



ESTUDIO DE LA MOVILIDAD DE IBUPROFENO EN FASE LÍQUIDA A TRAVÉS DE MEMBRANAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

Benedetich, Carla

*Facultad de Ingeniería Química UNL
Directora: Bosko, María Laura*

Área: Ingeniería

INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno (IBP) es un fármaco no-esteroide ampliamente utilizado en todo el mundo por sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. La forma clínicamente administrada es la mezcla racémica de sus dos enantiómeros (Guglielmelli, 2018). Sin embargo, las ingestas causan efectos secundarios como hemorragias y úlceras gastrointestinales debido a la acidez combinada del isómero inactivo R(-)-ibuprofeno junto al isómero farmacológicamente activo S(+)-ibuprofeno. En el caso específico del ibuprofeno, se sabe que el enantiómero S(+) es 100 veces más activo que el R(-) (Halen, 2009). De acuerdo con las investigaciones de la compañía Merck, el enantiómero S(+) actúa dentro de los 12 minutos de ingestión versus 30 min de la mezcla racémica. Lee E.G (1998) define la electrodiálisis como el proceso en el que se utilizan membranas de intercambio iónico para separar iones de una solución líquida bajo la fuerza motriz del potencial eléctrico.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestra investigación fue separar ibuprofeno mediante un diseño específico de membranas de intercambio iónico; buscando reducir o eliminar los efectos colaterales adversos que padecen pacientes crónicos debido a la ingesta de la mezcla racémica.

Como primera instancia en el trabajo se evaluó exclusivamente la movilidad en solución del ibuprofeno (mezcla racémica) así como también su transporte a través de la membrana, determinando a su vez el voltaje óptimo de operación.

METODOLOGÍA

Huang (2007) muestra que hay al menos cuatro elementos complementarios para realizar una técnica de electrolisis con membranas: membranas de intercambio iónico, electrodos, suministro de un potencial eléctrico y electrolito soporte.

Las membranas de intercambio iónico poseen la propiedad de separar iones contenidos en solución cuando un campo eléctrico se aplica. La separación se produce puesto que dichas membranas contienen grupos funcionales iónicos (aniones o cationes) fijos y los contra-iones libres en solución pueden atravesar las mismas; sin embargo, el transporte de los co-iones está limitado (Stranska, 2015). Las membranas poliméricas empleadas fueron suministradas por Ameridia, Division of Eurodia Industrie.

Los electrodos empleados son de acero inoxidable 316. Este material se eligió en base a su bajo costo y además porque no interfiere químicamente con el producto de interés.

Título del proyecto: Producción de energía renovable mediante oxireformado de bioalcoholes en reactores no convencionales.

Instrumento: PICT 2014 - 2151

Año convocatoria: 2014

Organismo financiador: ANPCyT

Director/a: John Anderson Gómez Múnica

La separación se llevó a cabo mediante una celda electroquímica (C.E) de 4 compartimientos (Fig. 1), cada uno de estos separados mediante membranas de intercambio iónico. Debido a que en el ánodo se producen reacciones de oxidación que podrían degradar el ibuprofeno, fue indispensable aislar el mismo evitando su contacto directo con dicho electrodo. Por eso se optó por emplear un diseño con cuatro compartimientos en donde las soluciones en contacto con los electrodos son las externas y las que se encuentran en los compartimientos internos son las internas (Fig. 1). En cada compartimiento se colocaron 250 mL de una solución determinada. Cada uno se conectó a una bomba que recirculaba las soluciones.

Los electrolitos soporte son los portadores de corriente entre el cátodo y el ánodo (Huang, 2007), indispensables para aumentar la conductividad eléctrica y de esta manera incrementar la movilidad del ibuprofeno en su forma iónica y así separarlo a través de la membrana. En nuestro caso se utilizó formiato de amonio (NH_4HCO_2) como electrolito soporte.

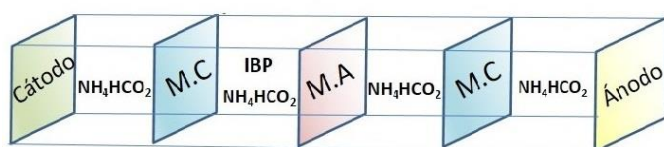


Fig.1. Esquema de la C.E.

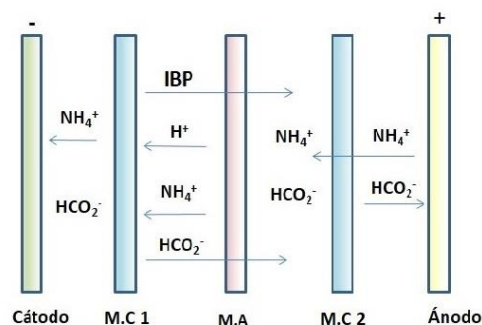


Fig. 2. Disposición de las membranas en la C.E

Las soluciones empleadas en la celda electroquímica fueron las siguientes:

Compartimento 1 (externo) ubicado entre cátodo y M.C1: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Compartimento 2 (interno) ubicado entre M.C1 y M.A: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Ibuprofeno} + \text{etanol}$.

Debió incorporarse etanol debido a que el ibuprofeno es soluble en solventes orgánicos.

Compartimento 3 (interno) ubicado entre M.A y M.C2: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{etanol}$.

Compartimento 4 (externo) ubicado entre M.C2 y ánodo: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

La disposición de las membranas en la celda se realizó estratégicamente teniendo en cuenta la atracción de los cationes o aniones por el cátodo o ánodo, respectivamente. Observando la Fig. 2, podemos notar que el ibuprofeno, inicialmente ubicado en el compartimiento 2, va a ser atraído por el ánodo debido al potencial eléctrico aplicado. La membrana aniónica se comportará como una vía de paso y luego quedará aislado en el compartimiento 3, debido a que la membrana catiónica continua actuará como barrera para dicho anión.

Para analizar si el transporte de IBP varía con el voltaje aplicado, se realizaron experiencias a 20 V, 40 V, 60 V y 80 V, todas de 6 horas, registrándose, para todos los compartimientos, en diferentes intervalos de tiempo parámetros tales como pH, conductividad eléctrica e intensidad de corriente para poder comprender los fenómenos involucrados en el sistema.

En todas las experiencias se tomaron muestras de los compartimientos internos y externos. La concentración inicial de ibuprofeno para cada experiencia fue de 200 ppm (teórico).

Las concentraciones de ibuprofeno, iniciales, intermedias y finales, se determinaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa UHPLC-MS/MS.

RESULTADOS

La relación de pH y conductividad eléctrica en función del tiempo fueron similares para los 4 voltajes aplicados. En las Figuras 3 y 4 se muestran los resultados de estos parámetros en la experiencia a 60 V.

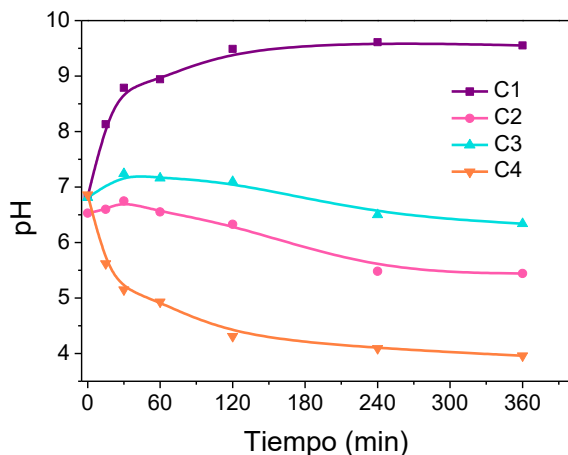


Fig. 3. Evolución del pH en la celda. Soluciones externas (C1 y C4) e internas (C2 y C3).

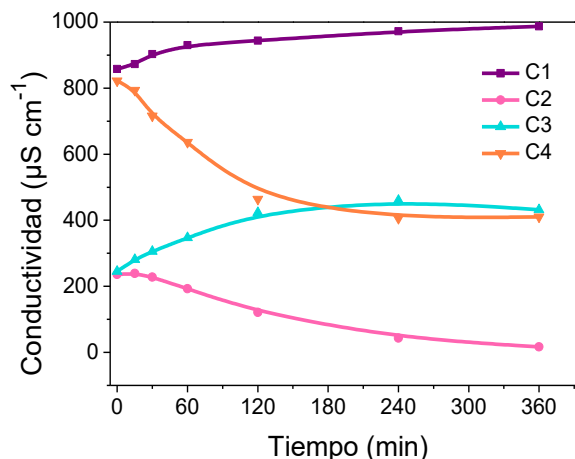
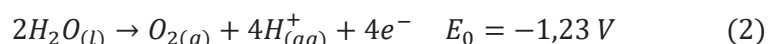
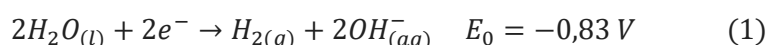


Fig. 4. Evolución de la conductividad eléctrica en cada compartimiento.

Como se presenta en la Fig. 3, la variación de pH para los compartimientos internos fue relativamente constante. En cambio, para los compartimientos externos hubo una considerable variación, en el compartimiento 1 (cátodo) el pH aumentó de 7 a 9,55, mientras que en el compartimiento 4 (ánodo) disminuyó de 7 a 4.

Ahora, si se analiza la evolución de la conductividad eléctrica, se observa en la Fig. 4 que en todos los compartimientos varía notablemente. Para los compartimientos 1 (cátodo) y 3 la conductividad aumentó, de 858 a 987 $\mu\text{S cm}^{-1}$ y de 245 a 432 $\mu\text{S cm}^{-1}$, respectivamente. En cambio, para los compartimientos 2 y 4 (ánodo) disminuyó, de 236 a 17 $\mu\text{S cm}^{-1}$ y de 822 a 410 $\mu\text{S cm}^{-1}$, respectivamente.

La variación de pH y conductividad podría estar asociada con la formación de H^+ y OH^- debido a las reacciones redox del agua (1) y (2):



A continuación, analizaremos el transporte de ibuprofeno en la celda electroquímica. Para este propósito se presentan las Figura 5 y 6 donde se observa la variación del ibuprofeno con el tiempo en los compartimientos internos.

Como se muestra en la Fig. 5, en el compartimiento 2, la concentración de ibuprofeno fue disminuyendo a lo largo del tiempo, es decir, sus iones fueron migrando a través de la membrana aniónica hacia el compartimiento 3. Para la experiencia a 60 V la concentración disminuyó de 220 ppm a 120 ppm al cabo de 6 horas.

De la Fig. 6 se puede notar que en todas las experiencias se encontró ibuprofeno en el compartimiento 3; sin embargo, este compuesto no estaba presente al inicio del ensayo. Se observa que la mayor cantidad de IBP hallada fue para la experiencia a 60 V, encontrándose una concentración final a las 6 horas de 100 ppm. Esto permite verificar que no hubo degradación, debido a que la suma de la concentración de ibuprofeno en C3 (100 ppm) y C2 (120 ppm) al cabo de 6 horas coincide con la concentración inicial (220 ppm).

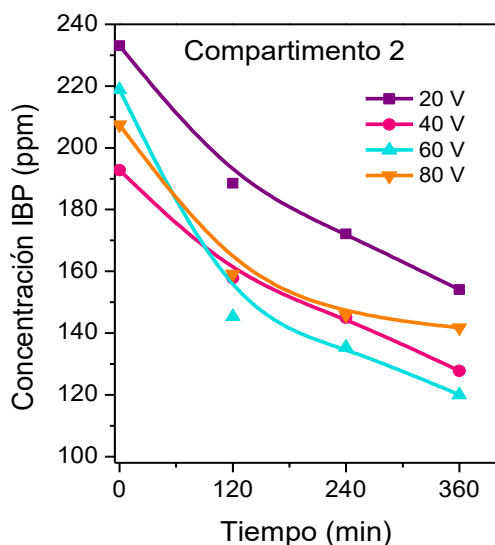


Fig. 5. Desaparición de ibuprofeno en el C2.

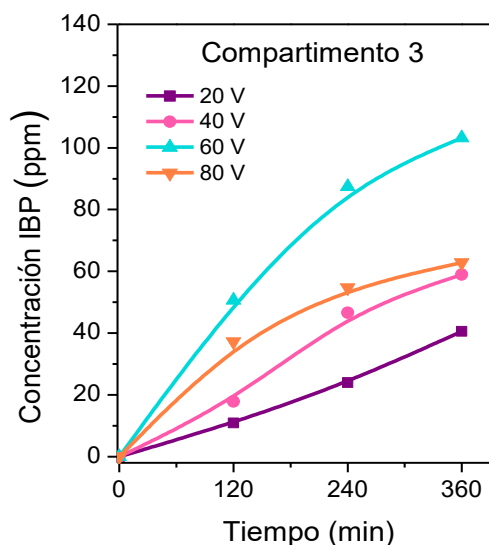


Fig. 6. Aparición de ibuprofeno en el C3.

Además, como era de esperar, no se observó presencia de ibuprofeno en los compartimientos externos (C1 y C4) al cabo de 6 horas.

Por lo tanto, podemos decir que el empleo de una celda electroquímica permitió separar en forma eficiente el ibuprofeno en fase líquida orgánica.

CONCLUSIONES

Por otra parte, la selección adecuada de la disposición de membranas de intercambio iónico en la celda, permitió aislar nuestro producto de interés (ibuprofeno) evitando así su posible degradación.

El voltaje óptimo de trabajo para las experiencias estudiadas fue de 60 V a las 6 horas; obteniendo una eficiencia de separación del ibuprofeno de 55%.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Bosko M.L., Rodrigues M.A.S., Ferreira J., Miró E.E., Bernardes A.M., 2014. Nitrate reduction of brines from water desalination plants by membrane electrolysis. *Journal of Membrane Science* 451 276-284.

Guglielmelli A., Rizzuti B., Guzzi R., 2018. Stereoselective and domain-specific effects of ibuprofen on the thermal stability of human serum albumin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 112 122-131.

Halen P.K., Murumkar P.R., Giridhar R., Yadav M.R., 2007. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 9 124-139.

Huang C., Xu T., Zhang Y., Xue Y., Chen G., 2007. Application of electrodialysis to the production of organic acids: State-of-the-art and recent developments, *Journal of Membrane Science* 288 1-12.

Lee E.G., Moon S., Chang Y.K., Yoo I., Chang H.N., 1998. Lactic acid recovery using two-stage electrodialysis and its modelling, *J. Membrane Science* 145 53-66.

Stránská, E., 2015. *Desalination and Water Treatment*, 56, 3220-3227

Xu F., Innocent C., Pourcelly G., 2005. Electrodialysis with ion exchange membranes in organic media. *Separation and Purification Technology* 43 17-24.