

17. Ciencia, Tecnología e innovación

Separación de ibuprofeno en fase líquida mediante membranas de intercambio iónico

Benedetich, Carla¹; Lucero, Mariana¹; Maslein, Gabriela Evangelina¹; Bosko, María Laura²

¹ autor; ² orientador

carli_20_195@hotmail.com ; maari17@hotmail.com ; gabriela_maslein@hotmail.com

Facultad de Ingeniería Química

Universidad Nacional del Litoral

Resumen

Objetivos

El ibuprofeno 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, R(-) - ibuprofeno y S(+) - ibuprofeno [1]. Sin embargo, las ingestas causan efectos colaterales como hemorragias y úlceras gastrointestinales debido a la acidez combinada de ambos isómeros. En el caso específico de este fármaco, se sabe que el enantiómero S(+) es 100 veces más activo que el R(-) [2]. Las electro-tecnologías asociadas a membranas de intercambio iónico presentan un alto potencial para separar estos isómeros y de este modo, se lograría reducir o eliminar los efectos secundarios adversos que padecen pacientes crónicos.

El objetivo del trabajo fue evaluar la separación del ibuprofeno a través de membranas de intercambio iónico bajo la fuerza motriz del potencial eléctrico.

Metodología

Para lograr la separación se utilizó una celda electroquímica con 4 compartimientos aplicándole diferentes voltajes para aumentar la movilidad del ibuprofeno (IBP) en su forma iónica. Las concentraciones de ibuprofeno se determinaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa UHPLC-MS/MS.

Principales resultados

Para una concentración inicial de ibuprofeno de 200 ppm, se logró determinar una eficiencia de separación del 55% con un voltaje de 60 V y un tiempo de 6 horas.

Palabras clave: separación, membranas, celda electroquímica, ibuprofeno.

Introducción

El ibuprofeno ((RS)-2-(p-isobutilfenil) propiónico) es un fármaco muy difundido en nuestro país y en el mundo que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no-esteroides que se caracterizan por su actividad anti-inflamatoria, antipirética y analgésica. Sin embargo, las ingestas de la mezcla racémica típica de los pacientes con tratamientos prolongados, causan efectos colaterales como hemorragias y úlceras gastrointestinales debido a la acidez combinada del isómero inactivo R(-)-ibuprofeno (IBP) 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(-) [2,3]. 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.

La electrodiálisis es un proceso en el que se utilizan membranas de intercambio iónico para separar iones de una solución líquida bajo la fuerza motriz del potencial eléctrico [4]. En nuestro grupo de trabajo anteriormente se emplearon dichas membranas en la separación de nitratos y nitritos en aguas de consumo [5]. También se conocen trabajos donde se ha empleado este proceso para el

tratamiento de diversos compuestos orgánicos [6].

Objetivos

El objetivo de nuestra investigación fue separar el ibuprofeno mediante un diseño específico de membranas de intercambio iónico; buscando reducir o eliminar los efectos secundarios adversos continuos 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.

Materiales y Métodos

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 [7].

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 [7].

Las membranas poliméricas empleadas fueron suministradas por Ameridia, Division of Eurodia Industrie. Las membranas catiónicas y aniónicas utilizadas (CMX - Neosepta catión membrane y AMX - Neosepta anión membrane) tienen un espesor de 0,17 y 0,14 mm respectivamente. La membrana catiónica posee una estabilidad química en un intervalo amplio de pH (0-10 pH); en cambio la aniónica en un rango menor (0-8 pH).

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.

La separación se llevó a cabo mediante una celda electroquímica de 4 compartimientos (Fig. 1), cada uno de estos separados mediante membranas de intercambio iónico. El material de la celda es polietileno de alto peso molecular (APM) debido a que posee una excelente resistencia química y a su vez fácil limpieza.

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 esta razón, se optó por emplear un diseño con cuatro compartimientos en

donde las soluciones que están en contacto con los electrodos son las soluciones que llamaremos externas, y aquellas que están en los compartimientos intermedios serán 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 [6], 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.

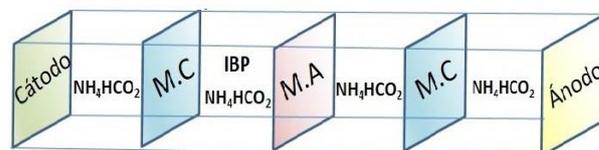


Fig.1 Esquema de la celda electroquímica.

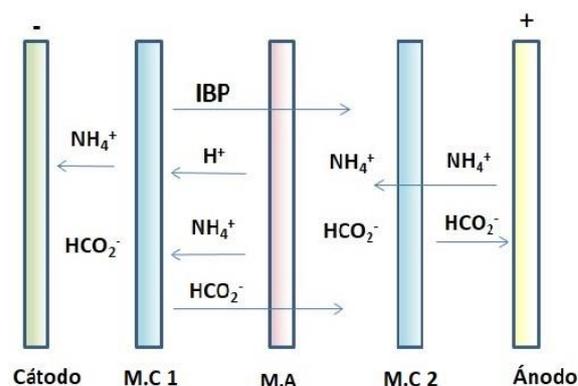


Fig. 2 Disposición de las membranas en la celda electroquímica.

Las soluciones empleadas en la celda electroquímica se detallan en los párrafos siguientes:

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

Compartimento 2 (interno) ubicado entre membrana catiónica 1 y membrana aniónica: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Ibuprofeno} + \text{etanol}$.

Debió incorporarse etanol debido a que el ibuprofeno es soluble en solventes orgánicos. El ibuprofeno fue suministrado por Parafarm.

Compartimento 3 (interno) ubicado entre membrana aniónica y membrana catiónica 2: $\text{NH}_4\text{HCO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{etanol}$.

Compartimento 4 (externo) ubicado entre membrana catiónica 2 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. De este modo, se utilizaron las membranas como vía de paso o barreras a dichos iones; logrando así separar y aislar el ibuprofeno.

Observando la Fig. 2, podemos notar que el ibuprofeno, inicialmente ubicado en el

compartimento 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 compartimento 3, debido a que la membrana catiónica continua actuará como barrera para dicho anión.

En el desarrollo de las experiencias, se varió el voltaje utilizado, para analizar si influye sobre el transporte de ibuprofeno. Se comenzaron a hacer corridas con 20 V, incrementándolo a 40 V, 60 V y 80 V. Todas ellas fueron de 6 horas, registrándose, para todos los compartimentos, 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 compartimentos internos cada 2 horas, mientras que para los compartimentos externos sólo se tomaron muestras al final de la experiencia. Estas últimas se tomaron para confirmar la ausencia de ibuprofeno en dichos compartimentos.

La concentración inicial de ibuprofeno para cada experiencia fue de 200 ppm (teórico).

Las concentraciones originales de ibuprofeno y aquéllas obtenidas luego de

transcurrido un período de tiempo (cada 2 h) de empleo de la celda; se determinaron mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa UHPLC-MS/MS.

Resultados y Discusión

Para los cuatro voltajes mencionados, la relación de pH y conductividad eléctrica en función del tiempo fueron muy similares. En la Figura 3 se muestran los resultados de la experiencia a 60 V.

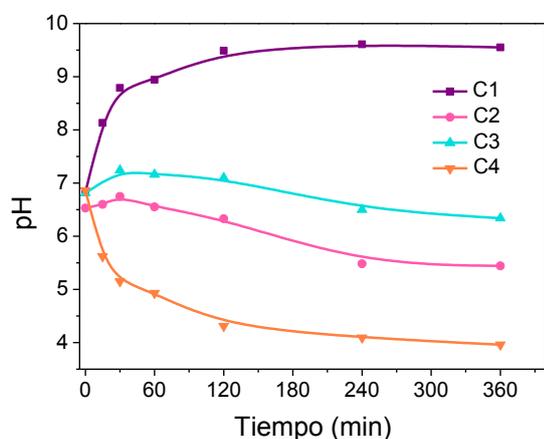


Fig. 3. Evolución del pH en la celda. Soluciones externas (C1 y C4) e internas (C2 y C3).

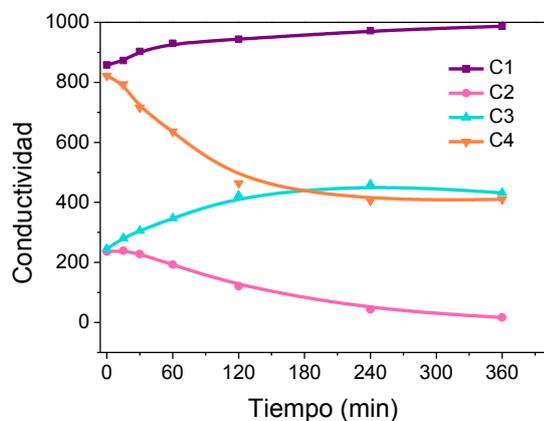


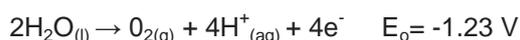
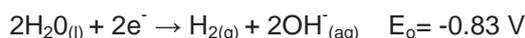
Fig. 4. Evolución de la conductividad en la

celda de todos los compartimentos.

Como se puede observar en la Fig. 3, la variación de pH a lo largo de las 6 horas para los compartimientos internos, fue relativamente constante y cercanos a pH neutros (5-7). A diferencia de éstos, para los compartimientos externos, este parámetro fue variando notablemente. Para el compartimiento 1 (cátodo), el pH aumentó de 7 a 9,55, mientras que para el compartimiento 4 (ánodo) disminuyó de 7 a 4.

Por otra parte, si se analiza la evolución de la conductividad, se observa en la Fig. 4 que en todos los compartimentos hay una importante variación de la misma. Para los compartimientos 1 (cátodo) y 3 la conductividad aumentó, de 858 a 987 y de 245 a 432, respectivamente. En cambio, para los compartimientos 2 y 4 (ánodo) disminuyó, de 236 a 17 y de 822 a 410, respectivamente.

La variación de pH y conductividad podría estar asociada con la formación de H^+ y OH^- que debido a las reacciones redox del agua [5]:



A continuación analizaremos el transporte de ibuprofeno en nuestra celda electroquímica. Para este propósito se

presentan las Figura 5 y 6 dónde se observa la variación del ibuprofeno con el tiempo en los compartimentos internos.

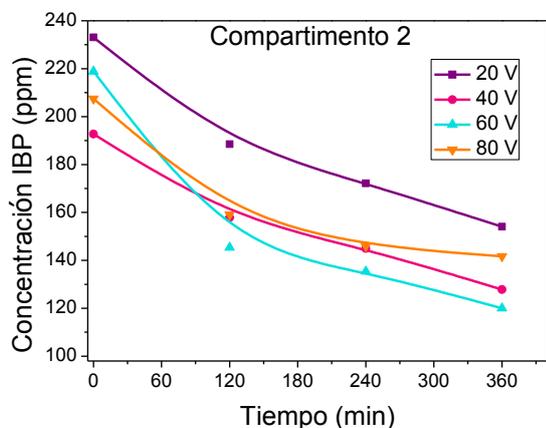


Fig. 5 Desaparición de ibuprofeno en el C2.

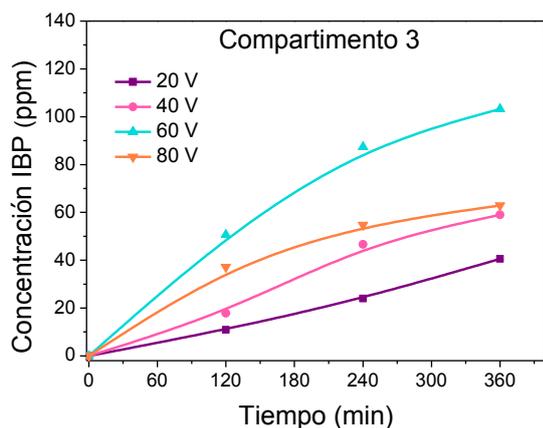


Fig. 6 Aparición de ibuprofeno en el C3.

Como se observa 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 observar que en todas las experiencias se encontró ibuprofeno en el compartimiento 3, que recordamos inicialmente no tenía nada del mismo. 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. Comparando este último resultado con la Fig. 5, se puede observar que el ibuprofeno no se degradó a lo largo de la experiencia; ya que inicialmente teníamos 220 ppm de ibuprofeno que disminuyeron a 120 ppm a las 6 horas; esos 100 ppm de diferencia fueron los encontrados en el compartimiento 3.

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

Observando ambos gráficos, podemos concluir que a 60 V se logró la mayor eficiencia de separación de ibuprofeno (55%) para un tiempo de 6 h.

Conclusiones

El empleo de una celda electroquímica permitió separar en forma eficiente el ibuprofeno en fase líquida orgánica.

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

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

Bibliografía

[1]. Alexa Guglielmelli, Bruno Rizzuti and Rita Guzzi, Stereoselective and domain-specific effects of ibuprofen on the thermal stability of human serum albumin, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 112 (2018) 122–131.

[2]. P.K. Halen, P.R. Murumkar, R. Giridhar, M.R. Yadav, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 9 (2009) 124-139.

[3]. Carla Jose and Laura E. Briand, Deactivation of Novozym 435 during the esterification of ibuprofen with ethanol: evidences of the detrimental effect of the alcohol, *Reac Kinet Mech Cat* (2010) 99:17–22

[4]. Eun Gyo Lee, Seung-Hyeon Moon, Yong Keun Chang, Ik-Keun Yoo and Ho Nam Chang, Lactic acid recovery using two-stage electrodialysis and its modelling, *J. Membrane Science* 145 (1998) 53-66.

[5]. M.L. Bosko, M.A.S. Rodrigues, Jane Z. Ferreira, E.E. Miró and A.M. Bernardes, Nitrate reduction of brines from water desalination plants by membrane electrolysis, *Journal of Membrane Science* 451 (2014) 276-284.

[6]. Feina Xu, Christophe Innocent and Gérald Pourcelly, Electrodialysis with ion exchange membranes in organic media, *Separation and Purification Technology* 43 (2005) 17-24.

[7]. Chuanhui Huang, Tongwen Xu, Yaping Zhang, Yanhong Xue and Guangwen Chen, Application of electrodialysis to the production of organic acids: State-of-the-art and recent developments, *Journal of Membrane Science* 288 (2007) 1-12.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración en este trabajo de la Dra. Carla José (CINDECA - Dr. Jorge J. Ronco – La Plata); como así también del Lic. Nicolás Michlig (PRINARC-FIQ/UNL).

Financiamiento

Se agradece el financiamiento otorgado por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica a través del proyecto PICT 2014-2151.