

DOI: <https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2025-64>

ADSORCIÓN DE NAPROXENO Y DICLOFENACO MEDIANTE HIDROGELES DE QUITOSANO: ANÁLISIS UTILIZANDO MODELACIÓN COMPUTACIONAL

Rojas Pabón Miguel Andrés

TecNM/Instituto Tecnológico de Aguascalientes
Aguascalientes, México
mianropabon@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9220-5412>

Rangel Vázquez Norma Aurea

TecNM/Instituto Tecnológico de Aguascalientes
Aguascalientes, México
norma.rv@aguascalientes.tecnm.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8371-0352>

RESUMEN

El presente estudio se centra en la aplicación de la química computacional para investigar la adsorción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), como el naproxeno y diclofenaco, los cuales son considerados como contaminantes emergentes en el agua. Se utiliza la mecánica cuántica mediante el método AM1(Austin Model 1) para estudiar las interacciones moleculares entre los AINE's y el hidrogel a base de quitosano/glutaraldehído. Se calcularon los mapas de potenciales electrostáticos para visualizar las regiones de carga positiva y negativa, y evaluar la distribución de las cargas eléctricas en las moléculas de los AINE's y en el material adsorbente. Además, se realizan análisis de propiedades QSAR (relaciones cuantitativas estructura actividad) para investigar la relación entre la estructura de los AINE's y su capacidad de adsorción en el quitosano entrecruzado, junto con el análisis vibracional FTIR (Espectro Infrarrojo con Transformada de Fourier). También se calculan propiedades energéticas, como la energía libre de Gibbs, el calor de formación y el momento dipolar, para evaluar la estabilidad y la fuerza de las interacciones intermoleculares presentes en las interacciones adsorbente-adsorbato.

Palabras clave: Adsorción, diclofenaco, hidrogeles, naproxeno

ABSTRACT

This study focuses on the application of computational chemistry to investigate the adsorption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as naproxen and diclofenac, which are considered emerging water pollutants. Quantum mechanics using the Austin Model 1 (AM1) method is used to study the molecular interactions between NSAIDs and the chitosan/glutaraldehyde-based hydrogel. Electrostatic potential maps are calculated to visualize positive and negative charge regions and evaluate the electrical charge distribution within the NSAID molecules and the adsorbent material. Furthermore, quantitative structure-activity relationship (QSAR) analyses are performed to investigate the relationship between the structure of NSAIDs and their adsorption capacity on cross-linked chitosan, along with Fourier Transform Infrared (FTIR) vibrational analysis. Energetic properties such as Gibbs free energy, heat of formation, and dipole moment are also calculated to evaluate the stability and strength of intermolecular interactions present in adsorbent-adsorbate interactions.

Keywords: Adsorption, diclofenac, hydrogels, naproxen.

1. INTRODUCCIÓN

La contaminación de agua por residuos de la industria farmacéutica ha despertado el interés de la comunidad científica debido a los posibles efectos nocivos que estos contaminantes causan en la salud humana y el medio ambiente (Veras et al., 2019). En la actualidad, las investigaciones científicas emplean métodos de química computacional para analizar sus procesos antes de proceder experimentalmente debido a que se pueden evitar pérdidas consideradas de dinero y tiempo. Es posible analizar procesos de adsorción de contaminantes e identificar la afinidad que existe con el material adsorbente, así como sus propiedades termodinámicas y realizar análisis vibracional FTIR empleando software como HyperChem o Gaussian (Jebali et al., 2015).

2. MARCO CONCEPTUAL

La industrialización representa un elemento esencial en el progreso económico de las naciones. Una alternativa para la remoción de estas sustancias es la adsorción que, a pesar de ser una técnica fácil de realizar puede presentar complicaciones durante la práctica o el desarrollo experimental, debido a la complejidad que ocasionan las sustancias a remover, principalmente compuestos farmacéuticos cuya estructura química son cadenas muy grandes (Maurya et al., 2022). Para solucionar este inconveniente es necesario utilizar un modelo confiable que permita predecir el desempeño general de la adsorción.

Debido a lo anterior, es necesario aplicar métodos para la eliminación de contaminantes del agua, una propuesta para ello es la aplicación del proceso de adsorción utilizando hidrogeles de quitosano entrecruzados con glutaraldehído. Este material representa una alternativa como agente complejante ecológico debido a su bajo costo, sus características intrínsecas (no tóxico y biodegradable), su hidrofiliidad, y sus propiedades químicas, por ejemplo, alta reactividad, propiedades de coagulación y biosorción, resultantes de la presencia de grupos hidroxilo reactivos y principalmente amina en las cadenas macromoleculares (Chopra & Kumar, 2020).

En la actualidad, el enfoque computacional permite un considerable ahorro de tiempo y recursos en comparación con los métodos experimentales tradicionales. La química computacional es utilizada para modelar los procesos de adsorción cuyo principal objetivo es la reducción de costos permitiendo predecir el comportamiento entre las sustancias involucradas y su afinidad (Gui et al., 2021). Se calculan propiedades termodinámicas como energía libre de Gibbs, momento dipolar y energía de unión que pueden describir de manera sencilla los procesos de adsorción

También, por medio de las propiedades de relación cuantitativa de estructura – actividad (QSAR), se proporciona información de la actividad biológica y fisicoquímica de las moléculas a partir de cálculos matemáticos (Khaled et al., 2022). Los resultados computacionales obtenidos de estas interacciones evidencian que estos métodos de simulación *in silico* producen modelos fiables en el campo de la química física (Thorpe & Riemann, 2022). La utilización de software HyperChem posibilita la obtención rápida y eficiente de predicciones acerca de las propiedades energéticas, QSAR, espectros vibracionales FTIR y mapas potenciales electrostáticos de los compuestos en estudio. Estas predicciones permiten evaluar de manera ágil la capacidad de adsorción de los compuestos en el material adsorbente, lo que contribuye a un entendimiento más profundo de las interacciones moleculares involucradas. Debido al análisis detallado de las interacciones moleculares que tienen lugar durante la adsorción es posible identificar las características estructurales más relevantes de dicho proceso. Esto, a su vez, permite el diseño y la optimización de compuestos con propiedades específicas, facilitando el desarrollo de moléculas con mayor capacidad de adsorción.

Por lo tanto, es posible calcular propiedades QSAR y termodinámicas con química computacional en el estudio de procesos de adsorción de antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco y naproxeno) utilizando como material adsorbente quitosano entrecruzado con glutaraldehído.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

A partir del software HyperChem profesional 8.0 se realizó el dibujo de cada estructura molecular. Inicialmente, fueron añadidos los átomos presentes en la molécula y en el menú Build, se seleccionó la opción add H & Model Build con el objetivo de completar los hidrógenos y organizar espacialmente cada molécula. En este estudio se utilizó la mecánica cuántica mediante el método semiempírico AM1 sin restricciones usando el algoritmo Polak-Ribiere, una convergencia límite de 0.01, iteraciones de 450 para los fármacos y 3015 para el quitosano, además de un nivel de convergencia de 0.1 kcal/(mol Å). En el menú de Compute, se seleccionó la opción QSAR Properties y se determinaron el área de superficie y volumen, además del coeficiente de partición (LogP). Para las propiedades termodinámicas en el menú de Compute, opción Properties y se calculó la energía libre de Gibbs, calor de formación y momento dipolar de cada molécula. El FTIR se obtuvo para cada molécula empleando Gaussian 09W por medio del programa GaussView 6.0, se dio clic en el menú Results, opción Vibrations.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Entre las propiedades energéticas de la adsorción diclofenaco-quitosano/GA se obtuvieron valores negativos de la energía libre de Gibbs y calor de formación demostrando que la interacción fue espontánea, estable y exotérmica. El incremento del momento dipolar fue atribuido a los grupos funcionales amino e hidroxilo del biopolímero quitosano/GA (Q/GA) lo que permitió una formación de enlaces de hidrógeno con el diclofenaco. Las propiedades QSAR indicaron un aumento en el volumen y área superficial durante la interacción lo que favorece y permite una mejor adsorción. El aumento del coeficiente de partición indicó que la interacción es más susceptible a ser soluble en compuestos polares como el agua. Se observó un valor elevado de polarizabilidad de la interacción comparado con los resultados individuales de las moléculas Q/GA y diclofenaco, demostrando que hubo mayores fuerzas intermoleculares durante la interacción, lo que permitió una mayor atracción entre las moléculas según su electronegatividad.

Tabla 1

Propiedades energéticas y QSAR de la adsorción de, (a) diclofenaco y (b) naproxeno en Q/GA.

Propiedades energéticas	Diclofenaco-Q/GA	Naproxeno-Q/GA
Energía libre de Gibbs (kcal/mol)	-586105	-572432
Calor de formación (kcal/mol)	-1683	-1721
Momento dipolar (D)	9.7	16.38
Propiedades QSAR	Diclofenaco-Q/GA	Naproxeno-Q/GA
Volumen ()	4018	3969
Área superficial ()	2027	2006
Log P	-14.34	-12.86
Polarizabilidad	160	156

Respecto a la interacción entre naproxeno y quitosano entrecruzado con glutaraldehído se observó una energía libre de Gibbs y calor de formación negativos, por lo tanto, la mezcla de las moléculas se llevó a cabo de manera espontánea, estable y exotérmica. El momento dipolar fue de 16.38 D, al compararlo con las demás interacciones de fármacos – Q/GA tuvo el valor más elevado, debido a la estructura del naproxeno donde existieron grupos éter y carboxilo. Además, este incremento permitió determinar que hubo un proceso de adsorción causado principalmente por puentes de hidrógeno. Entre las propiedades QSAR de la interacción se observó un alto volumen y área superficial, indicio de una buena atracción de las moléculas y, por lo tanto, el proceso de adsorción es favorable. El coeficiente de partición se mantuvo negativo, demostrando que las moléculas se pueden disolver en compuestos o solventes polares.

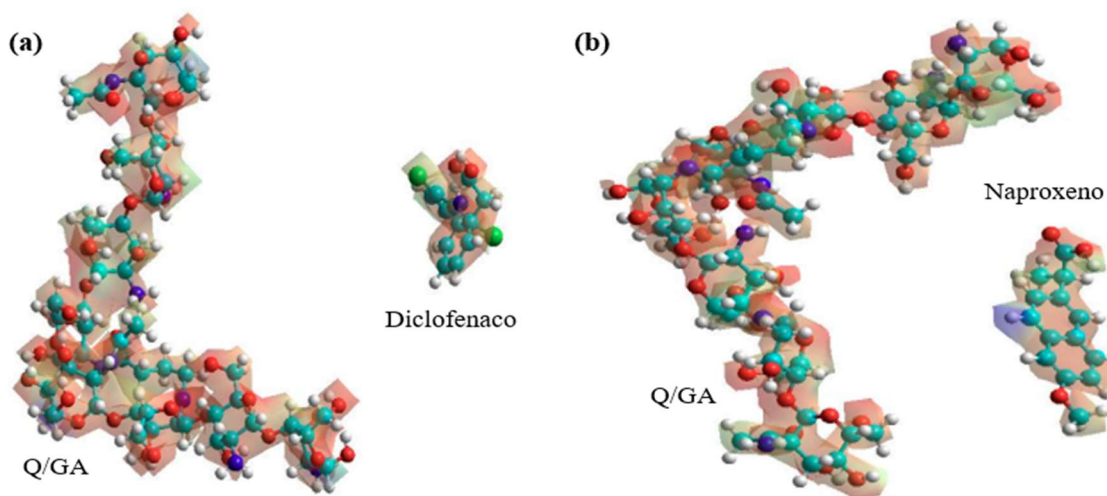
El coeficiente de partición del naproxeno de manera individual tuvo un valor positivo, indicando hidrofobia, pero al entrar en contacto con el Q/GA este tiene un comportamiento hidrofílico.

La molécula de diclofenaco presentó una baja densidad electrónica (ver figura 1a) propensa a ataques electrofílicos (zonas de color rojo) en los carbonos e hidrógenos del grupo aromático y los oxígenos del grupo carboxilo. Además, la carga neutra (zonas de color verde) fue observada en los átomos de cloro y la carga positiva (zonas de color azul) se encontró en los enlaces hidrógeno-carbono, los cuales son propensos a ataques nucleofílicos. El mapa potencial electrostático permitió predecir el posible sitio reactivo para la adsorción donde el grupo carboxilo de la molécula de diclofenaco puede formar puentes de hidrógeno con un grupo amino de la molécula de quitosano entrecruzado con glutaraldehído.

La figura 1b muestra que la molécula de Q/GA presenta alta densidad electrónica de forma general en los oxígenos y nitrógenos de las aminas (regiones de color rojo); estas zonas son susceptibles a tener ataques electrofílicos. De igual manera se mostró una zona ligeramente positiva en los hidrógenos externos (región de color azul) con la posibilidad de recibir ataques nucleofílicos. Para el naproxeno existe una zona cargada negativamente (región de color rojo) a lo largo de sus carbonos y oxígenos propensa a recibir ataques electrofílicos. En sus hidrógenos se encontraron cargas positivas (regiones de color azul) capaces de recibir ataques nucleofílicos. El puente de hidrógeno puede ser formado con el oxígeno de hibridación sp^2 del grupo carboxilo del naproxeno y un hidrógeno enlazado a un átomo de oxígeno del quitosano G/A.

Figura 1

Distribución electrónica de la adsorción de, (a) diclofenaco y (b) naproxeno en hidrogel de Q/GA.



La desaparición de la banda del grupo OH a 3424 cm^{-1} en el FTIR del diclofenaco indicó una posible adsorción entre el Q/GA y el fármaco. Respecto al diclofenaco, se detecta una vibración de estiramiento del grupo NH a 3211 cm^{-1} . Por último, se observa una vibración de estiramiento del grupo CO del Q/GA a 1317 cm^{-1} y de balanceo del OH del diclofenaco a 1305 cm^{-1} , lo que sugiere la posible adsorción y formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas. Respecto a la adsorción de naproxeno, las vibraciones de FTIR del Q/GA, se observan vibraciones de estiramiento para el grupo OH a 3504 , 3450 y 3418 cm^{-1} , mientras que el grupo funcional NH del Q/GA presentó una vibración de estiramiento a 3478 cm^{-1} . Estas vibraciones sugieren posibles interacciones entre los enlaces del grupo NH y OH del Q/GA y del grupo hidroxilo del naproxeno, respectivamente.

5. CONCLUSIONES

A través de métodos de química computacional se pueden predecir mecanismos de adsorción, así como la viabilidad de dichos procesos. En este caso, los colorantes podrían unirse a través de fuerzas electrostáticas, gracias a la presencia de grupos amino reactivos, así como de grupos hidroxilo. Con respecto a los resultados obtenidos, todos los sistemas de adsorción son espontáneos, estables y de naturaleza exotérmica, lo cual da pauta para la realización de los experimentos de adsorción.

AGRADECIMIENTOS

Al TecNM por el financiamiento otorgado para el desarrollo del proyecto 19315.24-P, de la Convocatoria 2024: PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, DESARROLLO TECNOLÓGICO E INNOVACIÓN.

REFERENCIAS

- Chopra, S., & Kumar, D. (2020). Ibuprofen as an emerging organic contaminant in environment, distribution and remediation. *Heliyon*, 6(6), e04087. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04087>
- Gui, B., Xu, X., Zhang, S., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., Su, L., & Zhao, Y. (2021). Prediction of organic compounds adsorbed by polyethylene and chlorinated polyethylene microplastics in freshwater using QSAR. *Environmental Research*, 197(February), 111001. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111001>
- Jebali, A., Behzadi, A., Rezapour, I., Jasemizad, T., Hekmatimoghaddam, S. H., Halvani, G. H., & Sedighi, N. (2015). Adsorption of humic acid by amine-modified nanocellulose: an experimental and simulation study. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 12(1), 45–52. <https://doi.org/10.1007/s13762-014-0659-z>
- Khaled, D. M., Elshakre, M. E., Noamaan, M. A., Butt, H., Abdel Fattah, M. M., & Gaber, D. A. (2022). A Computational QSAR, Molecular Docking and In Vitro Cytotoxicity Study of Novel Thiouracil-Based Drugs with Anticancer Activity against Human-DNA Topoisomerase II. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911799>
- Maurya, A. K., Nagamani, M., Kang, S. W., Yeom, J. T., Hong, J. K., Sung, H., Park, C. H., Uma Maheshwera Reddy, P., & Reddy, N. S. (2022). Development of artificial neural networks software for arsenic adsorption from an aqueous environment. *Environmental Research*, 203(April 2021), 111846. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111846>
- Thorpe, J., & Riemann, A. (2022). Combined DFT and Molecular Mechanics Modeling of the Adsorption of Semiconducting Molecules on an Ionic Substrate: PTCDA and CuPc on NaCl. *ACS Omega*, 7(5), 4095–4100. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05590>

Los autores del trabajo autorizan a la Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología (UNICYT) a publicar este resumen en extenso en las Actas del Congreso IDI-UNICYT 2025 en Acceso Abierto (Open Access) en formato digital (PDF) e integrarlos en diversas plataformas online bajo la licencia CC: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

La Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología y los miembros del Comité Organizador del Congreso IDI-UNICYT 2025 no son responsables del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en este artículo.