

Estudio sobre el mecanismo de transferencia de masa del naproxeno en sistemas de extracción líquido-líquido

Natalia Elías Rodríguez¹, Paola Luviano Cervantes¹, Daniela Guadalupe Morales Cervantes¹, Axel Geovany Juárez Betancourth², Federico Tzunux Tzoc², Janneth Mishell Higueros Cruz³, Teresa Alejandra Razo Lazcano*⁴.

¹ Licenciatura en Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

² Licenciatura en Química, Universidad de San Carlos de Guatemala.

³ Licenciatura en Ingeniería Química, Universidad de San Carlos de Guatemala.

⁴ Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. teresarazo@ugto.mx

Resumen

Se realizó el estudio del mecanismo de transferencia de masa del naproxeno en sistema de extracción líquido-líquido, mediante la evaluación de las interacciones químicas entre el fármaco y los distintos componentes de la fase de dicho sistema; el sistema se encontró conformado por tres fases, las cuales fueron la fase orgánica, la fase de extracción o alimentación y la fase de desextracción o despojo; la primera estaba compuesta por dodecano o dodecano + trioctilamina, la segunda por naproxeno y fosfato de sodio monobásico y, por último, la tercera fase estaba compuesta por NaOH. A partir de los diagramas de especies planteados y la evaluación de las interacciones intermoleculares de las especies, se obtuvieron dos diferentes mecanismos de transferencia de masa.

Palabras clave: Extracción líquido-líquido, naproxeno, trioctilamina, dodecano, interacciones químicas, mecanismos de transferencia de masa.

Introducción

Uno de los principales problemas de la contaminación ambiental son las sustancias tóxicas, de las cuales destacan los contaminantes orgánicos emergentes. De éstos los que suscitan mayor preocupación son los fármacos, los cuales son encontrados principalmente en aguas residuales, superficiales y potable. La contaminación de los ecosistemas relacionados con el agua amenaza directamente la salud y los medios de subsistencia de las personas, así como el desarrollo económico, político y de seguridad dentro de los países y en las relaciones entre ellos [1]. Los medicamentos que se encuentran con mayor frecuencia son antiinflamatorios, analgésicos, antibióticos, antihipertensivos, hormonas, reguladores de lípidos, ansiolíticos, anticonvulsivos, diuréticos, antidiabéticos y broncodilatadores [2]. Los efectos tóxicos que se pueden generar en la salud de los seres humanos y de especies animales, cuando se consume directamente agua contaminada con fármacos o sus metabolitos o alimentos que han estado en contacto con este tipo de agua, es la alteración del sistema endócrino y el bloqueo o perturbación de las funciones hormonales, incluso se han visto alteraciones en el comportamiento reproductivo, crecimiento, rango de vida y supervivencia, en especies como ratones, peces y plantas [3].

El naproxeno antiinflamatorio no esteroideo, es uno de los fármacos más consumidos por la población, ya que es empleado para el control de dolores moderados, fiebre e inflamación [4]. A su vez, se considera un compuesto de interés toxicológico, por ser un potencial y persistente contaminante. Se ha detectado en aguas residuales que son destinadas para la agricultura en el Valle de Mezquital en México en concentraciones iguales o mayores a 1000 ng.L⁻¹ [5], en España este fármaco se ha encontrado en aguas de corriente en concentraciones de 11 ng.L⁻¹ y, además, se detectaron concentraciones en aguas residuales africanas dentro del rango de 1000–55000 ng.L⁻¹ [6, 7].

Dentro de las técnicas propuestas para llevar a cabo el tratamiento de aguas contaminadas con fármacos se encuentra la técnica de extracción líquido-líquido (ELL), la cual, también es denominada extracción por disolventes; es un método que permite separar, por transferencia selectiva, una o varias sustancias contenidas en una fase generalmente acuosa mediante el contacto directo con otra generalmente orgánica, siendo éstas inmiscibles entre sí.

Los pasos que comprende el proceso de ELL son los que a continuación se mencionan:

- Contacto de la fase (generalmente acuosa) que contiene el o los solutos con la fase (generalmente orgánica) a la cual se quiere transferir el soluto de interés (proceso de extracción).
- Separación de dichas fases una vez alcanzado el equilibrio entre ambas.
- Desextracción del soluto desde la fase orgánica hacia otra fase acuosa, distinta a la utilizada originalmente, con el propósito de recuperar el soluto de interés y de reutilizar la fase orgánica para procesos posteriores (proceso de desextracción) [8].

En los sistemas trabajados en proyectos anteriores, se ha utilizado como fase de alimentación al naproxeno disuelto en una solución de fosfatos a pH 5.5, como fase orgánica dodecano o dodecano + trioctilamina (TOA) e NaOH como fase de despojo o desextracción. Los resultados mostraron que el sistema compuesto por dodecano + TOA fue capaz de extraer y desextraer por completo el naproxeno presente en soluciones acuosas. Sin embargo, no se ha estudiado cómo es que interactúan los componentes de las diferentes fases para llevarse a cabo el proceso de extracción y desextracción del fármaco, lo cual resulta importante. Por lo anterior, en el presente proyecto se propone analizar teóricamente cómo interactúan los compuestos que conforman las fases con el fármaco, y así, proponer el mecanismo de transferencia de masa. Esto tomando en cuenta la estructura química de los componentes involucrados.

Metodología



Búsqueda y selección de artículos científicos, libros y tesis relacionados con el tema.



Investigación y análisis sobre los componentes del sistema de extracción líquido-líquido.



Elaboración de diagramas de distribución de especies.



Análisis y propuestas de las interacciones químicas entre los componentes de las fases.



Propuesta de los mecanismos de transferencia de masa.



Redacción del trabajo de investigación.

Discusión y resultados

A continuación se muestran los resultados obtenidos a partir del desarrollo del proyecto. Primeramente se presenta un análisis de la composición de las fases involucradas en el proceso de extracción líquido-líquido, posteriormente, se exponen las interacciones químicas establecidas entre los componentes de las fases y, finalmente, se proponen los mecanismos de transferencia de masa para los dos sistemas trabajados, uno en donde se utilizó dodecano puro y otro dodecano + TOA como fases orgánicas.

3.1 Composición de las fases

3.1.1 Fase orgánica

3.1.1.2 Dodecano

El dodecano (también llamado n-dodecano para enfatizar que no es ninguno de sus isómeros) es un hidrocarburo que pertenece a la familia de los alcanos. Su fórmula química es $C_{12}H_{26}$ y se representa como $CH_3-(CH_2)_{10}-CH_3$. [9] En la figura 1, se muestra la estructura química del n-dodecano. [10].

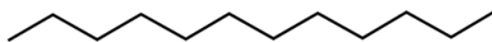


Figura 1. Estructura química del dodecano.

Presenta propiedades físicas y químicas básicas como: el estado en el que se encuentra el cual es líquido, un aspecto incoloro, olor a destilado de petróleo (característico), punto de fusión de $-12\text{ }^\circ\text{C}$, punto de ebullición $215 - 217\text{ }^\circ\text{C}$, peso molecular de $170.34\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ y densidad de $0.75\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$. [11]

3.1.1.3 Trioctilamina (TOA)

Producto químico orgánico, incoloro e irritante, de peso molecular $353.68\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, viscosidad, densidad y solubilidad en agua de 15 cP , $0.81\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ y $0.3\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivamente, todas a $20\text{ }^\circ\text{C}$. [12].

Las aminas, como TOA, forman sales características con ácidos fuertes (como el HCl), donde el nitrógeno se protona. Esta reacción es reversible en presencia de hidróxido de sodio al abstraer el H^+ sobre el nitrógeno [13].

A continuación, en el gráfico 1 se presenta el diagrama de distribución de especies, de la molécula de la trioctilamina, se observan las dos especies, una protonada y otra desprotonada, utilizando un pKa de 9.5, también se muestra su estructura química [12].

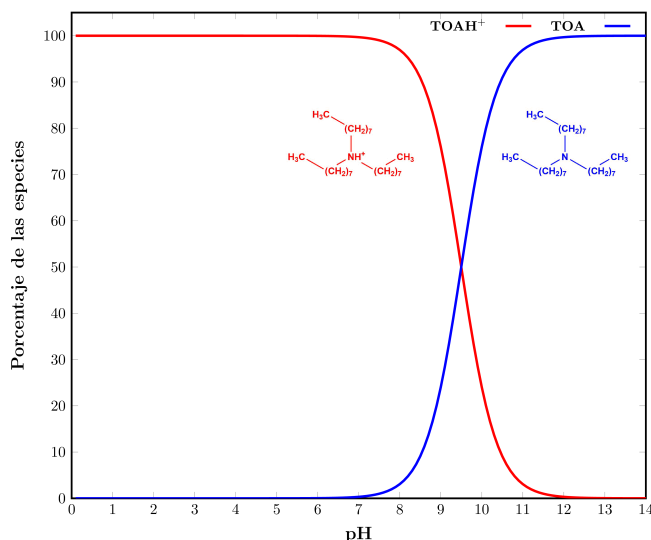


Gráfico 1. Diagrama de distribución de especies de TOA en función de pH.

3.1.2 Fase acuosa de extracción

3.1.2.1 Naproxeno

El naproxeno pertenece al grupo de medicamentos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se emplea para aliviar dolor, fiebre, hinchazón y rigidez, presenta una rápida absorción y una larga duración de acción. En el gráfico 2 se muestra la estructura química del naproxeno (NPX), ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propiónico ($C_{14}H_{14}O_3$), es un derivado del ácido propiónico bicclico. [6] Es una sustancia blanca, inodora y cristalina con una masa molecular de $230.26 \text{ g.mol}^{-1}$. Tiene carácter mayoritariamente hidrófobo y altamente afín a compuestos orgánicos, al poseer un grupo de ácido carboxílico que se desprotona a pH 5 ($pK_a: 4.84 \pm 0.30$) [1] (gráfico 2), se encuentra en el ambiente en forma aniónica principalmente, permitiendo su conjugación con formas básicas presentes. [6, 14] En el mismo gráfico se muestra su diagrama de distribución de especies.

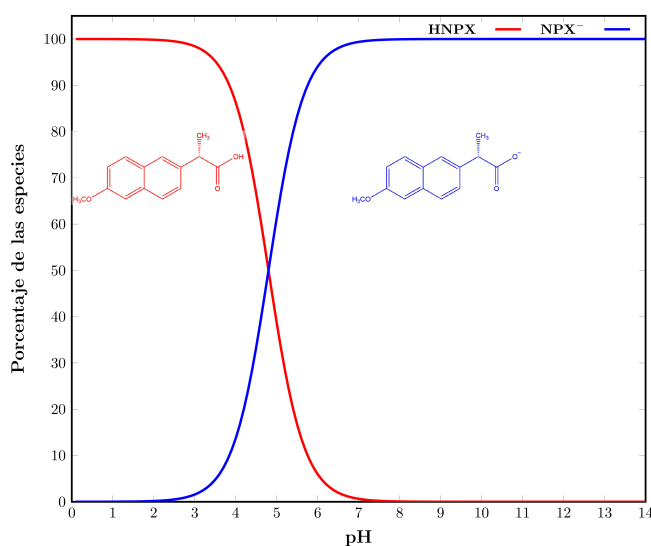


Gráfico 2. Diagrama de distribución de especies de NPX en función de pH.

3.1.2.2 Fosfato de sodio monobásico

Es un sólido en forma de cristales con color blanco, sin olor, con un peso molecular de $119.98 \text{ g.mol}^{-1}$, su densidad relativa es de 2.4, gravedad específica de 2360 kg.m^{-3} . La solubilidad del fosfato de sodio monobásico en agua es de 85 g.100 mL y su temperatura de descomposición es mayor de $170 \text{ }^\circ\text{C}$ [15]. En el gráfico 3 se muestra la estructura química y el diagrama de distribución de especies del ácido fosfórico, en el cual se utilizaron pK_{a1} de 2.12, pK_{a2} de 7.21 y pK_{a3} de 12.32. Éste posee tres protones disociables y uno en forma libre [16].

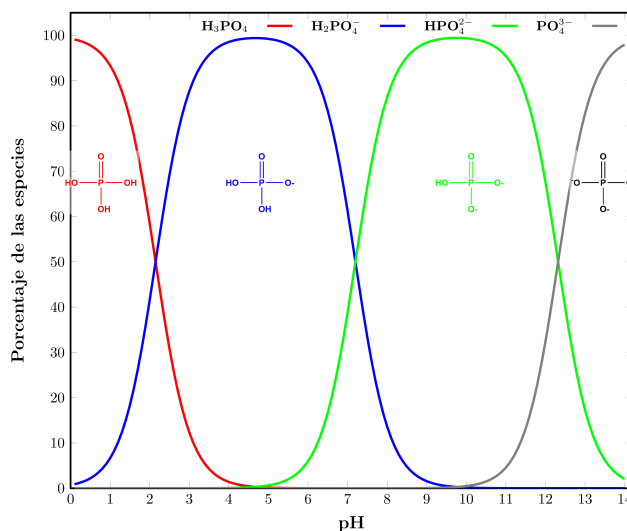


Gráfico 3. Diagrama de distribución de especies de fosfato de sodio monobásico en función de pH.

3.1.3 Fase Acuosa de Desextracción

3.1.3.1 Hidróxido de sodio

Es un sólido de peso molecular $40.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. En solución acuosa, el hidróxido de sodio es una base fuerte, se disuelve con gran facilidad en agua generando gran cantidad de calor y disociándose por completo en sus iones, reacciona con ácidos (como el ácido clorhídrico, también generando calor) [17]. Es soluble en disolventes orgánicos, como el metanol y etanol.

El hidróxido de sodio (figura 2) tiene un pH de 14 en una solución al 5%, este reacciona con los ácidos carboxílicos ya que presentan un pKa alrededor de 5 [13]. Como el naproxeno es un ácido débil, con un valor de pKa de 4.84 ± 0.30 [17] este reaccionará con el hidróxido de sodio formando la sal de naproxeno.

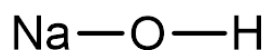


Figura 2. Estructura química de hidróxido de sodio.

3.2 Interacciones moleculares entre las fases del sistema

3.2.1 Interacción entre naproxeno y fosfato de sodio monobásico

Se propone el mecanismo de reacción entre el naproxeno y el fosfato de sodio monobásico (figura 3). En la reacción que ocurre entre ambas especies, el naproxeno actúa como ácido, debido a que el pKa de H_2PO_4^- es mayor al del naproxeno [18].

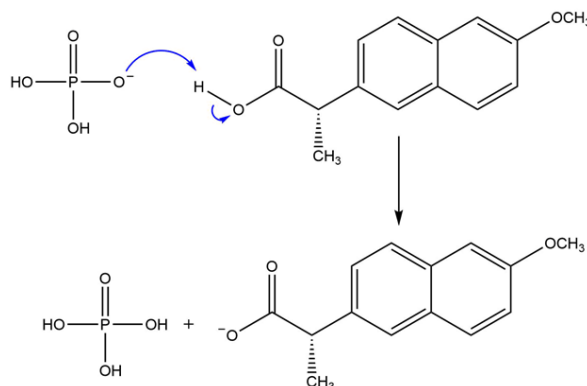


Figura 3. Interacción química entre naproxeno y fosfato de sodio monobásico.

3.2.2 Interacción entre naproxeno e hidróxido de sodio

La interacción de naproxeno e hidróxido de sodio se propone que sea mediante una reacción ácido-base, el mecanismo de reacción entre el naproxeno y el hidróxido de sodio se puede observar en la figura 4, obteniéndose una sal de ácido carboxílico altamente polar, afín a la fase acuosa [19].

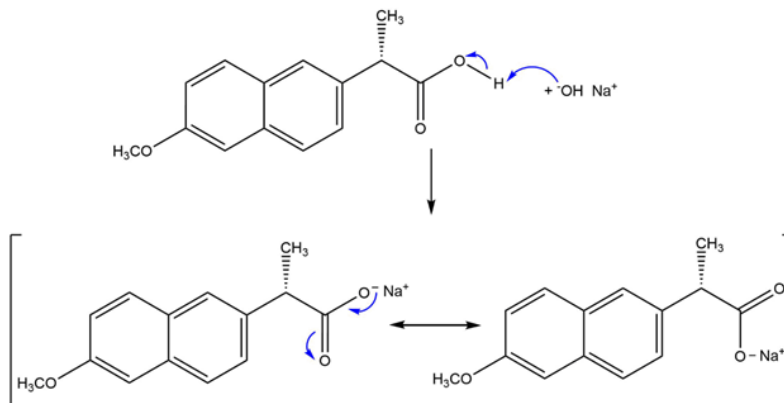


Figura 4. Interacción química entre naproxeno e hidróxido de sodio.

3.2.3 Interacción entre naproxeno y dodecano

Se propone que esta interacción se da cuando se forma un dímero entre dos moléculas de naproxeno en la forma ácida (HNPX), ya que es bien establecido que los ácidos carboxílicos forman dímeros cuando están en solventes apolares [13]. Este dímero se solvata por el dodecano por fuerzas de Van der Waals, estas fuerzas se dan principalmente entre los anillos aromáticos del HNPX y la cadena alifática del dodecano (figura 5), ya que se ha comprobado en otros estudios que el naproxeno interactúa con solventes apolares por medio de los anillos aromáticos a través de fuerzas de Van der Waals [20].

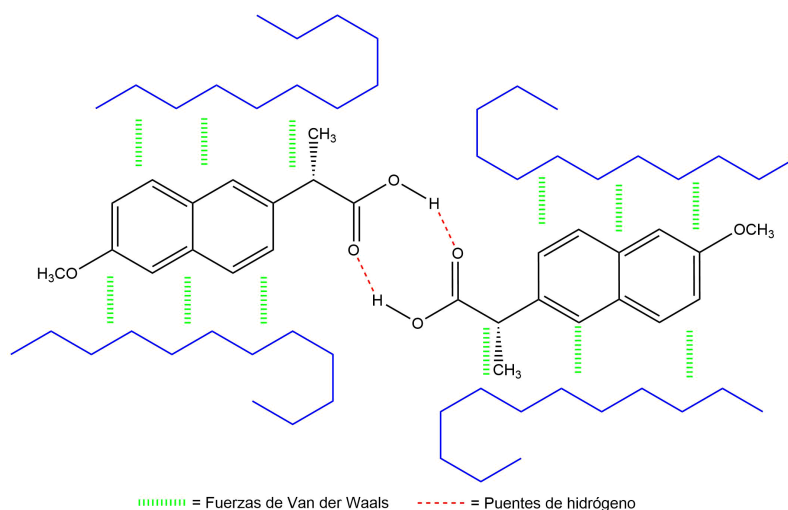


Figura 5. Interacción química por fuerzas de Van der Waals entre naproxeno y dodecano.

3.2.4 Interacción entre naproxeno y TOA

Como las especies predominantes a pH 5.5 son el naproxeno en su forma básica (NPX⁻) y la trioctilamina protonada (TOAH⁺) (ver gráficos 1 y 2), la interacción entre estas dos especies se propone que sea por la formación de un puente de hidrógeno entre el oxígeno con carga negativa del NPX⁻ y el hidrógeno unido directamente al nitrógeno del TOAH⁺, como se muestra en la figura 6.

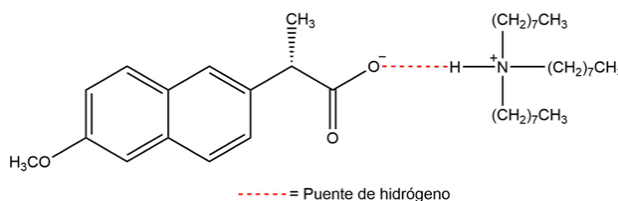


Figura 6. Interacción química por puentes de hidrógeno entre naproxeno y trioctilamina.

3.2.5 Interacción entre naproxeno/dodecano/TOA

Cuando el naproxeno se extrae con TOA en solventes apolares (dodecano), se da la formación de un complejo compuesto por dos moléculas de naproxeno y una de trioctilamina, este complejo al tener sus partes polares interactuando entre sí, deja al descubierto sus partes apolares para ser solvatadas por el dodecano. Esta solvatación se propone que sean por interacciones de Van der Waals entre la cadena lineal del dodecano y las partes apolares tanto del naproxeno como del TOA. Esta interacción se presenta en la figura 7.

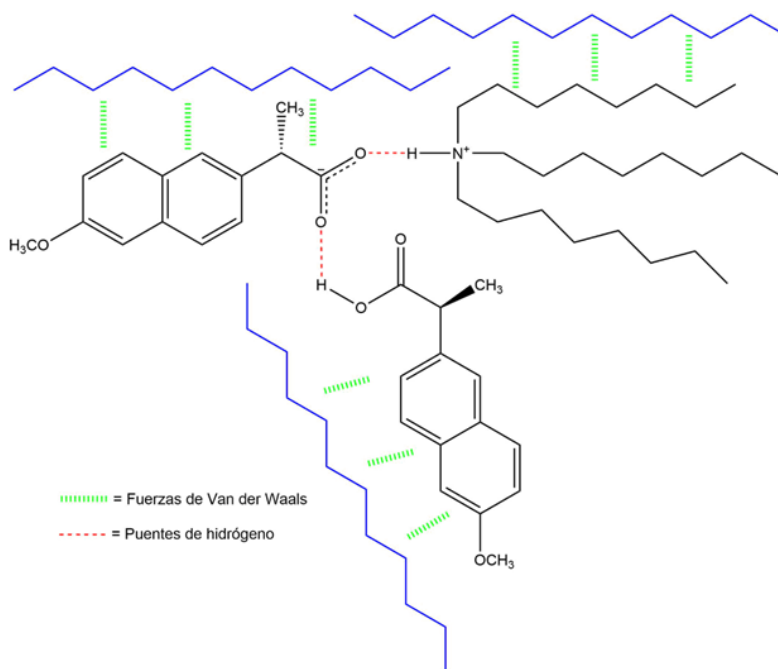


Figura 7. Interacción química entre moléculas de naproxeno, dodecano y trietilamina por fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno. Las moléculas de dodecano se representan en azul.

3.2.6 Interacción de naproxeno/dodecano/NaOH y naproxeno/dodecano/TOA/NaOH

Se propone una interacción en simultáneo, donde el HNPX es el núcleo de la misma, siendo ésta con el dodecano mediante fuerzas de Van der Waals y por otra parte se encuentra una interacción de carácter ácido-base por parte de la desprotonación del HNPX (siendo considerado un ácido débil) y el hidróxido de sodio una base fuerte, tal como se muestra en la figura 8. De esta forma hace completamente soluble al NPX, lo cual lo sitúa en la fase acuosa del sistema de ELL.

Por otro lado, se proponen interacciones ácido-base entre las especies, Dodecano-NPX⁻:TOAH⁺ y el hidróxido de sodio en la interfase fase orgánica/fase acuosa de desextracción (figura 9). Esta interacción ácido-base regenera la molécula de TOA hacia la fase orgánica y produce un ion carboxilato que se transfiere hacia la fase de desextracción, completando el proceso.

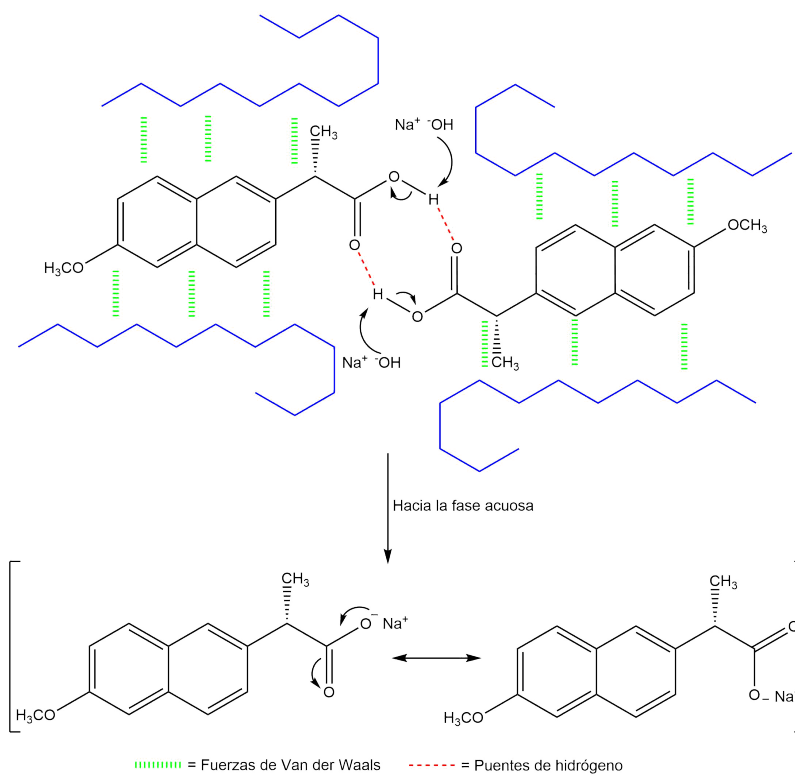


Figura 8. Interacción química entre moléculas de naproxeno, dodecano e hidróxido de sodio.

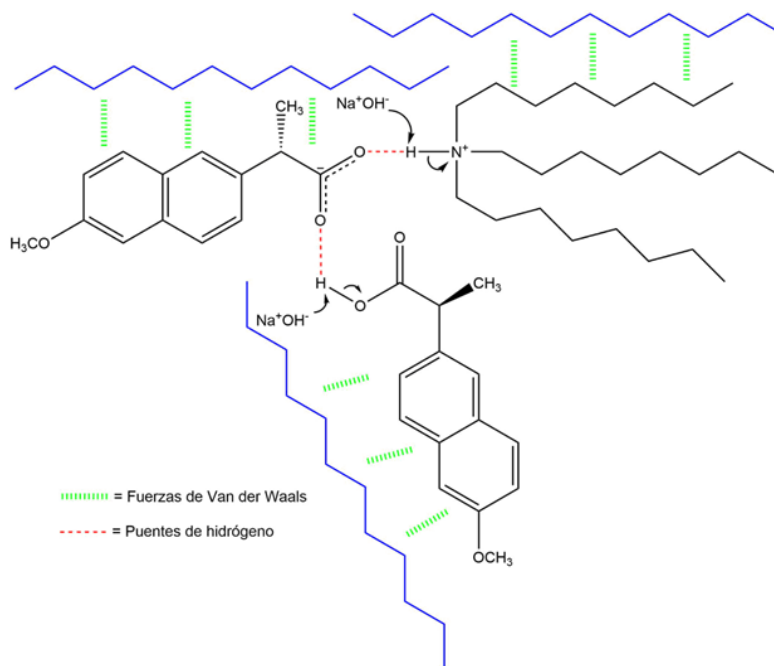


Figura 9. Interacción química entre moléculas de naproxeno, dodecano, TOA e hidróxido de sodio. La interacción se da por una reacción ácido base entre el hidróxido y TOAH⁺ y HNPX⁻.

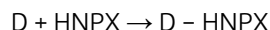
3.3 Mecanismo de transferencia de masa

3.3.1 Fase orgánica: dodecano

De acuerdo con resultados de ensayos previos se sabe que el sistema de ELL permite obtener porcentajes de extracción de naproxeno de hasta el 75% [21].

El comportamiento de extracción de naproxeno se puede explicar desde el comportamiento de las propiedades ácido-base, el diagrama de distribución de especies del naproxeno con base en su valor de pKa (4.84 ± 0.30) [6] permite una visualización de la forma ácida o básica del naproxeno dependientes del pH (gráfico 2), al tener un grupo ácido carboxílico que se desprotona fácilmente, puede existir en solución en dos formas: ácida y básica [6], representadas como HNPX y NPX^- , respectivamente.

Con lo anterior, se propone que el proceso de transferencia del naproxeno hacia la fase orgánica sea principalmente por la interacción de la forma ácida con el dodecano, así se extrae fácilmente a la fase orgánica obteniendo elevados porcentajes de extracción, debido a que se ve favorecida la disolución de la forma ácida del fármaco por solvatación en diluyentes no polares como el dodecano [22]. Este mecanismo de transferencia se debe principalmente por fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno (entre moléculas de HNPX), debido a la baja polaridad del dodecano [23]. Este proceso se representa de acuerdo a:



Donde:

D = dodecano.

HNPX = forma ácida, neutra del fármaco.

D - HNPX = especie solvatada en fase orgánica.

Con esta interacción se obtienen altos porcentajes de rendimiento, sin embargo, la transferencia no es completa cuando solamente se utiliza dodecano como extractante, ya que al pH de trabajo la forma básica es la especie predominante. En la figura 10, se muestra el proceso de transferencia del naproxeno desde la fase acuosa hacia la fase orgánica a través de la solvatación de las moléculas de HNPX por moléculas de dodecano por fuerzas de Van der Waals.

En el proceso de desextracción, como se mencionó anteriormente, el hidróxido de sodio interactúa con el HNPX por medio de una reacción ácido base, produciendo la forma NPX^- que se transfiere hacia la fase acuosa, completando de esta forma el proceso (figura 8). Finalmente, el proceso de transferencia del naproxeno desde la fase de alimentación hacia la fase orgánica, que corresponde al proceso de extracción, y el proceso de desextracción, en donde el fármaco se transfiere desde fase orgánica hacia la fase de desextracción, se muestran en la figura 11.

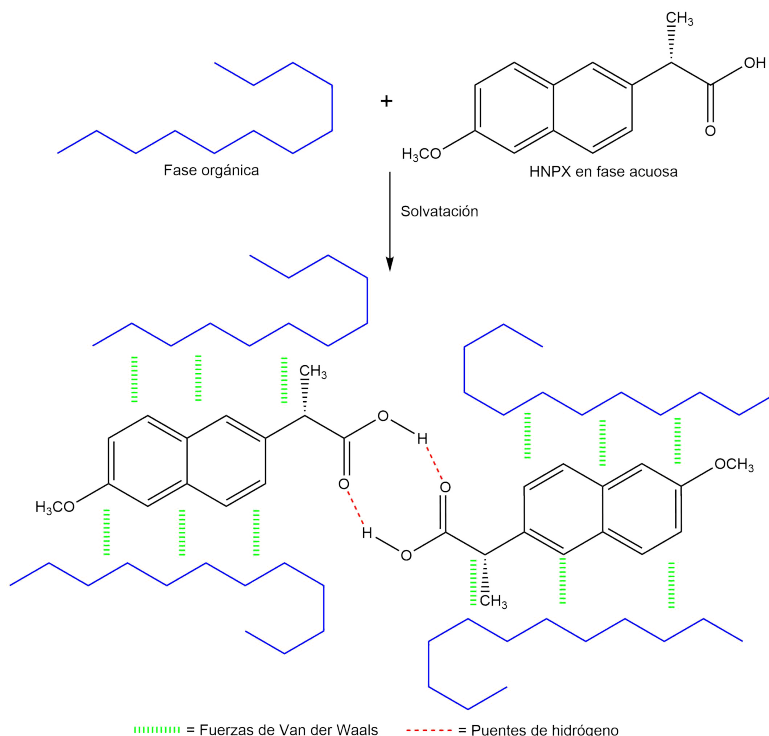


Figura 10. Mecanismos de transferencia de masa del naproxeno en su forma ácida hacia la fase orgánica. La transferencia se da por la solvatación del HNPX mediante fuerzas de Van der Waals.

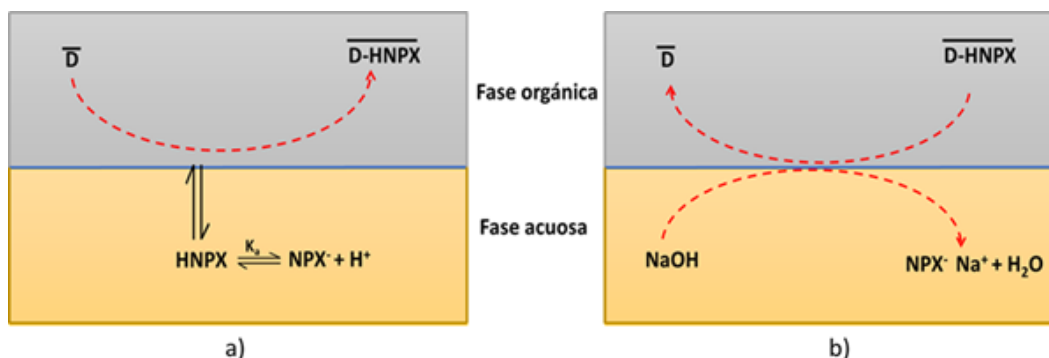


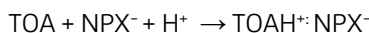
Figura 11. a) Esquema del mecanismo de transferencia del naproxeno desde la fase alimentación hacia la fase orgánica (dodecano), proceso de extracción. b) Esquema del mecanismo de transferencia de naproxeno desde la fase orgánica hacia la fase de desextracción (NaOH), proceso de desextracción.

3.3.2 Fase orgánica: dodecano + TOA

Estudios previos han demostrado que la influencia de TOA aumenta los porcentajes de extracción al incrementar la concentración de ésta, ya que se alcanzan porcentajes de extracción completa (100%) a concentraciones iguales o superiores al 5% m/V de TOA [21].

Debido al pH de trabajo (5.5) se espera tener un porcentaje elevado de extracción de la forma básica (en este valor de pH, NPX^- representa aproximadamente el 83% de la concentración analítica) por medio de la especie protonada TOAH^+ (a pH 5.5, TOAH^+ representa el 99.99%) (ver gráficos 1 y 2). Por lo mencionado anteriormente, se propone que la transferencia desde la fase acuosa de alimentación hacia la fase orgánica sea a través de un mecanismo de intercambio iónico [21].

Dicho mecanismo se representa como:



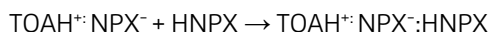
Donde:

TOA = trioctilamina

NPX⁻ = forma básica del fármaco.

TOAH⁺·NPX⁻ = especie solvatada en fase orgánica [complejo (1,1)].

De forma estructural, este mecanismo se representa en la figura 12. Sin embargo, según los elevados porcentajes de extracción, queda claro que hay otro mecanismo implicado para la extracción del naproxeno sin desprotonar. Se han realizado estudios acerca de sistemas de extracción de ácidos carboxílicos con aminas terciarias, donde se utilizan fases orgánicas inactivas (compuestos apolares, como el dodecano) y se ha comprobado que el complejo TOAH⁺·R-COOH se estabiliza con un segundo ácido carboxílico a través de enlaces por puente de hidrógeno [22]. Por lo tanto, este nuevo mecanismo explicaría la extracción completa del naproxeno hacia la fase orgánica al formar un complejo de la forma TOAH⁺·NPX⁻:HNPX, esta nueva interacción se representa como:



Donde:

TOAH⁺·NPX⁻:HNPX = complejo (2,1)

En la figura 12 se muestran estos dos procesos en forma estructural, con la formación de un complejo (2,1).

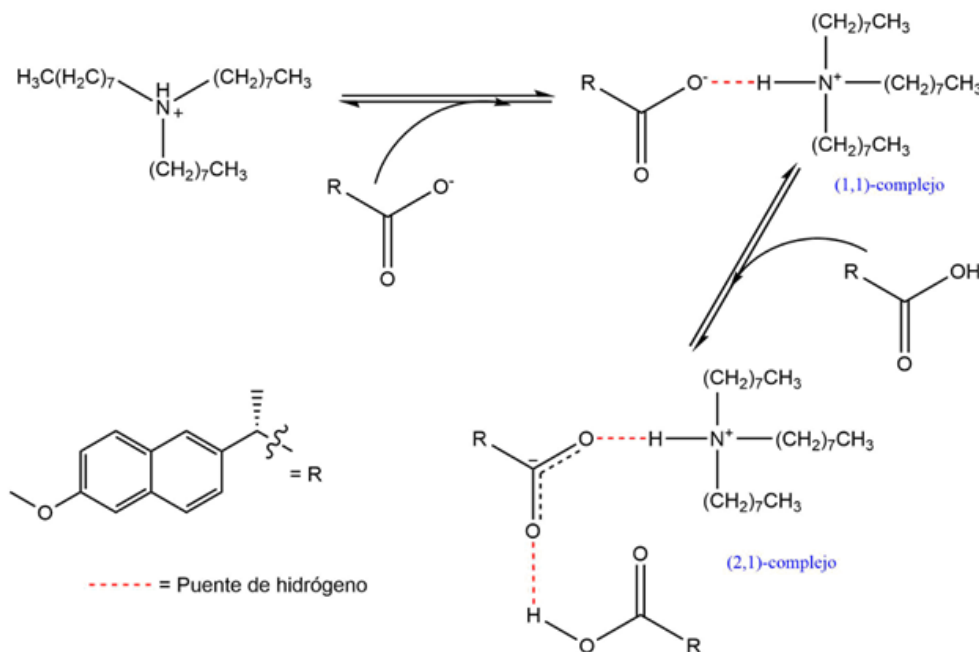


Figura 12. Mecanismo de transferencia del naproxeno desde la fase acuosa de alimentación hacia la fase orgánica, con la formación de un complejo (1,1) y (2,1).

Finalmente, en la figura 13 se muestra en forma esquemática, el proceso principal de transferencia de masa propuesto para las interacciones químicas (figuras 9 y 12), y que corresponden a los procesos de extracción y desextracción, respectivamente.

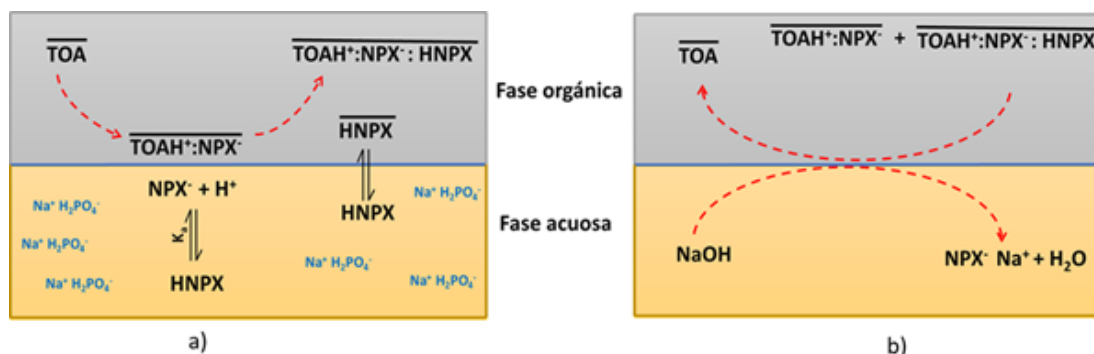


Figura 13. a) Esquema del mecanismo de transferencia del naproxeno desde la fase de alimentación hacia la fase orgánica (dodecano + TOA), proceso de extracción. b) Esquema del mecanismo de transferencia del naproxeno desde fase orgánica hacia fase de desextracción (NaOH), proceso de desextracción.

Conclusión

Derivado del análisis de los datos se puede concluir que el naproxeno se puede encontrar en dos formas diferentes, en forma ácida y en forma básica, y que el mecanismo de extracción está influenciado por múltiples variables. Lo anterior condujo a proponer interacciones del tipo: formación de puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals entre las especies dodecano, TOA y el naproxeno, de tal forma que fue posible proponer los mecanismos de transferencia de masa. Estos últimos facilitaron la comprensión de cómo el naproxeno interactúa con las especies en cada sistema de ELL y, de la misma forma cómo las especies involucradas en cada sistema modifican la extracción y desextracción del naproxeno. Cabe destacar que las interacciones en el sistema de ELL son influenciadas fuertemente por las especies presentes en el mismo, como las características ácido-base del naproxeno y del extractante. Por otra parte, el disolvente dodecano juega un papel importante en el mecanismo de transferencia de masa al solvatar las partes apolares de las especies, permitiendo así, el proceso de extracción y desextracción.

Así, dos mecanismos de transferencia de masa son propuestos: el primero, en donde se utiliza como fase orgánica dodecano puro, y en el cual se da la solvatación de las partes apolares del naproxeno por moléculas de dodecano y, el segundo, compuesto por dodecano + TOA, en donde la formación de complejos de la forma (1,1) y (2,1) favorece una extracción completa. Así mismo, debido a las reacciones ácido-base del hidróxido de sodio con ácidos orgánicos, el porcentaje de desextracción fue completa en ambos sistemas, indicando que el método desarrollado es altamente efectivo para recuperar naproxeno presente en soluciones acuosas.

Bibliografía/Referencias

- 1) Tejada, C., Quiñonez, E., & Peña M., (2014). Contaminantes Emergentes en Aguas: Metabolitos de Fármacos. Revista Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Militar Nueva Granada, 10, 177-182.
- 2) Razo-Lazcano, T. A., P. González-Muñoz, M., Stambouli, M., Pareau, D., Hernández-Perales, L., & Avila-Rodriguez, M. (2018). Chlorpheniramine recovery from aqueous solutions by emulsion liquid membranes using soy lecithin as carrier. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 536, 68-73. doi:10.1016/j.colsurfa.2017.07.050.
- 3) López I., Silva A., Salinas C., & Arévalo, A., (2019). Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects. Science of the Total Environment, 690, 1068-1088.
- 4) Prieto, J. M. (2007). Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? Cient Dent, 4(3), 203-212.
- 5) Castro-Pastrana, L. I., Baños-Medina, M. I., López-Luna, M. A., & Torres-García, B. L. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 46(3), 16-40.
- 6) Mlunguza, N. Y., Ncube, S., Nokwethemba Mahlambi, P., Chimuka, L., & Madikizela, L. M. (2019). Adsorbents and removal strategies of non-steroidal anti-inflammatory drugs from contaminated water bodies. Journal of Environmental Chemical Engineering, 7(3), 103142. doi: 10.1016/j.jece.2019.103142.
- 7) Castro I., Baños M., López M., & Torres, B. (2015). Ecofarmacovigilancia en México: perspectivas para su implementación. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 46(3), 16-26.
- 8) Shraim, A., Diab, A., Alshaimi, A., Niaz, E., Metwally, M., Amad, M., Sioud, S. & Dawoud, A. (2017). Analysis of some pharmaceuticals in municipal wastewater of Almadinah Almunawarah. Arabian Journal of Chemistry, 10(1), 719-729.

- 9) Anónimo. (s.f.). Dodecano. Recuperado 22 de junio del 2021, de <https://artsandculture.google.com/entity/m040526?hl=es>
- 10) Anónimo. (2021). Dodecano. Recuperado 22 de junio del 2021, de <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7890.html?rid=317a1c4a-9d6a-4b60-97aa-cb6942304361>
- 11) Anónimo. (2021). Dodecane. Recuperado 22 de junio del 2021, de <https://www.fishersci.es/store/msds?partNumber=10274620&productDescription=100ML+Dodecane%2C+99%25%2C+pure&countryCode=ES&language=es>
- 12) González, R. G. (2019). Análisis tecno-económico de tecnologías alternativas de purificación en el proceso de producción del ácido láctico. 20 junio 2021, de UG Sitio web: <http://repositorio.ugto.mx/bitstream/20.500.12059/1706/1/387938.pdf>
- 13) Wade, L. (2011). Química Orgánica. Vol 2. México: Pearson Educación.
- 14) Liu, L., Gao, H. (2012). Quantum Chemistry study of molecular structure and vibrational spectrum of naproxen. *Spectrochimica Acta Part A* 86 131-138. doi:10.1016/j.saa.2011.10.018
- 15) Merck. (2021) Sodio dihidrogenofosfato monohidrato SDS. Recuperado de https://www.merckmillipore.com/GT/es/product/msds/MDA_CHEM-104873?Origin=PDP
- 16) Anónimo. (2021). Fosfato monosustituido. Recuperado el 22 de junio 2021. <https://qaudofiles.wordpress.com/2010/04/reguladores-fisiologicos.pdf>
- 17) Sevelius, H., Runkel, R., Segre, E., & Bloomfield, S. (1980). Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects. *Br. J. clin. Pharmac.*, 10, 259-263.
- 18) Anónimo (2021) Ácido fosfórico. Recuperado el 27 junio 2021. <http://www.ehu.es/biomoleculas/buffers/buffer1.htm>.
- 19) Carey, F. A. (2006). Química orgánica. México: McGraw-Hill.
- 20) Filippa, M. A. Estela, I. & Gasull. (2014). Determinación experimental de la solubilidad del naproxeno en disolventes orgánicos y mezclas binarias acuosas, interacciones y parametros relacionados con el proceso de solvatación. *ELSEVIER*, 1, 1 de 11.
- 21) Rivera, D. (2018). Uso de membranas líquidas emulsionadas para la recuperación de naproxeno, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.
- 22) Tamada, J. A., & King, C. J. (1990). Extraction of carboxylic acids with amine extractants. 2. Chemical interactions and interpretation of data. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 29(7), 1327-1333. doi:10.1021/ie00103a036
- 23) Alva, R. (2003). Alcanos. Isomería y Punto de Ebullición. Recuperado de <http://investigacion.izt.uam.mx/alva/organica03.html>.