



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ingeniería
Ingeniería en Nanotecnología



Tesis para obtener el grado de Licenciatura:

Desarrollo y construcción de un sensor electroquímico con nanopartículas de ZnO para la cuantificación de naproxeno en agua.

Alumno:
Carlos Daniel Almanza Mozqueda

Director de tesis:
Dra. Arely Iraís Cárdenas Robles

Codirector:
Dr. Rufino Nava Mendoza



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ingeniería
Ingeniería en Nanotecnología



Tesis para obtener el grado de Licenciatura:

Desarrollo y construcción de un sensor electroquímico con nanopartículas de ZnO para la cuantificación de naproxeno en agua.

Alumno:

Carlos Daniel Almanza Mozqueda

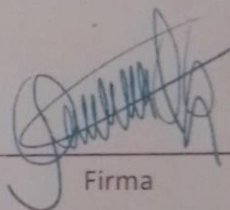
Director de tesis:

Dra. Arely Iraís Cárdenas Robles

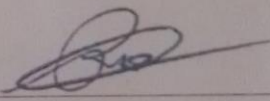
Codirector:

Dr. Rufino Nava Mendoza

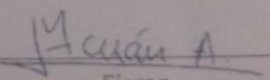
Dra. Arely Cárdenas Robles
Presidente


Firma


Dr. Rufino Nava Mendoza
Secretario


Firma

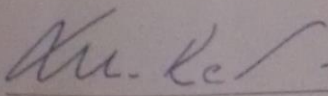
Dra. María de los Ángeles Cuán Hernández
Vocal


Firma

Dr. Víctor Pérez Moreno
Suplente


Firma

Dr. Miguel Ángel Rea López
Suplente


Firma

Facultad de Ingeniería

Tesis para obtener el grado de Licenciatura:

Desarrollo y construcción de un sensor electroquímico con nanopartículas de ZnO para la cuantificación de naproxeno en agua.

Alumno:

Carlos Daniel Almanza Mozqueda

Expediente:

235414

Director:

Dra. Arely Iraís Cárdenas Robles

Codirector:

Dr. Rufino Nava Mendoza

Sinodales:

Dra. María de los Ángeles Cuán Hernández

Dr. Víctor Pérez Moreno

Dr. Miguel Ángel Rea López

Línea de investigación:

Desarrollo de sensores electroquímicos a partir de nanomateriales

Tipo de investigación:

Aplicada

Lugar donde se realizó:

Universidad autónoma de Querétaro, Campus centro universitario y aeropuerto

Resumen

Se realizó la modificación de un electrodo de pasta de carbono, utilizando las nanopartículas de ZnO para la modificación de un electrodo de pasta de carbono para la detección de naproxeno, el cual se sabe que es un contaminante emergente de cuerpos de agua y perjudicial para el medio ambiente. La detección se realizó por amperometría de onda cuadrada y cronoamperometría utilizando un electrodo de Ag|AgCl|KCl como referencia y un alambre de Pt como electrodo auxiliar. Los electrodos de trabajo fueron modificaciones de electrodos con nafión y pasta de carbono con diferentes proporciones de nanopartículas de ZnO (5%, 10%, 20% 25%). Con los electrodos de trabajo modificados se obtuvieron dos a valores de potencial característicos de la oxidación del naproxeno a 0.86 y 1.14 V. A una proporción de 20% de nanopartículas de ZnO (EPC-20%) se obtuvo una mejora en el comportamiento analítico obteniendo un límite de detección (LD) de 4.49×10^{-6} M, límite de cuantificación (LC) de 7.93×10^{-5} M y rango lineal de 7.93×10^{-5} - 2.50×10^{-3} M al utilizar onda cuadrada y un LD de 4.10×10^{-6} M, LC de 1.46×10^{-5} M y rango lineal de 1.46×10^{-5} - 2.00×10^{-3} M al usar cronoamperometría. El electrodo no mostró cambios en la respuesta en presencia de diferentes proporciones de ácido cítrico (100), ácido ascórbico (2.8), maltosa (400) y glicina (750).

Summary

A carbon paste electrode modified with ZnO nanoparticles for the detection of naproxen was developed and studied, in order to be able to detect it in water effluents, since it is a harmful pollutant for the environment. Detection was performed by square wave amperometry and chronoamperometry using an Ag|AgCl|KCl reference electrode and a Pt wire as an auxiliary electrode. The nafion and carbon paste electrodes were modified by supporting ZnO nanoparticles in different proportions (5%, 10%, 20% 25%). With the modified working electrodes two potential values characteristics of the oxidation of naproxen at 0.86 and 1.14 V were obtained. At a proportion of 20% ZnO nanoparticles (EPC-20%) an improvement in analytical behavior was observed obtaining a detection limit (DL) of 4.49×10^{-6} M, quantification limit (QL) of 7.93×10^{-5} M and linear range of 7.93×10^{-5} - 2.50×10^{-3} M, by square wave and an DL of 4.10×10^{-6} M, QL of 1.46×10^{-5} M and linear range of 1.46×10^{-5} - 2.00×10^{-3} M, by chronoamperometry. The electrode showed no change in response in the presence of different ratios of citric acid (100), ascorbic acid (2.8), maltose (400) and glycine (750).

Índice General

Índice General.....	i
Índice de figuras.....	iv
Índice de Tablas.....	viii
1 Antecedentes.....	1
1.1 Compuestos farmacéuticos activos en agua.....	2
1.2 Naproxeno.....	4
1.3 Problemas de contaminación debido a la presencia de medicamentos en agua 6	
1.4 Toxicidad.....	8
1.5 Impacto en vida acuática.....	9
1.5.1 Efectos en la fauna.....	9
1.5.2 Efectos en la flora.....	10
1.6 Métodos convencionales de detección.....	11
1.7 Métodos de detección electroquímicos.....	12
1.7.1 Uso de electrodos para la cuantificación.....	12
1.7.2 Nanopartículas.....	13
1.8 Efectos del pH.....	14
2 Justificación.....	15
3 Descripción del problema.....	16
4 Hipótesis.....	17
5 Objetivos.....	18
5.1 Objetivo general.....	18
5.2 Objetivos específicos.....	18
6 Metodología.....	19

6.1	Síntesis de las NPs de ZnO	19
6.2	Caracterización de las nanopartículas	19
6.2.1	Difracción de Rayos-X (DRX) a ángulos convencionales.	19
6.2.2	Espectroscopía de Reflectancia Difusa (DRS) en el rango UV-vis....	19
6.2.3	Análisis Termogravimétrico (TGA).....	20
6.3	Electrodos de pasta de carbón.....	20
6.4	Preparación de los electrodos de tinta de carbono	21
6.5	Detección electroquímica	21
6.5.1	Detección voltamperométrica	21
6.5.2	Detección cronoamperométrica.....	21
6.6	Cuantificación de Naproxeno	22
6.7	Determinación de interferencias.....	22
6.8	Medición del área electroactiva.....	23
7	Resultados.....	24
7.1	Síntesis y caracterización de nanopartículas	24
7.1.1	Espectroscopia de difracción de rayos X.....	24
7.1.2	Espectroscopia UV-Vis	26
7.1.3	Análisis de TGA	27
7.2	Área electroactiva de los electrodos.....	28
7.3	Comportamiento electroquímico de naproxeno en electrodo de carbón vitreo 29	
7.3.1	Determinación voltamperométrica de naproxeno con el electrodo de Carbón vitreo	33
7.3.2	Comportamiento electroquímico de naproxeno en electrodo de pasta de carbón.....	35
7.3.3	Electrodos de pasta modificados con NP's.....	41

7.3.4	Electrodos de tinta de carbono.....	44
7.4	Análisis de parámetros analíticos.....	48
7.5	Análisis y caracterización del EPC-20%.....	49
7.5.1	Cronoamperometría.....	51
7.6	Reproducibilidad de la respuesta amperométrica del electrodo.....	56
7.7	Análisis de interferencias.....	57
7.7.1	Ácido ascórbico.....	57
7.7.2	Ácido cítrico.....	59
7.7.3	Maltosa.....	60
7.7.4	Glicina.....	61
7.8	Caracterización de la pasta de carbono.....	63
7.8.1	Análisis de XRD.....	63
7.8.2	Análisis de TGA.....	64
8	Conclusión.....	66
9	Referencias.....	68

Índice de figuras.

Ilustración 1: Las transformaciones del naproxeno producidas en organismos superiores.	5
Ilustración 2: Rutas de entrada de productos farmacéuticos en el ambiente.	7
Ilustración 3: Procedimiento de la preparación de los electrodos de pasta de carbono.	20
Ilustración 4: Fotografía de las nanopartículas de ZnO obtenidas.	24
Ilustración 5: Patrón de XRD de las nanopartículas de ZnO. ... ¡Error! Marcador no definido.	
Ilustración 6: Espectro de absorción de las nanopartículas de ZnO..... ¡Error! Marcador no definido.	
Ilustración 7: Análisis TGA de las nanopartículas de ZnO.	28
Ilustración 8: Voltamperogramas de onda cuadrada obtenido de una solución de 1.20×10^{-4} , 3.00×10^{-4} M de naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E de referencia Ag AgCl KCl, E. auxiliar alambre de Pt.	30
Ilustración 9: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno de 6.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.	31
Ilustración 10: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno obtenida con el electrodo de carbón vítreo para ambas señales, mostrando las concentraciones de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M.....	32
Ilustración 11: Voltamperogramas de onda cuadrada de una solución de naproxeno de concentración 2.00×10^{-5} , 6.00×10^{-5} , 1.20×10^{-4} , 2.00×10^{-4} , 2.30×10^{-4} , 4.50×10^{-4} y 1.41×10^{-3} M en solución buffer de fosfatos 1M pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar alambre de Pt.	34
Ilustración 12: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno con el electrodo de carbón vítreo utilizando la señal 1.....	35

Ilustración 13: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno de 1.41×10^{-3} M medido a 10, 20, 40, 60, 90 y 120 s de reposo en solución en la celda en buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. Cambio en la corriente obtenida en b) señal 1 y c) señal 2.....	36
Ilustración 14: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.....	37
Ilustración 15: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno obtenida con EPC para ambas señales, mostrando las concentraciones de 2.00×10^{-5} a 2.79×10^{-3} M.	37
Ilustración 16: Voltamperogramas de onda cuadrada de solución de naproxeno de concentración 2.00×10^{-5} , 6.00×10^{-5} , 1.20×10^{-4} , 2.00×10^{-4} , 2.30×10^{-4} , 4.50×10^{-4} y 1.41×10^{-3} M en solución buffer de fosfatos 1.0 M pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar alambre de Pt.....	39
Ilustración 17: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno con la primera señal usando el EPC.	40
Ilustración 18: Voltamperogramas de onda cuadrada de una solución de naproxeno 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% y EPC-25%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.	42
Ilustración 19: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: Tinta-G, Tinta-G-5%, Tinta-G-10%, Tinta-G-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.....	45
Ilustración 20: Voltamperogramas de onda cuadrada obtenidos de naproxeno 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: Tinta-G, Tinta-G-10%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.	47

Ilustración 21: Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.	50
Ilustración 22: Correlación entre la corriente y la concentración obtenida con el electrodo EPC-20% usando la señal 1.....	51
Ilustración 23: Voltamperogramas de cronoamperometría obtenidos de naproxeno 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.....	52
Ilustración 24: Relación obtenida entre la corriente y el tiempo ($t^{1/2}$) para las concentraciones de a) 2.00×10^{-5} y b) 1.41×10^{-3} M; c) y d) el rango lineal correspondiente obtenido.	53
Ilustración 25: Voltamperogramas de cronoamperometría obtenidos de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 2.79×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.....	54
Ilustración 26: Relación obtenida entre la corriente a 1.5 s y la concentración de naproxeno con el electrodo EPC-20% utilizando detección amperométrica.	55
Ilustración 27: a) Voltamperograma de onda cuadrada de una solución de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de ácido ascórbico: 0.1, 1, 2.8, 5.5 y 8 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de ácido ascórbico en la celda.	58
Ilustración 28: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de ácido cítrico: 1, 10, 100, 500 y 1000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag AgCl KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida diferentes concentraciones de ácido cítrico en la celda.	59

Ilustración 29: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de maltosa: 0.1, 1, 10, 100, 400, 700 y 1000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de maltosa en la celda. 60

Ilustración 30: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de glicina: 1, 10, 100, 225, 500, 750, 1000 y 2000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de glucosa en la celda..... 62

Ilustración 31: Patrón de XRD obtenido para a) la pasta de carbono con 20% ZnO-NPs usada en el electrodo EPC-20% y b) la pasta de carbono sin modificación. 64

Ilustración 32: Espectroscopía TGA obtenida de a) Pasta de carbono, b) Pasta de carbono con 20% ZnO NPs usada en el electrodo EPC-20%..... 65

Índice de Tablas

Tabla 1: Nombre y estructura molecular de algunos compuestos encontrados como contaminantes del agua.....	3
Tabla 2: Concentración final de naproxeno obtenida al agregar diferentes volúmenes de una solución de naproxeno en una celda con volumen de 10 mL de buffer de fosfatos 1M.....	22
Tabla 3: Valores referencia de absorción en UV-Vis de nanopartículas de ZnO...	27
Tabla 4: Área calculada de los electrodos.....	28
Tabla 5: Valores de potencial del pico de oxidación reportado en la bibliografía. .	30
Tabla 6: Límites y rango lineal obtenidos para la señal 1 y 2 con electrodo de carbón vítreo.....	33
Tabla 7: Límites y rango lineal obtenidos para la señal 1 y 2 con EPC.....	38
Tabla 8: Límites y rango lineal de los electrodos probados con la señal 1.....	40
Tabla 9: Valores obtenidos para el electrodo del carbón vítreo en investigaciones previas.....	41
Tabla 10: Intensidad de corriente obtenida con los electrodos EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% y EPC-25% con diferentes concentraciones de naproxeno.	43
Tabla 11: Límites obtenidos de los EPC modificados con la señal 1.....	43
Tabla 12: Error relativo obtenido con los electrodos de tinta.....	46
Tabla 13: Límites de detección y cuantificación los electrodos de tintas obtenidos con la señal 1 y la señal 2.	47
Tabla 14: Límites de detección y cuantificación, rango lineal obtenidos con los electrodos de trabajo.	48
Tabla 15: Valores de los límites y rango lineal obtenido del electrodo EPC-20% para ambos métodos.....	55
Tabla 16: Parámetros y valor t obtenido con método de onda cuadrada y cronoamperometría.	56
Tabla 17: Estudio de la interferencia del ácido ascórbico en la señal 1 del naproxeno.....	58

Tabla 18: Estudio de la interferencia del ácido cítrico en la señal 1 del naproxeno.	59
Tabla 19: Estudio de interferencia de la maltosa en la señal 1 del naproxeno.....	60
Tabla 20: Estudio de interferencia de la glicina en la señal 1 del naproxeno.	62
Tabla 21: Concentración donde se presenta interferencia en la detección de naproxeno.....	63

1 Antecedentes

Los productos farmacéuticos son sustancias químicas sintéticas o naturales para uso humano y veterinario. Estos productos contienen ingredientes activos diseñados para provocar efectos farmacológicos y beneficiar significativamente a la sociedad (OMS, 2017).

Sin embargo, los compuestos farmacéuticos han sido clasificados como contaminantes emergentes debido al gran número de ellos que entran en el medio ambiente, esto por el aumento de su consumo tanto por animales y humanos (Hlengwa & Mahlambi, 2020). Estos compuestos llegan al ambiente en concentraciones de $\mu\text{g/L}$ o ng/L (Jiménez-Bambague *et al.*, 2020).

Se ha encontrado que los productos farmacéuticos están presentes en efluentes de aguas residuales, agua potable, ríos y presas en varias partes del mundo (Hlengwa & Mahlambi, 2020). Los más comunes son ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno, también se pueden encontrar ofloxacino, paracetamol, ranitidina, ácido salicílico y testosterona, entre otros (López-Pacheco *et al.*, 2019).

A nivel mundial los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) se encuentran entre los medicamentos altamente consumidos por los seres humanos y por sus características farmacéuticas, analgésicas, acción antiinflamatoria y antipirética, podrían resultar perjudiciales, ya que con la exposición continua pueden tener efectos negativos sobre la vida acuática y la salud humana, incluso a niveles de traza (Ascar *et al.*, 2017). También estos medicamentos tienen efecto negativo sobre las especies en el medio ambiente con interrupción endocrina inducida, alteraciones de los parámetros inmunológicos y efectos genotóxicos (Hlengwa & Mahlambi, 2020).

El cuerpo humano es capaz de biotransformar un gran porcentaje de la dosis ingerida (Hlengwa & Mahlambi, 2020), el resto se excreta sin cambio a través de la orina, las heces o el sudor; estas excretas terminan, en las aguas residuales, llegando a las plantas de tratamiento. Por otro lado, al final del tratamiento, una

fracción de estos compuestos pueden conservarse en los biosólidos, residuos sólidos o semisólidos ricos en materia orgánica, microorganismos, minerales y compuestos químicos (Ascar *et al.*, 2017). Debido a que estos medicamentos son diseñados para no degradarse hasta que el efecto terapéutico sea liberado, estas características hacen que algunos puedan llegar al ambiente como el compuesto original o en forma de metabolitos (Jiménez-Bambague *et al.*, 2020; Wojcieszńska & Guzik, 2020).

Las plantas de tratamiento de aguas residuales eliminan solo parcialmente los medicamentos, debido a que no fueron diseñadas para tratar compuestos químicos complejos. Existen varias tecnologías que pueden tratar estos contaminantes, pero la mayoría de estas con llevan elevados costos de construcción, operación y mantenimiento. Por consecuencia, al final del tratamiento, una fracción de estos compuestos pueden conservarse en los biosólidos, residuos sólidos o semisólidos ricos en materia orgánica, microorganismos, minerales y compuestos químicos (Ascar *et al.*, 2017; Hlengwa & Mahlambi, 2020; Miceli M., 2018).

A causa de algunos de los factores mencionados anteriormente, es cada vez más común encontrar la presencia de estos compuestos en aguas residuales incluso después de su tratamiento; por ejemplo, desde que el naproxeno entró en el mercado en 1976, ha dado lugar a la aparición en aguas residuales alrededor del mundo (Wojcieszńska & Guzik, 2020).

1.1 Compuestos farmacéuticos activos en agua

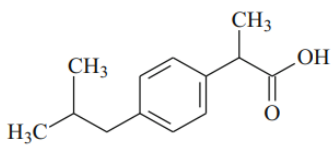
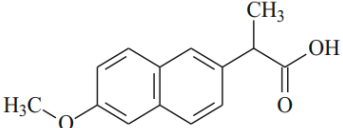
Hlengwa & Mahlambi reportaron que el ibuprofeno, la carbamazepina, el naproxeno y el diclofenaco se encontraban entre los 10 principales compuestos frecuentemente detectados en ambientes acuáticos de agua dulce en los continentes africano y europeo, además que el naproxeno se encontraba a concentraciones 171 veces superiores en los países africanos que en el continente europeo. Kanama *et al.* (2018), realizaron estudios sobre el río Umgeni en KwaZulu-Natal, Sudáfrica, y encontraron antibióticos, antipiréticos, antiepilépticos, residuos de fármacos antipsicóticos y cafeína.

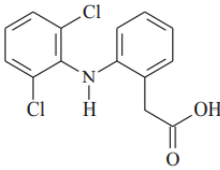
López-Roldán *et al.* (2010) reportaron concentraciones de aproximadamente 14ng/L hasta 8µg/L de compuestos farmacéuticos en la cuenca baja del río Llobregat, España, esta cuenca es fuente de agua potable para unos pocos millones de habitantes que viven en la zona.

El naproxeno, el ibuprofeno y el diclofenaco son ácidos orgánicos débiles que pertenecen al grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, sus estructuras se presentan en la Tabla 1 (Madikizela & Chimuka, 2017). Debido a la naturaleza polar del naproxeno, el ibuprofeno y el diclofenaco, escapan fácilmente del proceso de tratamiento de aguas residuales, contaminando así cuerpos de aguas residuales.

Mediante el método de extracción sólida y análisis de cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas, las eficiencias de eliminación notificadas para naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco se encuentran en los rangos de 73-100%, 55-100% y 9–98%, respectivamente en las plantas de tratamiento con un método de ozonización y adsorción centrado en eliminación de micro contaminantes (Madikizela & Chimuka, 2017; Kermia *et al.*, 2016).

Tabla 1: Nombre y estructura molecular de algunos compuestos encontrados como contaminantes del agua.

Nombre común	IUPAC	Estructura molecular
Ibuprofeno	α-metil-4-(2-metilpropil) benceno ácido acético	
Naproxeno	6-metoxi-α-metil-2-ácido acético de naftalina	

<p style="text-align: center;">Diclofenaco</p>	<p style="text-align: center;">2-[(2,6-diclorofenil) amino] benceno ácido acético</p>	
---	---	---

Fuente: (Madikizela & Chimuka, 2017).

La concentración de algunos fármacos que puede encontrarse en el ambiente, específicamente en el agua, varía en función de algunas de sus propiedades fisicoquímicas (solubilidad, constante de ionización K_a , biodegradabilidad), su consumo (frecuencia de administración, automedicación, cambio en la receta médica), procesos fisiológicos (porcentaje de excreción, características del paciente) y la eficiencia de remoción en las plantas de tratamiento (Correia & Marcano, 2015). Otro de los factores importantes es el desecho de los medicamentos caducos ya que la mayoría de la población desecha de manera inadecuada los medicamentos desechándolos en tiraderos comunes o al drenaje (Zuñiga-Lemus *et al.*, 2017), uno de los medicamentos más consumidos y comúnmente encontrados en el agua es el naproxeno.

1.2 Naproxeno

El naproxeno [6-metoxi-a-metil-2-ácido acético de naftalina] es un antiinflamatorio no esteroideo, y posee efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético; actuando mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina. Tiene un mejor efecto de tratamiento y menos efectos secundarios (Liu & Gao, 2012; Näslund *et al.*, 2020). Las ventajas del naproxeno son su rápida absorción y su larga duración de acción, que resultan de su larga vida media biológica (aproximadamente 13 h), y su capacidad para unirse fuertemente a las proteínas plasmáticas (Wojcieszynska & Guzik, 2020).

Se utiliza en el tratamiento de muchas enfermedades como artritis reumatoide, enfermedad articular degenerativa, gota aguda y dismenorrea primaria, por mencionar algunos (Santini *et al.*, 2006).

Otra ventaja es su difusión en el líquido sinovial. Es el medicamento preferido para el tratamiento en pacientes que tienen un alto riesgo cardiovascular debido a que, a diferencia del diclofenaco y otros fármacos, cuando se utiliza en dosis altas, plantea un menor riesgo vascular. Por ello es el medicamento antiinflamatorio más importante y el más vendido en los medicamentos sin receta y se ha estudiado y aplicado muy extensamente en la clínica, por lo que es un medicamento de uso frecuente (Liu & Gao, 2012; Näslund *et al.*, 2020).

En farmacias se venden aproximadamente entre 6 y 30 Kg por año en los estados de Pachuca, Hidalgo. (Rodríguez-Anaya *et al.*, 2015). En un hospital aproximadamente 125, 068 unidades de antiinflamatorios no esteroideos por año (Rodríguez Cabalé *et al.*, 2013). En el cuerpo, naproxeno se biotransforma en dos productos clave, 6-O-desmetilnaproxeno y el conjugado glucurónico del naproxeno. Como se observa en la

Ilustración 1 (Wojcieszzyńska & Guzik, 2020).

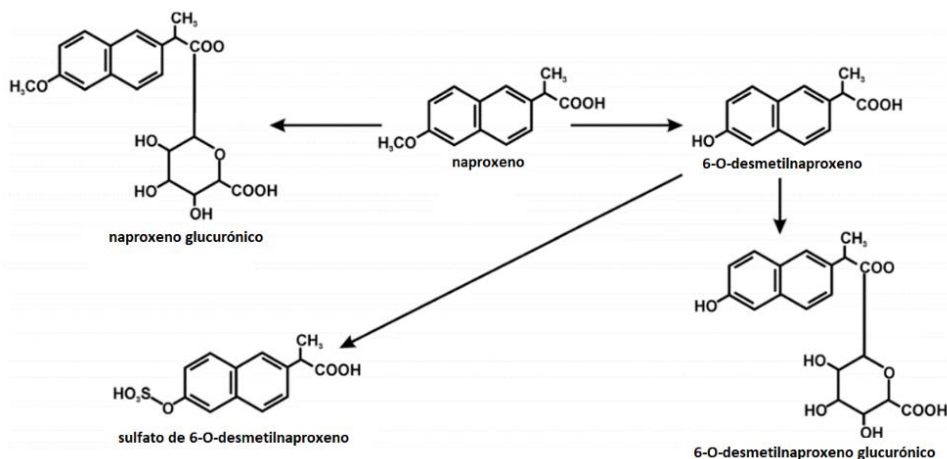


Ilustración 1: Las transformaciones del naproxeno producidas en organismos superiores. *Fuente: (Wojcieszynska & Guzik, 2020).*

Debido al aumento de la población además de su uso veterinario, el consumo de medicamentos como el naproxeno aumentó lo que ha provocado un incremento de su aparición en diferentes cuerpos de agua, desde las plantas de tratamiento, aguas residuales, hasta ríos y lagos o en aguas subterráneas. Debido a que este puede tener gran impacto ambiental es importante contar con sistemas que permitan el monitoreo de este tipo de compuestos.

1.3 Problemas de contaminación debido a la presencia de medicamentos en agua

A partir del año 2000 ha aumentado el número de reportes relacionados con la presencia de compuestos farmacéuticos a niveles de trazas en distintas matrices ambientales (Correia & Marcano, 2015). La evaluación tradicional de los riesgos en uso de medicamentos incluye los efectos adversos después de la ingesta o aplicación. Sin embargo, no se considera que después de su uso y la excreción, el medicamento y sus productos de degradación terminará en el ambiente.

La otra vía importante por la cual llegan productos farmacéuticos al ambiente es la descarga directa de medicamentos vencidos o sin uso, ya sea por el desagüe o en la basura común, alcanzando de esta forma las aguas residuales o los vertederos

municipales, respectivamente (Correia & Marcano, 2015), algunas de estas rutas se encuentran en la

Ilustración 2.

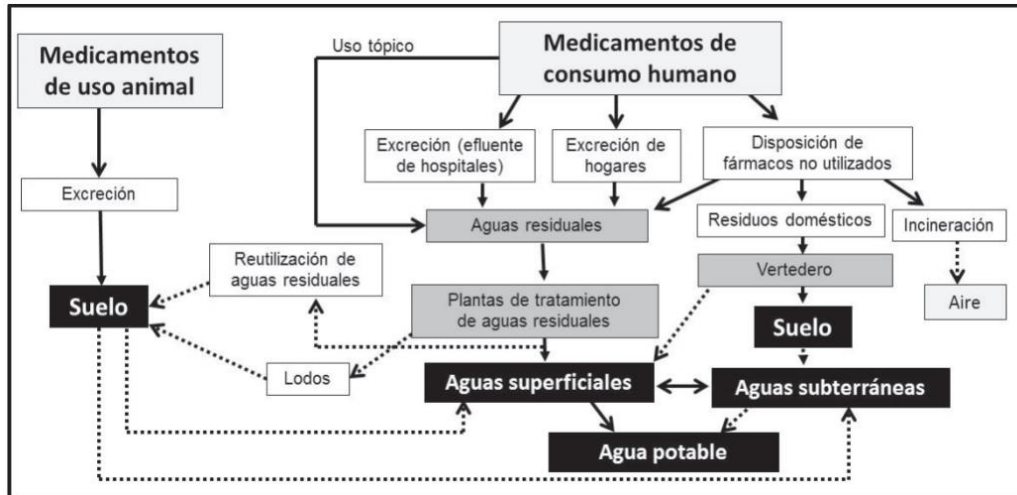


Ilustración 2: Rutas de entrada de productos farmacéuticos en el ambiente. *Fuente:* Correia & Marcano, 2015.

Las mismas propiedades de estos compuestos son responsables de su baja biodegradabilidad y de los efectos tóxicos potenciales en ecosistemas acuáticos y terrestres, lo cual ha ido en aumento por la continua introducción de los mismos en el ambiente, lo que conlleva a exposiciones a largo plazo y al aumento de la susceptibilidad a otros tóxicos (Jjemba, 2006).

Los compuestos farmacéuticos poseen algunas características en común:

- Muchos son persistentes, así como sus metabolitos y productos de transformación en el ambiente.
- Por sus efectos fisiológicos, características farmacológicas, analgésicos, acción antiinflamatoria y antipirética, el medio ambiente puede volverse más susceptible a sus impactos. El paracetamol y el naproxeno son hepatotóxicos, el Ibuprofeno, es un genotóxico (Rodríguez-Anaya et al., 2015).

- Aunque la concentración de los fármacos encontrados en el ambiente es baja, la combinación de ellos puede tener grandes efectos debido al mecanismo de acción sinérgica.
- Los compuestos farmacéuticos pueden producir efectos por la exposición continua durante el ciclo de vida de los organismos acuáticos a concentraciones sub-terapéuticas, incluso pueden bioacumularse y manifestarse en condiciones irreversibles que podrían llevar a la extinción de algunas poblaciones acuáticas.
- Estos compuestos han sido detectados a nivel mundial, no sólo en aguas residuales, sino también en aguas superficiales, aguas subterráneas, agua de mar y agua potable tratada (Correia & Marcano, 2015).

En comparación con otros tipos de contaminantes, cuyos riesgos están bien establecidos, la mayoría de los compuestos farmacéuticos están poco estudiados y para ellos no se han establecidos normativas relacionadas con niveles máximos permisibles que sirvan como criterios de calidad ambiental (Correia & Marcano, 2015). Por lo que es importante ampliar las investigaciones especialmente sobre técnicas de detección, transporte y transformación en el ambiente, toxicidad de los compuestos y sus metabolitos, así como valoración de riesgos ambientales.

1.4 Toxicidad

En las últimas décadas, ha habido una creciente preocupación por los productos farmacéuticos en el medio ambiente y los efectos que pueden tener en organismos no objetivo (Näslund *et al.*, 2020); ya que al estar presentes en las aguas superficiales, tienen el potencial de afectar a organismos acuáticos, incluyendo bacterias, hongos, algas, plantas y animales (Calma & Medina, 2020). Los productos farmacéuticos pueden ser peligrosos para los ecosistemas debido a la exposición crónica a bajas concentraciones (Brozinski *et al.*, 2011).

El medio ambiente se ve afectado por la presencia de naproxeno mediante dos fenómenos, la sorción y la degradación (Wojcieszynska & Guzik, 2020). El proceso de sorción depende estrictamente y es inversamente proporcional al pH. Debido a

que el naproxeno tiene un grupo de ácido carboxílico, el cual se desprotona a un pH de entre 5 y 8, formando una forma aniónica que puede conjugarse con las formas base en los ambientes acuáticos y del suelo. Por otro lado, las interacciones electrostáticas del naproxeno con la materia orgánica natural cargada negativamente y superficies minerales de arcilla son difíciles (Wojcieszynska & Guzik, 2020).

La degradación fotoquímica directa del naproxeno es posible (Vulava *et al.*, 2016). Mientras que, su degradación fotoquímica indirecta se produce cuando la materia orgánica disuelta absorbe la luz solar, produciendo especies reactivas de oxígeno, radicales hidroxilo o iones superóxidos y otras especies reactivas (Sokół *et al.*, 2017). Desafortunadamente, estos procesos conducen a la formación de productos que pueden ser más persistentes y tóxicos (Wojcieszynska & Guzik, 2020).

1.5 Impacto en vida acuática

La presencia de naproxeno puede afectar a los organismos que habitan los ecosistemas ya sea a través de su toxicidad para un organismo o mediante sus metabolitos. Los bioensayos sobre los fotoderivados de naproxeno en algas, rotíferos y micro crustáceos indicaron una mayor toxicidad que el compuesto principal (Wojcieszynska & Guzik, 2020; Calma & Medina, 2020).

Varios informes han mostrado los efectos toxicológicos del naproxeno en organismos acuáticos. (Calma & Medina, 2020). Estas concentraciones resultan en los efectos toxicológicos en los peces y otros organismos acuáticos debido a que son varias magnitudes superiores a las que se encuentran en el medio ambiente (Brozinski *et al.*, 2011).

Cuando las concentraciones de los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan en una mezcla, el compuesto individual no produce efecto observable, pero puede producirse un efecto combinado considerable incluso si se aplicaron sustancias en concentraciones inferiores (Wojcieszynska & Guzik, 2020).

1.5.1 Efectos en la fauna

Se ha demostrado que los peces silvestres que viven en agua de río y los peces expuestos a aguas residuales tratadas pueden acumular fármacos antiinflamatorios y antidepresivos en la sangre y en diversos tejidos (Brozinski *et al.*, 2011). El naproxeno puede acumularse en la bilis de los peces donde su concentración fue 1000 veces mayor que la detectada en muestras del lago (Wojcieszńska & Guzik, 2020). Puede afectar la histología renal y la expresión del gen hepático, e induce lesiones de mandíbula en los peces al igual que el diclofenaco (Näslund *et al.*, 2020).

El naproxeno puede causar una disminución en los niveles de hormona tiroidea en el pez cebra después de la exposición a naproxeno debido a una alteración en la transcripción del gen a lo largo del eje hipotalámico-hipófisis-tiroideo (Xu *et al.*, 2019; Wojcieszńska & Guzik, 2020). Así como afectar a la expresión del ARNm y causar efectos gastrointestinales y renales en el pez cebra (Ding *et al.*, 2017). Una baja concentración de naproxeno también puede inhibir el crecimiento de crustáceos después de 7 días de exposición (Li *et al.*, 2016).

1.5.2 Efectos en la flora

La mezcla de fármacos, incluyendo naproxeno, muestra toxicidad aguda en algunas algas en concentraciones de 72 - 626 mg/L (Calma & Medina, 2020). La inhibición del crecimiento aumentó junto con la concentración de naproxeno y disminuyó a medida que aumentaba la duración de la exposición (Wojcieszńska & Guzik, 2020).

El naproxeno, así como otros compuestos farmacéuticos, puede provocar cambios notables en diferentes plantas y animales en ecosistemas acuáticos aún en concentraciones relativamente bajas. Debido a que las plantas de tratamiento eliminan estos compuestos en porcentajes muy variados, es importante tener un mayor control acerca de las concentraciones en el agua potable. Al igual que el crecimiento exponencial de la población humana ha creado un aumento en la demanda de la limitada oferta de agua dulce de la Tierra. Debido a la variación en

estas concentraciones es importante contar con métodos de monitoreo que permitan cuantificar estos compuestos.

1.6 Métodos convencionales de detección

Se han utilizado varios métodos analíticos para la determinación de naproxeno en preparaciones farmacéuticas, incluyendo espectrofotometría UV-visible, espectrofluorimetría, fosforimetría a temperatura ambiente, voltametría, cromatografía líquida de alto rendimiento, electroforesis capilar, coulometría y valoración oscilométrica (Santini *et al.*, 2006). Sin embargo, la mayoría de estas técnicas son de gran consumo de tiempo, implican el uso de disolventes orgánicos o requieren instrumentos caros y sofisticados y por esta razón no son adecuadas para el análisis de rutina (Lenik, 2013).

La espectroscopia de masas combinada con la separación por gas o cromatografía líquida (GC/MS, LC/MS respectivamente) son los métodos más comúnmente utilizados para el análisis de residuos farmacéuticos. Entre ellos, la LC/MS es el método más popular para la determinación cuantitativa de antiinflamatorios no esteroideos en varias matrices, debido a su enfoque analítico potente y fiable para la cuantificación de metabolitos (Marsik *et al.*, 2017; Hlengwa & Mahlambi, 2020; Madikizela & Chimuka, 2017; Castro-Pastrana *et al.*, 2020).

La cromatografía de gases es una técnica de separación que tiene la cualidad de conseguir la separación de mezclas muy complejas, pero una vez separados, detectados y cuantificados, el único dato para la identificación de cada uno de ellos es el tiempo de retención de los correspondientes picos cromatográficos. Por otra parte, la espectrometría de masas puede identificar de manera casi inequívoca cualquier sustancia pura, pero normalmente no es capaz de identificar los componentes individuales de una mezcla (Gutiérrez *et al.*, 2002).

Para la combinación de ambas técnicas, la muestra se inyecta en el cromatógrafo de gases se separa en la columna cromatográfica obteniendo una separación de los componentes que pasan inmediatamente al espectrómetro de masas. Cada uno

de estos componentes se registra en forma de pico cromatográfico y se identifica mediante su respectivo espectro de masas. Sin embargo, en mezclas complejas no se tiene un componente mayoritario, el cromatograma obtenido presenta muchos picos, algunos muy próximos, lo que dificulta la identificación rápida y fiable del compuesto interesado, además de que son pruebas costosas (Gutiérrez et al., 2002; Museo Nacional de Ciencias Naturales, 2016).

1.7 Métodos de detección electroquímicos

Los componentes básicos de un sensor electroquímico son un electrodo de trabajo (o de detección), un contraelectrodo y, generalmente un electrodo de referencia. Son sensores que pueden indicar la presencia y cantidad de una especie de interés (el analito), en función de la respuesta electroquímica que el analito estimula en el sensor (Noël & Ahluwalia, 2016).

Permiten la detección de concentraciones en el rango de $\mu\text{g/L}$ a ng/L , pueden ser adaptados fácilmente al control automático y brindan análisis rápidos. En combinación con nanomateriales, se aumenta la sensibilidad debido a la gran superficie y mejora de sitios activos en comparación con los materiales a granel (Correia & Marcano, 2015; Escarpa & Lo, 2014).

1.7.1 Uso de electrodos para la cuantificación

Los métodos potenciométricos con electrodos selectivos de iones han demostrado ser eficaces para el ensayo de productos farmacéuticos, ya que estos sensores ofrecen las ventajas de diseño, construcción y manipulación simples, selectividad razonable, tiempo de respuesta rápido, aplicabilidad a soluciones de color y turbias y posible interconexión con sistemas automatizados e informatizados (Santini *et al.*, 2006).

Estos electrodos tienen diferentes construcciones: el electrodo con membrana líquida, basado en el uso de tetraheptilamonio naproxenato, el electrodo con tipo de membrana polimérica con metiltrioctilamonio naproxenato, el electrodo con membrana de grafito a base de mercurio (I) naproxenato, y electrodos basados en

otra sal de amonio cuaternario en formas de cloruro y bromuro con solución interna de napirote (Lenik, 2013).

Valsami *et al.* (1989) describieron la construcción de un electrodo NAP (ion naproxenato) selectivo del tipo de membrana líquida, basado en el uso de un par de iones naproxenato de tetraheptilamonio como intercambiador iónico. Este electrodo respondió a NAP (ion naproxenato) en el rango de 0.1 a 1×10^{-4} mol/L a un pH 9.0 (buffer de borato). El electrodo mostró un rápido tiempo de respuesta (5 s) y tuvo una vida útil operativa de 2 meses.

Lenik desarrolló un electrodo de membrana selectivo de iones basado en un complejo de par iónico de naproxeno con metiltrioctilamonio. Este electrodo mostró la respuesta para el NAP en el rango de concentración de 0.1 a 1×10^{-4} mol/L a pH (5.5 – 8.5). El sensor mostró un corto tiempo de respuesta (20 s) y tuvo una vida útil de 3 meses. La selectividad era buena en una serie de iones orgánicos e inorgánicos.

Lenik *et al.* (2008) prepararon electrodos de membrana naproxeno basados en diferentes plastificantes y las sales de amonio cuaternario (QASs, quaternary ammonium salts) bromuro de dimetildidecilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio o cloruro de tetraoctilamonio obteniendo límite de detección de 6×10^{-5} mol/L a un pH de 8.0, vida útil (2.5 meses) y selectividad en relación con aniones orgánicos e inorgánicos.

1.7.2 Nanopartículas

El uso de nanopartículas ha demostrado buenos resultados en el desarrollo de sensores para la detección de contaminantes ambientales acuáticos que incluyen metales pesados, metaloides y sustancias inorgánicas y orgánicas. La nanopartículas proporcionan una gran superficie específica y una gran actividad química que se puede controlar ajustando los regímenes de tamaño, forma y dispersión de las partículas (Jain *et al.*, 2020).

El óxido de zinc es un semiconductor adecuado para técnicas electroquímicas y ha demostrado ser eficaz en la degradación de los tintes y productos farmacéuticos. Sus propiedades incluyen gran estabilidad química, respeto al medio ambiente, bajo costo, altos coeficientes de adsorción, alta movilidad de electrones y características de comunicación de electrones. La incorporación de nanopartículas de ZnO aumentan la superficie del electrodo y permiten una mayor transferencia de electrones (Karaca *et al.*, 2016; Cerro-Lopez *et al.*, 2020).

Se han realizado estudios con nanotubos de carbono multipared con alta superficie fusionadas con nanopartículas de óxido de zinc para mejorar el rendimiento de la detección y estabilidad de los sensores (George *et al.*, 2018). Tashkhourian *et al.* (2014) desarrollaron un sensor electroquímico de naproxeno eficaz con un electrodo de pasta de carbono modificado con nanopartículas ZnO y nanotubos de carbono de multi pared en pH biológico, con un límite de detección de 2.3×10^{-7} M. Además de estudiar como otros factores afectan la respuesta analítica de los sensores.

1.8 Efectos del pH

Uno de los factores estudiados es el pH, en un estudio se analizó el efecto de tres diferentes valores de pH; pH ácido de 2, pH básico de 10 y pH neutro. El pH neutro dio mayores porcentajes de recuperación (79-120%), mientras que el pH básico y ácido dio recuperaciones más bajas. Las recuperaciones bajas a pH ácido podrían deberse a la protonación del átomo H en el grupo carboxílico de compuestos farmacéuticos (Hlengwa & Mahlambi, 2020). La razón de las respuestas bajas en pH básico podría ser que el pH es mayor que el valor pKa de los compuestos; por lo tanto, los compuestos se ionizan y existen en la forma aniónica que resulta en una mala adsorción (Hlengwa & Mahlambi, 2020).

2 Justificación

Los contaminantes emergentes se han convertido en un problema de contaminación cada vez más presente en diferentes cuerpos de agua. Entre los compuestos más comunes asociados a esta problemática se encuentran los fármacos. Diariamente se utilizan una gran cantidad de compuestos farmacéuticos, tanto para consumo humano como para uso veterinario, el naproxeno es uno de los más comunes. La presencia de estos compuestos en diferentes cuerpos de agua es un problema a nivel mundial, pues las plantas de tratamiento no están diseñadas para su eliminación completa. Su acumulación en el ambiente o en el agua potable para consumo humano, aunque sea en concentraciones relativamente pequeñas, pueden tener grandes impactos ambientales, así como algunos problemas a la salud humana.

Uno de los medicamentos más empleados y que generan problemas ambientales es el naproxeno. Por lo que es importante contar con métodos que permitan realizar una cuantificación y de esta forma tener un control de la concentración del naproxeno, obteniendo así, resultados confiables, de una forma fácil y rápida, comparada con los métodos convencionales. Por ello, se propone el desarrollo de un sensor electroquímico para la cuantificación de naproxeno en agua.

3 Descripción del problema

Una de las precauciones y alertas a nivel mundial es la contaminación del agua y su mala calidad, uno de los problemas es debido a la presencia de contaminantes emergentes. Volviéndose importante la identificación y cuantificación de contaminantes en cuerpos de agua; debido a las repercusiones ambientales y los problemas a la salud que se puedan causar. El naproxeno es uno de los contaminantes emergentes que se han encontrado con más frecuencia a nivel mundial, ya que las plantas de tratamiento no están diseñadas para la degradación de estos compuestos.

El monitoreo de estos compuestos permite tener información que facilite la toma de decisiones para su manejo. Una de las alternativas es el uso de sensores electroquímicos, los cuales tienen una gran eficiencia y un buen control para la cuantificación. Por lo que, son una alternativa para realizar análisis rápidos y confiables. Además, de que el uso de nanopartículas en los electrodos puede mejorar los límites de detección, así como una mejor selectividad al compuesto objetivo. Por ello en este trabajo se realizará un estudio para el desarrollo y construcción de un sensor electroquímico a partir de nanopartículas de óxido de zinc para la cuantificación de naproxeno.

4 Hipótesis

La incorporación de las nanopartículas de óxido de zinc en la pasta de carbono permitirá la conformación de un electrodo con buen desempeño analítico para la cuantificación de naproxeno en agua.

5 Objetivos

5.1 Objetivo general

Desarrollar de un sensor electroquímico con nanopartículas de óxido de zinc para la cuantificación de naproxeno mediante el estudio de diferentes proporciones de los componentes del electrodo de pasta de carbono y el estudio de su influencia en el desempeño analítico del sensor.

5.2 Objetivos específicos

- Aplicar la metodología experimental desarrollada por nuestro grupo de investigación para la preparación de las nanopartículas de óxido de zinc, mediante el método de precipitación del hidróxido de zinc.
- Determinar las propiedades estructurales, morfológicas, térmicas y electrónicas de las nanopartículas de óxido de zinc.
- Estudiar los componentes del sensor electroquímico y su efecto en la estabilidad mecánica.
- Identificar los parámetros fisicoquímicos que afectan el desempeño del sensor electroquímico.
- Determinar los parámetros analíticos del desempeño del sensor electroquímico.

6 Metodología

6.1 Síntesis de las NPs de ZnO

La preparación de las nanopartículas de ZnO se realizó por el método de precipitación del hidróxido de zinc, utilizando acetato de zinc dihidratado ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$, Aldrich, 98%) y una solución 0.1 M de NaOH (J.T. Baker, 99%) como agente precipitante.

Se disolvieron 2.2 g de acetato de zinc dihidratado en 50 mL de agua desionizada. Posteriormente, se adicionó lentamente a la solución anterior 50 mL de una solución de NaOH 0.1 M. Se recuperó por filtración el sólido precipitado y se lavó con agua destilada. Se secó el material a temperatura ambiente y finalmente, a 300°C durante 2 h.

6.2 Caracterización de las nanopartículas

En esta sección se describen las diferentes técnicas de caracterización que se utilizaron para determinar las propiedades estructurales, electrónicas, morfológicas, texturales y térmicas de las partículas de ZnO.

6.2.1 Difracción de Rayos-X (DRX) a ángulos convencionales.

Para determinar las fases cristalinas y el tamaño de cristalito de las nanopartículas de ZnO, se utilizó la DRX a ángulos convencionales. Los difractogramas se registraron en un difractómetro D8 Advance de la marca Bruker, utilizando radiación $\text{Cu K}\alpha$ y en el rango de 2θ de 10–80°.

6.2.2 Espectroscopía de Reflectancia Difusa (DRS) en el rango UV-vis

Los espectros de UV-Vis se realizaron en un equipo Cary 5000 de la marca Varian, en el rango de 200-800 nm de longitud de onda, para obtener información sobre los estados electrónicos del Zn en las partículas de ZnO.

6.2.3 Análisis Termogravimétrico (TGA).

El análisis termogravimétrico TGA/DTG para evaluar la estabilidad térmica del ZnO se realizó en un equipo Q500 TGA de TA Instruments, en un rango de temperatura de 25 °C a 800° C.

6.3 Electrodo de pasta de carbón

La preparación del electrodo de pasta de carbón (EPC) se basó en el trabajo reportado por Juárez Luna y colaboradores (Juárez-Luna *et al.*, 2019). Para la preparación de la pasta de carbono base (EPC) se mezclaron 173 mg de grafito y 13 µl de aceite de silicón; y se utilizaron diferentes proporciones de nanopartículas, 5% (EPC-5%), 10% (EPC-10%), 20% (EPC-20%) y 25% (EPC-25%). Además, se preparó un electrodo de grafeno (EPG) con 13 µl de aceite de silicón 173 mg de grafeno.

Cada pasta de carbono preparada se introdujo y compactó dentro de una jeringa con un diámetro interior de 1.45 mm. El contacto eléctrico se realizó con un alambre de cobre y este electrodo se utilizó como electrodo de trabajo.

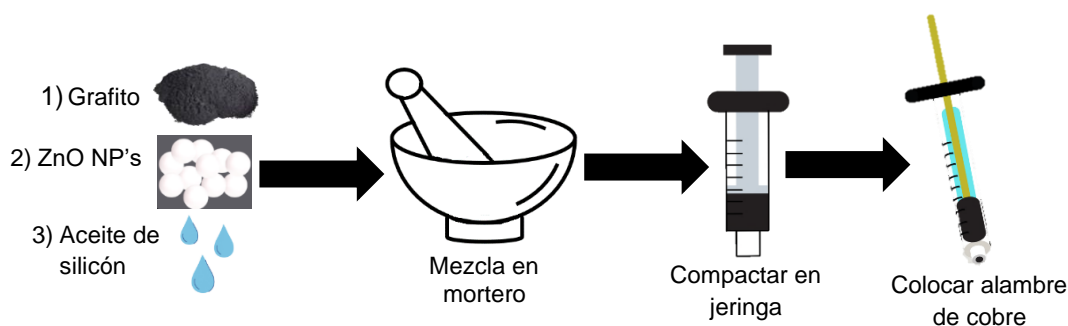


Ilustración 3: Procedimiento de la preparación de los electrodos de pasta de carbono.

6.4 Preparación de los electrodos de tinta de carbono

El electrodo de carbón vítreo fue modificado utilizando una tinta de carbón, la cual se preparó sonicando durante 15 minutos una mezcla de: 120 μL de etanol, 75 μL de nafión y 3.5 mg del sólido o mezcla de sólidos utilizados para modificar, como: grafeno (Tinta-G) o grafeno con nanopartículas en diferentes porcentajes (Tinta-G-5%, Tinta-G-10%, Tinta-G-20%). Una vez obtenida la tinta, se colocaron 2 μL sobre el electrodo de carbón vítreo previamente pulido y se dejó secar por 5 min. El electrodo se dejó en la celda 30 s antes de realizar cada prueba. El proceso de pulido del electrodo de carbón vítreo se realizó con polvo de diamante sobre un paño de tela y recibió tratamiento ultrasónico en agua destilada durante 5 minutos, dejándose secar 5 min.

6.5 Detección electroquímica

Los experimentos electroquímicos se llevaron a cabo en una celda electroquímica de tres electrodos, $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$ 3M como electrodo de referencia, alambre de platino como electrodo auxiliar y EPC, CV, EPC-5%, EPC-10%, EPC-20%, etc. como electrodos de trabajo según corresponda. Electrodo de carbón vítreo (CV) y los electrodos de tinta se dejaron en la celda durante 30 s antes de realizar cada prueba, los electrodos de pasta de carbón y sus modificaciones se dejaron en la celda durante 90 s antes de iniciar cada prueba.

6.5.1 Detección voltamperométrica

Para la detección electroquímica se realizaron voltamperogramas de onda cuadrada utilizando una ventana de potencial de 0.4 V a 1.4 V, frecuencia de 50Hz, paso de potencial de 0.002 V y amplitud de potencial de 0.025V.

6.5.2 Detección cronoamperométrica.

La medición para el método de cronoamperometría se realizó utilizando el potencial de la señal 1, usando un voltaje de 0.92 V vs $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$ 3M durante un tiempo de 6 s.

6.6 Cuantificación de Naproxeno

Se preparó una solución madre de Naproxeno 3.5×10^{-2} M en etanol, a partir de esta se realizaron adiciones estándar a una celda electroquímica que contenía 10 mL de la solución de buffer las concentraciones finales obtenidas a partir de adiciones se muestran en la Tabla 2: Concentración final de naproxeno obtenida al agregar. La solución Buffer de fosfato 1 M se preparó utilizando fosfato monobásico de sodio y fosfato dibásico a un pH de 7.

Tabla 2: Concentración final de naproxeno obtenida al agregar diferentes volúmenes de una solución de naproxeno en una celda con volumen de 10 mL de buffer de fosfatos 1M.

Concentración de naproxeno. [M]	Volumen de la solución madre utilizado. [μ L]
2.00×10^{-5}	5.7
6.00×10^{-5}	17
1.20×10^{-4}	35
2.00×10^{-4}	58
3.00×10^{-4}	87
4.50×10^{-4}	131
1.41×10^{-3}	418
2.80×10^{-3}	862
1.00×10^{-2}	3,319

6.7 Determinación de interferencias

La determinación de interferencias se realizó mediante el uso de soluciones madre de ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$), maltosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$), ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) y glicina ($C_2H_5NO_2$) de concentración 1.0 y 0.01 M; de estas se realizaron adiciones estándar a una celda electroquímica que contenía una concentración de 1.00×10^{-4} M de naproxeno en 10 mL de buffer de fosfatos 1.0 M.

Los interferentes se agregaron en proporciones 0.1, 1, 10, 100 y 1000 en relación con la concentración de naproxeno. Posteriormente se agregaron en proporciones intermedias a estos valores de acuerdo con el comportamiento individual de cada uno de los interferentes evaluados, las cuales fueron 2.8, 5.5, 8, 250, 400, 500, 700, 750, 2000 en relación con la concentración de naproxeno. Las pruebas se realizaron utilizando voltamperometría de onda cuadrada bajo las mismas condiciones que para el análisis electroquímico de los electrodos.

6.8 Medición del área electroactiva

Para determinar el área electroactiva de los electrodos utilizados, se realizó voltamperometría cíclica en una solución de ferrocianuro de potasio ($K_3[Fe(CN)_6]$) 0.1 M en cloruro de potasio (KCl) 0.1 M. Como electrodos de trabajo se utilizaron los electrodos de carbón vitreo y de pasta de carbón (EPC, EPC-10%, EPC-20). La ventana de potencial fue de 0.6 V a -0.2 V con una velocidad de barrido de 100mV/s. Se utilizó el pico de reducción para calcular el área electroactiva utilizando la ecuación de Randle-Sevcik.

$$I_p = Kn^{3/2}AD^{1/2}C^b v^{1/2} \quad (1)$$

Donde I_p , es la corriente de pico obtenida; la constante $K = 2.72 \times 10^5$; n es el número de moles de electrones transferidos por mol de especies electroactivas; A es el área del electrodo en cm^2 ; D es el coeficiente de difusión en cm^2/s ; C^b es la concentración de la solución en mol/L; y v es la velocidad de barrido en volts/s.

7 Resultados

7.1 Síntesis y caracterización de nanopartículas

Las nanopartículas sintetizadas por precipitación de hidróxido de zinc presentaron un aspecto de polvo fino de color blanco, como se puede observar en la **Ilustración 4**. Para obtener más información respecto al tamaño, estructura cristalina y morfología obtenida de estas nanopartículas, se realizaron caracterizaciones utilizando los métodos reportados en las siguientes secciones.

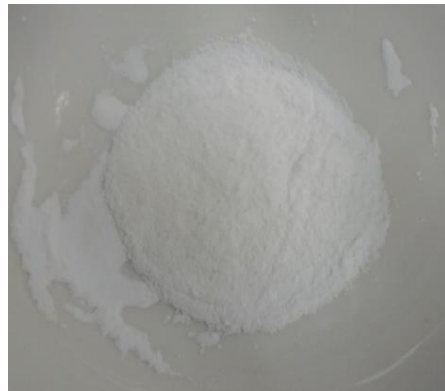


Ilustración 4: Fotografía de las nanopartículas de ZnO obtenidas.

7.1.1 Difracción de rayos-X

Las nanopartículas de ZnO fueron caracterizadas por difracción de rayos-X (XRD) mediante el uso de radiación Cu-K α ($\lambda = 0,15418$ nm). El difractograma obtenido se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, el cual muestra 3 reflexiones de gran intensidad a 2θ en 31.8° , 34.45° y 36.28° asociados a los planos cristalinos (1 0 0), (0 0 2), (1 0 1) respectivamente, y otros en 47.6° , 56.66° , 59.68° , 62.92° , 66.46° , 68.06° , 69.19° , los cuales son característicos de la fase hexagonal del ZnO con alta cristalinidad, wurtzita (Al-saadi et al., 2014; Faisal et al., 2021; Talam et al., 2012). Debido a la alta intensidad del pico correspondiente al plano (2 0 0) se puede mencionar que los cristales de ZnO tuvieron un crecimiento

preferencial (una orientación cristalina). El espectro obtenido fue comparado con el PDF #36-1451 (Al-saadi et al., 2014; Khoshhesab et al., 2011).

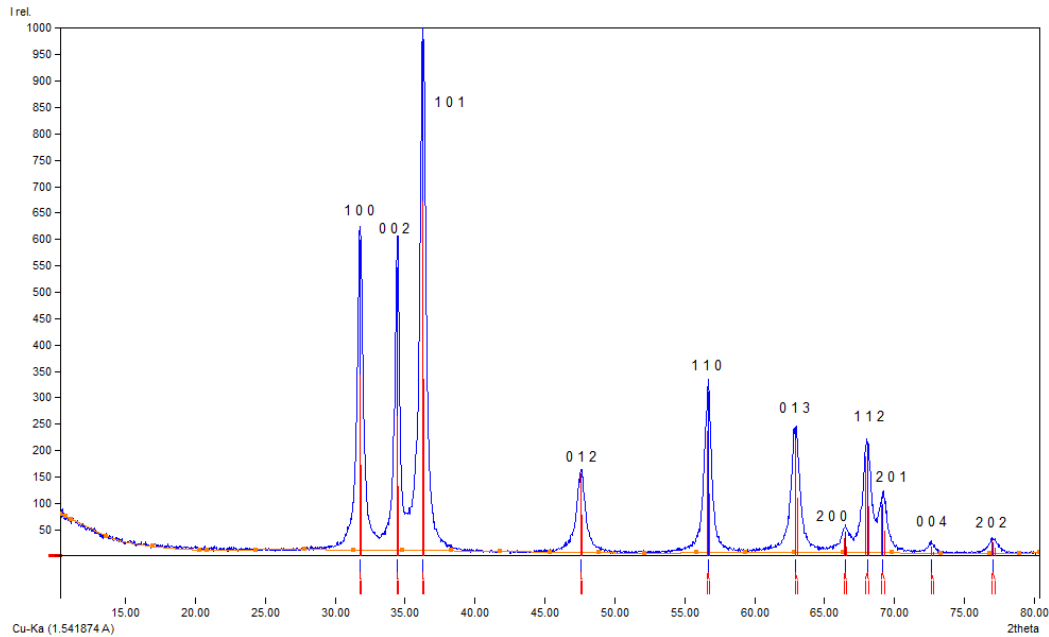


Ilustración 5: Patrón de XRD de las nanopartículas de ZnO.

El diámetro de las nanopartículas de ZnO se calculó utilizando la ecuación de Debye-Scherrer.

$$d = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (2)$$

Donde K es el coeficiente de forma para el punto de red recíproca (0.9); λ es la longitud de onda de los rayos-X (1.5418 Å); θ es el ángulo de difracción de Bragg; β es el ancho de la mitad de la intensidad máxima (full width at half-maximum, FWHM), correspondiente al plano (1 0 1) localizado en la posición 36.28° (Al-saadi et al., 2014; Faisal et al., 2021; Talam et al., 2012). El tamaño promedio de las nanopartículas obtenido fue de 39.18 nm. Ya que todos los picos son característicos del ZnO, se concluyó que no hay impurezas en las nanopartículas sintetizadas.

7.1.2 Espectroscopia UV-Vis

En la Ilustración 6 se exhibe el espectro de UV-vis de las nanopartículas de ZnO obtenidas en este estudio. Las nanopartículas obtenidas mostraron una banda de absorción muy intensa en aproximadamente 350nm. De acuerdo con los resultados reportados en la literatura (Talam et al., 2012; Shamhari et al., 2018; y Kayani et al., 2015), esta banda es característica del catión de Zn^{2+} en interacción con el anión óxido O^{2-} , que corresponde al compuesto ZnO.

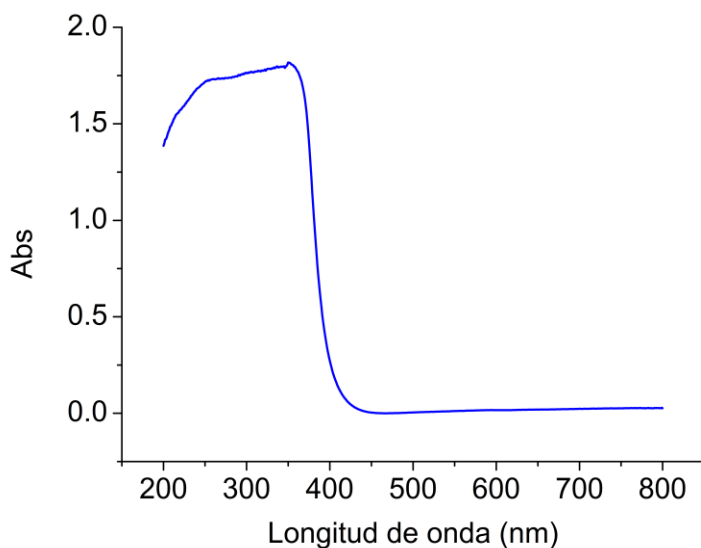


Ilustración 6: Espectro de absorción de las nanopartículas de ZnO.

Algunos resultados similares de la banda de absorción de las NP's de ZnO se obtuvieron en investigaciones anteriores como se muestra en la **Tabla 13**, los cuales al comprar con el valor obtenido confirman la presencia de nanopartículas de ZnO ya que se obtuvo una absorción similar.

Tabla 3: Valores referencia de absorción en UV-Vis de nanopartículas de ZnO.

Método de síntesis	Absorción de UV-Vis (nm)	Medición	Referencia
Precipitación	355	NP's dispersas en agua. Rango 220 – 570 nm	Talam <i>et al.</i> , 2012
Solvotermal	357	NP's dispersas en agua. Rango 200 – 500 nm	Shamhari <i>et al.</i> , 2018
Sol-Gel	358	Rango 200 – 900 nm	Kayani <i>et al.</i> , 2015

7.1.3 Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis de TGA se llevó a cabo en un intervalo de 25 a 800°C. El termograma obtenido se presenta en Ilustración 5, donde se puede observar una primera pérdida de peso antes de los 100°C, de aproximadamente un 1% en peso. Esta pérdida de peso se presenta de manera gradual al aumentar la temperatura, la cual es debido a la pérdida de agua (moléculas de agua fisorbidas en la muestra). Posteriormente, se observa una ligera pérdida de peso (aprox. 1.0 %), que se puede atribuir a la deshidroxilación de la muestra y finalmente, se observa una pérdida de peso aproximadamente en los 300°C, que se asigna a la obtención del ZnO en su fase cristaliza wurtzita. Algunos resultados similares son reportados por Faisal et al., 2021 y Rami et al., 2020, donde muestran una curva similar a la obtenida, además de una pérdida de peso asociada a la eliminación de agua y otros solventes utilizados como el etanol.

Una vez caracterizado el material se utilizó para la cuantificación de naproxeno, al ser utilizado para modificar electrodos de pasta de carbón y carbón vítreo.

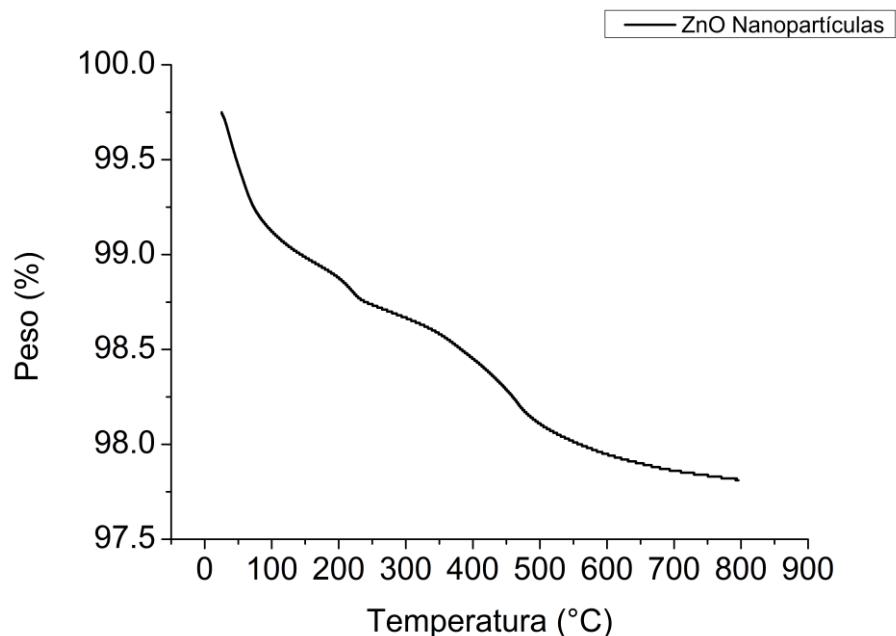


Ilustración 5: Análisis termogravimétrico (TGA) de las nanopartículas de ZnO.

7.2 Área electroactiva de los electrodos

Antes de comenzar con el estudio analítico de los electrodos se calculó el área electroactiva mediante el uso de voltamperometría cíclica y una solución de ferrocianuro de potasio, el área obtenida para cada uno de los electrodos se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Área calculada de los electrodos.

Electrodo	Área electroactiva [cm ²]
Carbón vitreo	5.040×10^{-2}
EPC	0.820×10^{-2}
EPC-10%	0.875×10^{-2}
EPC-20%	0.686×10^{-2}

Para el electrodo de carbón vítreo se reportan valores de $5.60 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ por Baikeli et al., 2020, $5.14 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ por Festinger et al., 2020 y $4.93 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$ por Ulubay Karabiberoğlu, 2019 en condiciones similares, estos valores son cercanos al obtenido. En cuanto al área real de cada electrodo, el carbón vítreo es de 0.07 cm^2 y la de los electrodos de pasta de carbono de 0.025 cm^2

Al tener un área más grande, el electrodo de carbón vítreo fue el que resultó con un área electroactiva mayor, en cuanto al de pasta y los electrodos modificados, se observó un ligero aumento del 6.68% en el área al agregar un 10% de nanopartículas a la pasta; sin embargo, al aumentar hasta en un 20% la proporción de las nanopartículas el área electroactiva se redujo un 16.35% comparado con el EPC. De acuerdo con la ecuación de Randle-Sevcik (1) donde se muestra que la intensidad de corriente obtenida para el electrodo depende del área del mismo, se esperaría que el electrodo de carbón vítreo muestre una corriente mayor a los de pasta de carbono, así como que al modificar el EPC con proporciones menores a 20% de nanopartículas muestren intensidades más altas a las observadas con el EPC.

7.3 Comportamiento electroquímico de naproxeno en electrodo de carbón vítreo.

El análisis de cuantificación se efectuó mediante un análisis exploratorio con el electrodo de carbón vítreo y se obtuvo el voltamperograma presentado en la Ilustración 6.

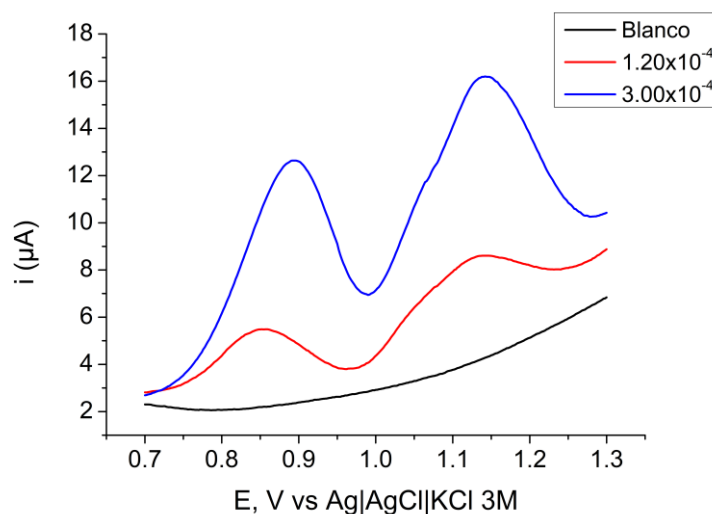


Ilustración 6: Voltamperogramas de onda cuadrada obtenido de una solución de 1.20×10^{-4} , 3.00×10^{-4} M de naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E de referencia Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar alambre de Pt.

En los voltamperogramas obtenidos se pueden observar 2 señales de oxidación asociadas a la presencia de naproxeno en la celda, las cuales se encuentran en un potencial de 0.86 V y 1.14 V vs Ag|AgCl|KCl 3M. Algunos de los valores de potencial reportados en la bibliografía con respecto a los picos de oxidación obtenidos con metodologías similares se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Valores de potencial del pico de oxidación reportado en la bibliografía.

Potencial de pico de oxidación [V]	Buffer y pH	Electrodo de referencia	Referencia
0.92	Buffer de fosfatos, pH 5	Ag/AgCl	Hung <i>et al.</i> , 2020
0.86	Buffer de fosfatos 0.1M, pH 7.2	Ag/AgCl	Qian <i>et al.</i> , 2020
0.9 – 0.95 V dependiendo de la concentración	Buffer de fosfatos, pH 7.4	Ag/AgCl	Fonseca <i>et al.</i> , 2015

0.95	Buffer de fosfatos, pH 7	Electrodo de calomel saturado	Tahir <i>et al.</i> , 2016
------	-----------------------------	----------------------------------	-------------------------------

El pico de oxidación obtenido en un potencial de 0.86 V vs Ag|AgCl|KCl 3M se encuentra en un valor cercano a los reportados. Una vez identificadas las señales y los valores de potencial en la siguiente etapa se estudió la señal del naproxeno y el efecto de la concentración en su respuesta como se muestra en la **Ilustración 7**.

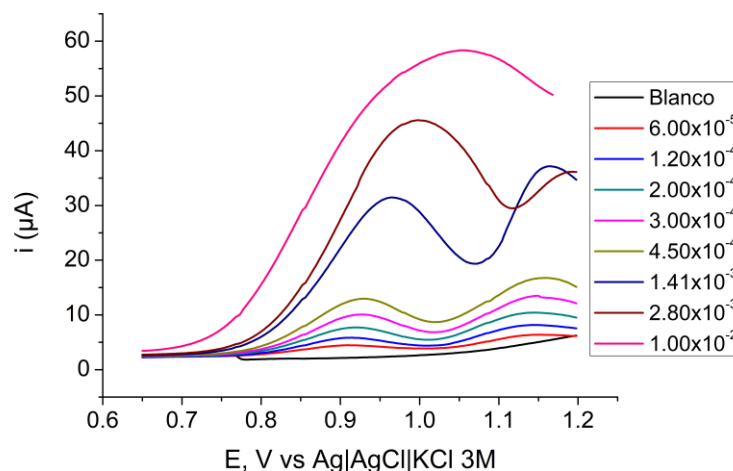


Ilustración 7: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno de 6.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Con el aumento en la concentración se observa un incremento en la intensidad de corriente de ambas señales, mostrando un comportamiento muy similar. Sin embargo, al llegar a concentraciones cercanas a 2.80×10^{-3} M ambas señales comienzan a combinarse, haciendo que la señal 2 pierda intensidad. Posteriormente se realizó una correlación de la concentración y la corriente con ambas señales de oxidación obtenidas, esta relación se muestra en la Ilustración 8.

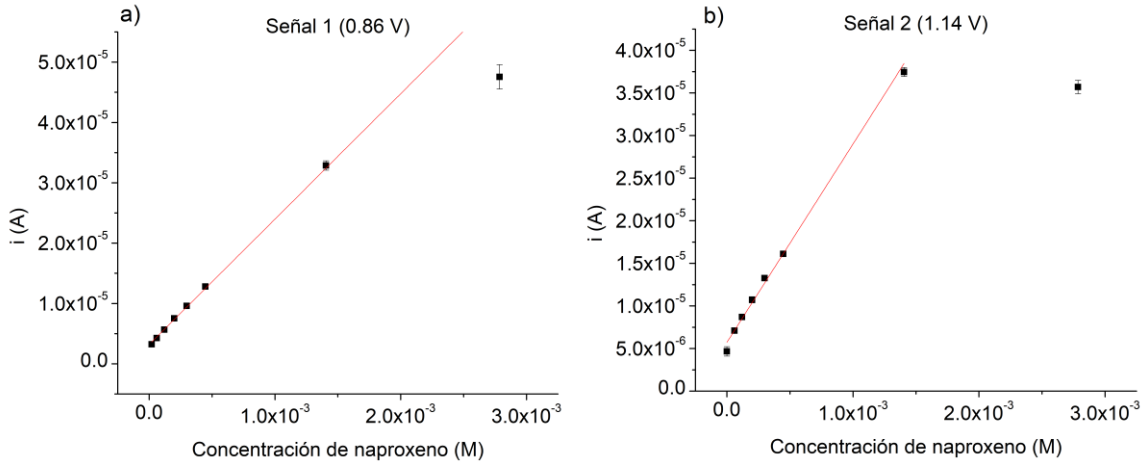


Ilustración 8: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno obtenida con el electrodo de carbón vítreo para ambas señales, mostrando las concentraciones de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M.

Aunque ambas señales tienen un comportamiento similar dentro de las concentraciones medidas, en la señal 1 (0.86 V) se apreció un mejor ajuste a las concentraciones, comprado con la señal 2 (1.14 V), la cual no muestra una respuesta analítica a concentraciones menores a 6.00×10^{-5} M además de perder abruptamente el comportamiento lineal. Para ambas señales se procedió al cálculo de los límites de detección y cuantificación mediante el uso de las siguientes ecuaciones.

$$LD = i_B + 3s_B \quad (3)$$

$$LC = i_B + 10s_B \quad (4)$$

Donde DL y QL son los límites de detección y cuantificación respectivamente; i_B es el promedio de la señal del blanco; y s_B es la desviación estándar de la señal del blanco. (Miller et al., 2018). A partir de los valores obtenidos se determinaron los valores de concentración de Naproxeno correspondiente usando el ajuste lineal obtenido de la correlación lineal de las señales, los límites inferiores del rango lineal obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Límites y rango lineal obtenidos para la señal 1 y 2 con electrodo de carbón vítreo.

Señal	Límites		Rango lineal [M]
	Detección [M]	Cuantificación [M]	
1	1.47×10^{-5}	7.48×10^{-5}	$7.48 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-2}$
2	2.50×10^{-5}	1.91×10^{-4}	$1.91 \times 10^{-4} - 1.41 \times 10^{-2}$

En base a estos datos, la señal 1 proporciona una mejor respuesta analítica para llevar a cabo el análisis de cuantificación de naproxeno ya que presenta límites de detección y cuantificación más bajos, también mostro un límite inferior de rango lineal más bajo, además de que esta señal concuerda con el valor de potencial reportado en trabajos anteriores, como los mostrados en la Tabla 5.

Para la siguiente parte se realizó un análisis con el electrodo de carbón vítreo tomando en cuenta el perfil de los voltamperogramas que se obtuvieron, así como el rango lineal obtenido de la señal 1 y el intervalo del potencial obtenido para ambas señales del naproxeno.

7.3.1 *Determinación voltamperométrica de naproxeno con el electrodo de Carbón vítreo*

Con base al rango lineal esperado se realizaron las pruebas de medición con el electrodo de carbón vítreo, los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 9. Se observó una señal uniforme y claramente medible para ambas señales, la señal 1 se encuentra en un potencial de 0.88 V vs Ag|AgCl|KCl 3M en la concentración más baja, 2.00×10^{-5} M, y se desplaza a la derecha dependiendo de la concentración hasta 0.94 V vs Ag|AgCl|KCl 3M a la concentración más alta, 1.41×10^{-3} M. La señal 2 también mostró un desplazamiento con el aumento de concentración, con un potencial de 1.13 V a 1.14 V vs Ag|AgCl|KCl 3M en la concentración más alta.

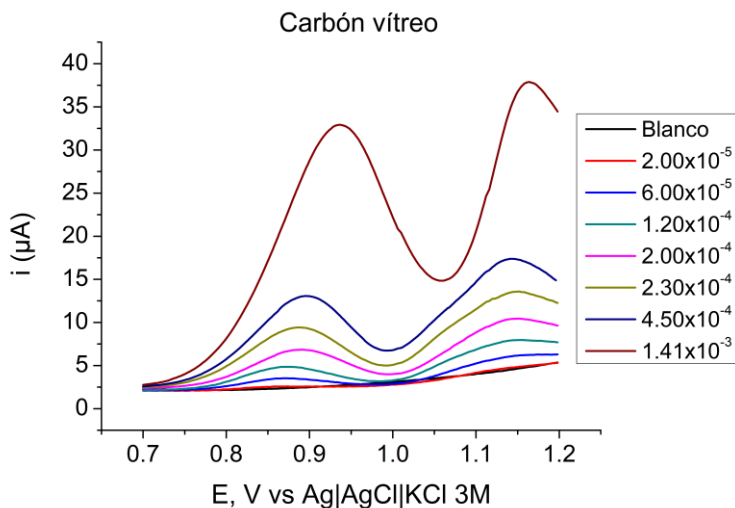


Ilustración 9: Voltamperogramas de onda cuadrada de una solución de naproxeno de concentración 2.00×10^{-5} , 6.00×10^{-5} , 1.20×10^{-4} , 2.00×10^{-4} , 2.30×10^{-4} , 4.50×10^{-4} y 1.41×10^{-3} M en solución buffer de fosfatos 1M pH 7.0. E. de trabajo: carbón vítreo, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar alambre de Pt.

Al obtener los voltamperogramas se realizó un registro de las intensidades de corrientes obtenido a cada concentración, posteriormente se graficaron para observar la relación entre corriente y la concentración. Dado que la señal 1 presentó un mejor comportamiento analítico, es la que se utilizará para la realización del análisis lineal. La relación obtenida se muestra en la Ilustración 10, donde se puede observar la relación dentro del rango lineal obtenido, 2.00×10^{-5} M a 1.41×10^{-3} M, para el electrodo de carbón vítreo utilizando la señal 1.

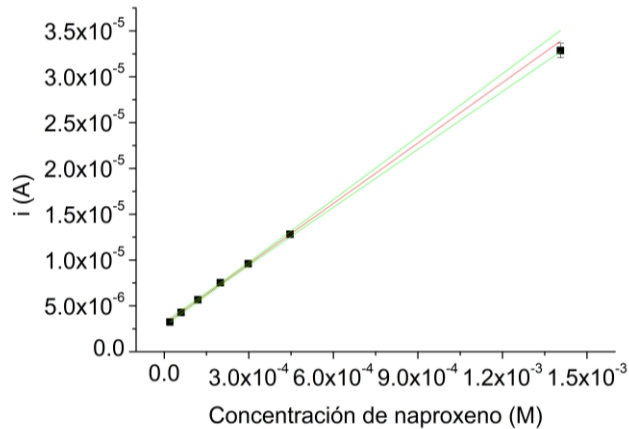


Ilustración 10: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno con el electrodo de carbón vítreo utilizando la señal 1.

Con el ajuste lineal obtenido se obtuvieron los valores de la ecuación de la recta, $m = 0.02198 \pm 3.67 \times 10^{-4}$, $b = 2.99 \times 10^{-6} \pm 9.02 \times 10^{-8}$, $R^2 = 0.998$. Posteriormente se procedió al cálculo de los límites de detección y cuantificación usando las ecuaciones (2) y (3) además del uso de la ecuación obtenida previamente. Dando como resultado un límite de detección de 1.22×10^{-5} M y de cuantificación de 7.28×10^{-5} M. Estos datos se usaron para obtener las concentraciones de compuestos a partir de las intensidades de corriente obtenidas dentro del rango lineal. Posteriormente a la obtención de la información con el carbón vitreo se procedió al análisis con el electrodo de trabajo de pasta de carbón.

7.3.2 *Comportamiento electroquímico de naproxeno en electrodo de pasta de carbón*

De igual manera que para el electrodo de carbón vítreo se espera que los voltamperogramas muestren dos señales en la medición del naproxeno y que se encuentren en un intervalo similar de concentración de trabajo. Inicialmente se realizó un análisis de exploración para conocer la respuesta obtenida muestra cambios dependiendo del tiempo que el electrodo EPC permanezca en solución dentro de la celda antes de iniciar cada experimento, por lo que mediante el uso de

una concentración de 1.41×10^{-3} M de naproxeno se colocó el electrodo EPC en la solución estudiando tiempos de 10 a 120 segundos de reposo en la solución antes de cada prueba, los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 11; además, del análisis de la relación de corriente y tiempo obtenida para ambas señales.

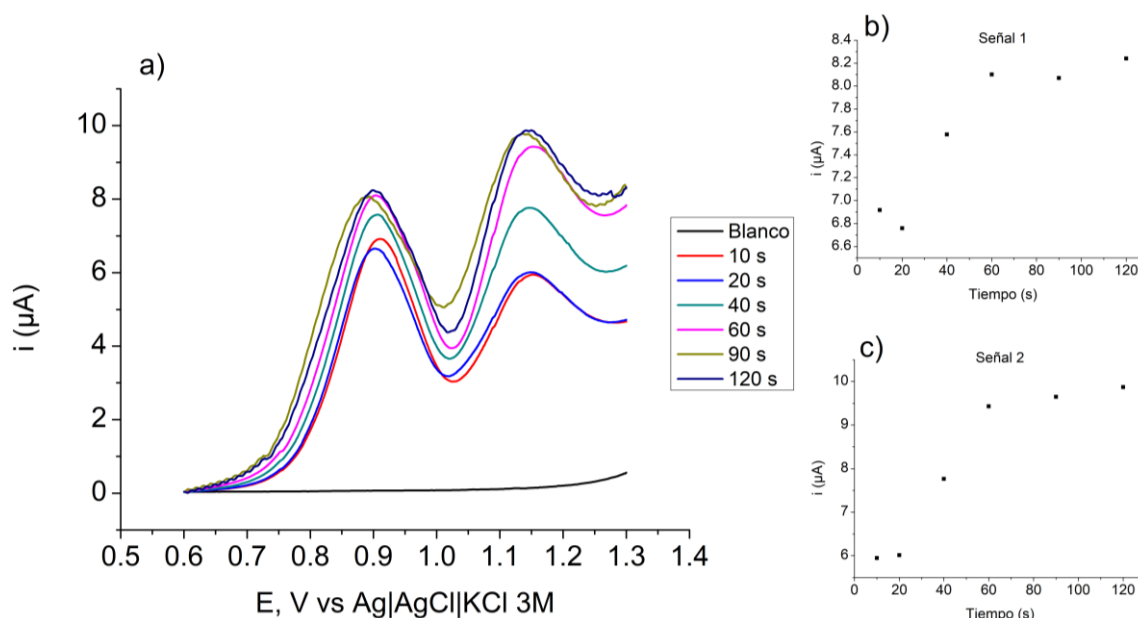


Ilustración 11: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno de 1.41×10^{-3} M medido a 10, 20, 40, 60, 90 y 120 s de reposo en solución en la celda en buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl , E. auxiliar: alambre de Pt. Cambio en la corriente obtenida en b) señal 1 y c) señal 2.

Como se muestra en la figura anterior, los voltamperogramas presentan una mayor intensidad de corriente en ambas señales de pico al aumentar el tiempo de reposo del electrodo dentro de la solución. Los resultados muestran que la señal parece no tener cambios a partir de 60 s mostrando un cambio del 2% en el valor de la corriente obtenida para ambas señales.

Teniendo en cuenta el cambio de la señal con el tiempo en solución se procedió a realizar las pruebas analíticas con las concentraciones probadas en el carbón vítreo dejando el electrodo 90 s de reposo. Los voltamperogramas obtenidos en estas

condiciones para el EPC se muestran en la Ilustración 12, en la cual se observan 2 señales de oxidación correspondientes al naproxeno, las cuales aumentan de manera proporcional a la concentración, tanto la señal 1 como la señal 2 muestran un desplazamiento a la derecha o positivo en el potencial al aumentar la concentración.

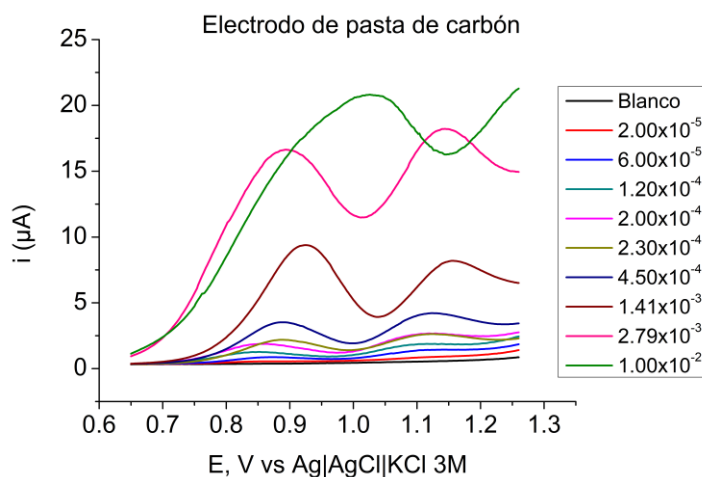


Ilustración 12: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Con los datos obtenidos se hizo un análisis de la correlación entre la corriente y concentración para ambas señales de oxidación obtenidas, la cual se muestra en la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.** Para ambas señales el límite superior del rango lineal se encuentra en la concentración de 1.41×10^{-3} M, para este valor la señal 1 presenta una desviación estándar de 5.7×10^{-7} y la señal 2 de 2.2×10^{-6} , por lo que se puede esperar una mayor precisión son la señal 1.

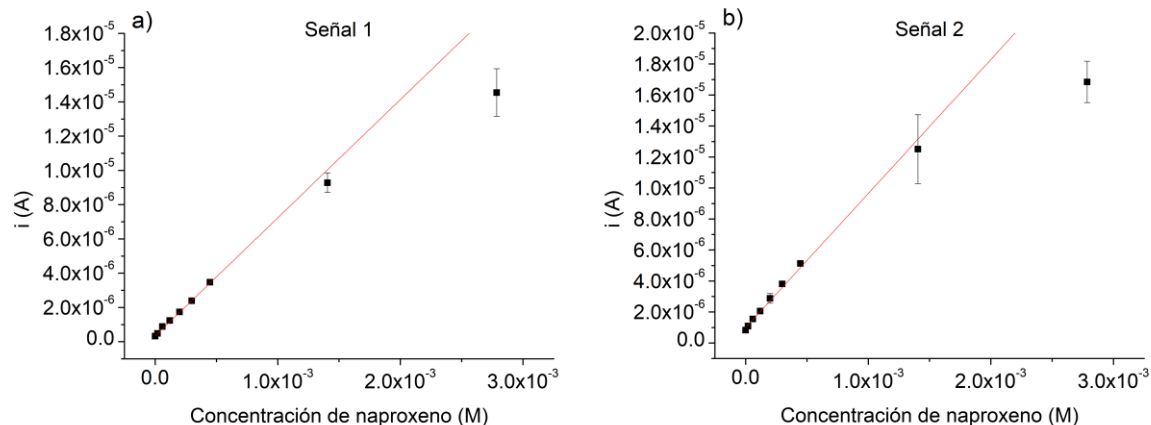


Ilustración 13: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno obtenida con EPC para ambas señales, mostrando las concentraciones de 2.00×10^{-5} a 2.79×10^{-3} M.

Con los datos obtenidos se procedió al cálculo de los límites de detección y cuantificación mediante el uso de las ecuaciones (3) y (4) así como de la regresión lineal obtenida de cada señal para obtener el valor en concentración de naproxeno. Los valores se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Límites y rango lineal obtenidos para la señal 1 y 2 con EPC.

Señal	Límites		Rango lineal [M]
	Detección [M]	Cuantificación [M]	
1	4.13×10^{-6}	1.64×10^{-5}	$2.00 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-2}$
2	6.73×10^{-6}	6.86×10^{-5}	$6.86 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-2}$

Ambas señales mostraron un compartimento similar; sin embargo, la señal 1 presentó un rango lineal con mejor respuesta en concentraciones más bajas además de presentar límites de detección y cuantificación más bajos por lo tanto un mejor comportamiento analítico para la evaluación del EPC, además de encontrarse

en el valor de potencial reportado en trabajos anteriores como se muestra en la Tabla 5.

Tomando en cuenta el rango lineal esperado para el EPC se procedió al análisis dentro de ese rango de concentraciones, los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 14. La señal 1 se encuentra en un potencial de 0.88 V vs Ag|AgCl|KCl 3M a la concentración 2.00×10^{-5} M y se desplazó a 0.92 V vs Ag|AgCl|KCl 3M a la concentración 1.41×10^{-3} M. La señal 2 también se desplazó de un potencial de 1.14 V a 1.17 V vs Ag|AgCl|KCl 3M al aumentar la concentración.

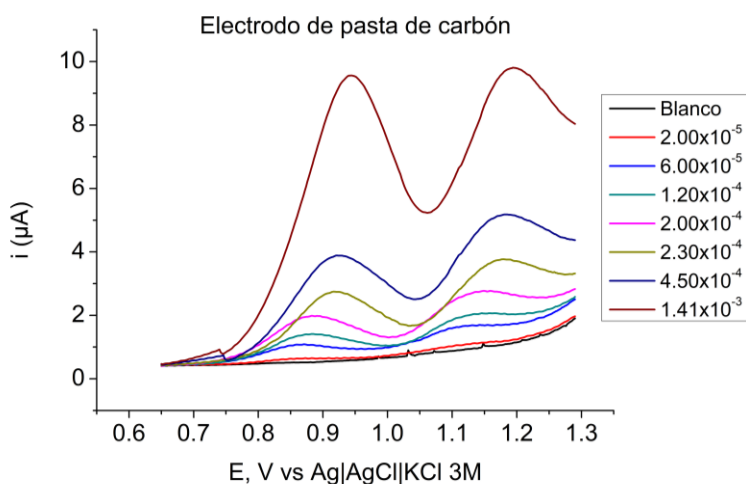


Ilustración 14: Voltamperogramas de onda cuadrada de solución de naproxeno de concentración 2.00×10^{-5} , 6.00×10^{-5} , 1.20×10^{-4} , 2.00×10^{-4} , 2.30×10^{-4} , 4.50×10^{-4} y 1.41×10^{-3} M en solución buffer de fosfatos 1.0 M pH 7.0. E. de trabajo: EPC, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar alambre de Pt.

Posteriormente se realizó el registro de las intensidades de corriente para la señal 1 en cada concentración, dando como resultado que al aumentar la concentración por encima de 1.41×10^{-4} M comienza a perder el comportamiento lineal. La Ilustración 15 muestra la relación obtenida entre la concentración y la corriente dentro del rango lineal, 2.00×10^{-5} M a 1.41×10^{-3} M.

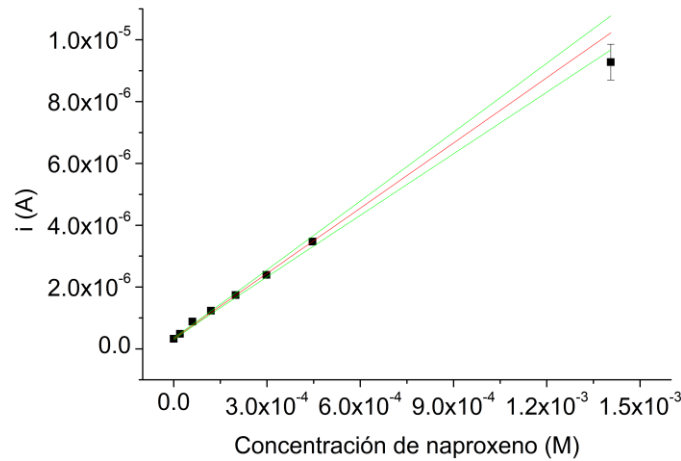


Ilustración 15: Relación lineal entre la corriente y la concentración de naproxeno con la primera señal usando el EPC.

Al realizar el análisis del ajuste dentro del rango lineal obtenido se obtiene los siguientes valores de la ecuación de la recta obtenida, $m = 0.00698 \pm 9.97 \times 10^{-5}$, $b = 3.40 \times 10^{-7} \pm 2.50 \times 10^{-8}$, $R^2 = 0.998$. Para la obtención de los límites de detección y cuantificación se utilizaron las fórmulas (3) y (4), posteriormente se obtuvo el valor de concentración de naproxeno correspondiente usando la regresión lineal obtenida. Los valores se muestran en la Tabla 8 además de los obtenidos con el electrodo de carbón vítreo.

Tabla 8: Límites y rango lineal de los electrodos probados con la señal 1.

Electrodo	Límite de detección [M]	Límite de cuantificación [M]	Rango lineal [M]
Carbón vítreo	1.22×10^{-5}	7.28×10^{-5}	$7.28 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$
EPC	4.94×10^{-6}	2.07×10^{-5}	$2.07 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$

Se puede observar que el electrodo EPC muestra tanto un límite de detección como un límite de cuantificación más bajo que los obtenidos con el de carbón vítreo,

además el rango lineal muestra un límite inferior más bajo en el EPC comenzando desde 2.00×10^{-5} M dando un mejor comportamiento en concentraciones más bajas. Algunos resultados obtenidos en trabajos anteriores utilizando un electrodo de carbón vítreo se muestran en la Tabla 9. Al comparar con los resultados obtenidos el rango lineal obtenido es similar a los reportados por Fonseca *et al.*, 2015 y Qian *et al.*, 2020, además de mostrar límites en el mismo rango de magnitud.

Tabla 9: Valores obtenidos para el electrodo del carbón vítreo en investigaciones previas.

Límite de detección [$\times 10^{-6}$ M]	Límite de cuantificación [$\times 10^{-6}$ M]	Rango lineal [M]	Referencia
5.60	18.00	$2.50 \times 10^{-5} - 1.25 \times 10^{-3}$	Fonseca <i>et al.</i> , 2015
31.00	103.34	$5.00 \times 10^{-4} - 1.00 \times 10^{-3}$	Tahir <i>et al.</i> , 2016
1.94	6.47	$1.00 \times 10^{-5} - 1.00 \times 10^{-3}$	Qian <i>et al.</i> , 2020

7.3.3 Electrodo de pasta modificados con NP's

Debido a los resultados obtenidos con el EPC donde el rango lineal del electrodo se encuentra en un intervalo de 2.00×10^{-5} a 1.41×10^{-3} M, los electrodos de pasta modificados EPC-5%, EPC-10%, EPC-20%, EPC-25% y EPG se probaron dentro de ese mismo intervalo usando tres concentraciones de naproxeno para conocer con cual proporción presenta una mejor respuesta analítica, 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M.

Utilizando el EPG no se observó respuesta analítica ya que no fue posible la medición de ninguna señal además de mostrar complicaciones con el manejo del electrodo debido a que la consistencia de la pasta formada no era adecuada, comenzaba a desprenderse al momento de ser sumergido en la celda. Los electrodos de pasta modificados con grafeno tampoco mostraron señal mostrando

un comportamiento similar al electrodo de grafeno, al momento de realizar los voltamperogramas los electrodos comenzaban a desprenderse.

Los voltamperogramas obtenidos con los electrodos EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% y EPC-25% a una concentración de 1.41×10^{-3} M se muestran en la Ilustración 16, donde se comparan las señales de oxidación obtenidas con cada uno de los electrodos. La señal 1 se muestra en un valor de potencial de 0.9 V vs Ag|AgCl|KCl 3M en el electrodo EPC-10% y en 0.94 V vs Ag|AgCl|KCl 3M para los electrodos EPC-5%, EPC-20% y EPC-25%. La señal 2 se muestra en un potencial de 1.17 V vs Ag|AgCl|KCl 3M en los 4 electrodos.

El electrodo que muestra una respuesta con una mayor intensidad de corriente es el electrodo EPC-10%, en cuanto a la intensidad de corriente obtenida con los electrodos EPC-20% y EPC-25% muestran que al aumentar la proporción de nanopartículas más allá del 10% ocurre una disminución de la corriente, la cual es debido a la disminución del área electroactiva presente en el electrodo, al cual fue obtenida con el análisis con ferrocianuro de potasio.

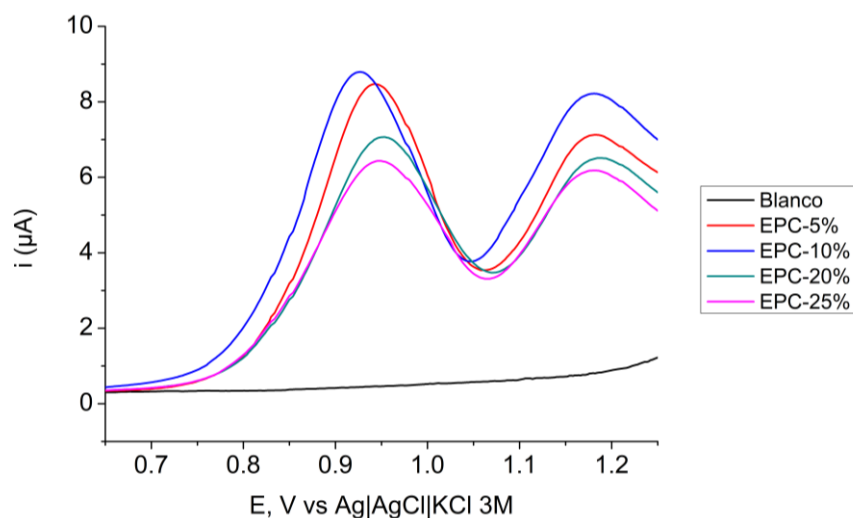


Ilustración 16: Voltamperogramas de onda cuadrada de una solución de naproxeno 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% y EPC-25%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Los datos de la intensidad de corriente obtenida para cada electrodo fueron registrados para las tres concentraciones usando la señal 1 al igual que con EPC para tener una mejor comparación del comportamiento analítico. Los valores de corriente obtenidos y su desviación estándar correspondiente se muestran en la Tabla 10. El EPC-5% y el EPC-25% mostraron una menor desviación con el aumento de la concentración en comparación con todos los electrodos.

Tabla 10: Intensidad de corriente obtenida con los electrodos EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% y EPC-25% con diferentes concentraciones de naproxeno.

Naproxeno [M]	Corriente [μ A]			
	EPC-5%	EPC-10%	EPC-20%	EPC-25%
2.00×10^{-5}	0.541 $\pm 8.542 \times 10^{-8}$	0.515 $\pm 8.746 \times 10^{-8}$	0.218 $\pm 1.725 \times 10^{-8}$	0.470 $\pm 1.874 \times 10^{-8}$
3.00×10^{-4}	2.154 $\pm 16.537 \times 10^{-8}$	2.503 $\pm 22.799 \times 10^{-8}$	1.565 $\pm 20.440 \times 10^{-8}$	1.979 $\pm 10.579 \times 10^{-8}$
1.41×10^{-3}	8.627 $\pm 26.179 \times 10^{-8}$	9.431 $\pm 78.419 \times 10^{-8}$	8.056 $\pm 96.269 \times 10^{-8}$	6.889 $\pm 28.908 \times 10^{-8}$

A partir de los datos se procedió al cálculo del límite de detección y cuantificación usando las ecuaciones (3) y (4), posteriormente con la regresión lineal obtenida se obtuvieron los valores en concentración de naproxeno correspondientes. En la **Tabla 11** se muestran los límites de detección y cuantificación obtenidos para los EPC modificados.

Tabla 11: Límites obtenidos de los EPC modificados con la señal 1.

Electrodo	Límite de detección [M]	Límite de cuantificación [M]
EPC-5%	1.75×10^{-5}	5.84×10^{-5}
EPC-10%	3.09×10^{-5}	1.14×10^{-4}
EPC-20%	1.08×10^{-5}	3.19×10^{-5}
EPC-25%	1.01×10^{-5}	4.42×10^{-5}

Los electrodos de EPC-5% y EPC-25% dieron un resultado muy similar en cuanto a la sensibilidad analítica que presentan. El electrodo EPC-10% mostro un límite de detección similar al obtenido EPC-5% y EPC-25% sin embargo el límite de cuantificación se redujo en comparación con los otros electrodos. El electrodo EPC-20% mostro una disminución en el límite de cuantificación obtenido en comparación con los otros electrodos y el límite de detección se encuentra dentro de un rango similar al del EPC-5% y EPC-25%.

7.3.4 Electrodos de tinta de carbono.

Además de la modificación con las pastas se realizó la modificación del electrodo de carbón vítreo con tintas de carbono. Para iniciar el análisis de los electrodos de Tinta-G, Tinta-G-5%, Tinta-G-10%, Tinta-G-20% se utilizó un análisis exploratorio probando una concentración de 1.41×10^{-3} M de naproxeno para observar la respuesta electroquímica. En la Ilustración 17 se muestran los voltamperogramas obtenidos, en todos los electrodos se observó una intensidad de corriente mayor asociada a la señal 2, la cual se desplazó de un potencial de 1.14 V a 1.08 V vs Ag|AgCl|KCl 3M en todos los electrodos al compararlo con la observada en el carbón vítreo. La señal 1 también se desplazó de 0.94 a 0.89 V vs Ag|AgCl|KCl 3M.

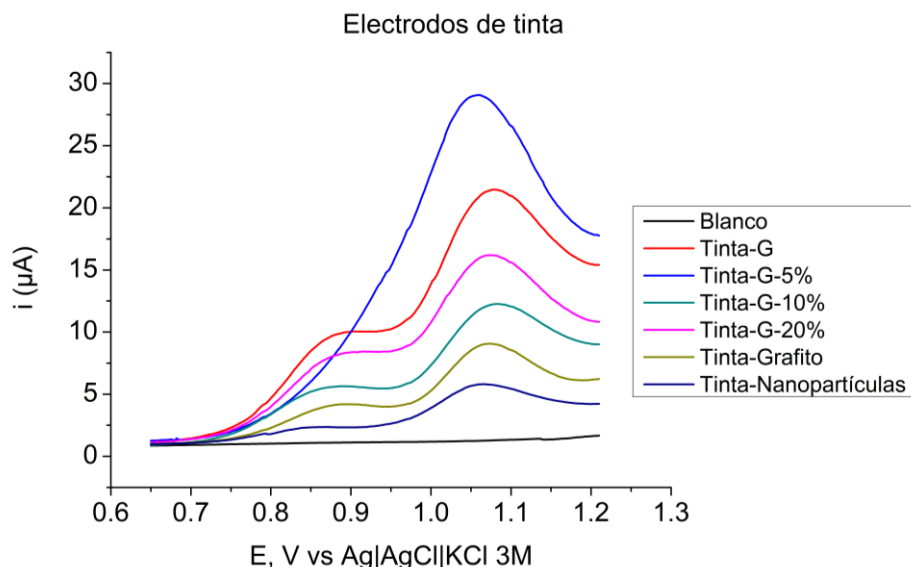


Ilustración 17: Voltamperogramas de onda cuadrada de naproxeno 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: Tinta-G, Tinta-G-5%, Tinta-G-10%, Tinta-G-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

En el electrodo de Tinta-G-5% se pierde completamente la señal 1 dando un aumento en la intensidad de corriente de la señal 2, que puede ser debido a la combinación de ambas señales, los demás electrodos mostraron ambas señales.

Al obtener los voltamperogramas por triplicado de los electrodos de tinta de carbono se logró observar una diferencia entre ellos, no mostraban una medida analítica reproducible. Con el objetivo de tener un mejor control respecto a la respuesta se obtuvo el error relativo de cada electrodo mediante la siguiente ecuación.

$$Error = \frac{|Corriente\ obtenida - Promedio|}{Promedio} \quad (5)$$

En la Tabla 12 se muestra el error relativo en base al promedio obtenido de la corriente de la señal de oxidación para los electrodos de tinta, comparando la sensibilidad analítica de cada uno.

Tabla 12: Error relativo obtenido con los electrodos de tinta.

Electrodo	Error	
	Señal 1	Señal 2
Tinta-G	5.8%	9.73%
Tinta-G-5%	-	55.7%
Tinta-G-10%	8.1%	14.6%
Tinta-G-20%	22.2%	18.12%
Tinta-Grafito	5.83%	22.2%
Tinta-Nanopartículas	12.61%	41.68%

Tomando en cuenta la intensidad de la corriente obtenida y el error para cada electrodo, el electrodo de Tinta-G y Tinta-G-10% mostraron un comportamiento analítico más estable además de que con ellos es posible medir la señal 1. El electrodo Tinta-G-5% muestra un error del 55.7% con la señal 2 por lo que no daría una respuesta analítica adecuada. Los voltamperogramas obtenidos con el electrodo Tinta-G-20%, si muestran ambas señales; sin embargo, se obtuvo un error del 22.2% y 18.12% para la señal 1 y 2 respectivamente por lo que tampoco daría una respuesta analítica adecuada.

Mediante el uso de los electrodos de Tinta-G y Tinta-G-10% se realizó un análisis exploratorio utilizando mismas concentraciones que en los EPC modificados, 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M de naproxeno. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 18, donde se puede observar que para ambos electrodos no se muestra una respuesta analítica para la señal 1 a una concentración de 2.00×10^{-5} M.

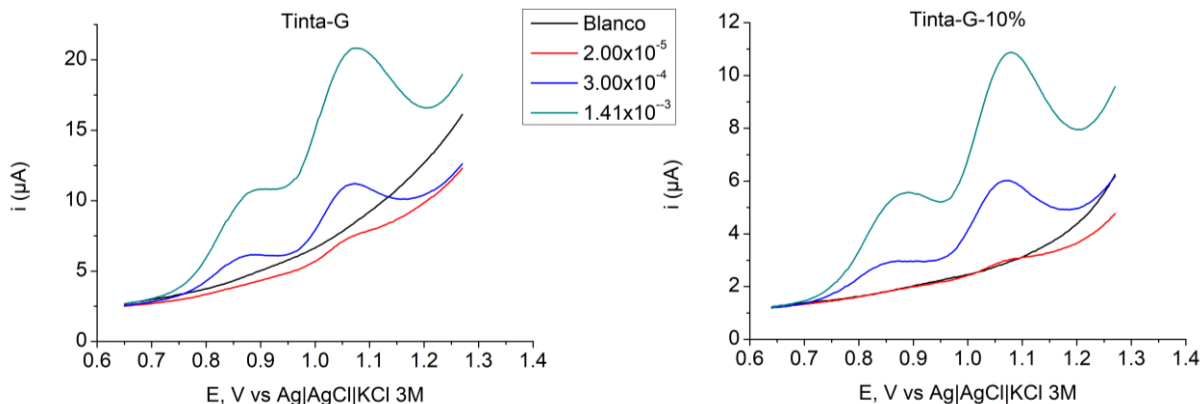


Ilustración 18: Voltamperogramas de onda cuadrada obtenidos de naproxeno 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: Tinta-G, Tinta-G-10%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Con los resultados obtenidos se realizó el análisis de correlación entre la intensidad de corriente y la concentración de naproxeno utilizando la señal 1 y la señal 2. Posterior a esto, mediante las ecuaciones (3) y (4) se procedió al cálculo de los límites y con las ecuaciones de recta obtenidas se obtuvieron las concentraciones de naproxeno correspondientes, los valores se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Límites de detección y cuantificación los electrodos de tintas obtenidos con la señal 1 y la señal 2.

Modificación del electrodo de carbón vítreo		Límite de detección [M]	Límite de cuantificación [M]
Tinta-G	Señal 1	3.04×10^{-4}	1.03×10^{-3}
	Señal 2	3.85×10^{-4}	9.54×10^{-4}
Tinta-G-10%	Señal 1	9.66×10^{-5}	3.54×10^{-4}
	Señal 2	3.05×10^{-4}	1.03×10^{-3}

En el electrodo de Tinta-G-10% se observó un límite de detección y cuantificación más bajo al utilizar la señal 1, en el electrodo Tinta-G ambas señales mostraron límites de cuantificación y detección similares mostrando que no hay una diferencia significativa en el desempeño analítico. El electrodo Tinta-G-10% mostro un límite

de detección y de cuantificación más bajo con la señal 1 en comparación con el electrodo Tinta-G mostrando un mejor comportamiento analítico.

7.4 Análisis de parámetros analíticos

Después de las pruebas efectuadas con cada electrodo se realizó una comparación de los datos obtenidos de límite de detección, límite de cuantificación y rango lineal de cada electrodo, los datos se presentan en la Tabla 14. De manera general podemos ver que el EPC presentó los límites de detección y de cuantificación más bajos, posteriormente los de EPC modificados y por último los electrodos de tinta. La modificación de la pasta de carbón con nanopartículas muestra una mejora del comportamiento analítico del electrodo, pues los electrodos EPC-5%, EPC-10%, EPC-20% mostró una mejora dentro del rango lineal además de una reducción de ambos límites.

Tabla 14: Límites de detección y cuantificación, rango lineal obtenidos con los electrodos de trabajo.

Electrodo	Límites		Rango lineal [M]	
	Detección [M]	Cuantificación [M]		
Carbón vitreo	1.22×10^{-5}	7.28×10^{-5}	$7.28 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$	
EPC	4.94×10^{-6}	2.07×10^{-5}	$2.07 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$	
EPC-5%	1.75×10^{-5}	5.84×10^{-5}	$5.84 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$	
EPC-10%	3.09×10^{-5}	1.14×10^{-4}	$1.14 \times 10^{-4} - 1.41 \times 10^{-3}$	
EPC-20%	1.08×10^{-5}	3.19×10^{-5}	$3.19 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$	
EPC-25%	1.01×10^{-5}	4.42×10^{-5}	$4.42 \times 10^{-5} - 1.41 \times 10^{-3}$	
Tinta-G	Señal 1	3.04×10^{-4}	1.03×10^{-3}	$1.03 \times 10^{-3} - 1.41 \times 10^{-3}$
	Señal 2	3.85×10^{-4}	9.54×10^{-4}	$9.54 \times 10^{-3} - 1.41 \times 10^{-3}$
Tinta-G-10%	Señal 1	9.66×10^{-5}	3.54×10^{-4}	$3.54 \times 10^{-4} - 1.41 \times 10^{-3}$
	Señal 2	3.05×10^{-4}	1.03×10^{-3}	$1.03 \times 10^{-3} - 1.41 \times 10^{-3}$

Al revisar el comportamiento analítico de los electrodos, el rango lineal y los límites de detección y cuantificación obtenidos se muestra que el electrodo EPC-20% mostró un mejor resultado en comparación con los electrodos de trabajo analizados. Obteniendo un rango lineal de 3.19×10^{-5} - 1.41×10^{-3} M y límites de detección y cuantificación de 1.08×10^{-6} y 3.19×10^{-5} M respectivamente.

7.5 Análisis y caracterización del EPC-20%

Así que ahora con el electrodo EPC-20% se procedió a hacer una evaluación de 2 métodos diferentes, detección por medio de onda cuadrada y de cronoamperometría. Primero se procedió a la obtención del comportamiento analítico utilizando todas las concentraciones, en el intervalo de 2.00×10^{-5} a 2.00×10^{-2} M. Posteriormente se comparó el método con el de detección amperométrica para conocer si muestra una mejor respuesta.

Los voltamperogramas de onda cuadrada obtenidos del electrodo EPC-20% se muestran en la Ilustración 19, la señal 1 se observó en un potencial de 0.88 V vs Ag|AgCl|KCl 3M a una concentración de 2.00×10^{-5} M y se desplazó a 1 V Ag|AgCl|KCl 3M a la concentración de 6.50×10^{-3} M. La señal 2 se desplazó de 1.12 V a 1.12 V Ag|AgCl|KCl 3M dependiendo de la concentración.

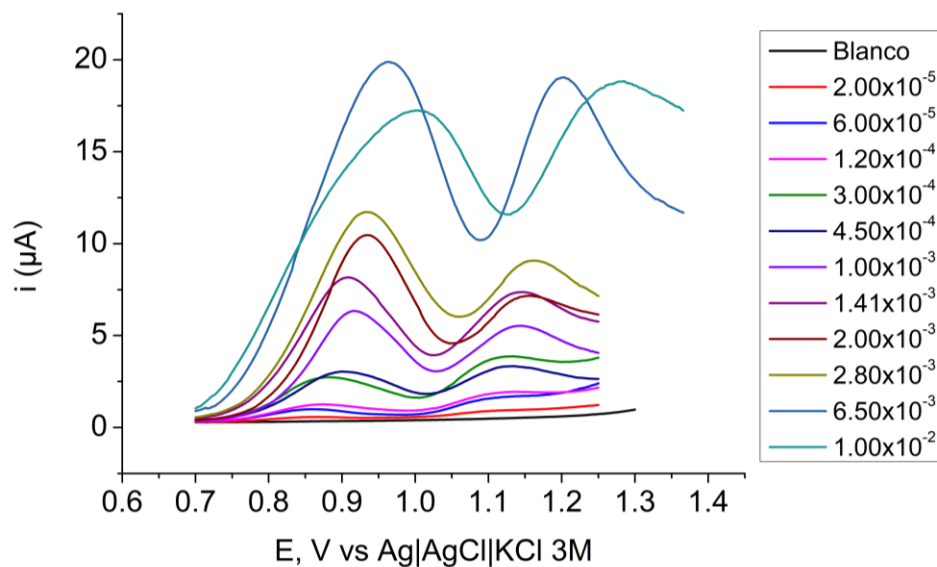


Ilustración 19: Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 1.00×10^{-2} M en un buffer de fosfatos pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Posteriormente se registró la intensidad de corriente obtenida en cada concentración, para obtener la correlación entre corriente y concentración se utilizó la señal 1 como en la prueba realizada anteriormente con el mismo electrodo. La correlación obtenida se muestra en la Ilustración 20, la gráfica a) muestra la relación obtenida con las concentraciones utilizadas, la gráfica b) muestra la relación dentro del rango lineal obtenido, 2.00×10^{-5} a 2.50×10^{-3} M.

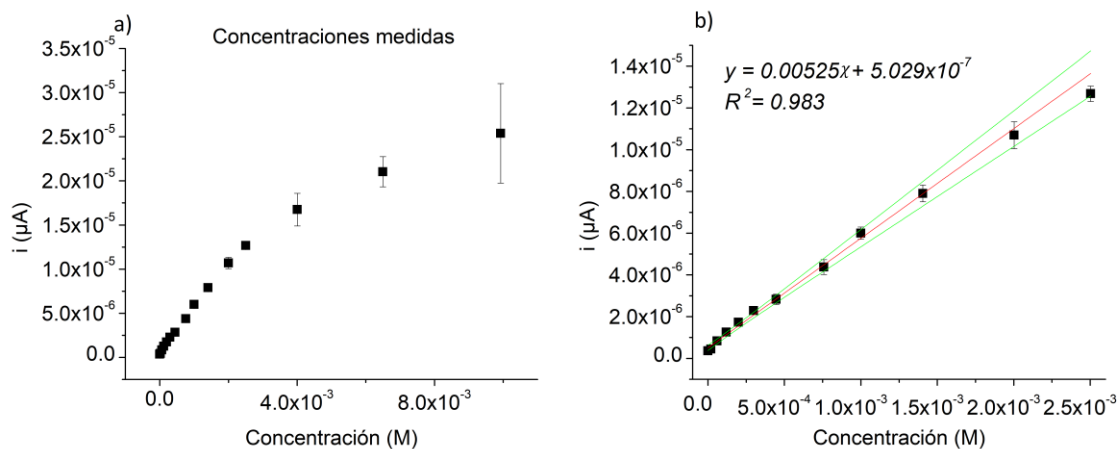


Ilustración 20: Correlación entre la corriente y la concentración obtenida con el electrodo EPC-20% usando la señal 1.

De la misma manera que el análisis anterior para este electrodo, se calcularon los límites de detección y cuantificación mediante las ecuaciones (3) y (4), posteriormente con la ecuación de regresión lineal se obtiene la concentración de naproxeno correspondiente, dando un valor de 4.49×10^{-6} M y 7.93×10^{-5} M para el límite de detección y cuantificación respectivamente. Teniendo los resultados del comportamiento analítico del electrodo EPC-20% se procede al análisis con el método de detección amperométrica.

7.5.1 Cronoamperometría.

Con el método de cronoamperometría primero se realizó un análisis para conocer la intensidad de corriente obtenida y su cambio respecto a la concentración, por lo que se realizaron mediciones dentro del rango lineal obtenido con el método de onda cuadrada, se utilizaron tres concentraciones 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M. Los cronoamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 21, se observó que al aumentar la concentración la intensidad de corriente en la señal aumenta.

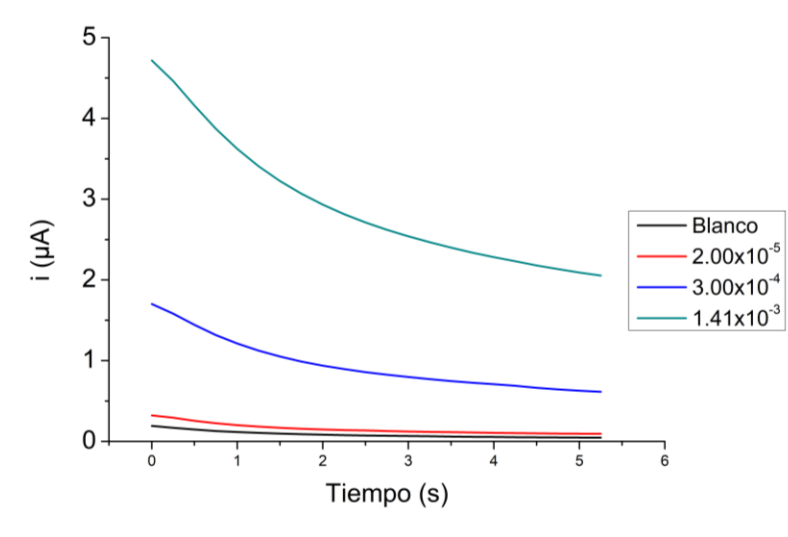


Ilustración 21: Voltamperogramas de cronoamperometría obtenidos de naproxeno 2.00×10^{-5} , 3.00×10^{-4} , 1.41×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M, pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt

Para realizar el análisis de este método se tiene que eliminar la corriente capacitiva y obtener el tiempo al cual se tiene un mayor aporte de la corriente faradaica por lo que se utilizó la ecuación de Cottrell, la cual predice la variación de la corriente con el tiempo.

$$i(t) = \frac{nFAD^{1/2}C}{\pi^{1/2}t^{1/2}} \quad (6)$$

Donde $D^{1/2}$ es el coeficiente de transferencia de la especie oxidada, en este caso naproxeno; A es el área del electrodo, n es el número de electrones; F es la constante de Faraday (96485 C/mol); C es la concentración y t es el tiempo del proceso. (Arcila-Henao & Gómez-Peña, 2017; Bard & Faulkner, 2001)

A partir de la ecuación los datos obtenidos de las concentraciones de 2.00×10^{-5} y 1.41×10^{-3} M se graficaron en función de i vs $t^{1/2}$, posteriormente se realizó un análisis para obtener los valores a partir del cual se obtiene un comportamiento lineal. La relación obtenida entre la corriente y el valor del tiempo ($t^{1/2}$) se muestra en la

Ilustración 22 donde en la gráfica a) y b) se observa el intervalo de 0 a 5.25 s en función de $(t^{1/2})$ para ambas concentraciones; en c) y d) se muestra el comportamiento dentro del rango lineal obtenido, el cual comienza a partir del valor 1.22 de $t^{1/2}$, el cual corresponde a un tiempo de 1.5 s, dando en ambas concentraciones el mismo rango lineal.

Esto quiere decir que a partir de un tiempo de 1.5 s se desprecia el valor de la corriente capacitiva del electrodo y el valor de corriente obtenido es atribuido a la corriente faradaica que corresponde a la concentración de naproxeno presente en la celda, por lo que el valor obtenido a este tiempo será usado para llevar a cabo el análisis analítico del electrodo EPC-20%.

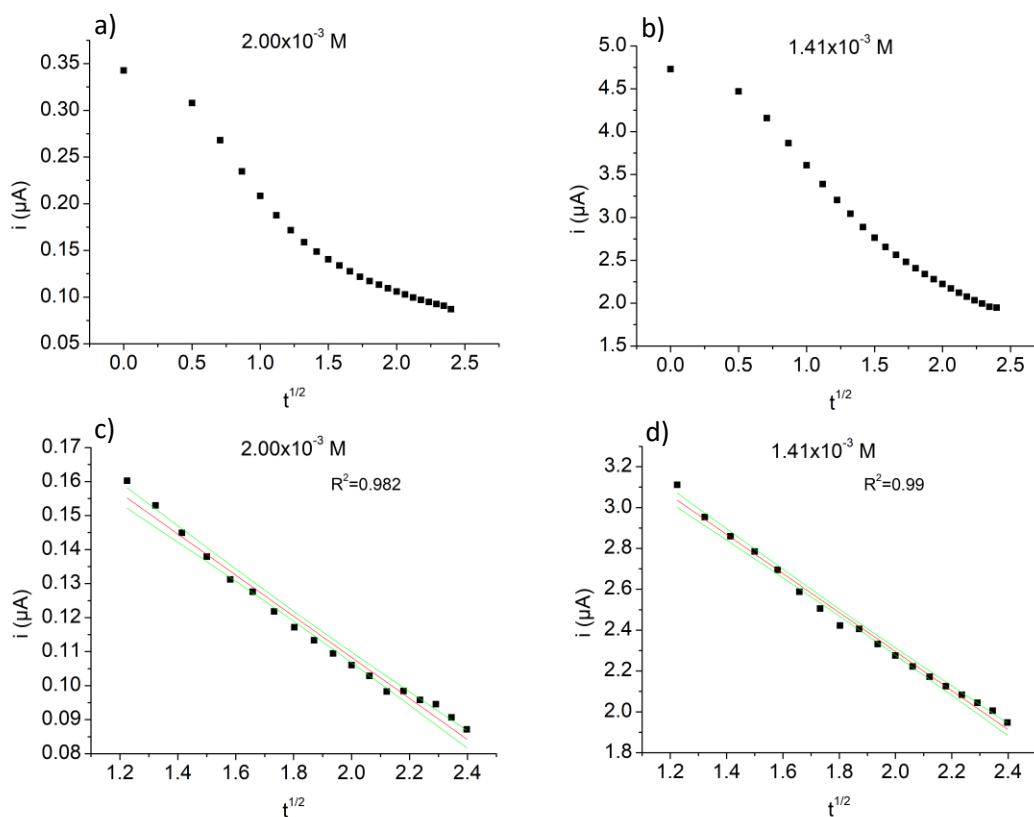


Ilustración 22: Relación obtenida entre la corriente y el tiempo $(t^{1/2})$ para las concentraciones de a) 2.00×10^{-5} y b) $1.41 \times 10^{-3} \text{ M}$; c) y d) el rango lineal correspondiente obtenido.

Posteriormente se procedió a la medición de naproxeno dentro de un intervalo de concentración de 2.00×10^{-5} a 2.80×10^{-3} M, las cuales se muestran en la Ilustración 23.

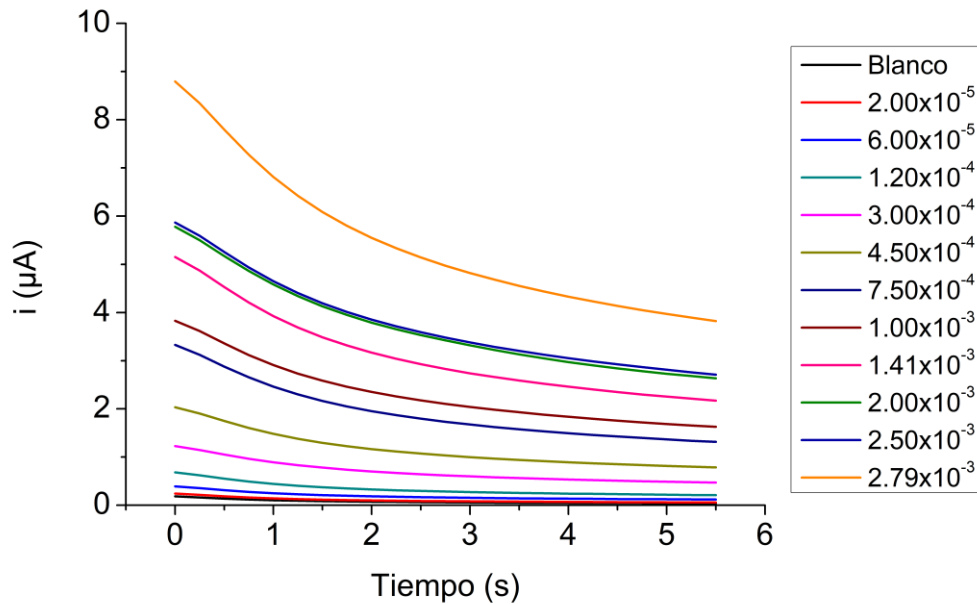


Ilustración 23: Voltamperogramas de cronoamperometría obtenidos de naproxeno de 2.00×10^{-5} a 2.79×10^{-3} M en buffer de fosfatos 1M pH 7.0. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt.

Al graficar la corriente contra el tiempo se observó un aumento en los valores de corriente con el aumento de la concentración. La correlación obtenida entre la corriente y la concentración se muestra en la Ilustración 24, donde es posible observar que en concentraciones mayores a 2.00×10^{-3} M no hay una correlación lineal, dando un rango lineal dentro de los valores de 2.00×10^{-5} a 2.00×10^{-3} M.

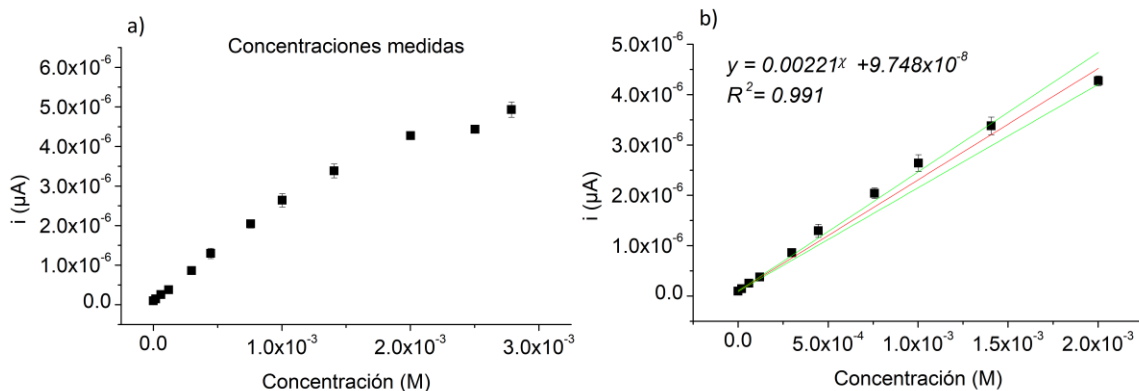


Ilustración 24: Relación obtenida entre la corriente a 1.5 s y la concentración de naproxeno con el electrodo EPC-20% utilizando detección amperométrica.

Mediante el uso de las ecuaciones (3) y (4) se obtuvo el valor de los límites correspondientes y posteriormente con el uso de la ecuación obtenida con la regresión lineal se obtuvieron los valores de concentración. Los valores para el método de onda cuadrada y de cronoamperometría se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Valores de los límites y rango lineal obtenido del electrodo EPC-20% para ambos métodos.

Método utilizado	Límite de detección [M]	Límite de cuantificación [M]	Rango lineal [M]
Onda cuadrada	4.49×10^{-6}	7.93×10^{-5}	$7.93 \times 10^{-5} - 2.50 \times 10^{-3}$
Cronoamperometría	4.10×10^{-6}	1.46×10^{-5}	$1.46 \times 10^{-5} - 2.00 \times 10^{-3}$

El método de cronoamperometría mostró tanto un límite de detección como el de cuantificación más bajo, en comparación con el de onda cuadrada, lo cual daría un análisis más preciso al estar en presencia de concentraciones bajas. El método de onda cuadrada mostró un rango lineal con un límite superior mayor que el de cronoamperometría.

7.6 Reproducibilidad de la respuesta amperométrica del electrodo.

En cuanto a la medición de la repetibilidad de cada método, fue utilizada una concentración de 3.00×10^{-4} M de naproxeno con la cual se realizaron seis mediciones con onda cuadrada y cronoamperometría, posteriormente se realizó un análisis matemático transformando los valores de corriente a concentración en molaridad mediante la ecuación de regresión lineal obtenida previamente. El cálculo de la veracidad, t , se realizó mediante la siguiente ecuación.

$$t = (\bar{x} - \mu) \frac{\sqrt{n}}{s} \quad (7)$$

Donde \bar{x} es el promedio de la concentración calculada; s es la desviación estándar; μ es el valor de la concentración real en la celda; n es el número de datos (Miller et al., 2018).

Tabla 16: Parámetros y valor t obtenido con método de onda cuadrada y cronoamperometría.

Método	Desviación [$\times 10^{-5}$]	Valor t calculado	Grados de libertad	t , nivel de confianza 98% (Miller et al., 2018)
Onda cuadrada	9.823	1.63	23	2.500
Cronoamperometría	3.814	3.030	4	3.747

Como se observa en la Tabla 16, en el método de onda cuadrada se obtuvo un valor t menor que el reportado para un nivel de confianza del 98%, de la misma manera para el método de cronoamperometría se obtuvo un valor t menor. Mediante un análisis similar se comparó ambas técnicas para comprobar si hay alguna diferencia significativa, utilizando la siguiente ecuación. (Miller et al., 2018)

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (8)$$

Donde la desviación (s) se define con la siguiente ecuación.

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)} \quad (9)$$

Donde $n_1 + n_2 - 2$ representa los grados de libertad del sistema. Utilizando los mismos valores para el análisis individual, se tienen 29 grados de libertad dando un valor t de 0.335. Comparado con un valor de confianza del 98% que tiene un valor t de 2.479 el cual es más grande que el calculado, demostrando que no hay diferencia significativa para los resultados obtenidos por ambas técnicas. Posteriormente se procedió a realizar un análisis de la selectividad del electrodo EPC-20% colocando diferentes interferentes en la celda.

7.7 Análisis de interferencias.

Para analizar la selectividad del electrodo EPC-20% se realizaron mediciones en presencia de ácido ascórbico, ácido cítrico, maltosa y glicina en diferentes proporciones, la interferencia se registró en la señal 1 ya que es la que se utilizó como referencia en las pruebas anteriores.

7.7.1 Ácido ascórbico

El primer interferente colocado fue el ácido ascórbico, el cual se añadió en diferentes proporciones desde 0.1 a 8 en relación con la concentración de naproxeno. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 25, en el voltamperograma se puede observar que al aumentar la concentración del ácido ascórbico la señal 1 se desplazó de un potencial de 0.88 V a 0.9 V vs Ag|AgCl|KCl 3M.

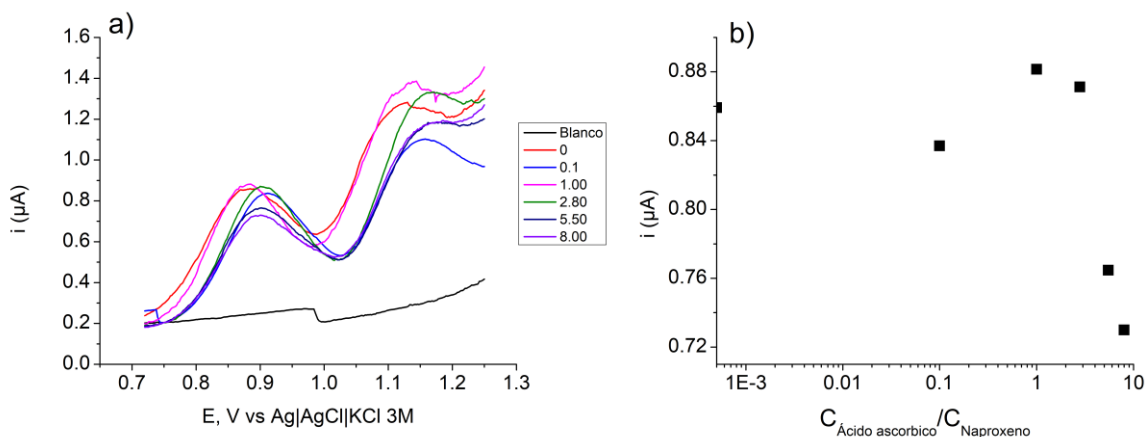


Ilustración 25: a) Voltamperograma de onda cuadrada de una solución de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de ácido ascórbico: 0.1, 1, 2.8, 5.5 y 8 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de ácido ascórbico en la celda.

Posteriormente con cada valor de corriente obtenida en la señal 1 se hace una comparación del cambio con respecto a la obtenida sin interferente en la celda, se considera una interferencia al mostrar un cambio mayor al 5%. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17: Estudio de la interferencia del ácido ascórbico en la señal 1 del naproxeno.

$C_{\text{ácido ascórbico}}/C_{\text{Naproxeno}}$	Cambio en la señal
0.1	0.59%
1	1.08%
2.8	4.32%
5.5	7.46%
8	14.21%

Como se muestra en la Tabla 17, el ácido ascórbico no mostró una interferencia apreciable en el naproxeno al estar presente a una concentración de hasta 2.8 veces mayor. En condiciones similares Qian *et al.*, 2020 reportan que a una

presencia de ácido ascórbico 2.5 veces mayor no presenta interferencia con el electrodo. De la misma manera Tashkhourian *et al.*, 2014 reportan que a una presencia de 2 veces mayor no presenta interferencia.

7.7.2 Ácido cítrico

El siguiente interferente analizado fue el ácido cítrico, el cual se añadió a diferentes proporciones de 1 a 1000 en relación con la concentración de naproxeno. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 26, en el voltamperograma se puede observar que al aumentar la concentración del ácido la señal 1 obtenida se desplazó de un potencial de 0.84 V a 0.98 vs Ag|AgCl|KCl 3M y aumentó la intensidad de corriente obtenida al deformar la señal. La señal 2 comenzó a reducirse con el aumento de ácido cítrico. Al tener una concentración de 500 veces mayor al naproxeno la señal 1 aumentó la intensidad de corriente observada en la señal 1 debido a la combinación con la señal 2.

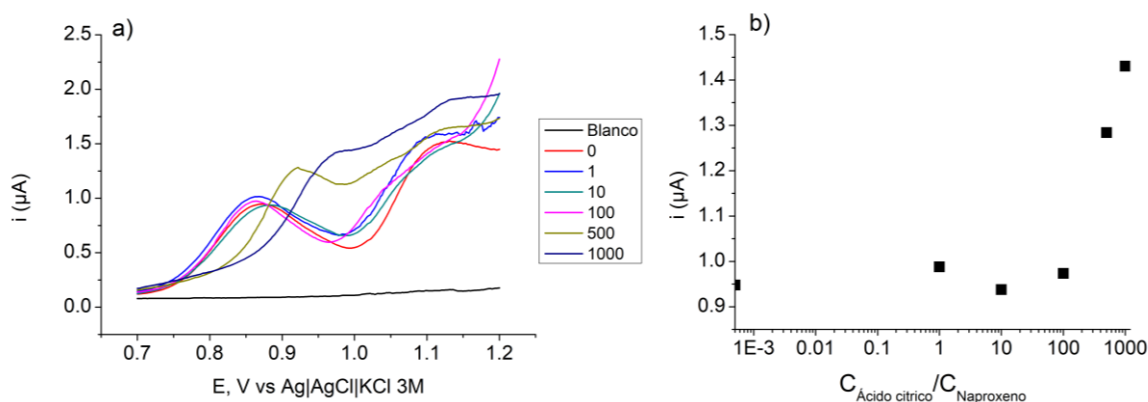


Ilustración 26: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de ácido cítrico: 1, 10, 100, 500 y 1000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida diferentes concentraciones de ácido cítrico en la celda.

Con la corriente obtenida se procedió a la medición del cambio en comparación con la señal 1 obtenida sin ácido cítrico. Como se muestra en la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**, el ácido cítrico no mostró interferencia apreciable con el naproxeno al estar presente a una concentración de hasta 100

veces mayor, sin embargo, al estar en proporción 1:1 se apreció un cambio cercano al 5%. En condiciones similares Qian *et al.*, 2020 reportan que a una presencia de ácido cítrico 2.5 veces mayor no presenta interferencia con el electrodo.

Tabla 18: Estudio de la interferencia del ácido cítrico en la señal 1 del naproxeno.

C ácido cítrico/C Naproxeno	Cambio en la señal
1	4.26%
10	1.04%
100	2.73%
500	35.51%
1000	50.94%

7.7.3 Maltosa

Otro análisis de interferencia realizado fue con de la maltosa, la cual se añadió a diferentes proporciones. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 27, en el voltamperograma se puede observar que a medida que se aumenta la concentración la señal 1 se desplazó de un potencial de 0.88 V a 0.94 V vs Ag|AgCl|KCl 3M, además de una reducción en la corriente de la misma señal.

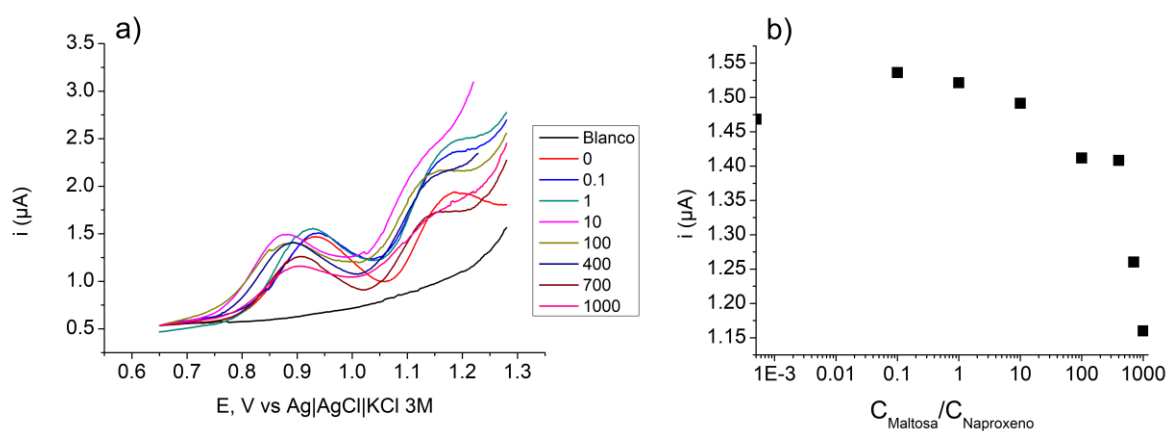


Ilustración 27: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de maltosa: 0.1, 1, 10, 100, 400, 700 y 1000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de b) Gráfico de dispersión que muestra la corriente i (μA) versus la proporción de concentraciones $C_{\text{Maltosa}}/C_{\text{Naproxeno}}$. El eje x es logarítmico, mostrando una disminución de la corriente a medida que aumenta la proporción de maltosa.

referencia: Ag|AgCl|KCl, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de maltosa en la celda.

Con la corriente obtenida se procedió a la medición del cambio en comparación con la señal 1 obtenida sin maltosa. Como se muestra en la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**, la maltosa no mostró una interferencia apreciable en el naproxeno al estar presente a una concentración de hasta 400 mayor al naproxeno. En condiciones similares M. Afzali *et al.*, 2019 reportan que a una presencia de maltosa de 120 veces mayor no presenta interferencia con el electrodo. De la misma manera Tashkhourian *et al.*, 2014 reportan que a una presencia de 50 veces mayor no presenta interferencia.

Tabla 19: Estudio de interferencia de la maltosa en la señal 1 del naproxeno.

$C_{\text{Maltosa}}/C_{\text{Naproxeno}}$	Cambio en la señal
1	3.62%
10	1.57%
100	3.86%
400	4.06%
700	14.17%
1000	21.01%

7.7.4 Glicina

Por último, se realizó el análisis de interferencia de la glicina, la cual se añadió a diferentes proporciones. Los voltamperogramas obtenidos se muestran en la Ilustración 28, el voltamperograma se observa que al aumentar la concentración de glicina la señal 1 se desplazó de un potencial de 0.89 V a 0.93 V vs Ag|AgCl|KCl 3M a una concentración de glicina 1000 y 2000 veces mayor que el naproxeno. Además de que se puede observar un leve decremento en la corriente con el aumento del interferente en la celda.

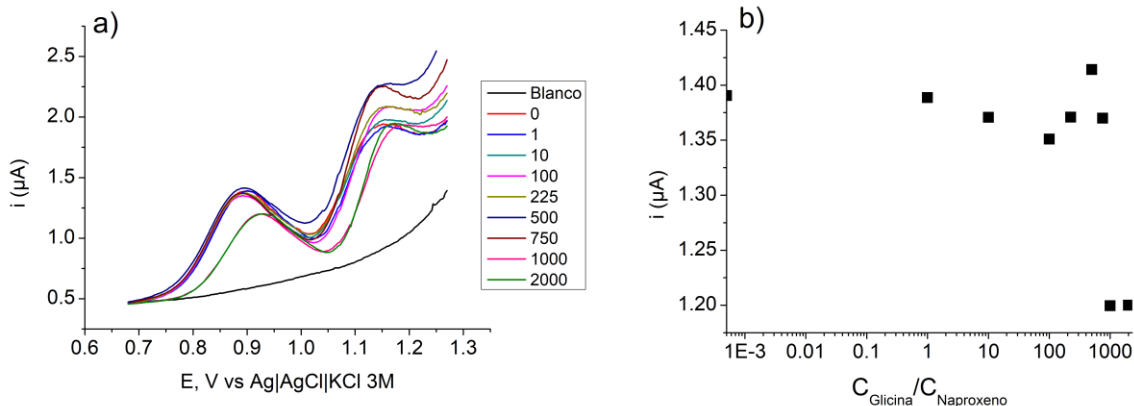


Ilustración 28: a) Voltamperograma de onda cuadrada de naproxeno 1.00×10^{-4} M y diferentes concentraciones de glicina: 1, 10, 100, 225, 500, 750, 1000 y 2000 veces mayor al naproxeno en buffer de fosfatos 1.0 M. E. de trabajo: EPC-20%, E. de referencia: $\text{Ag}|\text{AgCl}|\text{KCl}$, E. auxiliar: alambre de Pt. b) Corriente de pico obtenida a diferentes concentraciones de glucosa en la celda.

Con la corriente obtenida se procedió a la medición del cambio en comparación con la señal 1 obtenida sin presencia de glicina. Como se muestra en la **¡Error! La autoreferencia al marcador no es válida.**, la glicina no parece mostrar cambios significativos en la intensidad de corriente observada al estar presente a una concentración de hasta 750 veces mayor al naproxeno.

Al tener presencia de los interferentes es posible la medición del naproxeno dentro de la celda ya que no se muestra un cambio o desplazamiento de la señal dentro del potencial esperado. Por lo que el electrodo de EPC-20% mostró una buena selectividad para el naproxeno en la presencia de interferentes.

Tabla 20: Estudio de interferencia de la glicina en la señal 1 del naproxeno.

$C_{\text{Glicina}}/C_{\text{Naproxeno}}$	Cambio en la señal
1	0.13%

10	1.42%
100	2.84%
250	1.41%
500	1.70%
750	1.47%
1000	13.74%
2000	13.70%

En la Tabla 21 se presentan los valores de la concentración a partir de la cual se registró que los interferentes analizados presentaron una modificación en la respuesta analítica. Para el ácido ascórbico, la maltosa y la glicina se observó una disminución en la intensidad de corriente mostrada, en cambio en el ácido cítrico se mostró una interferencia positiva al presentar un aumento de la intensidad debido al cambio en forma de la señal 1 observada.

Tabla 21: Concentración donde se presenta interferencia en la detección de naproxeno.

Interferente	C _{Glicina} /C _{Naproxeno}	Cambio en la señal
Ácido ascórbico	5.5	7.46%
Ácido cítrico	500	35.51%
Maltosa	700	14.17%
Glicina	1000	13.74%

7.8 Caracterización de la pasta de carbono

7.8.1 Análisis de XRD.

La pasta de carbono y la pasta modificada con 20% ZnO NPs usada en el electrodo fueron caracterizadas por difracción de rayos X mediante el uso de radiación Cu-K α ($\lambda = 0,15418$ nm). El difractograma obtenido se muestra en la Ilustración 29 donde

a) es el difractograma para la pasta de carbono con 20% ZnO-NPs usada en el electrodo EPC-20% y b) es el difractograma para la pasta de carbono sin modificar.

En la Ilustración 29 b) que corresponde a la pasta de carbono sin modificación, se pueden observar un pico de mayor intensidad a 2θ en la posición 26.53° correspondiente al plano cristalino (0 0 2) además de otros planos en las posiciones 42.13° , 44.27° , 54.62° , 59.83° y 77.30° , los cuales son característicos del grafito. El espectro obtenido es comparado con el COD #96-901-1578 correspondiente al grafito. El difractograma obtenido de la pasta modificada con 20% ZnO NPs, Ilustración 29 a), se observan los mismos picos correspondientes al grafito además de una interferencia después del plano (0 0 2) así como algunas otras señales en el espectro que corresponden al ZnO debido a la presencia de las nanopartículas.

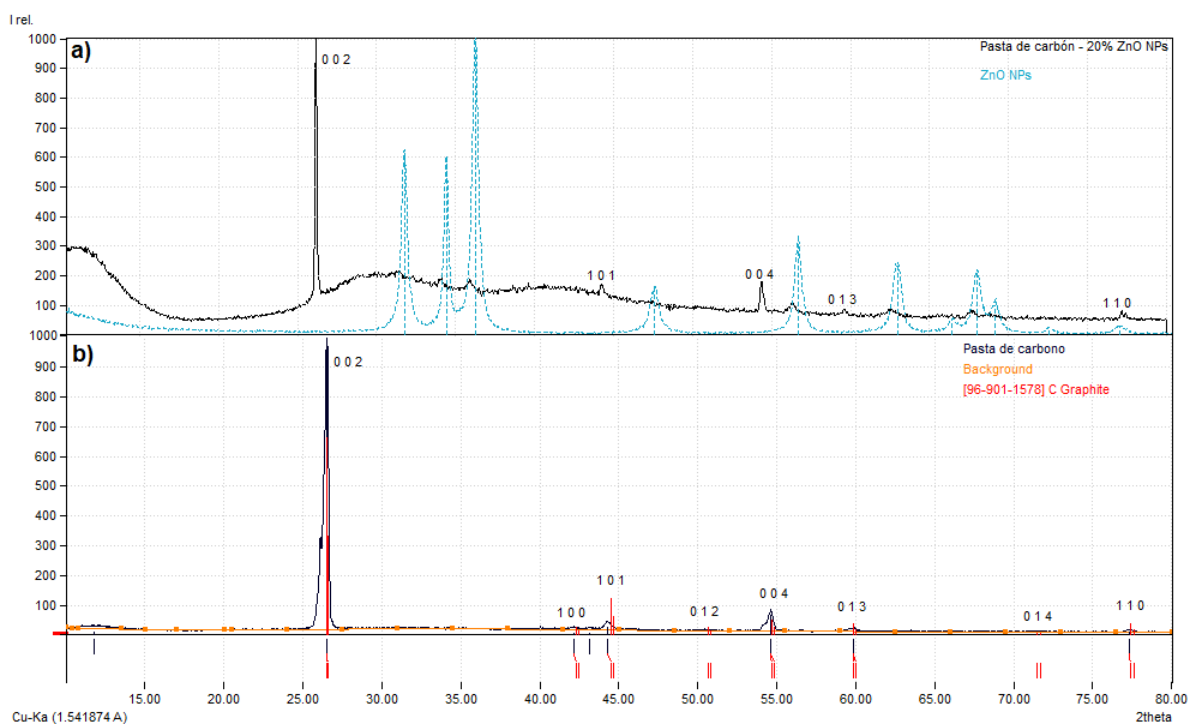


Ilustración 29: Patrón de XRD obtenido para a) la pasta de carbono con 20% ZnO-NPs usada en el electrodo EPC-20% y b) la pasta de carbono sin modificación.

7.8.2 Análisis de TGA

Se realizó una caracterización mediante el análisis de TGA que se llevó a cabo dentro del intervalo de 25 a 800°C. El termograma obtenido se muestra en la Ilustración 30 donde en a) se muestra la pasta de carbono y en b) la pasta de carbono modificada con 20% ZnO-NPs. Se puede observar que al agregar las nanopartículas no se ve afectada su estabilidad térmica al no mostrar cambios en el resultado obtenido. En ambas se observa una pérdida del 35% en el caso de la pasta sin modificación y de 37% del peso en el caso de la pasta con 20%ZnO-NPs al llegar a una temperatura de 530°C, la cual es debido, tanto a la descomposición del grafito (a partir de 250°C) como a la evaporación del aceite de silicón, el cual tiene un punto de ebullición de 450°C. (Peralta-González et al., 2021).

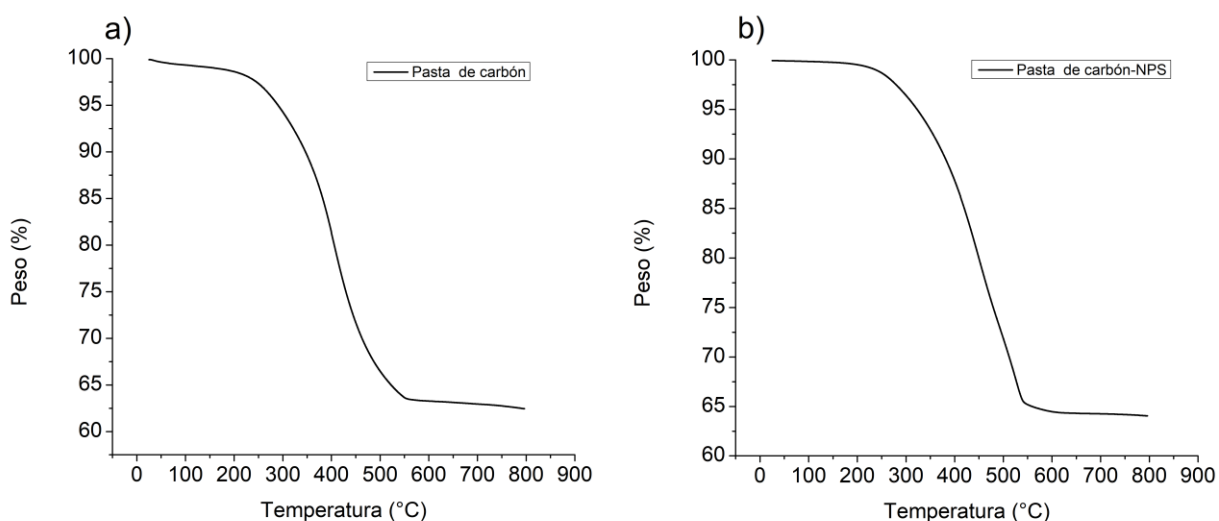


Ilustración 30: Espectroscopía TGA obtenida de a) Pasta de carbono, b) Pasta de carbono con 20% ZnO NPs usada en el electrodo EPC-20%.

8 Conclusiones

La metodología experimental utilizada en estas tesis permitió la obtención de manera exitosa del ZnO, en su fase cristalina wurtzita, con buena calidad cristalina y con un tamaño de partícula de aproximadamente 32 nm.

La presencia del naproxeno se mostró como un conjunto de dos señales de oxidación usando voltamperometría de onda cuadrada, las cuales mostraron un comportamiento similar ya que al aumentar la concentración del naproxeno en la celda la intensidad de corriente aumenta en ambas señales. Todos los electrodos de trabajo utilizados presentaron un desplazamiento hacia el potencial positivo de ambas señales del naproxeno proporcional al aumento de la concentración en la celda.

Al utilizar los EPC modificados se obtuvo un rango lineal más grande que el obtenido con los electrodos de tinta, con una proporción de 5% a 20% en nanopartículas se observó una disminución de los límites de detección y cuantificación comparado con el electrodo de pasta sin modificar, solo los electrodos EPC-10% y EPC-20% mostraron un aumento en el rango lineal.

En cuanto al uso de grafeno para la modificación de la pasta, no mostró ser funcional para este método bajo las condiciones utilizadas en voltamperometría de onda cuadrada ya que la consistencia obtenida no era adecuada al desprenderse el electrodo en cada medición incluso a proporciones menores al 5%. Los electrodos de tinta mostraron ser adecuados para la realización de análisis cuantificación de naproxeno, sin embargo, presentaron una exactitud menor a la obtenida con los electrodos de pasta de carbono usando voltamperometría de onda cuadrada, además de un rango lineal más limitado de 1.03×10^{-3} - 1.41×10^{-3} M para los electrodos de Tinta-G y Tinta-G-10%.

Es posible comprobar mediante los resultados obtenidos que el electrodo EPC-20% mostró un mejor comportamiento analítico en comparación con los otros electrodos de trabajo analizados; mostrando que la modificación de una pasta de carbono mediante el uso de nanopartículas es funcional y mejora el desempeño analítico en

la cuantificación electroquímica de naproxeno en un medio de pH 7 y mediante el uso de voltamperometría de onda cuadrada. Una proporción de 20% de nanopartículas mostró una disminución en los límites obtenidos además de un aumento del rango lineal comparado con la pasta de carbono sin modificación y mostro una consistencia de pasta similar o sin modificación apreciables.

El electrodo mostró una buena selectividad a la oxidación del naproxeno incluso en presencia de interferentes y con diferentes proporciones como el ácido cítrico (100), ácido ascórbico (2.8), maltosa (400) y glicina (750), además de una buena reproducibilidad de experimentos.

En cuanto a la comparación entre los métodos de detección por cronoamperometría y por onda cuadrada no se mostró una diferencia significativa al compararlos, sin embargo, el método de cronoamperometría mostro una desviación estándar menor en la medición de las concentraciones obtenidas y un límite de cuantificación más bajo que el obtenido por el método de onda cuadrada dando un mejor resultado a concentraciones más bajas que por el método de onda cuadrada, el cual presentó un rango lineal con un límite superior mayor de 2.50×10^{-3} M.

9 Referencias

- Afzali, M., Jahromi, Z., & Nekooie, R. (2019). Sensitive voltammetric method for the determination of naproxen at the surface of carbon nanofiber/gold/polyaniline nanocomposite modified carbon ionic liquid electrode. *Microchemical Journal*, *145*, 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.10.046>
- Al-saadi, T. M., Al-dhahir, T., & Al-obodi, E. E. (2014). ZnO nanoparticles : synthesis and crystal structure study. *Waist Journal for Science & Medicine*, *7*(June 2018), 87–95. https://www.researchgate.net/publication/325393102_ZnO_nanoparticles_Synthesis_and_crystal_structure_study
- Arcila-Henao, J. S., & Gómez-Peña, Á. (2017). *EVALUACION DEL SISTEMA ELECTROQUIMICO DE Pd (NH 3) 4 Cl 2 SOBRE SUSTRATO DE ALUMINIO*. September. https://www.researchgate.net/publication/319701342_momento_44_EVALUACION_DEL_SISTEMA_ELECTROQUIMICO_DE_PdNH_3_4_Cl_2_SOBRE_SUSTRATO_DE_ALUMINIO_EVALUATION_OF_THE_ELECTROCHEMICAL_SYSTEM_PdNH_3_4_Cl_2_ON_ALUMINUM_SUBSTRATE_SUBSTRATE
- Ascar, L., Ahumada, I., Morales, N., Garrido, T., Giordano, A., & Leiva, Y. K. (2017). Mobility of nonsteroidal Anti-inflammatory drugs in soils with and without amendment of biosolid. *Journal of the Chilean Chemical Society*, *62*(3), 3593–3596. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072017000303593>
- Baikeli, Y., Mamat, X., Wumaer, M., Muhetaer, M., Aisa, H. A., & Hu, G. (2020). Electrochemical Determination of Metronidazole Using a Glassy Carbon Electrode Modified with Nanoporous Bimetallic Carbon Derived from a ZnCo-Based Metal-Organic Framework. *Journal of The Electrochemical Society*, *167*(11), 116513. <https://doi.org/10.1149/1945-7111/AB9D94>
- Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). *ELECTROCHEMICAL METHODS Fundamentals and Applications* (2nd ed.).
- Brozinski, J. M., Lahti, M., Oikari, A., & Kronberg, L. (2011). Detection of naproxen and its metabolites in fish bile following intraperitoneal and aqueous exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, *18*(5), 811–818. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0441-4>
- Calma, M. L., & Medina, P. M. B. (2020). Acute and chronic exposure of the holometabolous life cycle of *Aedes aegypti* L. to emerging contaminants naproxen and propylparaben. *Environmental Pollution*, *266*, 115275. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115275>
- Castro-Pastrana, L. I., Palacios-Rosas, E., Toledo-Wall, M. L., & Cerro-López, M. (2020). *Worldwide Occurrence, Detection, and Fate of Nonsteroidal Anti-*

- inflammatory Drugs in Water* (pp. 1–28). Springer, Berlin, Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/698_2020_542
- Cerro-Lopez, M., Cisneros, J. J., Méndez-Rojas, M. A., & Castro-Pastrana, L. I. (2020). *Nanotechnologies for Removal of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug from Wastewater*. https://doi.org/10.1007/698_2020_553
- Correia, A., & Marcano, L. (2015). Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. In *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* (Vol. 55, Issue 1, pp. 1–18).
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482015000100001
- Ding, T., Lin, K., Yang, B., Yang, M., Li, J., Li, W., & Gan, J. (2017). Biodegradation of naproxen by freshwater algae *Cymbella* sp. and *Scenedesmus quadricauda* and the comparative toxicity. *Bioresource Technology*, 238, 164–173.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.04.018>
- Escarpa, A., & Lo, M. A. (2014). *Environmental Analysis by Electrochemical Sensors and Biosensors* (L. M. Moretto & K. Kalcher (Eds.); Vol. 2). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0676-5>
- Faisal, S., Jan, H., Shah, S. A., Shah, S., Khan, A., Akbar, M. T., Rizwan, M., Jan, F., Wajidullah, Akhtar, N., Khattak, A., & Syed, S. (2021). Green Synthesis of Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticles Using Aqueous Fruit Extracts of *Myristica fragrans*: Their Characterizations and Biological and Environmental Applications. *ACS Omega*, 6(14), 9709–9722.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00310>
- Festinger, N., Morawska, K., Ivanovski, V., Ziabka, M., Jedlińska, K., Ciesielski, W., & Smarzewska, S. (2020). Comparative electroanalytical studies of graphite flake and multilayer graphene paste electrodes. *Sensors (Switzerland)*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/s20061684>
- Fonseca, W. T., Santos, R. F., Alves, J. N., Ribeiro, S. D., Takeuchi, R. M., Santos, A. L., Assunção, R. M. N., Filho, G. R., & Muñoz, R. A. A. (2015). Square-Wave Voltammetry as Analytical Tool for Real-Time Study of Controlled Naproxen Releasing from Cellulose Derivative Materials. *Electroanalysis*, 27(8), 1847–1854. <https://doi.org/10.1002/elan.201500011>
- George, J. M., Antony, A., & Mathew, B. (2018). Metal oxide nanoparticles in electrochemical sensing and biosensing: a review. In *Microchimica Acta* (Vol. 185, Issue 7, pp. 1–26). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2894-3>
- Gutiérrez, M. C., Droguet, M., Carmen, M., Bouzán, G., & En Química, D. (2002). LA CROMATOGRFÍA DE GASES Y LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS:

IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS CAUSANTES DE MAL OLOR. In *Nº* (Vol. 122).

- Hlengwa, N. B., & Mahlambi, P. N. (2020). SPE-LC-PDA method development and application for the analysis of selected pharmaceuticals in river and wastewater samples from South Africa. *Water SA*, 46(3), 514–522. <https://doi.org/10.17159/wsa/2020.v46.i3.8662>
- Hung, C. M., Huang, C. P., Chen, S. K., Chen, C. W., & Dong, C. Di. (2020). Electrochemical analysis of naproxen in water using poly(L-serine)-modified glassy carbon electrode. *Chemosphere*, 254, 126686. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126686>
- Jain, M., Mudhoo, A., Ramasamy, D. L., Najafi, M., Usman, M., Zhu, R., Kumar, G., Shobana, S., Garg, V. K., & Sillanpää, M. (2020). Adsorption, degradation, and mineralization of emerging pollutants (pharmaceuticals and agrochemicals) by nanostructures: a comprehensive review. In *Environmental Science and Pollution Research* (Vol. 27, Issue 28, pp. 34862–34905). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09635-x>
- Jiménez-Bambague, E. M., Madera-Parra, C. A., & Peña-Salamanca, E. J. (2020). Eliminación de compuestos farmacéuticos presentes en el agua residual doméstica mediante un tratamiento primario avanzado. *INGENIERÍA Y COMPETITIVIDAD*, 22(1), 10. <https://doi.org/10.25100/iyc.v22i1.8794>
- Jjemba, P. K. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 63(1), 113–130. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2004.11.011>
- Juarez-Luna, P. J., Mendoza, S., & Cardenas, A. (2019). Comparison of electrochemical methods using CUPRAC, DPPH, and carbon paste electrodes for the quantification of antioxidants in food oils. *Analytical Methods*, 11(45), 5755–5760. <https://doi.org/10.1039/c9ay01921a>
- Kanama, K. M., Daso, A. P., Mpenyana-Monyatsi, L., & Coetzee, M. A. A. (2018). Assessment of pharmaceuticals, personal care products, and hormones in wastewater treatment plants receiving inflows from health facilities in North West Province, South Africa. *Journal of Toxicology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3751930>
- Karaca, M., Kiranşan, M., Karaca, S., Khataee, A., & Karimi, A. (2016). Sonocatalytic removal of naproxen by synthesized zinc oxide nanoparticles on montmorillonite. *Ultrasonics Sonochemistry*, 31, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.01.009>
- Kayani, Z. N., Saleemi, F., & Batool, I. (2015). Synthesis and Characterization of ZnO Nanoparticles. *Materials Today: Proceedings*, 2(10), 5619–5621. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2015.11.100>

- Kermia, A. E. B., Fouial-Djebbar, D., & Trari, M. (2016). Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers. *Comptes Rendus Chimie*, 19(8), 963–970. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.005>
- Khoshhesab, Z. M., Sarfaraz, M., & Asadabad, M. A. (2011). Preparation of ZnO nanostructures by chemical precipitation method. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*, 41(7), 814–819. <https://doi.org/10.1080/15533174.2011.591308>
- Lenik, J. (2013). Preparation and study of a naproxen ion-selective electrode. *Materials Science and Engineering C*, 33(1), 311–316. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.08.045>
- Lenik, J., Wardak, C., & Marczewska, B. (2008). Properties of naproxen ion-selective electrodes. *Central European Journal of Chemistry*, 6(4), 513–519. <https://doi.org/10.2478/s11532-008-0075-7>
- Li, Q., Wang, P., Chen, L., Gao, H., & Wu, L. (2016). Acute toxicity and histopathological effects of naproxen in zebrafish (*Danio rerio*) early life stages. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(18), 18832–18841. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7092-4>
- Liu, L., & Gao, H. (2012). Quantum chemistry study of molecular structure and vibrational spectrum of naproxen. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 86, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.10.018>
- López-Pacheco, I. Y., Silva-Núñez, A., Salinas-Salazar, C., Arévalo-Gallegos, A., Lizarazo-Holguin, L. A., Barceló, D., Iqbal, H. M. N., & Parra-Saldívar, R. (2019). Anthropogenic contaminants of high concern: Existence in water resources and their adverse effects. In *Science of the Total Environment* (Vol. 690, pp. 1068–1088). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.052>
- López-Roldán, R., de Alda, M. L., Gros, M., Petrovic, M., Martín-Alonso, J., & Barceló, D. (2010). Advanced monitoring of pharmaceuticals and estrogens in the Llobregat River basin (Spain) by liquid chromatography-triple quadrupole-tandem mass spectrometry in combination with ultra performance liquid chromatography-time of flight-mass spectrometry. *Chemosphere*, 80(11), 1337–1344. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.06.042>
- Madikizela, L. M., & Chimuka, L. (2017). Occurrence of naproxen, ibuprofen, and diclofenac residues in wastewater and river water of KwaZulu-Natal Province in South Africa. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(7), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6069-1>
- Marsik, P., Rezek, J., Židková, M., Kramulová, B., Tauchen, J., & Vaněk, T. (2017).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic. *Chemosphere*, 171, 97–105.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.12.055>

Miceli M., A. S. (2018). Eliminación de contaminantes fármacos en aguas residuales por medio de sistemas de humedales. *Segunda Conferencia Panamericana En Sistemas de Humedales Para El Manejo, Tratamiento y Mejoramiento de La Calidad Del Agua 2014*.
https://www.researchgate.net/publication/326657845_ELIMINACION_DE_CONTAMINANTES_FARMACOS_EN_AGUAS_RESIDUALES_POR_MEDIÓ_DE_SISTEMAS_DE_HUMEDALES

Miller, J. N., Miller, J. C., & Miller, R. D. (2018). *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry* (7th ed.). Pearson Education.

Museo Nacional de Ciencias Naturales. (2016). *Espectrometría de masas*.
https://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/espectrometria_de_masas.pdf

Näslund, J., Asker, N., Fick, J., Joakim Larsson, D. G., & Norrgren, L. (2020). Naproxen affects multiple organs in fish but is still an environmentally better alternative to diclofenac. *Aquatic Toxicology*, 227, 105583.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105583>

Noël, J. J., & Ahluwalia, G. K. (2016). Electrochemical sensors. In *Applications of Chalcogenides: S, Se, and Te* (pp. 235–261). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41190-3_6

OMS | Productos farmacéuticos en el agua potable. (2017). WHO.
http://www.who.int/water_sanitation_health/emerging/info_sheet_pharmaceuticals/es/

Peralta-González, C., Ramírez-Hernández, A., Rangel-Porras, G., Aparicio-Saguilán, A., Aguirre-Cruz, A., González-García, G., Báez-García, J. E., & Páramo-Calderón, D. E. (2021). Synthesis and Characterization of the Starch/silicone Oil Composite and Elaboration of its Films. *Silicon*, 14(8), 4157–4167. <https://doi.org/10.1007/s12633-021-01209-x>

Qian, L., Thirupathi, A. R., Elmahdy, R., van der Zalm, J., & Chen, A. (2020). Graphene-oxide-based electrochemical sensors for the sensitive detection of pharmaceutical drug naproxen. *Sensors (Switzerland)*, 20(5), 1252.
<https://doi.org/10.3390/s20051252>

Rami, J. M., Patel, C. D., Patel, C. M., & Patel, M. V. (2020). Thermogravimetric analysis (TGA) of some synthesized metal oxide nanoparticles. *Materials Today: Proceedings*, 43, 655–659. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.554>

Rodríguez-Anaya, A., Octavio-Aguilar, P., & Gaytán-Oyarzún, J. C. (2015).

Consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en Pachuca, Hidalgo. *Salud Publica de Mexico*, 57(5), 365–366.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000500005

- Rodríguez Cabalé, E., Maasó, L. V., & Peña Velázquez, A. (2013). XXXVIII JORNADA CIENTÍFICA ESTUDIANTIL “Año 55 de la Revolución.”
- Santini, A. O., De Oliveira, J. E., Pezza, H. R., & Pezza, L. (2006). A novel potentiometric naproxenate ion sensor immobilized in a graphite matrix for determination of naproxen in pharmaceuticals. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17(4), 785–791. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000400022>
- Shamhari, N. M., Wee, B. S., Chin, S. F., & Kok, K. Y. (2018). Synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles with small particle size distribution. *Acta Chimica Slovenica*, 65(3), 578–585.
<https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4213>
- Sokół, A., Borowska, K., & Karpińska, J. (2017). Investigating the influence of some environmental factors on the stability of paracetamol, naproxen, and diclofenac in simulated natural conditions. *Polish Journal of Environmental Studies*, 26(1), 293–302. <https://doi.org/10.15244/pjoes/64310>
- Tahir, S., Yasmeen, K., Hanif, M., Khaliq, O., Muhammad, H., Hafsa, Tahiri, I. A., Jahangir, S., & Ali, S. T. (2016). Electrochemical methodology for NSAID's determination and its interaction with steroid dexamethasone. *International Journal of Electrochemical Science*, 14(6), 5748–5762.
<https://doi.org/10.20964/2019.06.16>
- Talam, S., Karumuri, S. R., & Gunnam, N. (2012). Synthesis, Characterization, and Spectroscopic Properties of ZnO Nanoparticles. *ISRN Nanotechnology*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.5402/2012/372505>
- Tashkhourian, J., Hemmateenejad, B., Beigizadeh, H., Hosseini-Sarvari, M., & Razmi, Z. (2014). ZnO nanoparticles and multiwalled carbon nanotubes modified carbon paste electrode for determination of naproxen using electrochemical techniques. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 714–715, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2013.12.026>
- Ulubay Karabiberoğlu, Ş. (2019). Sensitive Voltammetric Determination of Bisphenol A Based on a Glassy Carbon Electrode Modified with Copper Oxide-Zinc Oxide Decorated on Graphene Oxide. *Electroanalysis*, 31(1), 91–102. <https://doi.org/10.1002/elan.201800415>
- Valsami, G. N., Macheras, P. E., & Koupparis, M. A. (1989). Construction of a naproxen ion-selective electrode and its application to pharmaceutical analysis. *The Analyst*, 114(3), 387–391.

<https://doi.org/10.1039/AN9891400387>

- Vulava, V. M., Cory, W. C., Murphey, V. L., & Ulmer, C. Z. (2016). Sorption, photodegradation, and chemical transformation of naproxen and ibuprofen in soils and water. *Science of the Total Environment*, 565, 1063–1070. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.132>
- Wojcieszewska, D., & Guzik, U. (2020). Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 104, Issue 5, pp. 1849–1857). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>
- Xu, L., Ma, X., Niu, J., Chen, J., & Zhou, C. (2019). Removal of trace naproxen from aqueous solution using a laboratory-scale reactive flow-through membrane electrode. *Journal of Hazardous Materials*, 379, 120692. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.05.085>
- Zuñiga-Lemus, O., Balderas-Gómez, F. L., Castro-Bear, V., Antonio Nanahuatipán Km, T.-S., Titlacuatitla, P., de Flores Magón, T., San Marcos Necoxtla Km, T., & Cárdenas Sur, L. (2017). *The Final Destination for the Expired Medicines in the Municipality of Teotitlán de Flores Magón, Oaxaca*. 4. http://www.unsis.edu.mx/revista/doc/vol4num12/2_Medicamentos_Caducos.pdf