente” [76]. Esta debe comprobarse antes de utilizarla para un análisis cuantitativo exacto, la ley debe cumplirse en todo el intervalo de concentración estudiado, obteniendo una línea recta, que pasa por el origen [76,78].

$$A = \epsilon bc$$

Ecuación 2

2.5.2. Método de adición de estándar

El método de adición de estándar ó adiciones estándar es un método de análisis analítico, generalmente utilizado cuando los componentes adicionales de la muestra de interés resultan en efectos de matriz, es decir, que provoquen cambios en la absorbancia del analito, ya sea reduciendo o aumentando la señal [76]. Este método tiene varias formas de preparación, una de ellas es la adición de uno o más incrementos de una solución estándar (patrón) a alícuotas

de la muestra de volumen idéntico, luego, cada disolución se diluye a un volumen fijo antes del muestreo, sin embargo, cuando el número de muestras es limitado, las adiciones se realizan con la agregación sucesiva de incrementos de la solución patrón a un volumen fijo, luego, se mide tanto la muestra original como la muestra a la que se añadió el estándar después de cada adición [76,79], posteriormente se construye una curva de calibrado (**Figura 17**). Las señales de dilución se corrigen si los volúmenes del estándar agregado son apreciables multiplicándolos por $(V_i + v) V_i$ o por V_t/V_i , donde V_i es el volumen inicial, v el volumen añadido y V_t el volumen total [78]. Esta respuesta debe ser función lineal entre la concentración del analito y la respuesta analítica en el intervalo de concentraciones estudiado, teniendo una ordenada en cero [78,79].

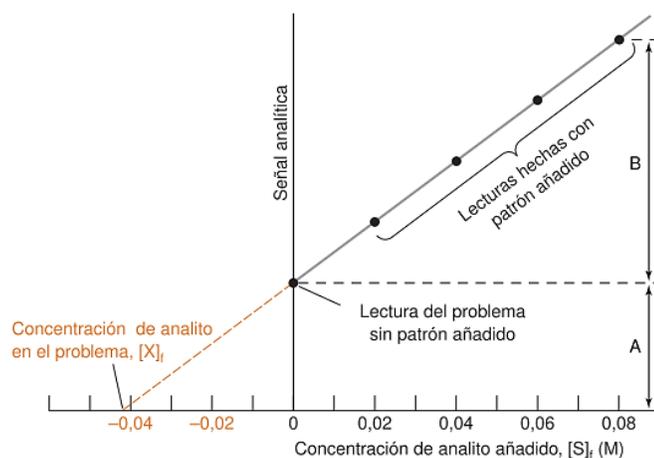


Figura 17. Curva de adiciones estándar [75].

La composición de los estándares de calibración debe aproximarse a la composición de la muestra a analizar y es válido no solo para la concentración del analito sino también para la concentración de otros químicos presentes en la matriz minimizando los efectos de los varios componentes de la muestra sobre la absorbancia medida. El efecto de matriz se contrarresta al adicionar cantidades de las dos especies químicas que sean similares a las cantidades presentes en la muestras, junto con los estándares [76].

2.5.3. Límite de detección (LD)

El límite de detección (LD) es la concentración más pequeña de un analito que es "significativamente diferente" de una muestra de control. Dado que la diferencia significativa se puede determinar de muchas maneras, hay varias formas de calcular el límite de detección [79].

El límite de detección se puede obtener a partir de la curva de calibrado y con el empleo de la **Ecuación 3**, está definido como la concentración mínima de un analito que se puede detectar [78].

$$LD = \frac{KSb}{m} \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde, Sb corresponde a la desviación estándar del blanco, m la pendiente del sistema de regresión y k es el llamado factor de confianza el cual puede ser de 2 (nivel de confianza de 92.1%) y de 3 (nivel de confianza de 98.3%) [76].

Para validar el método analítico, es suficiente establecer límites de detección solo si se analizan muestras con concentraciones bajas cercanas a estos límites [79].

2.5.4. Límite de cuantificación (LC)

“El límite de cuantificación (LC) es la concentración mínima de un analito que se puede medir en la matriz de la muestra a un nivel aceptable de precisión y exactitud”, determinada con la **Ecuación 4**. Dependiendo de los niveles de concentración medidos, una desviación estándar relativa de 10 a 20% se considera con precisión aceptable, cuando no se puede establecer una precisión específica, se utiliza la concentración con factor de confianza de 10 desviaciones estándar [78].

$$LC = \frac{KSb}{m} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde, Sb corresponde a la desviación estándar del blanco, m la pendiente del sistema de regresión y k es el llamado factor de confianza que puede ser de 2 (nivel de confianza del 92.1%), de 3 ó 10 (nivel de confianza > 92.1%) [76].

3 METODOLOGÍA

3.1 Material requerido

3.1.1 Reactivos utilizados

Los reactivos y solventes utilizados fueron de grado analítico y adquiridos comercialmente en la empresa Sigma-Aldrich con pureza superior al 95%, almacenados a temperatura ambiente en el Laboratorio de Química Ambiental de la Facultad de Ingeniería Mochis de la Universidad Autónoma de Sinaloa, éstos fueron empleados tal como se recibieron sin purificación adicional.

Reactivos: ácidos 3- ó 4-piridinborónico (**3PBA** y **4PBA**, respectivamente, $\geq 90\%$), ácido 8-hidroxi-5-quinolinsulfónico (**8HQBA**, $\geq 98\%$), ibuprofeno (**IB**, $\geq 98\%$), diclofenaco sódico (**DIC**, $\geq 98\%$), amoxicilina (**AM**, $\geq 98\%$) y ciprofloxacina (**CIP**, $\geq 98\%$).

Solventes: Etanol (EtOH, C₂H₅OH), Metanol (MeOH, CH₃OH), *N,N*-dimetilformamida (DMF, C₃H₇NO), agua destilada.

3.1.2 Materiales utilizados

Material general: Gradilla, piseta, pipetas Pasteur, soporte universal, pinza de sujeción, espátulas, embudo de vidrio, termómetro, barras magnéticas, perilla de succión, papel parafilm, platos de pesaje, trampa Dean-Stark, condensadores, matraces redondos, viales de 20 mL, micropipetas marca eppendorf (20, 200 y 1000 μ L), matraces aforados de 10 mL, papel filtro marca Whatman, número 91 (tamaño de poro de 10 μ m) y pipetas graduadas de 5 y 1 mL.

3.2 Infraestructura

3.2.1 Laboratorios y equipos

La Universidad Autónoma de Sinaloa, Facultad de Ingeniería Mochis (FIM-UAS), cuenta con un laboratorio de química ambiental y un laboratorio de óptica que a su vez está equipado con:

- Espectrofotómetro de Ultravioleta-Visible (UV-Vis), marca Shimadzu, modelo lambda 1800.

- Espectrofotómetro de fluorescencia, marca Perkin Elmer, modelo LS-55.
- Equipo menor: Parrilla de calentamiento marca Thermo, balanza analítica marca Radwag, ultrasonido marca Branson, cámara de UV-Vis marca Spetrolinker con longitud de onda $\lambda=365$ nm y refrigerador marca Winia.

El Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico Nacional de México, campus Tijuana, cuenta con el siguiente equipo de laboratorio:

- Espectrofotómetro de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR), modelo Varían 640.

3.3 Técnicas de caracterización

La información obtenida en cada técnica de caracterización fue procesada mediante el uso Excel, para la obtención de tablas, espectros y graficas.

3.3.1 Espectroscopia de infrarrojo, IR

Los análisis por espectroscopia de IR se llevaron a cabo en un espectrofotómetro de infrarrojo (FT-IR) modelo Varían 640, utilizando la técnica de la pastilla de KBr, en el intervalo de $4500-500$ cm^{-1} , controlado por el software resolución Pro-5.0.

3.3.2 Espectroscopia de ultravioleta visible, UV-Vis

Las pruebas de caracterización por UV-Vis se realizaron en un espectrofotómetro marca Shimadzu modelo lambda 1800 en un intervalo de 200-800 nm, el cual está equipado con lámparas de UV de deuterio y visible de tungsteno, controlado por un software UVProbe 2.33 operado desde un ordenador.

3.3.3 Espectroscopia de luminiscencia.

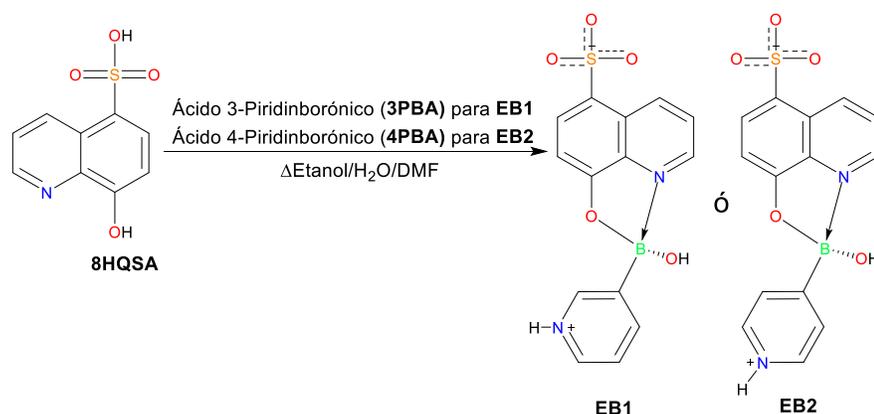
Los estudios de espectroscopia de fluorescencia para los materiales de tipo éster borónico en solución fueron realizados en un espectrofotómetro de luminiscencia modelo LS-55 marca Perkin Elmer equipado con una lámpara de xenón de 150 watts como fuente de excitación, controlado con el software WINLAB.

3.4 Experimentación

Los métodos de preparación se realizaron en condiciones ambientales normales sin el uso de un medio inerte.

3.4.1 Síntesis de ésteres borónicos nitrogenados

Los complejos de tipo éster borónico **EB1** y **EB2** se sintetizaron por la técnica de reflujo con la asistencia de una trampa Dean-Stark utilizando como disolventes etanol/H₂O/DMF. La metodología general para la síntesis los complejos de tipo éster borónico se muestran en la **Ecuación 5**.



Ecuación 5

3.4.1.1 Síntesis del material orgánico **EB1** (**3PBA-8HQSA**)

Se pesó 0.05g (1 eq.) de ácido 3-piridinborónico, **3PBA** y 0.0916g (1 eq.) de ácido 8-hidroxi-5-quinolinsulfónico, **8HQSA** y se disolvió en un matraz de fondo redondo en la mezcla de los disolventes etanol/H₂O/DMF (8:2:1, v/v/v, 11 mL). El matraz se acopló a un condensador de reflujo y a una manta de calentamiento. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación con ayuda de una barra magnética y se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminado el tiempo se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente. Después de enfriar a temperatura ambiente durante 15 días se obtuvieron cristales de color amarillo pálido adecuados para su posterior caracterización. Rendimiento: 0.0345g (68.95%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407 (m), 3246 (s), 1375 (m), 1090 (m), 3246 (s), 1169 (s), 1040 (m), 1622 (m), 1502 (s).

3.4.1.2 Síntesis del material orgánico EB2 (4PBA-8HQSA)

Se pesó 0.05g (1 eq.) de ácido 4-piridinborónico, **4PBA** y 0.0916g (1 eq.) de ácido 8-hidroxi-5-quinolinsulfónico, **8HQSA** y se disolvió en un matraz de fondo redondo en la mezcla de los disolventes etanol/H₂O/DMF (8:2:1, v/v/v, 11mL). El matraz se acopló a un condensador de reflujo y a una manta de calentamiento. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación con ayuda de una barra magnética y se llevó a reflujo durante 2 horas. Una vez terminado el tiempo, el disolvente se dejó evaporar a temperatura ambiente. Al paso de 15 días se obtuvieron cristales de color amarillo pálido adecuados para su posterior caracterización. Rendimiento: 0.026g (51.38%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 (s), 3121 (m), 1376 (m), 1077 (m), 1228 (m), 1037 (m), 1623 (s), 1505 (s).

3.4.2 Caracterización por espectroscopia de infrarrojo, (IR) de los sistemas

Los ésteres borónicos **EB1** y **EB2** en estado sólido se caracterizaron por espectroscopia de IR, en el intervalo de 4500-500 cm⁻¹, utilizando la técnica de la pastilla de KBr. Este método proporcionó evidencia de la formación de los enlaces.

3.4.3 Caracterización por espectroscopia de UV-Vis y luminiscencia de los sistemas

3.4.3.1 Preparación de soluciones patrón de EB1 y EB2

Las soluciones patrón de **EB1** y **EB2** se prepararon a 0.0001 M a temperatura ambiente por separado en matraces volumétricos de 10 mL, en los cuales se depositó 0.00035 g de **EB1** ó 0.00033 g de **EB2**, después se vertió 3 mL de EtOH. Posteriormente, cada matraz se introdujo al equipo de ultrasonido por un tiempo de 10 min con pausas de 10 segundos. Finalmente, los matraces se aforaron con EtOH y se vertieron en un vial de 20 mL.

3.4.3.2 Preparación de disoluciones de EB1 y EB2

Las disoluciones de cada sistema fueron preparadas a 0.00001M por separado a temperatura ambiente de la siguiente manera: se vertió 1mL de la solución patrón (**EB1** ó **EB2**) en un matraz volumétrico de 10 mL y se diluyó con EtOH. Finalmente, se analizaron por las

técnicas de UV-Vis y luminiscencias, además, fueron observadas en la lámpara UV bajo una $\lambda_{exc}=365nm$.

3.4.3.3 Calibración de los sistemas EB1 y EB2

La curva de calibrado de cada sistema (**EB1** ó **EB2**) se elaboró en dos pasos: la preparación de las soluciones y obtención de la relación señal (absorbancia y emisión) vs concentración [76].

Las soluciones se prepararon en matraces volumétricos de 10 mL, en cada uno se depositó volúmenes crecientes (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 mL) de la solución patrón del sistema correspondiente (**EB1** ó **EB2**, 0.0001M), luego fueron aforadas con EtOH y medidas por UV-Vis, donde se determinaron las absorbancias máximas de cada solución.

Con ello, la relación señal-concentración de cada sistema se obtuvo graficando absorbancias y/o emisión vs concentración del analito, posteriormente, la recta de calibrado se ajustó mediante el método de mínimos con el uso de excel.

3.4.5 Preparación de las soluciones del fármaco en estudio

Las soluciones estándar de los fármacos fueron preparadas por separado en matraces volumétricos de 10 mL. Se depositó la cantidad adecuada del fármaco a 0.0001 M. Las cantidades empleadas fueron: 0.00037 g AM, 0.00032 g DIC, 0.00021 g IB, 0.00033 g CIP, posteriormente, se disolvieron en EtOH con excepción para CIP donde se usó MetOH. Las soluciones se agitaron manualmente y se almacenaron en la oscuridad.

3.4.6 Reconocimiento molecular de EB1 ó EB2 con el fármaco en estudio

Las soluciones preparadas tanto en pruebas de laboratorio como en muestras reales fueron evaluadas por medio de UV-Vis y observadas bajo la lámpara UV.

3.4.6.1 Pruebas preliminares: Laboratorio

La sensibilidad de los sistemas **EB1** y **EB2** se estudió con la preparación de una serie de disoluciones [18], las cuales contenían: 1 mL del complejo (**EB1** ó **EB2**) con volúmenes crecientes (0.5-6 mL) del fármaco a evaluar (**IB**, **DI**, **AM** ó **CIP**). Las disoluciones se almacenaron en la oscuridad para evitar la fotodegradación en un tiempo de reacción de 30 min para asegurar que se alcance el equilibrio. Finalmente, fueron evaluadas por UV-Vis,

posteriormente se obtuvo su curva de calibrado de acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 3.4.3.3.

3.4.6.2 En muestra real: leche semidescremada, método de adición estándar

Los sistemas **EB1** y **EB2** se analizaron en muestra de leche evaluando su capacidad para detectar los fármacos **AM**, **DI**, **IB** y **CIP**. El estudio se llevó a cabo mediante el método de adición estándar [76]. Se prepararon una serie de disoluciones (0.00001 M) en matraces volumétricos de 10 mL (**Tabla 5**), las cuales contenían: 1 mL de la solución patrón del sistema (**EB1** ó **EB2**), 0.01 mL de la muestra de leche (previamente filtrada con papel) y cantidades crecientes (0-6 mL) de una solución estándar de fármaco en estudio (0.0001 M), luego se vertió 3 mL de EtOH (para el caso de **CIP** MetOH). Cada matraz se introdujo al equipo de ultrasonido por un tiempo de 20 seg. Posteriormente, las disoluciones se aforaron con el solvente correspondiente y se vertieron en un vial de 20 mL. Finalmente, se almacenaron en la oscuridad en un tiempo de 30 min y después fueron analizadas por UV-Vis, además, fueron observadas bajo una lámpara UV.

Tabla 5. Preparación de disoluciones con EB1 ó EB2 para la detección de fármacos en leche semidescremada.

EB1 ó EB2 (0.0001 M)	Muestra (Leche)	Fármaco en estudio (0.0001M)	Relación
			Sistema:muestra:analito
mL	mL	mL	mL
1	0.01	0	1:0.01:0
1	0.01	0.5	1:0.01:0.5
1	0.01	1.0	1:0.01:1.0
1	0.01	1.5	1:0.01:1.5
1	0.01	2.0	1:0.01:2.0
1	0.01	2.5	1:0.01:2.5
1	0.01	3.0	1:0.01:3.0
1	0.01	3.5	1:0.01:3.5
1	0.01	4.0	1:0.01:4.0
1	0.01	4.5	1:0.01:4.5

1	0.01	5.0	1:0.01:5.0
1	0.01	6.0	1:0.01:6.0

3.4.6.2.1. Calibración, método de adición estándar

La curva de calibrado se elaboró en dos pasos: la preparación de las soluciones y obtención de la relación señal absorbancia vs concentración [76]. Con los datos obtenidos en el apartado 3.4.6.2, se graficaron las absorbancias vs concentración para la determinación de la recta de calibrado, posteriormente esta se ajustó mediante el método de mínimos cuadrados con el uso de Excel.

Después, se grafica la curva de adición estándar y se determina la ecuación de la recta así también el límite de detección (LD [78]).

3.4.7 Determinación del límite de detección, LD y cuantificación, LC

El cálculo de los límites de detección, LD y cuantificación, LC se determinó en pruebas de laboratorio mediante el método de mínimos cuadrados [80], con el uso de la ecuación de la recta correspondiente a la curva de calibrado obtenida en el apartado **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y el empleo de la **Ecuación 6**, donde, S_b corresponde a la desviación estándar del blanco, m la pendiente del sistema de regresión y k es el llamado factor de confianza (LD, $k=3$ y LC, $k=10$) [76].

$$LD \text{ ó } LC = \frac{K S_b}{m} \qquad \text{Ecuación 6}$$

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Síntesis y caracterización de ésteres borónicos

En la **Figura 18** se muestran los complejos **EB1** y **EB2** cristalizados, visualizados por medio de: a) microscopio y b) cámara UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observan tanto para **EB1** como en **EB2** sólidos cristalinos de color amarillo brillante, los cuales, en b) bajo la radiación UV presentan un color azul-verdoso [21], que presentan buenos rendimientos de 68.95% y 51.38%, respectivamente. Los complejos fueron caracterizados por espectroscopia IR, UV-Vis y luminiscencia, además evaluados para la detección de fármacos.

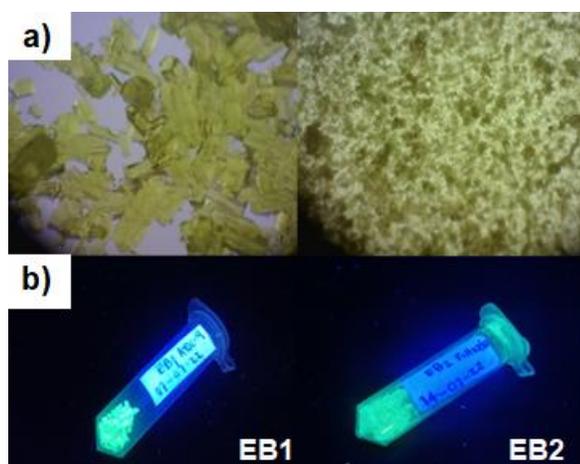


Figura 18. Complejos **EB1** y **EB2** cristalizados, visualizados por medio de: a) microscopio y b) cámara UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.1.1 Espectroscopia de infrarrojo, (IR)

En la **Figura 19** se muestran los espectros de IR comparativos de **EB1**, **EB2** y de sus reactivos de partida correspondientes (**3PBA**, **4PBA** y **8HQSA**) proporcionando la información sobre las frecuencias de vibración de los enlaces covalentes y de hidrógeno. Los ácidos borónicos **3PBA** y **4PBA** presentan bandas de vibración características en el intervalo de 3422-3321 cm^{-1} en comparación con los complejos **EB1** y **EB2** los cuales presentan una banda ancha característica a 3407 y 3414 cm^{-1} , que se atribuye a la absorción resultante de los de nuevos enlaces de hidrógeno O-H y N⁺-H, en los que participan los grupos B-OH, py N⁺-H y la molécula de H₂O que cristalizó con el éster **EB1**. En los complejos **EB1** y **EB2** se observan bandas en 3246 y 3121 cm^{-1} , atribuidas a la formación del enlace N⁺-H del grupo piridinio, debido a que el protón del ácido sulfónico se desprotona con alta densidad electrónica por lo

que el hidrógeno cede sus dos e⁻ y queda con carga negativa protonándose con la piridina, también, la formación de los enlaces B-O y B-C cuya presencia se confirma a través de las señales en 1375 y 1376 cm⁻¹ (enlace B-O), así como 1090 y 1077 cm⁻¹ (enlace B-C), respectivamente, dichas señales se desplazan a números de onda mayores que los materiales de partida formando un nuevo anillo y brindando mayor rigidez a la estructura. La formación de **EB1** y **EB2** es confirmada con las bandas que se observan a 1169 y 1228 cm⁻¹ características de la vibración $\tilde{\nu}_{as}(S=O)$ y las que aparecen en el intervalo de 1040 y 1037 cm⁻¹ correspondientes a la vibración $\tilde{\nu}_{sy}(S=O)$, dichas señales sufren un desplazamiento a números de onda menores que el material de partida debido a la desprotonación del hidrógeno del ácido sulfónico [77], además, muestran bandas de estiramiento a 1622 y 1623 cm⁻¹, correspondiente al enlace C=N, que se desplazan a números de onda más altos con respecto al **8HQSA** no coordinado $\tilde{\nu}=1604$ cm⁻¹, esto debido a la formación del enlace N→B, el cual es una señal característica de los complejos, que indica que un átomo tetracoordinado con vibración intensa a 1502 y 1505 cm⁻¹, respectivamente [81].

De acuerdo con los resultados, los complejos **EB1** y **EB2** se formaron con éxito, debido a que los valores obtenidos son aproximados con los reportados que se muestran en la **Tabla 6** [21]. Los materiales presentan características y aspectos similares, el ácido borónico hace reacción con el ácido sulfónico a través de los grupos hidroxilos, además presentan una estructura tetraédrica con un enlace covalente coordinado N→B [21].

Tabla 6. Datos de IR seleccionados para *EB1 (3PBA-8HQSA)*, *EB2 (4PBA-8HQSA)* y sus correspondientes materiales de partida [21].

Material orgánico	$\tilde{\nu}(\text{O-H} / \text{N}^+\text{-H})$ [cm ⁻¹]		$\tilde{\nu}(\text{B-O})$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{B-C})$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}_{as}$ y $\tilde{\nu}_s(\text{S=O})$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{B-N})$ [cm ⁻¹]
3PBA	3430	-	1314	1086	-	-
4PBA	3318	-	1308	1071	-	-
8HQSA	3248/3435	-	-	-	1184 y 1041	-
EB1 (3PBA-8HQSA)	3406	3252	1375	1094	1170 y 1037	1504
EB2 (4PBA-8HQSA)	3412	3260	1376	1081	1186 y 1034	1505

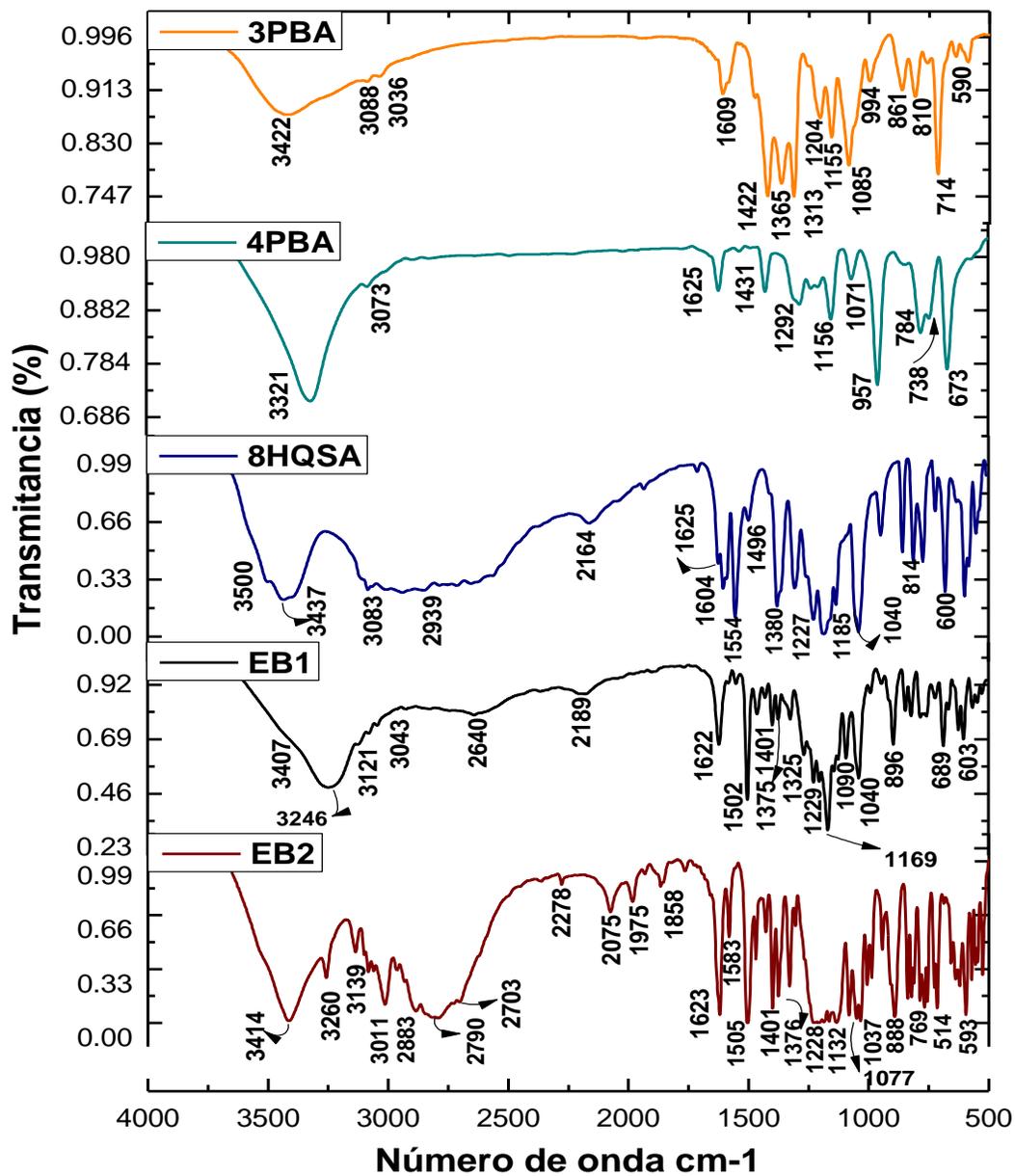


Figura 19. Espectros de IR comparativos de EB1, EB2 y de sus reactivos de partida correspondientes (3PBA, 4PBA y 8HQSA).

4.1.2 Espectroscopia de ultravioleta visible, (UV-Vis)

En la **Figura 20** se muestra los espectros de absorción de **EB1** y **EB2** en solución de EtOH a 1×10^{-5} M, evaluados de manera: a) Experimental y b) teórica. El análisis se hará de manera comparativa con los datos teóricos [21]. En a) se observa que los complejos tienen bandas de absorción similares con diferencia de intensidad, presentan tres bandas de absorción a 319, 258 y 241 nm para **EB1** y 322, 258 y 241 nm para **EB2**, atribuidas a transiciones electrónicas $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$ inducidas por la luz UV irradiada en la molécula, donde los sitios más electronegativos están presentes en los átomos de oxígeno de grupo sulfonato (SO_3^-) y los más electropositivos en los hidrógenos del grupo piridinio (pyNH^+) y el átomo de boro. La diferencia de intensidad es atribuida al grado de planaridad de la molécula por la deslocalización electrónica, la planaridad hace que \emptyset pueda aproximarse a la dirección perpendicular al plano molecular, cuanto mayor sea la no-planaridad en una molécula, interrumpiendo la interacción π -electrón para interconectar los dos anillos (quinolina y el grupo piridino), menores serán los valores de ϵ [82], **EB1** tiene un ángulo de 78.97° tiene más planaridad que **EB2** con un ángulo de 76.62° [21,83], por lo tanto **EB2** tiene mayor no-planaridad, menor valor de ϵ y por consiguiente menor intensidad de absorción. También se observa que las disoluciones son incoloras a simple vista, pero bajo UV presentaron color amarillo-verdoso en **EB1** y verde-azulado en **EB2**. En b) se observan tres bandas en la región UV para ambos casos, dos bandas de baja intensidad a 336 y 278 nm, a 339 y 287 nm, una banda de alta intensidad a 226 y 227 nm para **EB1** y **EB2**, respectivamente, estas bandas intensas coinciden de manera experimental, las bandas con la mayor probabilidad a 226 nm en **EB1** es consistente con la banda que aparece a 241, de igual forma, en el caso de **EB2** la banda con la contribución más alta a 227 nm corresponde con la banda experimental a 241 nm [21].

De acuerdo con los resultados, se obtuvo la formación de los complejos **EB1** y **EB2**, los cuales presentan bandas de absorción características de manera experimental y teóricas, donde la deslocalización de e^- se concentra en el grupo sulfonato (SO_3^-) ocurriendo la transferencia de protones al sustituyente piridina, dando estructuras moleculares zwitteriónicas (molécula que puede ionizarse positiva o negativamente) adecuados para la

formación de enlaces de hidrógeno que es un factor importante en el reconocimiento molecular, lo cual favorece para emplearse como moléculas receptoras [19,72].

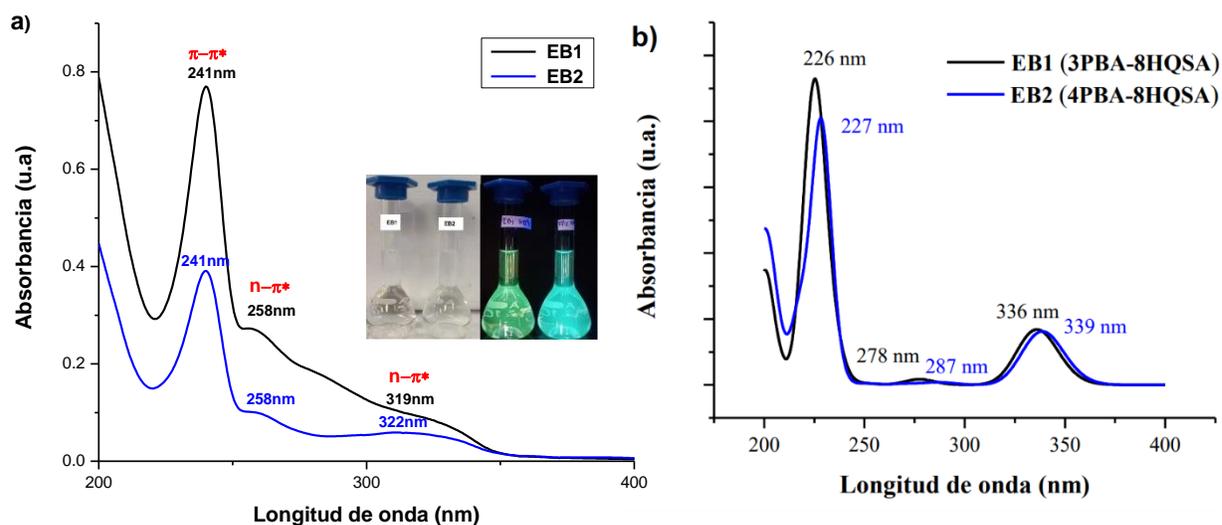


Figura 20. Espectros de absorción de **EB1** y **EB2** en solución de EtOH a 1×10^{-5} M, evaluados de manera: a) Experimental y b) teórica [21].

4.1.3 Espectroscopia de luminiscencia

En la **Figura 21** se muestran los espectros de emisión de: a) **EB1** y b) **EB2**, evaluados en solución en EtOH a 1×10^{-5} M con $\lambda_{exc} = 389$ nm. La discusión se hará en conjunto en relación con a) y b). **EB1** y **EB2** presentan intensidades de emisión muy similares con valores alrededor de 33 y 32 u. a. aproximadamente, cuando se excitan ($\lambda_{exc} = 389$ nm) exhiben bandas de luminiscencia centradas en 507 y 505 nm, respectivamente, atribuidas a la transición $S_1 \rightarrow S_0$, desde el nivel vibratorio más bajo del primer estado electrónico singlete excitado (S_1) a los niveles vibratorios del estado fundamental (S_0), esto relaciona la transferencia de carga del ácido sulfónico **8HQSA** a los átomos de nitrógeno de los ácidos borónicos (**3PBA**, **4PBA**) en los materiales de reacción, otorgándoles propiedades luminiscentes, esto se debe a que **EB1** y **EB2** son moléculas rígidas que presentan en su estructura grupos funcionales como compuestos aromáticos y dobles enlaces con transiciones $\pi-\pi^*$ y dadores de e^- (como $-OH$, NH) que aumentan la intensidad de luminiscencia [84].

Así, se encontró que se obtuvieron los complejos **EB1** y **EB2** con picos de emisión y excitación apropiados que, debido a las propiedades luminiscentes de los complejos, podrían tener aplicaciones potenciales como receptores moleculares [19].

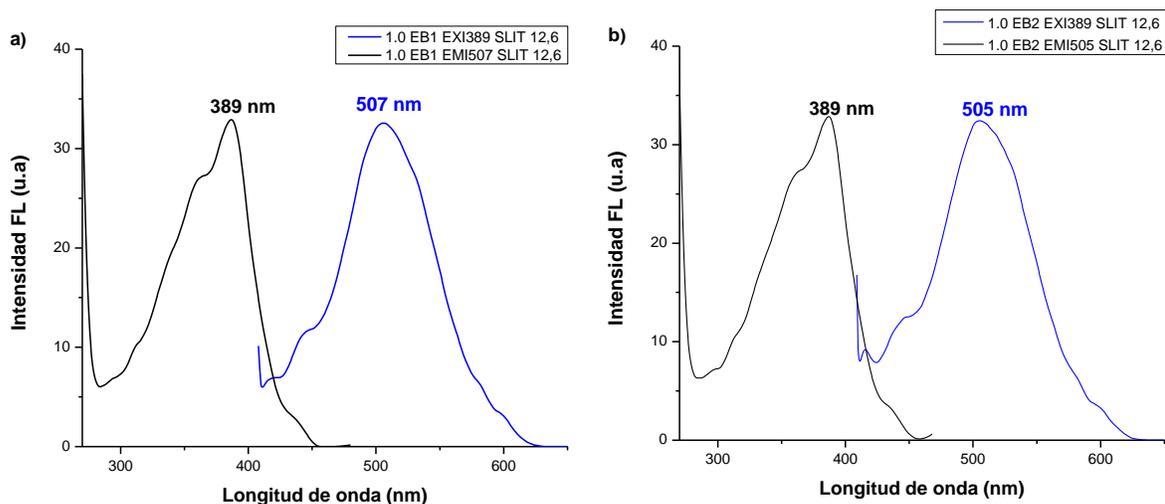


Figura 21. Espectros de emisión de: a) **EB1** y b) **EB2**, evaluados en solución en EtOH a 1×10^{-5} M con ($\lambda_{exc} = 389$ nm).

4.1.4 Calibración de los sistemas **EB1** y **EB2**

4.1.4.1 Caracterización por UV-Vis

En la **Figura 22** se muestran los espectros de absorción de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) **EB1** y b) **EB2**, para cada uno se presenta el color bajo radiación UV ($\lambda_{exc} = 365$ nm). En los espectros se observan sus transiciones electrónicas $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$, localizadas para: a) en 241, 258 y 319 nm y b) en 241, 258 y 322 nm, con un máximo a 241 nm, atribuidas al grado de conjugación en las moléculas (presencia de grupos saturados e insaturados) [84], además se observa una proporcionalidad entre el intervalo de concentración estudiada y la absorbancia en sus bandas características, siendo más notorio el comportamiento a 241 nm, donde, la absorbancia aumenta conforme se incrementa la concentración de **EB1** y **EB2**. Las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar bajo luz UV, en a) presentaron un color amarillo-verdoso y en b) un color verde-azulado, que aumentó su intensidad conforme se incrementó su concentración.

De acuerdo con lo anterior, **EB1** y **EB2** presentan una alta sensibilidad en intervalo de concentración estudiado debido a que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de los complejos, lo que obedece a lo establecido a la ley de Beer-Lambert, siendo esto idóneo para llevar a cabo un análisis cuantitativo [84,85].

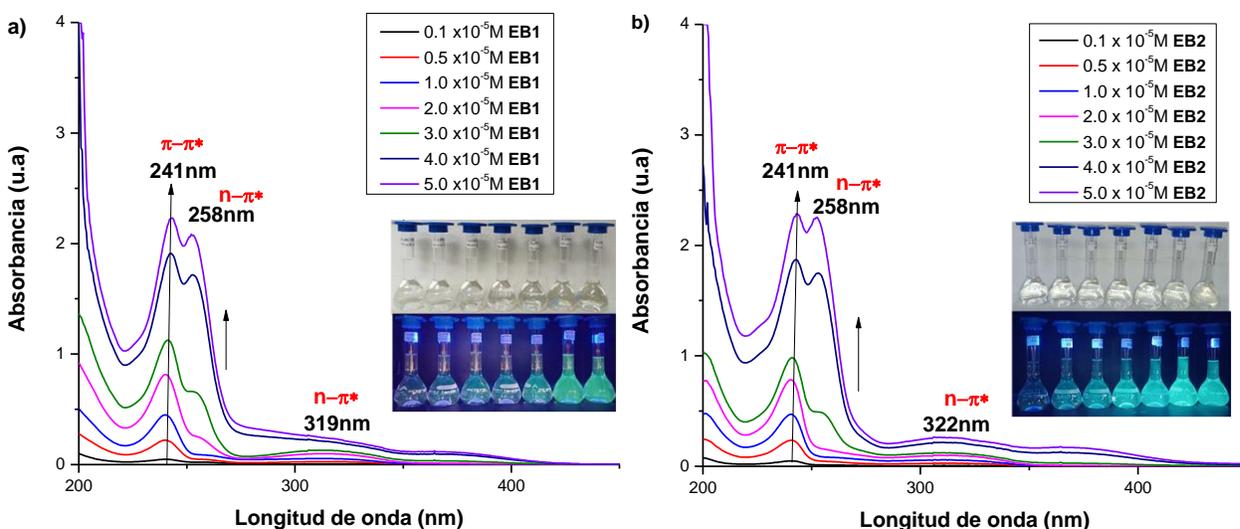


Figura 22. Espectros de absorción de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) **EB1** y b) **EB2**, para cada uno se presenta el color bajo radiación UV ($\lambda_{exc} = 365$ nm).

En la **Figura 23** se muestran las curvas de calibrado obtenidas para: a) **EB1** y b) **EB2**, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal entre el intervalo de concentración estudiada (0.1 a 5 mL) con la absorbancia máxima en 241 nm, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 0.3786x + 0.0444$, $y = 0.3242x + 0.0354$ con un factor de correlación (R^2) de 0.9914 y 0.990, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de absorción, para alcanzar mayor sensibilidad, debido que el cambio de absorción por unidad de concentración es mayor en este punto [84].

De acuerdo a lo anterior, **EB1** y **EB2** muestran que el modelo es lineal y explica muy bien la variación de la absorbancia, es decir, la sensibilidad es constante e independiente de la concentración, lo que conduce al cumplimiento de la ley de Beer-Lambert con menor incertidumbre por fallas al reproducir con precisión el método cuantitativo [84], además presentan coeficientes de correlación altos, por lo que cualquier concentración que se utilice para el reconocimiento molecular posee un elevado nivel de confianza. La concentración molar de **EB1** y **EB2** que será empleada para la fase experimental en la detección de fármacos de interés ambiental es de 1×10^{-5} M (1mL).

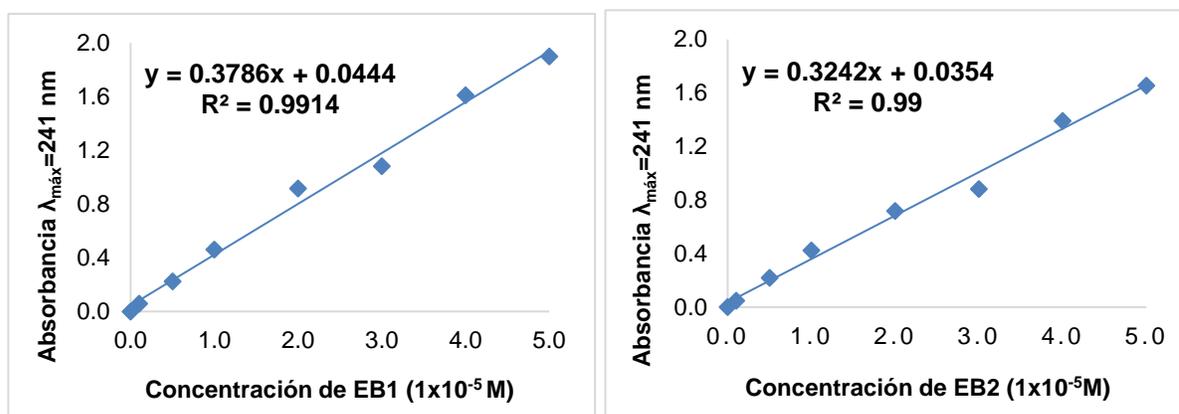


Figura 23. Curvas de calibrado para: a) **EB1** y b) **EB2**, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.1.4.2 Caracterización por Luminiscencia

En la **Figura 24** se presentan los espectros de emisión de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) **EB1** y b) **EB2**, bajo una radiación de excitación con $\lambda_{exc} = 389$ nm. a) y b) presentan λ_{emi} a 507 y 505 nm, en ambos se observa un desplazamiento hipercrómico en la energía de fluorescencia emitida conforme se incrementa la concentración de los complejos, en excepción de la concentración de 2.0 mL en a), que presenta una desviación en la medición al quedar por debajo de las demás concentraciones. Los espectros de emisión de a) y b) son muy similares, lo que atribuye que el grupo sulfonato y el grupo PBA están involucrados en los procesos de excitación y emisión, donde, la propiedad de luminiscencia se ve afectada por la coordinación del ligando 8HQSA con ácido piridinborónico [72]. De acuerdo con lo anterior, la propiedad

luminiscente de **EB1** y **EB2** incrementa conforme aumenta su concentración, por la presencia de grupos funcionales aromáticos con transiciones $\pi-\pi^*$ de baja energía, que interaccionan por puentes de hidrógeno con otras moléculas de la misma, aumentando la rigidez de éstas y por consiguiente incrementando la luminiscencia [72,84].

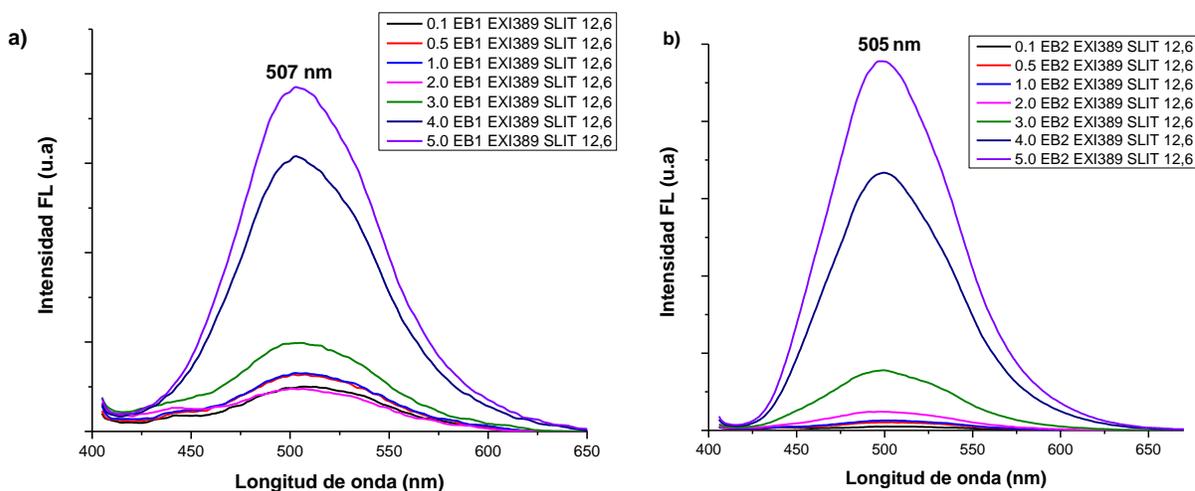


Figura 24. Espectros de emisión de una serie de disoluciones en EtOH a 1×10^{-5} M con volúmenes crecientes (de 0.1 a 5.0 mL) de: a) **EB1** y b) **EB2**, bajo una radiación de excitación con $\lambda_{exc} = 389$ nm.

En la **Figura 25** se muestran las curvas de calibrado obtenidas por luminiscencia para: a) **EB1** y b) **EB2**, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal en la energía de fluorescencia emitida entre el intervalo de concentración estudiada (0.1 a 5 mL) a emisiones máximas en 507 y 505 nm, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 20.336x + 13.069$, $y = 129.35x - 60.174$ con un factor de correlación (R^2) de 0.9338 y 0.8631, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de emisión [84].

De acuerdo con lo anterior, **EB1** y **EB2** muestran que el modelo no es lineal y explica muy bien la variación de la emisión, es decir, la sensibilidad no es constante e independiente de la concentración, lo que no conduce al cumplimiento de la ley de Beer-Lambert, observándose desviaciones a concentraciones elevadas de las mismas con un factor de correlación bajo [75], por lo que no pueden ser empleados como métodos de cuantificación por esta técnica.

Con lo anterior se determina, en cuestiones de reconocimiento molecular farmacéutico de interés ambiental, llevarse a cabo su reconocimiento por medio de espectroscopia de UV-Vis.

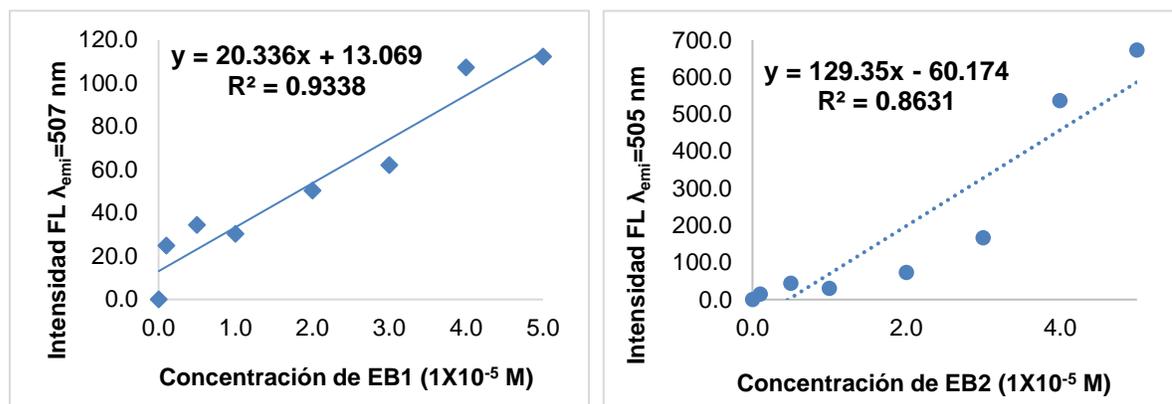


Figura 25. Curvas de calibrado obtenidas por luminiscencia para: a) **EB1** y b) **EB2**, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.2 Evaluación y reconocimiento de fármacos con EB1 y EB2

La selectividad de los fármacos (**AM**, **CIP**, **IB**, **DIC**) por medio de **EB1** y **EB2**, se evaluó mediante espectroscopia de UV-Vis bajo las mismas condiciones experimentales indicadas en el apartado 4.1.4.

4.2.1 Caracterización por UV-Vis de los fármacos en estudio

En **Figura 26** se muestran los espectros de absorción de los fármacos: a) amoxicilina (**AM**), b) ciprofloxacina (**CIP**), c) ibuprofeno (**IB**) y d) diclofenaco (**DIC**), evaluados en solución a 1×10^{-5} M, para cada fármaco se muestra su estructura molecular y color bajo radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En los espectros se observan sus transiciones electrónicas $\pi-\pi^*$ y $n-\pi^*$, localizadas para: a) en 226 y 275 nm [45], b) en 224, 279 y 315 nm [10], c) en 218 y 282 nm [86] y d) en 277nm [87], con un valor máximo a 226, 279, 218 y 277 nm. En las moléculas se observa la presencia de anillos aromáticos, dobles enlaces y una variedad de grupos funcionales y sustituyentes, a) Grupos: amina, amida, ácido carboxílico, cicloalcano, tiol, fenol y como sustituyentes 2 grupos metilo, b) Grupos: amina, ácido carboxílico, ciclopropano, quinolin y como sustituyente, 1 halógeno (F), c) Grupos: ácido carboxílico, aromático y como sustituyentes 3 grupos metilo, y d) Grupos: aromático, amina, sal de

carboxilato y como sustituyentes, 2 halógenos (Cl) [75]. Las soluciones son incoloras a simple vista y no emiten fluorescencia al exponerlas bajo la lámpara UV, porque no absorben en la región visible (400-800 nm) sino en la región UV (200-400 nm) [76].

De acuerdo con los resultados obtenidos, se confirmó que los espectros de absorción corresponden a los fármacos **AM**, **CIP**, **IB** y **DIC**, y debido a que absorben a diferente λ , no se superponen con **EB1** y **EB2**, facilitaría su detección por medio de UV-vis [88]. En las estructuras moleculares de los fármacos se pueden observar una variedad de grupos funcionales (como hidroxilos, aminas y ácidos carboxílicos) y sustituyentes que son el principal objeto para interaccionar mediante enlaces no covalentes (de hidrógeno, de coordinación, fuerzas hidrofóbicas y de van der Waals, interacciones π - π , etc.) [20,22,46] con **EB1** y **EB2**, modificando la posición e intensidad de sus bandas de absorción favoreciendo el reconocimiento molecular [77,88].

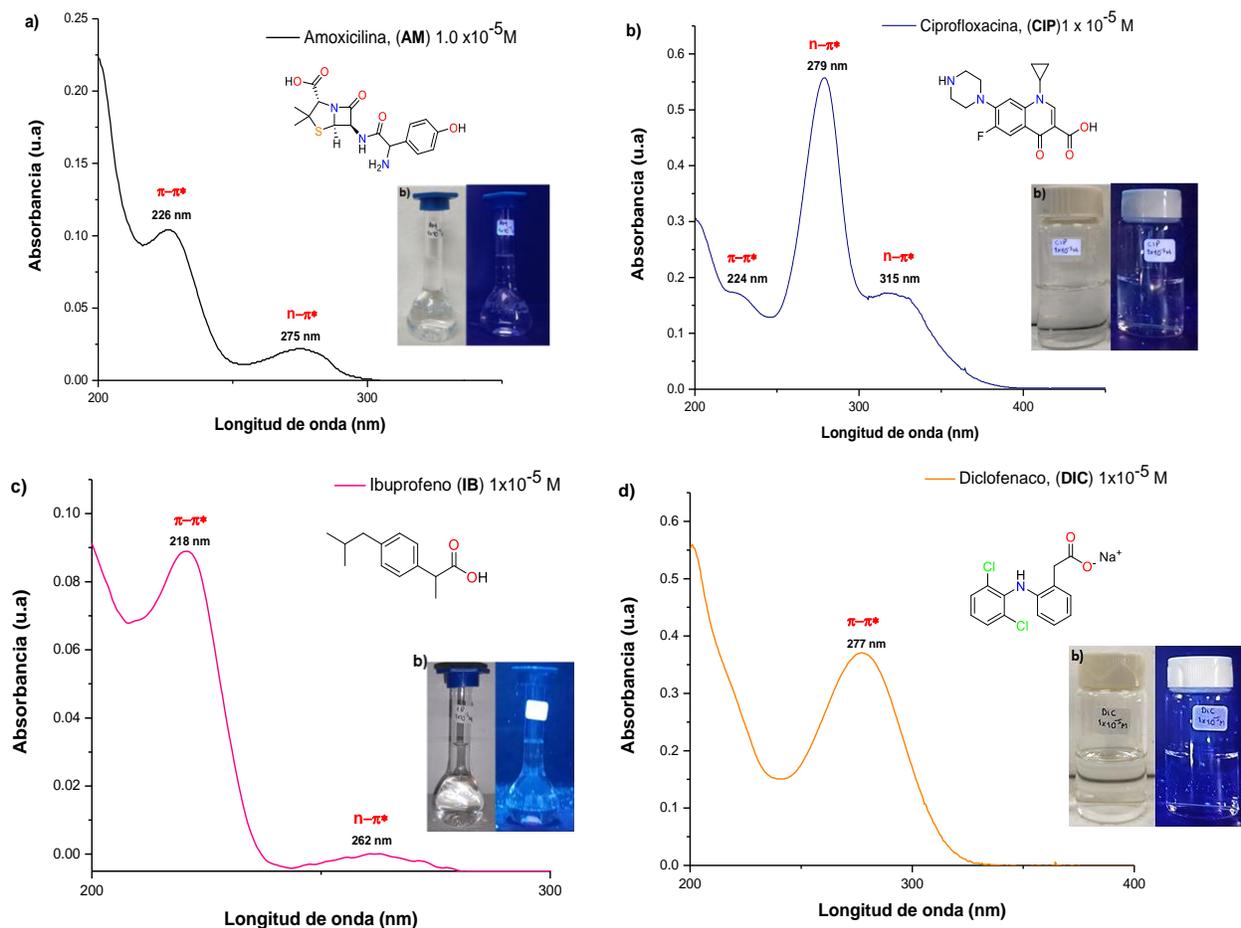


Figura 26. Espectros de absorción de los fármacos: a) amoxicilina (AM), b) ciprofloxacina (CIP), c) ibuprofeno (IB) y d) diclofenaco (DIC), evaluados en solución a 1×10^{-5} M, para cada fármaco se muestra su molécula y color bajo radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.2.2 Pruebas preliminares con EB1 y EB2: Laboratorio

La **Figura 27** representa la detección por UV-Vis de AM mediante EB1 y EB2 en EtOH, en la que se muestra: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones EB1 y EB2 con volúmenes de AM (de 0 a 22.2 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) para el sistema EB1+AM se observa un efecto hipocrómico con la adición de AM, sin embargo, al incrementar la concentración de AM el sistema presenta linealidad hasta 1.85 mg/L, además muestran dos nuevas bandas de absorción a 232 y 266 nm respecto a las de 1.0 EB1 + 0AM (241, 258 y 319 nm), por otro lado, el sistema EB2+AM muestra la formación de dos nuevas bandas de absorción a 232 y

272 nm respecto a las de **1.0 EB2+0.0 AM** (241, 258 y 319) y que la absorbancia a 232 nm incrementa a mayor concentración de **AM**. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar luz UV presentaron color amarillo en **EB1** y amarillo-verdoso en **EB2**, que disminuye su intensidad conforme se incrementó la concentración de **AM**.

De acuerdo a lo anterior **AM** puede interactuar significativamente por enlaces de hidrógeno, mediante sus grupos -OH y C=O, con los grupos sulfonato y/o NH⁺ (piridinio) de los sistemas **EB1** y **EB2**, afectando las transiciones electrónicas n-π* y π-π* al formar enlaces de hidrógeno a través de los grupos funcionales [28,45,46].

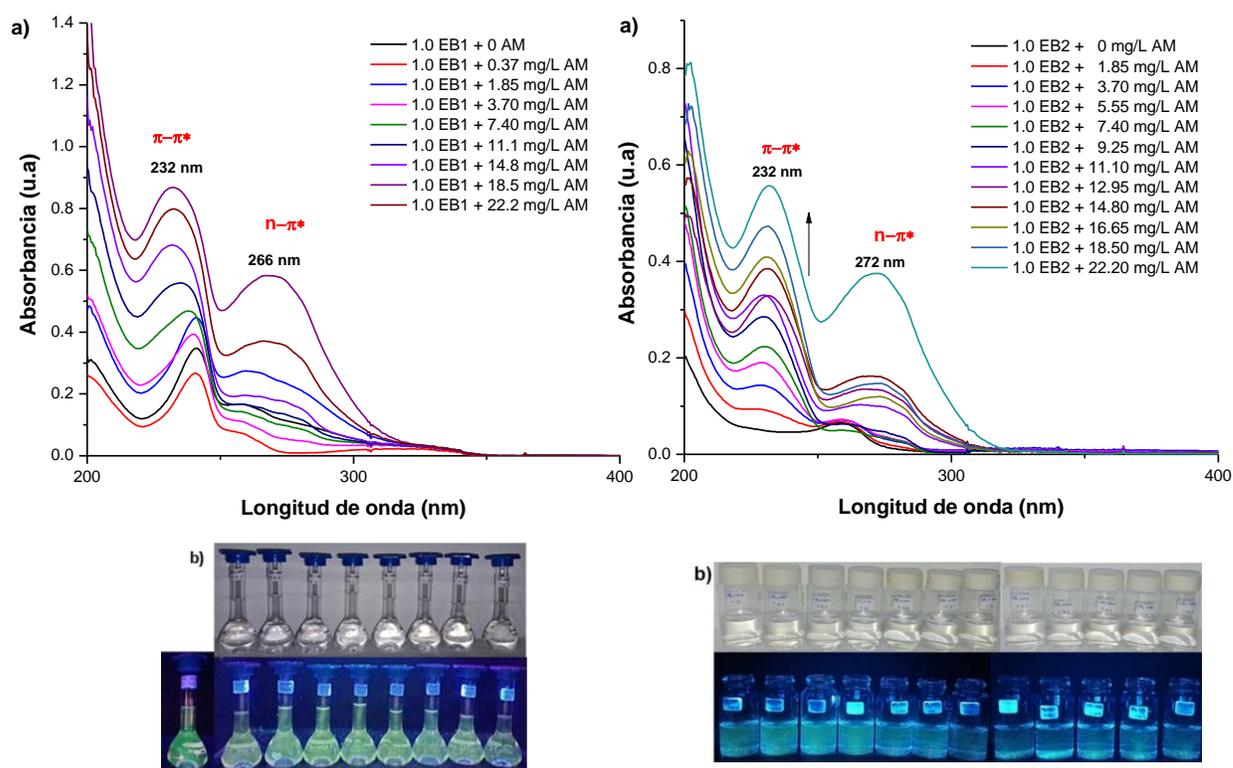


Figura 27. Detección de **AM**: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB2** con volúmenes de **AM** (de 0 a 6 mL con variación de 0.5 mL) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.2.2.1.1. Calibración de los sistemas **EB1** y **EB2** con **AM**.

En la **Figura 28** se muestran las curvas de calibrado expresadas por la concentración de **AM** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su

ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal entre el intervalo de concentración estudiada (en **EB1** de 0.37 a 18.5 mg/L y **EB2** 0 a 22.2 mg/L) con la absorbancia máxima en 232 nm, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 0.0263x + 0.3164$, $y = 0.02248x + 0.0353$ con un factor de correlación (R^2) de 0.9736 y 0.99782, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de absorción, para alcanzar mayor sensibilidad, debido que el cambio de absorción por unidad de concentración es mayor en este punto [84].

De acuerdo con lo anterior, los sistemas **EB1** y **EB2** en presencia de **AM** obedecen la ley de Lambert-Beer en el intervalo estudiado, debido a que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de **AM** presente en las soluciones sin presentar desviaciones en las mediciones, por lo tanto, el método resulta con buena fiabilidad para detectar **AM** [78].

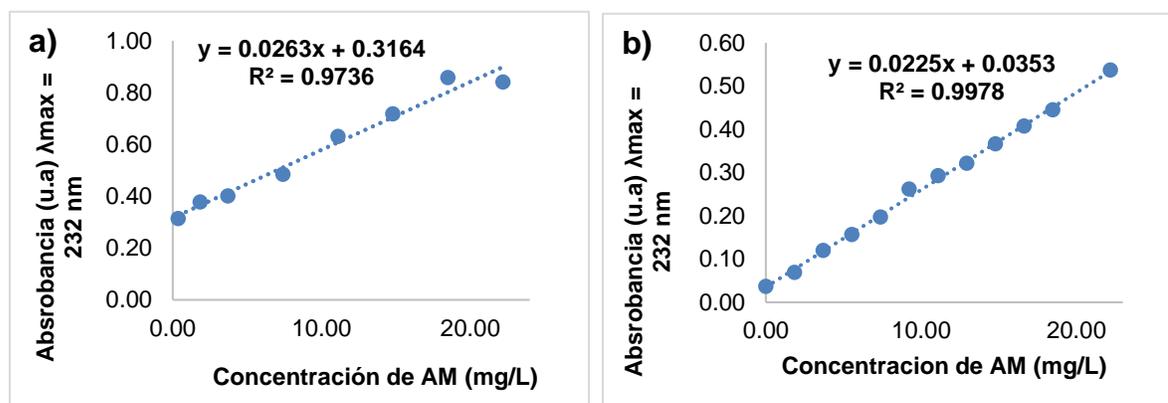


Figura 28. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de **AM** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.2.2.1 Detección de Ciprofloxacina, CIP

La **Figura 29** representa la detección por UV-Vis de **CIP** mediante **EB1** y **EB2** en MeOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **CIP** (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observa que el sistema **EB1+CIP** muestra la formación de nuevas bandas de absorción a 240 nm (desplazamiento hipsocrómico), 279 nm (desplazamiento batocrómico) y 314 nm (desplazamiento hisocrómico) respecto a las de **1.0 EB1+0.0 CIP** (241, 258 y 319) y un efecto hipercrómico en las bandas a mayor concentración de **CIP**,

teniendo una $\lambda_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}=279$ nm, mientras, para **EB2+CIP** se observa que la formación de nuevas bandas de absorción a 240 nm (desplazamiento hipsocrómico), 281 nm (desplazamiento batocrómico) y 318 nm (desplazamiento hisocrómico) respecto a las de **1.0 EB2+0.0 CIP** (241, 258 y 322 nm) y que la absorbancia incrementa a mayor concentración de **AM**, teniendo una $\lambda_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}=281$ nm. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista (blancos), pero al irradiar luz UV presentaron color amarillo-azulado en EB1 y azulado en EB2, que disminuye su intensidad conforme se incrementó la concentración de **CIP** [76].

De acuerdo a los resultados obtenidos se sugiere que el abatimiento de intensidad (color) de los complejos **EB1** y **EB2** se atribuye a las interacciones de enlaces de hidrógeno con **CIP**, enlazándose mediante sus grupos carboxilo, amina y el sustituyente F^- con los grupos sulfonato, hidroxilo y/o NH^+ (piridinio) de **EB2**, afectando las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$ [29,89].

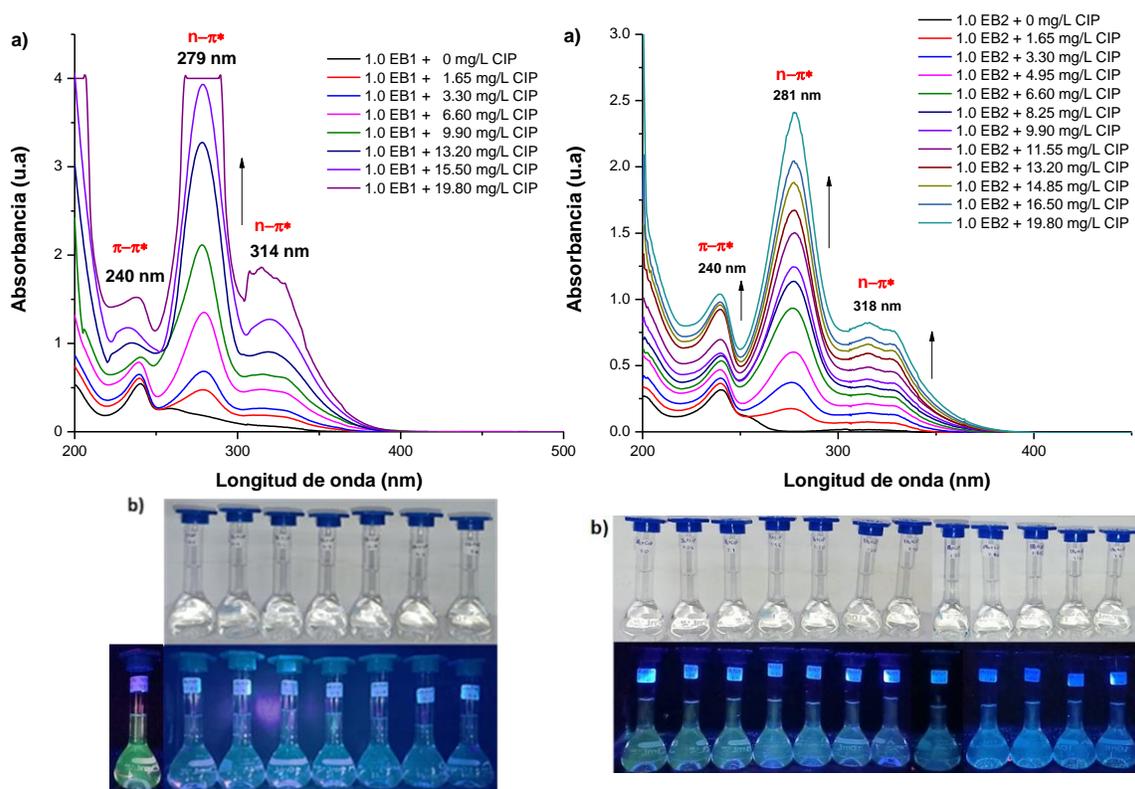


Figura 29. Detección por UV-Vis de **CIP** mediante **EB1** y **EB2** en **MeOH**, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **CIP** (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radicación UV ($\lambda_{\text{exc}}=365$ nm).

4.2.2.1.1 Calibración de los sistemas EB1 y EB2 con CIP

En la **Figura 30** se muestran las curvas de calibrado expresadas por la concentración de **CIP** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal entre el intervalo de concentración estudiada (de 0 a 19.80 mg/L) con la absorbancia máxima en 279 nm con **EB1** y 281 con **EB2**, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 0.2131x + 0.0487$, $y = 0.1159x + 0.4104$ con un factor de correlación (R^2) de 0.9894 y 0.9901, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de absorción, para alcanzar mayor sensibilidad, debido que el cambio de absorción por unidad de concentración es mayor en este punto [84].

Con base en los resultados obtenidos, ambos sistemas cumplen la ley de Beer-Lambert en el intervalo de 0 a 19.80 mg/L, a medida que aumenta la concentración de **CIP**, la absorbancia incrementa sin causar desviaciones en las mediciones, por lo tanto, el método resulta con buena fiabilidad para detectar **CIP** por medio de **EB2**.

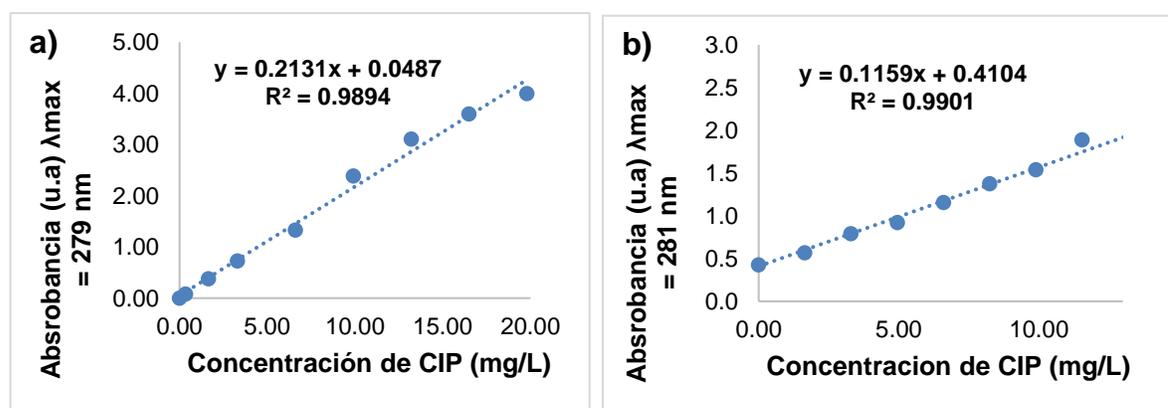


Figura 30. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de **CIP** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.2.2.2 Detección de Ibuprofeno, IB

La **Figura 31** muestra la detección por UV-Vis de **IB** mediante **EB1** y **EB2** en EtOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observa que el sistema **EB1+IB** muestra la formación de una banda

de absorción a 218 nm, a 240 y 282 nm (desplazamientos hipsocrómico) respecto a las de **1.0 EB1+0.0 IB** (241, 258 y 319 nm) y que la absorbancia incrementa a mayor concentración de **IB**, teniendo una $\lambda_{\text{máx}}=218\text{nm}$, mientras, para **EB2+IB** muestra la formación de una banda de absorción a 217 nm, a 240 y 262 nm (desplazamientos hipsocrómico) respecto a las de **1.0 EB2+0.0 IB** (241, 258 y 322 nm) y que la absorbancia incrementa a mayor concentración de **IB**, teniendo una $\lambda_{\text{máx}}=217\text{ nm}$. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista (blancas), pero al irradiar luz UV presentaron color amarillo-azulado en EB1 y azulado en EB2, que disminuye su intensidad conforme se incrementó la concentración de **CIP** [76].

De acuerdo con lo anterior, la formación del complejo **EB1+IB** y **EB2+IB** se determina con el cambio y superposición del valor máximo a 218 y 217 nm, respecto a las bandas de absorción de **EB1** y **EB2** e **IB** (218 y 262 nm), lo que sugiere la interacción por enlaces de hidrógeno mediante el grupo carboxilo de **IB** con los grupos sulfonato, hidroxilo, amina de los complejos, afectando las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$ [30,90].

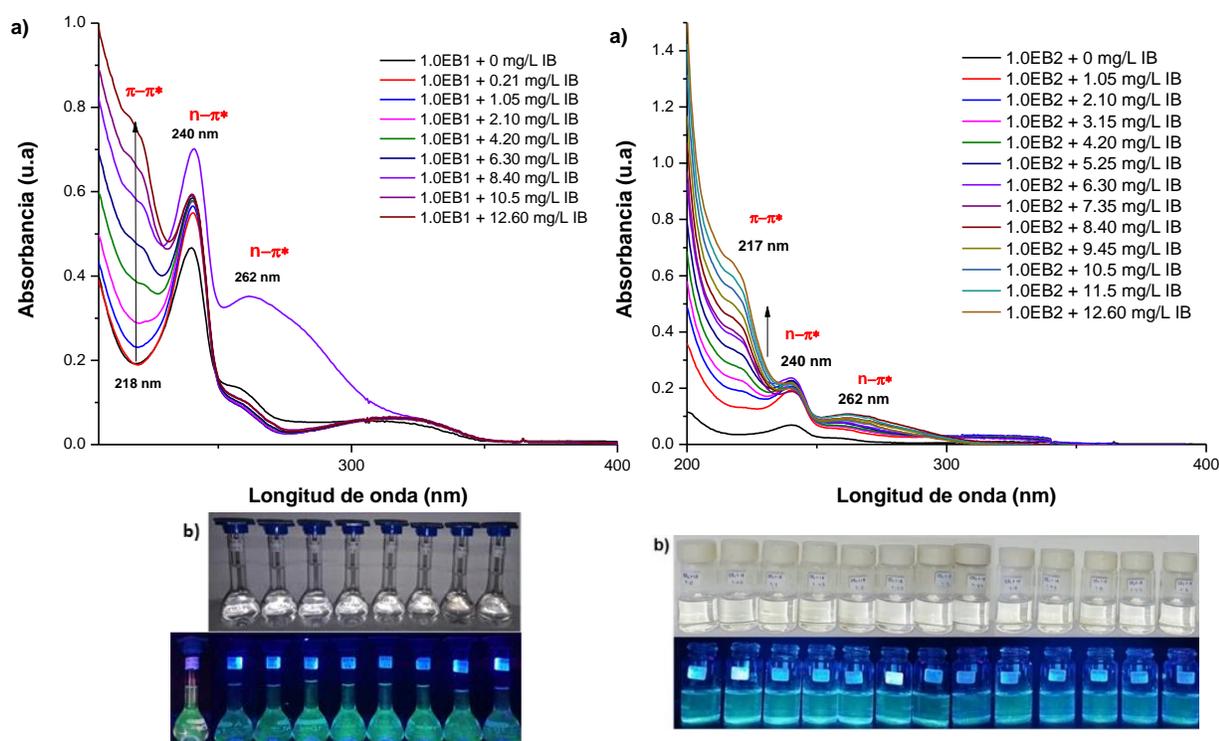


Figura 31. Detección por UV-Vis de **IB** mediante **EB1** y **EB2** en EtOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{\text{exc}}=365\text{ nm}$)

4.2.2.3.1. Calibración de los sistemas EB1 y EB2 con IB

En la **Figura 32** se muestran las curvas de calibrado expresadas por la concentración de **IB** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal entre el intervalo de concentración estudiada (de 0 a 12.60 mg/L) con la absorbancia máxima en 218 nm con **EB1** y 217 con **EB2**, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 0.0401x + 0.2228$, $y = 0.0445x + 0.0821$ con un factor de correlación (R^2) de 0.9977 y 0.9964, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de absorción, para alcanzar mayor sensibilidad, debido que el cambio de absorción por unidad de concentración es mayor en este punto [84].

Con base en los resultados obtenidos, los sistemas **EB1** y **EB2** con la adición de **IB** cumplen con la ley de Beer- Lambert en el intervalo de 0 a 12.60 mg/L, a medida que aumenta la concentración de **IB**, la absorbancia incrementa sin causar desviaciones en las mediciones, por lo tanto, el método resulta con buena fiabilidad para detectar **IB** por medio de **EB1** y **EB2** [78].

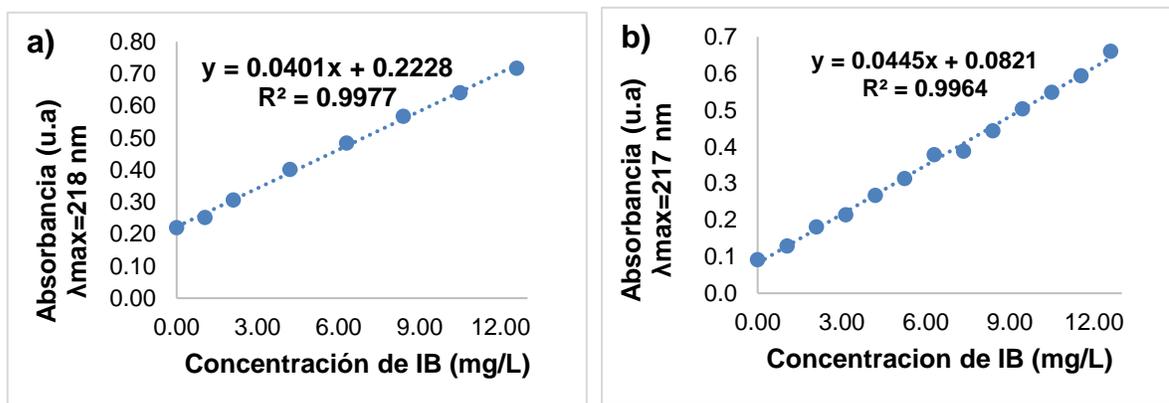


Figura 32. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de **IB** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.2.2.3 DetECCIÓN DE Diclofenaco, DIC

La **Figura 33** representa la detección de **DIC** mediante **EB1** y **EB2** en EtOH, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **DIC** (de 0 a 19.20 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observa que el

sistema **EB1+DIC** muestra la formación de dos bandas de absorción a 240 y 281 nm, respecto a las de **1.0 EB1+0.0 DIC** (241, 258 y 319 nm) y que la absorbancia incrementa a mayor concentración de **DIC**, teniendo una $\lambda_{\text{máx}}=281$ nm, mientras que para el sistema **EB2+DIC** se observa la formación de una banda de absorción a 281 nm, respecto a las de **1.0 EB2+0.0 DIC** (241, 258 y 322 nm) y que la absorbancia incrementa a mayor concentración de **DIC**, teniendo una $\lambda_{\text{máx}}=281$ nm. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista (frascos blancos), pero al irradiar luz UV presentaron color amarillo, que incrementa su intensidad a mayor concentración de **DIC** [76].

De acuerdo con lo anterior, **DIC** puede interactuar significativamente por enlaces de hidrógeno entre los grupos aceptores de **DIC** ($-\text{NH}$, $-\text{COO}^-$ y Cl^-) y los grupos donadores de **EB1** y **EB2** ($-\text{OH}$ y $-\text{SO}_3^-$), atribuida a las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$ por la presencia de anillos aromáticos y dobles enlaces en la formación de los complejos con **DIC** [18,88].

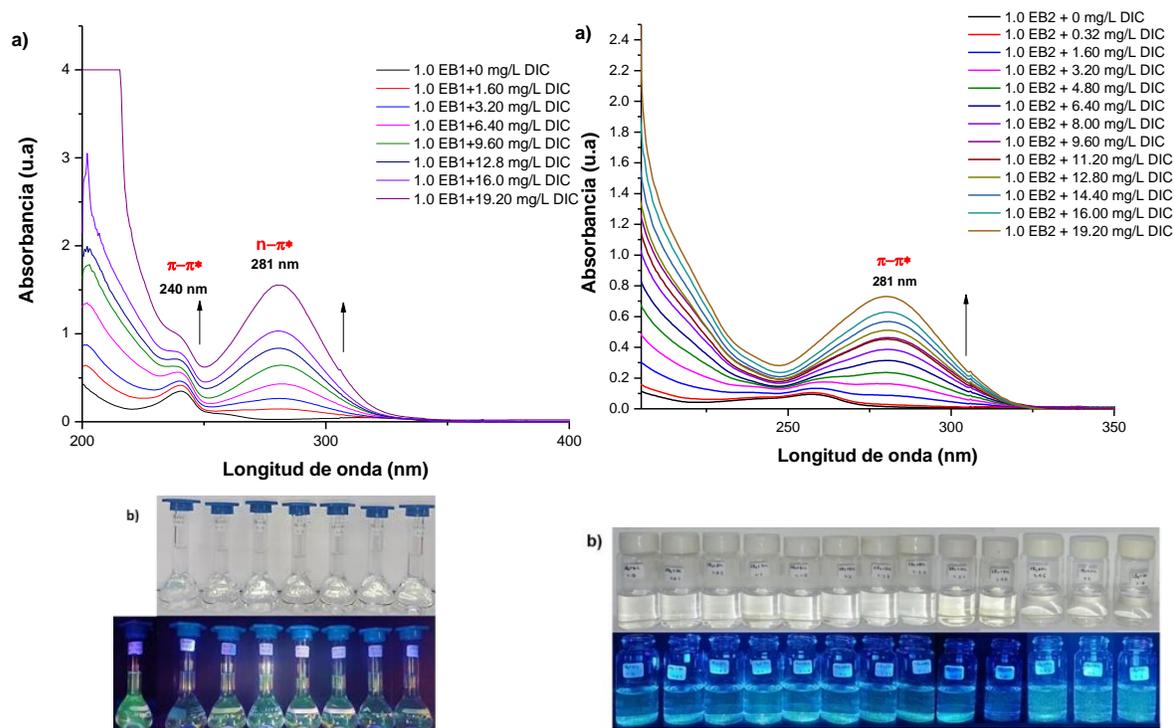


Figura 33. Detección de **DIC** mediante **EB1** y **EB2** en **EtOH**, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con volúmenes de **DIC** (de 0 a 19.20 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{\text{exc}}=365$ nm).

4.2.2.4.1. Calibración de los sistemas EB1 y EB2 con DIC

En la **Figura 34** se muestran las curvas de calibrado expresadas por la concentración de **DIC** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2). En a) y b) se observa un comportamiento lineal entre el intervalo de concentración estudiada (de 0 a 19.20 mg/L) con la absorbancia máxima en 281 nm para ambos sistemas, muestran curvas de calibración que responden a las ecuaciones: $y = 0.0723x + 0.1316$, $y = 0.04120x + 0.07616$ con un factor de correlación (R^2) de 0.989 y 0.9924, respectivamente, éstas se obtuvieron con el máximo de absorción, para alcanzar mayor sensibilidad, debido que el cambio de absorción por unidad de concentración es mayor en este punto [84].

Con base en los resultados obtenidos, los sistemas **EB1** y **EB2** con la adición de **DIC** cumplen con la ley de Beer- Lambert en el intervalo de 0 a 19.20 mg/L, a medida que aumenta la concentración de **DIC**, la absorbancia incrementa sin causar desviaciones en las mediciones, por lo tanto, el método resulta con buena fiabilidad para detectar **DIC** por medio de **EB1** y **EB2** [78].

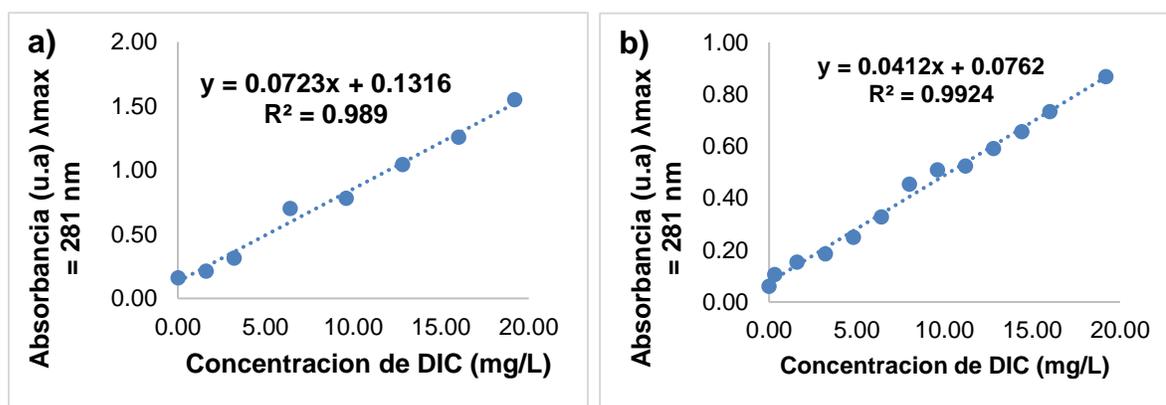


Figura 34. Curvas de calibrado expresadas por la concentración de **DIC** vs promedios para: a) **EB1** y b) **EB2** obtenidas por UV-Vis, en cada una se presenta su ecuación y el coeficiente de correlación lineal (R^2).

4.2.2.5. Límites de detección LD y cuantificación LC

En la **Tabla 7** se muestran los límites de detección (LD) y cuantificación (LC) para: 1. **AM**, 2. **CIP**, 3. **IB** y 4. **DIC**, mediante el empleo de **EB1** y **EB2**. Se observa que los fármacos presentan distintos LD y LC en **EB1** y **EB2**, para **AM**, **IB** y **DIC**. Los límites se calculan para determinar la concentración mínima del analito que el sistema puede detectar [76], por lo tanto, **EB1** y **EB2** detectan: **AM** (5.044, 1.037 mg/L), **CIP** (2.616, 1.509 mg/L), **IB** (0.722, 0.737 mg/L) y **DIC** (2.262, 2.938 mg/L), respectivamente.

Tabla 7. Límites de detección (LD) y cuantificación (LC) para: 1. **AM**, 2. **CIP**, 3. **IB** y 4. **DIC**, mediante el empleo de **EB1** y **EB2**

Fármaco	EB1		EB2	
	LDD (mg/L)	LDC (mg/L)	LDD (mg/L)	LDC (mg/L)
1. AM	5.044	16.814	1.037	3.456
2. CIP	2.616	8.721	1.509	5.030
3. IB	0.722	2.405	0.737	2.455
4. DIC	2.262	7.539	2.938	9.792

4.2.3 Pruebas en muestra real con EB1 y EB2: leche semidescremada

En la **Figura 35** se muestran los espectros de absorción correspondientes a la evaluación de la muestra real de leche semidescremada (M) con: **EB1** y **EB2**. Se observa que la adición de la muestra a los dos sistemas produce un efecto hipercrómico en la señal de absorción, así como un desplazamiento hipsocrómico a 239 en **EB1** y 238 en **EB2**, respecto a sus longitudes de ondas máximas a 241 nm, esto puede atribuirse a interferencias con algunos componentes de la matriz de la leche. La aplicación directa del método en la muestra no mostró la presencia de los fármacos en estudio debido a que no aparecen las bandas de absorción características de éstos de acuerdo con los resultados de UV-Vis [78].

El método de adición estándar permite determinar la presencia de sustancias extrañas mediante variaciones en la señal del analito, así como posibles alteraciones en el proceso de detección, por lo anterior, este método puede aplicarse empleando estos sensores para la detección de la presencia de los fármacos **AM**, **CIP**, **IB** y **DIC** en muestras de leche semidescremada. Debido a las bandas de absorción indicadas no corresponden a sus bandas características, sin embargo, presentan un cambio en la señal analítica (desplazamiento

hipercrómico) atribuido a la interferencias de otros componentes con los sensores **EB1** y **EB2** [78].

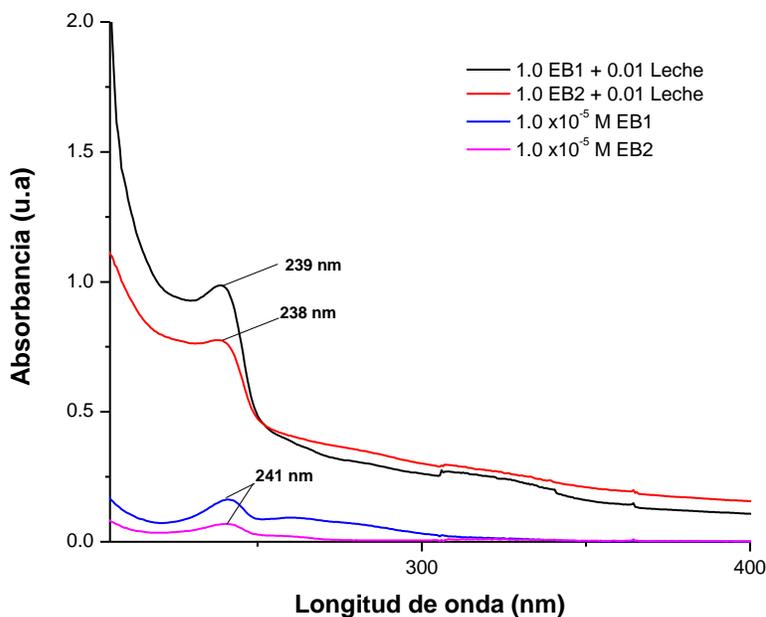


Figura 35. Espectros de absorción correspondientes a la evaluación de la muestra real de leche semidescremada (M) con: **EB1** y **EB2**

Con el objetivo de comprobar la aplicación del método para evaluar **AM**, **CIP**, **IB** y **DIC** se procedió a utilizar el método de adición estándar.

4.2.3.1 Detección de amoxicilina, **AM**

La **Figura 36** representa la detección de **AM** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **AM** (de 0 a 22.20 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observó un desplazamiento hipsocrómico, para **EB1**+Leche+**AM** a 229 y 259 nm respecto a **EB1**+**AM** sin leche (232 y 266 nm) y para **EB2**+ leche+**AM** a 226 y 268 nm respecto a **EB2**+**AM** sin leche (232 y 272 nm), en cuanto a las absorbancias, ambos sistemas presentan variaciones y no un comportamiento proporcional conforme se incrementa **AM** [75]. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar luz UV presentaron color azulado, que disminuyó su intensidad conforme se incrementó la concentración de **AM**.

De acuerdo con lo anterior, la matriz de leche podría estar interfiriendo con la detección de **AM** en **EB1** y **EB2** provocando cambios en las bandas de absorción (disminución, aumento y desplazamientos) de la respuesta instrumental del analito por la presencia de otros componentes [76].

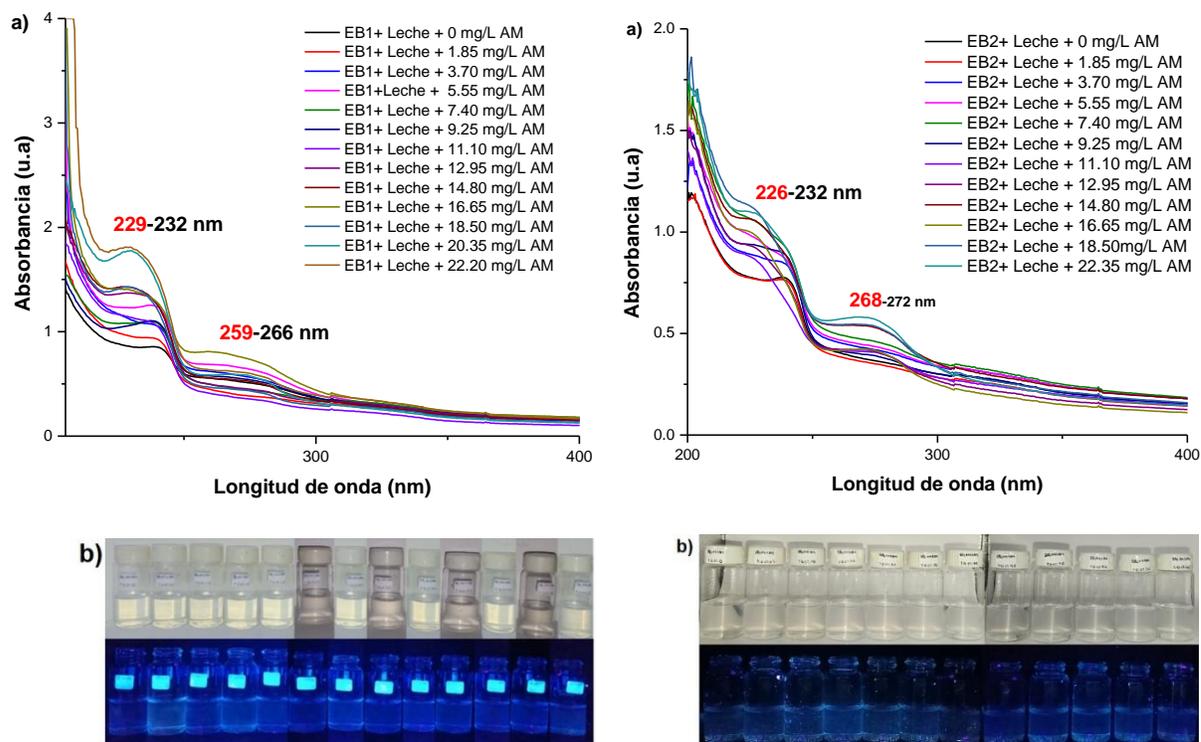


Figura 36. Detección de **AM** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** ó **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **AM** (de 0 a 22.20 mg/L con variación de 1.85 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.2.3.1.1. Calibración método de adición estándar para **AM**

En la **Figura 37** se muestran las curvas de adición estándar en muestra de leche expresadas por la concentración de **AM** (de 0 a 22.20 mg/L) y promedios (a $\lambda_{m\acute{a}x}=232$ nm) para: a) **EB1** y b) **EB2**. En a) y b) las curvas con presencia de leche (naranjas) presentan ecuaciones y coeficientes de correlación (R^2): a) $y=0.0294x+0.8513$ y $R^2=0.8263$ y b) $y=0.0230x+0.8021$ y $R^2=0.9092$.

De acuerdo con lo anterior, la representación gráfica de la relación de absorbancias frente a la concentración de **AM** es lineal en el intervalo estudiado para ambos sistemas, por lo que

el método analítico es aplicable para detectar **AM** mediante los sensores moleculares **EB1** y **EB2** en muestra de leche semidescremada, con LD a 12.020 mg/L y 7.024 mg/L, respectivamente, en éste último se presenta mayor sensibilidad con R^2 mayor al de **EB1** que presenta mayor interferencia en la detección de **AM** [78].

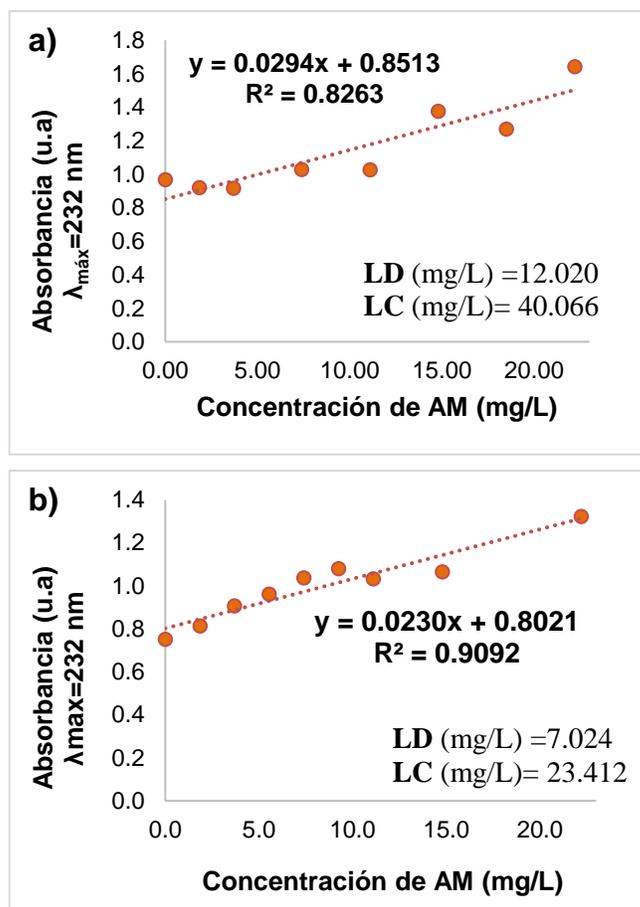


Figura 37. Curvas de adición estándar, expresada por: concentración de **AM** y promedios, para: a) **EB1** y b) **EB2**, respectivamente.

4.2.3.2 Detección de Ciprofloxacina, CIP

La **Figura 38** muestra la detección por espectroscopia de UV-Vis de **CIP** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **CIP** (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.65 ml/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) para **EB1+Leche+CIP** se observa un desplazamiento hipsocrómico en las bandas de absorción a

236, 278 y 313 nm respecto a **EB1+CIP** sin leche (240, 279 y 314 nm) y una variación en la absorción, y para **EB2+Leche+CIP** muestra un desplazamiento hipsocrómico hacia 237, 279 y 311 nm respecto **EB2+CIP** sin leche (240, 281 y 318 nm), en cuanto a absorbancias presentan un comportamiento lineal al incrementar la concentración de **CIP** [75]. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar luz UV presentaron color azulado, que aumenta su intensidad conforme se incrementó la concentración de **CIP**.

De acuerdo con lo anterior, la muestra de leche podría estar interfiriendo con la detección de **CIP** en **EB1** y **EB2** provocando cambios en las bandas de absorción (disminución, aumento y desplazamientos) de la respuesta instrumental del analito por la presencia de otros componentes [76].

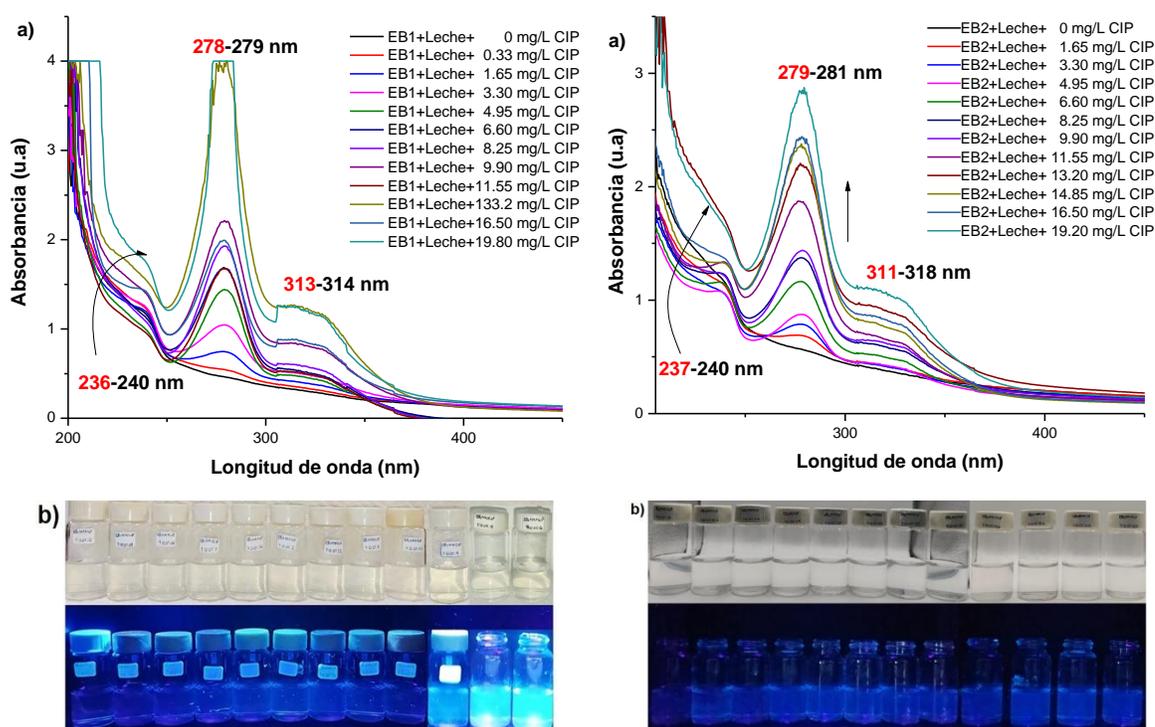


Figura 38. Detección de **CIP** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** ó **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **CIP** (de 0 a 19.80 mg/L con variación de 1.65 mL/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.2.3.2.1. Calibración método de adición estándar para CIP

En la **Figura 39** se presentan las curvas de adición estándar expresadas por la concentración de **CIP** (de 0 a 19.80 mg/L) y promedios (con leche) para: a) **EB1** ($\lambda_{\text{máx}} = 279$ nm) y b) **EB2** ($\lambda_{\text{máx}} = 281$ nm). En a) y b) las curvas presentan ecuaciones y R^2 en: a) $y = 0.2327x + 0.2709$ y $R^2 = 0.9863$ y b) $y = 0.1159x + 0.4104$ y $R^2 = 0.9901$.

Con respecto a lo anterior, la representación gráfica de la relación de absorbancias frente a la concentración de **CIP** muestran un comportamiento lineal en el intervalo estudiado para ambos sistemas, por lo que el método analítico es aplicable para detectar **CIP** mediante **EB1** y **EB2** en leche semidescremada, con LD a 2.011 y 1.946 mg/L respectivamente, mediante **EB2** se presenta mayor sensibilidad con un R^2 mayor al de **EB1** que presenta mayor interferencia en la detección de **CIP** [78].

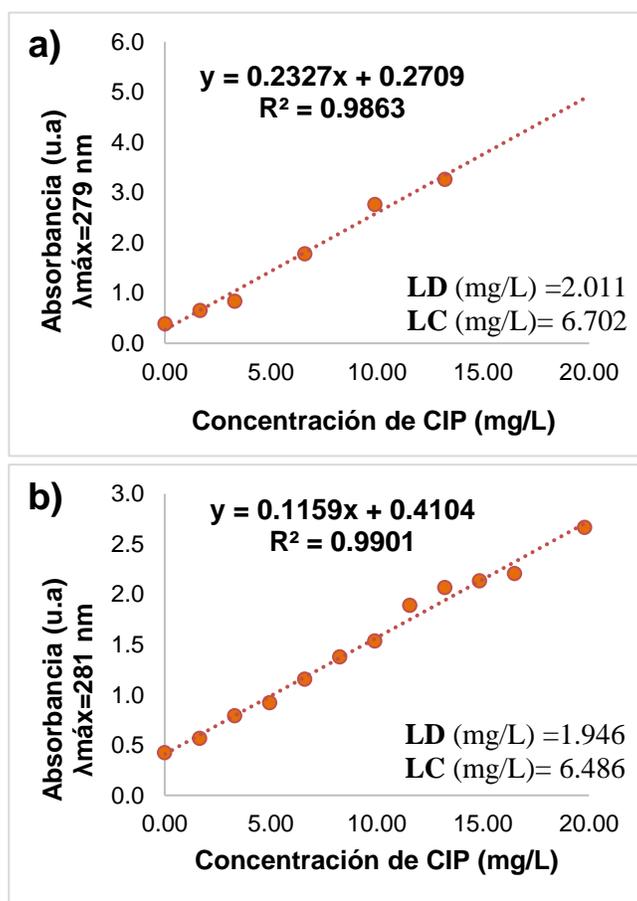


Figura 39. Curvas de adición estándar, expresada por: concentración de **CIP** y promedios, para: a) **EB1** y b) **EB2**, respectivamente.

4.2.3.3 Detección de Ibuprofeno, IB

La **Figura 40** muestra la detección por espectroscopia de UV-Vis de **IB** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.05 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) para **EB1+Leche+IB** se observa un desplazamiento hipsocrómico y batocrómicos en las bandas de absorción a 218, 239 y 258 nm respecto a **EB1+IB** sin leche (218, 240 y 259 nm) y una variación en la absorción, observando que la banda a 218 nm tiende a desaparecer y para **EB2+Leche+IB** muestra un desplazamiento hipsocrómico hacia 216 y 260 nm excepto para la banda a 240 nm respecto **EB2+IB** sin leche (217, 240 y 262 nm), en cuanto a absorbancias presentan un comportamiento lineal al incrementar la concentración de **IB** a 217 nm [75]. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar luz UV presentaron color azulado adicionando concentración de **IB**.

De acuerdo con lo anterior, la matriz de la muestra de leche podría estar interfiriendo con la detección de **IB** en **EB1** y **EB2** provocando cambios en las bandas de absorción (disminución, aumento y desplazamientos) de la respuesta instrumental del analito por la presencia de otros componentes [76].

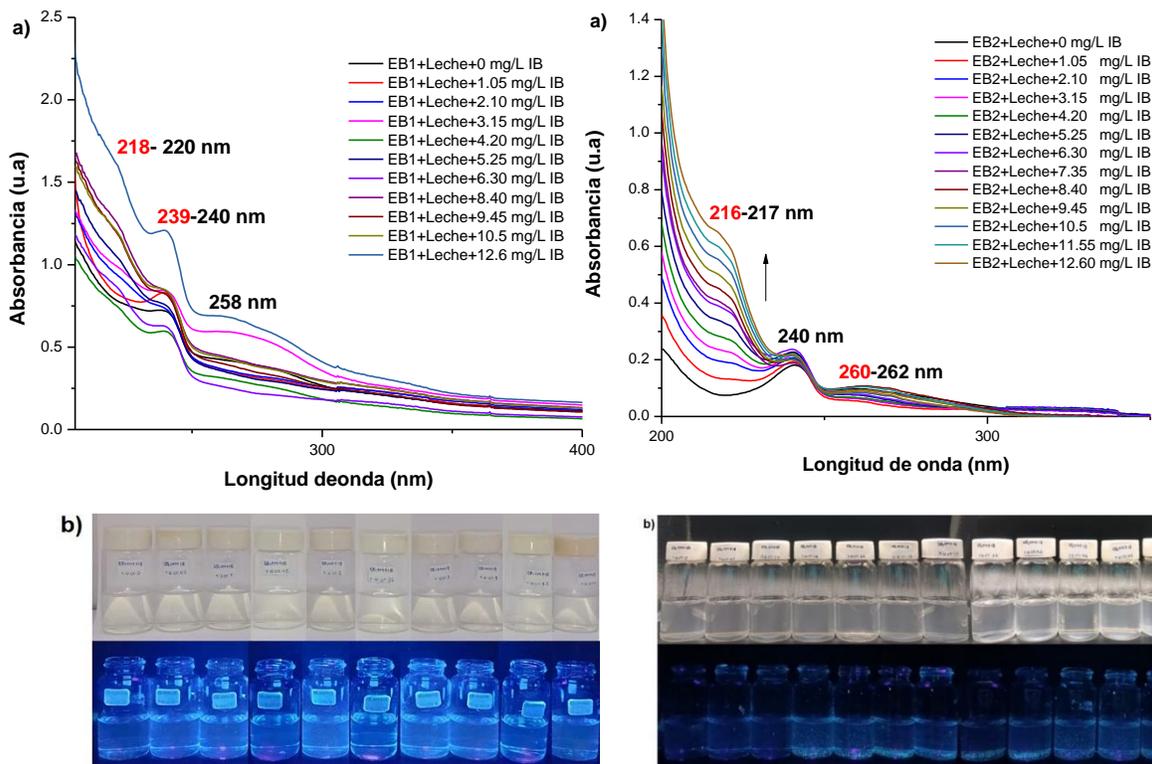


Figura 40. Detección de **IB** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** ó **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L con variación de 1.05 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm).

4.2.3.3.1. Calibración método de adición estándar para **IB**

En la **Figura 41** se presentan las curvas de adición estándar expresadas por la concentración de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) **EB1** ($\lambda_{m\acute{a}x} = 218$ nm) y b) **EB2** ($\lambda_{m\acute{a}x} = 217$ nm). En a) y b) las curvas preliminares presentan un comportamiento lineal conforme se aumenta la concentración de **IB**, que responden a las ecuaciones: $y = 0.0401x + 0.2228$, $y = 0.0447x + 0.0854$ con factores de correlación (R^2) en 0.9977 y 0.9976, respectivamente. Las curvas con presencia de leche (naranjas) muestran un incremento en la absorbancia, ubicadas por encima de manera paralela a la curva de referencia (azul), las cuales presentan una ecuación con pendiente distinta y R^2 menor, respecto a la preliminar, en: a) $y = 0.0673x + 0.7937$ y $R^2 = 0.9052$ y b) $y = 0.0621x + 0.6796$ y $R^2 = 0.9118$.

De acuerdo con lo anterior, la relación entre las absorbancias y la concentración de **IB** muestran un comportamiento lineal en el intervalo estudiado para ambos sistemas, por lo que el método analítico es aplicable para detectar **IB** mediante **EB1** y **EB2** en leche semidescremada, con LD a 4.815 y 4.628 mg/L respectivamente, estos son mayores con respecto a los LD preliminares debido a que la señal analítica, cuando existe interferencia del efecto matriz, puede verse incrementada o disminuida de manera positivas o negativas respectivamente, modificando a su vez los parámetros analíticos como R^2 y ecuación de la recta [78].

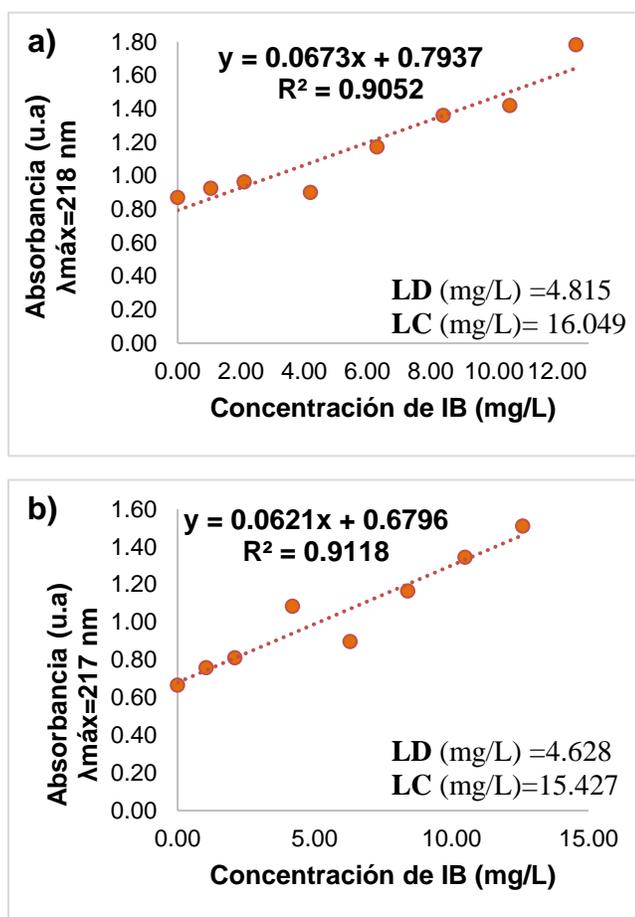


Figura 41. Curvas de adición estándar expresadas por la concentración de **IB** (de 0 a 12.60 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) **EB1** ($\lambda_{m\acute{a}x} = 218$ nm) y b) **EB2** ($\lambda_{m\acute{a}x} = 217$ nm)

4.2.3.4 Detección de Diclofenaco, DIC

La **Figura 42** representa la detección de **DIC** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **DIC** (de 0 a 16 mg/L con variación de 1.60 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm). En a) se observa un desplazamiento hipsocrómico, para **EB1+Leche+DIC** a 238 y 280 nm respecto a **EB1+DIC** sin leche (240 y 281 nm) con variación en la absorbancia y para **EB2+leche+DIC** una nueva banda a 240 nm respecto a **EB2+DIC** sin leche (281 nm), en cuanto a absorción muestra un comportamiento proporcional conforme se incrementa **DIC** [75]. En b), las disoluciones fueron incoloras a simple vista, pero al irradiar luz UV presentaron color azulado con la adición de **DIC**.

De acuerdo con lo anterior, la muestra de leche podría estar interfiriendo con la determinación de **DIC** en **EB1** y **EB2** provocando cambios en las bandas de absorción (disminución, aumento y desplazamientos) de la respuesta instrumental del analito por la presencia de otros componentes [76].

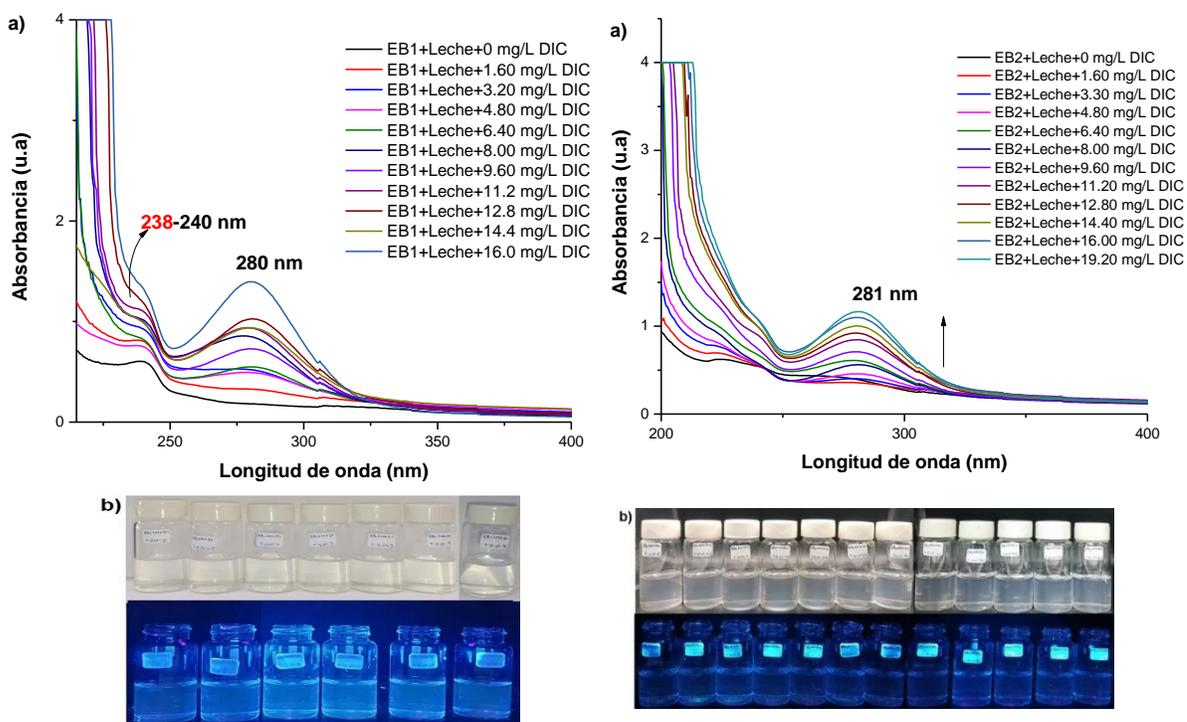


Figura 42. Detección de **DIC** mediante **EB1** y **EB2** en muestra de leche, formada por: a) Espectros de absorción de la serie de disoluciones **EB1** y **EB2** con 0.01 mL de leche semidescremada y volúmenes de **DIC** (de 0 a 16 mg/L con variación de 1.60 mg/L) y b) su color bajo la radiación UV ($\lambda_{exc}=365$ nm)

4.2.3.4.1. Calibración método de adición estándar para DIC

En la **Figura 43** se presentan las curvas de adición estándar expresadas por la concentración de **DIC** (de 0 a 16 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) **EB1** ($\lambda_{\text{máx}} = 280$ nm) y b) **EB2** ($\lambda_{\text{máx}} = 281$ nm). En a) y b) las curvas con presencia de leche (naranjas) muestran una ecuación y R^2 , distintos, siendo en: a) $y = 0.0458x + 0.3832$ y $R^2 = 0.9752$ y b) $y = 0.0429x + 0.3699$ y $R^2 = 0.9817$.

De acuerdo con lo anterior, la relación lineal entre las absorbancias y la concentración de **DIC** determina que el método analítico es aplicable para detectar **DIC** por medio de los sensores moleculares **EB1** y **EB2** en leche semidescremada, con LD a 2.864 y 2.866 mg/L respectivamente, siendo **EB2** el que muestra mayor sensibilidad en la cuantificación de **DIC** [78].

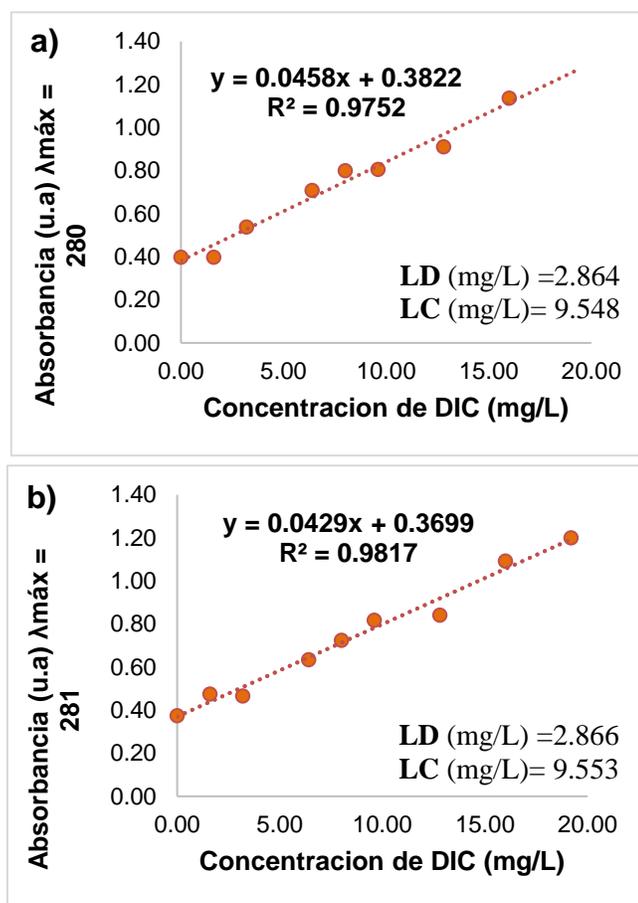


Figura 43. Curvas de adición estándar expresadas por la concentración de **DIC** (de 0 a 16 mg/L) y promedios (preliminares, con leche) para: a) **EB1** ($\lambda_{\text{máx}} = 280$ nm) y b) **EB2** ($\lambda_{\text{máx}} = 281$ nm).

4.3. Comparación con el resto de los trabajos publicados

En la **Tabla 8** se muestra una comparación entre los métodos reportados y el método propuesto en el presente trabajo (denotado con un *) para la detección de **AM**, **CIP**, **DIC** e **IB**, formada por: el tipo de reconocimiento, fármaco, método y límite de detección (LD). Se observa que los LD determinados por medio de los sensores **EB1** y **EB2** quedan por encima de los reportados, pero aun así muestran ser excelentes candidatos para determinar **AM**, **CIP**, **DIC** e **IB** como una técnica sensible y selectiva por medio de UV-Vis, debido a que los otros métodos utilizan técnicas, procedimientos y equipos más costosos y complejos por lo que se requiere más tiempo para su detección.

Tabla 8. Comparación entre los métodos de detección publicados para la determinación de **AM**, **CIP**, **DIC** e **IB** con el método propuesto en este presente trabajo.

Tipo de reconocimiento	Fármaco	Método de detección	LD	Ref.
Complejo a base de rodio-bifenílico-imidazol-fenantrolina (BIP-MC).	AM	Fluorescencia	10 µM/L	[28]
Determinación por HPLC con detector UV-Vis.	AM	Cromatografía líquida	2.14 mg/L	[91]
Detección colorimétrica basada en nanopartículas de plata recubiertas de quercetina (Qt AgNPs)	AM	UV-Vis	4.46 µM	[92]
Sensor fluorescente y colorimétrico basado en triazina (T1).	CIP	Fluorescencia	3.16 nM	[10]
Sensor fluorescente a base de pioverdina (PVD).	CIP	Fluorescencia	7.13 µM	[29]
Sensor a base de triazol (PRB)	DIC	UV-Vis	10 µM	[18]
Sensor a base de azo-azometina (HL)	DIC	UV-Vis	0.50 ppm	[93]
Sensor a base de nanoesponjas de β-ciclodextrina (CDNSPMA)	DIC	Fluorescencia	0.92 µM	[94]
Complejos luminiscentes de ion terbio	IB	Fluorescencia	1.26×10^{-6} mol/L	[95]
Determinación colorimétrica basada en la agregación de nanopartículas de oro	IB	UV-Vis	0.03 µg/mL	[96]
Sensores moleculares de tipo éster borónico*:				
EB1*	AM	UV-Vis	5.044 mg/L	Este trabajo
	CIP	UV-Vis	2.616 mg/L	Este trabajo
	DIC	UV-Vis	2.262 mg/L	Este trabajo
	IB	UV-Vis	0.722 mg/L	Este trabajo
EB2*	AM	UV-Vis	1.037 mg/L	Este trabajo
	CIP	UV-Vis	1.509 mg/L	Este trabajo
	DIC	UV-Vis	0.737 mg/L	Este trabajo
	IB	UV-Vis	2.938 mg/L	Este trabajo

5. CONCLUSIONES

La síntesis de los dos materiales de tipo éster borónico **EB1** y **EB2** se efectuó de manera exitosa siendo confirmada por las técnicas espectroscópicas de UV-Vis, luminiscencia e IR. En UV-Vis se comprobó la formación de ambos materiales debido a que las bandas de absorción obtenidas son muy similares a las reportadas, para **EB1** en 241, 258 y 319 nm, y para **EB2** en 241, 258 y 322 nm, así como las propiedades luminiscentes, **EB1** y **EB2** presentan un color de emisión intenso amarillo-verdoso y verde-azulado, mostrando bandas de emisión centradas a 507 y 505 nm, respectivamente. Los espectros de IR muestran bandas características que confirman la obtención de los complejos, ya que presentan bandas de estiramiento a 1622 y 1623 cm^{-1} , correspondientes al enlace C=N, desplazándose a números de onda más altos con respecto al **8HQSA** no coordinado $\tilde{\nu}=1604 \text{ cm}^{-1}$, esto debido a la formación del enlace N→B, el cual es una señal característica de estos compuestos, indicando que un átomo de boro se encuentra tetracoordinado con vibración intensa a 1502 y 1505 cm^{-1} , respectivamente.

Con el empleo de **EB1** y **EB2** se obtuvo un método analítico de reconocimiento molecular para la detección de contaminantes farmacéuticos (**AM**, **IB**, **DI** y **CIP**) en solución por espectroscopia de UV-Vis que mostraron ser lineales, precisos, específicos y exactos en el intervalo de concentraciones estudiadas, siendo éste el método en el cual los datos presentan una mayor fiabilidad debido a que son reproducibles, observándose que las variaciones de la absorbancia (sensibilidad) es constante e independiente de la concentración, con LD para: **AM** (5.044 , 1.037 mg/L), **CIP** (2.616, 1.509 mg/L), **IB** (0.722, 0.737 mg/L) y **DIC** (2.262, 2.938 mg/L), respectivamente.

Los sistemas **EB1** y **EB2** fueron aplicados en la determinación espectrofotométrica (por UV-vis) de **AM**, **IB**, **DI** y **CIP** en una muestra de leche semidescremada mediante el método de adiciones estándar, lo que respalda la aplicabilidad de éste en el análisis de muestras reales.

Los fármacos interactúan por enlaces de hidrógeno intermoleculares, mediante los grupos -OH, -NH, $-\text{COO}^-$ y el sustituyente con los grupos $-\text{SO}_3^-$ y/o NH^+ (piridinio) de **EB1** y **EB2**, afectando las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ y $\pi-\pi^*$ y propiedades ópticas del sensor,

provocando desplazamientos y cambios en la posición e intensidad en las bandas de absorción, como también la formación de nuevas bandas.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se ha establecido un método a partir de dos sensores moleculares para la detección de los fármacos **AM**, **CIP**, **IB** y **DIC** con potencial aplicación en muestras de leche semidescremada.

6. TRABAJO A FUTURO

Después de terminar este proyecto se sugiere seguir trabajando con la evaluación de los contaminantes farmacéuticos **AM**, **CIP**, **DIC** e **IB** con el empleo de **EB1** y **EB2** en muestras de leche entera y derivados lácteos como sueros y quesos.

7 BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. E. Navarro-Frómata, Z. C. Leyva-Inzunza, and J. C. Mendoza-Hernández, “*Tópicos sobre contaminantes y contaminación del agua*”. Clave. 1era. Ed. Coayacan, México. 463, 2019.
- [2] J. Agirrezabala, I. Aizpurua, M. Albizuri, I. Alfonso, M. Armendariz, and A. Asensio, “Farmacontaminación. Impacto ambiental de los medicamentos”. *Infac*. 24(10) 59–64, 2016.
- [3] C. García-Gómez, P. Gortáres-Moroyoqui, and P. Drogui, “Contaminantes emergentes : efectos y tratamientos de remoción.” *Quim. viva*. 10(2) 96–105, 2011.
- [4] M. Álvarez-Calvopiña, M. Molina-Maya, and G. Recalde-Parra. “Contaminantes emergentes en aguas y remediación de suelos con nanopartículas”. *AyTBUAP*. 6(24) 50–74, 2021.
- [5] A. Cuñat-Zaira and M. Ruiz, “Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente : Revisión”. *Rev. Toxicol*. 33(2) 108–119, 2016.
- [6] R. Carapeto-García, A. Haro-Castuera, I. De la casa-Resino, A. Martínez-Lamparero, and B. Gracia-Moneva, “INFORME 1.2: Destino y comportamiento ambiental de antimicrobianos y su relevancia en la resistencia”. España, 2022.
- [7] C. Ohoro, A. Adeniji, and A. Okoh, “Distribution and Chemical Analysis of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in the Environmental Systems : A Review”. *Int. J. Environ. Res. Public Heal*. 16(17) 3026, 2019.
- [8] V. C. Moreno-Ortiz, J. M. Martínez-Núñez, J. Kravzov-Jinich, L. A. Pérez-Hernández, C. Moreno-Bonett, and M. Altagracia-Martínez, “Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente”. *Rev Mex Cienc Farm*. 44(4) 17–29, 2013.
- [9] J. Melendez-Marmolejo *et al.*, “Emerging contaminants. Environmental problems associated with antibiotic use. New detection and remediation techniques and legislative perspectives in Latin America”. *Rev. salud Ambient*. 20(1) 53–61, 2020.
- [10] F. Munir, M. Tahir, Z. Ali, S. Majeed, U. Farooq, and S. Anjum, “Synthesis of AIEE active triazine based new fluorescent and colorimetric probes : A reversible mechanochromism and sequential detection of picric acid and ciprofloxacin”. *J. Photochem. Photobiol. A Chem*. 429(1) 113921, 2022.
- [11] M. Janet-Gil, M. Soto, I. Usma, and O. Gutiérrez, “Contaminantes emergentes en aguas , efectos y posibles tratamientos”. *Prod. + Limpia*. 7(2) 52–73, 2012.
- [12] E. Cáceres-Cabana, A. Rondón-Alí, G. Del Carpio-Tejada, A. Arenazas-Rodriguez, W. Colque-Rondón, and Z. Cáceres-Cabana, “Efecto tóxico del ibuprofeno y meloxicam en la estructura histológica de testículos y calidad seminal de ratas albinas (*Rattus norvegicus*) variedad Sprague Dawley”. *Rev. Toxicol*. 35(2) 89–94, 2018.
- [13] G. Ramirez, G. Vélez, and L. Rondón, “Determination of antibiotic residues and

- withdrawal time in milk from the town of Cartago, Valle del Cauca”. *Rev. Colomb. Cienc. Anim.* 5(1) 25–31, 2012.
- [14] L. Mendoza-de Arbo *et al*, “Screening of antibiotic residues and mycotoxins in fluid pasteurized cow’s milk marketed in Paraguay”. *Rev. salud publica Parag.* 10(2) 23–29, 2020.
- [15] R. Kalunke, G. Grasso, R. Ovidio, R. Dragone, and C. Frazzoli, “Detection of ciprofloxacin residues in cow milk: A novel and rapid optical β -galactosidase-based screening assay”. *Microchem. J.* 136(1) 128–132, 2018.
- [16] M. Cruz-Alamilla, M. Pérez-Domínguez, and F. Velázquez, “Frecuencia de la contaminación de la leche disponible en el Valle de México con estreptomicina, tetraciclina y penicilina”. *Salud Publica Mex.* 28(4) 438–442, 1986.
- [17] Y. V. Talero-Pérez, O. Medina, and W. Rozo-Núñez, “Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol”. *Univ. Sci.* 19(1) 11–28, 2014.
- [18] F. Ahmed, K. Shah, I. Zubair, and M. Raza, “Triazole-based highly selective supramolecular sensor for the detection of diclofenac in real samples Farid”. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 129(1) 103–108, 2016.
- [19] A. Tárraga-Tomás, “Sensores moleculares: un reto para el químico, una demanda social”. Academia de ciencias de la región de Murcia, Murcia, 2012.
- [20] M. Pereira-Silva, L. Saraiva, M. Pinto, and M. E. Sousa, “Boronic Acids and Their Derivatives in Medicinal Chemistry: Synthesis and Biological Applications”. *Molecules.* 25(18) 4323, 2020.
- [21] G. Ruelas-Álvarez *et al*, “Four-Coordinate Monoboron Complexes with 8-Hydroxyquinolin-5-Sulfonate: Synthesis, Crystal Structures, Theoretical Studies, and Luminescence Properties”. *Crystals.* 12(6) 783, 2022.
- [22] D. Maity, N. Hari, and S. Mohanta, “A Bis(Boronic Ester)-Based Fluorogenic and Chromogenic Sensor for F^- and Cu^{2+} ”. *ChemistrySelect.* 2(28) 9037–9045, 2017.
- [23] X. Sun and T. James, “Glucose Sensing in Supramolecular Chemistry”. *Chem. Rev.* 115(15) 8001–8037, 2015.
- [24] G. Fang *et al*, “Recent development of boronic acid-based fluorescent sensors”. *RSC Adv.* 8(1) 29400–29427, 2018.
- [25] B. Nelligere-Revanna and M. Madegowda, “Dithiane Based Boronic Acid as a Carbohydrate Sensor in an Aqueous Solution at pH 7.5: Theoretical and Experimental Approach”. *J. Fluoresc.* 31(6) 1683–1703, 2021.
- [26] P. Sánchez-Portillo *et al*, “Colorimetric metal ion (II) Sensors Based on imine boronic esters functionalized with pyridine”. *Dye. Pigment.* 186(1) 108991, 2021.
- [27] M. Li *et al*, “Ditopic boronic acid and imine-based naphthalimide fluorescence sensor for copper(II)”. *Chem. Comm.* 50(80) 11806–11809, 2014.

- [28] M. Shah, M. Hassan, S. Nadeem, and M. Iqbal, "Synthesis , characterisation and supramolecular interaction of Rh-biphenylic-imidazole-phenanthroline with antibiotics". *Supramol. Chem.* 26(10–12) 777–782, 2014.
- [29] M. K. Pawar, K. C. Tayade, S. K. Sahoo, P. P. Mahulikar, A. S. Kuwar, and B. L. Chaudhari, "Selective ciprofloxacin antibiotic detection by fluorescent siderophore pyoverdín". *Biosens. Bioelectron.* 81(1) 274–279, 2016.
- [30] F. Clementino *et al.*, "Applied Clay Science Detection of Cr (III), prometryn , and ibuprofen by hybrid Eu (III) – dipicolinate kaolinite luminescent sensor". *Appl. Clay Sci.* 227(1) 106591, 2022.
- [31] M. A. Gayosso-Morales and B. K. González-Pérez, "Contaminantes emergentes y su relación con el ambiente". *Publicación Digit. la Red del Agua UNAM.* 17(1) 62, 2021.
- [32] D. Barceló and M. López-de Alda, "Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes". , Sevilla, 2008.
- [33] M. López-de Alda, S. Díaz-Cruz, M. Petrovic, and D. Barceló, "Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs and alkylphenolic surfactants) in the aquatic environment". *J. Chromatogr. A.* 1000(1–2) 503–526, 2003.
- [34] L. Álvarez-Giraldez, F. Braz-De Jesús, A. Costa-Lacerda, E. Ferraz-Bastos, D. Moura-De Souza, and D. Gonçalves-da silva, "Effects of microplastics on the environment: an emerging macroproblem". *RECYT.* 1(33) 100–107, 2020.
- [35] S. Muriategui-Lorenzo, "Medioambiente y salud: una visión analítica sobre los contaminantes prioritarios y de interés emergente". Academia de farmacia de galicia, Santiago de Compostela, España, 2013.
- [36] C. Daughton and T. Ternes, "Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?". *Environ. Health Perspect.* 107(6) 907–938, 1999.
- [37] J. A. Jaimes-Urbina and J. A. Vera-Solano, "Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización". *Inf. técnico.* 84(2) 2–15, 2020.
- [38] J. A. Pérez-Álvarez *et al.*, "Fármacos en aguas residuales". *Tecnoaqua.* 1(27) 70–73, 2017.
- [39] M. Estrada-Campmany, "Conservación y administración de medicamentos. Prevención de problemas relacionados con el medicamento". *OFFARM.* 25(8) 70–77, 2006.
- [40] B. Medhi and R. Sewal, "Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed". *Indian J Pharmacol.* 44(5) 547–550, 2012.
- [41] J. Del Arco, "Farmacia Abierta Antibióticos : situación actual". *Farm. Prof.* 28(5) 29–33, 2014.

- [42] I. Quesada-Peñate, U. J. Jáuregui-Haza, A. Wilhelm, and H. Delmas, “Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática”. *Rev. CENIC*. 40(3) 173–179, 2009.
- [43] M. Santiago, A. Espinosa, and M. Bermúdez, “Use of antibiotics in culture shrimp”. *Rev Mex Cienc Farm*. 40(3) 22–32, 2009.
- [44] A. Aryee, R. Han, and L. Qu, “Occurrence, detection and removal of amoxicillin in wastewater: A review”. *J. Clean. Prod.* 368(1) 133140, 2022.
- [45] J. Abdul-sattar, K. Abdul-Jabar, S. Kadhom, and L. Mohammed-Ali, “Spectrophotometric Determination of Amoxicillin-Application to Capsules”. *Al-Mustansiriya J. Sci.* 20(4) 35–42, 2020.
- [46] X. Zhang, Y. Ren, Z. Ji, and J. Fan, “Sensitive detection of amoxicillin in aqueous solution with novel fluorescent probes containing boron-doped carbon quantum dots”. *J. Mol. Liq.* 311(1) 113278, 2020.
- [47] O. R. Idowu, J. O. Peggins, R. Cullison, and J. Von Bredow, “Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in lactating dairy cows and beef steers following intravenous administration of enrofloxacin”. *Res. Vet. Sci.* 89(2) 230–235, 2010.
- [48] M. Divins, “Antiinflamatorios”. *Farm. Prof.* 28(5) 19–22, 2014.
- [49] A. Perea-Martínez, G. López-Navarrete, M. de la Osa-Busto, and U. Reyes-Gómez, “Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1)”. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 33(2) 43–108, 2016.
- [50] J. M. Prieto-Setién, “Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? (Primera parte)”. *Cientt. dent.* 4(3) 203–212, 2007.
- [51] C. Jiménez-Cartagena, “Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmaceuticos”. *Rev. lasallista Investig.* 8(2) 143–153, 2011.
- [52] E. Martínez-Hernández and O. Garrido-Acosta, “Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios”. *Rev Hosp Jua Mex.* 80(1) 41–53, 2013.
- [53] C. Tejada, E. Quiñonez, and M. Peña, “Contaminantes Emergentes en Aguas: Metabolitos de Fármacos. Una Revisión”. *Rev. Fac. Ciencias Básicas.* 10(1) 80–101, 2014.
- [54] H. Mkaddem, E. Rosales, M. Pazos, H. Ben Amor, M. A. Sanromán, and J. Meijide, “Anti-inflammatory drug diclofenac removal by a synthesized MgAl layered double hydroxide”. *J. Mol. Liq.* 359(1) 119207, 2022.
- [55] M. Sharafee-Shamsudin, S. Farhan-Azha, and S. Ismail, “A review of diclofenac occurrences, toxicology, and potential adsorption of clay-based materials with surfactant modifier”. *J. Environ. Chem. Eng.* 10(3) 107541, 2022.
- [56] A. Perea-Martínez, G. López-Navarrete, M. De la Osa-Busto, and U. Reyes-Gómez, “Antiinflamatorios no esteroides y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 2)”. *Bol. Clin.*

- Hosp. Infant. Edo. Son.* 34(1) 35–43, 2017.
- [57] S. Bacchi, P. Palumbo, A. Sponta, and M. F. Coppolino, “Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review”. *Antiinflamm. Antiallergy. Agents Med. Chem.* 11(1) 52–64, 2012.
- [58] D. Intrieri *et al*, “Sensing of diclofenac by a porphyrin-based artificial receptor”. *New J. Chem.* 42(19) 15778–15783, 2018.
- [59] J. R. González-Escalada, “La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína”. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 17(1) 51–60, 2010.
- [60] L. Castro-Pastrana, M. Baños-Medina, M. López-Luna, and B. Torres-García, “Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación”. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* 46(3) 16–40, 2015.
- [61] M. Díaz-Cruz, M. López-de Alda, and D. Barceló, “Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge”. *Trends Anal. Chem.* 22(6) 340–351, 2003.
- [62] B. Banjoko, “Environmental Pharmacology-An Overview”. in *Farmacología y Terapéutica*, 1era Edici., S. J. Thatha Gowder, Ed. InTech. Arabia Saudita, 2014, 358, .
- [63] M. Lobo-Alonso, M. T. Frejo-Moya, M. J. Díaz-Plaza, and J. García-Lobo, “Valoración ecotoxicológica de algunos de los principales grupos terapéuticos encontrados en depositos SIGRE de oficinas de farmacia Ecotoxicological”, *Rev. salud Ambient.* 12(2) 137–150, 2012.
- [64] M. A. Ballesteros-Amozurrutia, “¿Cómo disminuir el riesgo de toxicidad por AINE?”. *Rev. Gastroenterol Mex.* 2(75) 40–42, 2010.
- [65] E. Noa-lima, M. Noa, D. González, P. Landeros, and W. Reyes, “Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco, México”. *Rev. Salud Anim.* 31(1) 29–33, 2009.
- [66] ProMéxico, “*Industria Farmacéutica, unidad de Inteligencia de Negocios*”. Secretaria de economía. 1era Ed. Mexico, DF. 25, 2013.
- [67] C. de competitividad, “*Situación del sector farmacéutico en México*”. Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública. 1era Ed. México. 288, 2010.
- [68] J. Campos-Gaxiola, B. García-Grajeda, I. Hernández-Ahuactzi, J. Guerrero-Álvarez, H. Höpfl, and A. Cruz-Enríquez, “Supramolecular networks in molecular complexes of pyridine boronic acids and polycarboxylic acids: Synthesis, structural characterization and fluorescent properties”. *CrystEngComm.* 19(27) 3760–3775, 2017.
- [69] S. D. Bull *et al*, “Exploiting the Reversible Covalent Bonding of Boronic Acids: Recognition, Sensing, and Assembly”. *Acc. Chem. Res.* 46(2) 312–326, 2013.

- [70] K. Mondragón-Vásquez, J. Domínguez-Chávez, and A. Cen-Pacheco, “¿Qué es la química supramolecular?”. *Rev. Química*. 69(4) 13, 2018.
- [71] E. V Basiuk, J. Gómez-Lara, and V. Basiuk, “Química supramolecular de los compuestos obtenidos por la combinación entre los macrociclos poliazas y los ácidos aromáticos”. *Rev. la Soc. Química México*. 44(4) 289–293, 2000.
- [72] J. Steed, D. Turner, and K. Wallace, “*Core Concepts in Supramolecular Chemistry*”. Wiley. 1era Ed.. Chichester, England. 320, 2007.
- [73] A. Fernández-González and L. Guardia, “Investigación Química Reconocimiento molecular mediante materiales biomiméticos: impresión molecular”. *An. Quím.* 103(2) 14–22, 2007.
- [74] J. J. Novoa, F. Mota, and E. D’oria. “The Nature of the C–H···X Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. A Theoretical Perspective”. in *Hydrogen Bonding- New Insights*. Springer. 1era Ed. Países bajos. S. J. Grabowski. 193–244, 2006.
- [75] D. Skoog, F. James Holler, and S. Crouch, “*Principios de análisis instrumental*”. Cengage Learning Editores. 6ta Ed. México. 1063, 2008.
- [76] D. Skoog, D. West, J. Holler, and S. Crouch, “*Fundamentos de química analítica*”. Cengage Learning Editores. 9a Ed. México, D.F. 387, 2015.
- [77] D. Pavía, G. Lampman, G. Kriz, and J. Vyvyan, “*Introduction to Spectroscopy*”. Cengage Learning. 4a Ed. Bellingham, Washington. 792, 2008.
- [78] C. D. Gary, “*Química Analítica*”. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA. 6ta Ed. Mexico, DF. 858, 2009.
- [79] D. Harris, “*Análisis químico cuantitativo*”. Reverté. 3era Ed. Barcelona. 942, 2007.
- [80] I. Sierra Alonso, S. Gómez Ruiz, D. Pérez Quintanilla, and S. Morante Zarcero, “*Análisis Instrumental, volumen I*”. Netbiblo. 1era Ed. Coruña. 256, 2009.
- [81] H. Höpfl and N. Farfán, “New macrocyclic oligoboronates”. *J. Organomet. Chem.* 547(1) 71–77, 1997.
- [82] J. A. Manso, M. T. Pérez-Prior, M. P. García-Santos, E. Calle, and J. Casado, “Steric effect in alkylation reactions by N-alkyl-N-nitrosoureas: a kinetic approach”. *J. Phys. Org. Chem.* 21(1) 932–938, 2008.
- [83] A. Cárdenas, “Obtención de materiales orgánicos luminiscentes mediante arreglos supramoleculares formados por ácidos borónicos nitrogenados”. Universidad Autónoma de Sinaloa, 2020.
- [84] T. Owen, “*Fundamentos de la espectroscopía UV-Vis moderna: conceptos básicos*”. Agilent Technologies. 1era Ed. Alemania. 140, 2000.
- [85] I. Castellanos-Cuéllar, J. Velandia-Cabra, M. González-Curbelo, D. Varela-Martínez, and E. Ramírez-Valencia, “*Aplicaciones y generalidades de un espectrofotómetro UV-1800 de Shimadzu*”. Biblioteca Universidad EAN. 1era Ed. Bogotá, Colombia. 65, 2018.

- [86] P. Azagra García, P. Domínguez Aguilera, J. Molina Martínez, and C. Duarte Bormujos, “Determinación de Ibuprofeno en formulaciones farmacéuticas genéricas”. Universidad de Sevilla, 2015.
- [87] K. Dhokale, D. Deore, and M. Nagras, “UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of diclofenac salt and eperisone hydrochloride in bulk and capsule dosage form”. *IJPSR*. 7(9) 3810–3814, 2016.
- [88] M. S. Hamid-Akash and K. Rehman, “*Essentials of Pharmaceutical Analysis*”. Springer. 1era Ed. Singapur. 29–56, 2020.
- [89] N. Chaudhary, D. Verma, J. Gopal-Sharma, and P. R. Solanki, “A novel bioinspired carbon quantum dots based optical sensor for ciprofloxacin detection”. *Mater. Lett.* 308(1) 131090, 2022.
- [90] S. M. Tawfik, B. The Huy, M. Sharipov, A. Abd-Elaal, and Y. Lee, “Sensors and Actuators B Chemical Enhanced fluorescence of CdTe quantum dots capped with a novel nonionic alginate for selective optosensing of ibuprofen”. *Sensors Actuators B*. 256(1) 243–250, 2018.
- [91] M. Gülfen, Y. Canbaz, and A. Özdemir, “Simultaneous Determination of Amoxicillin, Lansoprazole, and Levofloxacin in Pharmaceuticals by HPLC with UV–Vis Detector”. *J. Anal. Test.* 4(1) 45–53, 2020.
- [92] N. UlAin *et al.* “Colorimetric Detection of Amoxicillin based on Querecetagetin Coated Silver Nanoparticles”. *Sensors Actuators B. Chem.* 265(1) 617–624, 2018.
- [93] S. Dini and H. Khanmohammadi, “A new azo-azomethine sensor for detection of CN⁻ and AcO⁻ anions: Highly selective chemosensor for naked eye detection of sodium diclofenac”. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 222(1) 117157, 2019.
- [94] S. Nazerdeylami, J. B. Ghasemi, G. Mohammadi, A. Amiri, and A. Badiei, “Direct monitoring of diclofenac using a supramolecular fluorescent approach based on b - cyclodextrin nanosponge”. *J. Mol. Liq.* 336(1) 116104, 2021.
- [95] N. Selivanova, K. Vasilieva, and Y. Galyametdinov, “Luminescent complexes of terbium ion for molecular recognition of ibuprofen”. *Luminescence*. 29(3) 202–210, 2014.
- [96] M. Bahram, T. Madrakian, and S. Alizadeh, “Simultaneous colorimetric determination of morphine and ibuprofen based on the aggregation of gold nanoparticles using partial least square”. *J. Pharm. Anal.* 7(6) 411–416, 2017.