



Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Posgrado en Ciencias (Química)

Departamento de Química

Área de Química Analítica

“Estudio espectrofotométrico y electroquímico en medio acuoso del fármaco ketoprofeno”

Tesis que presenta:

Eleni Alejandra Cruz González

2203801514

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias (Química)

Asesora: Dra. María Teresa Ramírez Silva

Jurado

Presidente: Dr. Alberto Rojas Hernández

Secretario: Dra. Gabriela Roa Morales

Vocal: Dr. Jorge Juárez Gómez

Iztapalapa, Ciudad de México a 3 de mayo 2023

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Antecedentes	7
Hipótesis	8
Objetivos	9
Metodología experimental	10
Capítulo 1. Estudio de espectrofotometría UV-Visible: Especiación del ketoprofeno en medio acuoso	11
Caracterización espectrofotométrica	11
Estabilidad del ketoprofeno	13
Determinación de la constante de acidez mediante espectrofotometría UV-Vis	13
Capítulo 2. Análisis Electroquímico del ketoprofeno en medio acuoso	20
Caracterización del ketoprofeno	20
Estudio de velocidades de barrido	22
Capítulo 3. Determinación de los parámetros de desempeño analítico de cuantificación mediante UV-Vis y Voltamperometría cíclica	24
Determinación de KTP en medio acuoso mediante UV-Vis	24
Determinación de KTP mediante VC	25
Conclusiones	27
Referencias	28

Resumen

El Ketoprofeno (KTP) pertenece al grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), derivado del ácido propiónico, así como el ibuprofeno. Tiene la misma eficacia que el ácido acetilsalicílico en artritis reumatoide, pero produce menos efectos adversos gastrointestinales.

En el presente trabajo se lleva a cabo la determinación de la constante de acidez de la molécula de ketoprofeno mediante el estudio espectrofotométrico de UV-Vis. Se obtuvieron los espectros de absorción de UV-Vis a diferentes valores de pH (1.0635 – 6.5340), se encuentra una banda con un máximo de absorción a 260 nm mediante el programa computacional SQUAD se lleva a cabo el cálculo de la constante de acidez del ketoprofeno obteniendo un valor pka de (4.1164 ± 0.0099) y por primera vez se presentan los coeficientes de absorción de la molécula de ketoprofeno en medio acuoso en un rango de longitud de onda de 200 a 400 nm.

Además, se presenta la caracterización y cuantificación electroquímica de ketoprofeno mediante voltamperometría cíclica (VC) en medio acuoso, sobre un electrodo de trabajo de pasta de carbono (EPC) vs Ag/AgCl. Se determina el proceso de transferencia de carga que se lleva a cabo sobre el electrodo el cual está controlado por la por difusión y se obtiene valor de coeficiente de difusión de $D = (3.73 \pm 0.54) \times 10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$.

Finalmente se presentan los parámetros analíticos de cuantificación obtenidos mediante UV-Vis con valores de sensibilidad de $(0.068 \pm 0.001) \text{ mL } \mu\text{g}^{-1}$, límite de $(0.83 \pm 0.36) \mu\text{g mL}^{-1}$ y límite de cuantificación $(2.76 \pm 0.34) \mu\text{g mL}^{-1}$ que al ser comparados con los valores obtenidos mediante VC de sensibilidad = $(0.094 \pm 0.0034) \mu\text{A } \mu\text{M}^{-1}$, límite de detención = $(24.44 \pm 9.83) \mu\text{M}$ y límite de cuantificación = $(81.49 \pm 9.09) \mu\text{M}$ se observa que los valores obtenidos mediante UV-Vis son menores que los obtenidos mediante VC sin embargo es posible usar ambas técnicas para determinar el KTP en medio acuoso.

Introducción

Antiinflamatorios

Los antiinflamatorios son aquellos fármacos que como su nombre lo dice son usados para tratamientos de los procesos inflamatorios. Podemos encontrar una gran cantidad de fármacos que poseen esta propiedad antiinflamatoria, estos los podemos dividir en 2 grupos: esteroideos y no esteroideos ^[1].

Los antiinflamatorios esteroideos son compuestos sintéticos con mayor actividad que los esteroides que produce el cuerpo naturalmente, específicamente los glucocorticoides. Estos compuestos son derivados del cortisol o la hidrocortisona que es una hormona producida por la corteza adrenal, por lo que son más eficaces. Estos son activos en todas las etapas y en todo tipo de reacción alérgica, y son efectivos inmunosupresores. Sin embargo, también favorecen la diseminación de infecciones y por ello deben reservarse para aquellos casos en que otros fármacos son probadamente ineficaces o están contraindicados ^[2]. Algunos de los más comúnmente recetados actualmente son la prednisona, metilprednisona, betametasona y dexametasona ya que figuran entre los medicamentos más comúnmente incluidos en las listas nacionales de medicamentos esenciales; aparecen en las listas del 95% de los países ^[3].

Los denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben las actividades de la ciclooxigenasa 1 (cox-1) presente en diversos tejidos y media reacciones fisiológicas, y la ciclooxigenasa 2 (cox-2) presente en el tejido lesionado, incluyen muy diversos compuestos que, aunque casi nunca tienen relación química alguna, sí comparten actividades terapéuticas y efectos colaterales ^[4].

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son probablemente el grupo de fármacos más frecuentemente prescritos en todo el mundo por sus propiedades antiinflamatorias como las antipiréticas y analgésicas. Se estima que en nuestro país los consumen anualmente más de 5 millones de personas, de las que un 30-40% son mayores de 65 años ^[5].

El presente trabajo se enfoca en uno de los antiinflamatorios de mayor uso junto con paracetamol, ácido acetil salicílico, diclofenaco, naproxeno, ketorolaco e ibuprofeno debido a que al ser de mayor consumo se encuentra en mayor proporción en desechos humanos y animales, se trata del ketoprofeno al cual se le realiza el estudio de las propiedades fisicoquímicas que nos permitan conocer el comportamiento de este en medio acuoso.

Ketoprofeno

El Ketoprofeno (KTP) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) que se encuentra dentro del grupo de los derivados del ácido propiónico (aril propiónicos), así como el ibuprofeno y el naproxeno. El KTP se utiliza para el tratamiento del dolor e inflamación principalmente asociados a la artritis reumatoide, osteoartritis, y para el alivio del dolor moderado de diferentes etiologías debido a su larga duración ^[6]. Hasta ahora, este AINE se ha utilizado

ampliamente en más de 80 países de todo el mundo para controlar el dolor y la inflamación de moderados a graves asociados a la artritis reumatoide, la osteoartritis y otros trastornos inflamatorios, lo que tiene mejores resultados clínicos que otros AINE comunes, como el naproxeno, ibuprofeno o diclofenaco ^[7].

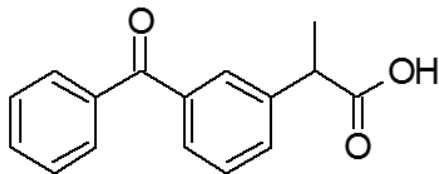


Figura 1. Estructura del ketoprofeno

De acuerdo con Ketoprofen Market ^[8] en los próximos cinco años el consumo mundial de ketoprofeno mantendrá una tasa de crecimiento del 1% por lo que es importante considerar su estudio tomando en cuenta que en el mundo occidental el consumo de AINES representa un mercado de más de 250 millones de personas y abarca un volumen de negocio anual de millones de euros en ventas farmacéuticas sin receta médica ^[9]. Actualmente el mercado mundial del ketoprofeno en el 2020 estaba valuado en 33 millones de dólares con una expectativa de 38 millones de dólares para el 2026.

Ketoprofeno como contaminante emergente

Un contaminante emergente, de acuerdo con el Gobierno de México, es todo contaminante previamente desconocido o no reconocido como tal, cuya presencia en el medio ambiente no es necesariamente nueva, pero sí la preocupación por las posibles consecuencias de la misma. Entre los contaminantes emergentes presentes en el agua cabe destacar fármacos, compuestos perfluorados, hormonas, drogas de abuso, y productos de cuidado y de higiene personal ^[10].

Las vías para la contaminación ambiental de los productos farmacéuticos incluyen la excreción en la orina y las heces después del consumo humano o veterinario, la eliminación doméstica inadecuada de medicamentos no utilizados (vencidos o no deseados) a través del fregadero/inodoro o través recolección de desechos, los efluentes de hospitales o instalaciones de producción farmacéutica, y otros mecanismos antropogénicos como la acuicultura, lodos de plantas de tratamiento de aguas residuales (WWTP) contaminados con productos farmacéuticos u orina/heces de animales tratados con productos farmacéuticos para su aplicación en el suelo, y accidentes de derrames de fabricación ^[11].

Algunos fármacos dentro de los que se encuentran los AINES han sido considerados como sustancias peligrosas de alta prioridad en las aguas superficiales, los sedimentos y el medio ambiente terrestre y se incluyeron en las listas de vigilancia debido a la forma en que son desechados. El ketoprofeno es uno de los AINES de mayor consumo incluso que el diclofenaco en medicina humana y veterinaria, se considera un contaminante emergente ya que produce alteraciones o efectos negativos al ecosistema, principalmente marino, aun

encontrándose reportado en concentraciones del orden de 10^{-11} M en ríos de todo el mundo ^[12]. En México se reporta la presencia de ketoprofeno con otros fármacos en diferentes fuentes de agua en la Ciudad de Tapachula, en aguas del río Catán, Texcuyuapan y en la Laguna Barra de San Simón. Otros estudios evidencian la presencia de ketoprofeno con otros fármacos en aguas superficiales de la Ciudad de México ^[13]. Recordando que los productos farmacéuticos están diseñados para tener actividad biológica a niveles de concentración muy bajos, por lo tanto, estos compuestos podrían causar efectos no deseados en organismos no objetivo incluso en niveles mínimos una vez en el medio ambiente ^[14].

Debido a lo anterior el ketoprofeno, un AINE de primera línea con un consumo global comparable o incluso mayor que el diclofenaco, también es uno de los candidatos potenciales como sustancias prioritarias para Ecofarmacovigilancia ^[15].

Por su alta prioridad, pensando en que debe de monitorearse la contaminación producida por el ketoprofeno es importante conocer el comportamiento de la molécula en este medio y sus características fisicoquímicas para mejorar y desarrollar métodos de cuantificación y detección para su análisis y determinación en medios acuosos con el fin de sentar bases para la gestión ambiental.

Antecedentes

Considerando que el ketoprofeno se sigue utilizado debido a los beneficios que proporciona al cuerpo humano y que actualmente no se cuenta en el país con una cultura de desecho de medicamentos propia, se encuentra fácilmente en aguas residuales, ríos, entre otras fuentes como se mencionó anteriormente; debido a esto los investigadores han empezado su análisis desde encontrar sus constantes de acidez hasta su determinación. En la literatura se encuentra reportada la constante acidez (pKa) del ketoprofeno, mediante electroforesis capilar en un medio de agua-metanol-acetona ^[16]; también potenciométricamente en agua-acetonitrilo ^[17], así mismo en cromatografía de líquidos de alta resolución ^[18], sin embargo, hay muy pocos estudios de la molécula en medio acuoso. De igual forma se reportan estudios teóricos de modelado y predicción de pKa mediante Algoritmos Genéticos ^[19].

Otros autores han estudiado la oxidación de la molécula mediante técnicas electroquímicas utilizando electrodos de diamantes dopados con boro donde estudian el porcentaje de degradación para la oxidación anódica a valores de pH ácidos ^[20]. Así mismo se ha usado voltamperometría diferencial de pulso, para determinación en formulaciones farmacéuticas con un electrodo de mercurio mediante extracciones con metanol ^[21]. También se encuentran determinaciones de este fármaco utilizando electrodo de carbono vítreo modificado con nanopartículas de oro mediante voltamperometría de pulso diferencial. ^[22] Como se puede observar se ha hecho uso de electrodos con modificaciones de materiales muy costosos por lo que este trabajo busca obtener un método de caracterización y determinación con mayor rendimiento y bajo costo, siendo más eficiente.

Hipótesis

Al determinar el comportamiento de las especies de ketoprofeno en medio acuoso es posible desarrollar nuevas metodologías para su cuantificación y determinación en aguas.

Objetivos

General

Determinar parámetros fisicoquímicos del ketoprofeno en medio acuoso mediante técnicas espectrofotométricas y electroquímicas para el desarrollo de nuevas metodologías que permitan su determinación en medio acuoso.

Particulares

1. Caracterizar y determinar la concentración óptima de trabajo de ketoprofeno en UV-Vis.
2. Estudiar la estabilidad del ketoprofeno bajo diferentes condiciones de pH.
3. Determinar las constantes de acidez del Ketoprofeno en medio acuoso mediante espectrofotometría UV-Vis y el método computacional SQUAD.
4. Conocer el comportamiento electroquímico que tiene el ketoprofeno mediante técnicas electroquímicas sobre un electrodo de pasta de carbono vs Ag/AgCl.
5. Obtener los parámetros analíticos de cuantificación de ketoprofeno en medio acuoso

Metodología experimental

Materiales y Reactivos.

Todas las soluciones fueron preparadas con reactivos grado analítico Ketoprofeno (Sigma-Aldrich USP), HClO₄ (J.T. Baker ≥ 60%) y NaOH (J.T. Baker ≥ 95%) manteniendo la resistividad constante. Todas las soluciones fueron preparadas con agua desionizada con resistividad (18.0-18.2 MΩcm) obtenida de un desionizador MilliQ-Millipore Gradient QGuard, se mantuvieron en una atmósfera de N₂ comprimido a una temperatura constante de 25 °C, así mismo, se evitó que las soluciones tuvieran incidencia de luz.

Equipos.

El estudio espectrofotométrico de UV-Vis se lleva a cabo en un espectrofotómetro Lambda 950 Perkin Elmer con una celda de cuarzo de 1 cm de longitud de paso óptico.

El estudio electroquímico se llevó a cabo en un potencióstato Epsilon-Bassi en una celda electroquímica de tres electrodos: electrodo de referencia Ag/AgCl 3M, electrodo de trabajo de pasta de carbón (EPC) y contra electrodo alambre de platino.

El electrodo de pasta de carbono (EPC electrodo de trabajo) fue preparado a partir de polvo de Grafito (Johnson Matthey 1 μm, 99.9%) con nujol como lo indican Ramírez-Silva y colaboradores ^[23-24].

El pH de las soluciones fue medido con un potenciómetro Sension pH31 y un electrodo de vidrio HACH LANGE 50 10T con un intervalo de pH de 0 a 14.

Capítulo 1.

Estudio de espectrofotometría UV-Visible: Especiación del ketoprofeno en medio acuoso

Caracterización espectrofotométrica

La molécula de ketoprofeno está formada por una benzofenona con un componente alquilo en posición meta, de acuerdo con estas características y las reglas de Scott ^[25] se calcula el valor estimado de la longitud de onda de absorción máxima (Tabla 1).

Tabla 1. Valor estimado de longitud de onda de absorción máxima para el ketoprofeno según las reglas de Scott

Descripción	Valor
Componente base	246 nm
<i>m</i> -alquilo	+3 nm
Corrección del solvente (agua)	+8 nm
Valor estimado total	257 nm
Valor experimental	259 nm

Para este cálculo se toma como componente base el benceno disustituido en conjunto con el carbonilo que se observa marcado en rojo en la figura 2. A este componente base se le suma el valor del sustituyente alquilo que se encuentra en posición meta y el valor de la corrección por ser el solvente agua obteniendo un valor estimado de 257 nm.

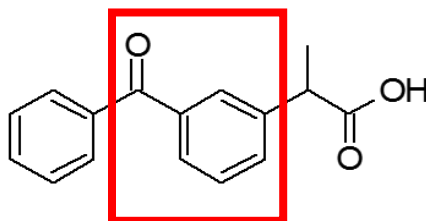


Figura 2. Estructura de ketoprofeno mostrando el componente base en rojo

Se obtiene el espectro de absorción UV-Vis característico del ketoprofeno (KTP) en medio acuoso a un valor de pH de 4.215 el cual presenta una banda característica a 259 nm que se observa en la figura 3, lo que es congruente con lo obtenido con las reglas de Scott de acuerdo con las características de la estructura.

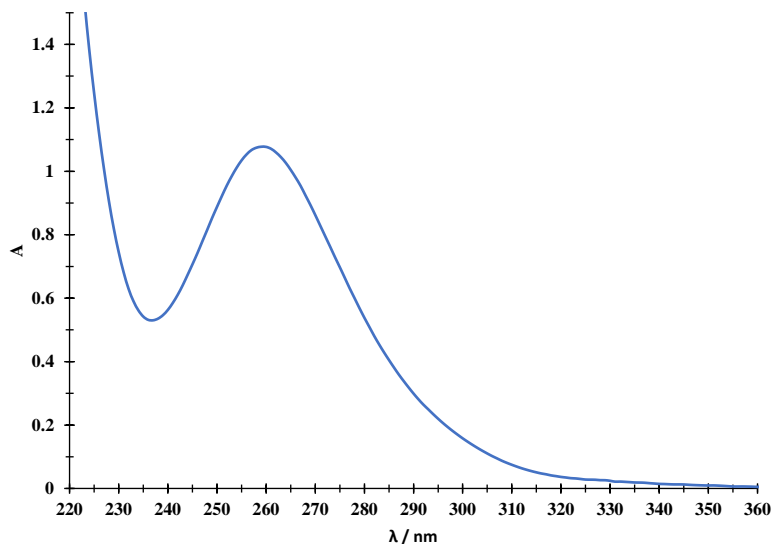


Figura 3. Espectro de absorción UV-Vis característico de KTP (62.92 ± 3.47) μM en medio acuoso a pH 4.205.

Para determinar la concentración óptima de trabajo del KTP por medio de espectroscopía de UV-Vis, se obtienen los espectros de absorción para diferentes valores de concentraciones de KTP (figura 4) y a partir de estos se plantea trabajar con la concentración de KTP de (31.46 ± 2.28) a (62.92 ± 3.47) μM debido a que en este intervalo se obtiene la absorbancia óptima de trabajo en el espectrofotómetro UV-Vis.

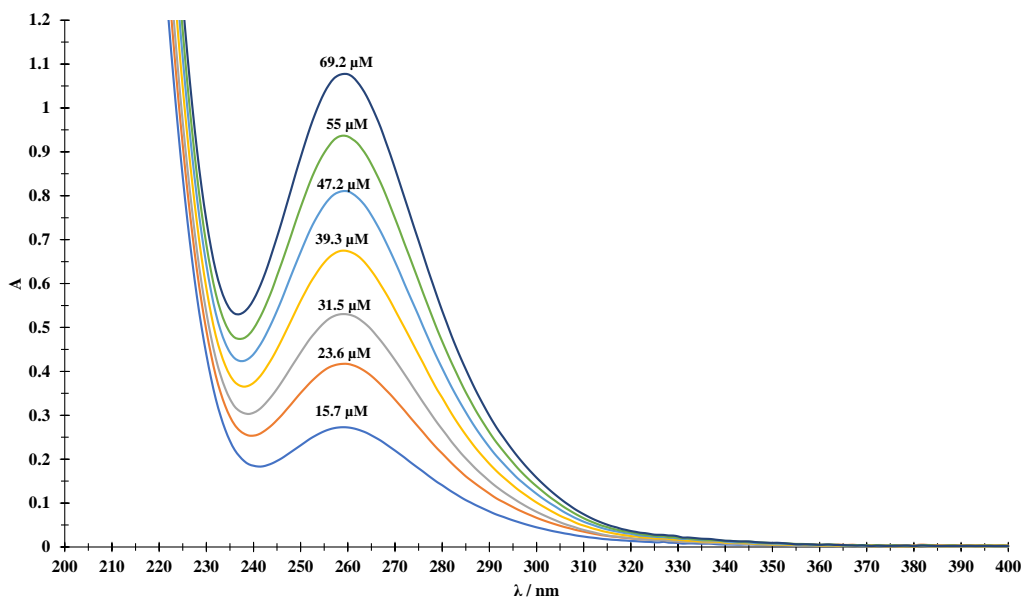


Figura 4. Familia de espectros UV-Vis para KTP a diferentes concentraciones mostradas en la figura a pH 4.215 a temperatura constante de 25°C .

Estabilidad del ketoprofeno

Una vez fijado el intervalo de concentraciones de trabajo se obtiene una familia de espectros de absorción UV-Vis a diferentes tiempos con el fin de analizar la estabilidad del KTP en medio acuoso. De acuerdo con el valor de la longitud de onda donde se obtiene el valor máximo de absorción al graficar $A^{259\text{nm}} = f(t)$ se aprecia que la molécula de KTP se mantiene estable en un tiempo de 15 min en atmósfera inerte de nitrógeno y protegida de luz (figura 5), por lo que es posible desarrollar un método para la determinación de la constante de acidez bajo estas condiciones.

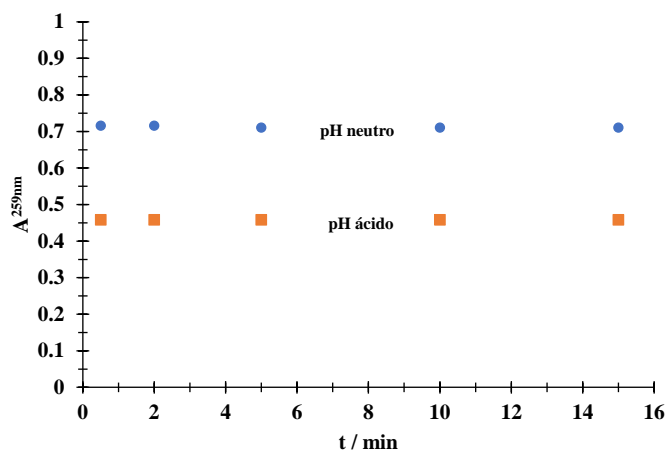


Figura 5. Gráfico de absorción del KTP (31.46 ± 2.28) μM a 259 nm en función del tiempo a pH 2.051 (marcadores naranjas) y pH 7.120 (marcadores azules).

Determinación de la constante de acidez mediante espectrofotometría UV-Vis

El ketoprofeno tiene en su estructura un grupo ácido carboxílico lo cual indica que puede presentar al menos un equilibrio ácido – base esto permitiría la determinación de su constante de acidez en medio acuoso.

Así que una vez planteada la concentración a trabajar con KTP y estudiada la estabilidad del fármaco se toman las lecturas de absorbancia en función de la longitud de onda en el espectro de UV-Vis de distintas soluciones de KTP a una concentración constante para diferentes valores de pH de 1.023 a 6.534.

En la figura 6 se pueden observar los espectros de absorción de UV-Vis experimentales de ketoprofeno (62.92 ± 3.47) μM para diferentes valores de pH a temperatura constante de 25°C , donde se aprecia un desplazamiento batocrómico e hipercrómico en 233 nm.

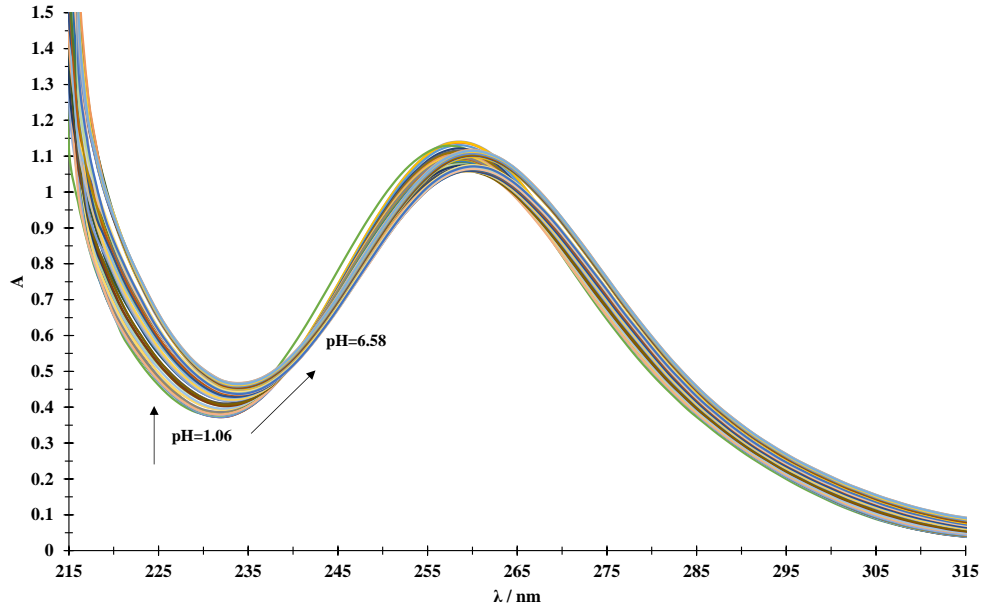


Figura 6. Familia de espectros de absorción de UV-Vis experimentales de ketoprofeno (62.92 ± 3.47) μM para diferentes valores de pH a temperatura constante de 25°C .

Utilizando el método gráfico se tomaron las absorbancias a una longitud de onda de 233 nm para cada espectro y se graficaron en función de pH. En la figura 7 se puede observar una sigmoide donde el punto de inflexión en la gráfica se aprecia entre pH 3 y pH 5.

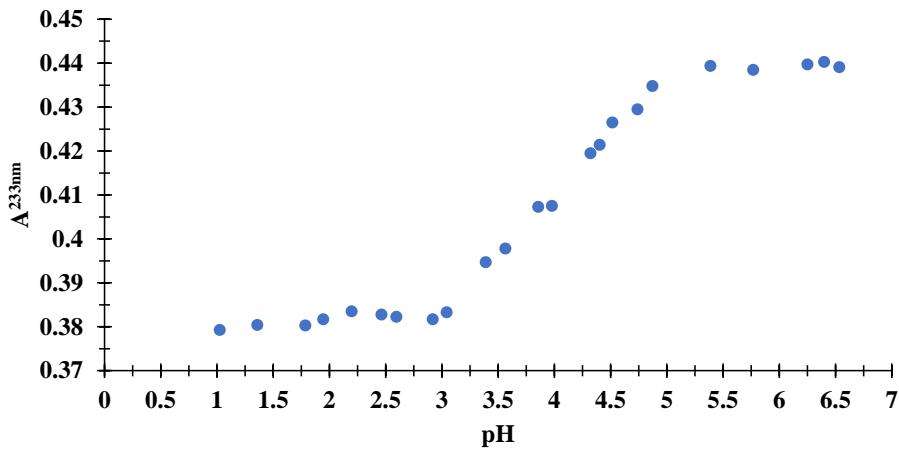


Figura 7. Gráfico de absorbancia a 233 nm en función del pH para diferentes soluciones de KTP a (62.92 ± 3.47) μM obtenidas a partir de la figura 6.

En la figura 7 el punto de inflexión indica que existe un valor de pK_a para la molécula de KTP, lo cual coincide con la estructura del ketoprofeno donde el hidrógeno del grupo ácido carboxílico (marcado en rojo en la figura 8) es el que se disocia.

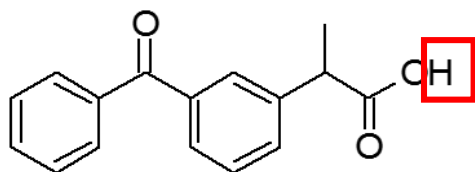


Figura 8. Molécula de ketoprofeno marcado en rojo el hidrógeno del grupo carboxílico.

A partir de lo anterior se plantea la reacción de disociación que se lleva a cabo en el equilibrio ácido – base de la molécula (ver figura 9).

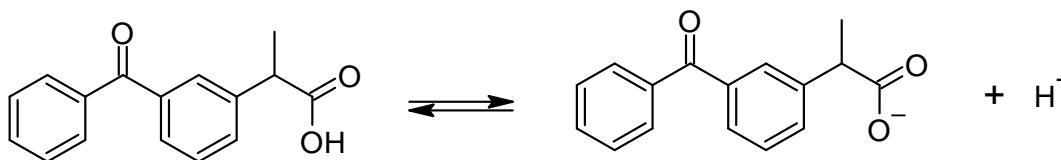


Figura 9. Reacción de disociación de la molécula de ketoprofeno.

Para determinar la constante de acidez del equilibrio de disociación que se presenta en la figura 9 se utiliza el programa computacional SQUAD. El programa SQUAD está diseñado para refinar constantes de equilibrio a partir de un modelo químico propuesto, datos de absorbancia experimentales obtenidos a diferentes longitudes de onda y diferente composición química del sistema. El refinamiento de las constantes se realiza por medio de una minimización de la suma de los residuos de absorbancia cuadráticos por mínimos cuadrados no lineales, empleando el algoritmo de Gauss-Newton:

$$U = \sum_{i=1}^l \sum_{k=1}^{NW} (A_{i,k}^T - A_{i,k}^E)^2$$

La resolución de la minimización requiere el cálculo de las absorbancias en la k-ésima longitud de onda y en la i-ésima solución.

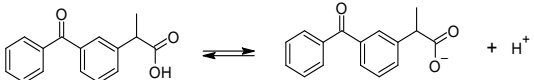
Para conocer los valores de absorbancia, se necesita aplicar la ley de Beer y la ley de aditividad; para lo cual SQUAD requiere los coeficientes de absorptividad molar por cada especie a cada longitud de onda (o los propone en caso de que no se conozcan) y se determina la concentración de cada una de las especies empleando el algoritmo de Newton-Raphson ^[26]

El programa computacional SQUAD ya ha sido utilizado con éxito para determinar diferentes constantes de acidez de otros fármacos ^[27-28]; así mismo lo han ocupado para determinar constantes de formación de complejos ^[29], solo por mencionar algunos.

Para la determinación de la constante de acidez de KTP, el programa computacional SQUAD se alimentó con 23 espectros de absorbancia UV-Vis obtenidos experimentalmente, los valores de pH 1.064 a 6.534, las absorbancias en una longitud de onda de 230 a 350 nm, la concentración constante de KTP y el modelo químico presentado en la figura 9.

Como respuesta SQUAD calcula la constante de acidez (ver tabla 2), así como los coeficientes de absorptividad molar a cada longitud de onda, la concentración de cada especie asociada al equilibrio, la desviación estándar, la correlación estadística y el valor de la suma de los cuadrados.

Tabla 2. Datos obtenidos de SQUAD

Equilibrio	$\log \beta \pm \sigma$	U	σ
	4.1164 ± 0.0099	0.10792	7.9643×10^{-3}

Los valores de coeficientes de absorptividad que obtiene SQUAD para cada especie de KTP con sus valores de incertidumbre como barras de error se presentan graficados en la figura 10 para la especie neutra de KTP (marcadores azules) y la especie aniónica de KTP (marcadores anaranjados).

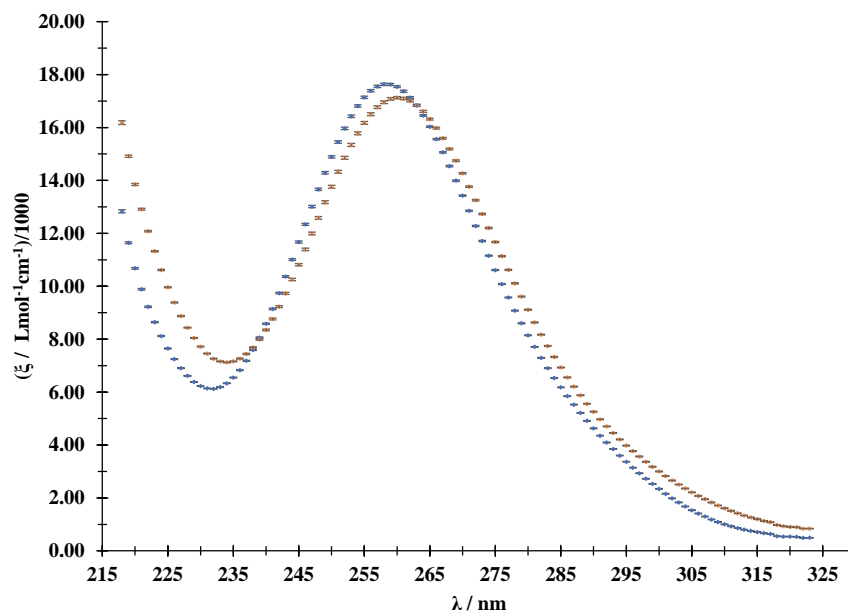
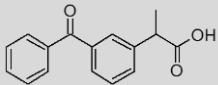
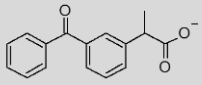


Figura 10. Gráfico de coeficientes de absorptividad con sus barras de error para la especie neutra de KTP (marcadores azules) y la especie aniónica de KTP (marcadores anaranjados).

En la tabla 3 se muestran los valores de los coeficientes de absorptividad correspondientes para cada especie de KTP en las longitudes de onda de 233 y 253.

Tabla 3. Coeficientes de absorptividad para las especies de ketoprofeno a diferentes longitudes de onda.

λ / nm	 $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$	 $\epsilon / \text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$
233	6191.1	7160.1
259	17628.0	17079.0

A partir del valor de pka y los coeficientes de absorptividad molar obtenidos con SQUAD para cada especie de ketoprofeno es posible calcular la absorbancia total teórica y graficar los espectros de absorción teóricos para compararlos con los espectros de absorción obtenidos experimentalmente. En la figura 11 es posible apreciar el ajuste de los espectros de absorbancia de UV-Vis obtenidos a partir de los datos calculados de SQUAD con los espectros de absorbancia de UV-Vis obtenidos experimentalmente para los valores de pH de 3.565 y 6.251, respectivamente. Este ajuste es un indicativo de la confiabilidad de los datos obtenidos con el programa computacional SQUAD.

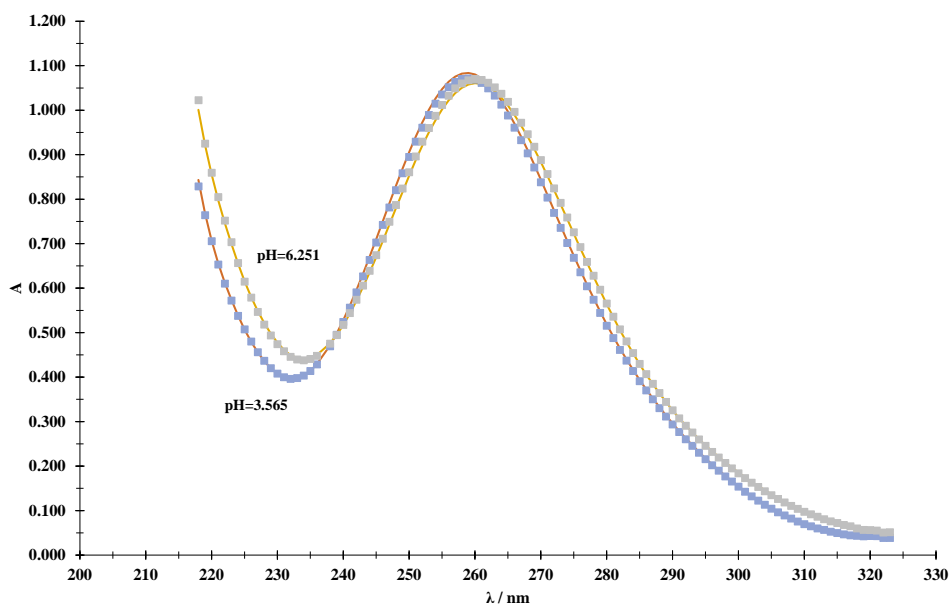


Figura 11. Ajuste de los espectros de absorbancia de UV-Vis experimentales (puntos) y espectros de absorbancia de UV-Vis generados a partir de los datos obtenidos por SQUAD (línea continua) a diferentes valores de pH mostrados en la figura.

Con el valor de pka que se obtiene de SQUAD y los valores de pH es posible construir el diagrama de distribución de especies que se muestra en la figura 12 graficando la fracción molar en función del pH.

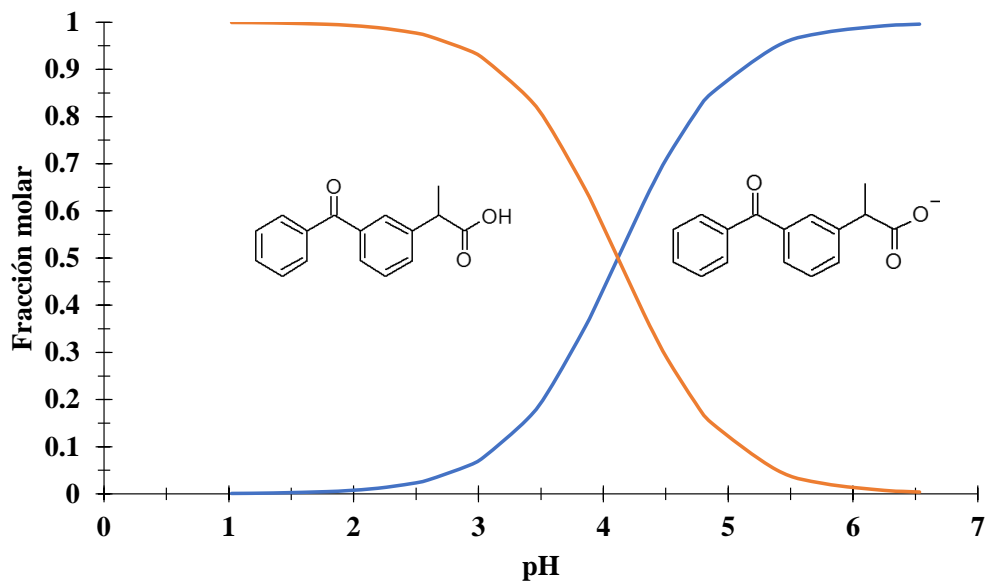


Figura 12. Diagrama de distribución de especies para KTP.

A partir de ley de aditividad de Lambert – Beer ^[30], es posible graficar la absorbancia total calculada a partir de los datos obtenidos por SQUAD y compararla con la absorbancia experimental a una longitud de onda. En la figura 13 se muestra la absorbancia en función de pH para cada especie de KTP respectivamente, así como también es posible observar que absorbancia total calculada a partir de los datos obtenidos por SQUAD (línea roja continua) se ajusta a la absorbancia total obtenida experimental a 233 nm (marcadores azules) lo que nos demuestra la confiabilidad de la constante calculada por SQUAD.

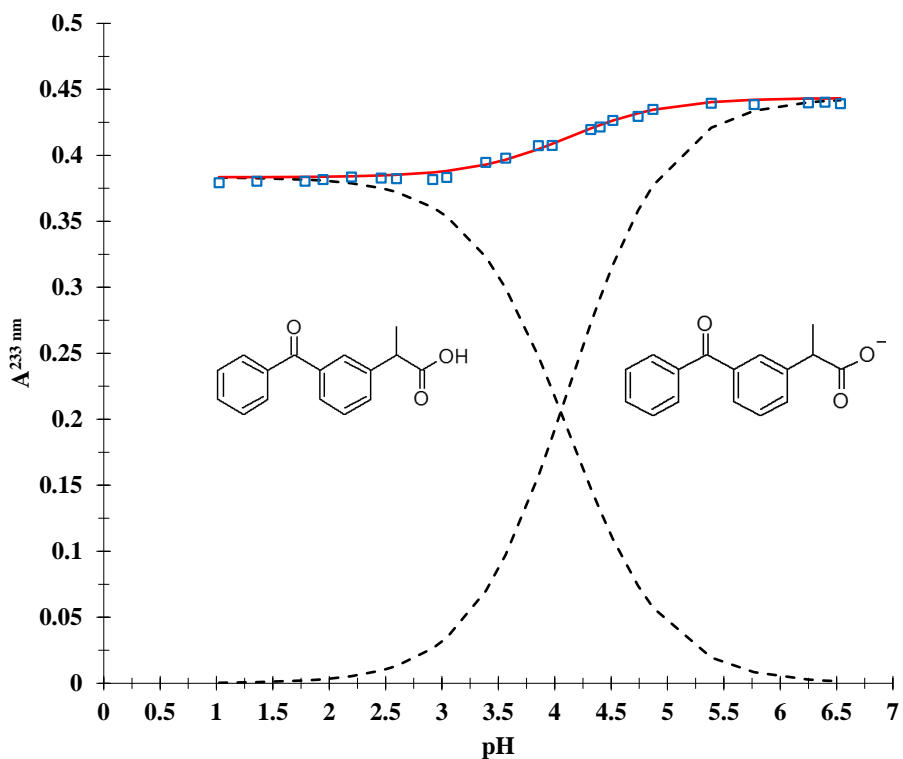


Figura 13. Gráfico $A^{233} = f(\text{pH})$. En línea punteada se muestra la absorción para cada especie de KTP mostradas en la figura. En línea continua roja se muestra la absorción total calculada a partir de los datos obtenidos por SQUAD para KTP y en marcador azul la absorción obtenida experimentalmente.

A partir del diagrama de distribución de especies que se observa en la figura 12 se construye, siguiendo la metodología propuesta por Rojas Hernández y colaboradores ^[31], el diagrama de zonas de predominio en función de pH para la especie neutra y aniónica del KTP, ver figura 14.

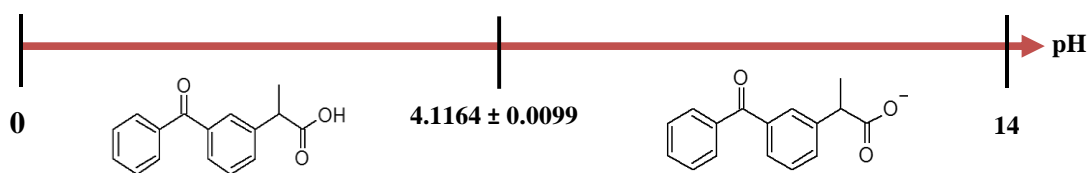


Figura 14. Diagrama de zonas de predominio lineal en función del pH para la molécula de KTP.

Capítulo 2.

Estudio electroquímico del ketoprofeno en medio acuoso

Caracterización del ketoprofeno

De acuerdo con el estudio de especiación de la molécula de KTP, donde se determina el pka, a valores de $\text{pH} < 4.12$ predomina la especie protonada (ver fig. 14), por lo que a $\text{pH} 1$ se asegura el predominio de esta especie. Para el estudio electroquímico del ketoprofeno en medio acuoso se obtiene el voltamperograma cíclico (VC) de KTP a una concentración de $(363.23 \pm 18.22) \mu\text{M}$ en HClO_4 0.1 M sobre un EPC vs Ag/AgCl (ver fig. 15). Se inicia el barrido de potencial a potencial de corriente nula de 0.0 V en dirección anódica a una velocidad de 0.1 Vs^{-1} . En la Figura 15 se observa en línea punteada negra el VC del sistema blanco, EPC / HClO_4 0.1 M ($\text{pH} 1$) y en línea continua roja el VC del sistema EPC / HClO_4 0.1 M , KTP ($363.23 \pm 18.22 \mu\text{M}$). El cual presenta un pico de reducción a -0.87 V y no se observa un pico de oxidación asociado.

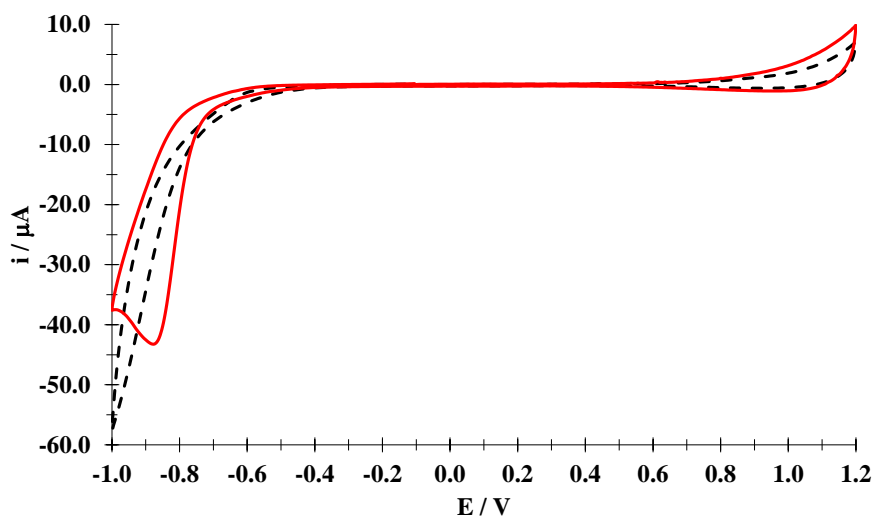


Figura 15. VC's de sistema blanco, EPC / HClO_4 0.1 M (línea punteada) y EPC / HClO_4 0.1 M , KTP ($363.23 \pm 18.22 \mu\text{M}$) a $\text{pH} 1$ a 0.1 Vs^{-1} (línea continua).

Mediante un estudio donde se varia la ventana de potencial (E_λ) y la dirección de barrido de potencial (anódico y catódico) obteniendo los VC's de EPC / HClO_4 0.1 M , KTP ($157.36 \pm 7.89 \mu\text{M}$), que se muestran en la figura 15. Los VC's se iniciaron en un potencial de corriente nula de -0.3 V a una velocidad de barrido de 0.1 Vs^{-1} .

Como se puede observar en la figura 16 el potencial de pico catódico es constante siendo este característico de KTP, ya sea al iniciar el barrido de potencial en sentido anódico como en

sentido catódico; sin embargo, es posible apreciar que al iniciar el barrido de potencial en sentido anódico se favorece la formación del pico catódico por lo que se elige trabajar en una ventana de potencial de -1.0 a 0.0 V dirección anódica (Ver figura 16 (b)).

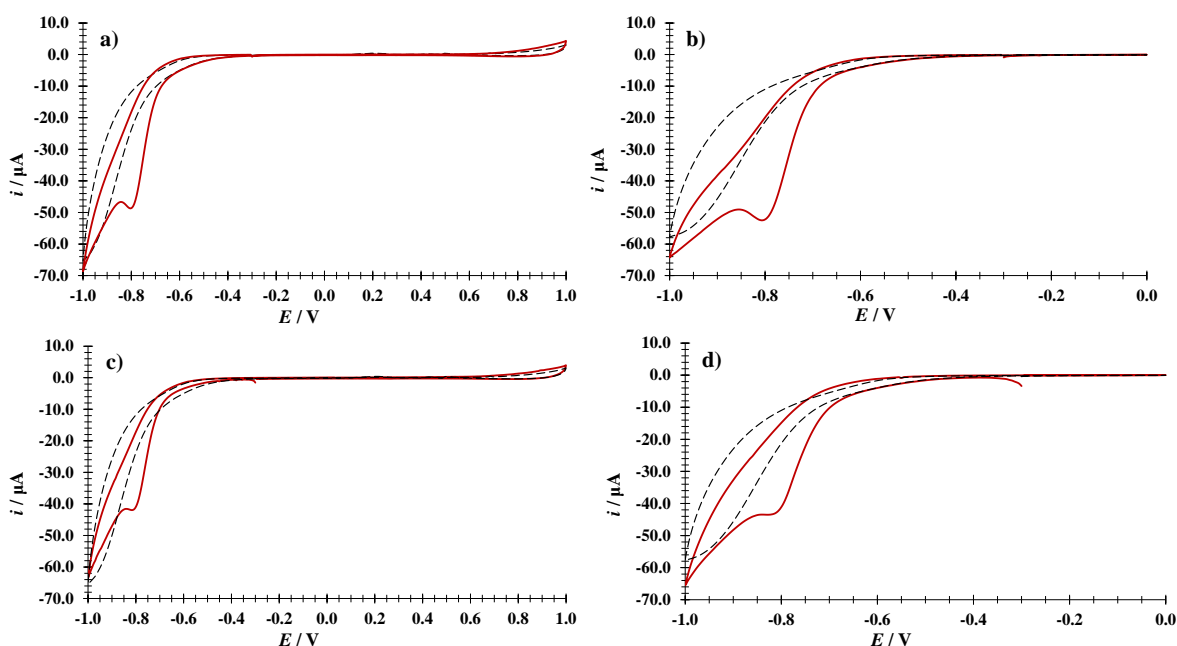


Figura 16. VC's de EPC / HClO₄ 0.1 M, KTP (157.36 ± 7.89 μM) a pH 1 a 0.1 Vs⁻¹. (a) Dirección anódica de 1.0 a -1.0 V, (b) dirección anódica de 0.0 a -1.0 V, (c) dirección catódica de 1.0 a -1.0 V y (d) dirección catódica de 0.0 a -1.0 V. (Línea punteada negra sistema blanco, EPC / HClO₄ 0.1 M y línea continua roja EPC / HClO₄ 0.1 M, KTP (157.36 ± 7.89 μM)).

M. Ghoneim y A. Tawfik explican la reducción del KTP a pH < 6, donde se especifica que existe un intercambio de dos electrones de la especie protonada, que de acuerdo con el pka calculado se llevaría a cabo a valores de pH < 4.11. El KTP gana el primer electrón por la protonación del oxígeno del grupo carbonílico provocando que el carbono obtenga una carga negativa debido a un electrón libre en su estructura por lo que, posteriormente, vuelve a protonarse ganando el segundo e⁻, convirtiéndose el KTP en ácido 2-(3-bencildol)-propanoico, ver figura 17 [32].

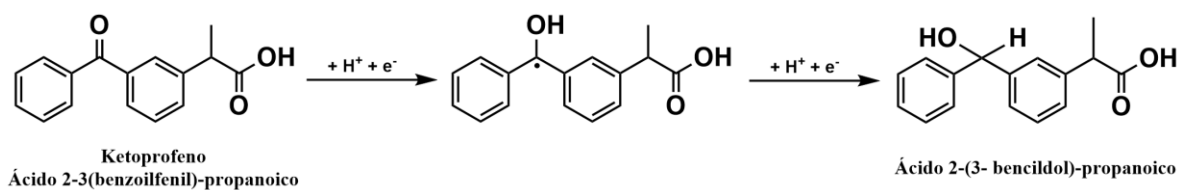


Figura 17. Esquema de la reacción de reducción de KTP. [32]

Estudio de velocidades de barrido

Siguiendo el pico catódico característico de KTP se llevó a cabo un estudio de velocidades de barrido de potencial. En la figura 18 se muestran una familia de VC's de EPC / HClO₄ 0.1 M, KTP (293.053 ± 20.47 μM) en los cuales se inicia el barrido de potencial de corriente nula en -0.3 V, en dirección anódica en una ventana de -1.0 a 0.0 V y se toman velocidades de barrido de potencial con valores de 0.04 hasta 0.18 Vs⁻¹.

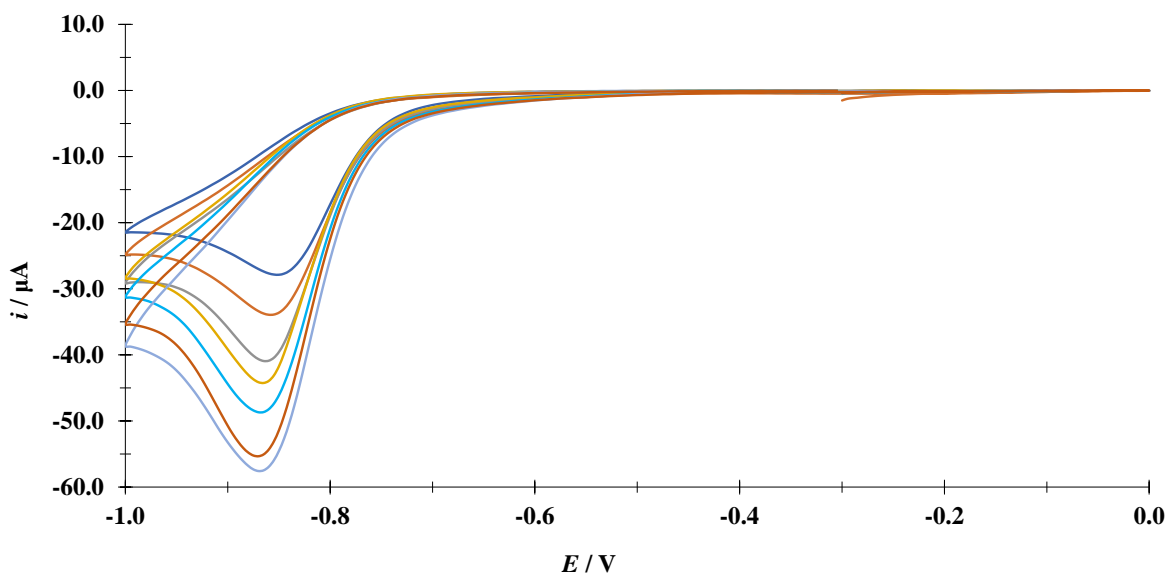


Figura 18. Familia de VC's de EPC / HClO₄ 0.1 M, KTP (293.05 ± 20.47 μM) a velocidades de 0.04 a 0.18 Vs⁻¹.

En la figura 19 (a) se muestran los gráficos de $i_{pc} = f(v^{0.5})$ y se observa que presenta una tendencia lineal con una ecuación 2, lo que indica que el sistema es difusivo [31].

$$i_p = -(151.62 \pm 4.26) \mu A v^{-1/2} + (3.32 \pm 1.30) \mu A \quad (1)$$

Así mismo, se presenta el gráfico de $\log i_{pc} = f(\log v)$, ver figura 19 (b), se aprecia una tendencia lineal con una ecuación $\log i_p = (0.54 \pm 0.015)(\log v) + (2.19 \pm 0.016)$, la ecuación de la recta presenta una pendiente prácticamente de 0.5 confirmando que ocurre una transferencia de carga hacia el EPC por un proceso controlado por difusión [33].

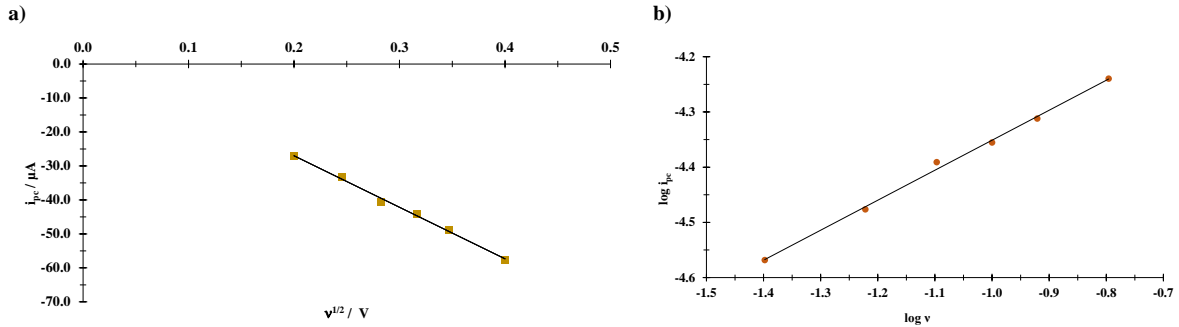


Figura 19. Gráficos (a) i_{pc} vs $v^{1/2}$ y (b) $\log i_{pc}$ vs $\log v$, obtenidos del sistema de la figura 18

Como se observa en el VC de la figura 15, el KTP presenta un pico catódico asociado a la reducción y a un proceso electroquímico irreversible en el que se involucran 2 electrones ^[32, 34]. Este tipo de sistemas se apegan a la ecuación 2 de Randles-Sevcik ^[35]:

$$i_p = (2.99 \times 10^5) \alpha^{1/2} A C_0 D^{1/2} v^{1/2} \quad (2)$$

Donde i_p es la corriente de pico, α es el coeficiente de transferencia de carga, A es el área del electrodo de trabajo, C_0 es la concentración del analito, D es la constante de difusión y v es la velocidad de potencial de barrido.

A partir de la ecuación 1 y 2 se determina el coeficiente de difusión obteniendo un valor de $D = (3.73 \pm 0.54) \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Capítulo 3.

Determinación de los parámetros de desempeño analítico de cuantificación mediante UV-Vis y voltamperometría cíclica

Determinación de KTP en medio acuoso mediante espectrofotometría UV-Vis

Para llevar a cabo la determinación de parámetros analíticos de cuantificación se toman la familia de espectros de absorción de UV-Vis del estudio de concentraciones y siguiendo el valor máximo de absorbancia se construye una curva de calibración (CC) de KTP a pH 4.205 que se observa en el inserto de la figura 20 obteniendo la ecuación siguiente $A = (0.068 \pm 0.001) \text{ mL}\mu\text{g}^{-1} [\text{KTP}] + (-0.0009 \pm 0.0167)$ con un coeficiente de correlación de $R^2=0.998$.

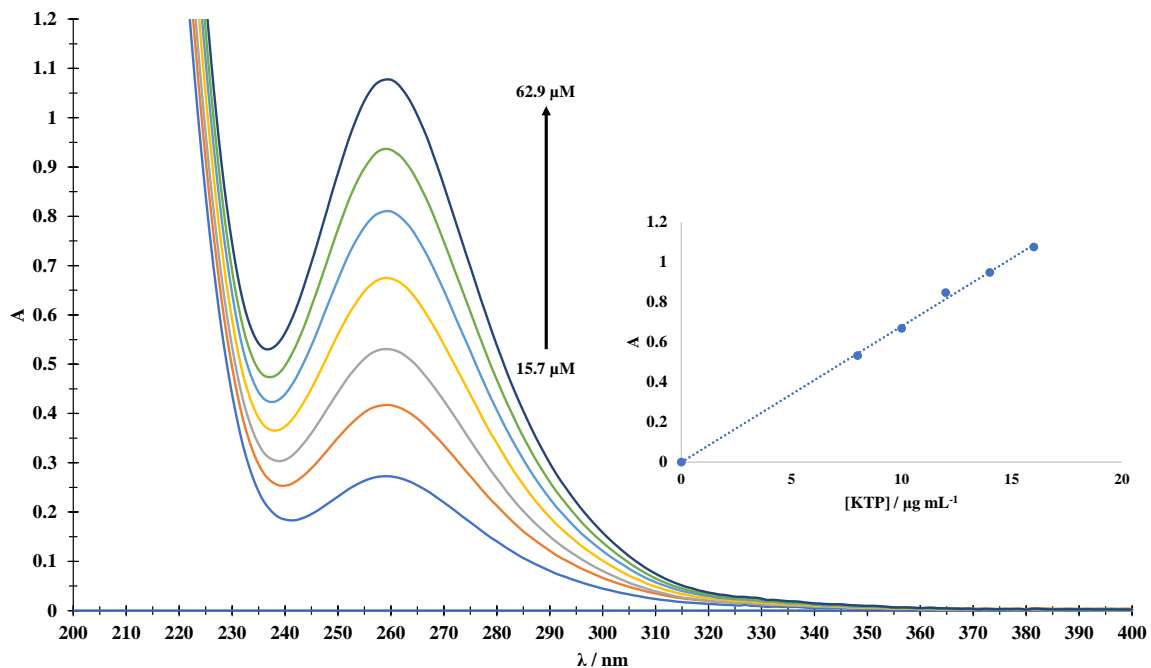


Figura 20. Familia de espectros UV-Vis para KTP a diferentes concentraciones mostradas en la figura a pH 4.215. En el inserto se presenta la curva de calibración de KTP a pH 4.2 en medio acuoso mediante espectrofotometría UV-Vis

Siguiendo el protocolo para validar un método de cuantificación ^[36] a partir de la curva de calibración es posible determinar los parámetros de desempeño analítico de cuantificación como sensibilidad, límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC) que se muestran en la tabla 4, de acuerdo con la metodología reportada por Swartz and Krull ^[37].

Tabla 4. Parámetros de desempeño analítico de cuantificación de KTP.

Sensibilidad	$(0.068 \pm 0.001) \text{ mL } \mu\text{g}^{-1}$
Límite de detección (LD)	$(0.83 \pm 0.36) \mu\text{g mL}^{-1}$
Límite de cuantificación (LC)	$(2.76 \pm 0.34) \mu\text{g mL}^{-1}$

Determinación de KTP mediante VC

Se obtienen los VC's de KTP sobre EPC en medio acuoso a diferentes concentraciones en un intervalo de 80 a 305 μM que se observan en la figura 21, para obtener la curva de calibración (CC). para KTP.

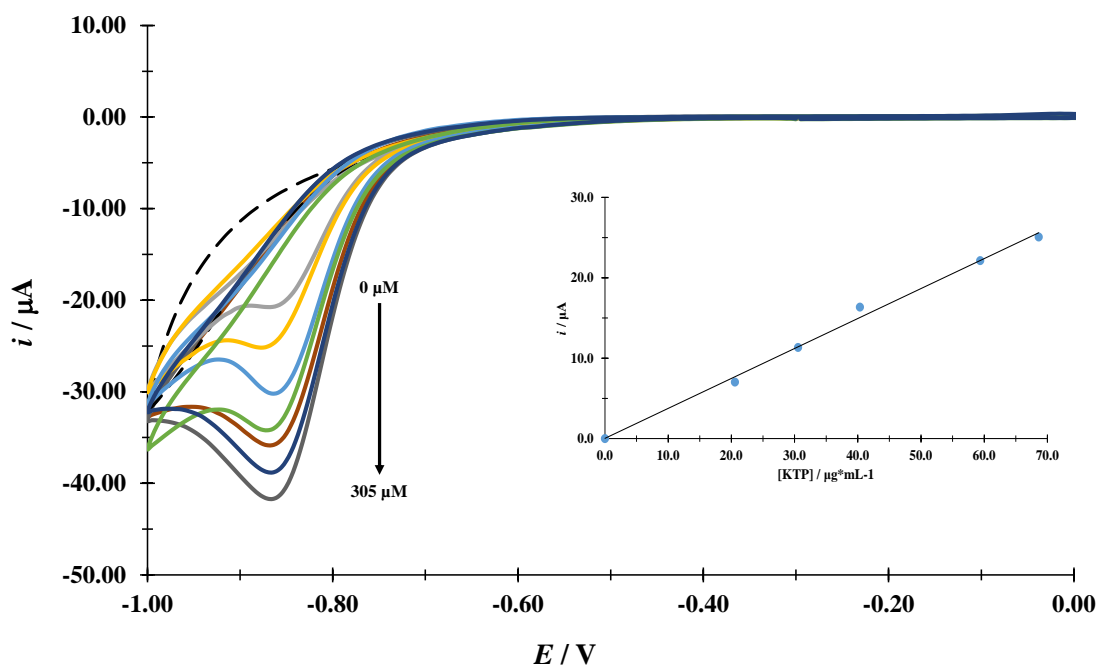


Figura 21. Familia de VC's de KTP a diferentes concentraciones sobre un EPC a 0.1 Vs^{-1} a pH 1. En el inserto de la figura se presenta la curva de calibración de $i_{pc} = f[\text{KTP}]$.

Siguiendo la corriente de pico catódico de la figura 21 se obtiene la CC de KTP a pH 1 que se observa en el inserto de la misma figura con ecuación de $i_p = (0.372 \pm 0.013) \mu\text{A mL } \mu\text{g}^{-1} [\text{KTP}] + (0.03 \pm 0.59) \mu\text{A}$ con un coeficiente de correlación de $R^2 = 0.995$.

A partir de la curva de calibración es posible determinar los parámetros de desempeño analítico de cuantificación requeridos, los cuales se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros de desempeño analítico de cuantificación de KTP.

Sensibilidad	$(0.372 \pm 0.013) \text{ mL } \mu\text{g}^{-1}$
Límite de detección (LD)	$(6.21 \pm 2.49) \mu\text{g mL}^{-1}$
Límite de cuantificación (LC)	$(20.72 \pm 2.31) \mu\text{g mL}^{-1}$

En la tabla 6 se presenta la comparación de los Límites de Detección obtenidos en este trabajo junto con los reportados en la literatura para la determinación de KTP en diversos medios con distintos pH. En la comparación de estos datos se aprecia que el LD obtenido en este trabajo mediante VC es más bajo que el LD reportado por espectroscopía FTIR, y aunque no alcanza el LD obtenido por otras técnicas más sofisticadas es posible usar esta técnica para determinar el KTP en medicamentos en medio acuoso ^[38].

Tabla 6. Límites de detección del análisis químico experimental para KTP.

Método	KTP en medio:	Límite de Detección	Referencia
Espectroscopía UV-Visible	Acuoso	$(0.83 \pm 0.36) \mu\text{g mL}^{-1}$	En este trabajo
Voltamperometría Cíclica / EPC	Acuoso	$(6.21 \pm 2.49) \mu\text{g mL}^{-1}$	En este trabajo
Espectroscopía UV-Visible	NaHCO ₃ 1M	$(0.778 \pm \text{N. R}) \mu\text{g mL}^{-1}$	[39]
Inyección de flujo con detección de quimioluminiscencia	KMnO ₄ 10 ⁻⁴ M de H ₂ SO ₄ 10 ⁻³ M Na ₂ SO ₃ 10 ⁻² M	$(0.0059 \pm \text{N. R}) \mu\text{g mL}^{-1}$	[40]
Espectroscopia FTIR	CCl ₄	$(237.6 \pm 4.78) \mu\text{g mL}^{-1}$	[41]

*N. R: No reportado.

Conclusiones

Se logró obtener el espectro UV-Vis característico del ketoprofeno en el que se presenta un máximo de absorción de 259 nm valor cercano al calculado de acuerdo con las transiciones electrónicas de la estructura de KTP, 257 nm.

Se realizó un estudio de estabilidad del ketoprofeno en medio acuoso el cual se mantiene estable por 15 minutos en atmosfera inerte y ausencia de luz a pH ácido y pH neutro donde se encuentran las diferentes especies de KTP.

Se determinó la constante de acidez del ketoprofeno en medio acuoso mediante espectrofotometría UV-Visible y el método computacional SQUAD dando como resultado un valor para la constante de acidez (pka) de 4.1164 ± 0.0099 con una $U = 0.10792$. A partir de este valor se obtiene el diagrama de distribución de especies y el diagrama de zonas de predominio donde la especie protonada se encuentra en valores de pH menores a 4.1164 y la especie aniónica en valores de pH mayores a 4.1164. De igual forma con el programa SQUAD se obtiene los valores de los coeficientes de absorción con su {incertidumbre lo que nos permitió comparar los valores experimentales contra los valores calculados por SQUAD observando un ajuste adecuado demostrando la confiabilidad del valor obtenido por el método.

Se realizó la caracterización del ketoprofeno en medio acuoso mediante voltamperometría cíclica obteniendo un voltamperograma particular para la especie protonada de KTP en el que se observa un pico de reducción a -0.87 V sin presencia de pico de oxidación lo que nos habla del proceso redox del ketoprofeno.

Se realizó el estudio de velocidades de la ventana de potencial que permitió determinar que ocurre una transferencia de carga hacia el EPC por un proceso de difusión controlado, por lo que fue posible determinar el coeficiente de difusión obteniendo un valor de $D = (3.73 \pm 0.54) \times 10^{-7} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$.

Se construyó la curva de calibración del KTP en medio acuosos para el método de espectrofotometría UV-Vis y Voltamperometría cíclica a partir de las cuales fue posible determinar los parámetros de desempeño analítico de cuantificación para KTP en medio acuosos obteniendo valores adecuados para su comparación con otros métodos.

Referencias

- [1] Divins, M. (2014, 1 septiembre). Antiinflamatorios | Farmacia Profesional. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-X0213932414516582>
- [2] Serra, H. A. (2012, abril). Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. SciELO - Scientific Electronic Library Online. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000200015
- [3] Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 2 de septiembre de 2020. Applications - World Health Organization (WHO). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>
- [4] Ruiz, A. P. A. (2002, agosto). Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Consideraciones para su uso estomatológico. SciELO - SciELO Cuba. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072002000200004
- [5] Garrote, A., & Bonet, R. (2003). El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Offarm: farmacia y sociedad*, 22(2), 56-62. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5325318>
- [6]. Carranza, R. R. (2013). *Vademécum académico de medicamentos* (6.a ed.). UNAM.
- [7] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep-Oct;31(5):731-8. Epub 2013 May 17. PMID: 23711416.
- [8] Ketoprofen Market Size In 2021: 1.9% CAGR with Top Countries Data, Who are the Top key players in the global Ketoprofen Industry? | Latest 96 Pages Report. (2021, 27 octubre). MarketWatch. Recuperado 23 de enero de 2022, de <https://www.marketwatch.com/press-release/ketoprofen-market-size-in-2021-19-cagr-with-top-countries-data-who-are-the-top-key-players-in-the-global-ketoprofen-industry-latest-96-pages-report-2021-10-26>
- [9] Clària, J. (2001). Los nuevos antiinflamatorios. *El Sevier*, 38, 175–183. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-los-nuevos-antiinflamatorios-13018802>
- [10] Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. El desafío de los contaminantes emergentes. Gobierno de México. Recuperado 5 de septiembre de 2022, de <https://www.gob.mx/imta/articulos/el-desafio-de-los-contaminantes->

emergentes#: %7E:text=Como%20contaminante%20emergente%20se%20entiende,posibles%20consecuencias%20de%20la%20misma.

[11] Santos, L. H., Araújo, A., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. (2010, marzo). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175(1-3), 45-95. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.100>

[12] Wang, J., Zhao, S. Q., Zhang, M. Y., & He, B. S. (2018). Targeted ecopharmacovigilance for ketoprofen in the environment: Need, strategy and challenge. *Chemosphere*, 194, 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.020>

[13] Félix–Cañedo, T. E., Durán–Álvarez, J. C., & Jiménez–Cisneros, B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City’s water sources. *Science of The Total Environment*, 454-455, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.088>

[14] Nödler, K., Voutsas, D., & Licha, T. (2014, agosto). Polar organic micropollutants in the coastal environment of different marine systems. *Marine Pollution Bulletin*, 85(1), 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.06.024>

[15] Cruz-Morató, C., Lucas, D., Llorca, M., Rodríguez-Mozaz, S., Gorga, M., Petrovic, M., Barceló, D., Vicent, T., Sarrà, M., & Marco-Urrea, E. (2014). Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: Removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds. *Science of The Total Environment*, 493, 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.117>

[16] Geiser, L., Henchoz, Y., Galland, A., Carrupt, P. A., & Veuthey, J. L. (2005). Determination of pKa values by capillary zone electrophoresis with a dynamic coating procedure. *Journal of Separation Science*, 28(17), 2374–2380. <https://doi.org/10.1002/jssc.200500213>

[17] Herrador, M. (2002). Potentiometric titrations in acetonitrile–water mixtures: evaluation of aqueous ionisation constant of ketoprofen. *Talanta*, 56(4), 769–775. [https://doi.org/10.1016/s0039-9140\(01\)00607-5](https://doi.org/10.1016/s0039-9140(01)00607-5)

[18] Wang, C., Wang, X., Xu, X., Liu, B., Xu, X., Sun, L., Li, H., & Zhang, J. (2016). Simultaneous high-throughput determination of interaction kinetics for drugs and cyclodextrins by high performance affinity chromatography with mass spectrometry detection. *Analytica Chimica Acta*, 909, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.12.026>

[19] Noorizadeh, H., Farmany, A., & Noorizadeh, M. (2011). pKamodelling and prediction of drug molecules through GA-KPLS and L-M ANN. *Drug Testing and Analysis*, 5(2), 103–109. <https://doi.org/10.1002/dta.279>

- [20] Domínguez, J. R., González, T., Palo, P., & Sánchez-Martín, J. (2010). Anodic oxidation of ketoprofen on boron-doped diamond (BDD) electrodes. Role of operative parameters. *Chemical Engineering Journal*, 162(3), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.07.010>
- [21] Amankwa, L., & Chatten, L. G. (1984). Electrochemical reduction of ketoprofen and its determination in pharmaceutical dosage forms by differential-pulse polarography. *The Analyst*, 109(1), 57. <https://doi.org/10.1039/an9840900057>
- [22] TŪchiu, B. M., Stefan-van Staden, R. I., & van Staden, J. K. F. (2022). Recent Trends in Ibuprofen and Ketoprofen Electrochemical Quantification – A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2050348>
- [23] M. T. Ramírez, M. E. Palomar, I. González, A. Rojas-Hernández, Carbon paste electrodes with electrolytic binder: Influence of the preparation method, *Electroanalysis*, 7 (1995) 184-188.
- [24] R. Martínez, M. T. Ramírez, I. González, Voltammetric Characterization of Carbon Paste Electrodes with a Nonconducting Binder. Part I: Evidence of the Influence of Electroactive Species Dissolution into the Paste on the Voltammetric Response, *Electroanalysis*, 10 (1998) 336-342
- [25] Pretsch, E., Bühlmann, P. & Badertscher, M. (2009). *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data (4th Revised, Enlarged ed.)*. Springer.
- [26] Leggett DJ. The determination of formation constants. In: Leggett DJ, editor. *Comput. Methods determ. Form. Constants*. Boston, MA: Springer US; 1985. p. 159–220. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4934-1_1. Chapter 6
- [27] Guzmán-Hernández, D., Ramírez-Silva, M., Rojas-Hernández, A., Corona-Avendaño, S., Romero-Romo, M., & Palomar-Pardavé, M. (2015). Spectrophotometric and electrochemical quantification of the host–guest interaction of tenoxicam and β -CD in aqueous solution at different pH values. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 738, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2014.10.031>
- [28] Álvarez-Diduk, R., Ramírez-Silva, M. T., Galano, A., & Merkoçi, A. (2013). Deprotonation Mechanism and Acidity Constants in Aqueous Solution of Flavonols: a Combined Experimental and Theoretical Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 117(41), 12347–12359. <https://doi.org/10.1021/jp4049617>
- [29] Palomar-Pardavé, M., Alarcón-Ángeles, G., Ramírez-Silva, M. T., Romero-Romo, M., Rojas-Hernández, A., & Corona-Avendaño, S. (2010). Electrochemical and spectrophotometric determination of the formation constants of the ascorbic acid- β -cyclodextrin and dopamine- β -cyclodextrin inclusion complexes. *Journal of Inclusion*

Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 69(1–2), 91–99. <https://doi.org/10.1007/s10847-010-9818-0>

[30] Harris, D. C. (2016). *Análisis químico cuantitativo: Reimpresión digital (3a Edición)*. Reverté.

[31] Rojas-Hernández, A., Ramírez, M. T., Ibáñez, J. G., & González, I. (1991). Relationship of multidimensional predominance-zone diagrams with multiconditional constants for complexation equilibria. *Analytica Chimica Acta*, 246 (2), 435-442.

[32] Ghoneim, M. M., & Tawfik, A. (2003, 1 agosto). Voltammetric studies and assay of the anti-inflammatory drug ketoprofen in pharmaceutical formulation and human plasma at a mercury electrode. *Canadian Journal of Chemistry*, 81(8), 889-896. <https://doi.org/10.1139/v03-092>

[33] D.K. Grosser, *Cyclic Voltametry: Simulation and Analysis of Reaction Mechanisms*, 43, VCH, New York, (1993).

[34] Torrinha, L., Carneiro, P., Dias, D., Delerue-Matos, C., & Morais, S. (2022, agosto). The simpler the better: Highly sensitive 17 α -ethinylestradiol sensor based on an unmodified carbon paper transducer. *Talanta*, 245, 123457. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123457>

[35] A. J Bard, L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. 236, John Wiley & Sons, Inc., USA.

[36] Allegrini, F., & Olivieri, A. C. (2014, 17 julio). IUPAC-Consistent Approach to the Limit of Detection in Partial Least-Squares Calibration. *Analytical Chemistry*, 86(15), 7858-7866. <https://doi.org/10.1021/ac501786u>

[37] M. E. Swartz, I. S. Krull. (1997) *Analytical Method Development and Validation*, Marcel Dekker, New York, p. 92.

[38] United States Pharmacopeial Convention. Council of Experts & United States Pharmacopeial Convention Council of Experts. (2006). *Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario Nacional: 2o suplemento*. United States Pharmacopeial Convention.

[39] A. A. Hassan¹, S. W. Shantier^{2*}, E. A. Gad-kariem². (2019, 5 febrero). Development and validation of uv-visible spectrophotometric method for estimation of ketoprofen in capsule and tablet dosage forms. *Zenodo*. <https://zenodo.org/record/2557388>

[40] Zhuang, Y. & Song, H. (2007). Sensitive determination of ketoprofen using flow injection with chemiluminescence detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44(3), 824-828. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.03.014>

[41] Azeez, A. M. & Fakhre, N. A. (2021). Determination of ketoprofen in tablet dosage forms by derivative IR spectroscopy. *Egyptian Journal of Chemistry*, 0(0), 0-0. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.79993.3937>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00113

Matrícula: 2203801514

Estudio espectrofotométrico y electroquímico en medio acuoso del fármaco ketoprofeno.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 3 del mes de mayo del año 2023 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ALBERTO ROJAS HERNANDEZ
DR. JORGE JUAREZ GOMEZ
DRA. GABRIELA ROA MORALES



Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: ELENI ALEJANDRA CRUZ GONZALEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:


ELENI ALEJANDRA CRUZ GONZALEZ
ALUMNA

aprobar.

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ


MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI


DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE


DR. ALBERTO ROJAS HERNANDEZ

VOCAL


DR. JORGE JUAREZ GOMEZ

SECRETARIA


DRA. GABRIELA ROA MORALES