

## Extracción de losartán de muestras acuosas empleando microfibras de polisulfona con aliquat 336

Montesinos Vázquez Tanese, Rodríguez Ávila José Antonio, Pérez Silva Irma, Galán Vidal Carlos Andrés, Páez Hernández María Elena\*

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química. Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, C.P. 42184. México.

\* Autor para correspondencia: paezh@uaeh.edu.mx

### Recibido:

16/julio/2019

### Aceptado:

20/octubre/2019

### Palabras clave:

Losartán,  
microfibras,  
polisulfona

### Keywords:

Losartan,  
microfibers,  
polysulfone

### RESUMEN

Los fármacos antihipertensivos, como el losartán, después de ser consumidos son transportados al ambiente en donde pueden encontrarse en concentraciones bajas; por lo anterior es necesario desarrollar técnicas para remover o preconcentrar este tipo de fármacos debido a la dificultad que representa su cuantificación y monitoreo. De acuerdo a lo anterior, en este trabajo se fabricaron fibras mediante el método de soplado para extraer losartán. Las fibras se fabricaron con polisulfona (PS) (9% p/v) y aliquat 336 (A336) variando el porcentaje de A336. Además, se estudió el pH, la masa de fibras empleada y la concentración de losartán. Los estudios de extracción de losartán empleando las fibras obtenidas mostraron que es necesaria la incorporación del A336 para mejorar considerablemente el porcentaje de extracción de las fibras de polisulfona. De esta forma se obtuvieron porcentajes mayores al 92% de extracción empleando 10 mg de fibras PS-A336 (3.5% (p/v) A336, pH 4-8).

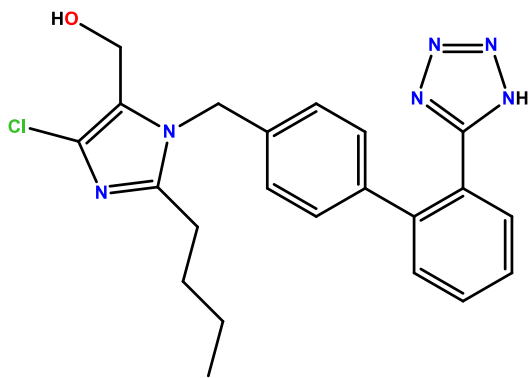
### ABSTRACT

Antihypertensive drugs, such as losartan, are introduced into the environment where they can be found at low or very low concentrations making difficult their detection and quantification, for this reason the development of analytical techniques is needed. Therefore, in the present work polysulfone fibers loaded with aliquat 336 were fabricated and used to extract losartan from aqueous solution. The fibers were fabricated via solution blow spinning using 9% (w/v) of polysulfone and different content of aliquat 336. The effect on the extraction process of pH, mass of fibers and losartan concentration were investigated. The extraction of losartan was considerably enhanced loading polysulfone fibers with aliquat 336. Under the optimum conditions (10 mg of fibers, 3.5% (w/v) of aliquat 336 and pH 4-8) it was possible to extract more than 92% of losartan.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA), también conocida como presión arterial alta, es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo y constituye uno de los factores primordiales de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. De acuerdo al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en México se registran 7 millones de casos de hipertensión arterial la que además provoca más de 50 mil muertes al año (IMSS, 2017). Para controlar la hipertensión arterial se pueden prescribir diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción. Los fármacos para tratar la hipertensión arterial pueden clasificarse en cinco grupos:  $\beta$  bloqueadores (propranolol, atenolol), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (captopril, enalapril), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (losartán, valsartán), diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) y calcio-antagonistas (verapamilo). En la Ciudad de México uno de los grupos que más se emplea es el de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II); de este grupo el fármaco más empleado es el losartán (Alba-Leonel, 2016).

La presencia en el ambiente de estos compuestos y su impacto son escasamente conocidos y en consecuencia sus niveles en medios acuosos aún no han sido regulados. El losartán se encuentra presente en concentraciones bajas ( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  y  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) (Godoy et al., 2015; Kot-Wasik et al., 2016; Cortez et al., 2018) lo cual hace difícil su cuantificación y monitoreo; por lo anterior es necesario desarrollar técnicas para remover o preconcentrar fármacos como el losartán (Figura 1).



**Figura 1.** Estructura molecular del losartán

Existen diversas técnicas para extraer compuestos similares al losartán, siendo una de las más empleadas la extracción en fase sólida. La extracción en fase sólida se prefiere sobre otras técnicas como la extracción líquido-líquido, porque emplea cantidades mínimas de solventes y se pueden usar una gran variedad de materiales adsorbentes y regenerables. Uno de los materiales empleados como fase sólida son las microfibras (o

nanofibras), las cuales tienen una gran área superficial que facilita la retención de moléculas y analitos de interés. Las fibras pueden obtenerse mediante diversos métodos, como *electrospinning* (electrohilado), soplado, *centrifugal spinning*, moldeo, entre otros. De estos métodos, los más comunes son el *electrospinning* y soplado. En estas técnicas, las fibras se producen al expulsar una disolución del polímero con ayuda de un campo electrostático (*electrospinning*) o con un flujo de aire comprimido (soplado); el solvente se evapora antes de que las fibras resultantes alcancen la superficie colectora (aluminio o vidrio), finalmente las fibras obtenidas son separadas de la superficie y pueden ser empacadas. La técnica de *electrospinning* requiere un equipo sofisticado y caro, además, la velocidad de producción de fibras es lenta, mientras que, la técnica de soplado es relativamente más sencilla y se producen mayores cantidades de fibras en menor tiempo. Las fibras pueden fabricarse con diferentes materiales (polímeros naturales, polímeros sintéticos o materiales semiconductores). Estos polímeros pueden ser modificados con otros compuestos como extractantes orgánicos, para mejorar su selectividad o sus propiedades fisicoquímicas.

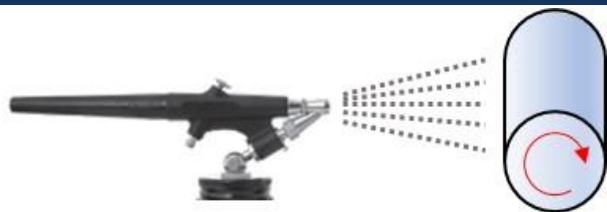
En este trabajo se fabricaron fibras de polisulfona con A336 (PS-A336) mediante el método de soplado y se emplearon para extraer losartán de disoluciones acuosas variando factores como la concentración de A336, la masa de las fibras, pH y la concentración de losartán en la disolución.

## Metodología

### Preparación de las fibras de polisulfona-aliquat 336

Para la fabricación de las fibras se empleó un aerógrafo comercial de succión, con un diámetro de boquilla de 0.75 mm. Las fibras formadas se recolectaron en un cilindro rotatorio recubierto con papel aluminio, manteniendo una distancia entre el aerógrafo y el cilindro de 10 cm (Figura 2). La disolución del polímero con el extractante se realizó pesando la cantidad necesaria de polisulfona (Aldrich,  $M_n=22,000$ ) junto con el extractante y posteriormente se le añadió una mezcla de cloroformo-acetona (4:1 v/v). La mezcla se agitó por 4 horas a 25°C y una vez concluido este tiempo, la disolución se succionó con el aerógrafo empleando una presión de aire de 40 psi. Se mantuvo constante el porcentaje de polisulfona (9% (p/v)) y se varió el porcentaje de A336 (0-7% (p/v)).

Las fibras después de elaboradas se dejaron secar durante al menos 12 horas y posteriormente se separaron del papel aluminio. Las fibras obtenidas se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido para observar la morfología de la superficie.



**Figura 2.** Esquema del procedimiento para la fabricación de las fibras de PS-A336

### Extracción de losartán de disoluciones acuosas

Se preparó una disolución de 100 ppm de losartán empleando tabletas comerciales del fármaco. Las tabletas fueron pulverizadas y se pesó el equivalente a 2.5 mg de losartán al que se le agregaron 15 mL de agua desionizada; la disolución se sonificó por 10 minutos y la disolución obtenida se centrifugó durante 5 minutos a 2500 rpm. El sobrenadante se pasó por filtros para jeringa de nylon de 0.45  $\mu\text{m}$  (Millipore) y finalmente se aforó a 25 mL con agua desionizada. Con esta disolución se prepararon las disoluciones de trabajo realizando las diluciones correspondientes.

Para los experimentos de extracción las fibras de PS-A336 se recortaron en cuadros de 0.5x0.5 cm, se pesaron y se empacaron en jeringas de plástico de 1 mL de capacidad. Las fibras empacadas se lavaron con 1 mL de agua, haciéndola pasar a gravedad. Posteriormente, y también a gravedad, se eluyeron 5 mL de la disolución losartán (velocidad de flujo 0.4-0.6 mL/min). Se evaluó la extracción de losartán empleando fibras con diferente porcentaje de A336 (0-7% (p/v), la cantidad de fibra usada (5-20 mg), el pH de la disolución de extracción (2-10) y la concentración de losartán (5-20  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ). El losartán retenido en las fibras se eluyó haciendo pasar una disolución de HCl 1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  para evaluar la reextracción y preconcentración.

Para el cálculo de los porcentajes de remoción, la concentración de losartán antes y después de la extracción se analizó empleando un espectrofotómetro Lambda 40 (Perkin-Elmer) a una longitud de onda de 220 nm. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

## Resultados y discusión

### Extracción de losartán

#### Influencia del porcentaje de A336

La extracción de losartán empleando las fibras de PS-A336 se evaluó variando el porcentaje de A336 (0, 2.5, 3.5, 5 y 7%). En la Figura 3 se muestran las imágenes de microscopía de las fibras. Como puede observarse, al emplearse solo polisulfona casi no se forman fibras. Al agregar A336 (2.5 y 3.5%) se observa una mayor cantidad de fibras, mientras que al emplear porcentajes

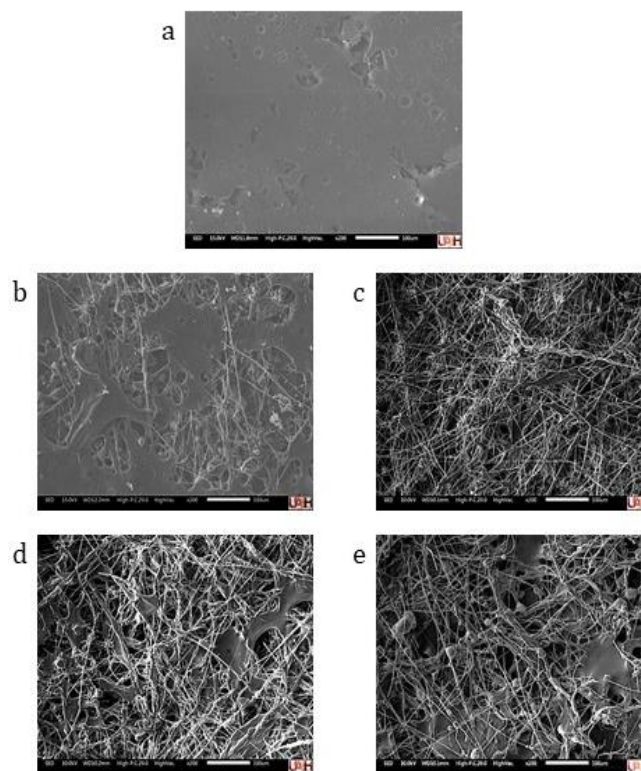
mayores (5 y 7%) se observa la formación de nódulos. Esto es debido a que el extractante posee la capacidad de formar micelas, las cuales originan la formación de estas irregularidades. La formación de nódulos disminuye el área superficial del material y esto se ve reflejado en la capacidad de extracción como se muestra en la Tabla 1.

Al emplear sólo polisulfona se obtienen porcentajes de extracción menores al 12%, mientras que al agregar A336 a porcentajes del 2.5 y 3.5% el porcentaje de extracción de losartán es mayor al 92%. La extracción disminuye al emplear 5% de A336 debido a

la formación de nódulos como se mencionó anteriormente.

Al emplear un porcentaje del 7% de A336 se observó que la solución presentaba turbidez, por lo que, la cuantificación del losartán mediante espectroscopía UV no pudo realizarse.

La turbidez puede ser provocada por la lixiviación de A336 de las fibras o por la interacción entre el extractante y el losartán en la disolución.



**Figura 3.** Microscopía de las fibras de PS-A336 variando el porcentaje de A336 (9% de polisulfona): a) 0%, b) 2.5%, c) 3.5%, d) 5% y e) 7.5%.

Se obtuvieron mejores resultados con un porcentaje de A336 del 3.5%, por lo que este porcentaje se empleó para los experimentos siguientes.

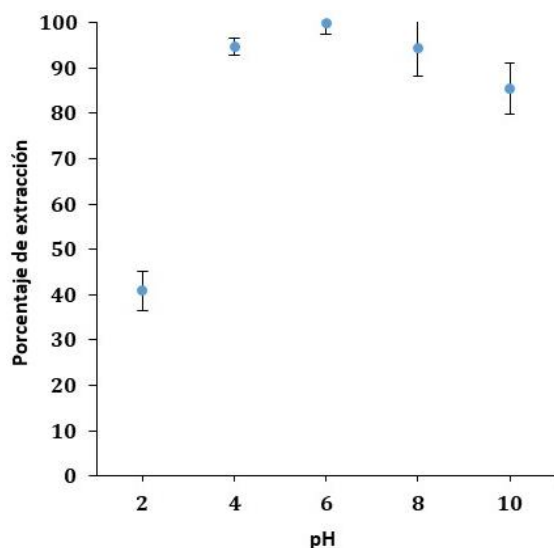
**Tabla 1.** Extracción de losartán empleando diferentes porcentajes de A336 en las fibras. Condiciones: 9% de PS, 10 mg de las fibras PS-A336, 5 mL de la disolución de losartán preparada 10 mg·L<sup>-1</sup>, pH=6.

Porcentaje de A336 en la fibra	Porcentaje de extracción de losartán*
0%	11.91 (4.27)
2.5%	47.94 (2.04)
3.5%	<LD
5%	48.69(8.47)

\*Porcentaje de desviación estándar relativa entre paréntesis, n=3. Límite de cuantificación=2.7 mg·L<sup>-1</sup>. Límite de detección=0.81 mg·L<sup>-1</sup>

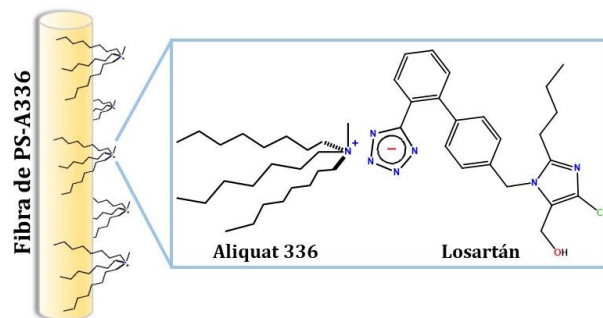
### Efecto de la variación del pH en la extracción de losartán

El pH de la disolución inicial se ajustó empleando soluciones diluidas de NaOH o HCl. Se emplearon valores de pH de 2, 4, 6, 8 y 10. Como puede observarse en la Figura 4, el porcentaje de extracción de losartán es menor al 50% a un pH de 2, entre valores de pH de 4 y 8 el porcentaje es mayor al 92% y a pH 10 es menor al 90%.

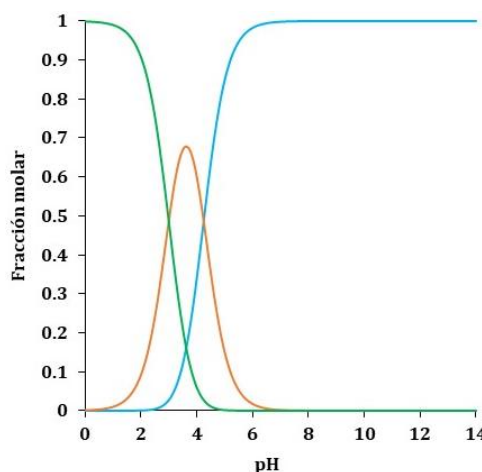


**Figura 4.** Extracción de losartán a diferentes valores de pH. Condiciones: 10 mg de fibra, 9% de polisulfona, 3.5% A336. 5 mL de la solución de losartán (10 mg·L<sup>-1</sup>)

El mecanismo propuesto de extracción se muestra en la Figura 5: la amina cuaternaria presente en el A336 interacciona de forma electrostática con el losartán aniónico; por esta razón cuando el losartán se encuentra en su forma protonada a pH 2 (Figura 6) la interacción disminuye afectando al porcentaje de extracción. La disminución en la extracción a pH 10 se atribuye a la presencia de los iones OH<sup>-</sup>, ya que por su tamaño pueden interferir en la interacción entre el losartán y el A336. Ya que se obtuvieron porcentajes de extracción cercanos al 100% a un pH de 6, este se consideró como el pH de trabajo para los experimentos siguientes.



**Figura 5.** Mecanismo propuesto de la interacción entre el A336 en la fibra y el losartán.



**Figura 6.** Diagrama de distribución de especies del losartán (L) (pK<sub>a1</sub>=3.0, pK<sub>a2</sub>=4.25 (Muszalska et al., 2014)) ■ H<sub>2</sub>L<sup>+</sup> ■ HL ■ L<sup>-</sup>

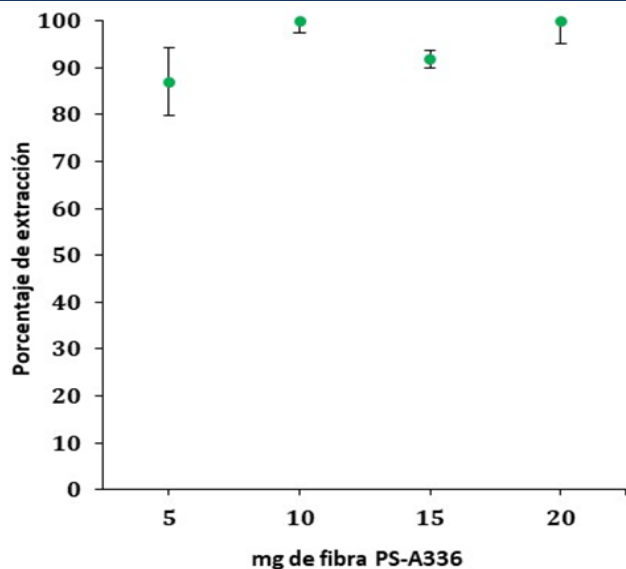
### Efecto de la variación de la masa de fibras PS-A336

Para evaluar el efecto de la cantidad de fibra en la extracción de losartán se emplearon 5, 10, 15 y 20 mg de las fibras PS-A336. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 7. Al usar 5 mg se obtuvieron porcentajes de extracción menores al 90%, mientras que empleando desde 10 mg se logró extraer más del 92% del losartán. Ya que no se observa una diferencia importante en el porcentaje de extracción empleando 10, 15 ó 20 mg, se eligió 10 mg como cantidad de fibras adecuada para extraer losartán.

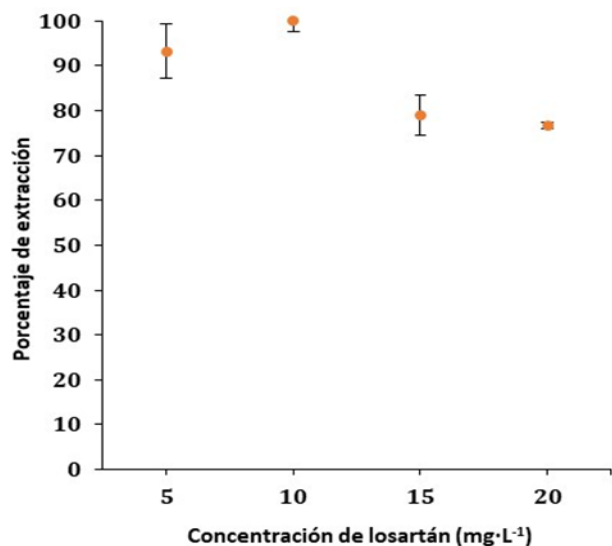
### Efecto de la concentración de losartán

La influencia de la concentración de losartán puede observarse en la Figura 8. Empleando concentraciones de 15 y 20 mg·L<sup>-1</sup> los porcentajes de extracción son menores al 80%, debido posiblemente a que las fibras se encuentren saturadas en estas concentraciones. Lo anterior se comenta con base en que al emplear 5 y 10 mg·L<sup>-1</sup> de losartán el porcentaje de extracción es mayor (>92%) que a concentraciones mayores de losartán.





**Figura 7.** Extracción de losartán variando la masa de fibras de PS-A336. Condiciones: 9% de polisulfona, 3.5% A336. 5 mL de la solución de losartán (10 mg·L<sup>-1</sup>), pH=6



**Figura 8.** Extracción variando la concentración de losartán en la solución inicial. Condiciones: 10 mg de fibra, 9% de polisulfona, 3.5% A336. 5 mL de la solución de losartán, pH=6

### Reextracción de losartán

Aprovechando la dependencia del pH en la extracción y con el fin de desarrollar un método de preconcentración empleando las fibras de PS-A336, se evaluó la posibilidad de reextraer al losartán retenido en las fibras empleando HCl. La reextracción se realizó con 5 mL de una disolución de HCl 1 mol·L<sup>-1</sup>, logrando recuperar el 75.10 ± 3.20% del losartán extraído en las fibras. Cuando se emplea 1 mL de la disolución de HCl se logró preconcentrar hasta 2.5 veces la concentración inicial de losartán.

### Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede concluir que las fibras de polisulfona con A336 (9 y 3.5%) son útiles para extraer losartán.

La extracción del losartán depende del pH de la disolución, ya que es necesaria una interacción electrostática entre la amina cuaternaria del A336 y el losartán en su forma aniónica, por esta razón en un intervalo de pH de 4-8 se observaron porcentajes de extracción mayores al 92% y empleando sólo 10 mg de la fibra de PS-A336.

Como se mencionó anteriormente, el losartán se encuentra en el ambiente en concentraciones de ng·L<sup>-1</sup> y µg·L<sup>-1</sup>, por lo tanto, su cuantificación requiere no solo de la extracción sino de una preconcentración. En este trabajo se pudo conseguir un factor de preconcentración de 2.5 que puede incrementarse aumentando el volumen inicial. Con ello sería factible determinar este hipertensivo en muestras reales.

### Referencias

- Alba-Leonel A. (2016) Patrones de uso de fármacos antihipertensivos en la Ciudad de México. Tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Cortez F. S., da Silva Souza L., Guimarães L. L., Almeida J. E., Pusceddu F. H., Maranhão L. A., Cesar, A. (2018). Ecotoxicological effects of losartan on the brown mussel *Perna perna* and its occurrence in seawater from Santos Bay (Brazil). *Sci. Total Environ.* 637, 1363-1371.
- Godoy A. A., Kummrow F., Pamplin P. A. Z. (2015) Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceutical residues in the aquatic environment. A review. *Chemosphere.* 138, 281-291.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). La hipertensión arterial de la población en México, una de las más altas del mundo. México. Recuperado el 10 de Julio del 2019, de <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201707/203>
- Kot-Wasik A., Jakimska A., Śliwka-Kaszyńska M. (2016). Occurrence and seasonal variations of 25 pharmaceutical residues in wastewater and drinking water treatment plants. *Environ. Monit. Assess.* 188(12), 661.
- Muszalska I., Sobczak A., Dołhań A., Jelińska A. (2014). Analysis of sartans: a review. *J. Pharm. Sci.* 103(1), 2-28.