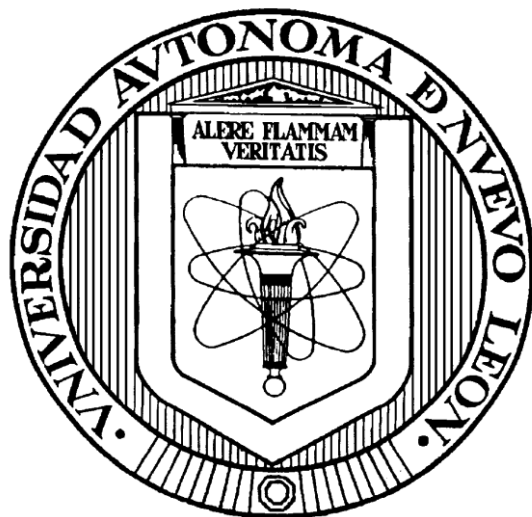


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y EVALUACIÓN DE SU
DESEMPEÑO EN LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE
CIPROFLOXACINO, PARACETAMOL Y VITAMINA B1.**

**POR
MARIDELY OVIEDO MEDRANO**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE LOS
MATERIALES**

JUNIO, 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y EVALUACIÓN DE SU
DESEMPEÑO EN LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE
CIPROFLOXACINO, PARACETAMOL Y VITAMINA B1.**

Por:

LQI. MARIDELY OVIEDO MEDRANO

**Como requisito parcial para obtener el grado de MAESTRÍA EN CIENCIAS
con Orientación en Química de los Materiales**

Junio, 2023

**SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y EVALUACIÓN DE SU
DESEMPEÑO EN LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE
CIPROFLOXACINO, PARACETAMOL Y VITAMINA B1.**

Aprobación de la tesis:

DR. Alejandro Vázquez Dimas
Presidente

DR. Israel Alejandro López Hernández
Secretario

DR. Sergio Alberto Obregón Alfaro
Vocal

DRA. MARÍA ELENA CANTÚ CÁRDENAS
Sub-Directora de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Ciencias Químicas, a la Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas, al Centro de Investigación en Biotecnología y Nanotecnología y al CINVESTAV unida Mérida, por los recursos brindados y los espacios prestados para la realización de este proyecto, a CONAHCYT por la beca otorgada.

A mi asesor el Dr. Alejandro Vázquez Dimas y el Team Dimas por siempre apoyarme, preocuparse por mí y ayudarme a cumplir todo lo que quería durante la maestría.

A Fernanda por ser mi compañera de estudio y mejor amiga desde que nos conocimos en el 2016 hasta ahora, me acompañó en todo momento, incluso en los malos tiempos.

A mis amigos Sergio, Adriana, Toñito, Marcos, Abner y Gaby por acompañarme en el proceso.

A mi familia. A mi mamá Laura A. Medrano, a mi hermana Astrid Oviedo y mi hermano Aldrin Oviedo por apoyarme para seguir con mis estudios de posgrado, siempre me apoyaron desde el primer día.

A mis perritos Laicka, Curie, Milka y Max por ser mis apoyos emocionales y compañeros de desveladas.

A mi psicóloga Marcela por mantener mi estabilidad mental y ayudarme a ser mejor cada día.

DEDICATORIA

A mis hermanos y mi madre por siempre estar para mí, pero en especial a mi madre Laura A. Medrano por ser mi pilar en cada proyecto sin importar el sacrificio que significase.

Tabla de contenido

| Capítulo | Página |
|--|--------|
| 1. Introducción..... | 12 |
| 1.1. Contaminación de cuerpos de agua..... | 12 |
| 1.1.1. Contaminantes emergentes..... | 12 |
| 1.1.2. Contaminación por fármacos..... | 15 |
| 1.1.3. Métodos para determinar fármacos..... | 16 |
| 1.2. Sensores colorimétricos..... | 17 |
| 1.2.1. Método de detección..... | 17 |
| 1.2.2. Límite de detección..... | 18 |
| 1.2.3. Materiales usados como sensores colorimétricos..... | 19 |
| 1.3. Nanopartículas de plata..... | 20 |
| 1.3.1. Resonancia de plasmón superficial localizado..... | 21 |
| 1.3.2. Mecanismo de detección de fármacos..... | 22 |
| 1.3.3. Métodos de síntesis de nanopartículas..... | 24 |
| 1.4. Justificación..... | 26 |
| 2. Antecedentes..... | 27 |
| 2.1. Análisis crítico de la literatura..... | 30 |
| 2.2. Aportación científica..... | 31 |
| 2.3. Hipótesis..... | 31 |
| 2.4. Objetivos..... | 31 |
| 2.4.1. Objetivo general..... | 31 |
| 2.4.2. Objetivos específicos..... | 31 |
| 2.5. Metas..... | 32 |
| 3. Materiales y métodos..... | 33 |
| 3.1. Materiales y equipo..... | 33 |
| 3.2. Parte experimental..... | 33 |
| 3.2.1. Preparación y caracterización de nanopartículas de plata..... | 33 |
| 3.2.2. Preparación de soluciones estándar de fármacos..... | 34 |
| 3.2.3. Procedimiento analítico para ciprofloxacino con nanopartículas del método A..... | 35 |
| 3.2.4. Procedimiento analítico para ciprofloxacino con nanopartículas del método B..... | 36 |
| 3.2.5. Procedimiento analítico para paracetamol con nanopartículas del método B, curva de calibración..... | 37 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.2.6. | Procedimiento analítico para vitamina B1 con nanopartículas del método B. | 38 |
| 3.3. | Disposición de residuos generados | 39 |
| 4. | Resultados y Discusión..... | 40 |
| 5. | Conclusiones | 51 |
| 6. | Referencias | 52 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Preparación de muestras de ciprofloxacino con Np método A..... | 35 |
| Tabla 2. Preparación de muestras de ciprofloxacino con Np método B..... | 36 |
| Tabla 3. Preparación de muestras de paracetamol con Np método B para curva de calibración | 37 |
| Tabla 4. Preparación de muestras de vitamina B1 con Np método B para curva de calibración | 38 |
| Tabla 5. Disposición de residuos generados..... | 39 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Rutas de contaminantes emergentes en el ambiente..... | 14 |
| Figura 2. Rutas y destinos de los productos farmacéuticos en el ambiente..... | 15 |
| Figura 3. Resonancia de plasmón de superficial localizado (LSPR)..... | 22 |
| Figura 4. Representación del a) método físico y b) químico de síntesis de nanopartículas. | 25 |
| Figura 5. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "A" y el método "B" | 41 |
| Figura 6. Imagen de SEM de las nanopartículas sintetizadas por el método "A" | 42 |
| Figura 7. a) Imagen de TEM de las nanopartículas sintetizadas por el método "B". b) Histograma de tamaño de partícula. (c y d) Imágenes de TEM tomadas a mayor magnificación..... | 43 |
| Figura 8. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "A" en presencia de ciprofloxacino..... | 44 |
| Figura 9. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de ciprofloxacino..... | 45 |
| Figura 10. Curva de calibración de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de ciprofloxacino | 46 |
| Figura 11. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de paracetamol y plata libre..... | 47 |
| Figura 12. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de Vitamina B1 y plata libre | 48 |
| Figura 13. Curva de calibración de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de vitamina B1..... | 49 |
| Figura 14. Mecanismo de interacción de nanopartículas de plata con ciprofloxacino | 50 |

Lista de ecuaciones

| | |
|--------------------------------------|----|
| Ecuación 1 Límite de detección | 19 |
|--------------------------------------|----|

Abreviaturas

| | |
|----------|---|
| PNUMA | Programa de las naciones unidas para el medio ambiente. |
| LSPR | Fenómeno de resonancia de plasmón superficial localizado. |
| UV-Vis | Espectroscopía de absorción ultravioleta- visible. |
| LOD | Límite de detección. |
| FTIR | Espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier. |
| LOQ | Límite de cuantificación. |
| HPLC-DAD | Cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a detección de matriz de diodos. |
| Np | Nanopartícula. |
| Au | Oro. |
| Ag | Plata. |
| Cu | Cobre. |
| AgNp | Nanopartículas de plata. |
| AuNp | Nanopartículas de oro. |
| CL | Quimioluminiscencia. |
| SEM | Microscopia electrónica de barrido. |
| CELAES | Centro de laboratorios especializados. |
| UANL | Universidad autónoma de nuevo león. |
| TEM | Microscopía electrónica de transmisión. |
| XRD | Difracción de rayos X. |
| ICP | Espectroscopía de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo. |
| FAAS | Espectroscopía de absorción atómica. |
| PVP | Polivinilpirrolidona. |
| TSC | Citrato trisódico. |

Nomenclaturas

| | |
|--------------------|------------------------|
| μM | Micromolar |
| nm | nanómetro |
| M | Molar |
| $\mu\text{g/mL}$ | Microgramo/ mililitro |
| $^{\circ}\text{C}$ | Grado Celsius |
| Min | Minuto |
| mL | Mililitro |
| pH | potencial de hidrogeno |

Capítulo

1. Introducción

1.1. Contaminación de cuerpos de agua

La contaminación del agua ocurre con la presencia de componentes o factores químicos, físicos o biológicos que producen una condición de deterioro de un cuerpo de agua determinado con respecto a algún uso beneficioso. (1)

La contaminación del agua tiene efectos devastadores para la protección del medio ambiente y la salud del planeta. Algunas de las consecuencias más importantes de los diferentes tipos de contaminación en el agua son: la destrucción de la biodiversidad, la contaminación de la cadena alimentaria que supone la transmisión tóxica a los alimentos y la escasez del agua potable. (2)

Entre las principales fuentes de contaminación se encuentran los desechos municipales, la agricultura, la extracción de recursos y producción industrial. (3)

Los contaminantes más encontrados en el agua son: pesticidas, fertilizantes, nitratos, fosfatos, metales pesados y fármacos; estos últimos entran en la categoría de contaminantes emergentes. (2)

1.1.1. Contaminantes emergentes

Los contaminantes emergentes, también llamados microcontaminantes, son compuestos químicos producto de las actividades humanas que se realizan día a día, como la higiene personal o el cuidado de la salud. (3) Se han encontrado diferentes clases de contaminantes emergentes como los surfactantes, productos farmacéuticos, de cuidado personal y pesticidas. (4)

La principal característica de estos contaminantes es que no necesitan ser persistentes en el medio para causar efectos negativos ya que sus altas tasas de transformación y remoción pueden ser contrarrestadas por su continúa introducción al medio ambiente. (4)

De todos los contaminantes emergentes, los que posiblemente suscitan mayor preocupación son los fármacos y medicamentos. De acuerdo con el artículo publicado por Klaus Kümmerer (5) su presencia en cuerpos de agua se debe a diversas actividades, como la disposición de residuos de laboratorio, excreción de los pacientes, actividades de investigación, entre otros. Por ejemplo, los antibióticos pueden ser desechados hasta en un 90% por los humanos luego de su consumo, permitiendo así que estos compuestos lleguen a las aguas residuales propagándose por el medio ambiente.(6) Además, los productos farmacéuticos que son desechados por fuentes hospitalarias son aquellos que, generalmente se encargan de tratar patologías más graves.(7) Cabe señalar que en los últimos años se han hallado residuos de más de 150 medicamentos de uso humano y animal en entornos tan remotos como el Ártico (8) por lo que la detección de este tipo de compuestos es de gran interés.

Los compuestos emergentes presentan efectos significativos alterando al sistema endocrino y bloqueando o perturbando las funciones hormonales, afectan a la salud de los seres humanos y de especies animales aun cuando se encuentran en tan bajas concentraciones. (9,10)

En general, los contaminantes emergentes se transportan al ambiente por las rutas que se muestran en la figura 1. Más específicamente, en el caso de los

productos farmacéuticos, estos compuestos se descargan al medio ambiente de forma continua a través de los sistemas de tratamiento de aguas residuales domésticas. La figura 2 esquematiza las principales rutas y destinos de los fármacos en el ambiente, desde su consumo. (11)

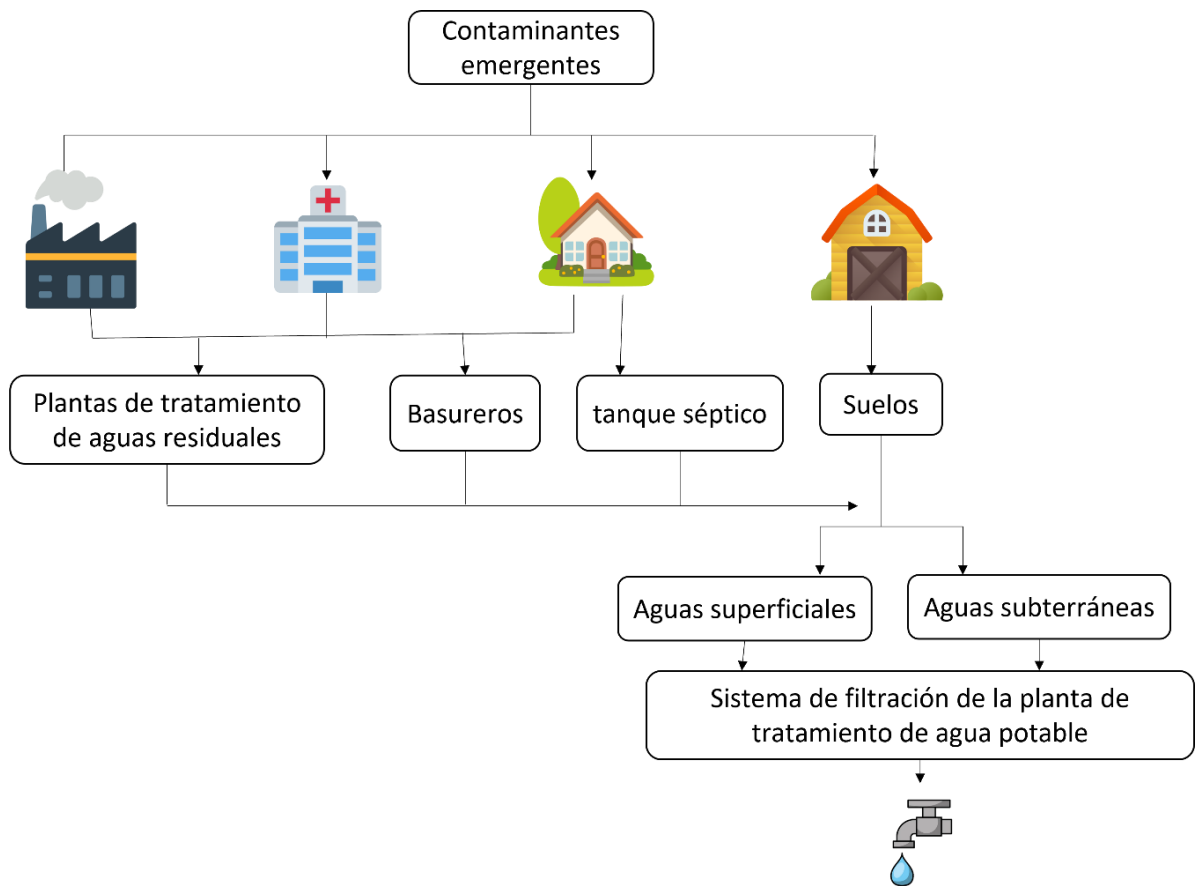


Figura 1. Rutas de contaminantes emergentes en el ambiente.

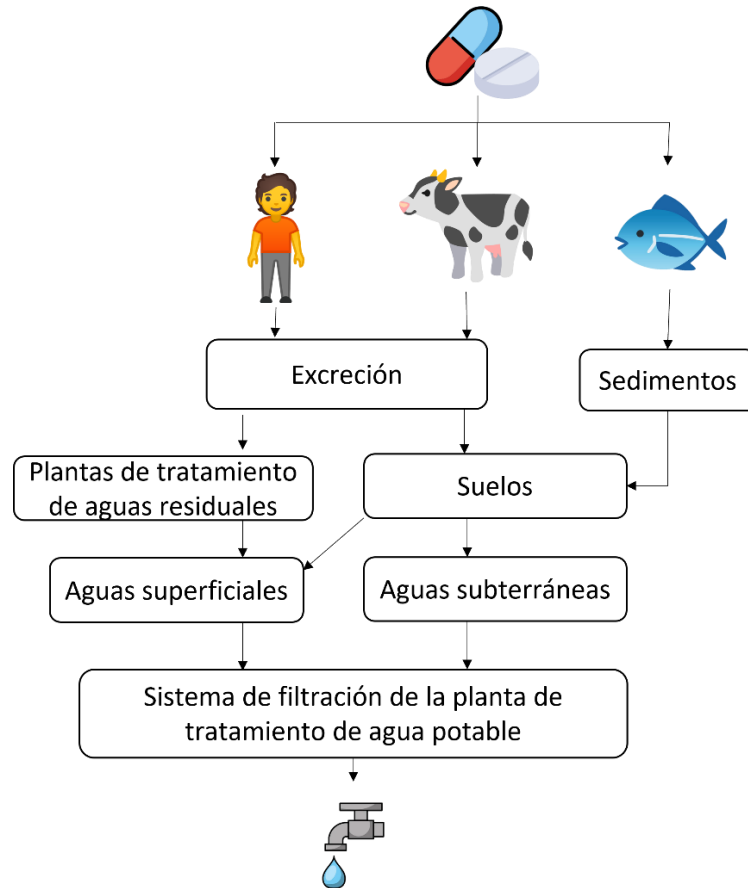


Figura 2. Rutas y destinos de los productos farmacéuticos en el ambiente.

1.1.2. Contaminación por fármacos

Los fármacos se pueden clasificar en 28 categorías diferentes, entre las cuales se encuentran analgésicos (medicinas encargadas de reducir el dolor), antibióticos (medicamentos que destruyen microorganismos causantes de enfermedades) y vitaminas (sustancias necesarias para el desarrollo y funcionamiento del cuerpo). Dependiendo de las propiedades de los fármacos y el suelo, estas sustancias pueden llegar a las aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o quedar retenidas en el suelo. Cabe señalar que las reservas de agua subterráneas abastecen al 80% de la población mundial y que el 4% de

esas reservas ya está contaminadas. (12) Además, cuando estas sustancias se acumulan en el ambiente pueden afectar al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica, (13) en el caso de los antibióticos como lo es el ciprofloxacino, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) señala que al estar expuesta la población humana a aguas contaminadas con estos se promueve el desarrollo de patógenos resistentes a los medicamentos, lo que los hace potencialmente mortales. Esto podría conducir al surgimiento de superbacterias que pueden evadir la medicina moderna y causar pandemias. (14)

1.1.3. Métodos para determinar fármacos

Existen distintos métodos reportados para la determinación de medicamentos tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a detección de matriz de diodos (HPLC-DAD), (15) fotoluminiscencia, (16) determinación espectrofotométrica secuencial después de la hidrólisis asistida por microondas (17) entre otros. Sin embargo, dichos métodos requieren procedimientos costosos, largos y una complicada preparación de muestra.

Recientemente, se han reportado diversos métodos para la detección de fármacos empleando sensores químicos. Los sensores químicos se pueden clasificar, de acuerdo con su mecanismo de acción, en sensores colorimétricos, (18) fluorescentes, (19) quimioluminiscentes, (20) y electroquímicos. Los sensores colorimétricos permiten la detección por medio de un cambio en la longitud de onda de absorción del espectro visible, lo que ocasiona un cambio de color. Este tipo de sensor destaca de los demás debido a sus ventajas como fácil

operación, bajo costo y alta sensibilidad. (21) Dentro de este tipo de sensores, se destaca el uso de nanopartículas de metales nobles como Au y Ag, debido al fenómeno de resonancia de plasmón superficial localizado (LSPR).

1.2. Sensores colorimétricos

La real academia española define un sensor como un dispositivo que detecta una determinada acción externa, temperatura, presión, etc., y la transmite adecuadamente. (22)

Respecto a los sensores colorimétricos, su principal característica de medición consiste en el cambio de las propiedades ópticas del sistema dentro del rango visible del espectro. Esto quiere decir que la señal transmitida por el sensor como consecuencia de la interacción con el analito es un cambio del sistema, que puede ser tanto en la intensidad del tono original como en el cambio de un color a otro. La principal ventaja de este tipo de sensores es que permite eliminar el instrumental analítico, ya que no precisa de ningún procesamiento electrónico de la señal.

De todos modos, el procesamiento de la señal lumínica mediante un equipo espectrofotométrico en el rango Ultravioleta-Visible (UV-Vis) puede resultar útil para obtener datos más precisos y fiables. (23)

1.2.1. Método de detección

Los métodos de detección en química se basan en la identificación y cuantificación de compuestos químicos. Uno de los métodos más importantes es la espectroscopia, que utiliza la interacción de la luz con la materia para obtener

información sobre las moléculas. La espectroscopia incluye diferentes técnicas como la espectroscopia de absorción, la espectroscopia de emisión y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Estos métodos se basan en la absorción o emisión de energía por parte de las moléculas y detectan los cambios de energía asociados. (24) Otra técnica ampliamente utilizada es la cromatografía, que separa los componentes de una muestra en función de sus propiedades químicas y físicas. La cromatografía se usa a menudo junto con la espectroscopia para identificar y cuantificar compuestos. Otro fundamento importante de los métodos de detección en química es la detección electroquímica. (25) La detección electroquímica se basa en medir la corriente generada por una reacción química en una solución. La corriente eléctrica es el resultado de la transferencia de electrones entre los reactivos y los electrodos en solución. Los métodos electroquímicos son útiles para la detección de compuestos orgánicos e inorgánicos, así como para la determinación de metales y la determinación del pH. Los métodos electroquímicos son rápidos, sensibles y precisos, lo que los hace ideales para detectar compuestos en muestras complejas en tiempo real. (26)

1.2.2. Límite de detección

El límite de detección (LOD) es la concentración mínima que puede ser encontrado con un grado conocido de certeza. Este límite depende de la relación entre el tamaño de la señal analizada y el tamaño de las fluctuaciones estadísticas en la señal blanco. (24)

La determinación del LOD es importante, pero presenta diversos problemas, uno de los más frecuentes es el de la concentración que correspondería a la medida del “promedio del blanco +3s”. El blanco es la señal emitida por el instrumento con una disolución que contiene las mismas especies que la muestra problema (pero sin el analito). Para fines de validación se considera que deben hacerse 10 mediciones de blancos independientes (El valor de 3s se refiere a tres veces la desviación estándar al realizar la medición de estos blancos).

Basado en la curva de calibración de bajas concentraciones del compuesto objetivo (27):

$$LOD = 3 \frac{S_{xy}}{b}$$

Ecuación 1 Límite de detección

S_{xy} = error estándar de la curva de calibración

b = Pendiente

1.2.3. Materiales usados como sensores colorimétricos

Se han reportado varios artículos de revisión sobre la fabricación de sensores colorimétricos y sus aplicaciones, debido a que presentan ventajas potenciales para diversos análisis.(28–33) La aplicación de sensores colorimétricos basados en LSPR se puede lograr mediante el cambio de color relacionado con LSPR causado tanto por la agregación de Np como por la descomposición de nanoestructuras metálicas.(34) Algunas Np metálicas típicas, como el oro (Au),

la plata (Ag) y el cobre (Cu), tienen LSPR y, por lo tanto, han atraído gran atención para la fabricación de varios sensores y biosensores. (35)

La LSPR de las Np metálicas dependen de la distancia entre las Np agregadas; El cambio de color que causan las diferentes distancias se puede utilizar como una propiedad analítica para la detección colorimétrica de varias sustancias.(36)

La aglomeración de las Np metálica, genera el desplazamiento batocrómico (a longitudes de onda mayores) de la banda del LSPR, lo que provoca un cambio de coloración en la suspensión de Np, en base a esto se han publicado diversos reportes de la fabricación de sensores colorimétricos. (37–39)

En los últimos años, las nanopartículas de oro (AuNp) y plata (AgNp) se han utilizado considerablemente como sondas colorimétricas y sensores ópticos debido a su potencial interacción superficial con el analito de interés a través de la absorción de resonancia de plasmón superficial (40) y a sus propiedades ópticas fuertemente dependientes de la distancia y altos coeficiente de extinción. (41)

1.3. Nanopartículas de plata

Las AgNp tienen propiedades únicas que las hacen adecuadas para diversas aplicaciones en campos como la medicina, la electrónica y la energía solar. Aunque otros metales como el cobre, oro, platino o paladio también pueden utilizarse en aplicaciones plasmónicas, ninguno puede reemplazar completamente las nanopartículas de plata debido a su amplia banda plasmónica en diferentes longitudes de onda. Además, la utilización de otros metales puede ser más costosa o compleja debido a la susceptibilidad a la oxidación y la falta

de nanoestructuras conocidas. El diseño de nanopartículas con propiedades específicas es un tema importante en la nanotecnología, y se requiere un amplio conocimiento de las características de las nanopartículas para lograr resultados deseados en la síntesis y aplicación. La plata en forma de nanopartículas tiene múltiples aplicaciones, como la catálisis, la fotocatalisis, los sensores ópticos y la actividad antibacteriana. (42)

1.3.1. Resonancia de plasmón superficial localizado

La LSPR se refiere a la excitación de los plasmones superficiales en nanoestructuras metálicas mediante luz. Por ejemplo, si aplicamos luz a una capa fina metálica, se generará una oscilación en la densidad de carga sólo si la energía de la luz coincide con la frecuencia de plasma. La LSPR es una característica atractiva de las nanopartículas metálicas. (véase la figura 3).

La LSPR está determinada por factores como el tamaño, la forma, la composición, la distancia entre partículas, el tamaño de los agregados de nanopartículas metálicas y la constante dieléctrica (índice de refracción) del medio circundante. La interacción entre el analito y las nanopartículas puede provocar una disminución en la distancia entre las partículas, lo que puede llevar a una fuerte superposición entre los campos de plasmón de las partículas cercanas. Esto puede resultar en un cambio en el color de la banda LSPR y un aumento en su intensidad. Debido a esto, la LSPR se ha aplicado ampliamente en campos como la fotoluminiscencia y la fotocatalisis. (43)

Los plasmones de resonancia de superficie localizada surgen cuando los plasmones superficiales se encuentran confinados en pequeños volúmenes

metálicos que tienen dimensiones del orden de los nanómetros, como es el caso de las nanopartículas. Cuando la radiación incidente provoca un campo eléctrico oscilante, se induce un dipolo eléctrico en la nanopartícula, lo que desplaza a algunos de los electrones móviles hacia un extremo de la partícula, generando una carga neta negativa en ese lado. Por otro lado, los núcleos y los electrones de valencia restantes constituyen una carga positiva opuesta, formando una red catiónica. Esta separación de cargas actúa como una fuerza restauradora del equilibrio. (44)

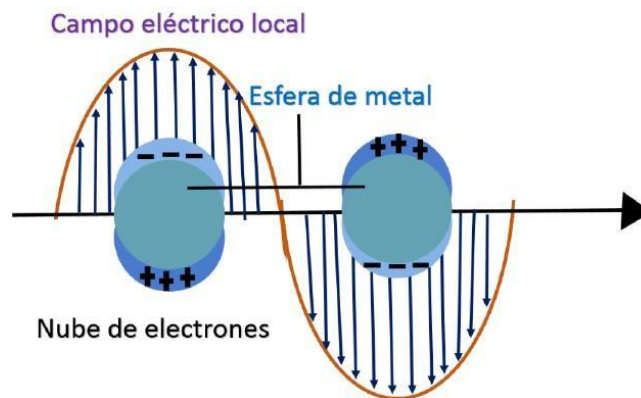


Figura 3. Resonancia de plasmón de superficial localizado (LSPR).

1.3.2. Mecanismo de detección de fármacos

Existen distintos mecanismos de detección de medicamentos utilizando AgNp en entre los cuales se encuentran cuatro tipos: espectrofotometría, espectrofluorimetría, dispersión y quimioluminiscencia. (45)

Espectrofotometría

Las propiedades LSPR de las nanopartículas plasmónicas cambian en presencia de analitos de dos maneras: (i) una disminución o un aumento en la intensidad

de la señal o un cambio en la posición de la banda de absorción que surge de las interacciones entre las nanopartículas y el analito objetivo o de la interacción entre los iones Ag^+ y el analito en la síntesis in situ de nanopartículas, y (ii) la aparición de una nueva señal en la región visible como resultado de la síntesis de nanopartículas o la agregación de nanopartículas en presencia del analito. En ambos casos, la unión de una especie química (el analito) a la superficie de las AgNp genera una señal que puede detectarse espectrofotométricamente. (45)

Numan y Abdoon (46) informaron sobre un método espectroscópico basado en un cambio en la longitud de onda de la LSPR de AgNp para la determinación de levofloxacin en formulaciones farmacéuticas. Este desplazamiento hacia el rojo muestra que el grupo ácido carboxílico de la levofloxacin se puede unir a las AgNp.

Método de dispersión (SERS)

SERS es una aplicación importante de las nanopartículas plasmónicas. La sensibilidad de SERS depende de la producción de puntos calientes plasmónicos en las proximidades de estas nanopartículas. (45)

Gan *et al.* (47) utilizaron un método SERS basado en coloides de plata para la cuantificación directa de diclorhidrato de cetirizina en muestras de orina. Las nanopartículas de plata muestran una fuerte mejora de la señal de cetirizina porque la carga positiva en la superficie de la plata se une al segmento de cetirizina con carga negativa.

Espectrofluorimetría

Aunque las AgNp no son compuestos fluorescentes, se utilizan ampliamente para la determinación de compuestos farmacéuticos en diversas matrices biológicas mediante espectrofluorimetría. En este método, se pueden usar otras propiedades de AgNp, como sus efectos de mejora o extinción en compuestos fluorescentes. (45)

Alí *et al.* (48) utilizaron un método fluorométrico mejorado con AgNp para la cuantificación de teicoplanina en muestras de plasma. Se informa que la fluorescencia intrínseca de la teicoplanina aumenta 10 veces mediante el uso de AgNp debido a la interacción metal-fluoróforo.

Quimioluminiscencia (CL)

Como las AgNp no son compuestos fluorescentes, no se pueden utilizar como luminóforos en las reacciones de CL. En todos los siguientes estudios reportados, la propiedad catalítica de AgNp se empleó para el desarrollo del sistema CL para la cuantificación de compuestos farmacéuticos. (45)

Wang y Tang (49) desarrollaron una sonda CL para la cuantificación de dipiridamol en tabletas utilizando AgNp como catalizador. El método se basa en la mejora CL de la reacción redox del oxalato de bis (2,4,6-triclorofenil) (TCPO) con H₂O₂ y AgNp mediante la adición de dipiridamol.

1.3.3. Métodos de síntesis de nanopartículas

Se han desarrollado diversos métodos para obtener nanopartículas metálicas, que se pueden dividir en dos categorías principales (según la figura 4a): el método físico (top-down) que implica la subdivisión mecánica del metal, y el

método químico (figura 4b) (bottom-up), que involucra la nucleación y el crecimiento de las partículas a partir de los átomos metálicos. Una ventaja de este último método es que permite un mayor control del tamaño y una mayor reproducibilidad. (50)

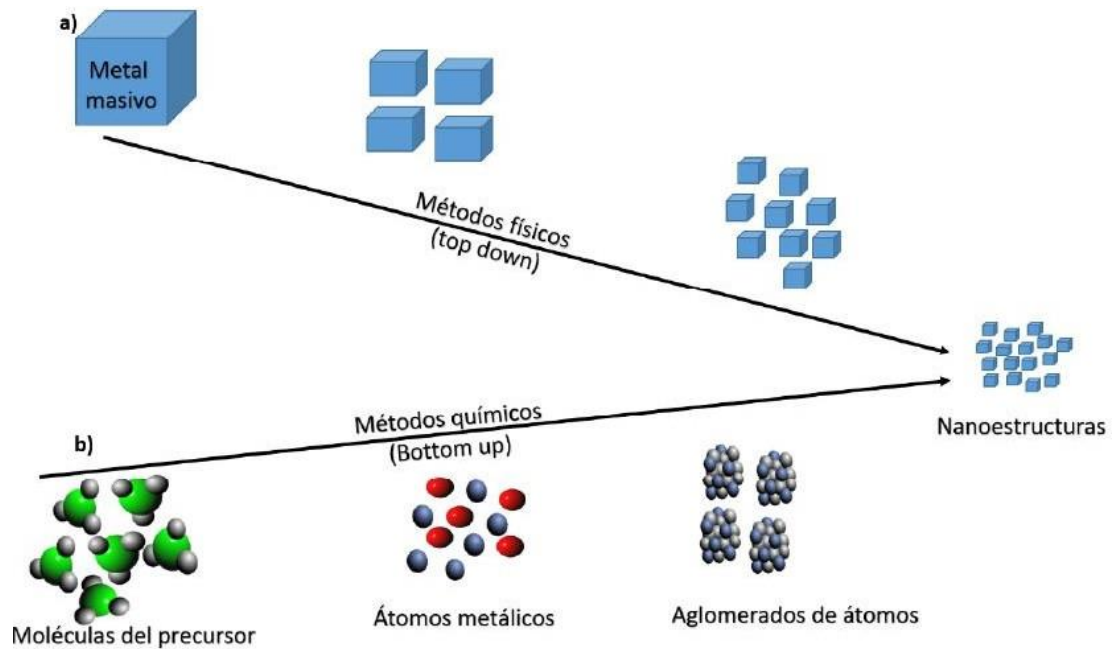


Figura 4. Representación del a) método físico y b) químico de síntesis de nanopartículas.

Los métodos de dispersión se basan en la destrucción de la red cristalina del material (ablación láser, pulverización catódica y dispersión de arco eléctrico), estos pertenecen al método “top-down”. (51)

En el 2000 Mafuné *et al.* (52) Utilizaron ablación laser un método que se basa en la irradiación de una hoja de plata sumergida en una solución de agua o

surfactante por un láser pulsado, obteniendo AgNp esféricas con una distribución de 5 a 30 nm.

Los métodos de condensación se basan en la reacción química (reducción en solución, seguida de la precipitación, formación y estabilización de nanopartículas) estos pertenecen al método “bottom up”. (51)

En el 2019 Khodashenas y Ghorbani (53) presentaron una revisión sobre la síntesis de nanopartículas de plata de formas diferentes mediante reducción química, variando los agentes estabilizadores y las condiciones de reacción.

1.4. Justificación

En este trabajo se estudió la aplicación de nanopartículas de plata para la detección colorimétrica de paracetamol, ciprofloxacino y vitamina B1 en muestras simuladas. La elección de paracetamol, ciprofloxacino y vitamina B1 como analitos de interés obedece a que son medicamentos utilizados en gran medida para tratar múltiples afecciones, por lo cual la detección y cuantificación de éstos se ha vuelto un tema de interés científico. Además, representan 3 familias diferentes de fármacos: analgésicos, antibióticos y vitamínicos.

Capítulo

2. Antecedentes

En 2017 E. A. Terenteva *et al.* (60) presentaron una revisión general sobre los métodos de síntesis de nanopartículas de plata, sus propiedades ópticas y datos sobre la aplicación de nanopartículas en la determinación espectrofotométrica de iones metálicos, aniones y compuestos orgánicos. El análisis de las publicaciones indica que las propiedades ópticas de las nanopartículas de plata dependen en gran medida de características como la forma y tamaño de las partículas, mismas que pueden ser reguladas variando el método de síntesis y la naturaleza del reductor y estabilizador. Para dichos análisis se utilizan con mayor frecuencia nanopartículas esféricas de plata con un diámetro medio de 5 a 15 nm, sintetizadas por reducción química. El método más extendido de síntesis de nanopartículas de plata con forma y tamaño controlados es por reducción con borohidruro de sodio. Además, se demostró que un aumento en la relación molar de NaBH_4 a AgNO_3 condujo a la reducción del grado de agregación de las nanopartículas y su distribución de tamaño más estrecha. Por otro lado, la reducción con borohidruro de sodio ha sido realizada en presencia de varios estabilizadores, que previenen la agregación de las nanopartículas de plata en dispersión. Los mejores resultados obtenidos son de las nanopartículas de plata estabilizadas por iones de citrato que tienen una amplia aplicación en la determinación espectrofotométrica.

En 2020 Abolghasem Jouyban *et al.* (45) presentaron una revisión bibliográfica que se centra en los nanosensores ópticos basados en nanopartículas de plata y

su aplicación en la determinación de compuestos farmacéuticos publicados en la última década (2010-2020). Los métodos ópticos reportados se clasifican en cuatro tipos: espectrofotometría, espectrofluorimetría, dispersión y quimioluminiscencia. En espectrofotometría la unión de un producto químico (el analito) a la superficie de nanopartículas de plata conduce a la aparición de una señal que puede ser detectada espectrofotométricamente. Los iones Ag^+ en presencia de un analito reductor también pueden ser utilizados para la determinación cuantitativa del analito. Se han reportado estudios para la cuantificación de fármacos de la familia de las fluoroquinolonas en presencia de nanopartículas de plata estabilizadas con citrato, así como estudios para la determinación de vitamina B1 en muestras de alimentos y cuantificación de paracetamol en productos farmacéuticos en presencia de polivinilpirrolidona (PVP).

En 2015 Javad Khodaveisi *et al.*(61) utilizaron una técnica cinética espectrofotométrica para la determinación simultánea de paracetamol y p-aminofenol. La técnica mide la diferencia en la tasa de reducción de Ag^+ a Ag^0 , siguiendo la resonancia de plasmón superficial localizado (LSPR) para plata a 420 nm. Esta técnica se basa sobre la diferencia entre las velocidades cinéticas de las reacciones entre los analitos (paracetamol y p-aminofenol) y el nitrato de plata en presencia de PVP que es el estabilizador. Se obtuvo un rango de concentración de 0.122-2.425 $\mu\text{g/mL}$ para paracetamol y 0.021-5.245 $\mu\text{g/mL}$ para p-aminofenol. El LOD fue calculado en 0.027 $\mu\text{g/mL}$ para paracetamol y 0.006 $\mu\text{g/mL}$ para p-aminofenol.

En 2017 Sayed M. Derayea *et al.* (62) utilizaron nanopartículas de plata cubiertas con citrato como sonda colorimétrica para la determinación sensible de seis medicamentos que pertenecen a la familia de las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, lomefloxacino, ofloxacino, pefloxacino, levofloxacino y moxifloxacino). Las nanopartículas de plata cubiertas con citrato se prepararon mediante la reducción de AgNO_3 con NaBH_4 como agente reductor y citrato de sodio como estabilizador. La interacción entre las fluoroquinolonas estudiadas y las nanopartículas de plata cubiertas con citrato resultó en la aparición de nuevas bandas de LSPR medidos en el rango de 598 - 696 nm, la longitud de onda para ciprofloxacino fue de 648 nm, Las AgNp cubiertas con citrato y las fluoroquinolonas produjeron un desplazamiento al rojo en los espectros de absorción con cambios de color visibles de amarillo a azul. Obtuvieron un rango lineal de 1.75-10.25, 2.0-10.25, 2.0-10.50, 2.0-10.50, 1.5-10.0 y 2.0-11.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ para ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, lomefloxacino y pefloxacino, respectivamente, Dichos autores reportaron un LOD de 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y un límite de cuantificación (LOQ) de 1.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para ciprofloxacino.

En 2020 Beeta Rani Khalkho *et al.* (18) sintetizaron de nanopartículas de plata modificadas con L-cisteína, las cuales fueron utilizadas como sonda colorimétrica para la determinación de vitamina B1 (tiamina) en muestras alimentarias y ambientales, las nanopartículas de plata cubiertas con L-cisteína se prepararon mediante la reducción de AgNO_3 con NaBH_4 . Este método se basa en el cambio de color y el desplazamiento al rojo de la banda LSPR de 390 nm a 580 nm, que se debe a la interacción de vitamina B1 con la L-cisteína a través de una fuerte

interacción electrostática perturbando la estabilidad de las nanopartículas de plata. Dichos autores reportan un límite de detección de 7,0 µg/mL y un rango lineal de 25–500 µg/mL.

En 2014 Shekhar Agnihotri *et al.* (63) sintetizaron nanopartículas de plata empleando NaBH₄ como reductor primario y citrato trisódico (TSC), tanto como reductor secundario como agente estabilizador. La ventaja de este reporte es que proponen un mismo protocolo de síntesis para partículas de plata con tamaños desde los 5 hasta los 100 nm. Analizando las condiciones de reacción para los diferentes tamaños de nanopartículas de plata, el NaBH₄ demostró su papel predominante para la síntesis de AgNp que tienen un rango de tamaño de 5 a 20 nm y TSC fue el predominante agente reductor para la síntesis de AgNp en el rango de 60 a 100 nm. Sin embargo, en dicho reporte las nanopartículas fueron empleadas para evaluar su actividad antibacterial y no como sensores colorimétricos.

2.1. Análisis crítico de la literatura

Existen reportes de diferentes métodos de detección de paracetamol, vitamina B1 y ciprofloxacino empleando sensores fluorescentes, colorimétricos, (18,62) y sensores ópticos (45,60,61) que permiten un bajo nivel de detección en muestras simuladas. En dichos reportes el uso de agentes estabilizantes es importante.

Existen reportes que indican el uso de nanopartículas de plata de diferentes rangos de tamaño, encontrando que su funcionamiento puede verse afectado dependiendo de tamaño de partícula sintetizado. (63) A pesar de que existen diversos reportes para la síntesis de nanopartículas empleando NaBH₄ y citrato

de sodio, (16,63) hay muy pocos reportes sobre el control de variables, como el tamaño y la concentración de iones plata libres. (61,64)

En este trabajo se propone sintetizar nanopartículas de plata empleando NaBH_4 como agente reductor y citrato de sodio como estabilizador que permiten la detección de paracetamol, ciprofloxacino y vitamina B1 en muestras simuladas.

2.2. Aportación científica

Nanopartículas de plata sintetizadas mediante reducción empleando NaBH_4 como agente reductor y citrato de sodio como estabilizador que permiten la detección de paracetamol, ciprofloxacino y vitamina B1 en muestras simuladas.

2.3. Hipótesis

Las nanopartículas de plata sintetizadas por el método de reducción química permiten la detección cuantitativa de ciprofloxacino, paracetamol y vitamina B1 mediante un método colorimétrico.

2.4. Objetivos

2.4.1. Objetivo general

- Sintetizar nanopartículas de plata mediante reducción química y evaluar su desempeño en la determinación colorimétrica de ciprofloxacino, paracetamol y vitamina B1.

2.4.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar nanopartículas de plata por reducción química.

2. Caracterizar las nanopartículas de plata mediante TEM, UV-Vis y SEM
3. Evaluar el intervalo de linealidad de la determinación colorimétrica de ciprofloxacino.
4. Evaluar el intervalo de linealidad de la determinación colorimétrica de paracetamol.
5. Evaluar el intervalo de linealidad y LOD de la determinación colorimétrica de vitamina B1.

2.5. Metas

- Desarrollar conocimiento en el campo de la Química de los Materiales.
- Llevar a cabo una estancia de investigación en otra institución ajena a la UANL.
- Difundir los resultados obtenidos en al menos un congreso internacional en modalidad oral y póster.
- Obtener el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Química de los Materiales.

Capítulo

3. Materiales y métodos

3.1. Materiales y equipo

Los reactivos AgNO_3 (Sigma-Aldrich, $\geq 99.0\%$), vitamina B1 (Sigma-Aldrich 99%), ciprofloxacino (Sigma-Aldrich 99%), paracetamol (Sigma-Aldrich 99%), citrato de sodio (Sigma-Aldrich 99%), borohidruro de sodio (Sigma-Aldrich 99%), hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich 98%) se utilizaron sin previa purificación. Los equipos que se utilizaron son: espectrofotómetro UV-Vis “Thermo Scientific Evolution 220”, ubicado en la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, empleado para evidenciar los cambios en la absorbancia debidos a la interacción entre las partículas y los medicamentos, el equipo SEM “FE-SEM Jeol JSM 6701F” ubicado en el laboratorio de microscopía de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL y el equipo TEM FEI Tecnai F30, ubicado en las instalaciones del IPICYT.

3.2. Parte experimental

3.2.1. Preparación y caracterización de nanopartículas de plata.

Las nanopartículas de plata se prepararon mediante la reducción de AgNO_3 con NaBH_4 como agente reductor y citrato de sodio como estabilizador, buscando obtener dos tamaños diferentes utilizando dos métodos reportados por Shekhar Agnihotri *et al.* (63): Método A y Método B. Para la síntesis de nanopartículas del método A, se prepararon 40 mL de una solución acuosa de NaBH_4 (5.00×10^{-4} M)

y de citrato de sodio (3.55×10^{-3} M) con agitación vigorosa durante 30 min a 60 °C, después se agregó gota a gota 10 mL de AgNO_3 (2×10^{-3} M) (plata A) posteriormente se elevó la temperatura a 90 °C, el pH de la solución se ajustó a 10.5 usando NaOH 0.1 M. Se continuó calentando durante 20 minutos, obteniendo un evidente cambio de color. Mientras que para la síntesis de nanopartículas del método B, se prepararon 48 mL de una solución acuosa de NaBH_4 (2.00×10^{-3} M) y de citrato de sodio (3.55×10^{-3} M) con agitación vigorosa durante 30 min a 60°C, después se agregó gota a gota 2 mL de AgNO_3 (1×10^{-3} M) posteriormente se elevará la temperatura a 90°C, el pH de la solución se ajustó a 10.5 usando NaOH 0.1 M. Se continuó calentando durante 20 minutos, obteniendo un evidente cambio de color. La suspensión de nanopartículas se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para eliminar los reductores sin reaccionar, las suspensiones de AgNp se centrifugo (12000 rpm, 15 minutos) y se lavó 1 vez, seguido de una redispersión en agua desionizada y finalmente se almacenó hasta su futuro uso.

Las nanopartículas de caracterizaron por medio de UV-Vis, SEM y TEM, realizando la preparación previa correspondiente.

3.2.2. Preparación de soluciones estándar de fármacos.

Se prepararon 3 soluciones: una solución de ciprofloxacino con una concentración de 2.77×10^{-4} M, una solución de paracetamol con una concentración de 1.45×10^{-5} M, se le ajusto el pH a 5.5 y una solución de vitamina B1 con una concentración de 2.50×10^{-4} M, se prepararon con agua destilada.

3.2.3. Procedimiento analítico para ciprofloxacino con nanopartículas del método A.

Las muestras de ciprofloxacino en presencia de nanopartículas del método A se prepararon con “Y” mL de la solución de ciprofloxacino, se mezclaron con “X” mL de agua destilada y 1 mL de nanopartículas del método A.

Tabla 1. Preparación de muestras de ciprofloxacino con Np método A.

| X (mL) agua | Y (mL) ciprofloxacino |
|-------------|-----------------------|
| 3 | 0 |
| 2.9 | 0.1 |
| 2.8 | 0.2 |
| 2.7 | 0.3 |
| 2.6 | 0.4 |
| 2.4 | 0.6 |
| 2.2 | 0.8 |

3.2.4. Procedimiento analítico para ciprofloxacino con nanopartículas del método B.

Las muestras de ciprofloxacino en presencia de nanopartículas del método B se prepararon con “Y” mL de la solución de ciprofloxacino, se mezclaron con “X” mL de agua destilada y 2 mL de nanopartículas del método B.

Tabla 2. Preparación de muestras de ciprofloxacino con Np método B.

| X (mL) agua | Y (mL) ciprofloxacino |
|-------------|-----------------------|
| 2 | 0 |
| 1.9 | 0.1 |
| 1.8 | 0.2 |
| 1.7 | 0.3 |
| 1.6 | 0.4 |
| 1.4 | 0.6 |
| 1.2 | 0.8 |

3.2.5. Procedimiento analítico para paracetamol con nanopartículas del método B, curva de calibración.

Las muestras de paracetamol en presencia de nanopartículas del método B se prepararon con “Y” mL de la solución de paracetamol, se mezclaron con “X” mL de agua destilada, 2 mL de nanopartículas del método B y 100 μ L de plata B.

Tabla 3. Preparación de muestras de paracetamol con Np método B para curva de calibración.

| Det | “Y” Paracetamol (mL) | Np método B (mL) | “X” H ₂ O (mL) | Plata B (μ L) |
|-------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
| NPB | 0 | 2 | 4 | 100 |
| NPB+20.8 μ M | 0.5 | 2 | 3.5 | 100 |
| NPB+41.7 μ M | 1 | 2 | 3 | 100 |
| NPB+62.5 μ M | 1.5 | 2 | 2.5 | 100 |
| NPB+83.3 μ M | 2 | 2 | 2 | 100 |
| NPB+104.2 μ M | 2.5 | 2 | 1.5 | 100 |
| NPB+125 μ M | 3 | 2 | 1 | 100 |

3.2.6. Procedimiento analítico para vitamina B1 con nanopartículas del método B.

Las muestras de vitamina B en presencia de nanopartículas del método B se prepararon con “Y” mL de la solución de vitamina B1, se mezclaron con “X” mL de agua destilada, 2 mL de nanopartículas del método B y 100 µL de plata B.

Tabla 4. Preparación de muestras de vitamina B1 con Np método B para curva de calibración.

| Det | “Y” Vitamina B1 (mL) | Np método B (mL) | “X” H ₂ O (mL) | Plata B (µL) |
|-------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|--------------|
| NPB | 0 | 2 | 4 | 100 |
| NPB+20.8µM | 0.5 | 2 | 3.5 | 100 |
| NPB+41.7µM | 1 | 2 | 3 | 100 |
| NPB+62.5µM | 1.5 | 2 | 2.5 | 100 |
| NPB+83.3µM | 2 | 2 | 2 | 100 |
| NPB+104.2µM | 2.5 | 2 | 1.5 | 100 |
| NPB+125µM | 3 | 2 | 1 | 100 |

3.3. Disposición de residuos generados

Los residuos generados se desecharon siguiendo el procedimiento para la clasificación de residuos peligrosos del departamento de Medio Ambiente y Seguridad de la Facultad de Ciencias Químicas.

Tabla 5. Disposición de residuos generados.

| Residuo | Colector |
|--|---|
| Soluciones salinas, citrato de sodio, borohidruro de sodio. | Colector A: soluciones salinas de pH 6-8, sales, ácidos y bases orgánicas |
| Residuos de fármacos. | Colector C: Tóxicos e inflamables, aminas, solventes orgánicos no halogenados. |
| Sales de Ag ⁺ . | Colector F: Reciclo de sales de metales preciosos. |
| Contenedores o frascos vacíos de vidrio que contuvieron reactivos o residuos peligrosos. Contenedor o frascos que haya sido quebrado y contuvieron reactivos o residuos peligrosos. | Vidrio impregnado con sustancias peligrosas. |
| Contenedores vacíos que contuvieron reactivos o residuos peligrosos. Fascos vacíos que contuvieron reactivos o residuos peligrosos. | Plástico impregnado con sustancias peligrosas. |
| Arena o diaper (sanitas, papel, magitel) impregnado con residuos peligrosos. Absorbente que se utilizan para colectar derrames. Guantes de plástico y látex. | Basura industrial. |

Capítulo

4. Resultados y Discusión

Como se mencionó anteriormente, para la síntesis de AgNp se emplearon dos métodos distintos buscando obtener dos tamaños de partícula diferentes. Para ello se varió la relación $\text{NaBH}_4:\text{AgNO}_3$, en el método A se utilizó una relación 1:1, mientras que en el método B se empleó una relación 4.8:1. Las partículas obtenidas fueron analizadas por medio de espectrofotometría UV-Vis, en la figura 5, podemos apreciar los espectros de las nanopartículas sintetizadas por el método A y método B. Ambos espectros presentan una banda de absorción cerca de los 400 nm que corresponde a la LSPR de las AgNp. En el caso de las Np sintetizadas con el método B se aprecia una banda más ancha, lo que está relacionado con un menor tamaño de partícula, tal como lo reportaron Shekhar Agnihotri *et al.* (63).

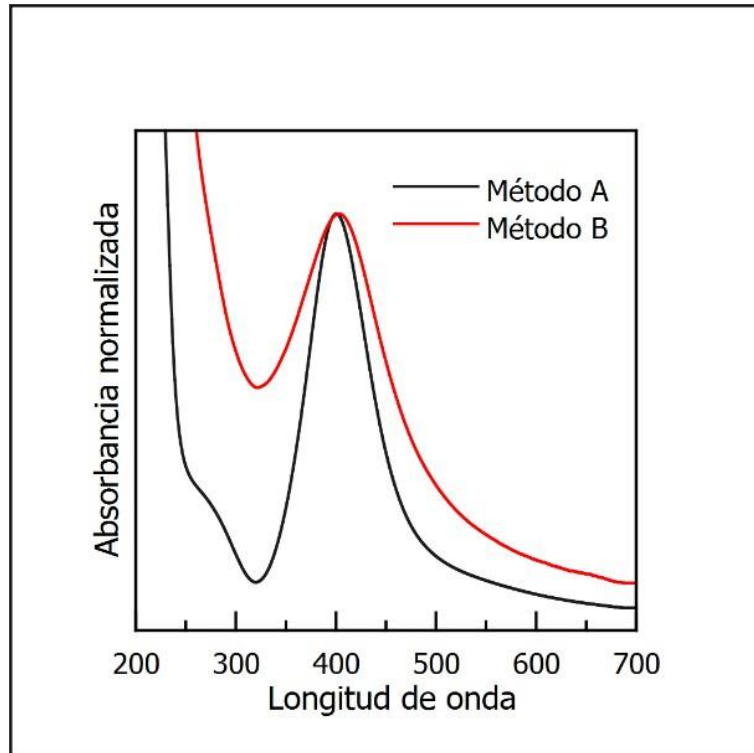


Figura 5. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "A" y el método "B"

Las nanopartículas sintetizadas por el método "A" fueron caracterizadas mediante SEM para conocer su morfología y estimar el intervalo de tamaño de partícula. En la Figura 6, se muestra una micrografía tomada a 50,000 aumentos, donde se aprecian partículas con morfología esférica y tamaños superiores a los 50 nm. Lo cual coincide con los reportes de literatura (63). Sin embargo, como se discute más adelante, dichas partículas no mostraron una buena respuesta para el ensayo de fármacos, por lo que ya no se continuó con su caracterización.

Por otro lado, las nanopartículas sintetizadas por el método "B" se caracterizaron por medio de TEM, como se muestra en la Figura 7. En este caso la síntesis conduce a la obtención de partículas con morfología esférica y un tamaño

promedio de 26 ± 2 nm, con partículas desde los 5 nm hasta los 50 nm. Tal como se esperaba, la relación de $\text{NaBH}_4:\text{AgNO}_3$ empleada en este experimento favorece un tamaño de partícula menor que en el caso del método "A".

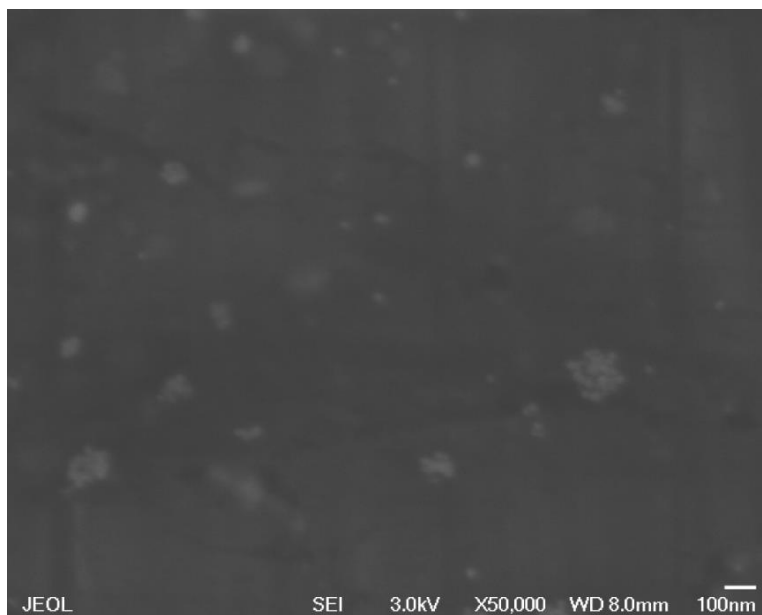


Figura 6. Imagen de SEM de las nanopartículas sintetizadas por el método "A".

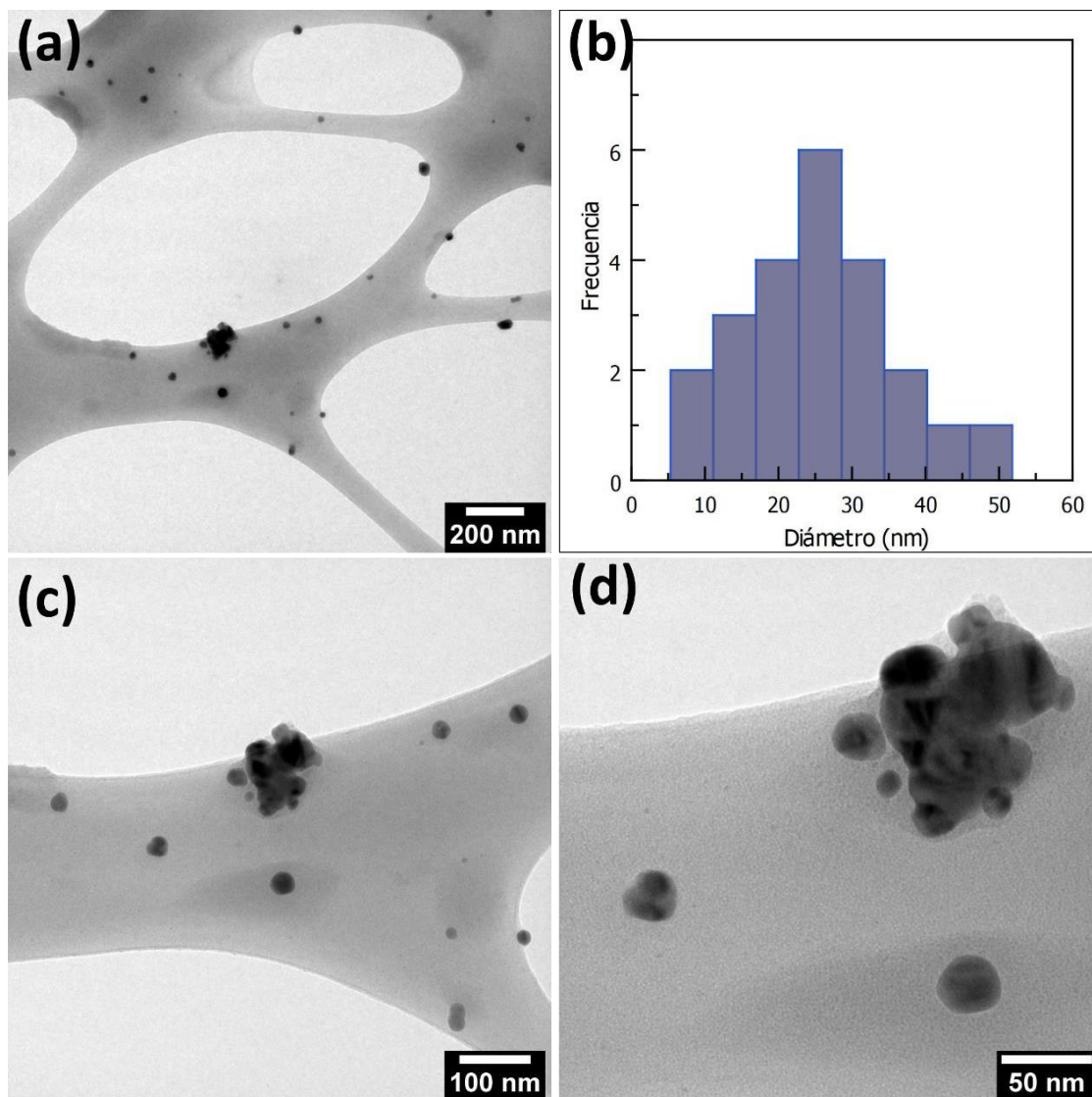


Figura 7. (a) Imagen de TEM de las nanopartículas sintetizadas por el método "B". (b) Histograma de tamaño de partícula. (c y d) Imágenes de TEM tomadas a mayor magnificación.

Respecto a la detección colorimétrica de fármacos, primero se analizó la respuesta frente a ciprofloxacino, para lo cual se realizó la adición de diferentes concentraciones de este antibiótico a las nanopartículas sintetizadas por el método "A". Como se puede apreciar en la figura 8, se presenta una disminución

de la absorbancia en la banda de las nanopartículas lo que indica una detección cualitativa del medicamento, pero no hay una disminución gradual de la señal, por lo cual no se puede realizar una curva de calibración a estas concentraciones.

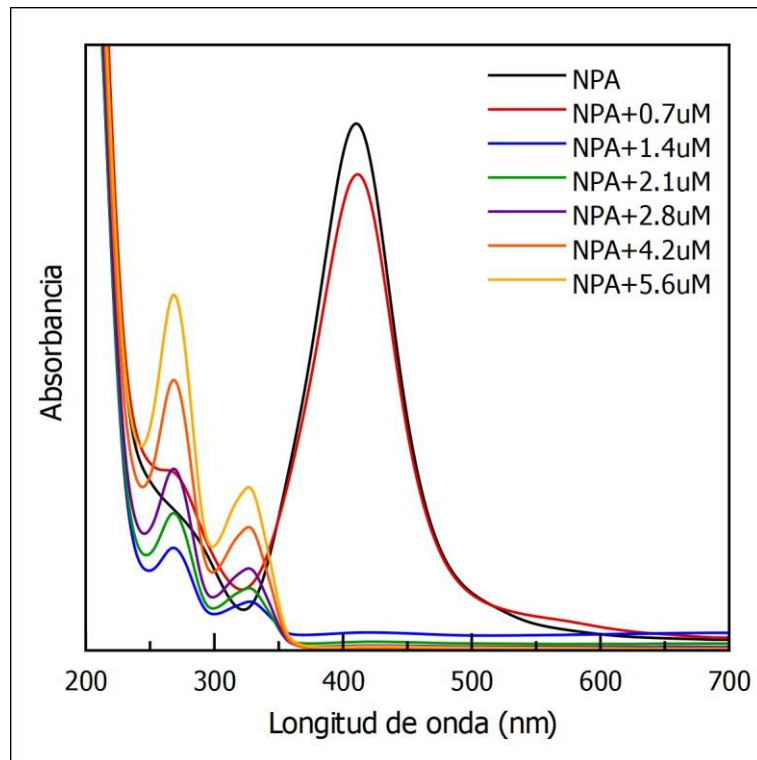


Figura 8. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "A" en presencia de ciprofloxacino.

De manera similar, se realizó la adición de diferentes concentraciones de ciprofloxacino a las nanopartículas sintetizadas por el método B. En la figura 9 se pueden observar los espectros UV-Vis de las muestras, donde se aprecia un aumento gradual de la absorbancia en la banda correspondiente al LSPR de las nanopartículas, lo que indica que se podrían utilizar para una detección cuantitativa.

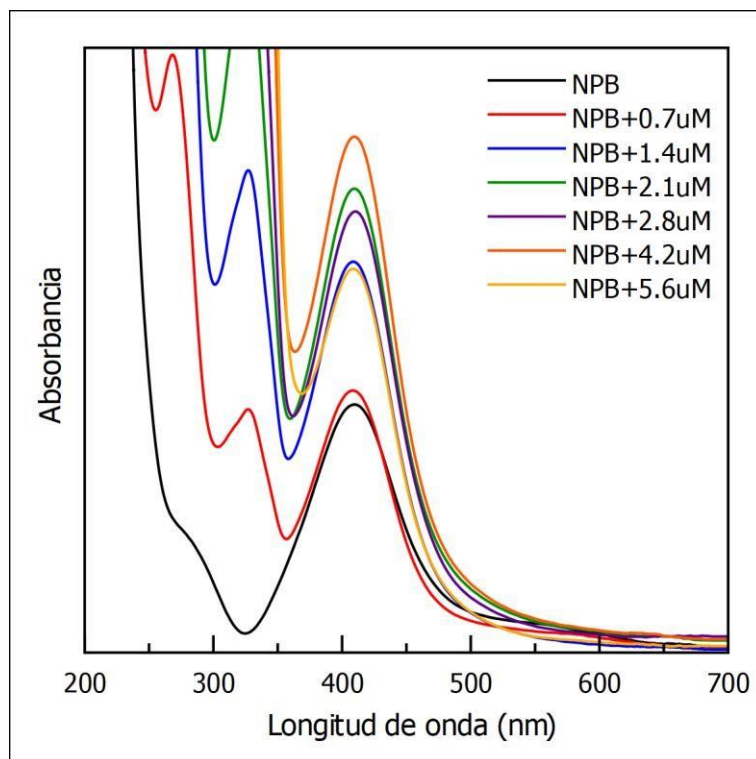


Figura 9. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de ciprofloxacino.

En la figura 10. se muestra la relación de la absorbancia de las partículas sintetizadas por el método B con respecto a la concentración de ciprofloxacino. Dicha curva no muestra un comportamiento lineal, sino que se ajusta a una cuadrática con una $R^2 = 0.9047$. Esto quiere decir que dichas partículas no pueden ser utilizada como método de cuantificación de ciprofloxacino, pues un mismo valor de absorbancia correspondería a dos valores de concentración del fármaco.

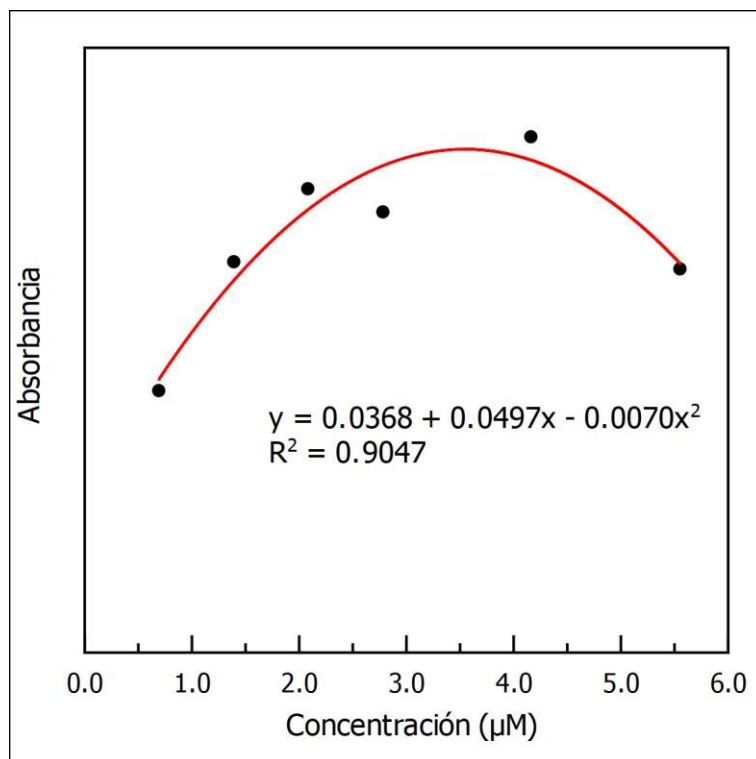


Figura 10. Curva de calibración de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de ciprofloxacino.

La presencia de ciprofloxacino puede provocar una aglomeración de las partículas de plata, debido a los grupos nitrogenados de la molécula del fármaco y su alta afinidad por la plata, lo que conlleva a un cambio en la absorbancia. En el caso de las nanopartículas sintetizadas por el método "A", dicha interacción produce aglomerados que no son estables y sedimentan, por lo cual los espectros muestran una absorbancia muy baja después de los 350 nm.

En la figura 11 se muestran los espectros de UV-Vis de las nanopartículas del método "B" en presencia de paracetamol. Estos espectros presentan un aumento en la absorbancia debido a que el paracetamol puede reducir iones plata libres, lo que resulta en un incremento en el tamaño y/o concentración de partículas. Sin

embargo, la respuesta es muy similar a diferentes concentraciones de paracetamol, lo que indica que probablemente se consumieron todos los iones libres con adiciones pequeñas del fármaco, por lo que ya no se produce más incremento de la absorbancia conforme se añade más fármaco.

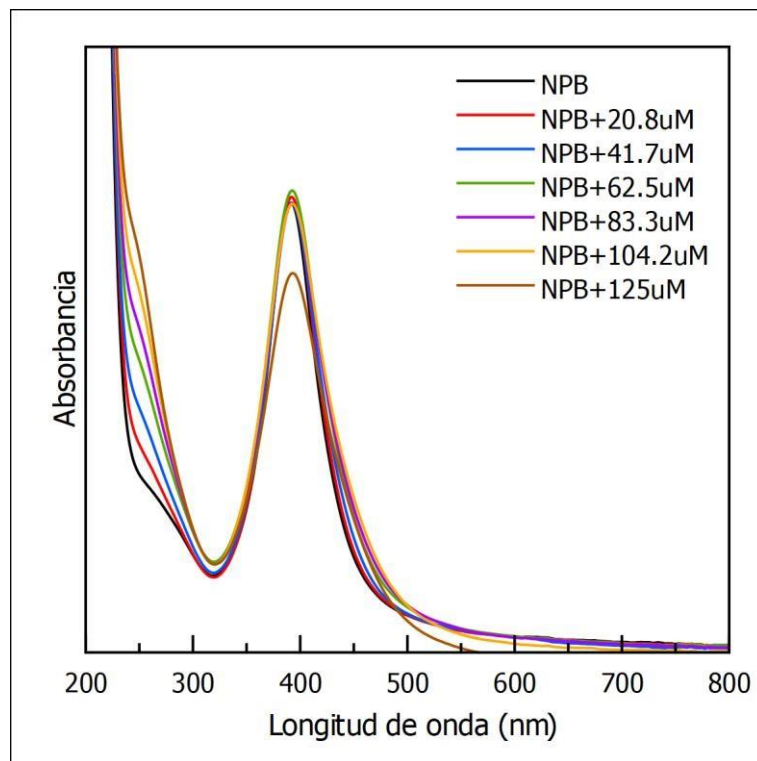


Figura 11. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de paracetamol y plata libre.

En la Figura 12 se muestran los espectros de UV-vis de las nanopartículas sintetizadas con el método "B" y puestas en presencia de vitamina B1. La absorbancia de las partículas presenta una disminución gradual conforme se añade el fármaco, lo que indica que se puede trazar una curva de calibración.

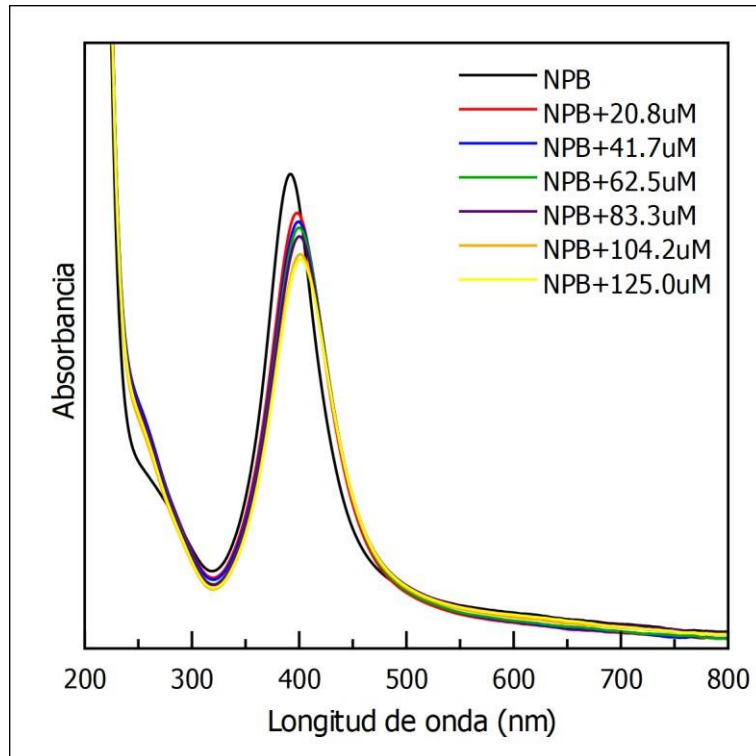


Figura 12. Espectros UV-VIS de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de Vitamina B1 y plata libre.

La Figura 13 muestra la linealidad de la concentración de vitamina B1 contra la respuesta de absorbancia a 400 nm, la cual se ajusta a una línea recta con un coeficiente $R^2 = 0.9468$, demostrando una buena linealidad. Además, se calculó el límite de detección mediante la fórmula $LOD = 3S_{xy}/b$, donde S_{xy} es la desviación estándar de la regresión lineal y b es la pendiente de la curva. El LOD calculado para la determinación de vitamina B1 empleando nanopartículas de Ag es de 24 μM .

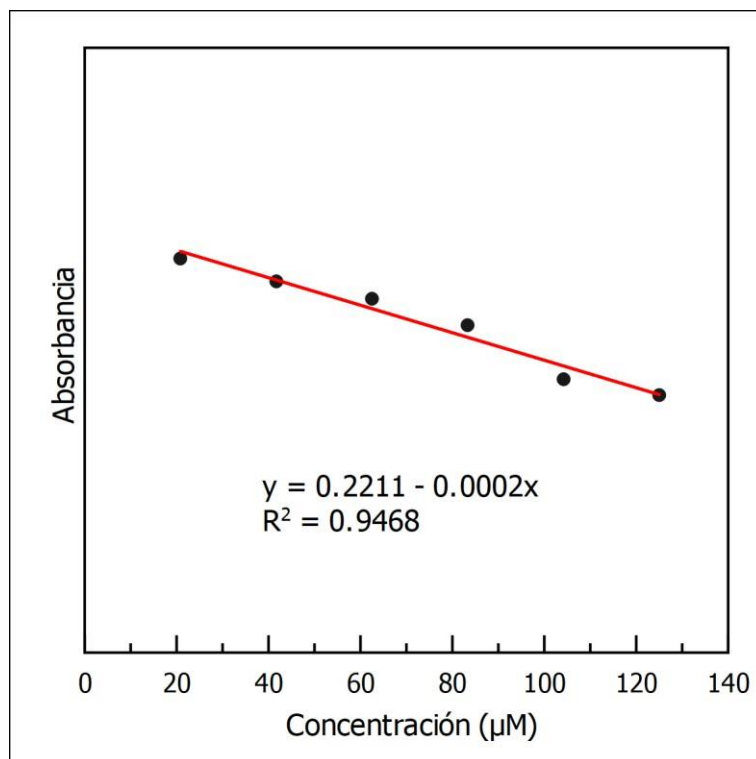


Figura 13. Curva de calibración de nanopartículas de plata sintetizadas por el método "B" en presencia de vitamina B1.

En la figura 14, se muestra un posible mecanismo de interacción de las nanopartículas de plata con la vitamina B1. Dicho fármaco se enlaza fuertemente a la superficie de las nanopartículas de plata, dado que la molécula de vitamina B1 cuenta con un grupo amino, un anillo de pirimidina y un tiazol, los cuales poseen pares de electrones libres con una alta afinidad por los átomos de plata. Además, las moléculas en la superficie de una nanopartícula pueden interactuar con otra molécula enlazada a la superficie de otra nanopartícula por medio de fuerzas intermoleculares de puente de hidrógeno o dipolo-dipolo, lo que provoca un acercamiento y una eventual aglomeración de las nanopartículas. Dichos aglomerados actúan como una nanopartícula de mayor tamaño, modificando así, su absorción en el espectro visible, lo que resulta en cambios en la absorbancia.

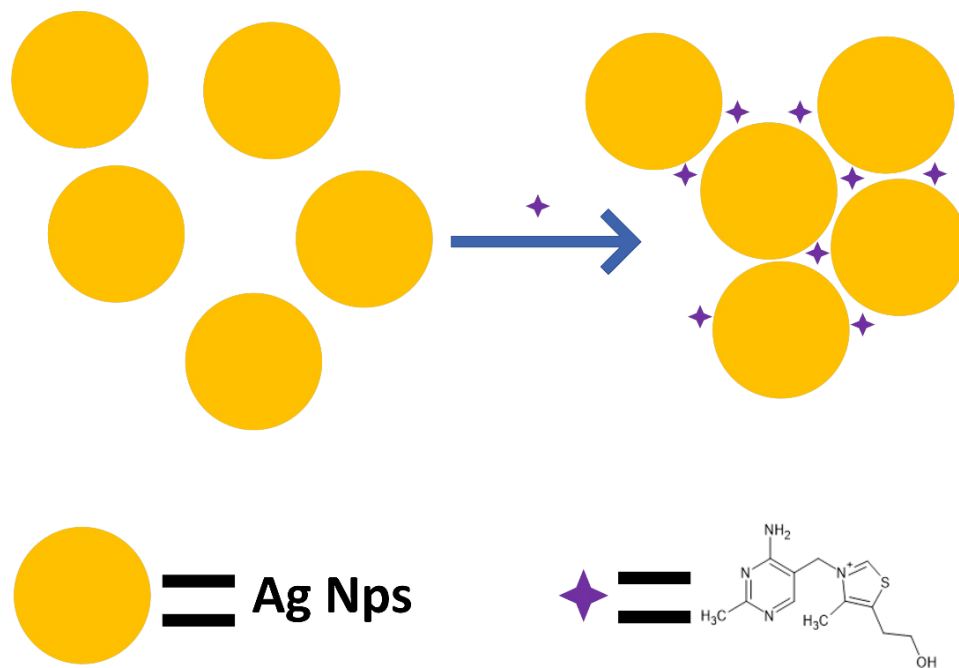


Figura 11. Mecanismo de interacción de nanopartículas de plata con vitamina B1.

Capítulo

5. Conclusiones

Se lograron sintetizar nanopartículas de plata mediante 2 métodos distintos. El método "A" produce partículas con un tamaño superior a los 50 nm, mientras que el método "B" produce partículas con un tamaño promedio de 26 ± 2 nm, esto de acuerdo con las imágenes de SEM y TEM, respectivamente.

Las partículas del método "A" pueden detectar ciprofloxacino cualitativamente a una concentración de 2 μ M, sin embargo, debido a su mayor tamaño no son aptas para una determinación cuantitativa. Por otro lado, las partículas del método B presentan un cambio de absorbancia en presencia de ciprofloxacino, sin embargo, dicho comportamiento se ajusta a una cuadrática en el intervalo de 1 a 6 μ M, por lo cual no son aptas para una determinación cuantitativa.

La respuesta de la absorbancia de las partículas sintetizadas por el método B en presencia de paracetamol, en un rango de concentración de 20 a 125 μ M, no fue gradual y tampoco se pudo ajustar a una curva de calibración.

Las nanopartículas de plata sintetizadas por el método B, mostraron una disminución lineal de la absorbancia en presencia de vitamina B1, en un rango de 20 a 125 μ M, la cual se ajusta a una línea recta con una R^2 de 0.9468 y un límite de detección de 24 μ M.

Capítulo

6. Referencias

1. Schweitzer L, Noblet J. Water Contamination and Pollution. In: Green Chemistry: An Inclusive Approach. Elsevier Inc.; 2018. p. 261–90.
2. Fundación Aquae. Principales contaminantes del agua. 2001 [citado 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.fundacionaquae.org/los-residuos-que-mas-contaminan-el-agua/>
3. Walker DB, Baumgartner DJ, Gerba CP, Fitzsimmons K. Surface Water Pollution. In: Environmental and Pollution Science. Elsevier; 2019. p. 261–92.
4. Petrović M, Gonzalez S, Barceló D. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. 2003;22(10):685–96.
5. K. K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources ± a review. Available from: www.elsevier.com/locate/chemosphere
6. Balcio glu A, Otker O. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O₃ and O₃/H₂O₂ processes Is Bil. Available from: www.elsevier.com/locate/chemosphere
7. Mexicana AF, México Moreno-Ortiz AC, Cesar V, Martínez-Núñez, Manuel J, Kravzov-Jinich,; *et al.* Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2013; 44:17–29. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57930578003>
8. Jaimes Urbina JA, Vera Solano JA. Los contaminantes emergentes de las aguas residuales de la industria farmacéutica y su tratamiento por medio de la ozonización. *Informador Técnico*. Mar 30; 84 (2).
9. Pal A, He Y, Jekel M, Reinhard M, Gin KYH. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. Vol. 71, *Environment International*. Elsevier Ltd; 2014. p. 46–62.
10. Bell KY, Wells MJM, Traexler KA, Pellegrin ML, Morse A, Bandy J. Emerging Pollutants. *Water Environment Research*. 2011 Oct;83(10):1906–84.
11. Quesada HB, Baptista ATA, Cusioli LF, Seibert D, de Oliveira Bezerra C, Bergamasco R. Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative of removal by low-cost adsorbents: A review. Vol. 222, *Chemosphere*. Elsevier Ltd; 2019. p. 766–80.

12. Aquae fundación. 2021. <https://www.fundacionaquae.org/> citado: 18 de marzo de 2023
13. Castro-Pastrana LI, Cerro-López M, Toledo-Wall ML, Gómez-Oliván LM, Saldívar-Santiago MD. Análisis de fármacos en aguas residuales de tres hospitales de la ciudad de Puebla, México. *Ingeniería del agua*. 2021 Jan 29;25(1):59.
14. ONU. Cómo los patógenos resistentes a los medicamentos presentes en el agua podrían desencadenar otra pandemia. 2022. https://eacnur.org/blog/una-ong-funcion-social-tc_alt45664n_o_pstn_o_pst/. Citado el 15 de marzo de 2023
15. España G, García S, Pérez RM. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD Informes Técnicos Ciemat Aplicaciones de la Cromatografía Líquida con Detector de Diodos y Fluorescencia al Análisis de Contaminantes Medioambientales. 1247.
16. Kamruzzaman M, Alam AM, Kim KM, Lee SH, Suh YS, Kim YH, *et al.* Enhanced luminescence of lanthanide complexes by silver nanoparticles for ciprofloxacin determination. *J Nanosci Nanotechnol*. 2012 Jul;12(7):6125–30.
17. Filik H, Hayvali M, Kilic E. Sequential spectrophotometric determination of paracetamol and p-aminophenol with 2,2'-(1,4-phenylenedivinylene) bis-8-hydroxyquinoline as a novel coupling reagent after microwave assisted hydrolysis. *Anal Chim Acta*. 2005 Apr 11;535(1–2):177–82.
18. Khalkho BR, Kurrey R, Deb MK, Shrivastava K, Thakur SS, Pervez S, *et al.* L-cysteine modified silver nanoparticles for selective and sensitive colorimetric detection of vitamin B1 in food and water samples. *Heliyon*. 2020 Feb 1;6(2).
19. Yin SN, Yao T, Wu TH, Zhang Y, Wang P. Novel metal nanoparticle-enhanced fluorescence for determination of trace amounts of fluoroquinolone in aqueous solutions. *Talanta*. 2017 Nov 1; 174:14–20.
20. Iranifam M, Khodaei S, Saadati M. Chemiluminescence reaction of graphene oxide – luminol – dissolved oxygen and its application for determination of isoniazid and paracetamol. *Microchemical Journal*. 2019 May 1; 146:850–5.
21. Vilela D, González MC, Escarpa A. Sensing colorimetric approaches based on gold and silver nanoparticles aggregation: Chemical creativity behind the assay. A review. Vol. 751, *Analytica Chimica Acta*. 2012. p. 24–43.
22. Real academia española. <https://www.rae.es/>. Citado el 13 de marzo de 2023.
23. Liu J, Cao Z, Lu Y. Functional nucleic acid sensors. *Chem Rev*. 2009 May 13;109(5):1948–98. Doi: 10.1021/cr030183i

24. Skoog DA; Holler FJ. Principios de analisis instrumental. Vol. 1, Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015. 2007.
25. Araceli M, Rodolfo Soberón J, Alejandro Sampietro D, Amelia Vattuone M. CROMATOGRAFÍA: CONCEPTOS Y APLICACIONES. Revista Arakuku. 2010;1(2):1–6. Available from: www.csnat.unt.edu.ar/academica/publicaciones/revista-arakuku
26. Natasha Telleria. Electroquímica y sus aplicaciones en la Química Analítica. Electroquímica y sus aplicaciones en la Química Analítica. 2021.
27. Parga B, Vázquez A, Ruiz-Gómez MA, Rodríguez-González V, Obregón S. Enhancing fluorescence sensing of metal species by g-C₃N₄ prepared by co-polymerization of melamine and urea precursors. Materials Science and Engineering: B. 2023 Jul; 293:116493.
28. Na Kim H, Xiu Ren W, Seung Kim J, Yoon J. Fluorescent and colorimetric sensors for detection of lead, cadmium, and mercury ions. Chem Soc Rev. 2012 Mar 23;41(8):3210–44.
29. Kaur B, Kaur N, Kumar S. Colorimetric metal ion sensors – A comprehensive review of the years 2011–2016. Vol. 358, Coordination Chemistry Reviews. Elsevier B.V.; 2018. p. 13–69.
30. Vilela D, González MC, Escarpa A. Sensing colorimetric approaches based on gold and silver nanoparticles aggregation: Chemical creativity behind the assay. A review. Vol. 751, Analytica Chimica Acta. 2012. p. 24–43.
31. Jung HS, Verwilt P, Kim WY, Kim JS. Fluorescent and colorimetric sensors for the detection of humidity or water content. Vol. 45, Chemical Society Reviews. Royal Society of Chemistry; 2016. p. 1242–56.
32. Ma Y, Li Y, Ma K, Wang Z. Optical colorimetric sensor arrays for chemical and biological analysis. Vol. 61, Science China Chemistry. Science in China Press; 2018. p. 643–55.
33. Priyadarshini E, Pradhan N. Gold nanoparticles as efficient sensors in colorimetric detection of toxic metal ions: A review. Vol. 238, Sensors and Actuators, B: Chemical. Elsevier B.V.; 2017. p. 888–902.
34. Liu B, Zhuang J, Wei G. Recent advances in the design of colorimetric sensors for environmental monitoring. Vol. 7, Environmental Science: Nano. Royal Society of Chemistry; 2020. p. 2195–213.
35. Mayer KM, Hafner JH. Localized surface plasmon resonance sensors. Chem Rev. 2011 ;111(6) :3828–57.
36. Loiseau A, Zhang L, Hu D, Salmain M, Mazouzi Y, Flack R, *et al.* Core-Shell Gold/Silver Nanoparticles for Localized Surface Plasmon Resonance-Based Naked-Eye Toxin Biosensing. ACS Appl Mater Interfaces. 2019 Dec 18;11(50):46462–71.

37. Cheng C, Chen HY, Wu CS, Meena JS, Simon T, Ko FH. A highly sensitive and selective cyanide detection using a gold nanoparticle-based dual fluorescence-colorimetric sensor with a wide concentration range. *Sens Actuators B Chem.* 2016 May 1; 227:283–90.
38. Mao J, Lu Y, Chang N, Yang J, Zhang S, Liu Y. Multidimensional colorimetric sensor array for discrimination of proteins. *Biosens Bioelectron.* 2016 Dec 15; 86:56–61.
39. Jongjinakool S, Palasak K, Bousod N, Teepoo S. Gold nanoparticles-based colorimetric sensor for cysteine detection. In: *Energy Procedia.* Elsevier Ltd; 2014. p. 10–8.
40. Inamuddin, Kanchi S. One-pot biosynthesis of silver nanoparticle using *Colocasia esculenta* extract: Colorimetric detection of melamine in biological samples. *J Photochem Photobiol A Chem.* 2020;391(December 2019):112310. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.112310>
41. Kumar N, Kumar H, Mann B, Seth R. Colorimetric determination of melamine in milk using unmodified silver nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2016; 156:89–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2015.11.028>
42. Pryshchepa O, Pomastowski P, Buszewski B. Silver nanoparticles: Synthesis, investigation techniques, and properties. Vol. 284, *Advances in Colloid and Interface Science.* Elsevier B.V.; 2020.
43. Dong H, Wu Z, Gao Y, El-Shafei A, Jiao B, Dai Y, *et al.* A nanostructure-based counter electrode for dye-sensitized solar cells by assembly of silver nanoparticles. Vol. 15, *Organic Electronics.* Elsevier B.V.; 2014. p. 1641–9.
44. Curva LA, Kuznets DE, Zilio MI. Universidad Nacional Del Sur Tesis De Doctor En Economía. 2010.
45. Jouyban A, Rahimpour E. Optical sensors based on silver nanoparticles for determination of pharmaceuticals: An overview of advances in the last decade. Vol. 217, *Talanta.* Elsevier B.V.; 2020.
46. Numan RS, Abdoon FM. Utility of silver nanoparticles as coloring sensor for determination of levofloxacin in its pure form and pharmaceutical formulations using spectrophotometric technique. In: *AIP Conference Proceedings.* American Institute of Physics Inc.; 2020.
47. Gan S, Shi X, Zhu X, Wu C, Li Z, Han T, *et al.* Rapid Dynamic Determination of Cetirizine Dihydrochloride in Urine Using Surface Enhanced Raman Scattering with Silver Colloids. *Anal Lett.* 2018 May 24;51(8):1163–75.
48. Ali MFB, Marzouq MA, Salman BI, Hussein SA. Utility of surface plasmon resonance response of silver nanoparticles for assay of Teicoplanin in human plasma using spectrofluorimetric technique. *Microchemical Journal.* 2019 May 1; 146:187–91.

49. Wang L, Tang Y. Determination of dipyridamole using TCPO-H₂O₂ chemiluminescence in the presence of silver nanoparticles. *Luminescence*. 2011 nov;26(6):703–9.
50. Fernando Gómez Villarraga. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS Y SUS APLICACIONES. p. 1–11. https://innovacionyciencia.com/documentos/nanoparticulas_metalicas_y_sus_aplicaciones.pdf
51. Slepíčka P, Kasálková NS, Siegel J, Kolská Z, Švorčík V. Methods of gold and silver nanoparticles preparation. Vol. 13, *Materials*. MDPI; 2020.
52. Mafuné F, Kohno JY, Takeda Y, Kondow T, Sawabe H. Formation and size control of silver nanoparticles by laser ablation in aqueous solution. *Journal of Physical Chemistry B*. 2000 Oct 5;104(39):9111–7.
53. Khodashenas B, Ghorbani HR. Synthesis of silver nanoparticles with different shapes. Vol. 12, *Arabian Journal of Chemistry*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1823–38.
54. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
55. UV/VIS/IR SPECTROSCOPY ANALYSIS OF NANOPARTICLES. 2012. <http://50.87.149.212/sites/default/files/nanoComposix%20Guidelines%20for%20UV-vis%20Analysis.pdf>
56. Minerva Sánchez Moreno. NANOPARTÍCULAS DE PLATA: PREPARACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y PROPIEDADES CON APLICACIÓN EN INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS. UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA; 2017.
57. Bhui DK, Bar H, Sarkar P, Sahoo GP, De SP, Misra A. Synthesis and UV-vis spectroscopic study of silver nanoparticles in aqueous SDS solution. *J Mol Liq*. 2009 Mar 15;145(1):33–7.
58. Dudkiewicz A, Tiede K, Loeschner K, Jensen LHS, Jensen E, Wierzbicki R, *et al.* Characterization of nanomaterials in food by electron microscopy. Vol. 30, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. 2011. p. 28–43.
59. Liu JF, Yu SJ, Yin YG, Chao JB. Methods for separation, identification, characterization and quantification of silver nanoparticles. Vol. 33, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. 2012. p. 95–106.
60. Terenteva EA, Apyari V., Kochuk E v., Dimitrenko SG, Zolotov YA. Use of silver nanoparticles in spectrophotometry. Vol. 72, *Journal of Analytical Chemistry*. Maik Nauka Publishing / Springer SBM; 2017. p. 1138–54.
61. Khodaveisi J, Dadfarnia S, Haji Shabani AM, Rohani Moghadam M, Hormozi-Nezhad MR. Artificial neural network assisted kinetic

spectrophotometric technique for simultaneous determination of paracetamol and p-aminophenol in pharmaceutical samples using localized surface plasmon resonance band of silver nanoparticles. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015 Mar 5; 138:474–80.

62. Derayea SM, Omar MA, Hammad MA, Hassan YF. Application of surface plasmon resonance of citrate capped silver nanoparticles for the selective determination of some fluoroquinolone drugs. *J Appl Pharm Sci.* 2017;7(2):016–24.
63. Agnihotri S, Mukherji S, Mukherji S. Size-controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5-100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy. *RSC Adv.* 2014; (4) (8): 3974–83.
64. Cepriá G, Pardo J, López A, Peña E, Castillo JR. Selectivity of silver nanoparticle sensors: Discrimination between silver nanoparticles and Ag⁺. *Sens Actuators B Chem.* 2016 Jul 1; 230:25–30.